

JULKAISTU NUMEROSSA 4/2016  
TEEMAT

# Lysosomaalinen happaman lipaasin puutos ja sebelipaasialfa

Miika Arvonen, Katri Backman, Tarja Heiskanen-Kosma / Kirjoitettu 11.11.2016 / Julkaistu 10.1.2017



Lysosomaalinen happaman lipaasin puutos (LALD) on erittäin harvinainen sairaus, jossa kolesterolin aineenvaihduntatuotteita kertyy lysosomeihin aiheuttaen elinvaurioita. Taudin vaikein muoto ilmenee jo imeväisiässä ja johtaa potilaan menehtymiseen ensimmäisen elinvuoden aikana. Näitä potilaita voidaan auttaa sebelipaasialfa-korvaushoidolla.

Lysosomit ovat soluelimiä, jotka varastoivat, pilkkovat ja poistavat solusta aineenvaihdunnan tuotteita sekä solun omia jätteitä. Lysosomien toiminta perustuu happamien entsyymien tuotantoon.

Lysosomaalisten entsyymien toimintahäiriöt ja puutokset aiheuttavat kertymäsairauksia, joita tällä hetkellä tunnetaan yli 50. Kliiniset ilmenemismuodot ovat erilaisia riippuen siitä, missä elimessä puutos esiintyy. Suunnattu entsyymikorvaushoito on mullistanut näiden vaikeiden sairauksien hoitoa, mutta spesifistä hoitoa on tarjolla vasta alle 10 lysosomaaliseen kertymäsairauteen.

Sebelipaasialfa-entsyymi (kauppanimi Kanuma) sai vuonna 2015 myyntiluvan EU:n alueelle. Se on tarkoitettu korvaushoidoksi lysosomaalista happaman lipaasin puutosta sairastaville potilaille. Taudin vaikea, imeväisiässä ilmenevä muoto (aikaisemmalta nimeltään Wolmanin tauti), johti ennen entsyymikorvaushoidon mahdollisuutta väistämättömästi potilaan menehtymiseen ensimmäisen elinvuoden aikana.

### **Lysosomaalinen happaman lipaasin puutos on hyvin harvinainen sairaus**

Lysosomaalinen happaman lipaasin puutos on hyvin harvinainen ja luultavasti myös alidiagnosoitu sairaus. Se periytyy autosomaalisesti peittyvästi.

Hapan lipaasi on välttämätön entsyymi lysosomien sisäisen kolesterolin ja triglyseridien pilkkomisessa. Siten entsyymien puute johtaa lipidien kertymiseen kudoksiin.

Maksan hepatosyytteihin kertyessään lipidit aiheuttavat maksan koon kasvun, maksa-arvojen nousua, maksakudoksen fibrotisoitumista ja lopulta kirroosin. Verisuonien seinämässä ja sydämessä lipidien kertyminen voi johtaa vaikeisiin verenkierto- ja sydänongelmiin. Lipidit voivat vaikeimmassa tautimuodossa kertyä myös esimerkiksi luuytimeen aiheuttaen anemisoitumista.

Mikroskooppisesti kertymäsolut näkyvät niin kutsuttuina vaahtosoluina. Histologinen löydös muistuttaa muita kertymäsairauksia (mm. Nieman-Pick).

### **Imeväisten tauti on vaikea**

Sairauden vaikeusaste, ilmenemisajankohta ja ilmiäsu ovat riippuvaisia lysosomaalisen happaman lipaasin puutoksen asteesta. Vakavimmassa tautimuodossa entsyymiaktiivisuus on alle 1 % normaalista, jolloin sairaus ilmenee imeväisiällä.

Imeväisten taudissa ensimmäisinä oireet voivat näkyä ruuansulatusongelmina kuten oksenteluna, ripulina, rasvaripulina ja vakavan imeytymishäiriön pohjalta syntyvänä merkittävänä kasvuhäiriönä. Vaahtosoluja on suolen seinämässä, mistä seuraa vaikea imeytymishäiriö koko suolen alueella.

Taudin edetessä maksa kasvaa ja sen toiminta häiriytyy. Askitesta voi kehittyä. Myös lisämunuaiset voivat kalkkeutua ja vaurioitua. Luuytimeen kertyessään vaahtosolut aiheuttavat anemisoitumista.

