

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Un'ipertransaminasemia urso-dipendente

Giusy Ranucci¹, Francesco Cirillo¹, Lorenzo D'Antiga²,
Maria Tufano¹, Mariangela D'Ambrosi¹, Giuseppe
Giordano², Raffaele Iorio¹

¹Dipartimento di Pediatria Università degli studi di Napoli
Federico II; ²Dipartimento di Pediatria, Università degli studi di
Padova

A boy with urso-dependent hypertransaminasemia

Key words: hypertransaminasemia; Bile Acid CoA:amino acid N-acyltransferase (BAAT); ursodeoxycholic acid (UDCA); liver biopsy

Abstract

We present a case of a 6 year-old boy with chronic hypertransaminasemia referred to our observation at the age of 17 months, with ALT levels of 2,147 IU/L without signs of cholestasis. Main causes of hypertransaminasemia were excluded and liver biopsy showed chronic hepatitis with minimal activity and moderate portal fibrosis. Therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA) was started with a rapid normalization of transaminases. UDCA was suspended in 3 circumstances and in all cases a rapid increase in transaminases was observed. The prompt reinstitution of UDCA was always followed by a rapid normalization of liver enzymes. A defect of bile acid synthesis or conjugation was suspected. Evaluation of urinary biliary acid pattern showed a normal profile on UDCA therapy. Although conjugated biliary acids serum levels were in the normal range, the levels were very low in absence of UDCA therapy and increased in UDCA when transaminases were normal. Therefore, a familial hypercholelania, with associated defect of the Bile Acid CoA: amino acid N-acyltransferase (BAAT) was suspected. At present this hypothesis is under investigation. Even if the diagnosis is not still confirmed, this case suggests the disorder as possible cause of hypertransaminasemia not associated with signs of cholestasis.

Indirizzo per corrispondenza: riorio@unina.it

SUMMARY

INTRODUZIONE

Il 12% dei bambini con ipertransaminasemia cronica isolata, osservati presso un centro di terzo livello, è affetto da disordini genetico-metabolici, alcuni dei quali possono beneficiare di specifiche terapie con impatto favorevole sulla loro evoluzione clinica¹. L'ipertransaminasemia, talvolta severa, è spesso l'unica manifestazione di tali disordini, la cui gamma è

ampia e include entità particolarmente impegnative dal punto di vista diagnostico. In molti casi la biopsia epatica è poco contributiva¹. Qui è descritto il caso di un bambino con ipertransaminasemia cronica, strettamente dipendente dalla terapia con UDCA.

CASO CLINICO

Antonio veniva inviato alla nostra osservazione all'età di 17 mesi per **ipertransaminasemia severa** (valore massimo di ALT 2147 UI/L), riscontrata nel contesto di una gastroenterite acuta occorsa un mese prima (AST 386 U/l; ALT 944 U/l), in assenza di segni clinici di epatopatia.

All'anamnesi si evidenziava: nascita a termine di gravidanza bigemellare complicata da minacce di aborto, parto eutotico; peso alla nascita 3,150 kg; ittero fisiologico; alvo irregolare tendenzialmente diarroico; crescita staturo-ponderale e sviluppo psico-motorio sempre nella norma. L'ipertransaminasemia non era associata a visceromegalia né ad alterazione degli indici di funzionalità epatica e di colestasi. Erano escluse le seguenti cause:

- infezioni (HAV, HBV, HCV, CMV, EBV, Rotavirus, Brucellosi, Salmonellosi);
- malattie genetico-metaboliche quali intolleranza ereditaria al fruttosio, galattosemia, glicogenosi, deficit di $\alpha 1$ antitripsina, tirosinemia, organicoacidemie, m. di Wilson;
- celiachia e disordini nutrizionali;
- epatotossicità da farmaci;
- epatite autoimmune (immunoglobuline sieriche normali, ANA, SMA ed LKM1 negativi);
- cause extraepatiche di ipertransaminasemia quali miopatie e cardiomiopatie.

All'**ecografia epatica** non si evidenziavano alterazioni a carico delle vie biliari né del parenchima epatico. A 4 mesi dal riscontro dell'ipertransaminasemia, consideratane la severità e nel sospetto di una epatite autoimmune sieronegativa, era effettuata biopsia epatica con il seguente risultato: epatite cronica ad attività minima; fibrosi moderata a carico degli spazi portal, con formazione di qualche setto; presenza di lievi infiltrati mononucleati portal; vasi e dotti biliari normali; presenti alcune cellule del Kupffer contenenti pigmenti di "turn-over"; assenti segni di colestasi.

Pur in assenza di una diagnosi definitiva, vista la persistenza dell'ipertransaminasemia severa e nonostante non ci fossero evidenze di colestasi, si decideva di iniziare **terapia con acido ursodesossicolico** (20 mg/kg/die) sulla base delle sue proprietà citoprotettive, anti-apoptotiche, immunomodulatorie, stabilizzanti le membrane e antiossidanti². Dopo 20 giorni di trattamento si osservava normalizzazione delle transaminasi (ALT 23 U/l). Durante i successivi 36 mesi di terapia le

transaminasi si mantenevano nella norma e l'alvo si regolizzava. Al compimento del primo anno di terapia e in due occasioni nei mesi successivi, si decideva di sospendere la terapia con UDCA allo scopo di valutare il suo reale impatto sugli enzimi epatici³. In tutte e tre le occasioni si registravano significativi e bruschi rialzi delle transaminasi a pochi giorni di distanza da ogni sospensione, con rapida normalizzazione a distanza di pochi giorni dalla reintroduzione del farmaco.

