

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XVI

Maggio 2013

numero 5

CASO CONTRIBUTIVO

Una colestasi senza prurito

Lorenza Matarazzo¹, Stefano Martelossi¹, Giuseppe Maggiore², Gian Paolo Chiaffoni³, Alessandro Ventura¹

¹IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Università di Trieste

²Dipartimento di Pediatria, Ospedale Universitario Santa Chiara, Pisa ³UO Pediatria, Ospedale Civile, Conegliano (TV)

Indirizzo per corrispondenza: lorenza.matarazzo@gmail.com

Cholestasis without itching

Key words: Cholestasis, Bile acids deficiency, Cholic acid therapy

Abstract Bile acids deficiency is characterized by an inadequate synthesis of bile salts with accumulation of abnormal hepatotoxic metabolites and liver damage. High levels of abnormal bile acid are found in urine. Clinical features include jaundice without itching, hepatomegaly, poor growth and steatorrhea. The onset is often with rickets. Cholic acid replacement at a dose of 10-15 mg/kg/daily is the therapy of choice.

RIASSUNTO

Il deficit di sintesi dei sali biliari è caratterizzato da una sintesi inadeguata di acidi biliari con accumulo di metaboliti anormali epatotossici e danno epatico. Livelli elevati di acidi biliari anormali possono essere riscontrati nelle urine. Clinicamente si manifesta con ittero in assenza di prurito, epatomegalia, scarsa crescita e steatorrea. Spesso l'esordio avviene con i segni di rachitismo. L'acido colico alla dose di 10-15 mg/kg/die rappresenta la terapia di scelta.

CASO CLINICO

H. è una bimba di 2 anni e 8 mesi, di origine pakistana, con crescita staturo-ponderale < 3° centile, lieve sfumatura itterica in assenza di prurito, steatorrea, epatomegalia e importanti segni di rachitismo (rosario rachitico, valgismo AAII). Agli esami ematici si riscontra anemia (Hb 7,3 g/dl, MCV

62 fl), ipofosforemia (2,5 mg/dl) con calcio ai limiti inferiori della norma (8,5 mg/dl), fosfatasi alcalina e PTH elevati (FA 5250 U/l, PTH 170 pg/ml) e 25 OH D-Vitamina D3 ridotta (14,4 nmol/l). È inoltre presente una lieve ipertransaminasemia (AST 64 U/l, ALT 50 U/l, GGT 15 U/l) con modesta iperbilirubinemia (1,88 mg/dl, diretta 0,95 mg/dl). L'Rx (Figura 1) mostra polsi e metafisi distali di radio e ulna allargate con deformazione a coppa come in un quadro di rachitismo. Pensiamo si tratti di una bambina malnutrita, che non ha eseguito la profilassi con vitamina D nel Paese d'origine e che non ha un'alimentazione adeguata alla sua età (non mangia carne, i suoi pasti sono ancora caratterizzati dalla prevalenza di biberon di latte). Avviamo pertanto terapia suppletiva con ferro, calcio e vitamina D e decidiamo di ripetere gli esami ematici a distanza di due mesi. In questa occasione tuttavia riscontriamo un peggioramento del coinvolgimento epatico con **iperbilirubinemia coniugata e ipertransaminasemia lieve-moderata con GGT normali (AST 108 U/l, ALT 84 U/l, GGT 12 U/l, bilirubina totale 1,73 g/dl, bilirubina diretta 1,52 mg/dl)** a cui si aggiunge un deficit coagulativo (**INR 2,64, PTT 1,72**). Dosiamo inoltre la vitamina A, che risulta nella norma, e la vitamina E che invece è ridotta (rispettivamente 0,520 µg/ml vn 0,200 - 0,800 e 0,87 µg/ml vn 3,00-12,00). Avviamo terapia con vitamine liposolubili (A, D, E, K) e pensiamo che, di fronte a un quadro di colestasi moderata ma persistente con scarsa crescita e rachitismo, escluse scolasticamente cause ostruttive e metaboliche di colestasi (FC, deficit α 1AT), le ipotesi diagnostiche ricadano sostanzialmente su due quadri: le colestasi intraepatiche familiari progressive (PFIC) tipo 1-2 o il deficit di sintesi degli acidi biliari (DFSB). Dosiamo a questo punto i sali biliari plasmatici che risultano inferiori alla norma (**1,3 mcmol/l, vn 2-10**) e analizziamo le urine con ESI-MS (*Electrospray Mass Spectrometry*) di cui riportiamo il referto: "marcata elevazione nell'escrezione dei sali biliari solfati e glicosolfati coniugati di 3β diidrossi 5 colenoico acido e 3β diidrossi 12 α triidrossi-5-colenoico acido con assenza completa di acidi biliari primari" (Figura 2). Questi reperti depongono per un deficit di sintesi dei sali biliari (**3β diidrossi 5C27 steroido DH deficit**) che viene inoltre confermato dal riscontro di una nuova mutazione (c.1031A>G) del gene HSD3B7 all'analisi genetica. La bambina è stata pertanto posta in terapia con acido colico al dosaggio di 15 mg/kg/die.

