

Recognition and treatment of patients with bile acid synthesis disorders

Jernej Breclj

Izvleček

Motnje sinteze žolčnih kislin so skupina redkih dednih presnovnih bolezni, ki se kažejo s holestazo, odpovedjo ali cirozo jeter ter občasno s steatorejo in/ali nevrološkimi simptomi. Prepoznavanje ni vedno enostavno. Najpomembnejši korak k postavitvi diagnoze je njihova vključitev med diferencialno-diagnostične možnosti. V laboratorijskih izvidih je običajno prisotna holestaza z nizko vrednostjo gama-GT in nižjo ali normalno koncentracijo žolčnih kislin. Posamezne encimske motnje ugotavljamo z masno spektrometrijo urina, potrdimo pa jih z genetskim diagnosticiranjem. Večino motenj sinteze žolčnih kislin lahko uspešno dolgoročno zdravimo oralno s holno kislino.

Ključne besede: holestaza, dojenček, nizke vrednosti gama-GT, žolčne kisline, holna kislina.

Abstract

Bile acids synthesis disorders are a group of rare inherited metabolic diseases that present with cholestasis, liver failure or cirrhosis and are sometimes accompanied by steatorrhea and/or neurological symptoms. Their recognition is not always straightforward. The most important step in the diagnosis is to include them in the differential diagnosis. In the laboratory results, low gamma-GT cholestasis with low or normal concentrations of bile acids is usually seen. Specific enzyme deficiencies are detected by urine mass spectrometry and confirmed by genetic analysis. The majority of bile acids synthesis disorders can be successfully treated long-term orally with cholic acid.

Key words: cholestasis, infant, low gamma-GT, bile acids, cholic acid.

Uvod

Žolčne kisline nastajajo v jetrih in imajo več pomembnih vlog (1–3):

- v tankem črevesu tvorijo miceli-je z zaužitimi snovmi, topnimi v maščobah, s čimer povečajo njihovo topnost in omogočajo razgradnjo;
- uravnavajo presnovo maščob in glukoze v jetrih preko vezave na receptor farnesoid X;
- preko aktivnega izločanja v svetlino žolčnih izvodil omogočajo tvorbo in iztok žolča;
- so glavna pot izločanja holesterola iz telesa.

Tvorba žolčnih kislin poteka v jetrih iz holesterola v 15 encimskih reakcijah (1). Motnja v tvorbi žolčnih kislin povzroči pomanjkanje normalnih žolčnih kislin, kar se odraža z zmanjšanim iztokom žolča in zmanjšano topnostjo maščob v svetlini črevesa ter s kopičenjem atipičnih žolčnih kislin, ki okvarjajo jetrne celice (1).

Motnje sinteze žolčnih kislin se lahko kažejo solestazo v obdobju novorojenčka, z napredovalo boleznijo jeter po rojstvu ali kasneje v življenju, z nevrološkimi znaki ter z malabsorpcijo maščob in v maščobah topnih vitaminov (1).

Gre za skupino zelo redkih bolezni. Točnega podatka o številu bolnikov z motnjo sinteze žolčnih kislin ni, saj je klinična slika heterogene, potek bolezni pa različno težak. Diagnosticiranje opravljajo le v redkih specializiranih laboratorijih. V retrospektivni analizi 17 centrov iz 11 evropskih držav, v kateri so preučevali bolnike z dvema pogostejšima oblikama motenj sinteze žolčnih kislin (3 β -hidroksi- Δ 5-C-27-steroidne dehidrogenaze (3 β -HDS) in Δ 4-3-oksosteroidne-5 β -reduktaze (Δ 4-3-oxoR)), so ugotovili razširjenost 1,13 bolnika na 10 milijonov oseb (4). V skupini dojenčkov in otrok solestatskimi boleznimi, nepojasnjeno cirozo jeter ali jetrno odpovedjo je bila v 2,1 % vzrok motnje sinteze žolčnih kislin, pri

znižanih vrednostih žolčnih kislin v krvi pa v 2,7 % (1).

