

## Colestasis por deficiencia de 3 $\beta$ - $\Delta$ 5-C27-hidroxiesteroid deshidrogenasa en un paciente con alteración en la síntesis de ácidos biliares

Enory Almanza-Miranda<sup>1\*</sup>, Raúl E. Piña-Aguilar<sup>2</sup>, Eduardo Ordoñez-Gutiérrez<sup>3</sup>,

M<sup>a</sup> Teresa Gorraez-de la Mora<sup>4</sup> y Rubén Peña-Vélez<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE); <sup>2</sup>Servicio de Genética Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE; <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna Pediátrica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE; <sup>4</sup>Servicio de Patología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE;

<sup>5</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Ciudad de México, México

### Resumen

**Introducción:** Los errores innatos en la síntesis de ácidos biliares son un grupo de defectos genéticos que representan del 1 al 2% de las enfermedades colestásicas crónicas en lactantes, niños y adolescentes. La deficiencia de 3 $\beta$ - $\Delta$ 5-C27-hidroxiesteroid oxidoreductasa (3 $\beta$ -HSDH) es el defecto más comúnmente reportado. El cuadro clínico característico consiste en hepatitis neonatal, hepatomegalia, esplenomegalia, malabsorción, desnutrición y enfermedad hepática de aparición tardía.

**Caso clínico:** Lactante masculino con antecedente de ictericia en escleras a los 4 meses que se resolvió espontáneamente; posteriormente, a los 18 meses, presentó enfermedad colestásica. Durante su abordaje se documentó gamma-glutamil transpeptidasa normal, hallazgo que es altamente sugestivo de alteración en la síntesis de ácidos biliares. El diagnóstico se realizó con espectrometría de masas en orina. Se inició tratamiento con ácido cílico oral, y presentó mejoría inmediata.

**Conclusiones:** El resultado en los ácidos biliares urinarios es definitivo para el defecto genético y consistente con mutaciones homocigotas en el gen HSD3B7. Este padecimiento constituye un diagnóstico de exclusión en las enfermedades colestásicas de la infancia, particularmente el hallazgo de gamma-glutamil transpeptidasa normal o levemente aumentada, y responde adecuadamente al tratamiento oral, por lo que debe identificarse de forma temprana.

**Palabras clave:** Ácidos biliares. Enfermedades colestásicas. Enfermedad hepática crónica.

### Cholestasis due to deficiency of 3 $\beta$ - $\Delta$ 5-C27-hydroxysteroid dehydrogenase in a patient with altered bile acid synthesis

### Abstract

**Background:** Inborn errors in bile acid synthesis are a group of genetic defects accounting for 1 to 2% of chronic cholestatic diseases in infants, children and adolescents. Deficiency of 3 $\beta$ - $\Delta$ 5-C27-hydroxysteroid dehydrogenase (3 $\beta$ -HSDH) is the most common defect in this disease. Clinical features consist of neonatal hepatitis, hepatomegaly, splenomegaly, malabsorption, malnutrition, and late-onset liver disease. **Case report:** A male infant who presented jaundice in sclera at 4 months that

#### Correspondencia:

\*Enory Almanza-Miranda

E-mail: dra.enoryam@gmail.com

1665-1146/© 2018. Hospital Infantil de México Federico Gómez, impreso por Permanyer México SA de CV, todos los derechos reservados.

Fecha de recepción: 30-01-2018

Fecha de aceptación: 26-06-2018

DOI: 10.24875/BMHIM.18000008

Disponible en internet: 25-09-2018

Bol Med Hosp Infant Mex. 2018;75:313-318

[www.bmhim.com](http://www.bmhim.com)

*resolved spontaneously, later presented cholestatic disease at 18 months. During his approach, normal gamma-glutamyl transpeptidase was documented, a finding that is highly suggestive of alteration in the synthesis of bile acids. The diagnosis was made using urine mass spectrometry. Oral colic acid treatment was started, presenting immediate improvement.*  
**Conclusions:** *The result in urinary bile acids is definitive for the genetic defect and consistent with homozygous mutations in the HSD3B7 gene. This condition is a diagnosis of exclusion in childhood cholestatic diseases, particularly in the presence of normal or mildly enlarged gamma-glutamyl transpeptidase, and responds adequately to oral treatment; it should be identified early.*

**Key words:** *Bile acids. Cholestatic diseases. Chronic liver disease.*

## Introducción

Los ácidos biliares (AB) se sintetizan en los hepatocitos a partir del colesterol. Las principales funciones fisiológicas de los AB incluyen la digestión y absorción de triglicéridos intestinales, ácidos grasos y vitaminas liposolubles, mecanismos reguladores de retroalimentación de la biosíntesis de AB hepáticos y la función motora de la vesícula biliar. Los AB también desempeñan un papel crítico en el eje hígado-intestino en respuesta a la inflamación, la respuesta inmune, la proliferación de células epiteliales, la microbiota intestinal y la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos<sup>1</sup>.