Imeväisiässä alkaneen taudin hoidolla on kiire, koska joillekin potilaille kehittyy nopeasti etenevä hemofagosytoosi. Se johtaa äkilliseen anemisoitumiseen sekä maksan toiminnan nopeaan ja palautumattomaan

vaurioon ja potilaan kuolemaan.

Tautia aiheuttava mutaatio on paikannettu kromosomissa 10 sijaitsevaan LIPA- geeniin. Sairaus voidaan siis diagnosoida entsyymiaktiivisuuden mittaamisen ohella myös molekyylogeneettisesti.

### **Happaman lipaasin puutoksen hoito on ollut haastavaa**

Kolesterolin kertymisen aiheuttamia elinmuutoksia, etenkin maksavauriota, ei ole tehokkaasti voitu estää statiineilla. Kolesterolin absorption estäjä (etsetimibi) on osoittautunut jonkin verran tehokkaaksi koe-eläintöissä, mutta siitä ei juuri ole kliinistä kokemusta. Maksansiirtoja on tehty niille aikuispotilaille, joilla sairaus on aiheuttanut pitkälle edenneen maksavaurion.

Varhain alkavan tautimuodon ennuste on ollut lohduton. Tehokkaasta suonensisäisestä ja suoleen annettavasta ravitsemushoidosta ja muista hoitokokeiluista huolimatta tauti on johtanut kuolemaan ensimmäisen elinvuoden aikana.

Luuydinsiirtoja on tehty lapsipotilaille, mutta tulokset eivät ole olleet rohkaisevia. Taudin luonne huomioiden entsyymikorvaushoito on ollut ainoa todellinen hoitomahdollisuus.

### **Sebelipaasialfa on ainoa tehokas hoito**

Sebelipaasialfa on rekombinanttimenetelmällä valmistettu hepatosyytteihin vaikuttava entsyymihoito. Sillä on käyttöaihe sekä myöhemmin alkavaan että vaikeaan, varhain alkavaan liposomaaliseen happaman lipaasin puutokseen (Wolmanin tauti).

Sebelipaasialfan vaikutus perustuu sen sitoutumiseen solujen pintareseptoreihin proteiinin pinnalla ilmentyvien glykaanien välityksellä. Näin lääke pääsee lysosomeihin.

Sebelipaasialfa katalysoi kolesteryyliesterien ja triglyseridien lysosomaalista hydrolyysia vapaaksi kolesteroliksi, glyseroliksi ja vapaiksi rasvahapoiksi. Maksan rasva- ja transaminaasipitoisuudet pienenevät. Näin lääke mahdollistaa kolesteryyliesterien ja triglyseridien aineenvaihdunnan lysosomissa. LDL-kolesterolin, non-HDL-kolesterolin ja triglyseridien pitoisuus laskee ja HDL-kolesterolin pitoisuus nousee. Tautiin liittyvä suoliston imeytymishäiriö ja siitä seuraava kasvuhäiriö voivat korjaantua.

Pienten imeväisten hoidosta on saatu lupaavia tuloksia kliinisessä lääketutkimuksessa, jossa sebelipaasialfa aloitettiin 9 potilaalle keskimäärin 3 kuukauden iässä. Kuusi heistä oli elossa 1-vuotiaana. Kasvuhäiriössä havaittiin korjaantumista, perna ja maksa pienenivät ja hematologiset ja maksan toimintakokeet paranivat.

Suomessa on tällä hetkellä entsyymikorvaushoidossa yksi taaperoikäinen potilas. Hänelle hoito aloitettiin 3 kuukauden iässä.

**Miika Arvonens**

LT, lastentautien erikoislääkäri  
KYS Lasten ja nuorten klinikka

**Katri Backmans**

LT, lastentautien erikoislääkäri  
KYS Lasten ja nuorten klinikka

**Tarja Heiskanen-Kosmas**

Lastentautien dosentti, lastentautien ja lasten infektiosairauksien erikoislääkäri  
KYS Lasten ja nuorten klinikka

**LISÄÄ AIHEESTA**

4/2016

([http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/4\\_2016](http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/4_2016))

**KIRJALLISUUTTA**

Burton BK, ym. **A Phase 3 trial of sebelipase Alfa in lysosomal acid lipase deficiency.** N Engl J Med 2015; 373(11): 1010–20.

Jones SA, ym. **Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants.** Genet Med 2016;18(5): 452–8.

Rader DJ. **Lysosomal acid lipase deficiency – A New therapy for a genetic lipid disease.** N Engl J Med 2015; 373(11): 1071–3.