Zaradi možnosti zdravljenja s holno kislino je postavitve pravilne diagnoze zelo pomembna, saj s tem preprečimo napredovanje bolezni in zaplete ter izboljšamo kakovost življenja (5).

Fiziologija žolča in žolčnih kislin

Glavne sestavine žolča so žolčne kisline (holna, deoksiholna in henodeoksiholna) in fosfolipidi. Z zaužitimi emulgiranimi in delno že razgrajenimi maščobami, ki prispejo v tanko črevo iz želodca, tvorijo miceli-je iz hidrofilnega ovoja in hidrofobnega jedra, ki jih pankreatična fosfolipaza in lipaza razgradi na manjše molekule, primerne za privzem v enterocite (2).

Stalno količino žolčnih kislin (2–4 g pri odraslem človeku) v telesu vzdržuje enterohepatična cirkulacija, ki obsega tvorbo v jetrih ali reabsorpcijo iz portalnega krvnega sistema, izločanje žolčnih kislin v dvanajstnik, delovanje v tankem črevesu in vsrkavanje v terminalnem ileumu. Preko portalnega krvnega obtoka žolčne kisline prehajajo v jetra, od koder se ponovno izločajo v žolčevode. Dnevno je v sklopu enterohepatične cirkulacije 8–12 ciklov. Gre za učinkovit sistem vzdrževanja skupne količine žolčnih kislin, saj jih vsak dan z blatom izločimo približno 5 % (1–3).

Tvorba žolčnih kislin iz holesterola se začne v 12. tednu nosečnosti. Osnovni del molekule je sterolno jedro, na ogljikih na položajih 3, 7 in 12 pa so hidroksilne skupine nadomeščene z drugimi, kar vpliva na lastnost posamezne žolčne kisline. V obdobju novorojenčka so tvorba, celotna količina in izločanje žolčnih kislin v tanko črevo zmanjšani, kar vodi do t. i. fiziološke steatoreje. Tudi sestava žolčnih kislin je drugačna kot kasneje v življenju (1, 2).

Žolčne kisline imajo več pomembnih vlog. So glavni razgradni produkt hole-

sterola v telesu in najpomembnejša sestavina žolča ter omogočajo njegovo izločanje. Z žolčem se iz telesa izločajo endogeni (npr. bilirubin) in eksogeni (npr. ksenobiotiki in razgradni produkti zdravil) potencialno škodljivi razgradni produkti (1, 2).

Po rojstvu je koncentracija žolčnih kislin v krvi povečana kljub manjši sintezi v jetrih zaradi znižane resorpcije žolčnih kislin iz portalnega obtoka. V starosti približno 10 mesecev doseže koncentracija žolčnih kislin normalno območje, ki je < 10 μ mol/l (2).

