



Manjak lizosomske kisele lipaze: rijetka nasljedna bolest prerusena u nealkoholnu bolest masne jetre s dislipidemijom

Lysosomal Acid Lipase Deficiency: rare genetic disease disguised as nonalcoholic fatty liver disease with dyslipidemia

Nediljko Šućur¹✉, Ivan Pećin^{1,3}, Lucija Ermacor⁴, Diana Muačević-Katanec^{1,3}, Ana Godan Hauptman¹, Dražen Perica¹, Dunja Leskovic¹, Ksenija Fumić², Željko Reiner^{1,3}

¹Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb

²Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁴Služba za kirurgiju, OB Sisak

Poštovani gospodine uredniče!

Manjak lizosomske kisele lipaze autosomno je recisivna bolest koja pripada skupini lizosomskih bolesti nakupljanja, a posljedica je mutacije gena LIPA. Riječ je o rijetkoj metaboličkoj bolesti s incidencijom koja se procjenjuje na 1 : 175.000 u općoj populaciji. Lizosomska kiselina lipaza enzim je koji u lizosomima razgrađuje kolesterolske estere i trigliceride u slobodni kolesterol i slobodne masne kiseline, a njegova manjkava funkcija dovodi do progresivnog nakupljanja kolesterolskih estera i triglicerida u jetri, slezeni i drugim organima, što za posljedicu ima disfunkciju zahvaćenih stanica i organa.

Poznata su dva fenotipa bolesti: Wolmanova bolest, koja se manifestira u ranoj dojenačkoj dobi i karakteriziraju je fulminantan tijek i rani smrtni ishod, te bolest nakupljanja kolesterolskih estera što može imati različit klinički tijek, no u većine bolesnika simptomi se javljaju prije navršene 12. godine.¹

U sklopu bolesti dominantno je zahvaćena jetra, s oštećenjem koje postupno napreduje od upale i fibroze pa sve do stupnja jetrene ciroze i jetrenog zatajenja, s posljedično povišenim aminotransferazama. Uz navedeno, tipično nalazimo i dislipidemiju (povišeni LDL kolesterol i trigliceridi, snižen HDL kolesterol) te ubrzan razvoj ateroskleroze. Stoga bolesnici s ovom bolešću imaju visok kardiovaskularni rizik.

Zbog heterogene kliničke slike koja se uklapa u mnogo češće, u prvom redu jetrene bolesti liječnici na ovu bolest ne pomišljaju dovoljno često, što rezultira progresijom bolesti, neadekvatnim liječenjem i krivom dijagnozom.

Često se bolesnici s neprepoznatim manjkom lizosomske kisele lipaze pogrešno vode pod dijagnozom nealkoholne bolesti masne jetre (engl. *Nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) ili nealkoholnog steatohepatitisa (engl. *Nonalcoholic steatohepatitis* – NASH). Na ovu rijetku metaboličku bolest treba posumnjati u

bolesnika s neobjašnjivom perzistirajućom hepatomegalijom, mikrovezikularnom steatozom, neobjašnjivo dugoročno povišenim aminotransferazama, metaboličkim sindromom bez dokazane inzulinske rezistencije i dislipidemijom kod mlađih bolesnika (povišeni ukupan kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi uz snižen HDL kolesterol).

Dijagnoza bolesti dokazuje se mjerenjem aktivnosti lizosomske kisele lipaze u suhoj kapi krvi, a ako je enzimski aktivnost smanjena, bolest se potvrđuje genskim testiranjem i pronalaskom mutacija gena LIPA.

Rana dijagnoza bolesti omogućava prikladno praćenje bolesnika i njihovo pravodobno liječenje radi smanjenja progresije jetrenog oštećenja i bolje kontrole povišenoga kardiovaskularnog rizika.

Liječenje se provodi hipolipemijskom dijetom uz primjenu ezetimiba koji smanjuje apsorpciju kolesterola u crijevima. Iako su se prije u liječenju primjenjivali i statini, nisu se pokazali korisnima pri usporavanju progresije jetrene bolesti. Naprotiv, opisani su slučajevi u kojima su statini povećali sintezu i akumulaciju kolesterolskih estera u jetri.²

Posljednjih nekoliko godina dostupno je i enzimsko nadomjesno liječenje rekombiniranim enzimom – sebelipazom alfa, koja zamjenjuje funkciju manjkavog enzima. Prema rezultatima provedene studije, liječenje navedenim enzimom dovelo je do smanjenja veličine jetre i slezene, normalizacije lipidograma te normalizacije koncentracije aminotransferaza.³ Nažalost, u Republici Hrvatskoj enzimsko nadomjesno liječenje još nije odobreno za liječenje bolesnika s ovom bolešću. No nadamo se da će se to uskoro promijeniti.

