

UDK 616.36-008.8:612.357

ISSN 035-2899, 38(2013) br.2 p.100-103

## ŽILBEROV SINDROM KOD PACIJENTA ŠKOLSKOG UZRASTA, PRIKAZ SLUČAJA

### GILBERT'S SYNDROME IN SCHOOLCHILDREN, A CASE REPORT

*Dragana Mitrović (1), Rajko Zdravković (2), Jovica Đorđević (1), Danijela Ćirić (4), Emilio Miletić (3), Miloš Bogoslović (5), Mladenović Miljana (6), Nataša Milović (1), Aneta Živulović (3), Ana Zlatković (1)*

(1) SLUŽBA ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU PREDŠKOLSKE I ŠKOLSKE DECE SA MEDICINOM SPORTA I SAVETOVALIŠTEM ZA MLADE, ZDRAVSTVENI CENTAR KNJAŽEVAC, (2) IZABRANI LJEKAR ZA DJECU, DOM ZDRAVLJA BAR, (3) SLUŽBA HITNE MEDICINSKE POMOĆI, ZDRAVSTVENI CENTAR KNJAŽEVAC, (4) DOM ZDRAVLJA ZAJEČAR, SLUŽBA ZA ZAŠTITU ZDRAVLJA DECE I OMLADINE, (5) DOM ZDRAVLJA DOLJEVAC, (6) MEDICINSKI FAULTET U NIŠU

**Sažetak:** Žilberov sindrom predstavlja nasledni oblik nekonjugovane hiperbilirubinemije. Uzrok hiperbilirubinemije je smanjena aktivnost enzima glukuronoziltransferaze (bilirubin-uridin-difosfat-glukuronoziltransferaza, B-UGT), koji konjuguje bilirubin i još neke molekule. Žilberov sindrom se nasleđuje autozomno dominantno. Pored detaljnog pregleda pacijenta, laboratorijske analize, test gladovanja i fenobarbitonski test potvrđuju dijagnozu. U radu je prikazan pacijent, R. N., uzrasta 18 godina, sa kliničkom slikom bola u stomaku i krvarenjem u stolici i žutom prebojenošću kože i sluzokoža. Laboratorijsko ispitivanje krvi je pokazalo povišene vrednosti ukupnog bilirubina, normalne vrednosti transaminaza, normalne vrednosti kompletne krvne slike, dok su urobilinogen i bilirubin u urinu bili negativni. Pacijent je gubio na telesnoj težini zbog smanjenog apetita i smanjenog unosa hrane iz straha da ne isprovocira bolove u stomaku. Ultrazvučni nalaz gornjeg abdomena je bio uredan. Povišene vrednosti bilirubina, abdominalni bol, rektoragija i ikterus su perzistirali u periodu od novembra 2012., kada se prvi put javio na pregled, do januara 2013., kada je pregledan na Dečijoj internoj klinici u Nišu; za to vreme vrednosti transaminaza i kompletne krvne slike bili uredni. U toku hospitalizacije na Klinici za interne bolesti u Nišu potvrđen je Žilberov sindrom fenobarbitonskim testom i testom gladovanja koji su bili pozitivni. Veoma je bitno da se bolest pravovremeno prepozna. Da li će pacijent biti izolovan i poslat na infektivno odeljenje, ili će terapija biti supstituciona, imunska ili operativna, zavisi od diferencijalne dijagnoze. U diferencijalnoj dijagnozi ikterusnog sindroma, kojim se manifestuje Žilberov sindrom, treba isključiti holecistit, hepatit, hemolitičku anemiju, primarne karcinome digestivnog trakta, metastaze u jetri, poremećaj metabolizma bilirubina.

