

A lizoszomális savas lipázdeficientia jelentősége, felismerése és hatékony kezelése

HARANGI MARIANN, HOMORÓDI NÓRA

SIGNIFICANCE, SCREENING, AND EFFECTIVE TREATMENT OF LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY

A lizoszomális savas lipázdeficientia ritka, autoszomális recesszív öröklésmenetet mutató lizoszomális tárolási betegség, melyet a lipidanyagcsere zavarai, valamint számos szerv, elsősorban a máj és az emésztőszervek érintettsége jellemez. A kórkép hátterében a *LIPA* gén homozigóta vagy összetett heterozigóta mutációja áll, melynek következtében a gén által kódolt lizoszomális savas lipáz enzim aktivitása jelentősen csökken. Újszülötkorban megjelenő, súlyos formáját Wolman-betegségnek, míg az enyhébb, késői megjelenésű formát koleszterinészter-tárolási betegségnek is nevezik. A Wolman-betegség májelégtelenség, súlyos felszívódási zavar és mellékvese-elégtelenség következtében rossz prognózissal, míg a késői, enyhébb forma esetén a szív- és érrendszeri szövődmények, a hepatopathia, főként a zsírmájbetegség és a gastrointestinalis szövődmények kialakulása jelent kihívást. A kórkép diagnosztikájában kiemelt fontosságú az enzimaktivitás mérése beszárított vércseppből. A pontos diagnózist a *LIPA* gén genetikai vizsgálatával lehet megerősíteni. A kezelés alapja jelenleg a humán rekombináns enzimpótló kezelés (sebelipase-alfa), mely ma már hazánkban is elérhető. Bár a kórkép ritka, korai felismerése és korszerű, célzott kezelése lehetővé teszi a betegek életkilátásainak és életminőségének javítását.

Lysosomal acid lipase deficiency is a rare lysosomal storage disease with an autosomal recessive inheritance pattern, characterized by altered lipid metabolism and the involvement of several organs, including the liver and the gastrointestinal tract. The cause of the disease is a homozygous or compound heterozygous mutation of the *LIPA* gene, resulting in significantly reduced activity of the lysosomal acid lipase enzyme encoded by the gene. The severe form that appears in infants is called Wolman's disease, while the milder, late-onset form is also mentioned as cholesterol-ester storage disease. Wolman's disease has a poor prognosis due to liver failure, severe malabsorption, and adrenal insufficiency. The late onset form of the disease causes mainly fatty liver and lead to gastrointestinal and cardiovascular complications. The diagnostics of the disease the dried blood spot test measuring the enzyme activity has a particular importance, but it should be confirmed by genetic testing of the *LIPA* gene. The treatment is currently based on human recombinant enzyme replacement therapy (sebelipase alfa), which is now also available in Hungary. Although the disease is rare, early detection and modern, targeted treatment may improve the life expectancy and quality of life of patients.

lizoszomális savas lipázdeficientia, Wolman-betegség, zsírmájbetegség, hyperlipidaemia, érlelmesesedés

lysosomal acid lipase deficiency, Wolman's disease, fatty liver disease, hyperlipidemia, atherosclerosis

dr. HARANGI Mariann (levelező szerző/correspondent): Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék/University of Debrecen Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Metabolism; H-4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: harangi@belklinika.com

dr. HOMORÓDI Nóra: Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet, Endokrinológiai Tanszék/University of Debrecen Faculty of Medicine, Department of Cardiology

Érkezett: 2024. június 13.

Elfogadva: 2024. augusztus 8.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0337>

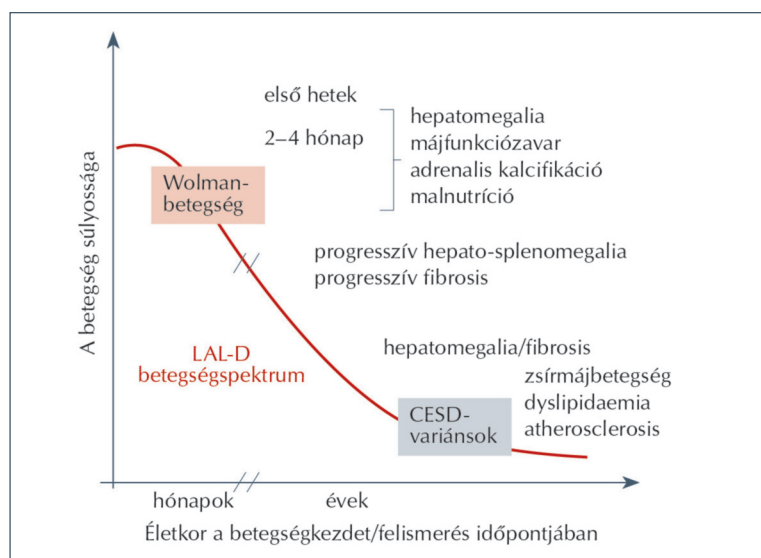
A lipidanyagcsere veleszületett zavarai közül számos gyakori forma ismert, például a minden 350 emberből egyet érintő heterozigóta familiáris hypercholesterinaemia (HeFH) (1, 2) és a lakosság 0,5–4%-át érintő fa-

miliáris kombinált hyperlipidaemia (3). Ugyanakkor a lipidparaméterek eltérései utalhatnak jóval ritkábban előforduló, mégis súlyos szövődményekkel, korai szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulásával járó örökletes kórképekre is

(4). Ritka betegségnek nevezünk egy kórképet, ha előfordulási gyakorisága nem haladja meg az 1:2500 főt, ám mivel több mint 9000 ritka betegséget írtak le, ezek együttes előfordulási gyakorisága igen jelentős: 1:16 körüli (5). Ezek felismerése a mindennapi orvosi gyakorlatban több szempontból is nehézséget jelenthet, mivel e kórképek gyakran nem szerepelnek a szokásos orvosi tananyagban, ezért kialakulásuk okai, jellegzetes tünetei és szövödményei sem általánosan ismertek. Ráadásul a ritka kórképek egyébként ugrásszerűen fejlődő diagnosztikai lehetőségei is gyakran erősen korlátozottak és költségesek, így még akkor sem egyszerű a betegek azonosítása, ha az adott kórkép lehetősége felmerül a kezelőorvosban (6). Ezért fontosnak tartjuk egy ritka örökletes lipidanyagcsere-zavarral járó kórkép, a lizoszomális savas lipázdeficiencia bemutatását.