La síntesis de AB ocurre mediante una compleja serie de procesos que contempla al menos 17 reacciones enzimáticas, las cuales son reguladas por un sistema de transporte de membrana en el hígado y el intestino. Si existe un error en cualquiera de estos procesos enzimáticos, se bloquea la producción de ácido biliar, incapacitando la adecuada síntesis de AB, lo que causa acumulación de AB anómalos y sus intermediarios metabólicos, los cuales pueden causar inflamación, apoptosis y muerte celular<sup>2</sup>. Como cada una de las enzimas de la vía biosintética está regulada por un gen, las anomalías en cualquiera de los pasos de la vía tienen un origen hereditario<sup>3</sup>.

Los errores en la síntesis de AB pueden producir enfermedades colestásicas de presentación tardía y enfermedad neurológica progresiva de inicio en la adolescencia o en adultos jóvenes. Otras enfermedades relacionadas son hígado graso, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, diabetes e hipertensión portal<sup>4-8</sup>.

## Caso clínico

Lactante masculino de 1 año y 7 meses de edad, originario de Puebla, México, primer hijo de padres jóvenes no consanguíneos, que presentó entre los 4 y 6 meses episodios de ictericia en escleras que

cedieron sin tratamiento médico. A los 18 meses se diagnosticó displasia acetabular, documentándose, además, hepatoesplenomegalia e ictericia, por lo que fue admitido en su hospital regional para abordaje. Se realizó tamiz metabólico ampliado y cromatografía de aminoácidos, reportados normales. Se encontraron mucopolisacáridos urinarios elevados, por lo que fue admitido en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre para continuar el abordaje y tratamiento.

A su ingreso, el lactante se encontró eutrófico, sin facies característica, con ictericia generalizada, soplo sistólico grado II/VI, abdomen globoso, con red venosa colateral y hernia umbilical. Ante la palpación se detectó hepatomegalia, además de hígado de 8-6-6 cm, que se extendía por debajo del reborde costal, y polo esplénico a 7 cm, sin ascitis. También se encontró criptorquidea bilateral. El resto de la exploración física completa no reveló otros hallazgos patológicos.

En el momento de su ingreso también se realizó abordaje para enfermedad coléstasica (**Tabla 1**) y se realizó biopsia hepática (**Fig. 1**). Se solicitaron estudios para evaluación anatómica; en la resonancia magnética nuclear abdominal se encontró poliquistosis renal. La colangiorresonancia no reportó alteración estructural en la vía biliar. El ultrasonido Doppler abdominal detectó aumento en las velocidades de flujo del sistema portal y sin derivaciones portosistémicas.

El resultado de los ácidos biliares urinarios por bombardeo con átomos rápidos por espectrometría de masas reveló elevación de los conjugados de sulfato y de glicosulfato, metabolitos para un defecto en la síntesis de ácidos biliares que involucra la deficiencia en la 3β-HSDH (**Fig. 2**), con lo que se concluyó el diagnóstico etiológico de la colestasis.

Como parte de la evaluación complementaria, se realizó panendoscopia digestiva, sin encontrar varices esofágicas o gástricas. Se solicitó además ecocardiograma, y se encontró el corazón estructuralmente sano. La valoración por oftalmología no encontró alteraciones

**Tabla 1.** Abordaje de enfermedad colestásica realizada en el paciente

Etiología	Resultados
Infecciosa	Serología para virus de hepatitis A, B, C, complejo TORCH, sífilis y VIH: negativas.
Metabólica	Tamiz metabólico para enfermedades de depósito lisosomal: normal. Glucosaminoglicanos urinarios: 1.88 (referencia: 0-36 mg/mmol creatinina). Alfa 1 antitripsina: 126 mg/dl (referencia: 90-200 mg/dl). Ácidos biliares séricos: 1.5 umol/L (referencia 4.5-19.2). Ácidos biliares urinarios por bombardeo con átomos rápidos por espectrometría de masas: elevación de los conjugados de sulfato y de glicosulfato (469, 485 y 542).

