

## Enfermedades pediátricas en la edad adulta. Defectos de la síntesis de ácidos biliares

**Dra. Ivone Malla**

Jefa de Sección Hepatología Infantil  
y Trasplante Hepático Pediátrico del Hospital  
Universitario Austral, Pilar, Argentina.  
Hepatóloga del Hospital de Pediatría  
Prof. Juan P. Garrahan, Ciudad  
de Buenos Aires, Argentina.

# Enfermedades pediátricas en la edad adulta. Defectos de la síntesis de ácidos biliares



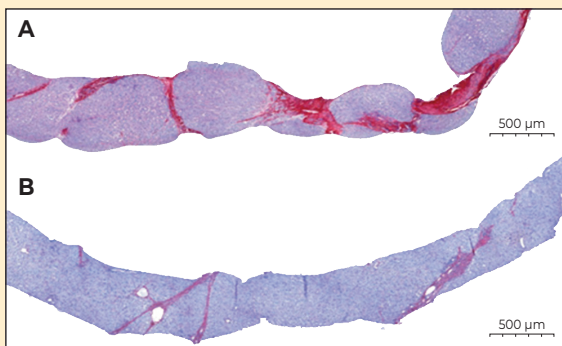
## Dra. Ivone Malla

Jefa de Sección Hepatología Infantil y Trasplante Hepático Pediátrico del Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina. Hepatóloga del Hospital de Pediatría Prof. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Los defectos de la síntesis de ácidos biliares BASD, (por su sigla en inglés) pueden presentarse con una amplia variedad de síntomas clínicos desde la lactancia hasta la adultez. La enfermedad hepática colestática, frecuentemente descrita como un síntoma cardinal, podría no ser tan evidente. En su lugar, puede haber síntomas de mala absorción e hipovitaminosis con lenta progresión de fibrosis hepática hacia la cirrosis.<sup>1</sup>

Entre los BASD, el más común es la deficiencia de 3 $\beta$ -hidroxi- $\Delta$ 5-C27-esteroide oxidoreductasa (3 $\beta$ -HSD), un desorden que habitualmente se presenta en la lactancia con disfunción hepática. Seguido en frecuencia por el déficit de  $\Delta$ 43-oxosteroid-5 $\beta$ -reductase ( $\Delta$ 43-oxoR). El diagnóstico temprano es crucial, ya que pueden ser efectivamente tratados con reemplazo con ácido biliar primario (ácido cólico, Orphacol®).<sup>2,3</sup> Si bien la prevalencia estimada en centros de Europa en edad pediátrica de estos desórdenes es menor a 1 en 10 millones (Jahnel *et al.*),<sup>4</sup> es posible que sea mucho mayor y que haya casos sin diagnóstico con manifestaciones menos graves que progresan lentamente a fibrosis y cirrosis, dado que los metabolitos tóxicos producto de estos defectos, generan daño hepático progresivo (González *et al.*).<sup>5</sup> Identificar y tratar estos casos permitirá evitar su progresión a cirrosis con complicaciones y eventual requerimiento de trasplante hepático.

La efectividad del tratamiento con ácido cólico (Orphacol®) está ampliamente referida e, incluso, hay evidencia de regresión de la fibrosis hepática en pacientes bajo tratamiento.<sup>3</sup>



**Figura 1.** Biopsia hepática inicial y el efecto de tratamiento con Orphacol® a largo plazo en un paciente con deficiencia de 3 $\beta$ -hidroxi- $\Delta$ 5-C27-esteroide oxidoreductasa.

A. Histología hepática al comienzo del tratamiento.

B. Histología hepática luego de 11.5 años de tratamiento.

Fuente: adaptado de González E, Matarazzo L, Franchi-Abella S *et al.* *Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood.* *Orphanet J Rare Dis* 13(1):190, 2018.

Desde su primera descripción en 1987,<sup>6</sup> se han informado fenotipos muy variables de estos defectos, con pacientes que alcanzaron la edad adulta antes del diagnóstico.

Así, en 2000, cuando solo había 9 casos referidos de deficiencia de 3 $\beta$ -HSD (todos en niños), Kobayashi *et al.* comunicaron el caso de una paciente de 23 años que era seguida desde la infancia y luego de 11 años se llegó al diagnóstico de 3 $\beta$ -HSD con buena evolución con tratamiento con ácidos biliares.<sup>7</sup>

En 2010, Fischler *et al.* informaron el caso de un paciente que tenía 2 hermanos muertos por enfermedad hepática colestática progresiva, y una historia personal de colestasis neonatal y raquitismo con recuperación durante la infancia, con finalización de seguimiento a los 12 años. Regresó a consulta a los 26 años con ictericia y alteración de los resultados de función hepática. Se confirmó una variante del gen HSD3B7. Este caso ilustra que lactantes con deficiencia de 3 $\beta$ -HSD pueden sobrevivir al período neonatal y la infancia sin tratamiento con ácidos biliares. Debe considerarse este diagnóstico en adultos con hepatopatías, especialmente en casos de ocurrencia familiar de enfermedades hepáticas y antecedentes personales de disfunción hepática en etapas tempranas de la vida.<sup>8</sup>