A lizoszomális savas lipázdeficiencia nomenklatúrája

A lizoszomális savas lipázdeficiencia (LAL-D) ritka, a lizoszomális tárolási betegségek közé sorolható kórkép, melynek korai, újszülöttkorban megjelenő súlyos formáját Wolman-betegségnek, míg a késői megjelenésű, felnőttkori, enyhébb lefolyású formáját koleszterinészter-tárolási betegségnek (CESD) is nevezik. Az újszülöttkori forma súlyos tünetei, köztük a jelentős hepatomegalia, májelégtelenség, adrenális kalcifikáció és malnutríció az első hónapok alatt kifeje-



1. ábra. A lizoszomális savas lipázdeficiencia betegségsspektruma a tünetek jelentkezésének ideje és súlyossága alapján

CESD: koleszterinészter-tárolási betegség, LAL-D: lizoszomális savas lipázdeficiencia

RÖVIDÍTÉSEK

ABCA1: ATP-Binding Cassette A1
 ABCG1: ATP-Binding Cassette G1
 AMI: akut myocardialis infarktus
 CE: koleszterinészter
 CESD: koleszterinészter-tárolási betegség
 DBS: beszárított vércsepp
 DG: diacilglicerín
 EMEA: Európai Gyógyszerügynökség
 FA: szabad zsírsav
 FC: szabad koleszterin
 FG: szabad glicerín
 GOT: glutamát-oxálacetát-aminotranszferáz
 GPT: glutamát-piruvát-aminotranszferáz
 GWAS: genom-wide association vizsgálatok
 HDL: high-density lipoprotein
 HeFH: heterozigóta familiáris hypercholesterinaemia
 ISZB: ischaemiás szívbetegség
 KIR: központi idegrendszer
 LAL-D: lizoszomális savas lipázdeficiencia
 LDL: low-density lipoprotein
 LDLR: LDL-receptor
 LXR: liver X receptor
 MASLD: metabolikus funkciózavarhoz társuló zsírmájbetegség
 MG: monoacilglicerín
 NASH: nem alkoholos steatohepatitis
 RE: retinolészter
 ROH: retinol
 SREBP1: sterol regulatory element-binding protein 1
 SREBP2: sterol regulatory element-binding protein 2
 TG: triglicerid
 VLDL: very low-density lipoprotein

lődnek. Bár a legtöbb beteg esetén már gyermekkorban megjelennek tünetek, a felnőttkori formában a diagnózisra az évtizedekkel később megjelenő zsírmájbetegség, lipidszinteltérések és a fokozott érlemeszesedés hívhatja fel a figyelmet (1. ábra). A két formát a lizoszomális savas lipáz maradék aktivitásának mértéke szabja meg, ami a súlyos, újszülöttkori forma esetén $\leq 1\%$, míg az enyhébb, felnőttkori forma esetén 1–10% közötti (7). A lizoszomális lipidfelhalmozódás a különböző szövetekben és szövetekben, így a májban, lépben, belekben, mellékvesékben, nyirokcsomókban és csontvelőben mindkét formánál megfigyelhetőek, ugyanakkor a genotípus és a fenotípus összefüggése nem egyértelmű (8).

A lizoszomális savas lipázdeficientia prevalenciája

A kórkép pontos előfordulási gyakorisága nem ismert, jelentős területi és etnikai eltéréseket mutat. Gyakoribb a kaukázusi és hispán populációk, míg ritkább az ázsiai, finn és askenázi származásúak között (9). Kezdetben a prevalenciát 1:40 000 – 1:300 000 közé becsülték (8), de a valós gyakoriság vélhetően ennél alacsonyabb, mivel a más kórképekkel átfedő tünetek miatt gyakori a téves diagnózis. Ugyanakkor a tünetek változatos megjelenése és nem specifikus jellege miatt sok beteg nem kerül felismerésre (10). Mindezek alapján hazánkban a becsült betegszám 9,6 millió lakosra vonatkoztatva 32–240 fő közötti, melybe a súlyos, újszülöttkori formák mellett a nehezen felismerhető felnőttkori formák is beletartoznak.

A lizoszomális savas lipázdeficientia patomechanizmusa

A LAL-D egy autoszomális recesszív öröklésmenetet mutató veleszületett anyagcsere-betegség. A LAL fehérjét a *LIPA* gén kódolja, mely a 10q23.2. lókuszon helyezkedik el. A *LIPA* gén mutációi vagy homozigóta, vagy összetett heterozigóta formában jelennek meg.

Jelenleg több mint 100 mutáció ismert, melyek közül a 8-as exon c.894G>A splice junction mutációja a leggyakoribb (10). A leggyakoribb mutációtípus a misszensz mutáció, mely az összes eset 43%-át teszi ki, de a Wolman-betegséggel diagnosztizáltak esetén gyakoribbak a frameshift és a korai stop mutációk (9).

Az intracelluláris lipidek lebontásában a LAL fontos szerepet játszik. Egészségesekben a sejt-magban a *LIPA* gén átíródását követően az endoplazmatikus retikulumban képződő LAL enzim a lizoszómákban a koleszterinészter (CE), triglicerid (TG), diacilglicerin (DG), monoacilglicerin (MG) és retinolészter (RE) hidrolízisét végzi, melyek az low-density lipoprotein (LDL) és very low-density lipoprotein (VLDL) részecskéik endocitózisán keresztül, illetve az intracelluláris lipidcseppek autofágiája során kerülnek be a lizoszómákba. A folyamat hatására szabad koleszterin (FC), szabad zsírsav (FA), szabad glicerol (FG) és retinol (ROH) képződik. A citoszolba kerülő FA részben oxidálódik, részben a TG, majd VLDL képződését indukálja, melyet a sejt szekretál. A citoszolba jutó FC az oxiszterol képződésén és a liver X receptor (LXR) aktivá-