TORCH: toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**Tabla 2.** Comparación bioquímica y PELD antes, después del tratamiento y al seguimiento

Parámetro	Diagnóstico	Posterior al tratamiento	Seguimiento a 4 años
Albúmina (g/dl)	4.3	4.1	4.3
AST (U/l)	195	99	36
ALT (U/l)	122	62	30
BT/BD (mg/dl)	6/4.8	0.9/0.5	0.5/0.2
GGT (U/l)	36	30	41
TP/TTPa (s)	17/53	14/37	14/31
IIN	1.4	1.1	1.2
PELD	12	-7	-7

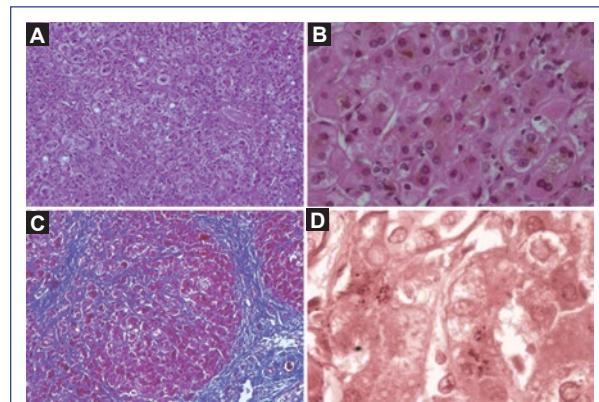
AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina directa; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa; IIN: índice internacional normalizado; PELD: Pediatric end-stage liver disease; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de parcial de tromboplastina activado.

del fondo de ojo. Los huesos largos, evaluados mediante radiografía simple, se encontraron normales.

Después del diagnóstico, el paciente inició tratamiento con ácido cárlico oral, y presentó mejoría clínica y bioquímica inmediata. Actualmente, el paciente continúa en buen estado clínico y bioquímico (**Tabla 2**). Se realizó panendoscopia digestiva de seguimiento, que se encontró normal.

## Discusión

Las primeras descripciones de las alteraciones en la síntesis de AB fueron realizadas por Eyssen, et al. en 1972<sup>9</sup>. Posteriormente, en 1987, Clayton, et al. realizaron la primera descripción de la deficiencia de 3 $\beta$ -HSDH en un niño con colestasis intrahepática; consecutivamente se han informado nuevos casos, siendo esta deficiencia el error congénito más frecuente de la síntesis de AB<sup>10</sup>.