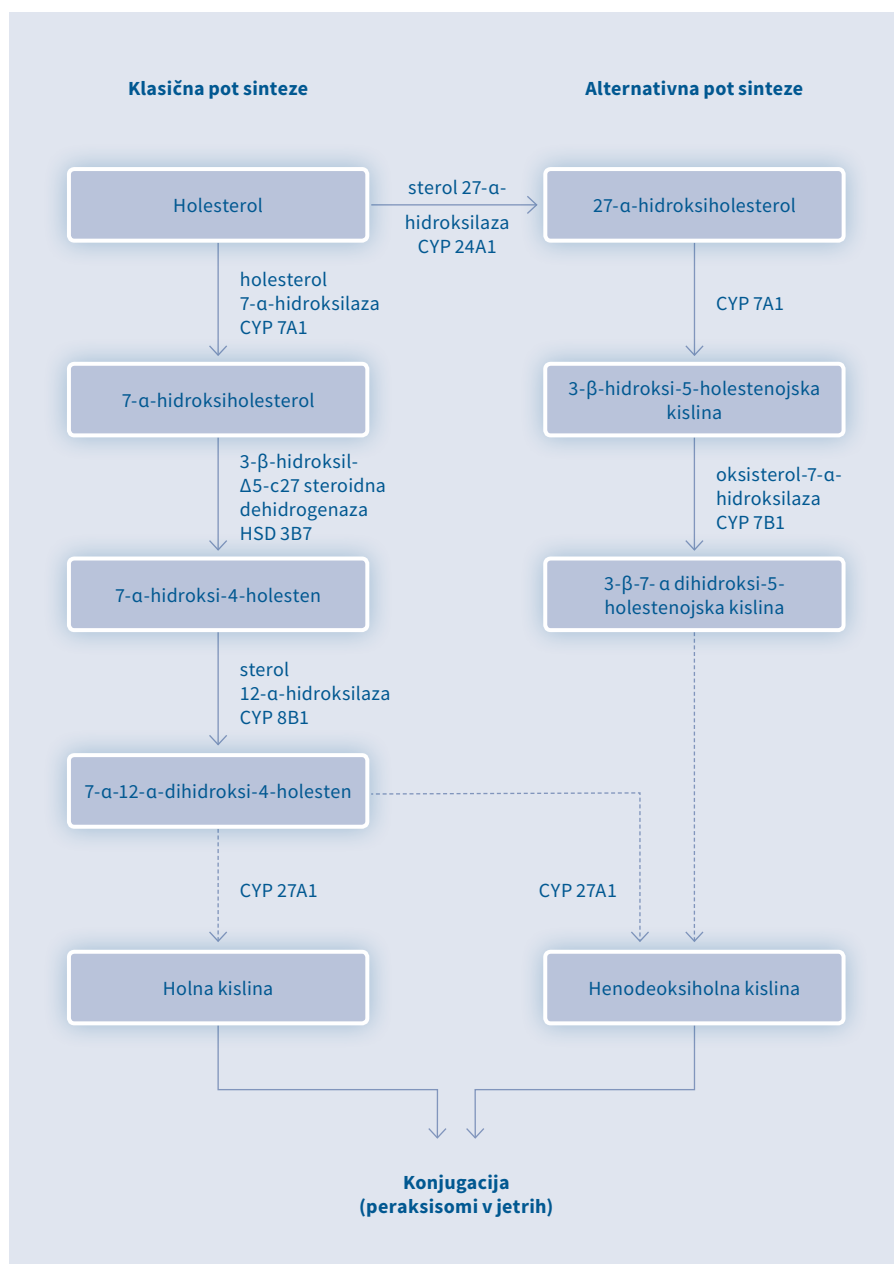
Sinteza žolčnih kislin

Sinteza žolčnih kislin poteka na dva načina. Prvi način je klasična oz. nevtralna pot, pri kateri se holesterol v več korakih pretvori v holno in henodeoksiholno kislino. Alternativna oz. kislina pot privede predvsem do tvorbe henodeoksiholne kisline (6). Obe poti pretvorita hidrofobni holesterol v hidrofilne primarne žolčne kisline (2). Alternativna pot sinteze žolčnih kislin je bolj pomembna zgodaj v življenju, klasična pot sinteze pa je glavna pot sinteze kasneje (2).

Moteno delovanje posameznega encima pri tvorbi žolčnih kislin povzroči pomanjkanje običajnih žolčnih kislin in kopičenje atipičnih žolčnih kislin, ki okvarjajo jetrne celice. Posledica zmanjšane toka žolča iz jeter je nezadostna emulgacija maščob v svetlini črevesa, ki se lahko kaže s steatorejo, vpliva pa tudi na zmanjšano vsrkavanje v maščobah topnih vitaminov in se kaže s hipovitaminozami (2).

Motnje sinteze žolčnih kislin

Motnje sinteze žolčnih kislin so primarne in sekundarne. Primarne so avtosomno recesivno dedne encimske motnje v sintezi holne in henodeoksiholne kisline zaradi motnje v delovanju enega od vključenih enci-



SLIKA 1. POENOSTAVLJENA SHEMA TVORBE ŽOLČNIH KISLIN (PRIREJENO PO (7)).

FIGURE 1. SIMPLIFIED SCHEME OF BILE ACID SYNTHESIS (MODIFIED FROM (7)).

mov. Klinično sliko, diagnosticiranje in posamezne oblike bolezni opisujemo v nadaljevanju.

