Vzácný případ chlapce s diagnózou LAL-D

MUDr. Lenka Ťoukářková

Dětské oddělení Krajské nemocnice T. Bati, a. s.

Vzácné stádavé onemocnění LAL-D (lysosomal acid lipase-deficiency) je autozomálně recesivně dědičné. Dříve se označovalo jako Wolmanova choroba nebo CESD (cholesteryl ester storage disease). Tyto formy se od sebe liší jen jinou aktivitou kódovaného enzymu, jehož zbytková aktivita je odpovědná za tíži a dobu nástupu příznaků. Onemocnění je výrazně poddiagnostikováno. Do nedávné doby nebyla známa účinná léčba. To se ale změnilo a ERT (enzyme replacement therapy) kyselou lipázou přináší novou perspektivu.

Diagnostické markery jsou zejména:

- 1. Porucha lipidového spektra**, vysoký celkový cholesterol, vysoký LDL cholesterol, nápadně nízký cholesterol HDL, zvýšení triglyceridů není přítomno vždy.
- 2. Hepatopatie**, zvýšení jaterních enzymů, hepatomegalie, steatóza, hepatofibróza nebo cirhóza neznámého původu by nás rovněž měly vést k podezření z možné LAL-D.

Kazuistika ukazuje na svízelnost správné a rychlé diagnózy, která v současné době otevírá cestu k vysoce účinné léčbě chronického a progredujícího onemocnění vedoucího k závažné morbiditě a předčasné mortalitě.

Klíčová slova: LAL-D, CESD, kyselá lipáza, stádavé onemocnění, hypercholesterolemie.

The rare case of boy with diagnosis LAL-D

Rare storage disease LAL-D (lysosomal acid lipase-deficiency) is an autosomal recessive disorder. Formely it used to be named Wolman's disease or CESD (cholesteryl ester storage disease). These two formes differ only by the activity of the coded enzyme, whose residual activity is responsible for the gravity of the symptoms and the time of their occurrence. There was no effective therapy until recently. But this has changed and ERT (enzyme replacement therapy) with acid lipase is the new perspective.

Diagnostic markers are:

- 1. Dyslipidemia**, high total cholesterol, high LDL cholesterol, low HDL cholesterol, triglycerides are not elevated in all the cases.
- 2. Hepatopathia**, increased liver enzymes, hepatomegaly, steatosis, hepatofibrosis, or cirrhosis of the unknown origin.

The case description shows that though the correct and quick diagnosis may be difficult it opens the way to the very effective therapy of this progressive disease causing severe morbidity and premature mortality.

Key words: LAL-D, CESD, acid lipase, storage disease, hypercholesterolemia.

Úvod

Vzácné stádavé onemocnění LAL-D (lysosomal acid lipase-deficiency) je autozomálně recesivně dědičné, způsobené mutací tzv. LIPA genu umístěného na dlouhém raménku 10. chromozomu. Existují různé mutace genu, v současnosti je jich známo již asi 100, vyúsťující v různou aktivitu kyselé lipázy. Rozdílné formy nemoci, dříve označované jako Wolmanova cho-

roba nebo CESD (cholesteryl-ester storage disease) se od sebe liší jen jinou aktivitou kódovaného enzymu – kyselé lipázy. Incidence onemocnění se udává 20/1 milion. Onemocnění je výrazně poddiagnostikováno z důvodu své vzácnosti a z důvodu malého povědomí o jeho projevech, které se shodují s jinými a obvyklejšími diagnózami. Do nedávné doby nebyla známa účinná léčba. To se ale změnilo a ERT (enzyme repla-

cement therapy) kyselou lipázou podávanou intravenózně přináší novou perspektivu (1, 2, 3).

V případě Wolmanovy choroby se aktivita enzymu kyselé lipázy blíží nule. Onemocnění se projevuje jako velmi těžké, brzy smrtelné už u malých kojenců. Jde o závažné neprosopování, až prostraci se zvracením a průjmy (4). Přítomna je také výrazná hepatomegalie s příznaky nedostatečnosti jater. Selhání orgánů může být

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Lenka Ťoukářková, toukalkova@bnzlin.cz
Dětské oddělení Krajská nemocnice T. Bati, a. s.
Havlíčkovo nábř. 600, 760 00 Zlín

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2017; 18(1): 56–58
Článek přijat redakcí: 15. 11. 2016
Článek přijat k publikaci: 20. 12. 2016

tak rychlé, že se správnou diagnózu nepodaří určit. Některé děti by bylo možno zachránit brzkou transplantací jater. I pro tyto případy by nově možná léčba ERT byla pravděpodobně zachraňující.