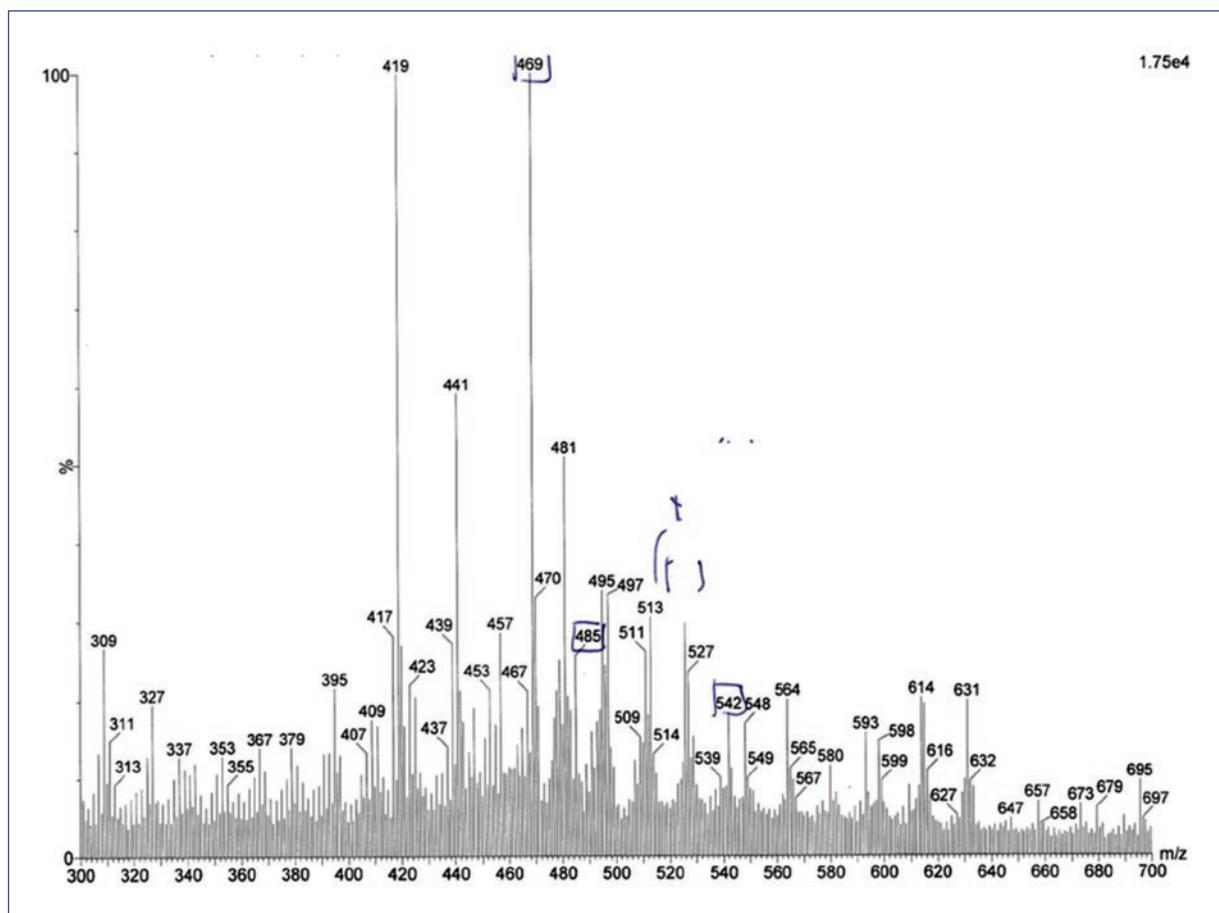


**Figura 1.** Histopatología hepática. **A:** tinción hematoxilina-eosina (transformación seudoglandular, multinucleación sin células gigantes). **B:** bilirrubinoestasis intracanalicular. **C:** tricrómico de Masson (fibrosis pericelular y bandas anchas de fibrosis porto portales). **D:** orceína de Shikata (hepatocitos con gránulos intracitoplásmicos).

La prevalencia estimada para la deficiencia de 3 $\beta$ -HSDH es de 0.99 por cada 10 millones<sup>11</sup>.

Se ha descrito un diverso número de mutaciones del gen *HSD3B7* (localizado en el cromosoma 16p11.2-12) que pueden causar ausencia completa de la actividad enzimática<sup>12-14</sup>. La enzima 3 $\beta$ -HSDH se encuentra en el retículo endoplásmico y es necesaria para catalizar la conversión de 7 $\alpha$ -hidroxcolesterol en 7 $\alpha$ -hidroxi-4-colesteno-3-ona. Un defecto en esta enzima da lugar a la acumulación tanto de 7 $\alpha$ -hidroxcolesterol como de ácidos biliares anormales que retienen el grupo 3- $\beta$ -hidroxi y la estructura  $\Delta$ 5<sup>15</sup>.

La presentación clínica en la mayoría de los pacientes con deficiencia de 3 $\beta$ -HSDH comienza en la etapa neonatal, aunque el inicio puede ser variable (entre los 3 meses y los 14 años)<sup>11</sup>. La presentación y el diagnóstico de este paciente se realizó dentro del grupo etario comúnmente descrito.



**Figura 2.** Espectrometría de masas por átomos de bombardeo rápido. Ausencia de conjugados primarios de ácidos biliares, elevaciones en los conjugados de sulfato y glico-sulfato de ácidos y trihidroxi colenoicos.

No existen síntomas clínicos específicos que permitan diferenciar esta deficiencia enzimática de otros trastornos colestásicos. Las características clínicas iniciales son ictericia progresiva, hepatomegalia con o sin esplenomegalia y puede presentarse prurito, aunque este es un síntoma infrecuente<sup>15</sup>. Adicionalmente, puede haber síndrome de malabsorción, con esteatorrea, deficiencia de vitaminas liposolubles, pobre desarrollo pondoestatural asociado con clínica de raquitismo; ensanchamiento de las muñecas, rosario raquíctico y piernas arqueadas<sup>15-17</sup>. El paciente cursó con la clínica clásica de síndrome colestásico; sin embargo, el abordaje diagnóstico no se orientó por estos hallazgos.

