



Kako rano prepoznati bolesnike s manjkom lizosomske kisele lipaze – dodatna vrijednost predškolskog probira na porodičnu hiperkolesterolemiju – mišljenje eksperata

How to diagnose patients with lysosomal acid lipase deficiency – the added value of preschool screening for familial hypercholesterolemia – an expert opinion

Željko Reiner¹ , Danijela Petković Ramadža², Orjena Žaja^{3,4,5}, Jurica Vuković^{6,7}, Anna Mrzljak^{7,8}, Silvija Pušeljić⁹, Mirna Natalija Aničić^{6,7}, Mia Šalamon Janičić¹⁰, Goran Palčevski¹¹, Ivana Čulo Čagalj¹², Tajana Filipec Kanižaj^{7,13}, Davor Miličić^{7,14}, Ksenija Fumić^{15,16}, Iveta Mercep^{7,17}, Ivan Pećin^{1,7}

¹ Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

² Zavod za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

³ Klinika za dječje bolesti, KBC Split

⁴ Medicinski fakultet Hrvatskoga katoličkog Sveučilišta

⁵ Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

⁶ Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

⁷ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁸ Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

⁹ Zavod za neurologiju, genetiku, bolesti metabolizma, endokrinologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Osijek

¹⁰ Zavod za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i poremećaje prehrane; Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za dječju gastroenterologiju i poremećaje prehrane; Klinika za dječje bolesti Zagreb

¹¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

¹² Zavod za endokrinologiju, nasljedne bolesti metabolizma i neonatologiju, Klinika za dječje bolesti, KBC Split

¹³ Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur

¹⁴ Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb

¹⁵ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb

¹⁶ Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

¹⁷ Zavod za kliničku farmakologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

Deskriptori

MANJAK LIZOSOMSKE KISELE LIPAZE

– dijagnoza, genetika;

BOLEST NAKUPLJANJA KOLESTEROLSKIH ESTERA

– dijagnoza, genetika;

LIZOSOMSKA KISELA LIPAZA – genetika, nedostatak,

u krvi; PORODIČNA HIPERKOLESTEROLEMIJA

– dijagnoza; LDL KOLESTEROL – u krvi;

ALANIN AMINOTRANSFERAZA – u krvi; PROBR;

GENETIČKO TESTIRANJE

Descriptors

WOLMAN DISEASE – diagnosis, genetics;

CHOLESTEROL ESTER STORAGE DISEASE – diagnosis,

genetics; STEROL ESTERASE – blood, deficiency,

genetics; HYPERLIPOPROTEINEMIA TYPE II – blood,

diagnosis; CHOLESTEROL, LDL – blood;

ALANINE TRANSAMINASE – u krvi; MASS SCREENING;

GENETIC TESTING

SAŽETAK. Manjak lizosomske kisele lipaze (LAL-D) je ultrarijetka nasljedna metabolička bolest koja dovodi do nakupljanja lipida u lizosomima. LAL-D je često neprepoznat zbog kliničkih znakova i simptoma bolesti koji se preklapaju s nekim čestim bolestima jetre i ne tako rijetkim dislipidemijama. Porodična hiperkolesterolemija (FH – od engl. *Familial hypercholesterolemia*) nasljedni je metabolički poremećaj kod kojega je značajno povišena koncentracija LDL-kolesterola u serumu. Posljedica je ateroskleroza koja u tih bolesnika preuranjeno nastaje pa je povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti. U sklopu probira predškolske djece na FH koji se u Hrvatskoj provodi već tri godine postoji mogućnost otkrivanja bolesnika s LAL-D-om. Panel za dislipidemiju je genetički test u sklopu probira na FH u kojem se ispituje i *LIPA* gen odgovoran za lizosomsku kiselu lipazu. Stoga se predlaže da se počne određivati i aktivnost LAL-a djeci s povišenom koncentracijom LDL-kolesterola, a po potrebi i *LIPA* gen kako bi se otkrila djeca koja imaju LAL-D. U ovom se članku navode i znaci, odnosno simptomi koji bi trebali potaknuti liječnike na testiranje aktivnosti lizosomske kisele lipaze u djece koja neće biti genetički testirana i nemaju značajno povišene vrijednosti LDL-kolesterola. Glavni kriteriji prema kojima se LAL-D može klinički razlikovati od ostalih dislipidemija jesu povišene aktivnosti transaminaza.

