

Zespół Gilberta – standard diagnostyczno-terapeutyczny

Gilbert's syndrome – diagnostic and therapeutic standard

Sabina Więcek¹, Irena Jankowska², Jarosław Kwiecień³, Anna Liberek^{4,5}

¹ Klinika Pediatrii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka, Katowice

² Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

³ Katedra i Klinika Pediatrii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁴ Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego, Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁵ Oddział Pediatryczny Szpitala św. Wojciecha w Gdańsku, COPERNICUS PL

STRESZCZENIE

Zespół Gilberta (ZG) jest zaliczany do łagodnych hiperbilirubinemii czynnościowych. Stykają się z nim w codziennej praktyce lekarze rodzinni, pediatrzy i gastroenterolodzy. Występuje u 5-10% populacji, częściej u mężczyzn niż u kobiet (4:1). Objawy kliniczne występują u około 50% osób z ZG i przeważnie pojawiają się po raz pierwszy w okresie dojrzewania. Brak odchyień w badaniu przedmiotowym oraz prawidłowa czynność wątroby są pomocne w różnicowaniu i rozpoznaniu ZG, jednak w każdym przypadku hiperbilirubinemii obowiązuje przeprowadzenie diagnostyki różnicowej w kierunku najczęstszych jej przyczyn. Obecnie, w dobie szerokiej dostępności badań molekularnych i stosunkowo niewielkich ich kosztów, wskazane jest potwierdzenie rozpoznania metodami genetycznymi. W pracy przedstawiono standardy diagnostyczno-terapeutyczne u pacjentów z populacji dziecięcej z podejrzeniem zespołu Gilberta.

Standardy Medyczne/Pediatria ■ 2019 ■ T. 16 ■ XXX-XXX

SŁOWA KLUCZOWE: ■ HIPERBILIRUBINEMIA ■ ZESPÓŁ GILBERTA ■ STANDARDY DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNE ■ DZIECI

ABSTRACT

Gilbert's syndrome (GS) belongs to a group of mild, functional hyperbilirubinemias. General practitioners, pediatricians and gastroenterologists frequently encounter patients with GS in their daily practice. It occurs in 5–10% of population, more often in men than in women (4:1). Clinical symptoms are observed in the about 50% persons with GS and usually appear for the first time in puberty. Lack of abnormalities in the physical examination and normal liver's function is helpful in the differentiation and diagnosing of GS. However, in every case of hyperbilirubinemia, the differential diagnosis must be performed. It is recommended that the diagnosis of Gilbert's syndrome be confirmed by genetic examination, as molecular tests are widely available and are relatively not expensive. In this paper we present diagnostic and therapeutic standards of practice in children with suspected of Gilbert's syndrome.

Standardy Medyczne/Pediatria ■ 2019 ■ T. 16 ■ XXX-XXX

KEY WORDS: ■ HYPERBILIRUBINEMIA ■ GILBERT'S SYNDROME ■ DIAGNOSTICS AND THERAPEUTIC STANDARDS ■ CHILDREN

Zespół Gilberta (ZG) jest zaliczany do łagodnych hiperbilirubinemii czynnościowych. W codziennej praktyce stykają się z nim lekarze rodzinni, pediatrzy i gastroenterolodzy. Po raz pierwszy został opisany w 1901 r. przez Augustina Gilberta i Pierre'a Lereboulleta. W 1920 r. w literaturze niemieckiej pojawił się opis i pełna charakterystyka tego zespołu pod nazwą *icterus intermittens juvenilis*.

Zespół Gilberta dotyczy 5–10% populacji, częściej u mężczyzn niż u kobiet (4:1). Objawy kliniczne występują u około 50% osób z ZG i zwykle pojawiają



GŁÓWNE TEZY

- Zespół Gilberta (ZG) jest zaliczany do łagodnych hiperbilirubinemii czynnościowych. Stykają się z nim w codziennej praktyce lekarze rodzinni, pediatrzy oraz gastroenterolodzy.
- Brak odchyień w badaniu przedmiotowym oraz prawidłowa czynność wątroby są pomocne w różnicowaniu i rozpoznaniu zespołu Gilberta, jednak w każdym przypadku hiperbilirubinemii obowiązuje przeprowadzenie diagnostyki różnicowej w kierunku najczęstszych jej przyczyn.
- Obecnie, w dobie szerokiej dostępności badań molekularnych i stosunkowo niewysokich ich kosztów, wskazane jest potwierdzenie rozpoznania metodami genetycznymi.

się w okresie dojrzewania. Prawie 1/3 pacjentów nie wie, że występuje u nich ten zespół¹⁻⁵.

