

CRIGLER-NAJJAR EM POPULAÇÕES DE ASCENDÊNCIA ASIÁTICA NO BRASIL: ANÁLISE DE INTERNAÇÕES E VARIANTES GENÉTICAS

Andre Massahiro Shimaoka¹;

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.

<http://lattes.cnpq.br/1599763326850358>

Paulo Bandiera-Paiva²;

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.

<http://lattes.cnpq.br/0947654602498462>

Luciano Rodrigo Lopes³.

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.

<http://lattes.cnpq.br/5658864413425739>

RESUMO: A Síndrome de Crigler-Najjar (CNS) é uma doença genética rara, presente desde o nascimento, causada por mutações no gene UGT1A1 que resultam na incapacidade de metabolizar a bilirrubina, provocando icterícia neonatal grave. Considerando a possível maior predisposição da população asiática e a diversidade genética do Brasil, este estudo teve como objetivo investigar a ocorrência da CNS em indivíduos de ascendência asiática residentes no país, por meio de dados de internações do Sistema Único de Saúde (SUS) entre 2008 e 2024, e analisar as variantes genéticas do gene UGT1A1 nesse grupo ancestral, utilizando bases genômicas ClinVar e gnomAD. Foram identificadas 66 internações com diagnóstico de CNS, com taxa de internação 20 vezes maior na população amarela em comparação a outras etnias. A análise genética revelou 121 variantes do gene UGT1A1 associadas à CNS, destacando as variantes c.1456T>G, c.211G>A e c.686C>A, mais frequentes em asiáticos orientais. O estudo identificou lacunas nos registros clínicos da CNS no SUS, evidenciando a necessidade de registros clínicos e genéticos mais completos, bem como do acesso ampliado a testes genéticos no Brasil. É fundamental garantir diagnóstico preciso, manejo adequado e desenvolvimento de políticas públicas de saúde voltadas para doenças genéticas raras.

PALAVRAS-CHAVE: Crigler-Najjar. UGT1A1. Hiperbilirrubinemia.

CRIGLER-NAJJAR IN POPULATIONS OF ASIAN ANCESTRY IN BRAZIL: ANALYSIS OF HOSPITALIZATIONS AND GENETIC VARIANTS

ABSTRACT: Crigler-Najjar Syndrome (CNS) is a rare genetic disorder present from birth. It is caused by mutations in the UGT1A1 gene, which impair bilirubin metabolism and lead to severe neonatal jaundice. Considering the possible higher predisposition among the Asian population and the genetic diversity of Brazil, this study aimed to investigate CNS occurrence in individuals of Asian descent living in the country. The research used hospitalization data

from the Unified Health System (SUS) from 2008 to 2024 and analyzed genetic variants of the UGT1A1 gene in this group by consulting the ClinVar and gnomAD genomic databases. The study identified 66 hospitalizations with a CNS diagnosis, showing a hospitalization rate twenty times higher in the Asian population compared to other ethnic groups. Genetic analysis revealed 121 variants of the UGT1A1 gene linked to CNS, highlighting the c.1456T>G, c.211G>A, and c.686C>A variants, which occur more frequently in East Asians. The study found gaps in CNS clinical records within SUS, highlighting the need for more complete clinical and genetic data, as well as broader access to genetic testing in Brazil. Ensuring accurate diagnosis, proper management, and development of public health policies focused on rare genetic diseases remains essential.

KEYWORDS: Crigler-Najjar Syndrome. UGT1A1 gene. Hyperbilirubinemia.

INTRODUÇÃO

A icterícia neonatal é uma condição clínica comum, caracterizada pela coloração amarelada da pele e das mucosas, resultante do acúmulo de bilirrubina não conjugada no sangue (Porter; Dennis, 2002). Cerca de 60% dos recém-nascidos a termo e 80% dos prematuros apresentam algum nível de icterícia nos primeiros dias de vida (SBP, 2021). Essa condição é especialmente prevalente entre prematuros e crianças de ascendência asiática, que apresentam maior predisposição à hiperbilirrubinemia (Hung; Chang; Huang, 2024).

