

GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI



POSITION PAPER

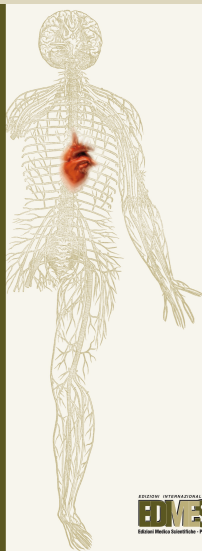
IL DEFICIT DELLA LIPASI ACIDA LISOSOMIALE: UNA CAUSA SPESSO NON DIAGNOSTICATA DI MALATTIA EPATICA E DI DISLIPIDEMIA

Lisosomal acid lipase deficiency:
an often non-diagnosed cause
of liver disease and hyperlipidemia

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Rivista ufficiale della Società Italiana
per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA)

Direttori emeriti

A. Ventura
G.F. Salvioli
G. Crepaldi
E. Mannarino
R. Fellin
A. Mezzetti

Direttore scientifico

E. Manzato (Padova)

Editore

L. Cattin (Trieste)

Vice Editore

F. Angelico (Roma)

Responsabili di area

Review e Linee Guida – D. Sommariva (Milano)

Ricerca e Farmacologia – G.D. Norata (Milano)

Studi Clinici – M. Pirro (Perugia)

Epidemiologia – Salvatore Panico (Napoli)

Comitato di Redazione

C.M. Barbagallo (Palermo)
A. Belfiore (Bari)
M. Del Ben (Roma)
O. Guardamagna (Torino)
M.R. Mannarino (Perugia)
T. Montalcini (Catanzaro)
L. Pisciotta (Genova)
A. Poli (Milano)
T. Sampietro (Pisa)
R. Sarzani (Ancona)
G.B. Vigna (Ferrara)
A. Zambon (Padova)

Segreteria editoriale

V. Flores d'Arcais
E. Loggia
R. Zecca

Via Balzaretti, 7 - 20133 Milano
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

In copertina: De Humani Corporis Fabrica
di Andreas Vesalius (Basilea, 1543)

Suppl. 1 • 2017

SOMMARIO

IL DEFICIT DELLA LIPASI ACIDA LISOSOMIALE: UNA CAUSA SPESSO NON DIAGNOSTICATA DI MALATTIA EPATICA E DI DISLIPIDEMIA

**Lisosomal acid lipase
deficiency: an often
non-diagnosed cause
of liver disease
and hyperlipidemia**

**FRANCESCO ANGELICO, MAURIZIO AVERNA,
ALBERICO L. CATAPANO, SILVIA FARGION,
ORNELLA GUARDAMAGNA, GIUSEPPE INDOLFI,
SANDRO MUNTONI, VALERIO NOBILI**

EDIZIONI INTERNAZIONALI s.r.l.

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl

Divisione EDIMES
EDIZIONI MEDICO SCIENTIFICHE - PAVIA
Via Riviera 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382526253 r.a. - Fax 0382423120
E-mail: edint.edimes@tin.it



EDIMES

Consiglio Direttivo SISA

Enzo Manzato - *Presidente*
Anna Belfiore
Giulia Chiesa
Francesco Cipollone
Gennaro Marotta
Antonino Saitta
Anna Solini
Patrizia Tarugi
Gaetano Vaudo
Maurizio Averna - *Past President*
Marcello Arca - *Segretario*

Presidenti Sezioni Regionali SISA

Marco Bucci (Adriatica)
Piero Portincasa (Appulo-Lucana)
Giuliana Fortunato (Campania)
Sergio D'Addato (Emilia-Romagna)
Lorenzo Loffredo (Lazio)
Alberico L. Catapano (Lombardia)
Luigi Gentile (Piemonte-Liguria-Valle d'Aosta)
Mauro Mantega (Sardegna)
Francesco Purrello (Siculo-Calabra)
Anna Maria Gori (Toscana)
Sabina Zambon (Triveneto)
Giovanni Ciuffetti (Umbria)

Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi

Via Lima 31 - 00198 Roma

Autorizzazione Trib. di Milano n. 242
del 21/09/2016

Direttore Responsabile: P. E. Zoncada

Norme editoriali

Publicità/Abbonamenti

Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382 526253 r.a. - Fax 0382
423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Condizioni di abbonamento

Canone per l'Italia € 65,00, per l'estero € 75,00. I versamenti possono essere eseguiti con assegno bancario o vaglia postale presso la Divisione Periodici dell'Editore.