Sekundarne motnje sinteze žolčnih kislin so motnje, pri katerih druga presnovna motnja vpliva na tvorbo primarnih žolčnih kislin, npr. pri Zellwegerjevem sindromu in Smith-Lemli-Opitzovem sindromu. Motnja sinteze žolčnih kislin je pri tej skupini bolezni le eden od patogenetskih mehanizmov ter se kaže s hepatomegalijo in motnjo delovanja jeter, prisotne pa so tudi številne druge nenormalnosti (2). V nadaljevanju se bomo omejili na primarne motnje sinteze žolčnih kislin in opisali dve izmed njih.

Pomanjkanje 3 β -hidroksi- Δ 5-C27-steroidne dehidrogenaze (3 β -HSD)

Moteno delovanje encima 3 β HSD je najpogostejša motnja sinteze žolčnih kislin in katalizira drugi korak sinteze žolčnih kislin iz holesterola. Pomanjkanje se deduje avtosomno recesivno. Okvara jeter je posledica nezadostnega iztoka žolča in tvorbe škodljivih žolčnih kislin (6).

Najpogosteje se pokaže v obdobju novorojenčka, lahko pa tudi kasneje, tj. med 3. mesecem in 14. letom starosti. Klinična slika je holestatska zlatenica z normalno vrednostjo gama-GT in normalnimi ali nizkimi vrednostmi žolčnih kislin. Diagnozo postavimo z merjenjem žolčnih kislin v urinu z masno spektrometrijo. Histološko so prisotni znaki gigantoceličnega hepatitisa s pridruženno vnetno komponento in variabilno fibrozo, kar lahko zamenjamo z avtoimunskim hepatitisom (6).

Zdravljenje s holno kislino v skupnem odmerku 10–15 mg/kg v enem ali dveh odmerkih na dan sicer izboljša iztok žolča in prepreči tvorbo toksičnih žolčnih kislin, na fibrozo pa ne vpliva. Zato zdravljenje napredovale oblike bolezni ni učinkovito in tudi ursodeoksiholna kislina pri zdravljenju te motnje nima nikakršnega učinka (6).

Pomanjkanje Δ4-3-oksosteroidne-5β-reduktaze (Δ4-3-oxoR)

Δ4-3-oxoR katalizira tvorbo primarnih žolčnih kislin, holne in henoksideoksiholne kisline iz holesterola. Pomanjkanje se deduje avtosomno recesivno in se najpogosteje kaže kot neonatalni hepatitis/holestaza z nizko vrednostjo gama-GT in s kasnejšo motnjo strjevanja krvi. Brez zdravljenja bolezen hitro napreduje v jetrno odpoved z visoko umrljivostjo. Manj pogosta klinična slika je jetrna odpoved, ki spominja na nosečnostno aloimunsko jetrno bolezen, kmalu v obdobju novorojenčka (6).

Histološko so znaki nespecifični in v skladu z gigantoceličnim hepatitisom, psevdoadinarno transformacijo ter jetrnocelično in kanalikularno holestazo. Prisotna je tudi ektramedularna hematopoeza (6).

V serumu in urinu so znižane vrednosti primarnih žolčnih kislin. Diagnozo potrdimo z genetsko preiskavo (6).

Zdravljenje s holno kislino v skupnem odmerku 10–20 mg/kg (v enem ali dveh odmerkih) na dan vzpostavi izločanje žolča in prepreči tvorbo škodljivih netipičnih žolčnih kislin. Zdravljenje z ursodeoksiholno kislino ne zadošča, saj ne prepreči tvorbe škodljivih žolčnih kislin, vzpostavi pa tok žolča (6).

Osnovne podatke o ostalih, še bolj redkih motnjah sinteze žolčnih kislin predstavljamo v Tabeli 1.

