

# Zaburzenie homeostazy lipidowej w deficycie lizosomalnej lipazy – patomechanizm, diagnostyka i leczenie

## STRESZCZENIE

Lipaza lizosomalna katalizuje reakcję hydrolizy estrów cholesterolu i triglicerydów, której produktem są wolne kwasy tłuszczowe i wolny cholesterol, będące kluczowymi mediatorami wewnątrzkomórkowej homeostazy lipidowej. Deficyt LAL jest chorobą monogenową, spowodowaną obecnością patogennych wariantów molekularnych w genie *LIPA*, o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym. W deficycie LAL dochodzi do kumulacji estrów cholesterolu i trójglicerydów w lizosomach, co wtórnie powoduje zwiększoną syntezę endogennego cholesterolu, apolipoproteiny B oraz lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL). Diagnostyka deficytu kwaśnej lipazy jest łatwa, dzięki dostępnej obecnie metodzie badania aktywności enzymu w suchej kropli krwi. Analiza molekularna jest niezbędna celem weryfikacji diagnozy klinicznej i biochemicznej oraz analizy korelacji genotyp-fenotyp. Sebelipaza alfa jest rekombinowaną ludzką lizosomalną lipazą przeznaczoną do stosowania w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem LAL.

## WPROWADZENIE

Lipaza lizosomalna (ang. *lysosomal acid lipase*, LAL) zwana jest również kwaśną lipazą, kwaśną esterazą lub hydrolazą estrów cholesterolu. Jest obecna praktycznie we wszystkich komórkach organizmu, z wyjątkiem erytrocytów. Katalizuje reakcję hydrolizy estrów cholesterolu i triglicerydów, której produktem są wolne kwasy tłuszczowe i wolny cholesterol, będące kluczowymi mediatorami wewnątrzkomórkowej homeostazy lipidowej [1-2].

Deficyt LAL jest chorobą monogenową, spowodowaną obecnością patogennych wariantów molekularnych w genie *LIPA*, o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym. W zależności od stopnia niedoboru LAL, wyróżnia się dwa fenotypy choroby:

- chorobę Wolmana (deficyt LAL o wczesnym początku) – ciężką postać, z głębokim niedoborem (lub brakiem) aktywności enzymu,
- chorobę spichrzania estrów cholesterolu (deficyt LAL o późnym początku) – postać łagodniejszą, z zachowaną resztkową aktywnością enzymu [2-6].

Pierwszy opis (1956 r.) deficytu LAL o wczesnym początku przedstawiony przez Wolmana dotyczył niemowlęcia z powiększeniem wątroby i śledziony oraz masywnym zwapnieniem nadnerczy [7]. Z kolei, pierwszy opis (1963 r.) deficytu LAL o późnym początku przedstawił Fredrickson i dotyczył dziecka z hiperlipidemią i powiększeniem wątroby [8]. W 1969 roku Patrick i Lake wykazali deficyt aktywności LAL u podłoża choroby opisywanej przez Wolmana i Fredricksona [9].

## PATOMECHANIZM

Cholesterol syntetyzowany jest we wszystkich tkankach (zawierających komórki jądrzaste) z acetylo-CoA. Jest podstawowym składnikiem błon komórkowych oraz prekursorem wszystkich innych steroidów w organizmie (m.in. kortykosteroidy, hormony płciowe, kwasy żółciowe). Ponad połowa cholesterolu organizmu człowieka pochodzi z syntezy (10% w wątrobie, 10% w jelicie), pozostała część jest dostarczana do organizmu z pokarmem. Biosynteza cholesterolu odbywa się w 5 etapach, podczas gdy etap reduktazy HMG-CoA jest głównym momentem ograniczającym dynamikę biosyntezy cholesterolu [10-11].