Periodicità

Trimestrale

Scopi

Il "Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi" (GIA), è un periodico di aggiornamento che nasce come servizio per i medici, operatori sanitari e studenti di medicina e delle professioni sanitarie, con l'intenzione di rendere più facilmente disponibili informazioni e revisioni critiche nel campo dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

Lo scopo della rivista è quello di assistere il lettore fornendogli:

- revisori critici di argomenti di grande rilevanza nel campo dell'arteriosclerosi sia per quanto riguarda gli aspetti di base che gli aspetti clinico-applicativi;
- quesiti relativi agli argomenti trattati per una verifica di auto apprendimento;
- opinioni di esperti qualificati sui nuovi sviluppi delle conoscenze sull'arteriosclerosi;
- lavori originali relativi ad aspetti di ricerca sanitaria nell'ambito dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

TIPOLOGIA E STRUTTURA DEGLI ARTICOLI

GIA accetta le seguenti categorie di contributi: lavori originali, rassegne, casi clinici e forum dei lettori.

Lavori originali

I lavori originali saranno sottoposti a processo di "peer review". La lunghezza del testo non deve superare le 4.000 parole (esclusa la bibliografia) ma incluso l'abstract, con un massimo di 4 figure o tabelle.

Il frontespizio dovrà contenere:

- Titolo
 - Autori e loro affiliazione
 - Nome e affiliazione dell'autore corrispondente.
- Sommario:** dovrà essere strutturato (premesse, obiettivi, metodi, risultati, conclusioni) e non dovrà superare le 250 parole.
 - Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.
 - Testo:** Il corpo del testo dovrà comprendere: a) Introduzione b) Materiali e metodi c) Risultati d) Discussione e) Tavole f) Figure g) Bibliografia.

Bibliografia

Citazione di articoli su riviste: Es. 1: Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 160: 421-429, 2004. Es. 2: Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: a relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 43: 943-949, 2006

Citazioni di capitoli di libri Assmann G, von Eckardstein A, Brewer H. Familial anaphalipoproteinemia: Tangier disease. In "The metabolic and molecular bases of inherited disease", Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle I, eds, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 2937-60.

Rassegne

Il frontespizio dovrà contenere:

- Titolo;
- Autori e loro affiliazione;
- Nome e affiliazione dell'autore corrispondente.

La lunghezza del testo non deve superare di norma le 5.000 parole, incluso, sommario, glossario, e l'elenco puntato degli argomenti affrontati (bullet points). Il numero massimo di figure e tabelle è 5. Il numero massimo di voci bibliografiche è 50. Le rassegne devono includere in appendice un questionario di auto-apprendimento relativo all'argomento affrontato nella rassegna.

- Sommario:** non dovrà superare le 250 parole.

- Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.

- Testo:** L'autore è invitato a suddividere la rassegna in capitoli e sotto-capitoli.

Al termine del testo è opportuno inserire un capitolo dedicato alle prospettive future con particolare riferimento agli aspetti clinico-applicativi.

Glossario: È uno strumento di comunicazione fortemente raccomandato. E esso dovrebbe contenere una concisa

ma esauriente spiegazione dei termini "nuovi o meno comuni" utilizzati nella rassegna. Qualora l'autore lo ritenga utile, al glossario può essere allegata una o più "finestre esplicative" dedicate ad argomenti a cui si fa riferimento nella rassegna e che non sono discussi in sufficiente dettaglio nel corpo del testo.