Los datos bioquímicos señalan hiperbilirrubinemia conjugada, hipertransaminasemia, fosfatasa alcalina elevada con gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) normal, concentraciones de ácido biliar sérico totales bajas o normales<sup>13-15</sup>. En el paciente, el hallazgo de la

GGT levemente aumentada fue el dato clave que sugirió una anomalía en la síntesis de AB.

La histopatología varía con la edad del paciente y se correlaciona con la forma de presentación y la tasa de progresión de la enfermedad. En el lactante se encuentra hepatitis de células gigantes, tapones biliares canaliculares, estasis biliar de hepatocitos e inflamación del tracto portal con fibrosis variable. En niños mayores y adolescentes se encuentran características menos llamativas de la transformación de células gigantes, no obstante, la fibrosis se hace más prominente en las áreas portal y periportal, así como la cirrosis<sup>18,19</sup>. En este paciente se encontró multinucleación sin células gigantes, bilirrubinoestasis y fibrosis. Estos hallazgos concuerdan parcialmente con lo referido en la literatura; sin embargo, como ya se ha mencionado, en la histopatología los resultados son variables.

El diagnóstico definitivo consiste en el análisis de los ácidos biliares excretados en la orina mediante

técnicas de espectrometría de masas, siendo características la presencia de los ésteres sulfatados de los ácidos 3 $\beta$ , 7 $\alpha$ -dihidroxi-5-colenoico y 3 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -trihidroxi-5-colenoico; en el suero también se acumula el 7 $\alpha$ -hidroxicolesterol. Como la enzima 3 $\beta$ -HSDH también se expresa en fibroblastos, su actividad puede determinarse en cultivos celulares, utilizando el 7 $\alpha$ -hidroxicolesterol como sustrato<sup>20-23</sup>. En el paciente descrito se encontró elevación de los conjugados de sulfato y de glicosulfato (469, 485 y 542) por espectrometría de masas. Estos hallazgos se describen clásicamente en la deficiencia de 3 $\beta$ -HSDH<sup>15</sup>.

El tratamiento de las alteraciones en la síntesis de AB consiste en incorporar, de forma exógena, ácidos biliares primarios que inhiben la 7 $\alpha$ -hidroxilasa y disminuyen o eliminan la producción de ácidos biliares hepatotóxicos. La suplementación oral de ácido cárlico (10-15 mg/kg/día) conduce a la supresión de la síntesis de ácidos biliares en la mayoría de los pacientes, con mejoría en las pruebas de función hepática, resolución de la ictericia y mejoría de las deficiencias nutricionales. Si en el diagnóstico se detecta fibrosis avanzada, el pronóstico no es bueno. El ácido ursodesoxicárlico se ha utilizado para el tratamiento de la deficiencia de 3 $\beta$ -HSDH, pero es ineficaz debido a que es un ácido biliar secundario<sup>14,24,25</sup>.

Hasta nuestro conocimiento, este es el primer reporte a nivel nacional de un paciente diagnosticado con colestasis por deficiencia de 3 $\beta$ - $\Delta$ 5-C27-hidroxisteroide deshidrogenasa. Llama la atención el hallazgo de poliquistosis renal, entidad que no se encuentra con frecuencia en este padecimiento; no obstante, no se descarta que forme parte del espectro de las alteraciones peroxisomales. Este padecimiento constituye un diagnóstico de exclusión en las enfermedades colestásicas de la infancia, particularmente al encontrarse el nivel de GGT normal o levemente aumentada, y es susceptible de tratamiento oral, por lo que debe identificarse de forma temprana, además de referir a los pacientes a centros de atención especializada.

## Agradecimientos

Este caso se presentó en la Semana Nacional de Gastroenterología de México, 2014.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Financiación