Etiopatogeneza

Zespół Gilberta dziedziczy się autosomalnie recesywnie, jednakże zaobserwowano przypadki wystąpienia objawów klinicznych u chorych z defektem genu w jednym allelu - zwłaszcza w populacji azjatyckiej. U podłoża zespołu leży mutacja genu urydno-difosfo-glukuronylotransferazy. Najczęstszą postacią jest mutacja TATAA (TA7/7) – insercja 2 nukleotydów w promotorze genu UDP-glukuronylotransferazy, charakteryzująca się niepełną penetracją. Opisano ponad 100 różnych polimorfizmów tego genu. W następstwie mutacji dochodzi do redukcji wątrobowej zdolności sprzęgania bilirubiny z kwasem glukuronowym nawet o 60–70%^{6, 7}.

U człowieka najważniejszą glukuronylotransferazą jest UGT1A1, kodowana przez pojedynczy gen położony w locus 2q37. UGT1A1 jest jedyną izoformą UGT odpowiadającą za glukuronizację bilirubiny^{8,9}. Opisano ponad 110 różnych mutacji i polimorfizmów UGT1A1 powodujących rodzinne hiperbilirubinemia z przewagą bilirubiny wolnej (zespół Gilberta i zespół Criglera-Najjara)¹⁰.

Zespół Gilberta jest najczęściej utożsamiany z występującą w obu allelach insercją dodatkowej, siódmej pary TA (TA6>TA7) w promotorze genu UGT1A1, co jest oznaczane jako A[TA]7TAA, zamiast w pełni funkcjonalnego wariantu (A[TA]6TAA). Polimorfizm ten jest nazywany w nomenklaturze genetycznej UGT1A1*28^{10, 11}.

Zmniejszenie aktywności sprzęgającej bilirubinę z kwasem glukuronowym może mieć miejsce także na skutek insercji dwóch par TA: A[TA]8TAA (UGT1A1*37). Występująca u niektórych ludzi delecja jednej pary TA: A[TA]5TAA (UGT1A1*36) powoduje z kolei zwiększenie aktywności enzymu¹⁰.

Ujemny wynik badania genetycznego w kierunku insercji (TA) nie wyklucza jednak rozpoznania zespołu Gilberta, ponieważ zmniejszenie aktywności UGT1A1 może być spowodowane także innymi mutacjami i polimorfizmami, m.in. takimi jak:

- mutacja typu missens G>A w nukleotydzie 211 (G211A) – (UGT1A1*6)
- mutacja C>A w nukleotydzie 686 – (UGT1A1*27)
- mutacja T>G w nukleotydzie 3297 (T-3279G) – (UGT1A1*60)
- mutacja T>C w nukleotydzie 247 – (UGT1A1*62)
- polimorfizm SNP (ang. *single nucleotide polymorphism*) genów kodujących transportery anionów organicznych (SLCO1B3)
- polimorfizm genów ABC210

Wykazano ponadto niepełną i zmienną w różnych populacjach penetrację genów kodujących aktywność UGT1A1. W badaniach skandynawskich wy-

kazano, że aż 11% Norwegów z mutacją w obu allelach TA7/TA7 ma prawidłowe stężenie bilirubiny¹². Mutacja G211A jest szczególnie często spotykana w populacji azjatyckiej. Mutacja T-3279G jest z kolei często sprzężona z insercją (TA)7 i bywa nazywana polimorfizmem wzmacniającym^{8,9}. W niektórych badaniach wykazano, że jej współistnienie dodatkowo zmniejsza aktywność sprzęgająca UGT, jednak dane dotyczące znaczenia klinicznego tej mutacji są niejednoznaczne¹³. W populacji skandynawskiej nie wykazano związku mutacji T-3279G z wyższym stężeniem bilirubiny¹².