A hiperbilirrubinemia neonatal é definida por níveis séricos de bilirrubina $\geq 15,0$ mg/dL, especialmente entre 25 e 48 horas de vida (Porter; Dennis, 2002). Embora a icterícia neonatal seja geralmente transitória, pode evoluir para complicações neurológicas graves, como encefalopatia bilirrubínica e kernicterus (Gourley, 2002).

Apesar da alta prevalência da icterícia neonatal, em casos raros essa condição pode estar associada a distúrbios genéticos hereditários, como a Síndrome de Crigler-Najjar. A síndrome apresenta dois tipos principais. O Tipo 1 (CNS1) é caracterizado pela ausência completa da atividade da enzima UDP-glicuronosiltransferase e está associado a um alto risco de complicações neurológicas (Kadacol *et al.*, 2000). Atualmente, o transplante hepático é a única cura para essa forma (Van Der Veere *et al.*, 1996). Já o Tipo 2 (CNS2) apresenta deficiência parcial da enzima, com menor risco de danos neurológicos permanentes (Kadacol *et al.*, 2000). Esse tipo pode ser controlado com tratamentos como o fenobarbital, e o transplante é necessário em poucos casos (Tcaciuc; Podurean; Tcaciuc, 2021).

A Síndrome de Crigler-Najjar é uma condição grave causada por variantes patogênicas bi-alélicas no gene UGT1A1 presentes em homozigose ou heterozigose composta (Yamamoto *et al.*, 1998). Embora a síndrome de Crigler-Najjar afete menos de 1 em 1 milhão de recém-nascidos em todo o mundo, seu reconhecimento é de extrema importância. Geralmente, é herdada como uma condição autossômica recessiva. Quando duas pessoas que são portadoras de uma variante do gene UGT1A1 têm filhos, há uma

chance de 25% em cada gravidez de transmitir as duas variantes do gene UGT1A1 para a criança (Bosma, 2003).

As mutações no gene UGT1A1 apresentam diferentes frequências entre os grupos populacionais. Algumas variantes, como a UGT1A128, são mais comuns em indivíduos de ascendência europeia e africana, enquanto outras, como a c.211G>A (UGT1A16), têm maior prevalência em populações da Ásia Oriental, como China, Japão e Coreia (Hung; Chang; Huang, 2024). No Brasil, a população de ascendência asiática representa aproximadamente 0,4% da população total (IBGE, 2022), embora estimativas indicam que o número de descendentes de japoneses ultrapasse 2 milhões, cerca de 1% da população (Ministry of Foreign Affairs of Japan, 2023). A falta de conhecimento sobre essa síndrome, especialmente em populações minoritárias, pode levar a diagnósticos tardios, dificultando o manejo clínico adequado da doença e aumentando o risco de complicações graves. Este estudo busca contribuir com dados sobre a ocorrência dessa condição rara na população asiática residente no Brasil.

OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo investigar a ocorrência da Síndrome de Crigler-Najjar em indivíduos de ascendência asiática residentes no Brasil, com base nos registros de internações do Sistema Único de Saúde (SUS). Adicionalmente, busca-se descrever a distribuição das variantes do gene UGT1A1 associadas à síndrome, por meio da análise das bases genômicas ClinVar e gnomAD, com ênfase no grupo ancestral genético da Ásia Oriental.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal descritivo com abordagem quantitativa e qualitativa. Foram utilizados dados secundários do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS), acessados pelo portal DataSUS, para analisar internações por Síndrome de Crigler-Najjar no Brasil entre 2008 e 2024. Os casos foram selecionados pelo CID-10 E805, considerando os diagnósticos principal e secundário. Para estimar a taxa de internações por 100.000 habitantes, utilizou-se a população estratificada por raça/cor conforme o Censo 2022. Em seguida, aplicou-se o teste qui-quadrado de aderência para verificar diferenças entre o número de internações observadas por raça/etnia e a distribuição populacional brasileira.