SUMMARY. Lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) is an ultra-rare inherited metabolic disease causing lipid accumulation in lysosomes. LAL-D is often unrecognized because clinical signs and symptoms of this disease overlap with some common liver diseases and not so rare dyslipidemias. Familial hypercholesterolemia (FH) is an inherited metabolic disorder causing elevated serum LDL-cholesterol levels which cause premature atherosclerosis and an increased risk of cardiovascular disease. As part of the universal screening of preschool children for FH which has been performed in Croatia for already three years, there is a possibility of detecting patients with LAL-D. The dyslipidemia panel is a genetic test which is a part of the screening for FH and which also tests the *LIPA*

✉ Adresa za dopisivanje:

Akademik Željko Reiner, <https://orcid.org/0000-0002-4932-4212>, Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: zeljko.reiner@kbc-zagreb.hr

Primljeno 3. ožujka 2026., prihvaćeno 29. lipnja 2026.

gene responsible for LAL-D. Therefore, the expert group proposes to determine also LAL activity in children with elevated levels of LDL-cholesterol and, if necessary, *LIPA* gene in the framework of FH screening to diagnose children with LAL-D. In this paper clinical signs and symptoms are described that should encourage physicians to test LAL activity in children who will not be genetically tested and do not have significantly elevated LDL-cholesterol values. The main criteria by which LAL-D can be clinically distinguished from other dyslipidemias are elevated activities of transaminases.

Manjak lizosomske kisele lipaze

Mutacija na genu *LIPA* uzrokuje smanjenu aktivnost lizosomske kisele lipaze (LAL). Radi se o ultrarijetkoj nasljednoj metaboličkoj bolesti obilježenoj nakupljanjem lipida u lizosomima. Nedostatak lizosomske kisele lipaze (LAL-D) je teški autosomno recesivni poremećaj koji zahvaća više organa.¹

Dojenački i adultni oblik bolesti

LAL-D ima široki spektar manifestacija, a postoje dva različita oblika bolesti.

Dojenački oblik (ili Wolmanova bolest) odlikuje potpuni nedostatak ili postojanje manje od 1% normalne enzimske aktivnosti.² Bolest ima brzo progresivan i težak tijek i dijagnosticira se kod novorođenčadi i dojenčadi, s prevalencijom od približno 1 na 350 000 živorođene djece.^{3,4}

Dojenački oblik je posebno težak, s visokom smrtnošću ako se odgovarajuće liječenje ne započne rano. U nedostatku ranog liječenja, median dobi u trenutku smrti je 3,7 mjeseci (1,4–46,3 mjeseca).³

LAL-D u djece i odraslih (ili bolest nakupljanja kolesterolnih estera, CESD), obilježena je značajno smanjenom enzimskom aktivnošću, obično 1% do 12% normalne aktivnosti.² Kasni oblik bolesti dijagnosticira se uglavnom kod odraslih (iako može i u djece), s prevalencijom od približno 1 na 300 000 osoba.^{1,3,4}

Iako CESD ima manje tešku kliničku sliku, može dovesti do fibroze/ciroze jetre, ubrzane ateroskleroze, prerane kardiovaskularne bolesti i rane smrti.^{1–3,6} Unatoč tomu što je LAL-D rijetka bolest, genetska prevalencija poznatih *LIPA* varijanti predviđa veću incidenciju bolesti nego što je prijavljeno, što ukazuje na to da je ova bolest izvjesno nedovoljno dijagnosticirana.^{2,5}

Kliničke manifestacije

Kod dojenačkog oblika bolesti simptomi se pojavljuju tijekom prvih tjedana života, obično prije dobi od jednog mjeseca. Glavne kliničke manifestacije uključuju probavne poremećaje, poput malapsorpcije, steatoreje, povraćanja i proljeva, što dovodi do pothranjenosti i zastoja u rastu, kao i abdominalne distenzije s hepatosplenomegalijom (tablica 1).⁷ Prisutnost kalcifikacija nadbubrežne žlijezde obično upućuje na LAL-D, iako njihova odsutnost ne isključuje bolest, posebno u ranim fazama.⁸

Pacijenti s kasnim LAL-D-om mogu se prezentirati s izrazito raznolikim rasponom fenotipova.⁹ S obzirom

na nespecifičan karakter simptoma (tablica 1), bolest se često pogrešno dijagnosticira. Zapravo, mnogi bolesnici s kasnijim početkom LAL-D-a nemaju kliničke simptome prije dijagnoze ili imaju nespecifične simptome koji nerijetko mogu proći nezapaženo.⁷

Stoga se klinička sumnja često postavlja na temelju biokemijskih promjena. Iako su povećana aktivnost transaminaza i promjene lipidnog profila glavne biokemijske karakteristike LAL-D-a, one nisu patognomonične.⁷ Najkarakterističniji klinički simptomi koji ukazuju na kasni oblik LAL-D-a uključuju hepatosplenomegaliju i steatozu jetre, što može dovesti do fibroze, ciroze, portalne hipertenzije, pa čak i karcinoma jetre^{10,11} (tablica 1). Zbog trajne dislipidemije, bolesnici s LAL-D-om u kojih se simptomi javljaju kasnije imaju povećan rizik ubrzane ateroskleroze i prerane aterosklerotske kardiovaskularne bolesti.²