Cholesterol jest przenoszony w osoczu w postaci zestryfikowanej przez cząsteczki lipoprotein o niskiej gęstości (LDL). Frakcja LDL jest główną frakcją transportującą cholesterol i zawiera około 70% całkowitego cholesterolu zawartego w surowicy. LDL pełnią swą funkcję poprzez odkładanie wolnego cholesterolu na

dr n. med. Patryk Lipiński,  
prof. dr hab. n. med. Anna  
Tylki-Szymańska✉

Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

[https://doi.org/10.18388/pb.2021\\_389](https://doi.org/10.18388/pb.2021_389)

✉ autor korespondujący: a.tylki@ipczd.pl

**Słowa kluczowe:** cholesterol; estry cholesterolu; lipaza lizosomalna; deficyt lipazy lizosomalnej; sucha kropla krwi; enzymatyczna terapia zastępcza

powierzchni błon komórkowych lub poprzez wiązanie się z receptorem błonowym, który rozpoznaje zawartą w nich apoproteinę B-100 (apoB-100). Po związaniu z receptorem LDL są wchłaniane do wnętrza komórki drogą endocytozy, gdzie estry cholesterolu są hydrolizowane, a cholesterol jest następnie dostarczany do aparatu Golgiego celu przechwywania lub ponownego wykorzystania (Ryc. 1) [12].

Transport cholesterolu z lizosomu wymaga obecności i współpracy dwóch białek, zwanych białkami Niemann-Picka (NP) C1 oraz C2. Białko NPC2, umiejscowione w świetle endosomu, wiąże wolny cholesterol i transportuje go do transbłonowego białka NPC1, które kieruje wolny cholesterol do miejsc docelowych [13-15]. Brak funkcjonalnych białek kodowanych przez odpowiadające im geny (*NPC1*, *NPC2*) skutkuje chorobą Niemann-Picka typu C [16].

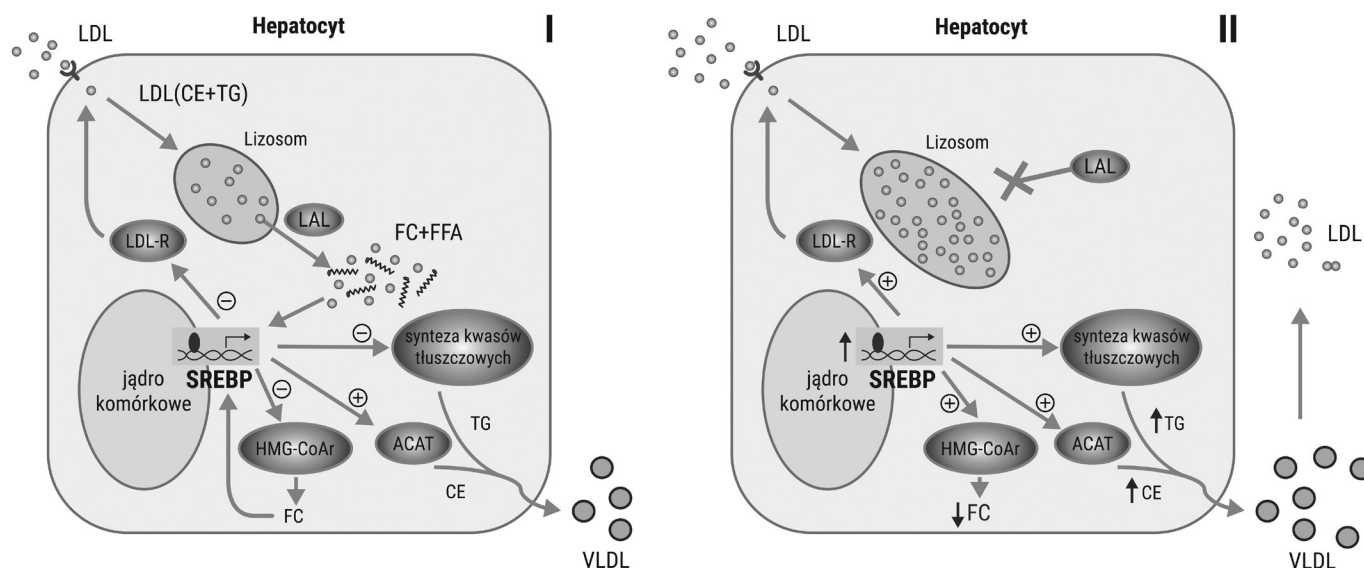
Wewnątrzkomórkowy wolny cholesterol oddziałuje z jądrowymi czynnikami transkrypcyjnymi z rodziny SREBP (ang. *sterol regulatory element-binding protein*), prowadząc do zmniejszenia syntezy cholesterolu endogennego (hamowanie aktywności reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A, HMG-CoA), zmniejszenia syntezy receptora LDL (hamowanie transkrypcji genu receptora LDL), oraz pobudzenia syntezy estrów cholesterolu (wzrost aktywności acylotransferazy acylocholesterolowej, ACAT) (Ryc. 1) [3,15-16].