Posteriormente, investigou-se a prevalência das variantes no gene UGT1A1 relacionadas à Síndrome de Crigler-Najjar por meio da base genômica ClinVar, acessada em 01/06/2025 (NIH, 2025). Foram selecionados os casos suspeitos ou confirmados de CNS, ressaltando que alguns ainda podem estar em processo de validação. Em seguida, cada variante identificada foi analisada na base gnomAD para determinar a população com maior predisposição, com base na frequência de alelos (gnomAD, 2025). Por fim, foram analisados os tipos de CNS associados às variantes de maior prevalência no grupo

ancestral da Ásia Oriental.

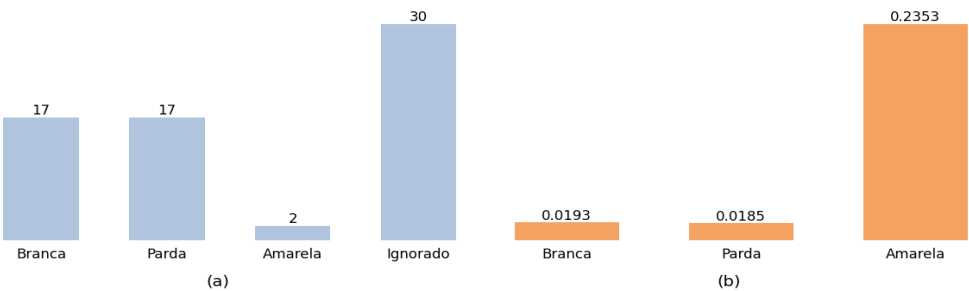
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre 2008 e 2024, foram registradas 66 internações no Brasil com o CID-10 E80.5 (Síndrome de Crigler-Najjar) como diagnóstico principal ou secundário. No entanto, o SIH-SUS não especifica se os casos referem-se ao tipo 1 ou tipo 2 da síndrome, o que compromete a avaliação da gravidade clínica. Essa distinção é fundamental, pois o tipo 1 está associado a níveis muito elevados de bilirrubina, com risco de encefalopatia e necessidade frequente de transplante hepático. Já o tipo 2, embora mais brando, também exige tratamento imediato, como fototerapia, plasmaférese ou uso de fenobarbital (Bhandari *et al.*, 2024).

O diagnóstico definitivo exige a confirmação por meio de testes genéticos (Tcaciuc; Podurean; Tcaciuc, 2021). Esses exames, realizados em laboratórios especializados, são de alto custo e geralmente inacessíveis à população em geral. A ausência ou a demora na realização desses testes, especialmente em contextos de internação neonatal urgente, dificulta a diferenciação entre síndromes hepáticas metabólicas e contribui para registros clínicos genéricos, limitando a precisão dos dados epidemiológicos (Zou *et al.*, 2023).

A Figura 1a apresenta a distribuição dos casos por raça/cor, revelando que em quase 50% das internações a informação sobre etnia não foi declarada. Em estudos epidemiológicos voltados a doenças raras, essa variável é fundamental para a identificação de padrões populacionais específicos (Young *et al.*, 2022). Não foram registrados casos de internação entre indivíduos autodeclarados pretos ou indígenas. Estudos anteriores apontam maior prevalência da síndrome em populações da Ásia, do Oriente Médio e da Europa (Aronson *et al.*, 2022).

Figura 1: Internações por cor/raça no período de 2008 a 2024: (a) quantidade de internações; (b) taxa de internações por 100.000 habitantes.



Fonte: dados do SIH-SUS e IBGE, elaborados pelo autor.