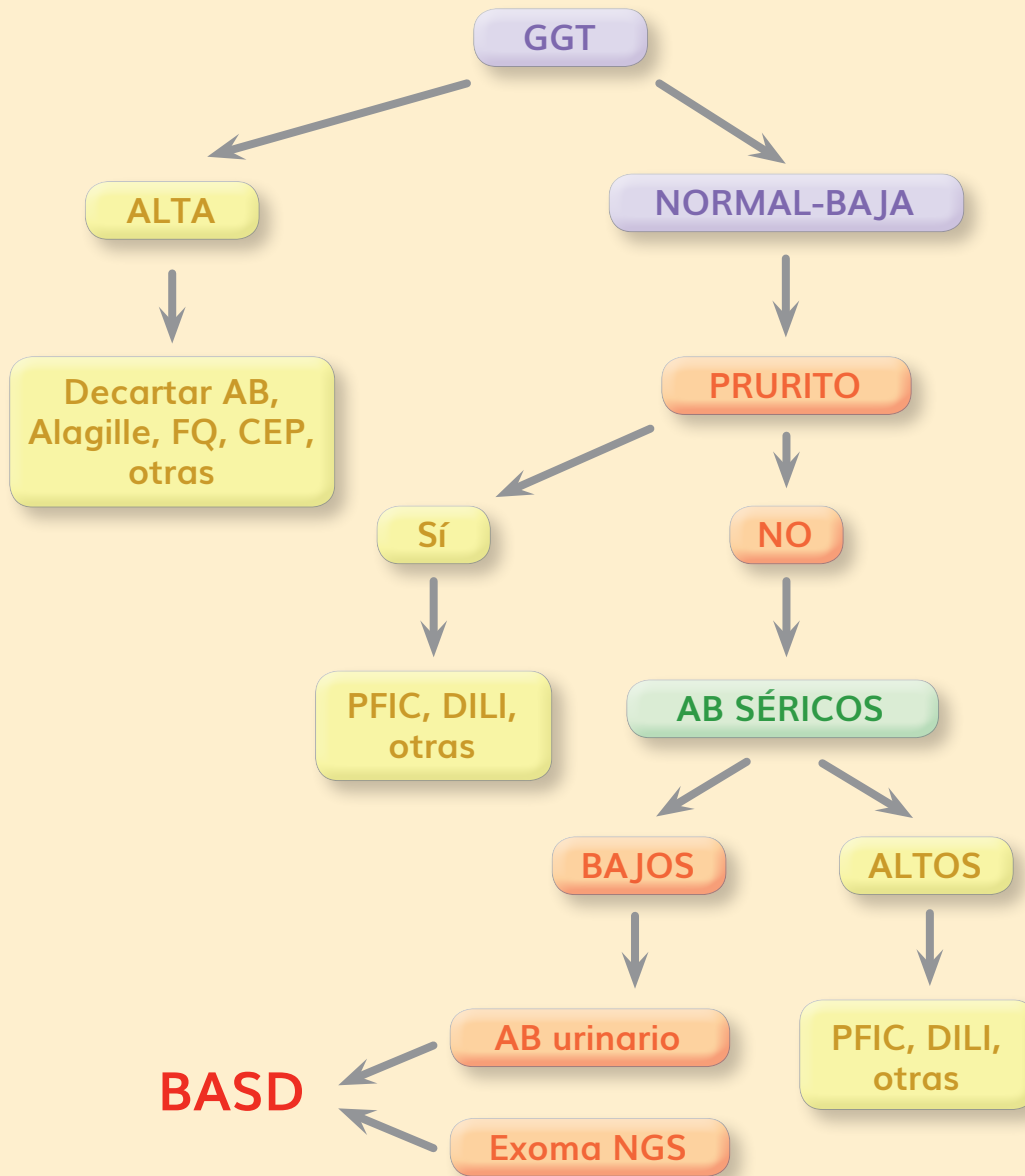
Molho-Pessach *et al.* describieron en 2012 el caso de una joven iraní de 24 años con cirrosis de etiología desconocida. Su hermana y su primo murieron por cirrosis (a los 19 y 6 años, respectivamente) y otro primo de 32 años tenía un desorden hepático autolimitado en la infancia que se resolvió a los 9 años. La historia familiar era consistente con la noción de que los miembros de la familia afectados eran homocigotas para una variante alélica. Un análisis genómico identificó una variante del gen que codifica 3 $\beta$ -HSD (HSD3B7) en todos los casos del grupo familiar. Esta familia ilustra la amplia variación en expresiones de deficiencia de 3 $\beta$ -HSD y subraya la necesidad de considerar BASD como posibles causas de enfermedad hepática en adultos.<sup>9</sup>

En 2010, Nittono *et al.* informaron el caso de una paciente a la que se le realizó un seguimiento desde los 5 años por episodios de epistaxis debidas a deficiencia de vitamina K. A los 13 años presentó un episodio de ictericia de causa desconocida con ácidos biliares séricos y gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT) normales. Se diagnosticó deficiencia de 3 $\beta$ -HSD y recibió tratamiento con ácido biliar primario por 10 años, y dio a luz en ese período a 2 hijos saludables.<sup>9</sup> Este y otros informes demuestran el grado de seguridad del tratamiento prolongado con fármacos como Orphacol®.