W deficycie LAL dochodzi do kumulacji estrów cholesterolu i trójglicerydów w lizosomach [2]. Wynikający z tego niedobór wolnego cholesterolu wewnątrzkomórkowego skutkuje zwiększeniem syntezy endogennego cholesterolu, zwiększeniem ekspresji genu receptora LDL oraz zwiększo-

ną produkcją lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i w efekcie ich przemian lipoprotein LDL (Ryc. 1) [3-5,17]. Pacjenci z deficytem LAL mają dyslipidemię charakteryzującą się podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz triglicerydów w surowicy, a także prawidłowym lub obniżonym stężeniem cholesterolu frakcji HDL [3-5,17]. Wzrost stężenia cholesterolu całkowitego i trójglicerydów wynika z akumulacji w osoczu lipoprotein bogatych w apoB. Obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL nie zostało do końca uzasadnione; w badaniach *in vitro* wykazano zmniejszone tworzenie dojrzałego HDL [18].

Wątroba jest głównym narządem endocytozy zależnej od receptorów i lizosomalnej degradacji LDL (ponad 70% LDL jest metabolizowane przez wątrobę), dlatego też deficyt LAL należy do wrodzonych chorób metabolicznych z dominującą ekspresją w wątrobie [19-20]. Powiększenie wątroby, jak również śledziony związane jest z lizosomalnym magazynowaniem estrów cholesterolu i triglicerydów w makrofagach (w przypadku wątroby także w hepatocytach) [21]. Zwapnienia nadnerczy są z kolei związane ze szczególnie aktywną ścieżką endocytozy za pośrednictwem receptorów i lizosomalnej degradacji LDL, które dostarczają prekursorów steroli do steroidogenezy.

Łagodny przebieg kliniczny choroby spichrzania estrów cholesterolu w porównaniu z chorobą Wolmana wynika z faktu zachowanej resztkowej aktywności LAL, która jest wystarczająca do uwolnienia niezbędnej ilości wolnego cholesterolu z lizosomów i w efekcie hamowania aktywności aktywności reduktazy HMG-CoA oraz zmniejszenia syntezy receptora LDL [3].



**Rycina 1.** Komórkowa homeostaza lipidowa u osób zdrowych (I) oraz pacjentów z deficytem LAL (II). Opracowano na podstawie Reiner et al [3]. **Objaśnienia skrótów:** ACAT – ang. *acyl-cholesterol acyltransferase*, acylotransferaza acylocholesterolowa; CE – ang. *cholesterol esters*, estry cholesterolu; FA – ang. *fatty acids*, kwasy tłuszczowe; FC – ang. *free cholesterol*, wolny cholesterol; FFA – ang. *free fatty acids*, wolne kwasy tłuszczowe; HMG-CoAr – ang. *hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase*, reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A; LAL – ang. *lysosomal acid lipase*, lizosomalna lipaza; LAL-D – ang. *LAL deficiency*, deficyt lizosomalnej lipazy; LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*, lipoproteiny o niskiej gęstości; LDLR, *low-density lipoprotein receptor*, receptor błonowy dla lipoproteiny o niskiej gęstości; SREBP – ang. *sterol regulatory element binding proteins*, jądrowe czynniki transkrypcyjne z rodziny SREBP; TG – ang. *triglycerides*, triglicerydy; VLDL-C – ang. *very-low-density lipoprotein cholesterol*, lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości.