CESD označovaná jako adultní forma cholesteryl-ester střádavého onemocnění z defektu kyselé lipázy je vlastně skupina vyznačující se různě významně sníženou aktivitou kyselé lipázy. Tak dochází k široké variabilitě tíže příznaků a mylnému dojmu benignosti choroby, která je ve skutečnosti progredující a vedoucí k výrazné morbiditě a předčasné mortalitě. Střádání esteru cholesterolu se děje v metabolicky aktivních orgánech – především v játrech a také ve slezině. Předčasná ateroskleróza pak odpovídá za příznaky ze srdce, CNS, ledvin a střev. Poškození těchto orgánů probíhá dlouho skrytě, a když se projeví, je často zaměněno s jinou, známější a obvyklejší diagnózou.

Diagnostické markery onemocnění jsou:

1. **Porucha lipidového spektra**, vysoký celkový cholesterol, vysoký LDL cholesterol, nápadně nízký cholesterol HDL, někdy zvýšené i triglyceridy a nepřítomnost genetických mutací pro LDL receptor typických pro familiární hypercholesterolemii. I když léčba hypolipidemiky, zejména statiny, poruchu lipidového spektra upravuje, nejedná se o kauzální léčbu, která by zabránila střádání esterů cholesterolu v metabolicky aktivních orgánech, zejména v játrech. Pacienti jsou ohroženi závažnou arteriosklerózou se všemi jejími důsledky a skutečně předčasně, ve 4. až 5. deceniu, zmirají na infarkt myokardu nebo mozkovou příhodu. Proto se jistě řada nediagnostikovaných případů skrývá v lipidových poradnách a u kardiologů.
2. **Hepatopatie**, zvýšení jaterních enzymů, hepatomegalie, steatóza, hepatofibróza nebo cirhóza neznámého původu by nás rovněž měly vést k podezření z možné LAL-D. Postižení jater probíhá dlouho bezpříznakově a skrytě a je v podstatě neovlivnitelné, pokud není nasazena ERT. Postižení jater pacientů s LAL-D vede až k jaternímu selhání, které pak vyžaduje transplantaci. Řada pacientů byla diagnostikována po provedení jaterní biopsie, ale i zde je nutno odlišit obvyklé střádání tuků ve vakuolách

od patognomonického střádání esterů cholesterolu v lysosomech. Tento zásadní rozdíl může uniknout i zkušenému patologovi. Mnozí pacienti jsou jistě v hepatologických poradnách vedeni s problémy jako hepatopatie, steatóza nebo cirhóza neznámého původu (5).

Možnosti diagnostiky jsou několikero

1. Stanovení aktivity enzymu – kyselá lipáza v leukocytech izolovaných z periferní krve.
2. Genetické vyšetření.
3. Diagnóza ze suché kapky krve je nejjednodušší a nejrychlejší metodou.

V současné době je do praxe nově zaváděna substituční léčba tohoto dědičného onemocnění. Jedná se o aplikaci léku, který byl vyroben z vaječného bílku transgenních slepic. Z dosud provedených klinických studií vyplývá, že léčba je dobře snášena, je efektivní, brání trvalým následkům a dokonce snižuje akumulaci již nasřádaných lipidů v orgánech. Jde bohužel o velmi drahou léčbu, která ovšem zcela mění prognózu onemocnění (1, 6).

Kazuistika

Chlapec narozený v roce 1995 utrpěl v roce 2002, tedy v 7 letech věku, traumatickou perforaci střeva, která si vyžádala chirurgickou intervenci. Při operaci si chirurg všiml steatotických jater a odebral z nich tkáň k bioptickému vyšetření. Histologie steatózu potvrdila. Vyšetřením lipidového spektra v séru byla zjištěna hypercholesterolemie a chlapec byl předán do péče lipidové poradny (1).

Vstupní hodnoty byly 6,6 mmol/l celkového cholesterolu a 5,3 mmol/l LDL cholesterolu, HDL cholesterol byl nízký 0,65 mmol/l, triglyceridy normální. Rodinná anamnéza byla zcela negativní. Chlapec byl zařazen do projektu MED PED (Make Early Diagnosis – Prevent Early Death), ale molekulárně genetické vyšetření neodhalilo žádnou z rutinně diagnostikovaných mutací v genu pro LD receptor, i když fenotyp pacienta familiární hypercholesterolemii odpovídal. Chlapec je drobný a štíhlý, aktivní sportovec, s minimální nemocností. Spolupráce s rodinou byla vždy velmi dobrá. Vzhledem k vysokým hodnotám cholesterolu celkového i LDL byla doporučena režimová a dietní

opatření, která ale na lipidové spektrum neměla žádný vliv. Zato léčba pryskyřicí (Colestid) byla s velmi dobrým efektem na sérové hladiny lipidů, které se prakticky upravily. Od roku 2006 byl chlapec léčen statinem (Sortis 5 mg 1× denně). Změna léčby byla nutná proto, že se Colestid přestal vyrábět a po jeho vysazení došlo ihned k opětovnému vzestupu jak celkového, tak i LDL cholesterolu na hodnoty, které byly opět indikací k medikamentózní terapii (5).