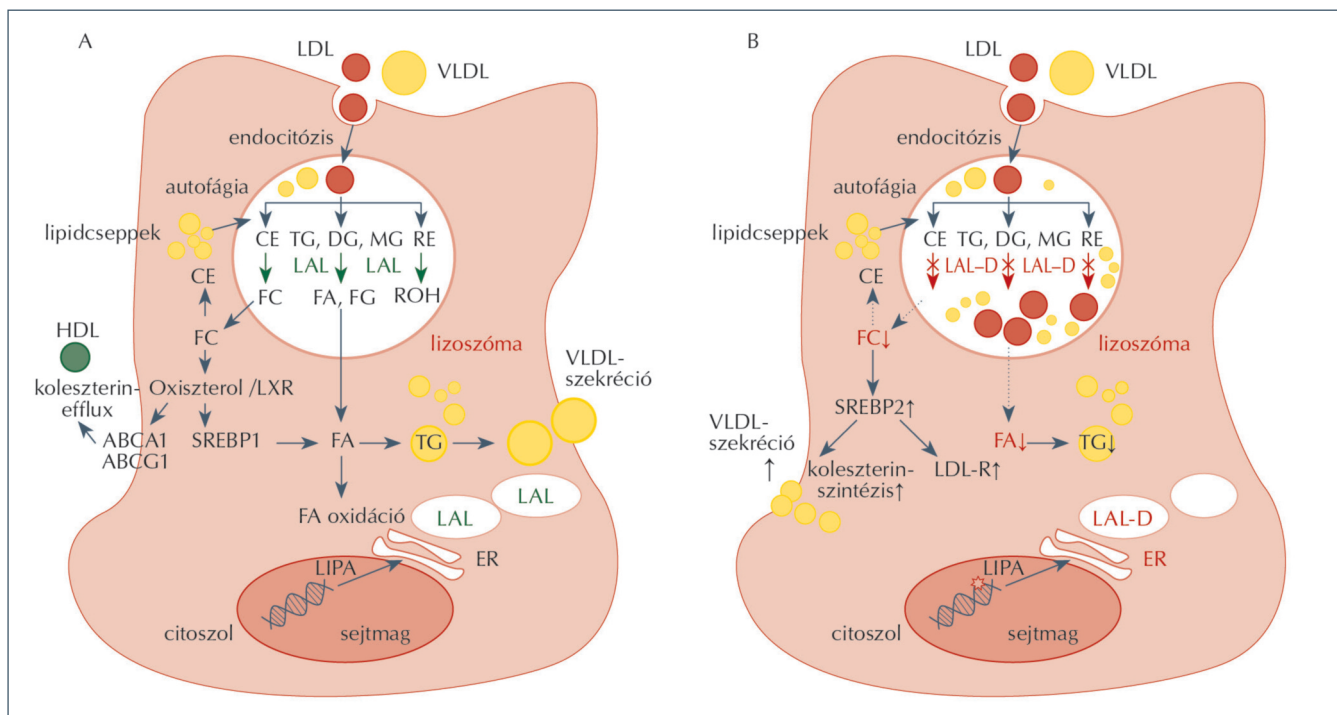
cióján keresztül fokozza az ATP-Binding Cassette A1 (ABCA1) és ATP-Binding Cassette G1 (ABCG1) transzporterek aktivációját, melyek a koleszterinefflux fokozásával elősegítik a high-density lipoprotein (HDL) érését. Az FC emellett fokozza a sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP1) aktivációját, mely hozzájárul a FA-képződéshez (2. ábra A).

LAL-D egyénekben a *LIPA* gén mutációja következtében a LAL enzim termelése, illetve annak aktivitása jelentősen csökken. Ennek következtében a lizoszomális CE, TG, DG, MG és RE hidrolízis gátolt, ami a lipidek lizoszomális felhalmozódásához vezet. A szabad koleszterin intracelluláris koncentrációjának csökkenése miatt a sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2) aktivációja, ennek következtében a koleszterinszintézis fokozódása és az LDL-receptor (LDLR) fokozott expressziója, ezáltal fokozott LDL-felvétel figyelhető meg. A fokozott koleszterinszintézis elősegíti a VLDL-szintézist. A szabad koleszterin csökkenése miatt ugyanakkor gátolt az ABCA1-és ABCG1-aktivitás, ami a koleszterinefflux, ezáltal a HDL-szintézis csökkenéséhez vezet (2. ábra B).

A lizoszomális savas lipázdeficientia legfontosabb klinikai tünetei

A súlyos, újszülöttkori forma, a Wolman-betegség jellegzetes tünetei a hányás, hasmenés, a máj és lép megnagyobbodása, a zsírmáj, a bélhali megvastagodás, következményes steatorrhoea, malabszorpció, ennek következtében lassú fejlődés, a hasi nyirokcsomók megnagyobbodása, a mellékvese megnagyobbodása és szemcsés kalcifikációja, esetenként mellékvese-elégtelenség és anaemia kialakulása (7). A prognózis célzott, hatékony kezelés nélkül kedvezőtlen, a várható túlélés nem haladja meg az 1 évet (11) (1. táblázat).

Az enyhébb, felnőttkori forma, a CESD esetén a fenotípus igen változatos. A tünetek a késő gyermekkortól időskorig bármely életkorban kialakulhatnak. Mivel a tünetek többnyire nem specifikusak, a helytelen diagnózis, így a késői felismerés igen gyakori (12). A prognózis jóval kedvezőbb, akár normál élettartam is lehetséges. Az egyik leggyakoribb tünet, mely a betegek 86%-át érinti, a máj megnagyobbodása a glutamát-oxálacetát-aminotranszferáz- (GOT-) és a glutamát-piruvát-aminotranszferáz- (GPT-) szint jelentős emelkedésével. A zsírmáj (microvesicularis vagy kevert steatosis) idővel fibrosis, cirrhosis, majd portális hypertonia, icterus és májelégtelenség kialakulásához vezethet. A másik gyako-



2. ábra. Az intracelluláris lipidanyagcseré folyamatok egészséges egyénben (A) és lizoszomális savas lipázdeficiencia (B) esetén. Korbelyi és munkatársai átdolgozott ábrája (39)