Klinična slika pri motnjah sinteze žolčnih kislin

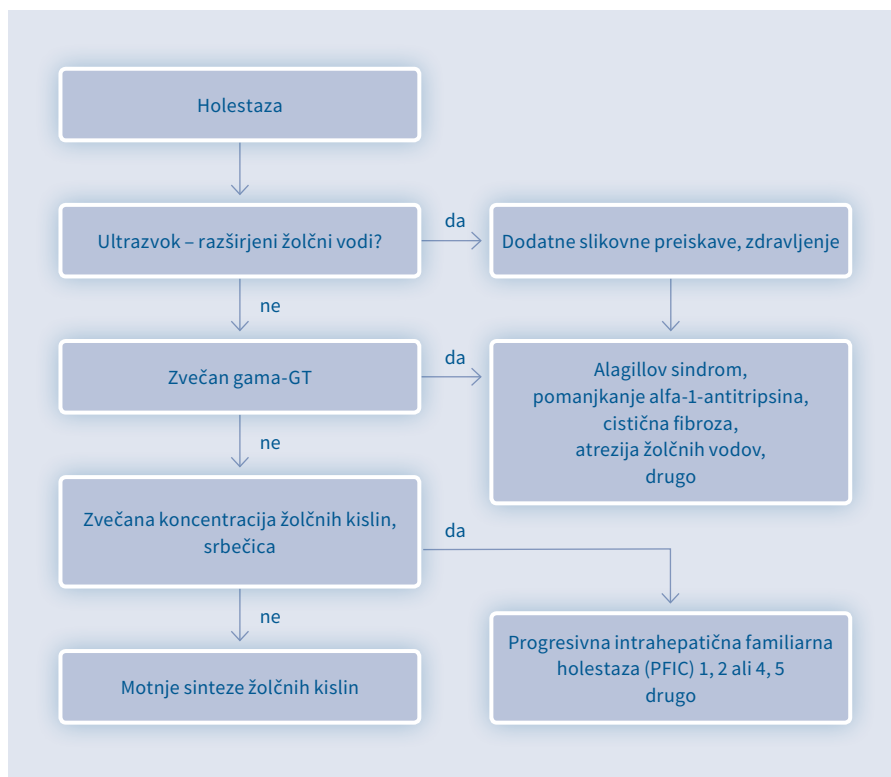
Motnje sinteze žolčnih kislin se kažejo na različne načine – z neonatalno holestazo, napredovalo jetrno boleznijo, znaki malabsorpcije maščob in v maščobi topnih vitaminov ali v kasnejšem obdobju z nevrološkimi znaki. Značilno je, da bolniki kljub holestazi ne navajajo srbenja kože (1).

Pri bolnikih z neprepoznano in nezdravljeno motnjo tvorbe žolčnih kislin bole-

Encimska motnja (ime)	Prizadeti gen	Klinična slika	Zdravljenje	Opomba
3β-hydroxy-Δ5-C27-steroid dehydrogenase deficiency	HSD3B7	- neonatalni hepatitis - okvara jeter s kasnejšim začetkom - malabsorpcija	holna kislina	
Δ4-3-oxosteroid-5β-reductase deficiency	AKR1D1(SRD5B1)	- neonatalni hepatitis - jetrna odpoved - neonatalna hemokromatoza	holna kislina	
oxysterol 7α-hydroxylase deficiency	CYP7B	- neonatalni hepatitis - jetrna odpoved	henodeoksiholna kislina, presaditev jeter	le nekaj opisanih primerov
sterol 27-hydroxylase deficiency (cerebrotendinous xanthomatosis)	CYP27A1	- neonatalna holestaza - kronična driska - obojestranska katarakta - napredujoča nevrološka bolezen v 2. in 3. desetletju	Henodeoksiholna kislina ali holna kislina	
alpha methylacyl-CoA racemase deficiency	AMACR	- neonatalna holestaza - pomanjkanje v maščobi topnih vitaminov - periferna nevropatija v odraslem obdobju	holna kislina	le nekaj opisanih primerov

TABELA 1. PRIROJENE MOTNJE SINTEZE ŽOLČNIH KISLIN, OKVARJENI GEN, KLINIČNA SLIKA IN ZDRAVLJENJE (PRIREJENO PO (6)).