✉ Adresa za dopisivanje:

Nediljko Šućur, dr. med.,
Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-pošta: nsucur@gmail.com

Primljeno 13. srpnja 2020., prihvaćeno 20. srpnja 2020.

Bolest se može liječiti i transplantacijom jetre, koja će ispraviti manjak enzima u jetri, međutim, u ostalim tkivima kolesterolski će se esteri i dalje nesmetano nakupljati.

Da bismo potencijalno pronašli dosad neprepoznate bolesnike s manjkom lizosomske kisele lipaze, proveli smo retrogradni probir velikog broja bolesnika s dislipidemijama (ukupno njih 1560) koje liječimo u ambulanti Zavoda za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb.

Od navedenog broja ambulantno praćenih bolesnika s dislipidemijom izdvojeno je 18 bolesnika kod kojih je, prema dijagnostičkom algoritmu koji su predložili Reiner i suradnici⁴, bio zadovoljen kriterij za daljnju analizu (određivanje aktivnosti enzima lizosomske kisele lipaze u suhoj kapi krvi).

Uzorci su analizirani u suradnji s laboratorijem iz Ujedinjenog Kraljevstva (NHS Greater Glasgow & Clyde, Biochemistry Department, Glasgow, UK). Nakon provedene analize ni kod jednoga našeg bolesnika nije nađena smanjena aktivnost analiziranog enzima. Iako se radilo o specifično odabranoj populaciji ispitanika (izdvojenih prema dijagnostičkom algoritmu), takav nas rezultat nije iznenadio zbog malene incidencije bolesti.

Trenutačno se u Zavodu za bolesti metabolizma prati i liječi mlada bolesnica s bolesti nakupljanja kolesterolskih estera, koja ima razvijenu fibrozu jetre i dislipidemiju. Liječi se ezetimibom i hipolipemijskom dijetom. Nadamo se da ćemo bolesnicu uskoro moći liječiti i enzimskom nadomjesnom terapijom (sebelipazom alfa) bude li ona odobrena.

Dijagnosticiranje ove bolesti izazov je jer su nerijetko klinička slika i biokemijski poremećaji tek manjeg

opsega i time ne uzrokuju veću zabrinutost liječnika. Stoga je cilj našega pisma podignuti svijest o ovoj rijetkoj bolesti, koja na prvi pogled može nalikovati na daleko češću bolest masne jetre s pridruženom dislipidemijom. Međutim, kada nam se sve kockice naše dijagnostičke slagalice ne uklapaju u dijagnozu bolesti masne jetre, posebice u mlađih osoba s dugoročno i neobjašnjivo povišenom alanin-aminotransferazom i dislipidemijom (s povišenim ukupnim kolesterolom, LDL kolesterolom i trigliceridima te sniženim HDL-om), valja posumnjati na ovu progresivnu i tešku metaboličku bolest koja se danas može uspješno liječiti.

LITERATURA

1. *Petković Ramadža D, Čuk M, Zibar K i sur.* Manjak lizosomske kisele lipaze u djece: vlastita iskustva i nova mogućnost enzimskog nadomjesnog liječenja. *Liječ Vjesn* 2015;137(3–4):81–7.
2. *Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ.* Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol* 2013;58(6):1230–43.
3. *Burton B, Balwani M, Feillet F i sur.* A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med* 2015;373(11):1010–20.
4. *Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D i sur.* Lysosomal Acid Lipase Deficiency—An Under-Recognized Cause of Dyslipidaemia and Liver Dysfunction. *Atherosclerosis* 2014;235(1):21–30.
5. *Bay L, Canero Velasco C, Ciocca M i sur.* Liver Disease and Dyslipidemia as a Manifestation of Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LAL-D). Clinical and Diagnostic Aspects, and a New Treatment. An Update. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):287–93.