**Ključne reči:** hiperbilirubinemija, sindrom, dijagnoza

**Summary:** Gilbert's syndrome is a hereditary form of unconjugated hyperbilirubinemia. The cause of hyperbilirubinemia is a reduced activity of the enzyme glucuronosyltransferase (bilirubin uridine-diphosphate-glucuronosyltransferase - B-UGT), which conjugates bilirubin and some other molecules. Gilbert's syndrome is autosomal-dominant inherited. In addition to a thorough examination of a patient, laboratory analysis and fasting and phenobarbital tests confirm the diagnosis. This paper describes a patient, RN, aged 18. He had stomach-ache and bleeding in the stools and yellow skin and mucous membranes. Laboratory testing showed elevated levels of total bilirubin, normal values of transaminases, and normal complete blood count, while urobilinogen and bilirubin in urine were negative. The patient was losing body weight due to reduced appetite and food consumption, being afraid to cause stomach-ache. The ultrasound of the upper abdomen was normal. During the period of November 2012, when the patient first came for a check, to January 2013, when examined at the Pediatric Internal Clinique Niš, the patient had elevated bilirubin, abdominal pain, rectorrhagia and jaundice, while at the same time the values of transaminases and complete blood count were within the ranges. During hospitalisation at the Clinique of Internal Medicine in Niš, Gilbert's syndrome was confirmed by means of phenobarbital and fasting tests which were both positive. It is of vital importance to identify the disease in due time. Differential diagnosis will determine whether the patient will be isolated and sent to an infectious department, or whether the therapy will be a substitution, immune or surgical one. Cholecistitis, hepatitis, hemolytic anemia, primary cancers of the digestive tract, liver metastases and disorder of bilirubin metabolism must be excluded in the differential diagnosis of jaundice syndrome by means of which Gilbert's syndrome is manifested.

**Keywords:** hyperbilirubinemia, syndrome, diagnosis

**Adresa autora:** Dragana Mitrović, Služba za zdravstvenu zaštitu predškolske i školske dece sa medicinom sporta i savetovalištem za mlade, Zdravstveni centar Knjaževac, Vidovdanska 50, 19350 Knjaževac. Srbija;

E-mail: [draganamitrovic1981@gmail.com](mailto:draganamitrovic1981@gmail.com)

Rad primljen: 31. 3. 2013. Rad prihvaćen: 14. 7. 2013. Elektronska verzija objavljena: 30. 10. 2013.

[www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)

### UVOD

Žilberov sindrom je najčešći oblik hereditarne hiperbilirubinemije. Sreće se u 2-7% opse populacije [1]. Uzrok hiperbilirubinemije je smanjena aktivnost enzima glukuronoziltransferaze (bilirubin-uridin-difosfat-glukuronoziltransferaza, B-UGT), koji konjuguje bilirubin i još neke molekule. Žilberov sindrom se nasleđuje autozomno dominantno [2].

Žilberov sindrom se najčešće javlja u osoba muškog pola i po prvi put se manifestuje u detinjstvu ili ranoj adolescenciji [1,3]. Bilirubinemija se registruje bilo u fazi skoka bilirubina sa pojavom žute prebojenosti kože i sluzokoža (ikterus), bilo slučajno u toku sistematskih pregleda [4]. Ikterus se pojačava tokom infekcija, fizičkog zamaranja i gladovanja, emotivnog stresa, konzumiranja alkohola, medikamentozne terapije, operativnih zahvata, trudnoće i promene spoljašnje temperature [3]. Najčešći simptomi su: bol pod desnim rebarnim lukom, muka, gađenje, povraćanje, gubitak apetita, nadimanje, proliv ili zatvor. Javljaju se i psihički i vegetativni simptomi: depresija, razdražljivost, nervoza, nesposobnost koncentracije, strah, preuveličavanje subjektivnih tegoba, glavobolja, znojenje, lupanje srca i nesanica. Ikterus je ređe kožni, najčešće sluzokožni. Ponekad se registruje uvećanje jetre i slezine (hepatosplenomegalija) [2,3].

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, kliničke slike, laboratorijskih nalaza, fenobarbitonskog i testa gladovanja [1,3].

Žilberov sindrom ne zahteva lečenje, ali se u cilju prevencije savetuje adekvatna ishrana i izbegavanje provokativnih faktora [2].