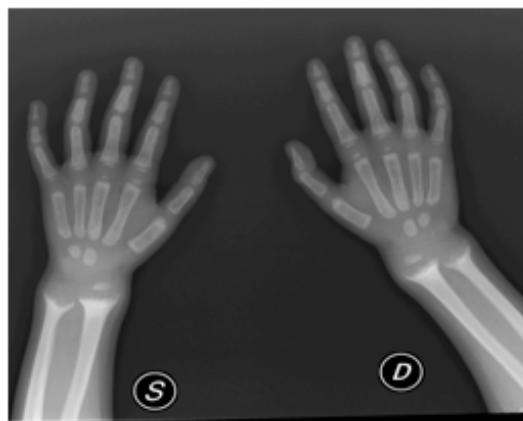


Figura 1. Polsi e metafisi distali di radio e ulna allargate con deformazione a coppa.

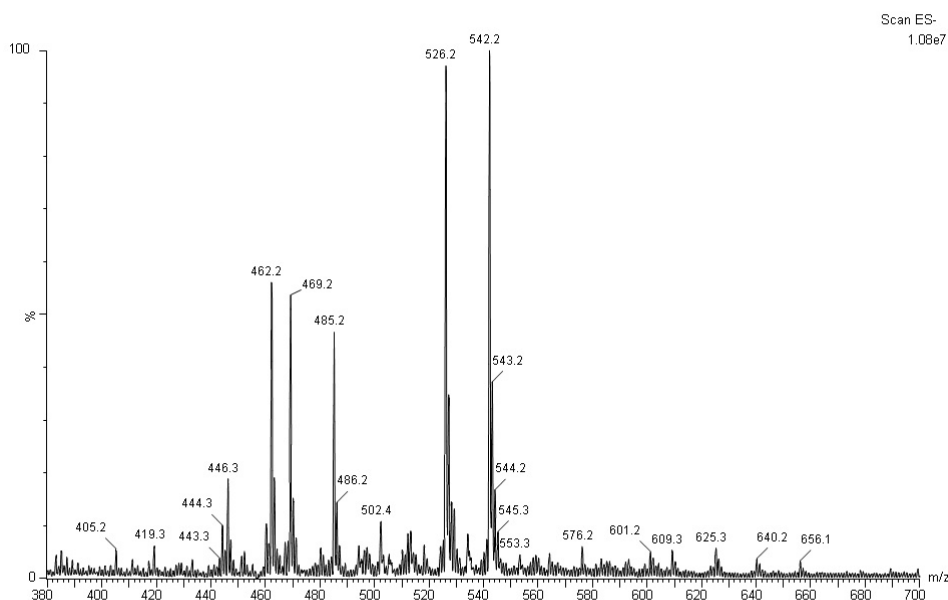


Figura 2. Spettrometria di massa sugli acidi biliari urinari alla diagnosi (per gentile concessione del Dott. Giuseppe Giordano, Women's and Children's Health Department, Università di Padova).

IL DEFICIT DI SINTESI DEI SALI BILIARI: DI COSA SI TRATTA?

I deficit di sintesi dei sali biliari comprendono un gruppo di rari disordini genetici, a trasmissione autosomica recessiva, responsabili dell'1-2% delle colestasi. I sali biliari primari (colico e chenodesossicolico) sono sintetizzati dagli epatociti a partire dal colesterolo, mediante aggiunta di gruppi idrossilici e ossidazione delle catene laterali. Il sale biliare finale è una molecola di natura anfipatica a formare micelle in soluzione acquose con un versante idrofilico esterno e uno idrofobico interno. Queste caratteristiche sono necessarie per la funzione fisiologica dei sali biliari nell'assorbire i grassi dall'intestino rendendoli tuttavia pericolosi per l'integrità delle membrane cellulari durante la colestasi. La trasformazione

dei Sali biliari primari ad opera dei batteri intestinali genera i sali biliari secondari ovvero il deossicolico ed il litocolico. La biotrasformazione batterica ed epatica determina infine la formazione del terzo sale biliare: l'acido ursodesossicolico. I sali biliari vanno successivamente incontro a coniugazione con taurina (25%) o glicina (75%) per aumentare la solubilità in acqua e diminuire l'abilità di attraversare le membrane cellulari. In condizioni normali la concentrazione intracellulare di sali biliari è strettamente controllata per prevenire il danno cellulare. Durante la colestasi invece, i livelli intracellulari di sali biliari aumentano con danno ai mitocondri, alterazioni delle funzioni mitocondriali ed attivazione dell'apoptosi¹⁻⁵. I sali biliari sono sintetizzati dal colesterolo attraverso due vie:

- Classica o neutrale: i metaboliti intermedi sono steroli neu-

tri. È presente solo nel fegato e sintetizza i sali biliari primari. Lo step enzimatico principale è la modificazione del nucleo steroideo che avviene nei microsomi ed è catalizzata dalla colesterolo 7 α -idrossilasi. È la via principale negli adulti.