TABLE 1. LIST OF INHERITED BILE ACIDS SYNTHESIS DISORDERS, DEFECTIVE GENES, CLINICAL FEATURES AND TREATMENT (MODIFIED FROM (6)).



SLIKA 2. DIAGNOSTIČNI ALGORITEM HOLESTATSKIH JETRNH BOLEZNI PRI DOJENČKIH IN OTROCIH.
FIGURE 2. DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR CHOLESTATIC LIVER DISEASES IN INFANTS AND CHILDREN.

zen napreduje in je vzrok pomembne bolevnosti in precejšnje umrljivosti (1).

Klinična slika ni vedno značilna. Opisan je primer 2,5-letnega dečka s slabšim pridobivanjem telesne mase ter hepato-megalijo in cistami ledvic, pri katerem so dokazali pomanjkanje 3 β -HSD in ga zdravili s holno kislino. Začel je pridobivati telesno maso, velikost jeter se je normalizirala, ciste ledvic pa so se zmanjšale (8).

Diagnosticiranje motenj sinteze žolčnih kislin

Prva stopnja je prepoznava holestat-ske bolezni jeter v obdobju dojenčka ali okvare jeter kasneje v otroštvu. Opravimo jetrne teste (AST, ALT, gama-GT, celokupni in direktni bilirubin) in ocenimo delovanje jeter (testi koagulacije, predvsem PČ-INR). Če ima bolnik v laboratorijskih izvidih direktno hiperbilirubinemijo in ob tem normalne ali le mejno povišane vrednosti gama-GT, moramo določiti še koncentracijo žolčnih kislin (6).

Ob nižani ali normalni koncentraciji žolčnih kislin opravimo analizo žolčnih kislin v urinu z masno spektrometrijo. Vzorec netipičnih žolčnih kislin v urinu pokaže specifično motnjo (6). Zaradi redkosti teh bolezni in majhnih potreb po diagnosticiranju preiskave v Sloveniji ne izvajamo in vzorec urina pošljemo v tujino (npr. v laboratorij v Parizu (Francija) ali v Padovo (Italija)).

Potrditve diagnoze je genetska (1) in poteka v Specialnem laboratoriju Pediatrične klinike v Ljubljani. Na Sliki 1 prikazujemo algoritem diagnosticiranja motnje sinteze žolčnih kislin.

Več o diagnosticiranju holestat-skih bolezni s poudarkom na motnjah sinteze žolčnih kislin je dosegljivo na spletni strani <https://rarecholestasis.com/> (9).

Zdravljenje

Ameriška Uprava za hrano in zdravila (*angl.* Food and Drug Administrati-

on, FDA) je zdravljenje motenj sinteze žolčnih s holno kislino odobrila leta 2015. Holna kislina zmanjša tvorbo žolčnih kislin pri osebah z motnjo sinteze, kar pomeni zmanjšanje tvorbe toksičnih in atipičnih žolčnih kislin. Omogoča tudi zadostne koncentracije primarnih žolčnih kislin ter s izločanje žolča in večjo koncentracijo žolčnih kislin v svetlini črevesa. To vpliva na boljšo razgradnjo maščob v prebavilih. Popravijo se izvidi jetrnih testov, histološke spremembe in rast bolnikov (2).

Dolgoročno učinkovitost in varnost zdravljenja pomanjkanja β 3-HSD in Δ 4-3-oxo-R s holno kislino so dokazali na vzorcu 15 bolnikov, ki so bili zdravljeni v povprečju (mediana) 12,4 leta (5,6–15 let). Odmerek holne kisline so prilagajali krvnim izvidom in presnovkom žolčnih kislin v urinu. Neželene učinke je imel le deček po nenamernem zaužitju prevelikega odmerka, kar se je odrazilo z drisko, srbenjem kože in povišanimi vrednostmi jetrnih testov, ki so se popravili, zato je kasneje nadaljeval z zdravljenjem. Dve bolnici sta imeli med zdravljenjem po dve normalni nosečnosti in rodili zdrava otroka. Pri vseh so se krvni izvidi izboljšali. Pri 14 bolnikih je biopsija jeter po petih letih zdravljenja pokazala pomembno izboljšanje (10). Opisano kohorto bolnikov so spremljali še dolgoročno in potrdili uspešnost zdravljenja tudi po povprečno (mediana) 21,4 leta (14,6–24,1 leta) (5).