Brakuje szczegółowych danych na temat rozkładu i znaczenia klinicznego poszczególnych wariantów genetycznych UGT1A1 w populacji polskiej.

W patogenezie ZG rolę odgrywa także zmniejszenie wychwytu przez hepatocyty bilirubiny sprzężonej z kwasem glukuronowym i skrócenie czasu przeżycia erytrocytów. Według niektórych autorów wpływ na ekspresję UGT1A1 mogą mieć flawony zawarte w diecie (luteolina, apigenina, chrysyna i/lub niftoflawony)^{1,4,14}. Niektórzy autorzy wiążą zespół Gilberta z zespołem Criglera-Najjara (być może zespół Gilberta jest postacią heterozygotyczną zespołu Criglera-Najjara)^{7,15}.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny zespołu Gilberta jest niecharakterystyczny. Najczęściej przebieg jest bezobjawowy, rzadko obserwuje się objawy rzekomogrypowe, bóle brzucha, nudności, wymioty i/lub osłabienie. Z reguły pierwszym objawem jest okresowe zażółcenie skóry i/lub twardówek, bez towarzyszącego świądu skóry. Zażółcenie twardówek zauważalne jest najczęściej po wysiłku fizycznym lub okresie dłuższego głodzenia, po spożyciu alkoholu, podczas infekcji (gorączki) oraz w stresie i/lub przed miesiączką. Najczęściej zespół Gilberta jest rozpoznawany w okresie dojrzewania^{1-4,16}. W badaniu fizykalnym, poza niewielkim zażółceniem skóry, a szczególnie twardówek, nie stwierdza się odchyłań od normy.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się okresowe zwyżki stężenia bilirubiny całkowitej, z reguły poniżej 5 mg/dl. Poziom bilirubiny bezpośredniej (związanej) pozostaje zawsze w normie (<1.0 mg/dl). Aktywność aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotranspeptydazy, a także stężenie kwasów żółciowych są prawidłowe. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, scyntygraficzne wątroby i dróg żółciowych oraz cholangio- i/lub cholelcystografia wypadają prawidłowo^{1-3,16}.

Diagnostyka

Zespół Gilberta rozpoznaje się na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych. Pomocne jest stwierdzenie prawidłowej aktywności

aminotransferaz i gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP), a także brak istotnych odchyień w badaniu przedmiotowym, poza żółtaczką^{1-3,16}.

W przypadku hiperbilirubinemii obowiązuje przeprowadzenie diagnostyki różnicowej w kierunku najczęstszych jej przyczyn. Konieczne jest wykluczenie przyczyn hemolitycznych, zakażenia HBV, HCV, niedoboru alfa1-antyproteazy, choroby Wilsona. W razie stwierdzenia nawet okresowo występującej nieprawidłowej aktywności aminotransferaz konieczna jest dalsza diagnostyka różnicowa z uwzględnieniem między innymi autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby.

Przy typowym wywiadzie, charakterystycznym obrazie klinicznym (brak powiększenia wątroby i śledziony w badaniu przedmiotowym i ultrasonograficznym) oraz prawidłowej aktywności aminotransferaz i gammaglutamylotranspeptydazy, po wykluczeniu innych przyczyn hiperbilirubinemii, w większości przypadków rozpoznanie wydaje się być pewne i nie ma wskazań do wykonywania badania inwazyjnego, jakim jest biopsja wątroby (obraz histopatologiczny oceniany w mikroskopie świetlnym w zespole Gilberta jest prawidłowy).

Rozpoznanie jednoznacznie potwierdza badanie molekularne wykazujące obecność mutacji genu UGT1A1. Obecnie, w dobie szerokiej dostępności badań molekularnych i przy stosunkowo niewysokich ich kosztach (diagnostyka molekularna zespołu Gilberta), wskazane jest potwierdzanie rozpoznania metodami genetycznymi. Wynik ujemny nie wyklucza zespołu Gilberta, a wynik dodatni nie wyklucza współwystępowania innych schorzeń powodujących podwyższone stężenie bilirubiny^{6,7,12}.