Prikazan je pacijent školskog uzrasta sa Žilberovim sindromom, pri čemu su korišćeni podaci iz zdravstvenog kartona pacijenta uz specijalističke izveštaje i otpusnu listu.

### ŽILBEROV SINDROM KOD PACIJENTA ŠKOLSKOG UZRASTA, PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent R. N., uzrasta 18 godina, javio se u toku novembra meseca 2012. lekaru u Školskom dispanzeru u Pirotu, sa kliničkom slikom bola u stomaku, krvarenjem u stolici i žutom prebojenošću kože i sluzokoža. Tegobe su počele dve nedelje pre toga. Pacijent je upućen hirurgu Opšte bolnice u Pirotu na čiji predlog je urađeno laboratorijsko ispitivanje krvi koje je pokazalo povišene vrednosti ukupnog bilirubina, normalne vrednosti transaminaza i normalne vrednosti kompletne krvne slike.

Sa izveštajem hirurga iz Opšte bolnice u Pirotu sa uputnim dijagnozama: Obesitas, Noduli haemorrhoidales, Pruritus ani, Rectorrhagio pacijent

se javio lekaru u Školskom dispanzeru u Knjaževcu, početkom decembra 2012. Tu je naveo da ima i dalje bolove u stomaku, krv u stolici, mučninu i da gubi na težini. Bolovi u stomaku su bili svakodnevni, praćeni su mučninom. R. N. je za tri nedelje izgubio na težini 3-4kg. Krv u stolici se svakodnevno javljala, u tragovima, svetlocrvene boje. Pacijent je bio svestan, orjentisan, eupnoičan, eukardičan, normotenzivan, sa normalnim nalazom na plućima i srcu. Abdomen je bio palpatorno mek i bolno osetljiv ispod desnog i levog rebarnog luka. Jetra i slezina se nisu palpabili. Renalna sukusija je bila negativna.

Posle pregleda u Školskom dispanzeru u Knjaževcu, poslat je u knjaževačku laboratoriju i hirurgu knjaževačke Opšte bolnice sa uputnim dijagnozama: Colicae abdominalis, Rectorrhagio, Hiperbilirubinemia. Laboratorijski nalaz je pokazivao povišene vrednosti ukupnog bilirubina, dok su vrednosti transaminaza bile u granicama normale, kao i kompletna krvna slika.

Na predlog hirurga u Knjaževcu odrađen je ultrazvučni pregled abdomena (10.12.2012.: eho nalaz gornjeg abdomena je uredan). Palpatorni nalaz i rektalni tuše su tom prilikom bili uredni. Hirurg, po uvidu u tražene nalaze, daje savet za dalje kontrole po potrebi, bez indikovanja dalje dijagnostike i terapije, sa završnom dijagnozama: Colicae abdominalis, Hiperbilirubinemia, Noduli haemorrhoidales.

Međutim, sutradan je opet na insistiranje lekara iz školskog dispanzera ponovljeno laboratorijsko ispitivanje. Vrednosti ukupnog bilirubina su bile povećane, vrednosti transaminaza u granicama normale, urobilinogen i bilirubin u urinu su bili negativni. Bol u abdomenu, žuta prebojenost kože i sluzokoža i povećana vrednost bilirubina su perzistirali.

Posle ovih ispitivanja, pacijent je upućen na Dečiju internu kliniku u Nišu, na odeljenje gastroenterologije, radi utvrđivanja uzroka perzistentnih gastrointestinalnih tegoba i hiperbilirubinemije.