Elenco degli argomenti trattati: A conclusione della rassegna l'autore è invitato a fornire un conciso elenco puntato degli aspetti più rilevanti affrontati.

Bibliografia: Le citazioni bibliografiche dovranno essere numerate secondo l'ordine di comparsa nel testo. Le pubblicazioni citate dovranno contenere il nome di tutti gli autori (fino a un massimo di 4). Nel caso gli autori fossero più di quattro, si mette dopo il terzo autore la scritta et al.

Questionario di auto-apprendimento: Per ogni rassegna il questionario dovrà contenere 5-10 domande con risposta a scelta multipla.

Casi clinici

Si riferisce alla presentazione di un caso clinico, preparato su richiesta da medici esperti, che ha lo scopo di rafforzare standard di comportamento clinico, diagnostico e/o terapeutico, basati sulle evidenze.

Forum su Medicina, Scienza e Società

Si tratta di articoli brevi o lettere all'editore (1.500 parole) sollecitati ad esperti, riguardanti commenti e/o opinioni su temi di particolare attualità. Il testo non dovrà superare le 1.500 parole. Non è richiesto un sommario. Le voci bibliografiche non devono superare il numero di 10 e devono essere riportate come indicato per le rassegne.

NOTE PER GLI AUTORI

Il testo dell'articolo deve essere predisposto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il programma di scrittura e la versione, ed il nome del contenuto/file.

L'autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora riproduca nel testo tabelle, figure, microfotografie od altro materiale iconografico, già pubblicato altrove. Tale materiale illustrativo dovrà essere riprodotto con la dicitura "per concessione di..." seguito dalla citazione della fonte di provenienza.

PRESENTAZIONE

La carenza della lipasi acida lisosomiale (LAL deficiency), nella sua forma più severa, porta a una malattia rara ad esordio precoce, detta Wolman's disease; se è invece presente una attività residua dell'enzima si può manifestare anche con un fenotipo piuttosto variabile, portando alla malattia da accumulo di esteri del colesterolo (CESD).

Le manifestazioni cliniche e l'età di esordio dei sintomi nei pazienti sono estremamente difformi e ciò rende più complicato il riconoscimento tempestivo della patologia. Inoltre, insieme all'accumulo lipidico a livello epatico, si sviluppa in molti casi un aumento di lipidi a livello plasmatico: una dislipidemia che può venire confusa con una forma di ipercolesterolemia familiare o mista.

Questa malattia, anche nella forma più severa, può trovare una adeguata terapia ma deve essere diagnosticata per tempo. La diagnosi può avvalersi anche di un test enzimatico che si svolge su un piccolo campione di sangue, cosa che certamente facilita la valutazione nei bambini più piccoli.

In questo articolo Angelico e collaboratori riesaminano in modo semplice ma incisivo le tappe diagnostiche per sospettare di una forma di LAL deficiency che, soprattutto nell'adulto, può essere confusa con altri disturbi del metabolismo lipidico, ed i possibili approcci terapeutici. Una lettura che consigliamo ai colleghi e che potenzialmente sarà di aiuto nel dirimere alcuni casi di dislipidemia con steatosi epatica ed aterosclerosi precoce.

POSITION PAPER

IL DEFICIT DELLA LIPASI ACIDA LISOSOMIALE: UNA CAUSA SPESSO NON DIAGNOSTICATA DI MALATTIA EPATICA E DI DISLIPIDEMIA*

Lisosomal acid lipase deficiency: an often non-diagnosed cause of liver disease and hyperlipidemia

FRANCESCO ANGELICO¹, MAURIZIO AVERNA², ALBERICO L. CATAPANO³, SILVIA FARGION⁴, ORNELLA GUARDAMAGNA⁵, GIUSEPPE INDOLFI⁶, SANDRO MUNTONI⁷, VALERIO NOBILI⁸

¹Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza, Università degli Studi di Roma; ²Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università degli Studi di Palermo; ³Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano; ⁴Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano; ⁵Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino; ⁶Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Pediatria Medica, Firenze; ⁷Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli studi di Cagliari; ⁸Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