## OBJAWY KLINICZNE I BIOCHEMICZNE

Deficyt LAL o wczesnym początku (choroba Wolmana) charakteryzuje się ostrym początkiem w pierwszych tygodniach życia. Cechami charakterystycznymi są wyraźne powiększenie wątroby i śledziony (spowodowane kumulacją estrów cholesterolu i triglicerydów), wymioty i biegunka (efekt zaburzeń wchłaniania w wyniku nagromadzenia lipidów w błonie śluzowej jelit), wzdęcie brzucha, zahamowanie przyrostu masy ciała [3,6,22-24].

Powiększenie oraz zwapnienie nadnerczy stanowi objaw patognomiczny. Niedokrwistość zwykle pojawia się ok. 6. tygodnia życia i nasila się w miarę postępu choroby. Inne odchylenia w badaniach laboratoryjnych obejmują: podwyższoną aktywność aminotransferaz, cholestazę, małopłytkowość, zaburzenia krzepnięcia. Choroba charakteryzuje się szybko postępującym wyniszczeniem, prowadzącym do zgonu w okresie niemowlęcym (zwykle przed ukończeniem 6. miesiąca życia) [3,6,22-24].

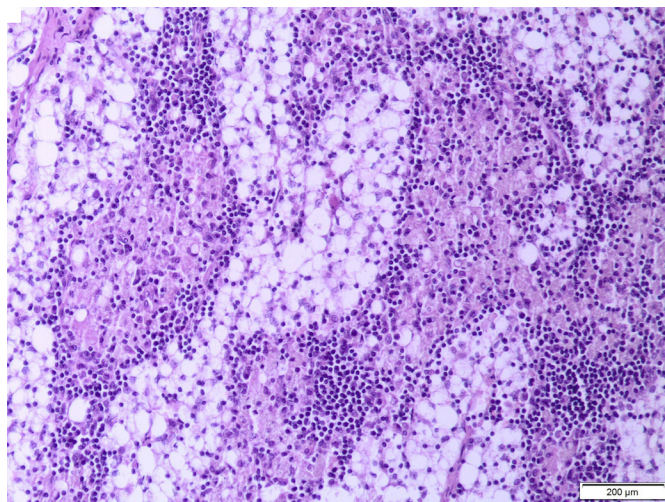
Deficyt LAL o późnym początku zwany jest także chorobą spichrzania estrów cholesterolu (ang. *cholesteryl ester storage disease*, CESD) charakteryzuje się łagodnym początkiem w 1. lub 2. dekadzie życia lub nawet później. Najbardziej charakterystyczne jest powiększenie wątroby, które może utrzymywać się przez wiele lat przed rozpoznaniem choroby. Powiększenie śledziony jest obserwowane u 1/3 pacjentów. Ponadto, charakterystyczna jest hiperlipidemia, definiowana jako podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL, a także prawidłowe/obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL. U części (30-50%) pacjentów obserwuje się łagodne/umiarkowane podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. Uszkodzenie wątroby może postępować z czasem, prowadząc do włóknienia wątroby. W tej postaci niezwykle rzadko spotykane jest powiększenie i zwapnienie nadnerczy [2-6,24-25].

Pacjenci z deficytem LAL o późnym początku są narażeni na przyspieszony rozwój miażdżycy z uwagi na infiltrację śródbłonna naczyniowego lipidami [25-26].

CESD może mieć przebieg postępujący, co wykazano na przykładzie polskiej pacjentki, u której w ciągu 4 lat od momentu rozpoznania (w wieku 3 lat) obserwowano maszyną kumulację makrofagów skutkującą powiększeniem węzłów chłonnych jamy brzusznej, powiększeniem wątroby i śledziony oraz tworzeniem guzków podskórnych [21]. Badanie histopatologiczne węzłów chłonnych i guzków podskórnych wykazało, że są nacieczone przez makrofagi obciążone lipidami (Ryc. 2).