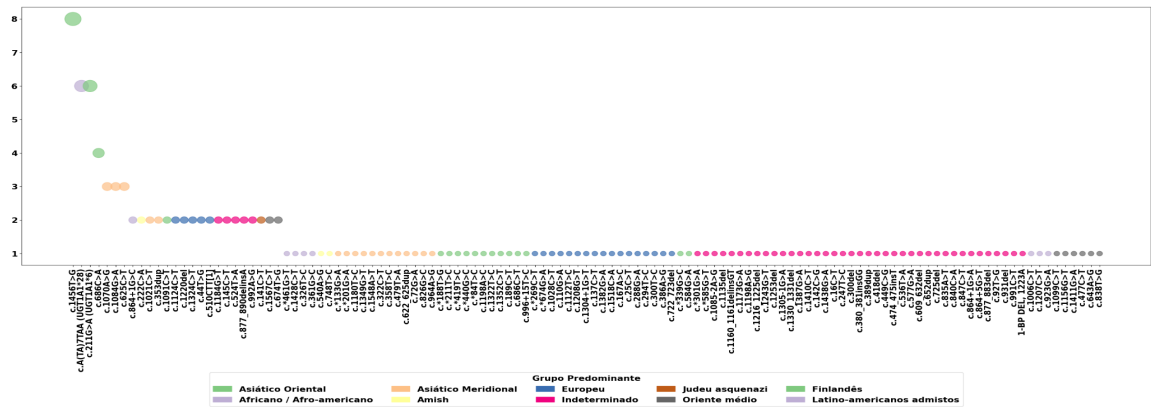
Embora brancos e pardos apresentem maior número de internações que os amarelos, a taxa de internação por 100.000 habitantes foi cerca de 20 vezes maior na população amarela em comparação com as demais (Figura 1b). Essa discrepância foi estatisticamente significativa, conforme indicado pelo teste do qui-quadrado de aderência ($\chi^2 = 26,69$; $p < 0,001$), sugerindo que a distribuição das internações por raça/cor difere da esperada com

base na composição populacional brasileira. De acordo com Hung (2024), a incidência de formas graves de hiperbilirrubinemia neonatal é mais elevada entre indivíduos do sudoeste asiático em comparação com populações caucasianas.

Foram identificados 165 casos suspeitos de Síndrome de Crigler-Najjar (CNS) na base ClinVar, com 121 variantes distintas no gene UGT1A1, evidenciando uma grande heterogeneidade genética entre os casos (Figura 2). As variantes mais recorrentes foram *c.1456T>G* (8 casos), *c.A(TA)7TAA - UGT1A1*28* (6 casos), *c.211G>A - UGT1A1*6* (6 casos), *c.686C>A* (4 casos), além das variantes *c.1070A>G*, *c.1084G>A* e *c.625C>T*, cada uma com 3 casos.

Dentre as variantes mais frequentes, três das quatro principais (*c.1456T>G*, *c.211G>A* e *c.686C>A*) apresentam maior prevalência em indivíduos de origem asiática oriental (China, Japão e Coreia), destacando um possível padrão geográfico e étnico na distribuição das variantes associadas à CNS. Por sua vez, a variante *c.A(TA)7TAA* (UGT1A128) é mais comumente observada em indivíduos de ascendência africana. Já as variantes *c.1070A>G*, *c.1084G>A* e *c.625C>T* ocorrem com maior frequência em populações da Ásia Meridional, incluindo países como Índia, Paquistão e regiões adjacentes.

Figura 2: Distribuição das variantes do gene UGT1A1 por casos suspeitos de CNS e por grupo ancestral predominante



Fonte: dados do ClinVar e gnomAD, elaborados pelo autor.

As demais variantes foram observadas em apenas um ou dois casos, distribuindo-se amplamente entre diferentes grupos ancestrais. Destaca-se, por exemplo, que 22 variantes apresentaram predominância em indivíduos de origem europeia. Por outro lado, 44 variantes não possuíam informações disponíveis sobre frequência populacional ou grupo ancestral na base de dados gnomAD. É importante salientar que, nesta análise, foi considerado o grupo ancestral no qual cada variante apresenta maior prevalência, o que não exclui a possibilidade de sua ocorrência em outros grupos populacionais.

Analisando a Tabela 1, que apresenta as variantes prevalentes em indivíduos de ancestralidade da Ásia Oriental, observa-se um total de 31 casos suspeitos de Síndrome de Crigler-Najjar (CNS), distribuídos em 15 variantes distintas do gene UGT1A1. Desses, 58% são classificados como tipo não especificado, 13% como CNS tipo 1 e 29% como tipo

2. A alta proporção de casos sem definição clínica dificulta uma associação precisa entre variantes genéticas e os subtipos da síndrome.

