

MeB - Pagine Elettroniche

Volume XXIX

Luglio 2026

numero 26

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI

DEFICIT DI SINTESI DEGLI ACIDI BILIARI TIPO 2: UN CASO DI COLESTASI IN UN LATTANTE CON γ GT BASSE

Rossana Danesi¹, Caterina Zuccoli¹, Matteo Pelucchi¹, Mariangela Stinco², Lorenzo D'Antiga²

¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Milano-Bicocca, Monza

²Gastroenterologia, Epatologia Pediatrica e dei Trapianti, Ospedale "Papa Giovanni XXIII", Bergamo

Indirizzo per corrispondenza: r.danesi@campus.unimib.it

Un lattante di due mesi si presenta al Pronto Soccorso (PS) di un centro periferico inviato dal medico curante per comparsa da circa una settimana di ittero cutaneo, in assenza di altri sintomi e in apparente buono stato generale. In particolare, non si rilevano episodi infettivi recenti o in atto.

All'arrivo in PS, il piccolo presenta cute e sclere itteriche, con restante esame obiettivo nella norma. Gli esami ematici mostrano un marcato aumento degli indici di citolisi epatica (AST 1.265 U/l, ALT 2.747 U/l), iperbilirubinemia (bilirubina totale 21,08 mg/dl, diretta 11,38 mg/dl) e alterazione della coagulazione (PT INR 1,49, aPTT 1,35, fibrinogeno 220 mg/dl); indici di flogosi negativi. L'ecografia addominale mostra una colecisti visualizzabile, senza dilatazione delle vie biliari o litiasi. Il piccolo viene quindi ricoverato per gli accertamenti del caso.

Durante la degenza viene avviato il *work-up* per colestasi del lattante. La valutazione cardiologica, l'esame oculistico con lampada a fessura e la radiografia delle vertebre non evidenziano elementi compatibili con sindrome di Alagille. La sierologia per virus epatotropi maggiori e minori (HAV, HBV, HCV, HIV, rosolia, parvovirus, HSV 1-2, HHV6-8, enterovirus) risulta negativa, ad eccezione della positività per CMV-DNA su urine (23.000 copie/ml) e su sangue (13.823 copie/ml).

In anamnesi fisiologica si segnala scarso accrescimento intrauterino, per cui alla nascita era già stata eseguita ricerca di CMV-DNA su saliva e urine, risultata negativa. Alla luce della colestasi e della coagulopatia, viene avviata terapia con vitamina K e terapia coleretica con acido ursodesossicolico. Il bambino viene quindi trasferito al nostro centro per competenza.

Alla valutazione iniziale si confermano ittero cutaneo-sclerale, assenza di organomegalia significativa per l'età (fegato palpabile al margine costale), facies normale. In anamnesi familiare emerge consanguineità (genitori pakistani, cugini di primo grado). L'ecografia addominale

conferma l'assenza di segni suggestivi per atresia delle vie biliari. Gli esami ematici confermano un quadro di **colestasi acuta con γ GT basse** (32 UI/l) e **acidi biliari bassi** (16 μ mol/l). Viene proseguita la terapia con acido ursodesossicolico e, in considerazione della colestasi, si introduce latte formulato con trigliceridi a catena media (MCT).

Data la positività di CMV-DNA e il sospetto di un possibile ruolo concausale dell'infezione virale, viene avviata terapia antivirale endovenosa con ganciclovir, con progressiva negativizzazione della viremia, ma solo parziale miglioramento del quadro di colestasi.

Considerata la consanguineità familiare, si procede a un ampio screening metabolico (risultato negativo) e viene eseguita analisi genetica tramite *whole genome sequencing*, che identifica la variante p.Asp53Gly in omozigosi nel gene *AKR1D1*; entrambi i genitori risultano portatori eterozigoti.