## DIAGNOSTYKA

Na podstawie historii naturalnej przebiegu choroby spichrzania estrów cholesterolu w grupie 19 polskich pacjentów oraz przeglądu piśmiennictwa zaproponowany został algorytm diagnostyczny [4]. W przypadku współistnienia powiększenia wątroby czy powiększenia wątroby i śledziony oraz podwyższonej aktywności aminotransferaz w surowicy



Rycina 2. Makrofagi obciążone lipidami, barwienie H&E.

wicy i dyslipidemii, wskazana jest diagnostyka w kierunku deficytu LAL [4].

Diagnostyka deficytu kwaśnej lipazy jest łatwa, dzięki dostępnej obecnie metodzie badania aktywności enzymu w suchej kropli krwi (ang. *dried blood spot*, DBS) opracowanej przez Hamiltona [27]. W przypadkach wątpliwych ocena aktywności LAL w leukocytach lub fibroblastach skóry jest wskazana [27].

Analiza molekularna jest niezbędna celem weryfikacji diagnozy klinicznej i biochemicznej oraz analizy korelacji genotyp-fenotyp. Mutacja c.894G>A, p.(delS275\_Q298) stanowi najczęstszy wariant patogenny raportowany wśród pacjentów z CESD populacji rasy kaukaskiej [28]. W polskiej populacji wykazano, że obecność mutacji c.894G>A na co najmniej jednym allelu genu *LIPA*, łagodzi fenotyp kliniczny choroby spichrzania estrów cholesterolu [4]. W grupie pacjentów z Rosji i Ukrainy wykazano ponadto, że homozygoty mogą mieć przebieg kliniczny niemal bezobjawowy.

Deficyt LAL można również potwierdzić poprzez wykazanie spichrzania estrów cholesterolu i triglicerydów za pomocą chromatografii cienkowarstwowej lipidów wątroby [29]. Wątroba w CESD ma charakterystyczny pomarańczowy lub kremowo-żółty kolor, a także miękką konsystencję. W obrazie histologicznym biopłatów wątroby dominuje stłuszczenie mikropęcherzykowe [4-5]. Obecność igieł cholesterolowych w biopłacie wątroby mocno sugeruje deficyt LAL w mikroskopii elektronowej [4,29].

## LECZENIE

Historycznie, leczenie deficytu LAL polegało na leczeniu hipercholesterolemii, stosując interwencje dietetyczne (dieta ubogocholesterolowa) i leki obniżające poziom cholesterolu, zwłaszcza statyny (inhibitory reduktazy HMG-CoA). Rola statyn w leczeniu pacjentów z deficytem niedoborem LAL jest niepotwierdzona, jednakże biorąc pod uwagę patomechanizm choroby stosowanie statyn wydaje się nie mieć większego wpływu na zaburzenia lipidowe w deficycie LAL [29-31].

Enzymatyczna terapia zastępcza sebelipazą alfa została zatwierdzona w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej w 2015 roku. Sebelipaza alfa (produkt KANUMA) jest rekombinowaną ludzką lizosomalną lipazą przeznaczoną do stosowania w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem LAL [29,32]. W badaniach klinicznych w grupie pacjentów z deficytem LAL o późnym początku wykazano wpływ na normalizację objętości wątroby i śledziony, normalizację aktywności aminotransferazy alaninowej, statystycznie istotną poprawę parametrów gospodarki lipidowej, a w grupie pacjentów z deficytem LAL o wczesnym początku zwiększenie przeżywalności [29,32-33]. Transplantacja hematopoetycznych komórek macierzystych u pacjentów z deficytem LAL o wczesnym początku jest obciążona wysoką śmiertelnością, głównie z uwagi na niepomysłny naturalny przebieg choroby [34].