Tabela 1: Distribuição das variantes do gene UGT1A1 do grupo ancestral da Ásia Oriental por Tipo de CNS.

Variantes da UGT1A1	Total	Não Especificado	CNS-1	CNS-2
c.1456T>G	8	1	2	5
c.211G>A	6	3	1	2
c.686C>A	4	2	-	2
c.1091C>T	2	1	1	-
c.*188T>G	1	1	-	-
c.*211T>C	1	1	-	-
c.*419T>C	1	1	-	-
c.*440G>C	1	1	-	-
c.*84T>C	1	1	-	-
c.1198A>C	1	1	-	-
c.1322T>C	1	1	-	-
c.1352C>T	1	1	-	-
c.189C>T	1	1	-	-
c.686C>T	1	1	-	-
c.996+15T>C	1	1	-	-
Total	31	18	4	9

Estudos clínico-genéticos demonstram que a natureza funcional das mutações no UGT1A1 está diretamente relacionada à gravidade do fenótipo da CNS. Mutações como c.211G>A, c.1456T>G e c.686C>A têm sido frequentemente associadas ao tipo 2 da doença (Luo et al., 2023; Xiong et al., 2024). O CNS-2 geralmente apresenta sintomas mais brandos, como icterícia menos intensa e responde ao tratamento com fenobarbital, enquanto o CNS-1 é caracterizado por manifestações mais graves e níveis elevados de bilirrubina (Bhandari et al., 2024). Embora essa diferença clínica ajude no diagnóstico inicial, a confirmação definitiva do subtipo da CNS depende do exame genético (Tcaciuc; Podurean; Tcaciuc, 2021). A presença de casos suspeitos de CNS tipo 1 associados a essas mesmas variantes evidencia a complexidade do diagnóstico e reforça a necessidade de investigação mais aprofundada. Dessa forma, destaca-se a importância de registros clínicos e genéticos mais completos, evitando a ausência de especificação do tipo da doença, o que pode contribuir para uma melhor compreensão da relação entre variantes específicas do UGT1A1 e os diferentes subtipos da CNS nessa população.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo identificou a ocorrência da Síndrome de Crigler-Najjar (CNS) em indivíduos de ascendência asiática no Brasil, com base nos registros de internações do SUS, e mapeou as variantes do gene UGT1A1 mais prevalentes nesse grupo por meio das bases genômicas ClinVar e gnomAD. Os resultados revelaram uma taxa proporcionalmente maior

de interações por CNS entre pessoas de ancestralidade asiática oriental, sugerindo um possível padrão genético associado a essa população.

As variantes mais frequentes nesse grupo mostraram associação predominante com o tipo 2 da síndrome. No entanto, a elevada proporção de casos sem especificação clínica limita a precisão dessa correlação, reforçando a importância do detalhamento clínico e genético nos registros de doenças raras.

Esses achados reforçam a relevância de considerar fatores étnico-raciais nas investigações de condições raras, especialmente em países de ampla diversidade genética como o Brasil. Também destacam a necessidade de ampliar o acesso a testes genéticos no sistema público de saúde, com atenção especial a populações minoritárias e com maior predisposição hereditária.

Entre as principais limitações do estudo, estão a subnotificação da variável raça/cor nos dados do SUS, a ausência de distinção entre os tipos clínicos da síndrome nos registros hospitalares e a falta de confirmação genética nos casos analisados.

Para estudos futuros, recomenda-se o aprofundamento das análises funcionais das variantes identificadas, levando em consideração o contexto étnico-racial. Também seria relevante investigar outros grupos populacionais no Brasil e analisar desfechos clínicos e taxas de mortalidade associadas aos diferentes tipos da CNS.