Dečiji gastroenterolog je posumnjao na Žilberov sindrom, ali je zbog starosti pacijenta, on upućen na Internu kliniku adultnom gastroenterologu gde je bio hospitalizovan u toku januara 2013. Ukupni i nekonjugovani bilirubin su i tada bili povišeni, transaminaze u granicama normale, laktatdehidrogenaza u granicama normale 283,7 [90-340], fenobarbitonski i test gladovanja su bili pozitivni. Rađen je ultrazvučni pregled abdomena (jetra i slezina urednog oblika, veličine, ehogenosti, prisutni su mikroliti u žučnoj kesi, nalaz na bubrezima uredan). U toku rektoskopije, na 19cm rektoskop nailazi na fekalije. Analni kanal je ispunjen

promenama koje odgovaraju hemoroidalnim čvorićima koji lako krvare. Rektalni tuše nije pokazivao značajan nalaz. Opušten je na kućno lečenje sa dijagnozama: Žilberov sindrom, Noduli haemoroidales uz antihemoroidalnu terapiju, uz savet o fizičkom nenaprezanju i pravilnoj ishrani

(potrebno je jesti hranu koja sadrži dosta celuloznih vlakana: jabuke, breskve, tikvice, kupus, grašak, mekinje i piti 2l tečnosti dnevno-voda, bistre supe). U Tabeli br.1 je dat prikaz vrednosti laboratorijskih rezultata rađenih u Pirotu, Knjaževcu i Nišu.

Tabela 1: Prikaz laboratorijskih rezultata kod pacijenta opisanog u radu, koji su rađeni u Pirotu, Knjaževcu i Nišu

Referentne vrednosti laboratorijskih analiza	PIROT novembar 2012.	KNJAŽEVAC 10.12.2012.	KNJAŽEVAC 11.12.2012.	NIŠ januar 2013.
Ukupni bilirubin [5,0-21,0 umol/L]	38,8 umol/L	23,3 umol/L	21,2 umol/L	30,3 umol/L
Le [3,4-9,7 x10 <sup>9</sup> /L]	7,6 x10 <sup>9</sup> /L	8,6x10 <sup>9</sup> /L	7,3 x10 <sup>9</sup> /L	7,1 x10 <sup>9</sup> /L
Er [4,34-5,72 x10 <sup>12</sup> /L]	4,89 x10 <sup>12</sup> /L	4,78 x10 <sup>12</sup> /L	5,25 x10 <sup>12</sup> /L	5,01 x10 <sup>12</sup> /L
Tr [158-424 x10 <sup>9</sup> /L]	234 x10 <sup>9</sup> /L	227 x10 <sup>9</sup> /L	282 x10 <sup>9</sup> /L	272 x10 <sup>9</sup> /L
Hb [138-175 g/L]	155 g/L	158 g/L	158 g/L	142 g/L
AST [0-40 U/L]	23 U/L	18 U/L	16 U/L	16 U/L
ALT [0-40 U/L]	18 U/L	20 U/L	16 U/L	19 U/L

Majka pacijenta se potom javila pedijatru se sa otpusnom listom. Navodila je da se pacijent sada oseća dobro. Gastroenterolog je uputio pacijenta da se javi na kontrolu za mesec dana sa novim laboratorijskim analizama.

#### DISKUSIJA

Svakog pacijenta sa bolom u stomaku, žutom prebojenošću kože i sluzokoža, gubitkom na težini i krvarenjem iz digestivnog trakta treba ozbiljno shvatiti.

Veliki je značaj kliničkog pregleda pacijenta (dobro uzeta anamneza, inspekcija pacijenta kojom verifikujemo žutu prebojenost kože i sluzokoža, palpacija kojom utvrđujemo stanje i osetljivost abdominalnih organa, eventualnu palpabilnost masa u abdomenu). Pacijent prikazan u radu imao je, pored bolova u stomaku i žute prebojenosti kože i sluzokoža, i krv u stolici. Krv u stolici uz žutu prebojenost koža i sluzokoža može ukazivati i na primarni karcinom u digestivnom traktu sa metastazom u jetri, ali takođe i izolovane simptome digestivnog trakta, poremećaj kaogubilnosti krvi. Rektalni tuše kod prikazanog pacijenta ukazao je na hemoroidalne promene koje su uzrokovale krv u stolici prilikom akta defekacije. Ultrazvučnim pregledom u Domu zdravlja u Knjaževcu diferencijalno dijagnostički isključene su tumorozne promene na nivou abdomena.