SUMMARY

Lysosomal acid lipase (LAL) is a key enzyme for lysosomal cholesterol ester hydrolysis. LAL deficiency is a rare autosomal recessive genetic disorder affecting LIPA gene, which promotes an increased cholesterol ester storage in lysosomes. Wolman disease and cholesterol ester storage disease (CESD) are two rare genetic diseases characterized by a clinical continuum due to the size of the residual activity of the LAL which is absent in the case of Wolman disease, and greatly reduced (<10%) in the case of the CESD. Wolman disease is characterized by total LAL deficiency and has an early onset phenotype with hepato-splenomegaly, malabsorption, rapid multi-organ failure and death within the first year of life. CESD is a less severe disease which may develop during childhood and adulthood and the diagnosis is often casual. It is characterized by accelerated atherosclerosis, hypercholesterolemia and fatty liver rapidly progressing to fibrosis and cirrhosis. LAL deficiency should be always suspected in non-obese patients, diagnosed with NAFLD and / or cryptogenic cirrhosis, unexplained persistently elevated transaminases or with high levels of triglycerides, LDL cholesterol and low HDL cholesterol.

Key words: lysosomal acid lipase, Wolman disease, cholesterol ester storage disease (CESD), non-alcoholic fatty liver disease, hypercholesterolemia.

*Gli autori si sono incontrati per la stesura di una bozza del position paper a Milano il 26/02/2016. La riunione è stata supportata da un grant incondizionato della Alexion Pharma Italy.

Indirizzo per la corrispondenza

Francesco Angelico

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive - Sapienza, Università degli Studi di Roma
I Clinica Medica - Policlinico Umberto I - Viale del Policlinico, 155 - 00161 Roma

E-mail: francesco.angelico@uniroma1.it

coce, si manifesta più frequentemente durante il sesto o settimo mese di vita e porta rapidamente a morte. È tuttavia possibile che l'esordio possa essere più precoce e che i sintomi della malattia siano già presenti fin dalle prime settimane di vita. I lattanti con difetto di LAL mostrano una crescita ritardata, associata a segni di malassorbimento, epatosplenomegalia, severa disfunzione epatica, anemia rapidamente progressiva e insufficienza multi-organo. Le calcificazioni surrenaliche sono il segno patognomonico della malattia di Wolman, anche se tale segno non è frequente e riguarda circa il 20% dei casi (12). La sopravvivenza oltre l'anno di età è un evento molto raro (13).

La CESD è il fenotipo a insorgenza tardiva. Il quadro clinico può essere molto variabile (9). Esso si presenta con steatosi epatica, elevati livelli di aminotransferasi, epatomegalia e dislipidemia, caratterizzata da elevati livelli di colesterolo associato a lipoproteine a bassa densità (LDL-C) e bassi valori di colesterolo associato a lipoproteine ad alta densità (HDL-C), più frequentemente con rialzo dei trigliceridi. La CESD può manifestarsi durante l'infanzia, l'adolescenza o in età adulta e spesso non viene diagnosticata, poiché si presenta con sintomi che si confondono con quelli di altre condizioni cliniche. I pazienti hanno un'età variabile alla presentazione clinica della malattia, andando da 5 a 44 anni o anche più; quest'ultima si caratterizza per un decorso più mite.

La storia naturale e le manifestazioni cliniche della CESD sono più sfumate rispetto a quelle della malattia di Wolman, così la diagnosi è spesso occasionale. Comune è il riscontro di una dislipidemia e spesso i pazienti presentano all'esordio segni sistemici di aterosclerosi. L'epatomegalia e la splenomegalia, accompagnate da quadri di steatosi microvescicolare e danno degli