- Alternativa o acidica: l'ossidazione della catena laterale del colesterolo precede la modificazione del nucleo steroideo. Si formano metaboliti acidi. Questa via conduce soprattutto alla produzione di acido chenodesossicolico ed è più attiva nei bambini. Normalmente contribuisce solo al 10% della sintesi dei sali biliari ma può aumentare in caso di patologia epatica.

I sali biliari costituiscono circa i 2/3 della bile e, grazie al circolo entero-epatico, sono assunti dal lume intestinale e trasportati al fegato dove vengono riassorbiti dagli epatociti e secreti di nuovo nella bile. In questo modo, meno del 5% dei sali biliari viene perso con le feci^{4,6}. I sali biliari svolgono funzioni fondamentali, per esempio sono la via principale per il catabolismo del colesterolo, promuovono la secrezione della bile e sono necessari per l'eliminazione di sostanze tossiche, compresa la bilirubina e i farmaci. Nel lume intestinale, la loro azione detergente facilita l'assorbimento dei lipidi e delle vitamine liposolubili. Nel DFSB si ha un'insufficiente produzione di sali biliari primari con formazione di metaboliti intermedi epatotossici che si accumulano come conseguenza del blocco della sintesi e possono essere identificati dalla presenza di un picco di ioni corrispondente al metabolita accumulato^{4,6,7}. In una condizione di colestasi, senza deficit di sintesi sali biliari, gli ioni corrispondono a glico- e tauroconjugati dei sali biliari primari e l'intensità del picco è proporzionale al grado di colestasi. Quando invece vi è un deficit di sintesi dei sali biliari vi sono picchi di ioni corrispondenti ai metaboliti che si accumulano prossimalmente al blocco enzimatico. La determinazione dei valori plasmatici dei sali biliari può indicarne bassi livelli ma non distingue fra i sali biliari primari e quelli atipici. Per la diagnosi specifica di DFSB

bisogna quindi ricorrere alla spettrometria di massa (la più utilizzata è la *Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry* - FAB-MS) che documenta la presenza di Sali biliari anomali nelle urine. Per alcune di queste forme, l'enzima è espresso nei fibroblasti e si può dosare l'attività enzimatica. La conferma diagnostica è data infine dalla ricerca delle mutazioni genetiche^{4,8}.

Il DFSB si presenta con colestasi, ittero, epatomegalia, scarsa crescita con steatorrea (malassorbimento dei lipidi e delle vitamine liposolubili) a esordio nella prima infanzia (anche neonatale). Spesso, come nel nostro caso, la malattia può esordire con le manifestazioni cliniche legate al malassorbimento e al deficit di vitamine liposolubili, senza o con minimo coinvolgimento epatico e con buona risposta alla supplementazione con vitamine A D E K. Il rachitismo, in particolare, rappresenta la manifestazione clinica d'esordio più comune⁹. Il danno epatico e la colestasi si possono presentare anche nella tarda infanzia. Gli esami ematici rilevano una modesta iperbilirubinemia coniugata e ipertransaminasemia, con livelli normali di GGT, sali biliari plasmatici bassi o normali e sali biliari atipici nel plasma e nelle urine. I sali biliari facilitano il distacco delle GGT dalla membrana canalicolare ecco perché nel deficit di sintesi dei sali biliari, mancando questi ultimi, non vi è un aumento delle GGT^{5,7,10-12}. Il quadro istologico dipende dall'età alla diagnosi e dalla velocità di progressione. Nei primi mesi di vita si ha un quadro di epatite neonatale gigantocellulare. Nella prima infanzia la trasformazione gigantocellulare può persistere con presenza di segni di danno epatico progressivo con infiammazione periportale e fibrosi. I dotti biliari sono solitamente normali. Nell'età più avanzata si può avere un'epatite cronica con fibrosi periportale e proliferazione dei colangiociti¹.

LA CLASSIFICAZIONE DEI SALI BILIARI: DI COSA SI TRATTA?