Klinički je značajno i određivanje koncentracija nekonjugovanog i konjugovanog bilirubina kada je prisutna žuta prebojenost kože i sluzokoža (ikterus) kod pacijenta.

Prema frakciji bilirubina koja je povišena u plazmi razlikuju se:

- nekonjugovane hiperbilirubinemije – kada se povećava produkcija bilirubina (hemoliza, smanjena ekskrecija iz jetre); obično se javlja kod teških oboljenja jetre (fulminantni hepatitis, poslednji stadijum ciroze), kod poremećaja enzima koji utiču na metabolizam bilirubina (Žilberov sindrom, Crigler-Najjarov sindrom);
- konjugovane hiperbilirubinemije – javljaju se kod funkcionalnih ili mehaničkih poremećaja ekskrecije bilirubina iz hepatocita; obično se javljaju kod akutnog hepatitisa i holestaze.

Ako je koncentracija bilirubina povišena, a ostali testovi jetre normalni (vrednosti transaminaza, što je kod pacijenta prikazanog u radu bio slučaj), može se zaključiti da je povećana frakcija nekonjugovanog bilirubina, a izostanak bilirubina u urinu ovo i potvrđuje. Pacijent prikazan u radu imao je normalne vrednosti bilirubina i urobilina u urinu. Ta laboratorijska analiza je odrađena da bi se izdiferencirala stanja koja su prećena povećanjem bilirubina u serumu i urobilina u urinu (hemoliza ili oporavak od hepatitisa ili opstrukcije), zatim stanja koja su praćena

povećanjem bilirubina u serumu i bilirubina u urinu (ubrzani klirens bilirubina, urođeni defekt ekskrecije bilirubina, sepsa i druge akutne bolesti) [5,6].

Simptomatologija Žilberovog sindroma je nespecifična i za postavljanje dijagnoze, te je neophodno načiniti dodatne laboratorijske analize.

Serumska laktat dehidrogenaza (LDH) je povećana je u slučaju hemolize (raspadanje eritrocita), a normalna je kod osoba sa Žilberovim sindromom, što pomaže da se razlikuju ove dve stvari. Dijagnoza se potvrđuje nalazom nekonjugovane hiperbilirubinemije (povećan nivo nekonjugovanog bilirubina u krvi), bez drugih abnormalnosti (testovi funkcija jetre su obično potpuno normalni). Kod pacijenta prikazanog u radu nivo nekonjugovanog i ukupnog bilirubina je bio povišen, a vrednosti transaminaza i laktatdehidrogenaze u referentnim vrednostima.

Za definitivno potvrđivanje dijagnoze vrše se specijalizovani testovi poput testa gladovanja, testa sa nikotinskom kiselinom i fenobarbitonom. Pojedini lekovi pokazuju duže zadržavanje u plazmi kod Žilberovog sindroma [7,8,9].

Test gladovanja: U roku od 48h od početka testa gladovanja, dolazi do 2-3 skoka nekonjugovanog bilirubina u plazmi, koji se vraća na normalan nivo u roku od 24h nakon obnavljanja normalne ishrane. Iako do rasta nekonjugovanog bilirubina dolazi i kod bolesnika sa hemolitičkom bolešću, taj rast je manji nego kod Žilberovog sindroma. Tu upoređujemo diferencijalno dijagnostičku vrednost kompletne krvne slike koja je normalna kod Žilberovog sindroma za razliku od hemolitičke bolesti [10,11].

Fenobarbitonski test: Kako je deo enzimske aktivnosti sačuvan, davanjem fenobarbitona dolazi do pada ili normalizacije bilirubina kod Žilberovog sindroma, dok se kod Crigler-Najjarovog sindroma (nasledna nekonjugovana hiperbilirubinemija) ne normalizuje nivo bilirubina, jer je tu potpuno odsutna enzimski aktivnost. Na taj način ova dva sindroma sa povećanjem nekonjugovanog bilirubina možemo da razlikujemo [9]. Pacijentu prikazanom u radu je posle svih ispitivanja potvrđen Žilberov sindrom na Internoj klinici u Nišu, jer su fenobarbitonski i test gladovanja bili pozitivni. Test sa nikotinskom kiselinom nije rađen (intravenskim davanjem 50mg nikotinske kiseline u roku od 3 sata dolazi do skoka nekonjugovanog bilirubina tri puta kod Žilberovog sindroma [9,10,11]).