REFERÊNCIAS

- ARONSON, Sem J. et al. Disease burden and management of Crigler-Najjar syndrome: Report of a world registry. *Liver International*, [s. l.], v. 42, n. 7, p. 1593–1604, 2022. doi: 10.1111/liv.15239.
- BHANDARI, Jenish et al. Crigler-Najjar Syndrome. In: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562171/>. Acesso em: 30 jul. 2025.
- BOSMA, Piter Jabik. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *Journal of Hepatology*, [s. l.], v. 38, n. 1, p. 107–117, 2003. doi: 10.1016/S0168-8278(02)00359-8.
- GNOMAD. gnomAD - The Genome Aggregation Database. , 2025. Disponível em: <https://gnomad.broadinstitute.org/>. Acesso em: 30 jul. 2025.
- GOURLEY, Glenn R. Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus. *Seminars in Neonatology*, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 135–141, 2002. doi: 10.1053/siny.2002.0101.
- HUNG, Yi-Li; CHANG, Pi-Feng; HUANG, Ching-Shan. Molecular biology of glucose-6-phosphate dehydrogenase and UDP-glucuronosyltransferase 1A1 in the development of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. *Pediatrics & Neonatology*, [s. l.], p. S1875957224000202, 2024. doi: 10.1016/j.pedneo.2024.02.003.
- IBGE. Censo 2022. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>. Acesso em: 20 jul. 2025.
- KADAKOL, Ajit et al. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes:

Correlation of genotype to phenotype. *Human Mutation*, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 297–306, 2000. doi: 10.1002/1098-1004(200010)16:4<297::AID-HUMU2>3.0.CO;2-Z.

LUO, L. et al. [A family study of the compound heterozygous mutation of the UGT1A1 gene causing Crigler-Najjar syndrome type II]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi = Zhonghua Ganzangbing Zazhi = Chinese Journal of Hepatology*, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 168–173, 2023. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20211124-00580.

MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS OF JAPAN. Japan-Brazil Relations. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://www.mofa.go.jp/region/latin/brazil/data.html>. Acesso em: 20 jul. 2025.

NIH. ClinVar. , 2025. doi: 10.1093/nar/gkz972.

PORTER, Meredith L.; DENNIS, Beth L. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *American Family Physician*, [s. l.], v. 65, n. 4, p. 599–606, 2002.

SBP. Hiperbilirrubinemia indireta no período neonatal: Manual de Orientação. [S. l.]: Sociedade Brasileira de Pedriatria, 2021. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/23176c-MO_Hiperbilirrubinemia_indireta_perodo_neo.pdf. Acesso em: 29 jul. 2025.

TCACIUC, Eugen; PODUREAN, Mariana; TCACIUC, Angela. Management of Crigler-Najjar syndrome. *Medicine and Pharmacy Reports*, [s. l.], v. 94, n. Suppl No 1, p. S64–S67, 2021. doi: 10.15386/mpr-2234.

VAN DER VEERE, C N et al. Current Therapy for Crigler–Najjar Syndrome Type 1: Report of A World Registry. *Hepatology*, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 311–315, 1996. doi: 10.1002/hep.510240205.

XIONG, Q. F. et al. [Correlation between the mutation spectrum of the UGT1A1 gene and clinical phenotype in patients with inherited hyperunconjugated bilirubinemia]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi = Zhonghua Ganzangbing Zazhi = Chinese Journal of Hepatology*, [s. l.], v. 32, n. 4, p. 340–345, 2024. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20230830-00081.

YAMAMOTO, Kazuo et al. Analysis of bilirubin uridine 5'-diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferase gene mutations in seven patients with Crigler-Najjar syndrome type II. *Journal of Human Genetics*, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 111–114, 1998. doi: 10.1007/s100380050050.

YOUNG, Jennifer L. et al. Beyond race: Recruitment of diverse participants in clinical genomics research for rare disease. *Frontiers in Genetics*, [s. l.], v. 13, p. 949422, 2022. doi: 10.3389/fgene.2022.949422.

ZOU, Yi-Gui et al. Challenges in pediatric inherited/metabolic liver disease: Focus on the disease spectrum, diagnosis and management of relatively common disorders. *World Journal of Gastroenterology*, [s. l.], v. 29, n. 14, p. 2114–2126, 2023. doi: 10.3748/wjg.v29.i14.2114.