Tabella 1. Difetti di sintesi dei sali biliari, con modificazioni del nucleo steroideo, della catena laterale e difetti di coniugazione.

SEDE DIFETTO	ENZIMA COINVOLTO	CARATTERISTICHE
MODIFICAZIONI DEL NUCLEO STEROIDEO	• 3β idrossi 5C27 steroide DH deficit (gene HSD3B7) • 3 oxisteroide 5β reductasi deficit (gene AKR1D1) • Oxisterolo 7α idrossilasi deficit (gene CYP7B1) • Difetto di colesterolo 7α idrossilasi (gene CYP7A1)	Deficit più frequente. Esordio tipico con malassorbimento, rachitismo, colestasi moderata. Presentazione anche tardiva. Danno epatico rapidamente progressivo con insufficienza epatica nell'infanzia. La mortalità è circa del 50%. Accumulo di metaboliti molto epatotossici con colestasi neonatale importante. Deficit dell'enzima chiave per la produzione di sali biliari con ipercolesterolemia e calcolosi della colecisti.

MODIFICAZIONI DELLA CATENA LATERALE DEL COLESTEROLO	- Deficit di sterolo 27 idrossilasi (Xantomatosi cerebro tendinea) (gene CYP27A1) - Difetto di 25 idrossilasi (gene CH25H) - Difetto in α metilcil CoA racemasi (gene AMACR) - Perossisomopatie	II-III decade (diarrea, cataratta, xantomi tendinei e deficit neurologici). Deposito di colesterolo e colesanololo anomalo nei tessuti. Anormale presenza di alcali biliari nelle urine con bassi livelli plasmatici di sali biliari. Coinvolge sia la sintesi dei sali biliari che degli acidi grassi; sindrome di Zellweger adrenoleucodistrofia neonatale; sindrome di Refsum
DIFETTI DI CONIUGAZIONE	Deficit di acidi biliari aciltransferasi (BAAT) e acidi biliari CoA ligasi	Completa assenza di coniugati con glicina o taurina. Elevati livelli urinari di solfati e glicosolfati coniugati.

LA TERAPIA

Messaggi chiave

- I DFSB si presentano più comunemente con colestasi neonatale, ma anche con danno epatico cronico tardivo.
- Sospettare un DFSB in caso di grave malassorbimento con rachitismo e colestasi moderata (transaminasi e bilirubina poco aumentate, GGT normali).
- Una colestasi senza prurito è un deficit di sintesi dei sali biliari fino a prova contraria (sembra una PFIC ma non c'è prurito!).
- La diagnosi deve essere fatta con FAB-MS che identifica i sali biliari anomali nelle urine.
- La terapia con acido colico induce la regressione non solo clinica ma anche laboratoristica e istologica

Bibliografia

- Bove KE. Liver disease caused by disorders of bile acid synthesis. Clin Liver Dis 2000;4:831-48.
- Sundaram SS, Bove KE, Lovell MA, Sokol RJ. Mechanisms of disease: Inborn errors of bile acid synthesis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008;5:456-68.
- Monte MJ, Marin JJ, Antelo A, Vazquez-Tato J. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. World J Gastroenterol 2009;15:804-16.
- Maillette de Buy Wenniger L, Beuers U. Bile salts and cholestasis. Dig Liver Dis 2010;42:409-18.
- Clayton PT. Disorders of bile acid synthesis. J Inherit Metab Dis 2011;34:593-604.
- Heubi JE, Setchell KD, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. Semin Liver Dis 2007;27:282-94.
- Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. Gastroenterology 2009;137:1310-20.e1-3.
- Clayton PT. Applications of mass spectrometry in the study of inborn errors of metabolism. J Inherit Metab Dis 2001;24:139-50.
- Akobeng AK, Clayton PT, Miller V, Super M, Thomas AG. An inborn error of bile acid synthesis (3beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase deficiency) presenting

as malabsorption leading to rickets. Arch Dis Child 1999;80:463-5.

- Subramaniam P, Clayton PT, Portmann BC, Mieli-Vergani G, Hadzić N. Variable clinical spectrum of the most common inborn error of bile acid metabolism—3beta-hydroxy-Delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50:61-6.
- Setchell KD, Suchy FJ, Welsh MB, Zimmer-Nechemias L, Heubi J, Balistreri WF. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis. J Clin Invest 1988;82:2148-57.
- Haas D, Gan-Schreier H, Langhans CD, et al. Differential diagnosis in patients with suspected bile acid synthesis defects. World J Gastroenterol 2012;18:1067-76.
- Clayton PT, Mills KA, Johnson AW, Barabino A, Marrazzi MG. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency: failure of ursodeoxycholic acid treatment and response to chenodeoxycholic acid plus cholic acid. Gut 1996;38:623-8.