Od roku 2008 jsou zaznamenávány intermitentně hraniční hodnoty jaterních transamináz. ALT: 1,04–1,06 mmol/l, AST: 0,8–0,9 mmol/l, které byly přičítány známé jaterní steatóze. Když se ale v roce 2010 přidala i mírně zvýšená hladina kreatinkinázy – 7,66 mmol/l, byl případ konzultován s profesorem MUDr. Josefem Hyánkem. Důvodem konzultace byla hlavně obava ze vztahu statinu ke zvýšené hodnotě kreatinkinázy signalizující možný nežádoucí účinek statinu na sval. Pan profesor se zvýšené hodnoty kreatinkinázy neobával, ale navrhl zvážit Wolmanovu chorobu nebo její variantu CESD (1).

Podařilo se zorganizovat logisticky obtížný soubor manévru a nechat vyšetřit vzorek krve pacienta v laboratoři Ústavu metabolických poruch Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Hodnota kyselá lysozomální lipázy je udávána v rozmezí 190–650 nmol/mg⁻¹, hodnoty vyšetřených kontrol byly 234, 397, 287. Výsledek u našeho pacienta byl 29,8 nmol/mg⁻¹ což odpovídá 10 % aktivity, a to jednoznačně svědčilo pro CESD. Dále se podařilo druhé čtení původních histologických preparátů z biopsie jater provedené v roce 2003 (7). Závěr profesora MUDr. Milana Elledera zněl jednoznačně: „Mikrovesikulární steatóza, lipidy jsou v lysosomálním systému, který je expandován. Nález jednoznačně odpovídá střádání u deficitu kyselá lipázy“ (5, 8).

Diskuze

Je šťastnou shodou náhod, kterých je tento příběh plný, že pacient byl zařazen do multicentrické klinické studie experimentální léčby ERT – s rekombinantním enzymem. Stanovení správné diagnózy trvalo sice dlouhých sedm let, ale naštěstí to přišlo ještě právě včas.

Otec chlapce zemřel před několika lety na infarkt myokardu v 36 letech, ale tato informace dorazila se zpožděním. Otec si svůj

cholesterol nenechal nikdy vyšetřit. Rodinná anamnéza tedy již není negativní. Bohužel ukazuje na závažnou a nepříznivou prognózu referovaného pacienta. Kdyby byla diagnóza CESD stanovena hned v roce 2003, mohla být odhalena pravděpodobně stejná metabolická odchylka u otce chlapce a potencionálně zavedena alespoň léčba tehdy dostupnými prostředky, například statiny, pokud by ovšem na ni přistoupil.

LITERATURA

1. Mazurová S, Poupětová H, et al. Nemoc ze střídání esterů cholesterolu (CESD): Klinická, laboratorní a histologická charakteristika šesti pacientů. *Čes-slov Pediat* 2014; 69(3): 148–160.
2. Agostino D, et al. Cholesteryl ester storage disease: clinical, biochemical and pathological studies of four new cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7(3): 446–450.
3. Smolka V. Hepatomegalie v dětském věku. *Pediatric pro praxi* 2001; 5: 229–232.

Závěr

Uvedená kazuistika ukazuje, že stojí za to znovu ověřovat a promýšlet zavedené diagnózy zdánlivě postavené na pevných, třeba i histologických nálezech. I pozdější úprava nebo oprava diagnózy je pacientovi ku prospěchu. V době, kdy existuje účinná a dobře snášená, byť velmi drahá léčba, přestává být správná diagnóza vzácného onemocnění salonním kouskem ukazujícím na sofistikovanost medicíny a stává se odměňující prací.

Poděkování:

prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc., Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

prof. MUDr. Milan Elleder, DrSc., 1. LF VFN Praha, Ústav dědičných metabolických poruch

Ing. Helena Poupětová, 1. LF VFN Praha, Ústav dědičných metabolických poruch

doc. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D., 1. LF, DK, VFN Praha

4. Drebber U, Andesen M, Kasper Hu, et al. Severe chronic diarrhoea and Weight loss in cholesteryl ester storage disease: a case report. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2364–2366.
5. Smolka V. Nemoc ze střídání esterů cholesterolu – efekt dlouhodobé léčby lovastatinem. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2007; 61(1): 30–33.
6. Valayannopoulos V, et al. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves se-

rum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. *J Hepatol*. 2014; 61: 1135–1142.

7. Du H, et al. Molecular and enzymatic analyses of lysosomal acid lipase in cholesteryl ester storage disease. *Mol Genet Metab* 1988; 64(2): 126–134.

8. Elleder M, Poupětová H, Ledvinová J, et al. Deficit kyselých (lysozomálních) lipáz: přehled českých pacientů. *Čas Lék Čes* 1999; 138: 719–724.