ABCA1: ATP-Binding Cassette A1, ABCG1: ATP-Binding Cassette G1, CE: koleszterinészter, DG: diacilglicerol, FA: zsírsav, FC: szabad koleszterin, FG: szabad glicerol, ER: endoplazmatikus retikulum, HDL: high-density lipoprotein, LAL: lizoszomális savas lipáz, LAL-D: lizoszomális savas lipázdeficiencia, LDL: low-density lipoprotein, LXR: liver X receptor, MG: monacilglicerol, RE: retinolészter, ROH: retinol, Tg: triglicerid, SREBP1: sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP2: sterol regulatory element-binding protein 2, VLDL: very low-density lipoprotein

1. táblázat. Klinikai jellemzők a Wolman-betegség és a koleszterinészter-tárolási betegség esetén

Wolman-betegség	CESD
korai megjelenés	fiatalkori / felnőttkori megjelenés
hányás	májbetegség
steatorrhoea, malabszorpció	icterus ±
lassú fejlődés	steatosis
hasi feszülés	fibrosis/cirrrosis
hepatosplenomegalia	hepatomegalia ± splenomegalia
steatosis-májelégtelenség	hyperlipidaemia
adrenális kalcifikáció	atherosclerosis
mellékvesekéreg-elégtelenség	ISZB / AMI
	stroke
	hasmenés
	súlyvesztés
A túlélés jellemzően <1 év	normál élettartam lehetséges, a várható élettartam a reziduális enzimaktivitástól és a szervi érintettség súlyosságától függ

AMI: akut myocardialis infarktus, CESD: koleszterinészter-tárolási betegség, ISZB: ischaemiás szívbetegség

ri, 87%-os előfordulási gyakoriságú tünet a dyslipidaemia, melyet az emelkedett LDL-C- és csökkent HDL-C-szint jellemez. Ez idővel fokozott érlemeződéshez, és cardiovascularis szövődmények, ezen belül ischaemiás szívbetegség (ISZB), akut myocardialis infarktus (AMI) és stroke kialakulását segíti elő. Gyakori emellett a lép megnagyobbodása, ami a traumás lépruptúra, valamint a thrombocytopenia és anaemia kialakulásának a kockázatát növeli. A lipidek belfali akkumulációja miatt hasi fájdalom, hasmenés, malabszorpció és növekedési zavar alakulhat ki, valamint nő a gastrointestinalis vérzés kialakulásának kockázata (8) (3. ábra) (1. táblázat).

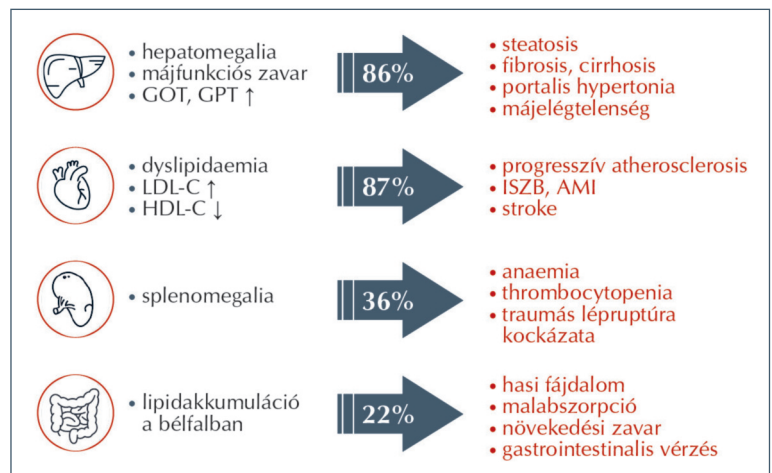
A lizoszomális savas lipázdeficiencia szerepe a cardiovascularis megbetegedések kialakulásában

A LAL-D esetén megjelenő progresszív atherosclerosis kialakulásának pontos mechanizmusa nem tisztázott. Az emelkedett LDL-C-szinttel és alacsony HDL-C-szinttel járó dyslipidaemia,

a vascularis sejtek intracelluláris lipidakkumulációja és az immunsejtek kóros működése vélhetően együttesen járul hozzá a szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulásának fokozott kockázatához. Ezt támasztják alá a genom-wide association vizsgálatok (GWAS) eredményei, melyek a koszorúér-betegség kialakulásának és a *LIPA* gén eltéréseinek összefüggését igazolták (13–15). Ugyanakkor a fokozott LAL-expresszió és -aktivitás, valamint az érlelmeszesedés kialakulás közötti direkt kapcsolatát vizsgáló tanulmányok eredményei ellentmondásosak (16, 17). Az érfali makrofágok jelentősen hozzájárulnak a fokozott vascularis LAL-termeléshez, az extracelluláris LAL pedig elősegítheti a makrofágok lipidfelvételét a scavenger receptorokon keresztül, ami a habos sejtek kialakulásához vezet (18). Ugyanakkor a LAL csökkenése a makrofágokban az oxiszterolszintézis csökkenésén keresztül az LXR-aktivitás növelésével csökkent koleszterinefflux kialakulását segíti elő (19, 20). Az érfali simaizomsejtek a LAL hiányában nagyobb eséllyel alakulnak át proatherogen fenotípusú sejtekké (21). A LAL hiánya emellett valószínűleg az immunválasz kóros szabályozásához is hozzájárul (22).

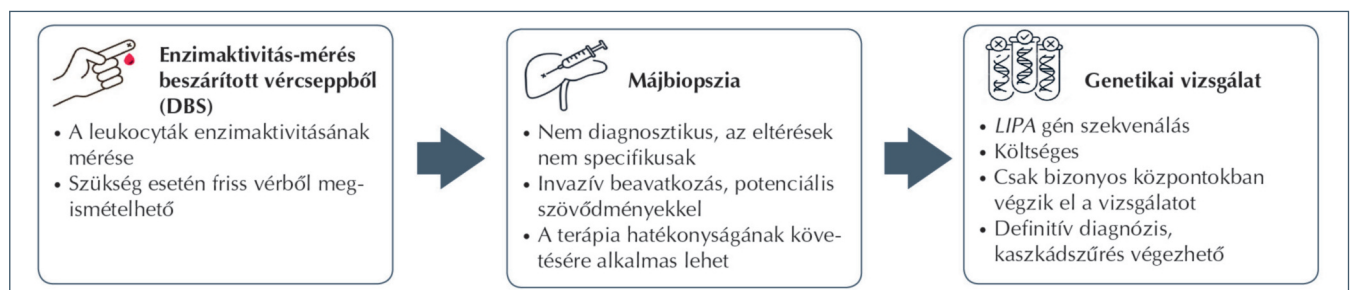
A lizoszomális savas lipázdeficiencia diagnosztikája