Dijagnoza

Dijagnoza se temelji na fizikalnom pregledu i kliničkoj procjeni, biokemijskim promjenama (posebno profilu transaminaza i lipoproteina u serumu), određivanju aktivnosti LAL i genetičkom testiranju gena *LIPA*. Dijagnoza se potvrđuje značajno smanjenom aktivnošću LAL u kultiviranim kožnim fibroblastima, leukocitima i osušenoj kapi krvi ili identifikacijom bilateralnih patogenih *LIPA* varijanti.¹³ (slika 1 i 2)

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza temelji se na detaljnoj analizi obiteljske anamneze i načina nasljeđivanja, razlikujući autosomno recesivne poremećaje (LAL-D, autosomno recesivna hiperkolesterolemija i sitosterolemija) i autosomno dominantne poremećaje (porodična hiperkolesterolemija). Zbog preklapanja ovih entiteta, stručni panel Europskog društva za aterosklerozu preporučio je panel gena koji uključuje *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *ABCG5* i *ABCG8*, kao i *LIPA*, u dijagnozi primarne hiperkolesterolemije. Što se tiče zahvaćenosti jetre, hepatomegalija, steatoza i povećana aktivnost transaminaza česte su i kod drugih, češćih bolesti, poput MASLD-a ili kriptogene ciroze.^{2,7}

Dijagnoza LAL-D-a u sklopu probira na FH

LAL-D nastaje kao posljedica mutacije gena *LIPA*. U sklopu Nacionalnog programa probira i ranog otkriva-

TABLICA 1. KLINIČKE, MORFOLOŠKE I BIOKEMIJSKE MANIFESTACIJE NEDOSTATKA LIZOSOMSKE KISELE LIPAZE S INFANTILNIM I KASNIJIM POČETKOM¹²TABLE 1. CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL FEATURES OF LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY IN INFANCY AND ADULT ONSET¹²

LAL-D s početkom u dojenačkoj dobi / Infantile-onset LAL-D	Kasni oblik LAL-D / Late-onset LAL-D
• Malapsorpcija / Malabsorption	• Mikrovezikularna steatoza jetre (koja može progredirati u fibrozu, cirozu i hepatocelularni karcinom) / Microvesicular hepatic steatosis (which may progress to fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma)
• Povraćanje / Vomiting	• Hepatosplenomegalija / Hepatosplenomegaly
• Proljev / Diarrhea	• ↑ transaminaze / Elevated transaminases
• Pothranjenost / Failure to thrive	• Miješana dislipidemija / Mixed dyslipidemia
• Nenapredovanje / Growth failure	• ↓ HDL-kolesterol / Reduced HDL cholesterol
• Hepatosplenomegalija / Hepatosplenomegaly	• Prijevremena ateroskleroza / Premature atherosclerosis
• Kalcifikacije nadbubrežnih žlijezda / Adrenal calcifications	
• Anemija / Anemia	
• ↑ transaminaze / Elevated transaminases	
• ↑ LDL-, ↓ HDL-kolesterol / Elevated LDL cholesterol, reduced HDL cholesterol	
• ↓ vitamini topljivi u mastima (A, D, E, K) / Reduced fat-soluble vitamins (A, D, E, and K)	
• Hemofagocitna limfohistiocitoza / Hemophagocytic lymphohistiocytosis	

LAL-D: nedostatak lizosomske kisele lipaze / Lysosomal acid lipase deficiency; HDL: lipoprotein visoke gustoće / high-density lipoprotein; LDL: lipoprotein niske gustoće / low-density lipoprotein