Badania testu głodowego, testu z kwasem nikotynowym, fenobarbitem i rifampicyną mają znaczenie historyczne, charakteryzują się niską czułością i swoistością, w związku z powyższym nie są rutynowo wykonywane^{1,2,16}.

W diagnostyce hiperbilirubinemii pośredniej należy uwzględnić:

- schorzenia hematologiczne (nadmierny rozpad erytrocytów z nieefektywną erytropoezą (hemoliza wewnątrz i zewnątrzkrwiniowa), wrodzone zaburzenia w budowie erytrocytów, hemoglobiny i/lub zaburzenia enzymatyczne erytrocytów, niedokrwistości autoimmunohemolityczne)
- inne hiperbilirubinemie czynnościowe: zespół Dubina-Johnsona, zespół Rotora
- zespół Criglera-Najjara
- działanie toksyczne leków (np. hydrazyd kwasu izonikotynowego, metyldopa, ryfampicyna, sulfonamidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne)

U pacjentów z hiperbilirubinemią pośrednią należy wykluczyć wirusowe zapalenie wątroby B i C, chorobę Wilsona oraz niedobór alfa1-antyproteazy.

W ramach diagnostyki różnicowej wskazane jest wykonanie następujących badań:

- I. Badania laboratoryjne:
 1. Morfologia krwi obwodowej z rozmazem białokrwinkowym oraz oceną obecności sferocytów i odsetka retikulocytów
 2. Wskaźnik protrombinowy INR
 3. Stężenie ceruloplazminy i miedzi w surowicy krwi oraz wydalanie miedzi w dobowej zbiórce moczu
 4. Stężenie alfa1-antyproteazy w surowicy krwi
 5. Stężenie immunoglobuliny klasy G w surowicy krwi
 6. Badanie w kierunku obecności przeciwciał anty-HCV, antygeny HBs
 7. Badanie molekularne w kierunku zespołu Gilberta
- II. Badania obrazowe
 1. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej

Leczenie

Osoby z zespołem Gilberta nie wymagają terapii ani stosowania specjalnej diety. Zaleca się ewentualnie unikania czynników, które mogą nasilać hiperbilirubinemię: dłuższego głodzenia się, spożywania alkoholu czy niektórych leków (np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych). Zespół Gilberta nie prowadzi do uszkodzenia wątroby. Dzieci i młodzież mogą uczestniczyć w zajęciach wychowania fizycznego, a także aktywnie uprawiać sport¹⁻⁴.

Rokowanie i powikłania

Zespół Gilberta nie prowadzi do rozwoju marskości wątroby ani niewydolności tego narządu. Nie stwierdzono, aby miał wpływ na skrócenie życia.

Związek pomiędzy zespołem Gilberta a innymi schorzeniami

■ Niedokrwistości hemolityczne

Wykazano związek zespołu Gilberta z występowaniem wrodzonej sferocytozy i dyserytropoetycznej anemii typu 2. Według piśmiennictwa nawet do 50% pacjentów z ZG ma współistniejącą anemię hemolityczną, która sprzyja rozwojowi kamicy żółciowej. Rawa i wsp. wykazali częstsze niż populacyjne występowanie zespołu Gilberta u pacjentów z anemią hemolityczną, zwłaszcza u chorych z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej¹⁷⁻¹⁹.

■ Kamica pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych

U pacjentów z rozpoznaniem zespołem Gilberta obserwuje się częściej kamicy żółciową (szczególnie w przypadku wariantu UGT1A128 rs6742078). Dodatkowym czynnikiem zwiększającym ryzyko jest ewentualne współistnienie niedokrwistości hemolitycznej²⁰⁻²².

■ Schizofrenia

W zespole Gilberta stwierdzono znamienne częstsze współwystępowanie schizofrenii. Udowodniono, że pacjenci z rozpoznąną schizofrenią mają częściej niż populacyjnie podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi. Być może dodatkowo wpływ mają przyjmowane leki^{23,24}.