## PIŚMIENNICTWO

- Gomasarshi M, Bonacina F, Norata GD (2019) Lysosomal Acid Lipase: From Cellular Lipid Handler to Immunometabolic Target. *Trends Pharmacol Sci* 40: 104-115
- Tylki-Szymańska A, Jurecka A (2014) Lysosomal acid lipase deficiency: wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 35: 99-106
- Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, Jones S, Ćorić M, Calandra S, Hamilton J, Eagleton T, Ros E (2014) Lysosomal acid lipase deficiency – an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 235: 21-30
- Lipiński P, Ługowska A, Zakharaeva EY, Socha P, Tylki-Szymańska A (2018) Diagnostic Algorithm for Cholesteryl Ester Storage Disease: Clinical Presentation in 19 Polish Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 67: 452-457
- Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ (2013) Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol* 58: 1230-1243
- Pericleous M, Kelly C, Wang T, Livingstone C, Ala A (2017) Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2: 670-679
- Abramov A, Schorr S, Wolman M (1956) Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. *AMA J Dis Child* 91: 282
- Fredrickson DS (1963) Newly recognized disorders of cholesterol metabolism. *Ann Intern Med* 58: 718
- Patrick AD, Lake BD (1969) Deficiency of an acid lipase in Wolman's disease. *Nature* 222: 1067-1068
- Cerqueira NM, Oliveira EF, Gesto DS, Santos-Martins D, Moreira C, Moorthy HN, Ramos MJ, Fernandes PA (2016) Cholesterol Biosynthesis: A Mechanistic Overview. *Biochemistry* 55: 5483-5506
- Luo J, Yang H, Song BL (2020) Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 21: 225-245
- Ference BA, Kastelein JJP, Catapano AL (2020) Lipids and Lipoproteins in 2020. *JAMA* 324: 595-596
- Vanier MT, Millat G (2004) Structure and function of the NPC2 protein. *Biochim Biophys Acta* 1685: 14-21
- Pfeffer SR (2019) NPC intracellular cholesterol transporter 1 (NPC1)-mediated cholesterol export from lysosomes. *J Biol Chem* 294: 1706-1709
- Ramirez CM, Liu B, Aqul A, Taylor AM, Repa JJ, Turley SD, Dietschy JM (2011) Quantitative role of LAL, NPC2, and NPC1 in lysosomal cholesterol processing defined by genetic and pharmacological manipulations. *J Lipid Res* 52: 688-698
- Vanier MT (2010) Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 5: 16
- Guardamagna O, Guaraldi F (2017) Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Could Dyslipidemia Drive the Diagnosis? *Curr Pediatr Rev* 13:232-42
- Li F, Zhang H (2019) Lysosomal Acid Lipase in Lipid Metabolism and Beyond. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 39: 850-856
- Jeon TI, Osborne TF (2012) SREBPs: metabolic integrators in physiology and metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 23: 65-72
- Horton JD, Goldstein JL, Brown MS (2002) SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 109: 1125-1131
- Zhang H (2018) Lysosomal acid lipase and lipid metabolism: new mechanisms, new questions, and new therapies. *Curr Opin Lipidol* 29: 218-223
- Bowden KL, Bilbey NJ, Bilawchuk LM, Boadu E, Sidhu R, Ory DS, Du H, Chan T, Francis GA (2011) Lysosomal acid lipase deficiency impairs regulation of ABCA1 gene and formation of high density lipoproteins in cholesteryl ester storage disease. *J Biol Chem* 286: 30624-30635
- Lipiński P, Szymańska E, Tylki-Szymańska A (2018) Choroby metaboliczne wątroby przebiegające z jej powiększeniem. *Pediatr Pol* 93: 165-79
- Lipiński P, Jankowska I, Szymańska E, Rokicki D, Tylki-Szymańska A (2018) Hepato- i splenomegalia w wybranych chorobach metabolicznych – diagnostyka i różnicowanie. *Pediatr Pol* 93: 74-9
- Lipiński P, Cielecka-Kuszyk J, Bożkiewicz-Kasperczyk A, Perkowska B, Jurkiewicz E, Tylki-Szymańska A (2020) Progressive macrophage accumulation in lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab Rep* 23: 100594
- Cohen JL, Burfield J, Valdez-Gonzalez K, Samuels A, Stefanatos AK, Yudkoff M, Pedro H, Ficicioglu C (2019) Early diagnosis of infantile-onset lysosomal acid lipase deficiency in the advent of available enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis* 14: 198
- Santos Silva E, Klaudel-Dreszler M, Bakula A, Oliva T, Sousa T, Fernandes PC, Tylki-Szymańska A, Kamenets E, Martins E, Socha P (2018) Early onset lysosomal acid lipase deficiency presenting as secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: Two infants treated with sebelipase alfa. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 42: 77-82
- Kohli R, Ratzu V, Fiel MI, Waldmann E, Wilson DP, Balwani M (2020) Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group. *Mol Genet Metab* 129: 59-66
- Poinsot P, Collardeau Frachon S, Restier L, Sérusclat A, Di Filippo M, Charrière S, Moulin P, Lachaux A, Peretti N (2017) Childhood/adult-onset lysosomal acid lipase deficiency: A serious metabolic and vascular phenotype beyond liver disease-four new pediatric cases. *J Clin Lipidol* 11: 167-77
- Reynolds T (2013) Cholesteryl ester storage disease: a rare and possibly treatable cause of premature vascular disease and cirrhosis. *J Clin Pathol* 66: 918-923
- Hamilton J, Jones I, Srivastava R, Galloway P (2012) A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalstat 2. *Clin Chim Acta* 413: 1207-1210
- Scott SA, Liu B, Nazarenko I, Martis S, Kozlitzina J, Yang Y, Ramirez C, Kasai Y, Hyatt T, Peter I, Desnick RJ (2013) Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology* 58: 958-965
- Tylki-Szymańska A, Rujner J, Ługowska A, Sawnor-Korszyńska D, Woźniewicz B, Czarnowska E (1997) Clinical, biochemical and histological analysis of seven patients with cholesteryl ester storage disease. *Acta Paediatr Jpn* 39: 643-646
- Pastores GM, Hughes DA (2020) Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Therapeutic Options. *Drug Des Devel Ther* 14: 591-601
- Di Rocco M, Pisciotta L, Madeo A, Bertamino M, Bertolini S (2018) 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* 13: 24

