

# Wie diagnostiziert man eine seltene Lebererkrankung?

## Am Beispiel des 3 $\beta$ -HSD-Mangels

Der Mangel an 3 $\beta$ -HSD (3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase) ist die häufigste primäre Störung der Gallensäuresynthese, die für chronische Lebererkrankungen verantwortlich ist.<sup>1,2</sup>

Primäre Gallensäuresynthesestörungen (BASDs) sind:<sup>2</sup>

- Angeborene Defizite in Enzymen, die für die Katalyse von Schlüsselreaktionen bei der Synthese primärer Gallensäuren (Cholsäure und Chenodesoxycholsäure) verantwortlich sind
- Autosomal-rezessiv vererbte Mutationen
- Seltene Ursachen für neonatale Cholestase und Lebererkrankungen bei Kindern und Erwachsenen

Bei Kindern mit dieser Krankheit besteht im Falle einer verspäteten Diagnose das Risiko irreversibler Leberschäden.<sup>1</sup> Wird die Krankheit nicht behandelt, führt sie zu Zirrhose und Leberversagen, was lebensbedrohlich sein kann.<sup>1,3</sup>

## Klinische Beobachtungen<sup>1,2</sup>

- Cholestatische Gelbsucht
- Hepatomegalie
- Steatorrhoe
- Hämorrhagie  
> Mangel an Vitamin K
- Kein Juckreiz



LUCAS  
1 Jahr alt  
Chronische  
cholestatische  
Lebererkrankung

Fiktiver klinischer Fall

Störung der  
Gallensäure-  
synthese

## Biochemische Untersuchungen<sup>1,2,4</sup>

- Erhöhte Serum-Aminotransferasen (ALT, AST)
- Konjugierte Hyperbilirubinämie
- Längere Prothrombinzeit
- Normale Aktivität der Gamma-Glutamyl-  
Transferase (GGT)



## Sonstige Beobachtungen<sup>1</sup>

- Rachitis
- Keine osteotendinösen Reflexe  
> Mangel an Vitamin E

- ~~Alagille-Syndrom?~~
- ~~Neonatale sklerosierende  
Cholangitis?~~
- ~~Alpha-1-Antitrypsin-  
Mangel?~~



# Diagnose<sup>5</sup>

Gesamtkonzentration der primären Gallensäuren im Serum  
=  
normal oder niedrig



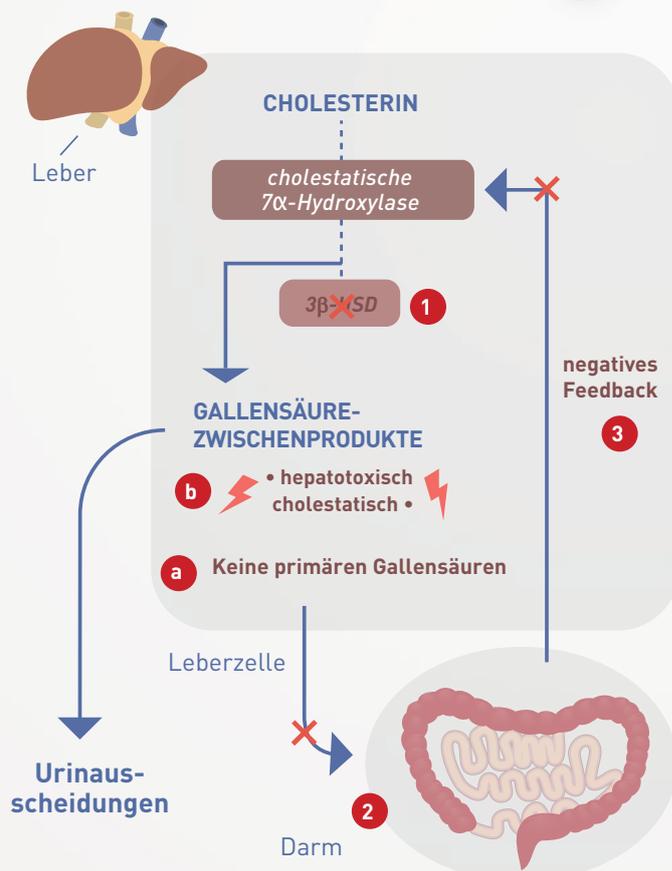
Massenspektrometrie-trische Analyse von Gallensäuren im Urin  
+  
Genetischer Test auf HSD3B7



**3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel (3 $\beta$ -HSD)**



# Pathophysiologie<sup>5</sup> des 3 $\beta$ -HSD-Mangels



- 1 Mangel an 3 $\beta$ -HSD:
  - a Keine primären Gallensäuren
  - b Hepatotoxische und cholestatiche Gallensäure-Zwischenprodukte akkumulieren und verursachen Leberschäden
- 2 Malabsorption von Fett und fettlöslichen Vitaminen
- 3 Unterdrückung der negativen Rückkopplungsschleife, die die Produktion von Gallensäure-Zwischenprodukten erhöht

Angepasst von Jahnel et al. 2017



## Der klinische Fall von Lucas illustriert die typisch Form des 3 $\beta$ -HSD-Mangels<sup>1,6</sup>:

Cholestase mit (oder ohne) Malabsorptionssyndrom

+ normale Gesamtgallensäuren im Serum + normale GGT-Aktivität + kein Juckreiz

**Die Krankheit kann in jedem Alter auftreten und sich in einer Vielzahl von klinischen Formen manifestieren, die die Cholestase in den Hintergrund drängen können<sup>1</sup>:**

- Digestive Form mit vorherrschender Steatorrhoe und Anzeichen eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen
- Spontan abklingende Lebererkrankungen bei Neugeborenen und Kleinkindern oder ein Wechsel zwischen Rezidiven und Remission
- Paucisymptomatische Form

**Bei Patienten mit diesem Krankheitsbild muss unbedingt an eine Störung der Gallensäuresynthese gedacht werden. Es könnte lebensrettend sein.**

### Bibliografie:

- [1] National diagnostic and care protocol: Primary bile acid synthesis disorders. Coordinating reference Centre for Biliary Atresia and Genetic Cholestasis in France; 2019.
- [2] Heubi JE, Setchell KDR, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. Clin Liver Dis 2018;22:671-87.
- [3] Bove KE, Heubi JE, Balistreri WF, Setchell KD. Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review. Pediatr Dev Pathol 2004;7:315-34.
- [4] Clayton PT. Disorders of bile acid synthesis. J Inher Metab Dis 2011;34:593-604.
- [5] 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 2017;64:864-8.
- [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.