■ Choroba Leśniowskiego-Crohna i choroby układu sercowo-naczyniowego

Udowodniono niższe ryzyko wystąpienia choroby Leśniowskiego-Crohna oraz chorób układu sercowo-naczyniowego u osób z zespołem Gilberta; prawdopodobnie ochronną rolę odgrywają tu biliwerdyna i oksygenazy. Maruhashi i wsp. udowodniło, że bilirubina wpływa na zdolność naczyń krwionośnych do rozszerzenia się (efekt wazodylatacyjny zależny od endotelium), obniża stres oksydacyjny (pełni rolę endogenego antyoksydantu). Występowanie schorzeń układu sercowo-naczyniowego jest kilkukrotnie niższe niż populacyjne, co prawdopodobnie wpływa na niższą ogólną śmiertelność w tej grupie pacjentów^{14,25,26}.

■ Zespół Gilberta a przedłużająca się żółtaczka okresu noworodkowego

Osoby z mutacją A(TA)7TAA, charakterystyczna dla zespołu Gilberta, mają częściej nasiloną i przedłużającą się żółtaczkę w okresie noworodkowym. Bartlett i wsp. wykazali ścisły związek pomiędzy nasiloną żółtaczką okresu noworodkowego a rozpoznaniem zespołu Gilberta w późniejszym okresie życia²⁷. U noworodków tych obserwowano wyższe stężenia bilirubiny całkowitej i dłużej utrzymującą się żółtaczkę. W badaniach Mazur-Kominek i wsp. badano występowanie mutacji UGT1A1*28 (A(TA)&TAA) oraz UGT1A1*60 (T-3279G) u losowo wybranych 171 noworodków. Materiał genetyczny izolowano z kart Guthrie. Potwierdzono zależność między jednoczesnym występowaniem obu analizowanych mutacji. Wykazano, że istnieje związek polimorfizmu UGT1A1*28 (A(TA)7TAA – wariant homozygotyczny) ze zjawiskiem podwyższonego poziomu bilirubiny w badanej grupie noworodków. Stwierdzono także związek między płcią męską a zjawiskiem hiperbilirubinemii noworodków. Płeć męska była jednym z czynników ryzyka występowania żółtaczki u noworodków²⁸.

■ Zespół Gilberta a nowotwory

Zespół Gilberta nie zwiększa ryzyka marskości ani nowotworów wątroby. W tej grupie pacjentów zwiększone jest za to ryzyko raka sutka (najprawdopodobniej wynika to z wpływu zaburzeń degradacji 4-OH-estrogenów) i jelita grubego. U pacjentów z zespołem Gilberta udowodniono zmniejszone ryzyko rozwoju raka endometrium i chłoniaków^{14,25,29}.

■ Nadwrażliwość na leki

UDP-glukuronylotransferaza odgrywa istotną rolę w procesach detoksykacyjnych endo i egzogennych

substratów, szczególnie tych potencjalnie toksycznych, poprzez sprzęganie ich z kwasem glukuronowym, a następnie wydalanie z żółcią i moczem.

U pacjentów z rozpoznaniem zespołem Gilberta występuje częściej nadwrażliwość na leki: irynotekan, izotreonina, niesteroidowe leki przeciwzapalne (obniżenie klirensu do 30-40%), propofol, leki przeciwwirusowe (indynawir, atazanawir interferon, rybawiryna), statyny (lowastatyna, simwastatyna, atorwastatyna, ceriwastatyna), gemfibrozyl, pochodne estradiolu. Szczególnie często obserwowana jest ona u pacjentów z mutacjami UGT1A1*28, UGT1A1*28 (A(TA)7TAA), UGT1A3*2a(-66T>C), UGT1A7*3(N129K/R13), UGT1A1*6(211G>A). Stosowanie paracetamolu w dawkach terapeutycznych nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Równoczesna podaż statyn i gemfibrozylu u pacjentów z zespołem Gilberta zwiększa ryzyko miolizy.

Nie ma przeciwwskazań do znieczulenia ogólnego/miejscowego u osób z zespołem Gilberta. U części z nich obserwuje się przejściowe narastanie stężenia bilirubiny, co może być potęgowane stresem, głodem oraz częściowo upośledzoną biotransformacją leków. Niektórzy autorzy uważają, że osoby z ZG powinny być poddawane zabiegom operacyjnym w znieczuleniu ogólnym w pierwszej kolejności, w godzinach porannych (aby skrócić okres głodzenia i stresu)^{3,16,30,31}.