Danas biopsija jetre kod postavljenja dijagnoze Žilberovog sindroma nije indikovana, jer je histološki nalaz uredan, osim ponekad kod retkog nalaza lipofuscina [7]. Neki su negirali postojanje

sindroma, uzimajući da je umerena hiperbilirubinemija ekstremna ekspresija normalnog. Međutim, od kada je dostupna molekularna analiza, neretko su pacijenti bili podvrgavani opsežnim istraživanjima, s obzirom na to da je diferencijalna dijagnoza nekonjugovane hiperbilirubinemije vrlo široka. Ranije, kada nije postojao potvrdni dijagnostički test, ona se postavljala isključivanjem. Dijagnozu je potvrđivao podatak o zahvaćenim članovima porodice.

#### ZAKLJUČAK

Kod Žilberovog sindroma veoma je bitno da se bolest pravovremeno prepozna. Da li će pacijent biti izolovan i poslat na infektivno odeljenje, ili će terapija biti supstituciona, imunska ili operativna zavisi od diferencijalne dijagnoze.

U diferencijalnoj dijagnozi ikterusnog sindroma kojim se manifestuje Žilberov sindrom, treba isključiti holecistit, hepatit, hemolitičku anemiju, primarne karcinome digestivnog trakta, metastaze u jetri, poremećaj metabolizma bilirubina, a posle kliničkog pregleda, laboratorijskih analiza i potvrdnih testova (fenobarbitonski test, test gladovanja) da bi se sprovela odgovarajuća terapija zavisno od dijagnoze.

#### LITERATURA

1. Radlović N, Leković Z, Mladenović M, Ristić D, Radlović V, Lekić V, et al. Gilbert's syndrome in children – our experience. *Srp Arh Celok Lek*. 2007; 135(56):317-20.
2. Mardešić D. Pedijatrija. Sedmo dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2003.
3. Vukašinić N. Gilbertov sindrom. Available from: <http://www.stetoskop.info/Gilbertov-sindrom-977-s2-sickness.htm>. 2013.
4. Radlović N, Ristić D, Brdar R, Janić N, Leković Z, Janić D, et al. Udruženost hereditarne eliptocitoze i Žilbertovog sindroma kao uzrok bilijarne kalkuloze: prikaz slučaja. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139(5-6):386-389.
5. Mesihović Dinarević S. Pedijatrija za studente medicine. Sarajevo: SaVart; 2005.
6. Topić A. Ispitivanje funkcije jetre. Available from: [supa.pharmacy.bg.ac.rs/assets/12797](http://supa.pharmacy.bg.ac.rs/assets/12797). 25.02.2011.
7. Chowdhury JR, Wolkoff WA, Chowdhury RN, Arias MI. Hereditary jaundice and disorders of bilirubin metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic bases of inherited disease*. New York, St. Louis: Mc Graw Hill; 2000; p.3063-111.
8. Erdil A, Kadayifci A, Ates Y, Bagci S, Uygun A, Dagalp K. Rifampicin test in the diagnosis of Gilbert's syndrome. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 81-3.
9. Juričić Z, Franulović O, Štefanović O. Nasljedne nekonjugirane hiperbilirubinemije. *Paediatr Croat* 2006; 50 Supl 1: 112-121.
10. Mukherjee S. Gilbert's syndrome. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/176822-overview#a30>. Jun 8, 2011.
11. Rauchschwalbe SK, Zühlendorf MT, Wensing G, et al. Glucuronidation of acetaminophen is independent of UGT1A1 promotor genotype. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004;42(2):73-7.

Rad je osvojio nagradu Naučnog odbora XXXII Timočkih medicinskih dana u kategoriji „radovi mladih autora“ za najbolji prikaz slučaja