A LAL-D lehetőségét a tünetek, képalkotó vizsgálatok és laboratóriumi eltérések vetik fel, de csupán ezek alapján a diagnózis nem állítható fel. Említendő, de nem specifikus lehetőség a szérumkitotriozidáz-aktivitás mérése, egy kiti-náz enzimé, jelenleg ismeretlen élettani funkcióval, melynek makrofágok általi termelődése fokozott lizoszomális tárolási betegségek, például Gaucher-kór esetén (23). Szintén nem tekinthető specifikusnak a vérkenetben észlelt vakuolizált fehérvérsejtek jelenléte, melyet LAL-D esetén is leírtak (24). Jelenleg a diagnosztika első lépését a LAL enzimaktivitás



3. ábra. A lizoszomális savas lipázdeficiencia leggyakoribb tünetei azok előfordulási gyakoriságával (%) és hosszú távú következményeivel
AMI: akut myocardialis infarktus, GOT: glutamát-oxálacetát-amino-transzferáz, GPT: glutamát-piruvát-aminotranszferáz, HDL: high-density lipoprotein, ISZB: ischaemiás szívbetegség, LDL: low-density lipoprotein

mérése jelenti beszárított vércseppből (DBS), mely a leukocyták enzimaktivitásának mérésén alapul, ami szükség esetén friss vérből megismételhető. A tesztet *Hamilton* és munkatársai fejlesztették ki, melynél egy specifikus enzim-inhibitor, a Lalistat 2 segítségével különítik el a LAL-aktivitást az egyéb lipázaktivitástól. A teszt alkalmas az egészséges személyek, a hordozók és a betegek elkülönítésére. Értékelését a szállítás sem befolyásolja, bár alacsonyabb hőmérsékleten pontosabb eredményt biztosít (25). A májbiopszia rutinszerű elvégzése ugyan nem javasolt az invazív jelleg és a lehetséges szövdmények miatt, de a szövettani vizsgálat alkalmas lehet a terápia hatékonyságának megítélésére és követésére. A diagnózis felállításának legbiztosabb alapja a genetikai vizsgálat, azaz a *LIPA* gén szekvenálása, melyek elvégzése a pozitív beszárított vércsepp teszt esetén javasolt, mivel a vizsgálat költséges és csak néhány centrumban elérhető (26) (4. ábra).



4. ábra. A lizoszomális savas lipázdeficiencia diagnosztikai lépései

2. táblázat. A lizoszomális savas lipázdeficientia differenciáldiagnosztikája

Kórkép/tünet	Jellemzők
Májbetegségek	
NAFLD/NASH	a súlycsökkentés hatására a GPT normáltartományba kerülhet
steatosis (microvesicularis vagy kevert)	a súlycsökkentés hatására a GPT normáltartományba kerülhet
hepatomegalia	egyéb okok (toxikus, infekatív, hereditaer) azonosítása
cirrhosis	egyéb okok (toxikus, infekatív, hereditaer) azonosítása
Wilson-kór	KIR-tünetek, szemészeti eltérések
Lipidanyagcsere-eltérések	
familiáris kombinált hypercholesterinaemia	a GPT-emelkedés nem jellemző
heterozigóta familiáris hypercholesterinaemia	a HDL többnyire normáltartományban van, a Dutch score alapján az FH igazolható
metabolikus szindróma	visceralis obesitas, magas vérnyomás, atherogen dyslipidaemia, hyperurikaemia jelenléte

GPT: glutamát-piruvát-aminotranszferáz; HDL: high-density lipoprotein;

KIR: központi idegrendszer; NAFLD: nem alkoholos zsírmáj betegség;

NASH: nem alkoholos steatohepatitis

3. táblázat. A lizoszomális savas lipázdeficientia kezelési lehetőségei

Tüneti kezelés	Célzott kezelés
elektrolitpótlás	sebelipase-alfa
amennyiben szükséges parenteralis táplálás: alacsony zsírtartalmú	májtranszplantáció
vér- vagy vérkészítmény-transzfúzió (anaemia, thrombocytopenia)	haemopoeticus őssejt-transzplantáció
kortikoszteroidok (mellékvese-elégtelenségben)	génterápia?
alacsony zsírtartalmú étrend	
statinok és egyéb lipidcsökkentők (csökkenti az érelmeszesedést, de ronthatja a májbetegséget)	
a krónikus májbetegség kezelése	

Differenciáldiagnosztikai szempontból első sorban a dyslipidaemiával járó kórképek, így a HeFH, az FCS és a metabolikus szindrómához társuló atherogen dyslipidaemia emelendő ki. Emellett az egyéb májbetegségek, köztük a metabolikus funkciózavarhoz társuló zsírmájbetegség (MASLD, korábban nem alkoholos zsírmáj betegség), a nem alkoholos steatohepatitis

(NASH), az egyéb okból kialakult, például toxikus vagy infekatív steatosis (microvesicularis vagy kevert), hepatomegalia és cirrhosis, illetve a hereditaer májbetegségek, például a Wilson-kór elkülönítése szükséges (2. táblázat).