Ninguna.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

- Di Ciaula A, Garruti G, Bacchetto RL, Molina-Molina E, Bonfrate L, Wang DQ, et al. Bile acid physiology. *Ann Hepatol.* 2017;16:4-14.
- Chiang JY. Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol.* 2013;3:1191-212.
- Li T, Apté U. Bile acid metabolism and signaling in cholestasis, inflammation, and cancer. *Adv Pharmacol.* 2015;74:263-302.
- Arab JP, Cabrera D, Arrese M. Bile acids in cholestasis and its treatment. *Ann Hepatol.* 2017;16:s53-7.
- Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, Ramírez-Pérez O, Méndez-Sánchez N. Bile acids in nonalcoholic fatty liver disease: new concepts and therapeutic advances. *Ann Hepatol.* 2017;16:s58-67.
- Víttek L. Bile acids in the treatment of cardiometabolic diseases. *Ann Hepatol.* 2017;16:s43-52.
- González-Regueiro JA, Moreno-Castañeda L, Uribe M, Chávez-Tapia NC. The role of bile acids in glucose metabolism and their relation with diabetes. *Ann Hepatol.* 2017;16:16-21.
- Arab JP, Barrera F, Arrese M. Bile acids and portal hypertension. *Ann Hepatol.* 2017;16:s83-6.
- Eyssen H, Parmentier G, Compernolle F, Boon J, Eggermont E. Trihydroxycoprostane acid in the duodenal fluid of two children with intrahepatic bile duct anomalies. *Biochim Biophys Act.* 1972;273:212-21.
- Clayton PT, Leonard JV, Lawson AM, Setchell KDR, Anderson S, Egestad B, et al. Familial giant cell hepatitis associated with synthesis of 3 beta, 7 alpha-dihydroxy-and 3 beta, 7 alpha, 12 alpha, 12 alpha-trihydroxy-5-cholenic acids. *J Clin Invest.* 1987;79:1031-8.
- Jahnel 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;64:864-8.
- Schwarz M, Wright A, Davis D, Nazer H, Björkhem I, Russell D. The bile acid synthetic gene 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta$ 5-C27-steroid oxidoreductase is mutated in progressive intrahepatic cholestasis. *J Clin Invest.* 2000;106:1175-84.
- Cheng J, Jacquemin E, Gerhardt M, Nazer H, Cresteil D, Heubi J, et al. Molecular genetics of 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta$ 5-C<sub>27</sub>-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1833-41.
- Sundaram S, Bove K, Lovell M, Sokol R. Mechanisms of disease: inborn errors of bile acid synthesis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5:456-68.
- Subramanian P, Clayton PT, Portmann BC, Mieli-Vergani G, Hadžić N. Variable clinical spectrum of the most common inborn error of bile acid metabolism - 3 $\beta$ -hydroxy-Delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:61-6.
- Heubi JE, Setchell KD, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. *Semin Liver Dis.* 2007;27:282-94.
- Akobeng A, Clayton P, Miller V, Super M, Thomas A. An inborn error of bile acid synthesis (3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta$ 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency) presenting as malabsorption leading to rickets. *Arch Dis Child.* 1999;80:463-5.
- Jacquemin E, Setchell KD, O'Connell NC, Estrada A, Maggiore G, Schmitz J, et al. A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3-be-

- ta-hydroxy-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. *J Pediatr.* 1994;125:379-84.
- 19. Bove K, Heubi J, Balistreri W, Setchell K. Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review. *Pediatr Dev Pathol.* 2004;7:315-34.
  - 20. Buchmann MS, Kvittingen EA, Nazer H, Gunasekaran T, Clayton PT, Sjövall J, et al. Lack of 3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase in fibroblasts from a child with urinary excretion of 3 beta-hydroxy-delta 5-bile acids. A new inborn error of metabolism. *J Clin Invest.* 1990;86:2034-7.
  - 21. Haas D, Gan-Schreier H, Langhans C-D, Rohrer T, Engelmann G, Heverin M, et al. Differential diagnosis in patients with suspected bile acid synthesis defects. *World J Gastroenterol.* 2012;18:1067-76.
  - 22. Zhang W, Jha P, Wolfe B, Gioiello A, Pellicciari R, Wang J, et al. Tandem mass spectrometric determination of atypical 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta$ 5-bile acids in patients with 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta$ 5-C27-steroid oxidoreductase deficiency: application to diagnosis and monitoring of bile acid therapeutic response. *Clin Chem.* 2015;61:955-63.
  - 23. Qiao X, Ye M, Liu CF, Yang WZ, Miao WJ, Dong J, et al. A tandem mass spectrometric study of bile acids: interpretation of fragmentation pathways and differentiation of steroid isomers. *Steroids.* 2012;77:204-11.
  - 24. Berendse K, Klouwer FC, Koot BG, Kemper EM, Ferdinandusse S, Koelfat KV, et al. Cholic acid therapy in Zellweger spectrum disorders. *J Inher Metab Dis.* 2016;39:859-68.
  - 25. Yamato Y, Kimura A, Murai T, Yoshimura T, Kurosawa T, Terazawa S, et al. 3Beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase deficiency: diagnosis and treatment. *J Paediatr Child Health.* 2001;37:516-9.