Zaključki

Prepoznavanje bolnikov z redkimi boleznimi je pomembno z več vidikov, tj. bolnika, zdravnika in znanosti. Bolniku pojasnimo vzrok njegovih težav, predvidimo potek bolezni ter s pravilnim in pravočasnim diagnosticiranjem omogočimo zdravljenje, če obstaja. Z vidika zdravnika je bolnika s težko boleznijo lažje obravnavati, če je pojasnjena. Ker z zdravljenjem lahko preprečimo poslabšanja in zaplete, je odkrivanje bolnikov z redkimi boleznimi naša dolžnost. Medicina temelji na

znanosti in vsako novo spoznanje omogoči boljšo obravnavo teh bolnikov.

Pediatratri smo za večino redkih bolezni prvi in najpomembnejši člen in upanje za bolnike. Ko s skrbno in natančno obravnavo pri bolniku prepoznamo nepojasnjeno klinično sliko, je prav, da ga napotimo v ustanovo z možnostjo timske subspecialistične obravnave ter genetskega in biokemijskega diagnosticiranja. Tudi če gre za bolezen, za katero zdravljenja še ni, je pravilna diagnoza nedvomno prednost, saj lahko bolnike, če se strinjajo, vključimo v raziskave in jim s tem omogočimo dostop do najnovejših možnosti zdravljenja.

V večini so motnje sinteze žolčnih kislin redke bolezni, ki jih uspešno zdravimo. Za pravočasno odkrivanje bolnikov smo odgovorni pediatri na vseh ravneh zdravstvene obravnave.

Literatura

1. Heubi JE, Setchell KDR, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. *Clin Liver Dis* 2018; 22(4): 671–87.
2. Heubi JE. Bile acid physiology and alterations in the enterohepatic circulation. In: Wyllie R, Hyams J, Kay M, eds. *Pediatric gastrointestinal and liver disease*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2021.
3. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acid metabolism in liver pathobiology. *Gene Expr* 2018; 18(2): 71–87.
4. Jähnel J, Zöhrer E, Fischler B, D'Antiga L, Debray D, Dezsofi A 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* 2017; 64(6): 864–8.
5. Gonzales E, Matarazzo L, Franchi-Abella S, Dabadie A, Cohen J, Habes D et al. Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 190.
6. Sundaram SS, Bove KE, Lovell MA, Sokol RJ. Mechanisms of disease: Inborn errors of bile acid synthesis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5(8): 456–68.
7. Casotti V, D'Antiga L. Basic principles of liver physiology. In: D'Antiga L, ed. *Pediatric hepatology and liver transplantation*. Cham: Springer; 2019.
8. Bossi G, Giordano G, Rispoli GA, Maggiore G, Naturale M, Marchetti D et al. Atypical clinical presentation and successful treatment with oral cholic acid of a child with defective bile acid synthesis due to a novel mutation in the HSD3B7 gene. *Pediatr Rep* 2017; 9(3): 7266.
9. CTRS L. Exploring rare cholestasis 2021 [Dosegljivo na: <https://rarecholestasis.com/>].
10. Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, Setchell KD, Davit-Spraul A, Vincent I et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology* 2009; 137(4): 1310–20.

doc. dr. Jernej Breclj, dr. med

(kontaktna oseba / *contact person*)

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Ljubljana, Slovenija
e-naslov: jernej.brecelj@kclj.si

prislo / *received*: 25. 6. 2022

sprejeto / *accepted*: 13. 10. 2022

Brecelj J. Prepoznavanje in zdravljenje bolnikov z motnjami sinteze žolčnih kislin. *Slov Pediatr* 2022; 29(3): 129–134. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2022-3-02>.