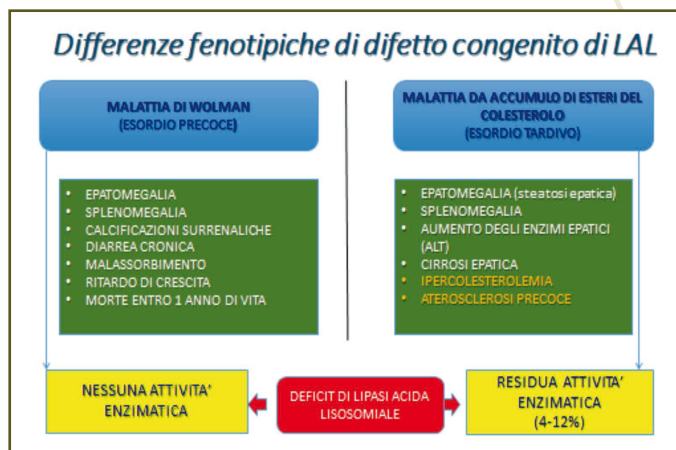


Figura 2 - Caratteristiche cliniche e attività enzimatica nei difetti congeniti di lipasi acida lisosomiale.

epatociti, rimangono le caratteristiche più frequenti della patologia. Le principali caratteristiche cliniche e l'attività enzimatica nei difetti congeniti di LAL sono riassunti nella *Figura 2*.

Le riduzioni di attività della LAL di origine non genetica

Nella popolazione sana è stata osservata una notevole variabilità dell'attività della LAL, anche in assenza di mutazioni genetiche omozigoti o eterozigoti del gene LIPA. Tuttavia, ad oggi non si conoscono i fattori epigenetici, ambientali, clinici e metabolici in grado di modulare l'attività della LAL nei soggetti che presentano una ridotta attività in assenza di difetti genetici. Inoltre, non sono noti i quadri clinici secondari in presenza di riduzioni dell'attività della LAL di origine non genetica.

Recentemente, è stata dimostrata per la prima volta una ridotta attività di LAL nel sangue di pazienti con NAFLD (14). L'attività della LAL risultava particolarmente ridotta in 240 pazienti con NAFLD, comparata con quella di 100 soggetti sani [0,78 (0,61-1,01) vs 1,15 (0,94-1,72) nmol/spot/h, $p < 0,001$]. Inoltre, i pazienti NA-

In quali soggetti misurare l'attività della LAL?

Nei pazienti con inspiegabile:

- MALATTIA EPATICA (≥ 1 dei seguenti)
 - Persistente aumento delle ALT
 - Presenza di epatomegalia
 - Presenza di steatosi
 - (In soggetti con BMI < 30)
 - E/O
- DISLIPIDEMIA (≥ 1 dei seguenti)
 - Aumentato colesterolo LDL (≥ 160 mg/dl - 4.1 mmol/L)
 - Basso colesterolo HDL (≤ 40 mg/dl nei maschi; ≤ 50 mg/dl nelle femmine)
 - (In assenza di familiarità per ipercolesterolemia)

Figura 3 - Principali indicazioni per la ricerca di deficit di attività della LAL.

FLD con attività enzimatica al di sotto della mediana avevano valori più alti di colesterolo totale sierico ($p < 0,05$) e colesterolo LDL-C ($p < 0,05$), e livelli sierici più elevati di aminotransferasi (ALT, $p < 0,001$; AST, $p < 0,01$; GGT, $p < 0,01$). Inoltre, stratificando i pazienti in base alla presenza di steatosi semplice o di NASH diagnosticata istologicamente, veniva osservato un progressivo decremento dell'attività di LAL nei soggetti sani rispetto ai pazienti con steatosi semplice [0,84 (0,62-1,08) nmol/spot/h, $p < 0,001$] e a quelli con NASH [0,67 (0,51-0,77) nmol/spot/h, $p < 0,001$ vs. soggetti sani HS; $p < 0,001$, tra i gruppi] (15). Recentemente è stata inoltre dimostrata una correlazione tra bassi livelli enzimatici di LAL e progressione del danno fibrotico epatico in adolescenti Italiani affetti da steatoepatite non-alcolica (16).