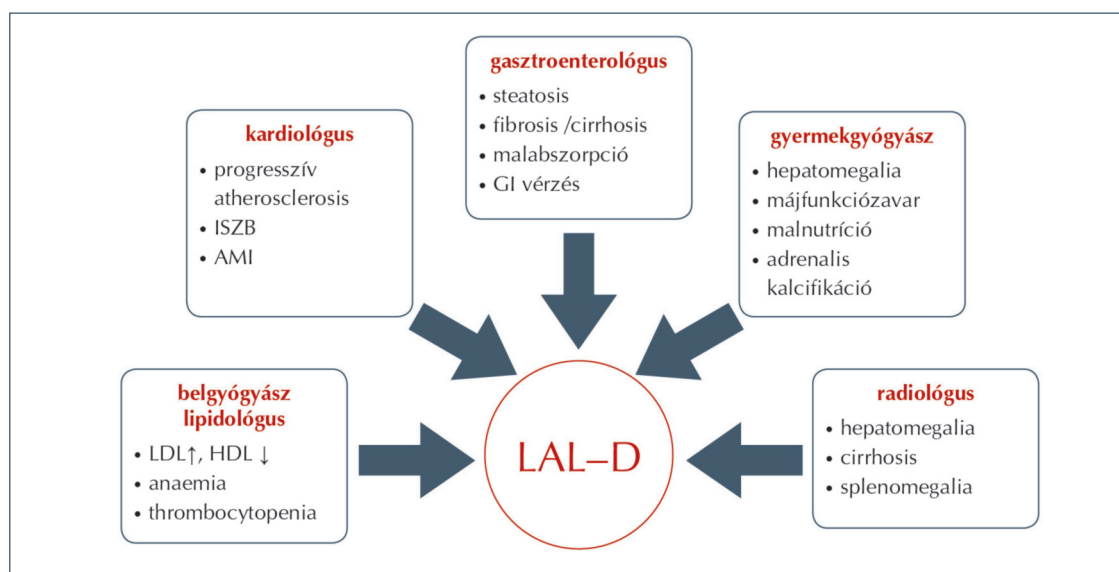
A lizoszomális savas lipázdeficientia kezelése

A LAL-D kezelése részben a tünetek csökkentésére irányul, melyen belül az elektrolitpótlás, az alacsony zsírtartalmú parenteralis táplálás, a vér vagy vérkészítmények transzfúziója, mellékvese-elégtelenségben a kortikoszteroidok adása, illetve az alacsony zsírtartalmú étrend emelendő ki (27). A dyslipidaemia kezelésére elsősorban a statinok, ezen belül igazoltan a lovastatin (27, 28), valamint egyéb lipidcsökkentők, főként a koleszterin felszívódását gátló ezetimib adása szükséges (29). Megjegyzendő, hogy a statin-kezelés hatása az egyes betegekben eltérő lehet, és az esetleges májenzim-emelkedés kockázata miatt a szokásosnál gyakoribb ellenőrzés indokolt (27). Kiemelt fontosságú emellett a krónikus májbetegség kezelése.

A célzott kezelések közül a májtranszplantáció egyes esetekben a lipidszintek normalizálásához és teljes felépüléshez (30), míg más esetekben szöveti lipidakkumuláció, veseelégtelenség kialakulásához és korai halálozáshoz vezettek (31).

A korszerű enzimpótló kezelés (sebelipase-alfa) a humán rekombináns LAL enzim adásával alapvetően változtatta meg a LAL-D kezelésének sikerességét (32). Adagolása a Wolman-betegségben 1–3 mg/kg/hét intravénásan, a gyermekkor/felnőttkori forma esetén pedig 1 mg/kg/2 hét intravénásan. A kezelést LAL-D indikációval az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) is befogadta. CESD-betegekben a májenzim és LDL-C-szintek jelentős mértékű és tartós csökkenését igazolták sebelipase-alfa adása mellett (33). A Wolman-betegségben alkalmazása jelentősen javította a túlélést, a gastrointestinalis tünetek súlyosságát és a májfunkciós paramétereket (34, 35). A kezelés mellékhatásai ritkák, és inkább a fiatal betegek esetén jelentkeztek (32). Wolman-betegség esetén történő alkalmazáskor neutralizáló autoantitestek megjelenését írták le néhány esetben, mely a dózis emelését tette szükségessé (35).

A haemopoeticus őssejt kezelés alkalmazhatósága a transzplantációt megelőzően szükséges kemoterápia okozta májtoxicitás miatt korlátozott, bár egyes esetekben hatékonynak bizonyult



5. ábra. Szakterületek, melyek jelentősen hozzájárulhatnak a lizoszomális savas lipázdeficienciában szenvedő betegek felismerésében

AMI: akut myocardialis infarktus, HDL: high-density lipoprotein, ISZB: ischaemiás szívbetegség, LDL: low-density lipoprotein

(36). A vektoralapú, adenoasszociált vírus mediált génterápia pedig ígéretes jövőbeni lehetőség (37) (3. táblázat).

Kihívások a lizoszomális savas lipázdeficientia kapcsán

A LAL-D ritka előfordulási gyakorisága, színes és aspecifikus tünetei, változatos megjelenése miatt nehezen diagnosztizálható kórkép. Felismerésében a belgyógyászok, lipidológusok mellett főként a kardiológusok, gasztroenterológusok és radiológusok nyújthatnak segítséget, az újszülött- és gyermekkori formák azonosítása pedig a gyermekgyógyászokra hárul (5. ábra). Ezért lényeges a fenti szakorvos kollégák minél szélesebb körű edukációja a betegség okának, tüneteinek, diagnosztikai lehetőségeinek és terápiájának terén. A diagnosztikai szempontból alapvető fontosságú DBS-tesztek jelenleg széleskörben nem állnak rendelkezésre, pozitív teszt esetén pedig a genetikai vizsgálat elvégzése is csak néhány európai központban elérhető. A felismert esetekben az enzimpótló kezelés ma már hazánkban is forgalomban van, azonban költséges, ezért egyedi méltányossági ártámogatással biztosítható a betegek számára. Mégis, van már kedvező hazai tapasztalat is a kezeléssel kapcsolatban, hiszen például egy hatéves fiúgyermek

esetében Vajda és munkatársai DBS-teszt segítségével igazolták a LAL-D diagnózisát, melyet a genetikai teszt is megerősített, melynek során a *LIPA* gén összetett, ismertén patogén heterozigóta mutációját azonosították. A májbíopszia szövettani vizsgálata előrehaladott fibrosist írt le, valamint microvesicularis steatosis és a kórképre típusos puffadt makrofágok kerültek leírásra. Az enzimpótló kezelés hatására a gyermek GOT- és GPT-értékei drámaian csökkentek. A gyermek jelenleg is enzimpótló kezelésben részesül, összkoleszterin-, valamint GOT- és GPT-értékei normalizálódtak, hepatosplenomegáliája pedig regrediált (38).