31. Fouchier SW, Defesche JC (2013) Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. *Curr Opin Lipidol* 24: 332-338


32. Frampton JE (2016) Sebelipase Alfa: A Review in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Am J Cardiovasc Drugs* 16: 461-468

33. Malinová V, Balwani M, Sharma R, Arnoux JB, Kane J, Whitley CB, Marulkar S, Abel F (2020) Sebelipase alfa for lysosomal acid lipase de-

fiency: 5-year treatment experience from a phase 2 open-label extension study. *Liver Int* 40: 2203-2214

34. Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, Eckert S, Banikazemi M, Bialer M, Cederbaum S, Chan A, Dhawan A, Di Rocco M, Domm J, Enns GM, Finegold D, Gargus JJ, Guardamagna O, Hendriksz C, Mahmoud IG, Raiman J, Selim LA, Whitley CB, Zaki O, Quinn AG (2016) Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med* 18: 452-458

## Disturbance of lipid homeostasis in lysosomal lipase deficiency - pathomechanism, diagnosis and treatment

Patryk Lipiński, Anna Tylki-Szymańska 

Department of Paediatrics, Nutrition and Metabolic Diseases, The Children's Memorial Health Institute, 04-730 Warsaw

✉Corresponding author: a.tylki@ipczd.pl

**Key words:** cholesterol; lysosomal acid lipase; lysosomal acid lipase deficiency; dried blood spot; enzyme replacement therapy.

### ABSTRACT

Lysosomal acid lipase (LAL) plays a key role in lipid metabolism through the hydrolysis of cholesteryl esters and triglycerides in lysosomes. LAL deficiency is a rare autosomal recessive lysosomal storage disease caused by deleterious mutations in the *LIPA* gene. In the case of LAL deficiency, cholesteryl esters and triglycerides accumulate within the lysosomes. The up-regulation of endogenous cholesterol production, increased synthesis of apolipoprotein B and increased production of very-low-density lipoprotein cholesterol is observed. The diagnosis is easy due to the currently available method of testing the enzyme activity in a dry blood spot. Molecular analysis is necessary to verify the clinical and biochemical diagnosis and to analyze the genotype-phenotype correlation. Sebelipase alfa is a recombinant human lysosomal lipase intended for use in enzyme replacement therapy in patients with LAL deficiency.