En un análisis de casos de BASD en Europa en 2010, fueron identificados 18 niños con deficiencia de 3 $\beta$ -HSD y diagnosticados a una edad mediana de 1.35 años (rango de 8 semanas a 11 años). Los signos de presentación incluyeron colestasis neonatal, raquitismo, hepatomegalia, esteatorrea, deficiencia de vitaminas liposolubles. La histología hepática mostró cambios a células gigantes, fibrosis en puentes, cirrosis e inflamación portal. Los pacientes fueron tratados con ácidos biliares primarios. Los que tuvieron biopsias hepáticas luego del tratamiento mostraron mejoría en los signos histológicos. Tres niños sin tratamiento murieron antes de los 5 años. Luego de una mediana de seguimiento de 5.5 años (rango 1 a 17 años) 12 de 13 niños tratados no tenían signos de enfermedad hepática o deficiencia de vitaminas liposolubles. El trabajo concluye que la deficiencia de 3 $\beta$ -HSD es una enfermedad poco frecuente, con manifestaciones variables y que el tratamiento de reemplazo temprano lleva al control clínico y bioquímico y previene la progresión de enfermedad hepática y ósea.<sup>10</sup>

Todo lo descrito pone en evidencia la amplia variedad de manifestaciones de estos defectos y su progresión en daño hepático si permanecen sin diagnóstico. En todas las formas de presentación, desde las más graves a las más sutiles y difíciles de identificar, el tratamiento con ácido cólico ha mostrado efectividad y seguridad para revertir el daño e impedir su progresión, permitiendo a los pacientes una buena calidad de vida sin tratamientos invasivos ni complicaciones. Por eso resulta fundamental la sospecha, diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades que, si bien son infrecuentes, posiblemente tengan una prevalencia mayor de la estimada. Propongo un flujograma diagnóstico que permita la identificación y tratamiento efectivo de estos pacientes.

**Hepatopatía colestática o cirrosis de etiología desconocida**  
(sin diagnóstico de certeza ni estudio genético)



AB: ácidos biliares; BASD: defectos de la síntesis de ácidos biliares; DILI: enfermedad hepática inducida por fármacos; CEP: colangitis esclerosante primaria; FQ: fibrosis quística; GGT: gamma-glutamyl-transpeptidasa; NGS: del inglés *next generation sequencing*; PFIC: colestasis intrahepática familiar progresiva.

**Bibliografía**

- Haas D, Gan-Schreier H, Langhans CD et al. Differential diagnosis in patients with suspected bile acid synthesis defects. *World J Gastroenterol* 18(10): 1067-76, 2012.
- Molho-Pessach V, Rios JJ, Xing C et al. Homozygosity mapping identifies a bile acid biosynthetic defect in an adult with cirrhosis of unknown etiology. *Hepatology* 55(4):1139-45, 2012.
- Jahnel J, Zöhrer E, Fischler B, et al. Attempt to Determine the Prevalence of Two Inborn Errors of Primary Bile Acid Synthesis: Results of a European Survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Jun;64(6):864-868, 2017.
- Gonzales E, Gerhardt M, Fabre M, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology.* 137(4):1310-1320.e1-3, oct 2009.
- González E, Matarazzo L, Franchi-Abella S et al. Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood. *Orphanet J Rare Dis* 13(1):190, 2018.
- Clayton PT, Leonard JV, Lawson AM et al. Familial giant cell hepatitis associated with synthesis of 3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholenoic acids. *J Clin Invest* 79:1031-8, 1987.
- Kobayashi M, Koide M, Sakiyama M et al. 3beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman. *Pediatr Int* 42(6):685-8, 2000.
- Fischler B, Bodin K, Stjernman H et al. Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis. *J Intern Med* 262(2):254-62, 2007.
- Nittoño H, Takei H, Unno A et al. 3β-hydroxy-Δ5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a patient who underwent oral bile acid therapy for 10 years and delivered two healthy infants. *Pediatr Int* 52(4):e192-5, 2010.
- Subramaniam P, Clayton PT, Portmann BC et al. Variable clinical spectrum of the most common inborn error of bile acid metabolism: 3beta-hydroxy-Delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 50(1), 61-66, 2010.

**Expertos Comentan** es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., representante comercial exclusivo de la SIIC, registrada a su nombre. Los conceptos expresados en el comentario son de exclusiva responsabilidad de la autora, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones del Laboratorio Tuteur ni de SIIC, quienes declinan toda responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley No 11723.

Gentileza