Következtetések

A LAL-D ugyan ritka kórkép, de súlyos szövődményei miatt a korai felismerés kiemelt fontosságú, hiszen ma már célzottan kezelhető, így a betegek életminősége, valamint a fiatalkori formák esetén az életkilátások is jelentős mértékben javíthatóak. A diagnosztikai lehetőségek javulásával és a célzott terápiás eljárások bővülésével lehetőségünk nyílik egy olyan ritka, veszélyes betegség hatékony kezelésére, mely korábban nem, vagy csak később került felismerésre, és súlyos szövődményei miatt gyakran végzetesnek bizonyult.

Irodalom

- Paragh G, Harangi M, Karányi Z, Daróczy B, Németh Á, Fülöp P. Identifying patients with familial hypercholesterolemia using data mining methods in the Northern Great Plain region of Hungary. *Atherosclerosis* 2018;277:262-6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.039>
- (FHSC) EFHSC. Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet* 2021;398(10312):1713-25. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01122-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01122-3)
- Trinder M, Vikulova D, Pimstone S, Mancini GBJ, Brunham LR. Polygenic architecture and cardiovascular risk of familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2022;340:35-43. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.032>
- Berberich AJ, Hegele RA. A modern approach to dyslipidemia. *Endocr Rev* 2022;43(4):611-53. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab037>
- Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A* 2019;179(6):885-92. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61124>
- Hartley T, Lemire G, Kernohan KD, Howley HE, Adams DR, Boycott KM. New diagnostic approaches for undiagnosed rare genetic diseases. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2020;21:351-72. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083118-015345>
- Pericleous M, Kelly C, Wang T, Livingstone C, Ala A, Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(9):670-9. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30052-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30052-3)
- Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, et al. Lysosomal acid lipase deficiency – an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014;235(1):21-30. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003>
- Carter A, Brackley SM, Gao J, Mann JP. The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: A rare condition that mimics NAFLD. *J Hepatol* 2019;70(1):142-50. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.028>
- Pisciotta L, Tozzi G, Travaglini L, Taurisano R, Lucchi T, Indolfi G, et al. Molecular and clinical characterization of a series of patients with childhood-onset lysosomal acid lipase deficiency. Retrospective investigations, follow-up and detection of two novel LIPA pathogenic variants. *Atherosclerosis* 2017;265:124-32. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.021>
- Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, Eckert S, Bani-kazemi M, Bialer M, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med* 2016;18(5):452-8. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.108>
- Pisciotta L, Fresa R, Bellocchio A, Pino E, Guido V, Cantafora A, et al. Cholesteryl Ester Storage Disease (CESD) due to novel mutations in the LIPA gene. *Mol Genet Metab* 2009;97(2):143-8. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.02.007>
- Wild PS, Zeller T, Schillert A, Szymczak S, Sinning CR, Deiseroth A, et al. A genome-wide association study identifies LIPA as a susceptibility gene for coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4(4):403-12. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.958728>
- Consortium CADCDG. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011;43(4):339-44. <https://doi.org/10.1038/ng.782>
- Consortium IKC. Large-scale gene-centric analysis identifies novel variants for coronary artery disease. *PLoS Genet* 2011;7(9):e1002260. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002260>
- Morris GE, Braund PS, Moore JS, Samani NJ, Codd V, Webb TR. Coronary Artery disease-associated LIPA coding variant rs1051338 reduces lysosomal acid lipase levels and activity in lysosomes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37(6):1050-7. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308734>
- Evans TD, Zhang X, Clark RE, Alisio A, Song E, Zhang H, et al. Functional characterization of LIPA (Lysosomal Acid Lipase) variants associated with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39(12):2480-91. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313443>
- Dubland JA, Francis GA. Lysosomal acid lipase: at the crossroads of normal and atherogenic cholesterol metabolism. *Front Cell Dev Biol* 2015;3:3. <https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00003>
- Ouimet M, Franklin V, Mak E, Liao X, Tabas I, Marcel YL. Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase. *Cell Metab* 2011;13(6):655-67. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.03.023>
- Viaud M, Ivanov S, Vujic N, Duta-Mare M, Aira LE, Barouillet T, et al. Lysosomal cholesterol hydrolysis couples efferocytosis to anti-inflammatory oxysterol production. *Circ Res* 2018;122(10):1369-84. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312333>
- Dubland JA, Allahverdian S, Besler KJ, Ortega C, Wang Y, Pryma CS, et al. Low LAL (Lysosomal acid Lipase) expression by smooth muscle cells relative to macrophages as a mechanism for arterial foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41(6):e354-e68. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.316063>
- Li F, Zhang H. Lysosomal acid lipase in lipid metabolism and beyond. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39(5):850-6. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312136>
- Boot RG, Renkema GH, Strijland A, van Zonneveld AJ, Aerts JM. Cloning of a cDNA encoding chitotriosidase, a human chitinase produced by macrophages. *J Biol Chem* 1995;270(44):26252-6. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.44.26252>
- vom Dahl S, Harzer K, Rölls A, Albrecht B, Niederau C, Vogt C, et al. Hepatosplenomegalic lipidosis: what unless Gaucher? Adult cholesteryl ester storage disease (CESD) with anemia, mesenteric lipodystrophy, increased plasma chitotriosidase activity and a homozygous lysosomal acid lipase -1 exon 8 splice junction mutation. *J Hepatol* 1999;31(4):741-6. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80356-0](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80356-0)
- Hamilton J, Jones I, Srivastava R, Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta* 2012;413(15-16):1207-10. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.03.019>
- Strebinger G, Müller E, Feldman A, Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency - early diagnosis is the key. *Hepat Med* 2019;11:79-88. <https://doi.org/10.2147/HMER.S201630>
- Glueck CJ, Lichtenstein P, Tracy T, Speirs J. Safety and efficacy of treatment of pediatric cholesteryl ester storage disease with lovastatin. *Pediatr Res* 1992;32(5):559-65. <https://doi.org/10.1203/00006450-199211000-00015>
- Di Bisceglie AM, Ishak KG, Rabin L, Hoeg JM. Cholesteryl ester storage disease: hepatopathology and effects of therapy with lovastatin. *Hepatology* 1990;11(5):764-72. <https://doi.org/10.1002/hep.1840110509>
- Di Rocco M, Pisciotta L, Madeo A, Bertamino M, Bertolini S. Long term substrate reduction therapy with ezetimibe alone or associated with statins in three adult patients with lysosomal acid lipase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):24. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0768-8>
- Sreekantam S, Nicklaus-Wollenteit I, Orr J, Sharif K, Vijay S, McKiernan PJ, et al. Successful long-term outcome of liver transplantation in late-onset lysosomal acid lipase deficiency. *Pediatr Transplant* 2016;20(6):851-4. <https://doi.org/10.1111/ptr.12748>
- Bernstein DL, Lobritto S, Iuga A, Remotti H, Schiano T, Fiel MI, et al. Lysosomal acid lipase deficiency allograft recurrence and liver failure- clinical outcomes of 18 liver transplantation patients. *Mol Genet Metab* 2018;124(1):11-9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.010>
- Balwani M, Breen C, Enns GM, Deegan PB, Honzik T,