Interessanti, infine, i risultati preliminari di alcune ricerche che hanno documentato una riduzione significativa dell'attività della LAL nei soggetti con cirrosi criptogenetica e una correlazione fra attività enzimatica e severità clinica ed istologica della cirrosi (17, 18).

L'impiego del DBS (dried blood spot) per la diagnosi del deficit di lipasi acida lisosomiale

L'attività della LAL viene misurata per mezzo di un test rapido di screening su gocce di sangue essiccato (DBS - dried blood spot) (19). Il metodo DBS è impiegato da alcuni anni per lo screening delle malattie genetiche neonatali. Esso si basa sull'applicazione di una singola goccia di sangue su una carta da filtro che viene lasciata asciugare all'aria. La goccia può essere ottenuta da sangue capillare «a caduta» dal polpastrello oppure da sangue raccolto in EDTA tramite puntura venosa. In entrambi i casi occorre porre particolare attenzione affinché l'alcool, utilizzato per disinfettare la zona del prelievo, sia del tutto evaporato prima di procedere alla raccolta del campione. Inoltre, il sangue deve essere trasferito sullo spot di carta da filtro nel più breve tempo possibile e lasciato essiccare. Successivamente, ne viene rimosso un frammento di 3 mm, che viene trattato con solventi ed analizzato. Su un singolo campione si possono effettuare 50 dosaggi di differenti *markers*. Una volta essiccato, il campione può essere inserito in una busta apposita e spedito al laboratorio di riferimento per la determinazione dell'attività della LAL, dove viene misurata l'attività lipasica totale e quella in presenza di LALISTAT2, suo inibitore specifico.

I pazienti omozigoti per il deficit di attività della LAL hanno un'attività residua pari o prossima allo 0. Il limite inferiore del *range* di normalità nel test di validazione della metodica, è risultato di 0,8 nmol/spot/h.

In quali soggetti misurare l'attività della LAL?

Di particolare interesse è la misura dell'attività della LAL nei soggetti non

obesi con NAFLD o NASH e in quelli con persistente aumento degli enzimi epatici e con epato-splenomegalia difficilmente spiegabili. I pazienti con LAL-D vanno ricercati all'interno della popolazione NAFLD/NASH, soprattutto se una biopsia epatica ha mostrato la presenza di una steatosi microvescicolare. In questi pazienti è necessaria la diagnosi differenziale con altre patologie croniche del fegato, in particolare con il Morbo di Wilson, la NAFLD e la NASH metabolica, compresa la steatosi su base alcolica (20).

Altra forte indicazione alla misura dell'attività della LAL è la presenza di ipercolesterolemia, mista e non, sia in termini di aumento del colesterolo totale, trigliceridi e LDL, ma soprattutto di riduzione del colesterolo HDL; in particolare, negli adulti è fortemente indicativo l'aumento della colesterolemia LDL al di sopra di 160 mg/dl e la riduzione del colesterolo HDL al di sotto di 40 mg/dl. In questi pazienti è importante la diagnosi differenziale con l'Iperlipemia Combinata (fenotipo IIB), che si presenta con dislipidemia mista, ipoalfalipoproteinemia e steatosi epatica e con l'Ipercolesterolemia Familiare eterozigote (fenotipo IIA), che può essere esclusa in assenza di familiarità e di bassi valori di HDL. Valori soglia più bassi di colesterolemia (>130 mg/dl) possono costituire una forte indicazione alla misura dell'attività della LAL nei soggetti in età pediatrica.

Infine, il riscontro di NAFLD e/o NASH in pazienti non obesi con associata dislipidemia, dovrebbe comportare la diagnosi differenziale tra difetti di LAL e altre cause metaboliche di NAFLD, come la sindrome metabolica, il diabete di tipo 2 e l'ipertrigliceridemia.