Sulla base dell'UDCA dipendenza, si sospettava un difetto di sintesi o di coniugazione degli acidi biliari. Sembrava invece meno probabile, visto lo stretto rapporto cronologico tra reintroduzione della terapia e normalizzazione delle transaminasi e tra sospensione e ripresa dell'ipertransaminasemia, l'ipotesi di un'epatite autoimmune che in alcuni casi può beneficiare dell'UDCA.

Si decideva, pertanto, nonostante non ci fosse alcun segno di colestasi, di studiare il pattern degli acidi biliari urinari e sierici del paziente. La valutazione fatta su un campione di urine prelevato nel paziente in corso di terapia con UDCA evidenziava un profilo normale degli acidi biliari.

La comparazione dei livelli di acidi biliari coniugati sierici (acido glicocolico, taurocolico, glicochenodesossicolico e taurochenodesossicolico), in assenza di terapia (0.8 Umol/l) e in corso di terapia (2 Umol/l) evidenziava in entrambi i casi valori nel range di normalità (0-6 Umol/l). La presenza di livelli ai limiti bassi della norma degli acidi biliari coniugati (0.8 Umol/l) in assenza di terapia con UDCA e in concomitanza con l'ipertransaminasemia (ALT 292 UI/l) e il loro incremento sotto UDCA in concomitanza della normalizzazione delle transaminasi ci inducevano a sospettare una ipercolanemia familiare da deficit di BAAT⁴, enzima di coniugazione degli acidi biliari. E' in corso la valutazione del profilo urinario degli acidi biliari su un campione urinario prelevato in occasione dell'ultima sospensione dell'UDCA concomitante all'ultimo rialzo delle transaminasi.

DISCUSSIONE

Gli **aspetti biochimici e clinici** del nostro caso hanno fatto sospettare la presenza di un disordine del metabolismo congenito degli acidi biliari coniugati, riportato in letteratura come "ipercolanemia familiare", in cui c'è un deficit dell'enzima coinvolto nello step finale di coniugazione della catena carbossi-terminale degli acidi biliari con glicina o taurina⁴. In questa patologia, l'acido colico non coniugato viene escreto nella bile per esser riassorbito a livello intestinale e diventare l'acido biliare predominante nel siero e nelle urine; gli altri acidi biliari sono esterificati con il glucuronato e secreti nella bile, ma sono poco riassorbiti a livello enteroepatico⁵.

L'ipercolanemia familiare si può associare ad una diarrea secretoria, dovuta dall'aumentata concentrazione degli acidi biliari nel colon⁵, e questo dato ha fatto ipotizzare che l'alvo tendenzialmente diarroico che il paziente ha presentato dall'età di 15 mesi possa esser inquadrato nel fenotipo di questo disordine.

Inoltre, le **caratteristiche istologiche** peculiari della malattia epatica nel deficit di amidazione non sono state ben descritte, ma le evidenze documentano che si tratta di alterazioni

"mild"⁶ e "transient"⁷, compatibilmente con quanto ritrovato alla biopsia epatica del nostro paziente.

La stretta dipendenza della normalizzazione delle transaminasi dalla terapia con UDCA nel paziente descritto fortemente supporta l'ipotesi di questo disordine metabolico alla base di tale comportamento clinico⁴.

Sebbene la diagnosi di deficit di BAAT non sia ancora confermata in modo definitivo, questo caso richiama l'attenzione sul possibile ruolo di tale disordine nei casi di ipertransaminasemia rimasti criptogenici dopo l'ordinario screening diagnostico. Appare rilevante che tale entità va sospettata anche quando c'è assenza di ittero, completa normalità degli indici di colestasi e quando l'ipertransaminasemia si associa ad alvo diarroico⁵.

Bibliografia

1. Iorio R, et al. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. *J Gastroenterol* 2005;40:859-60
2. Kumar D, et al. Use of ursodeoxycholic acid in liver disease. *jpgN* 2001;16:3-14.
3. Setchell KD, et al. Defects in Bile Acid Biosynthesis: Diagnosis and Treatment. *jpgN* 2006;43:S17-S22.
4. Carlton VE, et al. Complex inheritance of familial hypercholanemia with associated mutations in TJP2 and BAAT. *Nat Genet* 2003;34:91-6.
5. Hofmann AF, Strandvik B. Defective bile acid amidation: predicted features of a new inborn error of metabolism. *Lancet* 1988;2:311-3.
6. Setchell KD, et al. Identification of a unique inborn error in bile acid conjugation involving a deficiency in amidation. In: Paumgartner G, Stiehl A, Gerok W, eds. *Bile Acids in Hepatobiliary Diseases: Basic Research and Clinical Application*. Dordrecht/Boston/London: Kluwer Academic Publishers 1997:43-7.
7. Bove KE, et al. Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:315-34.