Osoby z zespołem Gilberta mogą być dawcami narządów. Nie udowodniono większego ryzyka zabiegu zarówno w przypadku dawcy, jak i biorcy narządu^{32,33}.

Podsumowanie

Brak odchyień w badaniu przedmiotowym oraz prawidłowa czynność wątroby są pomocne w różnicowaniu i ustaleniu rozpoznania zespołu Gilberta, jednak w każdym przypadku hiperbilirubinemii obowiązuje przeprowadzenie diagnostyki różnicowej w kierunku najczęstszych jej przyczyn. Obecnie, w dobie szerokiej dostępności badań molekularnych i stosunkowo niewielkich ich kosztów, wskazane jest potwierdzenie rozpoznania metodami genetycznymi. Potwierdzenie rozpoznania zespołu Gilberta metodami molekularnymi ma dla osób z podejrzeniem tej nieprawidłowości oraz w przypadku dzieci i młodzieży – także dla ich opiekunów – istotne znaczenie psychologiczne.

dr n. med. Sabina Więcek

✉ Klinika Pediatrii, Śląski Uniwersytet Medyczny
Górnosląskie Centrum Zdrowia Dziecka
40-752 Katowice, ul. Medyków 16

sabinawk@wp.pl



DO ZAPAMIĘTANIA

- Podejrzenie zespołu Gilberta może wystąpić już na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych, ale badaniem jednoznacznie potwierdzającym rozpoznanie jest badanie molekularne wykazujące obecność mutacji genu UGT1A1 w obu allelach.
- Mimo że zespół Gilberta jest najczęściej utożsamiany z występującą w obu allelach insercją dodatkowej, siódmej pary TA (TA₆>TA₇) w promotorze genu UGT1A1, to ujemny wynik badania genetycznego w tym kierunku nie wyklucza rozpoznania, ponieważ zmniejszenie aktywności UGT1A1 może być spowodowane także innymi mutacjami.
- Należy pamiętać o możliwości częstszego współistnienia innych chorób z zespołem Gilberta, a także o nadwrażliwości na niektóre leki występującej u pacjentów z tym zespołem.

Autorstwo manuskryptu:

Sabina Więcek – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu,

Irena Jankowska – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu,

Jarosław Kwiecień – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu,

Anna Liberek – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Claridge L, Armstrong M, Booth C i wsp. Gilbert's syndrome. *BMJ* 2011;342:d2293.
- 2 Maruo Y, Nakahara S, Yanagi T i wsp. Genotype of UGT1A1 and phenotype correlation between Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:403-408.
- 3 Rasool A, Sabir S, Ashlaq i wsp. Gilbert's syndrome - a concealed adversity for physicians and surgeons. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015;27:707-710.
- 4 Rossi F, Francese M i wsp. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *Minerva Pediatr* 2005;57:53-63.
- 5 Rđlović N. Hereditary hyperbilirubinemia. *Srp Arh Celok Lek* 2014;142:257-260.
- 6 Erlinger S, Arias I, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology* 2014;146:1625-1638.
- 7 Moyer A, Skierka J, Kotzer K i wsp. Clinical UGT1A1 genetic analysis in pediatric patients: experience of a reference laboratory. *Mol Diagn Ther* 2017;21:327-335.
- 8 Radominska-Pandya A, Czernik PJ, Little JM i wsp. Structural and functional studies of UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Rev* 1999;31:817-899.
- 9 Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:581-616.
- 10 UDP-glucuronosyltransferase alleles nomenclature committee.: UGT1A1 and common exons allele nomenclature (2018). <https://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/ugt-alleles-nomenclature/>
- 11 Sugatani J. Function, genetic polymorphism, and transcriptional regulation of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. *Drug Metab Pharmacokin* 2013;28:83-92.
- 12 Kringen MK, Piehler AP, Grimholt RM i wsp. Serum bilirubin concentration in healthy adult north-europeans is strictly controlled by the UGT1A1 TA-repeat variants. *PLoS One* 2014;9:e90248.
- 13 Rodrigues C, Vieira E, Santos R i wsp. Impact of UGT1A1 gene variants on total bilirubin levels in Gilbert syndrome patients and in healthy subjects. *Blood Cells Mol Dis* 2012;48:166-172.
- 14 Maruhashi T, Soga J, Fujimura N i wsp. Hyperbilirubinemia, augmentation of endothelial function and decrease in oxidative stress in Gilbert syndrome. *Circulation* 2012;126:598-603.
- 15 Canu G, Minucci A, Zuppi C i wsp. Gilbert and Crigler Najjar syndrome an update of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1(UGT1A1) gene mutation database. *Blood Cells Mol Dis* 2013;50:273-80.
- 16 Wagner K, Shiels R, Lang C i wsp. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018;55:129-139.
- 17 Butorac Ahel I, Baraba Dekanic K, Palcevski G i wsp. An infant with unusually high unconjugated hyperbilirubinemia due to coexistence of hereditary spherocytosis and Gilbert syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40:127-128.
- 18 Aiso M, Yagi M, Tanaka A i wsp. Gilbert syndrome with concomitant hereditary spherocytosis presenting with moderate unconjugated hyperbilirubinemia. *Intern Med* 2017;56:661-664.
- 19 Rawa A, Adamowicz-Salach A, Matysiak M i wsp. Coexistence of Gilbert syndrome with hereditary haemolytic anemia. *J Clin Pathol* 2012;65:663-665.
- 20 Buch S, Schafmayer C, Völzke H i wsp. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology* 2010;139:1942-1951.
- 21 Tsezou A, Tzetis M, Giannatou i wsp. Gilbert syndrome as a predisposing factor for cholelithiasis risk in the Greek adult population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009;13:143-146.
- 22 Marschall H, Krawczyk M, Grunhage F i wsp. Gallstone disease in Swedish twins is associated with the Gilbert variant of UGT1A1. *Liver Int* 2013;33:904-908.
- 23 Miyaoka T, Seno H, Itoga G i wsp. Schizophrenia-associated idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). *J Clin Psychiatry* 2000;61:868-871.
- 24 Molina Ramos R, Villanueva Curto S, Molina Ramos J. Gilbert syndrome and schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2006;34:206-208.
- 25 De Vries H, Te Morsche R, Jenniskens K i wsp. A functional polymorphism in UGT1A1 related to hyperbilirubinemia is associated with a decreased risk for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012;6:597-602.
- 26 Schwertner H, Vitek L. Gilbert syndrome, UGT1A1*28 allele, and cardiovascular disease risk: possible protective effects and therapeutic applications of bilirubin. *Atherosclerosis* 2008;198:1-11.
- 27 Bartlett M, Gourley G. Assessment of UGT polymorphisms and neonatal jaundice. *Semin Perinatol* 2011;35:127-133.
- 28 Mazur-Kominek K, Romanowski T, Bielawski K i wsp. Association between uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1(UGT1A1) gene polymorphism and neonatal hyperbilirubinemia. *Acta Biochim Pol* 2017;64:351-356.
- 29 Astolfi R, Bugano D, Francisco A i wsp. Is Gilbert syndrome a new risk factor for breast cancer? *Med Hypotheses* 2011;77:162-164.
- 30 Ha V, Jupp J, Tsang R. Oncology drug dosing in Gilbert syndrome associated with UGT1A1: A summary of the literature. *Pharmacotherapy* 2017;37:956-972.
- 31 Nag D, Sinha N, Sammadar D. General anesthesia in a patient with Gilbert's syndrome. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011;27:253-256.

- ³² Kang W, Hwang S, Song G i wsp. Donor safety and recipient liver function after right –lobe liver transplantation from living donors with Gilbert syndrome. *Transplant Proc* 2015;47:2827-2830.
- ³³ Mc Donald G, Evans A, Mc Cune J i wsp. Mortality outcomes after busulfan-containing conditioning treatment and haemopoetic cell transplantation in patients with Gilbert`s syndrome : a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2016;3:516-525.