

Nosologia della sindrome di Gilbert

Patologia benigna e dalla sintomatologia sfumata, la sindrome di Gilbert è una comune causa di iperbilirubinemia. Attenzione va posta nella prescrizione di alcuni farmaci

La sindrome di Gilbert è un disturbo congenito del metabolismo della bilirubina, con incremento lieve della bilirubinemia non coniugata, a carattere cronico persistente o intermittente. L'anomalia ereditaria, a carattere autosomico dominante a penetranza incompleta (omozigosi dell'elemento TATAA della regione promotrice del gene dell'UDP Sglucuroniltransferasi), è provocata dalla ridotta capacità della proteina epatica ligandina di legare la bilirubina non coniugata e di trattenerla all'interno dell'epatocita per trasportarla all'enzima coniugante, l'UDP-glucuroniltransferasi. Da ciò deriva che la bilirubina rimane in parte in circolo, senza essere espulsa.

La sindrome, descritta per la prima volta nel 1901 da Gilbert e Lereboullet, colpisce la popolazione con una frequenza che va dal 3% al 7%, prima dei 25 anni di età, forse a causa dell'inibizione della glucuronazione della bilirubina da parte degli ormoni steroidei endogeni, con un rapporto maschi-femmine di 2:1.

Il livello di bilirubinemia nella sindrome raggiunge 1.3-3 mg/dl e raramente supera 5 mg/dl. Una caratteristica spesso presente è una lieve riduzione dell'emivita dei globuli rossi. Siccome per la comparsa dell'ittero sono necessari livelli di bilirubinemia >2.5 mg/dl, solo una parte di questi pazienti viene diagnosticata in corso di uno screening, dopo una donazione di sangue o durante analisi estemporanee di controllo.

Sintomi e diagnosi

La sintomatologia è sfumata e comprende: dolori addominali, astenia e malessere generale, anche se si ritiene che tali sintomi non siano in rapporto diretto con l'iperbilirubinemia, ma rappresentino piuttosto manifesta-

zioni ansiose. Tuttavia essi possono avere una genesi multifattoriale, in cui un ruolo importante è sostenuto, con tutta probabilità, dall'ansia.

L'esame obiettivo è di solito nei limiti della norma, ma alcune condizioni (digiuno prolungato, disidratazione, stress, nelle donne il ciclo mestruale, febbre, ingestione di alcolici, interventi chirurgici, sforzi eccessivi) possono determinare un aumento della bilirubinemia con comparsa di ittero o anche semplicemente subittero sclerale. Generalmente al primo riscontro di laboratorio la bilirubinemia non supera 3 mg/dl, in seguito i valori possono variare tra 1.5 e 3 mg/dl, conferendo così alla sindrome di Gilbert una caratteristica oscillazione.

Per porre la diagnosi, dopo aver constatato l'aumento della bilirubinemia indiretta, occorrono un'attenta visita medica, un'accurata anamnesi che comprenda quella famigliare e la prescrizione di analisi di laboratorio quali - a parte la bilirubinemia totale e frazionata - emocromo, reticolociti, transaminasi, gamma-GT, fosfatasi alcalina, esame delle urine e acidi biliari sierici.

Si invita il paziente a consumare una dieta alipidica e con meno di 400 calorie in 24-48 ore e si rimisura la bilirubinemia. I pazienti con sindrome di Gilbert evidenziano un aumento di bilirubinemia di circa 1.5 mg/dl.

La diagnosi differenziale va posta con le epatiti e l'emolisi.

La sindrome di Gilbert si differenzia dall'epatite per la normalità dei test epatici, l'aumento della bilirubina non coniugata e l'assenza di pigmenti biliari nelle urine, dall'emolisi, invece, per l'assenza di anemia e reticolociti.

Se dunque tutte le analisi risultano nella norma, tranne la bilirubinemia totale e non coniugata, si può monitorare il paziente 2 o 3 volte nel corso di un anno, insieme alla misurazione post-prandiale degli acidi biliari sierici,

e, se il dato è confermato in assenza di altre alterazioni epatiche e reticolocitosi, si può ragionevolmente porre diagnosi di sindrome di Gilbert. La prognosi è del tutto favorevole *quoad valetudinem* e *quoad vitam* e i pazienti conducono una vita uguale al resto della popolazione. Addirittura alcuni studi hanno ipotizzato che gli aumentati livelli cronici di bilirubinemia possano essere associati a una minore incidenza di forme tumorali. Esiste una debole associazione col rallentamento del processo di indurimento delle arterie, probabilmente a causa dell'effetto antiossidante della bilirubina. Inoltre altri studi hanno rilevato eccellenti risultati prognostici in pazienti sottoposti a trapianto di fegato appartenuto a donatori affetti da sindrome di Gilbert.

Terapia

Non esiste una terapia specifica per i pazienti affetti da sindrome di Gilbert. Essi devono essere accuratamente informati del carattere benigno dell'affezione e che l'aumento della bilirubinemia non comporta un aumento della morbilità. La dieta deve essere normale e non sono necessarie restrizioni dell'attività fisica.

Il medico di famiglia deve porre particolare attenzione nella prescrizione di alcuni farmaci che determinano un aumento della bilirubina, tra cui il paracetamolo, le cui dosi vanno scrupolosamente rispettate essendo questi pazienti più suscettibili ai suoi effetti collaterali. L'uso del fenobarbital e dei corticosteroidi per abbassare l'iperbilirubinemia non coniugata non è indicato, perché sarebbe sfavorevole il rapporto danno-beneficio.

Bibliografia disponibile online
www.passonieditore.it - www.aimef.org

BIBLIOGRAFIA

- Avino P, De Lisio V, Grassi M et al. Influence of air pollution on chronic obstructive respiratory diseases: comparison between city (Rome) and hillcountry environments and climates. *Ann Chim* 2004; 94: 629-35.
- Atkinson WR. Acute effects of air pollution on admissions: reanalysis of APHEA 2 (Air Pollution and Health: a European Approach). *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1257-58.
- Biggieri A, Bellini P, Terracini B. Metanalisi italiana degli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico. *MISA 1996-2002. Epidemiol Prev* 2004; 28: 1-100.
- Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. Part I. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 3-50.
- Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. Part II. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 477-98.
- Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008; 371: 1364-74.
- Dockery DW, Pope CA III. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Public Health* 1994; 15: 107-32.
- Frostad A, Søyseth V, Andersen A et al. Respiratory symptoms as predictors of all-cause mortality in an urban community: a 30-year follow-up. *J Intern Med* 2006; 259: 520-9.
- Guimaraes ET, Macchione M, Lobo DJ et al. Evaluation of the mutagenic potential of urban air pollution in Sao Paulo, Southeastern Brazil, using the *Tradescantia* stamen-hair assay. *Environ Toxicol* 2004; 19: 578-84.
- Katsouyanni K, Touloumi G, Spix C et al. Short-term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: results from time series data from the APHEA project. *Air Pollution and Health: a European approach. BMJ* 1997; 314: 1658-63.
- Lagorio S, Forastiere F, Pistelli R et al. Air pollution and cardiac and respiratory function in a panel of patients. *Ann Ist Super Sanità* 2003; 39: 395-404.
- Leuenberger P, Kunzli N, Ackermann-Liebrich U. Swiss study on air pollution and lung diseases in adults. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 150-61.
- McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2348-58.
- Pope CA III, Burnett RT. Lung cancer cardiopulmonary mortality and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002; 287: 1132-41.
- Pope CA III, Thun MJ, Namboodiri MM et al. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 669-74.
- WHO. Air Quality Guidelines 2005. www.who.int