In conclusione, una riduzione dell'attività della LAL dovrebbe essere sospettata sempre in pazienti non obesi, con diagnosi di NAFLD e/o cirrosi criptogenetica, in-

spiegabili livelli persistentemente elevati di transaminasi o con alti livelli di trigliceridi, colesterolo LDL e basso colesterolo HDL. In tutti questi pazienti occorre effettuare un'accurata anamnesi per escludere potenziali fattori che contribuiscono alla steatosi, come infezioni virali, abuso alcolico e presenza di Iperlipemia Combinata o Ipercolesterolemia Familiare.

Segni clinici caratteristici

Malattia di Wolman: presenza di vomito, diarrea, ritardo nella crescita in età infantile; epatomegalia e splenomegalia; malnutrizione; presenza di calcificazioni nelle ghiandole surrenaliche. La malattia è letale durante il primo anno di vita.

CESD: presenza di epato-splenomegalia, steatosi epatica microvescicolare e fibrosi, accumulo di lipidi nella parete addominale, xantelasmi. La malattia può portare a cirrosi epatica e ad insufficienza epatica. È frequente la presenza di una diffusa aterosclerosi precoce.

Perché è importante diagnosticare i difetti genetici di LAL?

Le malattie da deficit di attività della LAL sono malattie gravi che possono comportare un pericolo di vita. Sino a poco tempo fa non erano disponibili trattamenti specifici in grado di migliorare il decorso clinico della malattia. La terapia aveva pertanto l'obiettivo di fornire un supporto nutrizionale, di ridurre i livelli dei lipidi e proteggere nei confronti dell'arteriosclerosi. Tuttavia, non vi erano farmaci in grado di correggere le gravi manifestazioni epatiche che in taluni casi rendono necessario il ricorso al trapianto di fegato.

Dal 2015 esiste una terapia sostitutiva specifica mediante una lipasi acida lisosomiale umana ricombinante, la Sebelipasi

alfa - approvata inizialmente negli USA e quindi anche in Europa. Recentemente, uno studio di fase 3, pubblicato su *N Engl J Med* (21, 22), ha mostrato che la Sebelipasi-alfa, somministrata a 66 pazienti, sia adulti che bambini, affetti da deficit di lipasi acida lisosomiale, è in grado di ridurre significativamente le transaminasi, l'epatomegalia e la quantità del grasso epatico, con un miglioramento significativo dei lipidi plasmatici (riduzione del colesterolo LDL ed aumento del colesterolo HDL).

Poiché il deficit di attività della LAL è una malattia sotto diagnosticata e spesso confusa con l'Iperlipemia Combinata, con

l'Ipercolesterolemia Familiare o con l'epatopatia steatosica non alcolica, appare oggi molto importante effettuare una corretta diagnosi differenziale ed avviare precocemente al trattamento i soggetti affetti. Il trattamento sostitutivo potrebbe rappresentare una terapia salvavita per i pazienti con le forme più gravi ad esordio precoce ed una possibilità terapeutica nei casi ad esordio tardivo. In particolare, nei soggetti con CESD la terapia potrebbe essere utile per prevenire lo sviluppo di aterosclerosi precoce e rallentare la progressione della steatosi epatica verso l'epatite cronica e la cirrosi epatica.

RIASSUNTO

La lipasi acida lisosomiale (LAL) è un enzima responsabile all'interno dei lisosomi dell'idrolisi degli esteri di colesterolo. Il difetto di lipasi acida lisosomiale è un raro disordine genetico autosomico recessivo a carico del gene LIPA che determina un accumulo intra-lisosomiale di lipidi. La malattia di Wolman e la malattia da accumulo degli esteri del colesterolo (CESD) sono due rare malattie genetiche caratterizzate da un continuum clinico dovuto all'entità dell'attività residua della LAL, che risulta assente nel caso della malattia di Wolman e fortemente ridotta (<10%) nel caso della CESD. La malattia di Wolman è caratterizzata dal deficit totale di attività della LAL e dall'esordio precoce con epatosplenomegalia, severa disfunzione epatica, anemia rapidamente progressiva, insufficienza multi-organo e morte entro il primo anno di vita. La CESD può manifestarsi durante l'infanzia e l'età adulta. Il quadro clinico è meno grave e la diagnosi è spesso occasionale. È caratterizzata dalla presenza di arteriosclerosi accelerata, ipercolesterolemia e steatosi epatica con rapida progressione a fibrosi e cirrosi. Il deficit di attività della LAL dovrebbe essere sospettato sempre nei pazienti non obesi, con diagnosi di NAFLD e/o cirrosi criptogenetica, inspiegabili livelli persistentemente elevati di transaminasi o con alti livelli di trigliceridi, colesterolo LDL e basso colesterolo HDL.

