

105

MANJAK KISELE LIZOSOMSKE LIPAZE (LAL-D)

Manjak lizosomske kisele lipaze (dalje u tekstu: LAL-D) je rijetka, autosomalno recesivna genetska bolest u kojoj dolazi do nakupljanja triglicerida i kolesterolnih estera (spojeva masnih kiselina i kolesterol-a) u stanicama tijela radi nedostatka aktivnosti enzima koji se naziva lizosomska kiselna lipaza (dalje u tekstu: LAL). Enzim LAL se u zdravim osoba nalazi u lizosomima stanica i ključan je za metabolizam lipida u tijelu. Bez dovoljne aktivnosti LAL-a, lipidi se ne mogu pravilno razgraditi i nakupljaju se u različitim organima, što može dovesti do oštećenja tih organa, poremećaja njihove funkcije i ozbiljnih zdravstvenih problema.

Postoje dva klinička oblika bolesti koji se razlikuju u razini ostatne aktivnosti enzima – teži i progresivniji oblik koji se naziva Wolmanova bolest (manje od 1% ostatne aktivnosti enzima) te klinički blaži oblik koji se naziva bolest nakupljanja kolesterolnih estera (1-10% ostatne aktivnosti LAL enzima).

EPIDEMIOLOGIJA BOLESTI

Različiti izvori navode različite podatke – smatra se da je incidencija bolesti nakupljanja kolesterolnih estera između 1:40 000 i 1:300 000, dok je incidencija Wolmanove bolesti između 1:350 000 i 1:500 000.

PATOFIZIOLOGIJA BOLESTI

LAL je enzim koji ima ključnu ulogu u razgradnji kolesterolnih estera i triglicerida u lizosomima. Kodiran je LIPA genom na 10. kromosomu. Genetskom mutacijom oba alela (bolest je autosomalno recesivna) dolazi do manjka funkcionalnog LAL enzima. To dovodi do manjka razgradnje i posljedičnog nakupljanja navedenih kolesterolnih estera i triglicerida u lizosomima, te dolazi do manjka slobodnog kolesterol-a i slobodnih masnih kiselina u stanicama.

Paradoksalno, stanice tijela radi „percipiranog“ manjka slobodnog kolesterol-a i slobodnih masnih kiselina same nastoje stvoriti što više tih molekula te dolazi do potpunog obrata cijelog lipidnog metabolizma – povisuju se razine triglicerida i kolesterol-a u krvi, dok organi ispunjeni stanicama tzv. retikuloendotelnog sustava (makrofazima) – jetra, slezena, limfni čvorovi, crijeva i nadbubrežna žlijezda postaju sve veći radi postupnog nakupljanja lipida te dolazi do njihovog poremećenog rada te zatajenja. Također, progresivnim nakupljanjem lipida dolazi do disfunkcije endotela krvnih žila i ateroskleroze te je dio simptoma izravna posljedica komplikacija aterosklerotske bolesti.

SIMPTOMI

Simptomi bolesti ovise o razini preostatne aktivnosti enzima – što je ona manja, simptomi se očituju u ranijoj dobi i jačeg su intenzitet. Tako se Wolmanova bolest očituje u prvim mjesecima života s nespecifičnim simptomima poput povraćanja, proljeva sa steatorejom i zastoja u rastu, nakon čega distenzija abdomena postaje ubrzo vidljiva radi progresivnog povećanja jetre i slezene (hepatosplenomegalije). Često dolazi i do zatajenja nadbubrežnih žlijezda i njihove kalcifikacije. Nerijetko se vidi i anemija (radi malapsorpcije hranjivih tvari u crijevima i radi disfunkcije koštane srži). Ubrzo postaju izraženi simptomi jetrenog zatajenja, žutica i neizravni simptomi živčanog sustava. Ukoliko se ne liječi, Wolmanova bolest je smrtonosna u prvoj godini života.

Bolest nakupljanja kolesterolnih estera je sporije progresivna i klinički blaža od Wolmanove bolesti i očituje se kasnije, u djetinjstvu, pubertetu ili odrasloj dobi s nespecifičnim simptomima proljeva, povraćanja, bolova u trbušu, hepatomegalije, splenomegalije, jetrene disfunkcije ili blaže anemije. Dio bolesnika ima disfunkcije žučnog mjehura, a dio bolesnika razvije komplikacije aterosklerotske bolesti – perifernu arterijsku bolest, bolest koronarnih arterija, aneurizme (abnormalna proširenja krvnih žila) ili moždane udare. Također, kronična upala u jetri može dovesti do fibroze i ciroze jetre.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnoza Wolmanove bolesti uključuje invazivne infektivne bolesti koje uzrokuju sepsu, ostale metaboličke bolesti poput Niemann-Pickove bolesti tip C, različite uzroke sindroma aktivacije makrofaga ili različite hemato-onkološke bolesti koje mogu dovesti do hepatosplenomegalije.

Diferencijalna dijagnoza bolesti nakupljanja kolesterolnih estera uključuje nealkoholni steatohepatitis, nealkoholnu masnu bolest jetre, metabolički sindrom, heterozigotnu porodičnu hiperkolesteroliju, kombiniranu hiperkolesteroliju, lizosomske bolesti poput Gaucherove bolesti ili Neumann-Pickove bolesti tip C te autoimune i infektivne bolesti jetre.

DIJAGNOSTICIRANJE I POTVRDA DIJAGNOZE

U svakodnevnoj laboratorijskoj dijagnostici ističu se povišene vrijednosti aminotransferaza jetre (ALT i AST), kao i povećane razine LDL kolesterol-a uz moguću hiperkolesteroliju i hipertrigliceridemiju u krvi, te snižene vrijednosti HDL kolesterol-a.

Potvrda dijagnoze se može učiniti testom aktivnosti LAL u suhoj kapi krvi ili u kultiviranim fibroblastima ili perifernim leukocitima. Ukoliko je izvršena biopsija jetre, nalaze se pjenušavi makrofagi, mikrovezikularna steatoza i patognomonični dvolonjni kristali kolesterolnih estera. Konačna dijagnoza i potvrda se dobiva genetskom analizom LIPA gena.

LIJEČENJE

Svim pacijentima je preporučena konzultacija s nutricionistom i izrada specifičnog plana prehrane s manjim unosom masnoća.

Dio pacijenata može dobiti i lijekove koji služe za sprječavanje apsorpcije masti iz crijeva u krvotok.

Također, jedna od mogućnosti liječenja je nadomještanje enzima koji pacijentima nedostaje.

Također, Wolmanova bolest se liječi i transplantacijom koštane srži.

MANJAK KISELE LIZOSOMSKE LIPAZE (LAL-D)

PRAĆENJE BOLESTI

Pacijente koji boluju od LAL-D je nužno redovito pratiti, što osim fizikalnog pregleda uključuje i osnovnu laboratorijsku dijagnostiku (KKS, hepatogram, lipidogram). Po potrebi se može učiniti radiološka dijagnostika stanja jetre (UZV/MRI), ili čak i biopsija jetre u slučaju potrebe za boljom procjenom.

REFERENCE

- 1) 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):1230-1243.
- 2) Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, et al. Lysosomal acid lipase deficiency—an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis*. 2014;235(1):21-30.
- 3) Pritchard AB, Strong A, Ficicioglu C. Persistent dyslipidemia in treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):58.