

BRIC e PFIC 2 un *continuum* tra genotipo e fenotipo?

Silvia Ghione, Maria Elisa Di Cicco, Francesca Moscuza,
Gloria Rossi, Marta Segreto, Giulia Marsalli, Giuseppe
Maggiore

*Divisione di Pediatria 2, Dipartimento di Medicina della
Procreazione e della Età Evolutiva, Università di Pisa*

La colestasi benigna ricorrente (BRIC) è molto rara in età pediatrica e talora fenotipicamente correlata a quadri clinici più severi tipici della colestasi progressiva familiare intraepatica (PFIC). N, a 14 anni e 9 mesi, ci consulta per ittero e prurito. Dopo un episodio di colestasi a 6 settimane di vita e un intervallo libero fino ai 13 anni, in seguito ad una virosi delle prime vie aeree manifesta ittero, prurito ed astenia. All'ingresso, lo stato nutrizionale è scadente, il peso è $< 3^{\circ}c$ la statura al $20^{\circ}c$. L'ittero è intenso e generalizzato, le urine sono scure, le feci ipocoliche ed esiste una epatomegalia omogenea di consistenza aumentata. L'iperbilirubinemia è severa, prevalentemente diretta (bilirubina totale/diretta 16,4/13,9 mg/dl), con minima epatocitolisi (AST $1,5 \times N$, ALT $1,2 \times N$), GGT persistentemente normali ed acidi biliari molto elevati ($469 \mu\text{mol/l}$). La biopsia epatica mostra una colestasi lobulare ed un modesto infiltrato linfocitario in assenza di fibrosi. La ricerca di mutazioni per i geni ATP8B1 e ABCB11 evidenzia una eterozigosi composita per 2 mutazioni relative ad ABCB11, p.E135K e p.L1099LfsX38 e un polimorfismo p.V444A in omozigosi. La diagnosi è quella di BRIC2. Una terapia con acido ursodesossicolico (32 mg/kg/die) e rifampicina (7 mg/kg/die) associata ad una supplementazione in vitamine liposolubili, è efficace sul prurito, meno sull'astenia, sullo stato di nutrizione e sull'iperbilirubinemia, che, comunque in lenta riduzione, a 12 mesi dall'esordio rimane $4,5 \text{ mg/dl}$ con gli acidi biliari totali ancora a $267,1 \mu\text{mol/l}$. Mutazioni severe di ABCB11 producono proteine BSEP disfunzionanti responsabili quadri clinici caratteristici della PFIC 2, mentre mutazioni che non colpiscono i siti fondamentali della proteina sono associate alla BRIC 2. La combinazione di 2 mutazioni con un polimorfismo noto come fattore di rischio in corso di colestasi gravidica e la lenta regressione della colestasi, suggeriscono la presenza di un fenotipo di transizione tra BRIC 2 e PFIC 2 nel nostro paziente.

tratto da: **Le Giornate di Medico e Bambino** Lecce, 4-5 maggio 2012