Il gene *AKR1D1* codifica per l'enzima δ (4)-3-ossosteroido 5-beta-reduttasi. La mutazione di questo gene determina un difetto congenito della sintesi degli acidi biliari di tipo 2 (BASD2), a trasmissione autosomica recessiva, determinante la riduzione della sintesi di acidi biliari primari e l'accumulo di precursori tossici. L'analisi del profilo degli acidi biliari urinari mediante spettrometria di massa (ESI-MS/MS) effettuato per il nostro paziente, conferma un *pattern* compatibile con il **deficit di sintesi degli acidi biliari**.

Alla luce della diagnosi, viene avviata terapia sostitutiva con acido colico, che comporta risoluzione dell'ittero, regressione della colestasi e normalizzazione degli indici di funzione epatica.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Abbiamo descritto il caso di un lattante con colestasi a basse γ GT e iniziale coagulopatia, risolta con somministrazione di vitamina K. Il percorso diagnostico ha

permesso di escludere le cause più comuni di colestasi nel neonato (atresia delle vie biliari, distiroidismo, deficit α 1-antitripsina, sindrome di Alagille). La combinazione di colestasi con γ GT e acidi biliari sierici normali/bassi ha orientato verso un difetto della sintesi degli acidi biliari, sospetto poi rafforzato dallo studio metabolico urinario e confermato dall'analisi genetica.

I difetti della sintesi degli acidi biliari sono malattie ereditarie autosomiche recessive, spesso dovute a un malfunzionamento degli enzimi 3- β -idrossi- Δ -5-C27 steroido ossidoreduttasi o Δ -4-3-ossosteroide-5- β -reduttasi, fondamentali nella conversione del colesterolo in acidi biliari. La carenza di acidi biliari primari (acido colico e chenodesossicolico) compromette la corretta produzione di bile e determina accumulo di metaboliti tossici, con conseguente colestasi intraepatica.

In condizioni fisiologiche gli acidi biliari primari inibiscono l'attività del recettore farnesoide X attraverso un meccanismo di *feedback* negativo; la loro assenza comporta, pertanto, un'attivazione continua delle vie metaboliche del colesterolo.

Clinicamente, il quadro tipico è una colestasi del lattante con γ GT e acidi biliari normali o ridotti; per la carenza di acidi biliari, il prurito è generalmente assente. In assenza di trattamento, il danno epatico può progredire rapidamente verso la cirrosi e l'insufficienza epatica.

Di fronte a un lattante con ittero colestatico, è dunque importante integrare dati clinici, laboratoristici e di *imaging* per una corretta diagnosi differenziale. La presenza di colestasi con γ GT e acidi biliari normali o bassi deve far sospettare un deficit di sintesi degli acidi biliari.

Sebbene l'atresia delle vie biliari rappresenti sempre il primo sospetto di fronte a un neonato o lattante colestatico, è importante non dimenticare possibili diagnosi differen-

ziali meno frequenti: per queste, come nel caso del deficit di sintesi degli acidi biliari, l'avvio tempestivo di una terapia specifica può modificare radicalmente l'evoluzione clinica, prevenendo la cronicizzazione del danno.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- Di Giorgio A, Bartolini E, Calvo PL, et al. Diagnostic Approach to Acute Liver Failure in Children: A Position Paper by the SIGENP Liver Disease Working Group. *Dig Liver Dis* 2021;53(5):545-57. DOI: 10.1016/j.dld.2021.03.004.
- Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(1):154-68. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001334.
- Heubi JE, Setchell KDR, Bove KE. Inborn Errors of Bile Acid Metabolism. *Clin Liver Dis* 2018;22(4):671-87. DOI: 10.1016/j.cld.2018.06.006.
- Ranucci G, Della Corte C, Alberti D, et al. Diagnostic approach to neonatal and infantile cholestasis: A position paper by the SIGENP liver disease working group. *Dig Liver Dis* 2022;54(1):40-53. DOI: 10.1016/j.dld.2021.09.011.
- Russell DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem* 2003;72:137-74. DOI: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161712.