Parole chiave: *lipasi acida lisosomiale, malattia di Wolman, malattia da accumulo di esteri di colesterolo (CESD), steatosi epatica non alcolica, ipercolesterolemia.*

Bibliografia

1. Young EP, Patrick AD. Deficiency of acid esterase activity in Wolman's disease. *Arch Dis Child*. Assmann G, Seedorf U. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. 1970; 45: 664-8.
2. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw Hill Inc. 2001; 3551-72.
3. Fasano T, Pisciotto L, Bocchi L, et al. Lysosomal lipase deficiency: molecular characterization of eleven patients with Wolman or cholesteryl ester storage disease. *Mol Genet Metab*. 2012; 105: 450-56.
4. Dubland JA, Francis GA. Lysosomal acid lipase: At the crossroads of normal and atherogenic cholesterol metabolism. *Front Cell Dev Biol*. 2015; 3: 1-11.
5. Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, et al. Heterozygosity for lysosomal acid lipase E8SJM mutation and serum lipid concentrations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23: 732-6.
6. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, et al. Lysosomal acid lipase deficiency-an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis*. 2014; 235: 21-30.
7. Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, et al. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27: 1866-8.
8. Porto AF. Lysosomal acid lipase deficiency:

- diagnosis and treatment of Wolman and Cholesteryl Ester Storage Diseases. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014; 12: (Suppl. 1): 125-32.
9. Pisciotta L, Fresa R, Bellocchio A, et al. Cholesteryl ester storage disease (CESD) due to novel mutations in the LIPA gene. *Mol Genet Metab.* 2009; 97: 143-48.
 10. Bernstein DL, Hulkova 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: 1230-43.
 11. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, et al. Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61: 619-25.
 12. Marshall WC, Ockenden BG, Fosbrooke AS, et al. Wolman's disease. A rare lipidosis with adrenal calcification. *Arch Dis Child.* 1969; 44: 331-41.
 13. Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med.* 2016; 18: 452-8.
 14. Baratta F, Pastori D, Polimeni L, et al. Does Lysosomal Acid Lipase Reduction Play a Role in Adult Non-Alcoholic Fatty Liver Disease? *Int J Mol Sci.* 2015; 16: 28014-21.
 15. Baratta F, Pastori D, Del Ben M, et al. Reduced lysosomal acid lipase activity in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. *EBioMedicine.* 2015; 2: 750-4.
 16. Selvakumar PK, Kabbany MN, Lopez R, et al. Reduced lysosomal acid lipase activity - A potential role in the pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease in pediatric patients. *Dig Liver Dis.* 2016; 48: 909-13.
 17. Vespasiani-Gentilucci U, Gallo P, Piemonte F, et al. Lysosomal Acid Lipase Activity Is Reduced Both in Cryptogenic Cirrhosis and in Cirrhosis of Known Etiology. *PLoS One.* 2016; 11: e0156113.
 18. Shteyer E, Villenchik R, Mahamid M, et al. Low Serum Lysosomal Acid Lipase Activity Correlates with Advanced Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2016; 17: 312-22.
 19. 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: 1207-10.
 20. Valayannopoulos V, Mengel E, Brassier A, Grabowski G. Lysosomal acid lipase deficiency: Expanding differential diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2016. [Epub ahead of print].
 21. Burton BK, Balwani M, Feillet F, et al. A phase 3 trial of Sebelipase Alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1010-20.
 22. Frampton JE. Sebelipase Alfa: A Review in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016; 16: 461-68..