- Jones S, et al. Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesterol ester storage disease. *Hepatology* 2013;58(3):950-7. <https://doi.org/10.1002/hep.26289>
33. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Barić I, Burrow TA, Camarena Grande C, et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med* 2015;373(11):1010-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501365>
34. Demaret T, Lacaille F, Wicker C, Arnoux JB, Bouchereau J, Belloche C, et al. Sebelipase alfa enzyme replacement therapy in Wolman disease: a nationwide cohort with up to ten years of follow-up. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1):507. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02134-3>
35. Vijay S, Brassier A, Ghosh A, Fecarotta S, Abel F, Marulkar S, et al. Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):13. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01577-4>
36. Potter JE, Petts G, Ghosh A, White FJ, Kinsella JL, Hughes S, et al. Enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplant: a new paradigm of treatment in Wolman disease. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):235. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01849-7>
37. Lam P, Ashbrook A, Zygmunt DA, Yan C, Du H, Martin PT. Therapeutic efficacy of rscAAVrh74.miniCMV. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2022;26:413-26. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2022.08.001>
38. Vajda D, Szabó D, Dezsőfi A. Lizoszomális savanyú lipáz deficiencia. *Gyermekegyógyászat* 2019;70(4):225-9.
39. Korbelius M, Kuentzel KB, Bradić I, Vujić N, Kratky D. Recent insights into lysosomal acid lipase deficiency. *Trends Mol Med* 2023;29(6):425-38. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.03.001>



eLitMed.hu

Válogatás az eLitMed.hu orvostudományi portál Idegtudományok rovatának szemlézéseiből

Az ételzaj elcsendesítése az agyban

A GLP-1-receptor-agonistát fogyási céllal szedő elhízottak beszámolóí szerint a szer szinte azonnal elkezd megváltoztatni az evéshez való hozzáállásukat, megszünteti az ételhez kapcsolódó intruzív gondolatokat, írja az amerikai fogyasztószderivat agyi hátteréről beszámoló *Scientific American*-cikk.

Svetlana Mojsov, a Rockefeller Egyetem biokémikusa volt az, aki az 1980-as évekbeli GLP-1-kutatása során összerakta azt a szekvenciát, ami a szintetikus GLP-1-analóg proteinek templátja lett. Az első GLP-1-receptor-agonista 2005-ben került piacra diabetesgyógyszerként, majd a szemaglutid 2017-es befogadása óta a GLP-1-szerek sztárstátuszba katapultáltak, és alkalmazásukkal multimilliárd dolláros fogyókúrás ipar alakult ki. Egy 2024-es USA-beli felmérés szerint nyolcból egy amerikai felnőtt fogyaszt GLP-1-analógot.

Mint Mojsov kifejti: azt eddig is tudtuk, hogy ezek a szerek segítik a fogyást, mivel csökkentik az étvágyat, hamar teltségérzést okoznak, így csökken a táplálékfelvétel is, de azt csak most kezdjük megérteni, hogyan hatnak a szintetikus GLP-1-analógok az emésztőrendszeren kívül, az agyban.

Ahogy egyre többen szedtek GLP-1-analógot, elterjedtek az „ételzajról” szóló történetek, és a kutatók elkezdtek alaposabban vizsgálni, hogy mi történik az agyban. A GLP-1-analógok testsúlycsökkentő hatása ugyanis főleg az agyban, az étvágy elnyomása (hypothalamus), a teltségérzet kialakítása (agytörzs) és a jutalmazó rendszer (középgy, nucleus accumbens dopamintermelő neuronjai, prefrontális cortex) aktiválása révén érvényesül.

Mint kiderült, ezek az agyterületek tele vannak GLP-1-receptorokkal, de valójában az agyban mindenhol vannak GLP-1-receptort expresszáló sejtek. Amikor a bélből felszabaduló GLP-1 a vagus ideghez kötődik, az ideg nemcsak a pancreasba, de felfelé, az agytörzson át a nucleus tractus solitariusba (NTS) is küld jeleket. Az agyban nem a rövid életű bélhormon GLP-1, hanem az NTS preproglükagon-sejtjeiben termelődő GLP-1 hat: kikapcsolódnak az agy táplálékfelvétellel kapcsolatos területei, és az ember befejezi az evést. Kikapcsolódnak az étellel kapcsolatos gondolatok is, megszűnik az evéssel kapcsolatos impulzív viselkedés. A legújabb gyógyszerformulák átjutnak a vér-agy gáton, és ott akár egy hétig is aktívak.

A közeljövőben az a cél, mondják a *Scientific American*-nek nyilatkozó kutatók, hogy kiderüljön, hosszú távon milyen hatásuk van a „természetellenes”, nem 1-2 perc élettartamú szereknek, és mi az oka, hogy nem mindenki ér el használatukkal drámai súlycsökkenést.

<https://elitmed.hu/ilam/idegtudomanyok/az-etelzaj-elcsendesitese-az-agyban>



A szemlézések az eLitMed.hu orvostudományi portálon a *Rovatok* menüpont alatt találhatók. A cikkek közvetlen elolvasásához okostelefonjának QR-kód-olvasó alkalmazását irányítsa a kiválasztott cikk melletti kódra.