TABLICA 2. SIMON BROOME KRITERIJI / TABLE 2. SIMON BROOME CRITERIA

Kriteriji / Criteria	
1	Ukupni kolesterol >7,5 mmol/l ili LDL-C >4,9 mmol/l kod odraslih Ukupni kolesterol >6,7 mmol/l ili LDL-C >4,0 mmol/l kod djece / Total cholesterol >7.5 mmol/L or LDL-C >4.9 mmol/L in adults or total cholesterol >6.7 mmol/L or LDL-C >4.0 mmol/L in children
2	Tetivni ksantomi kod pacijenta ili srodnika prvog ili drugog stupnja / Tendon xanthomas in the patient or in a first- or second-degree relative
3	Dokazana patogena varijanta u genima <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> ili <i>PCSK9</i> u člana obitelji / A confirmed pathogenic variant in the <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , or <i>PCSK9</i> gene in a family member
4	Infarkt miokarda prije 50. godine života u srodnika u drugom koljenu ili prije 60. godine života u srodnika u prvom koljenu / Myocardial infarction before the age of 50 years in a second-degree relative or before the age of 60 years in a first-degree relative
5	Povišen kolesterol >7,5 mmol/l u srodnika u prvom ili drugom koljenu Povišen kolesterol >6,7 mmol/l u srodnika u prvom koljenu mlađeg od 16 godina (brat, sestra, dijete) / Elevated cholesterol (>7.5 mmol/L) in a first- or second-degree relative or elevated cholesterol (>6.7 mmol/L) in a first-degree relative younger than 16 years (sibling or child)
DIJAGNOZA PORODIČNE HIPERKOLESTEROLEMIJE / DIAGNOSIS OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA	
Postavljena dijagnoza porodične hiperkolesterolemije = 1 + 2 ili 3 / Definite familial hypercholesterolemia: Criterion 1 + 2 or 1 + 3	
Moguća dijagnoza porodične hiperkolesterolemije = 1 + 4 ili 5 / Possible familial hypercholesterolemia: Criterion 1 + 4 or 1 + 5	

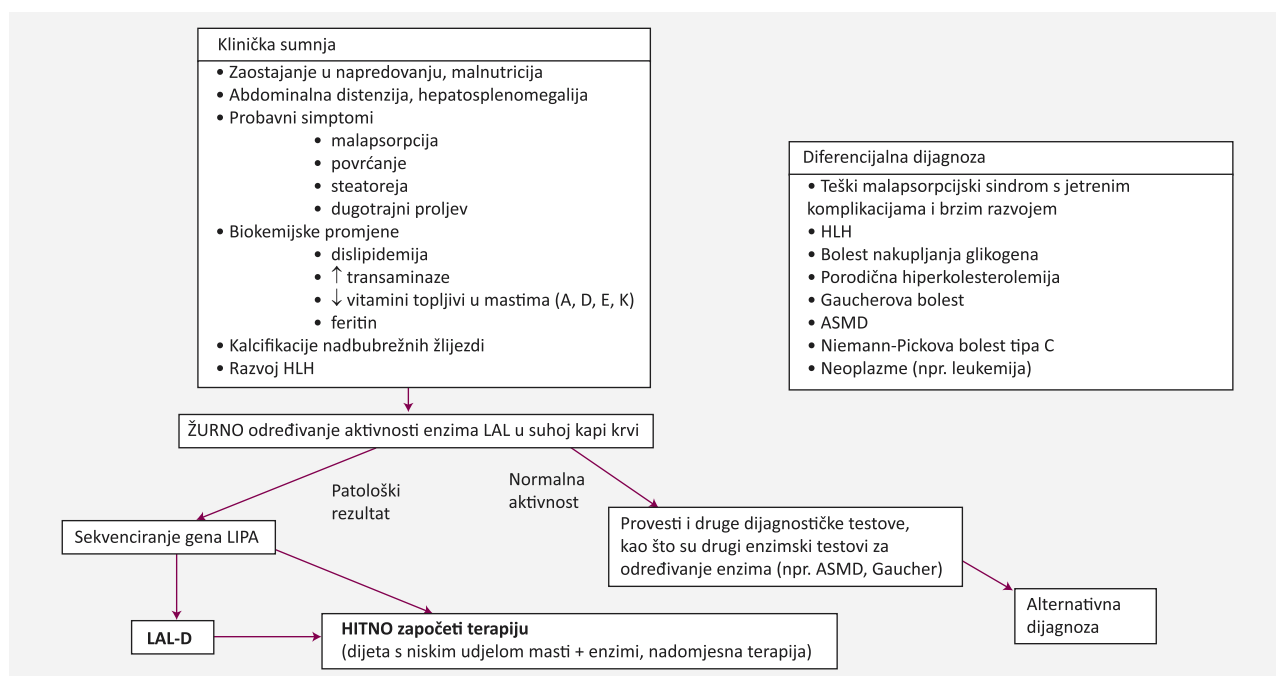
nja porodične hiperkolesterolemije završni korak je genski panel „Probir 1“. U okviru navedenog panela može se testirati i gen *LIPA*.

Prema postupniku probira (slika 3) genetičko testiranje se preporučuje u one djece koja imaju u početnom koraku LDL-kolesterol veći ili jednak 4,0 mmol/l ili u djece koja imaju LDL-kolesterol veći ili jednak 3,5 mmol/l, a uz to imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu. Također je potrebno da se nakon pregleda u sekundarnoj skrbi potvrdi vrijednost LDL-kolesterola iznad 3,5 mmol/l te vjerojatnost FH prema Simon Broome kri-

terijima. U nastavku će se navesti osnovne značajke FH upravo zbog razlikovanja ove bolesti od LAL-D-a.

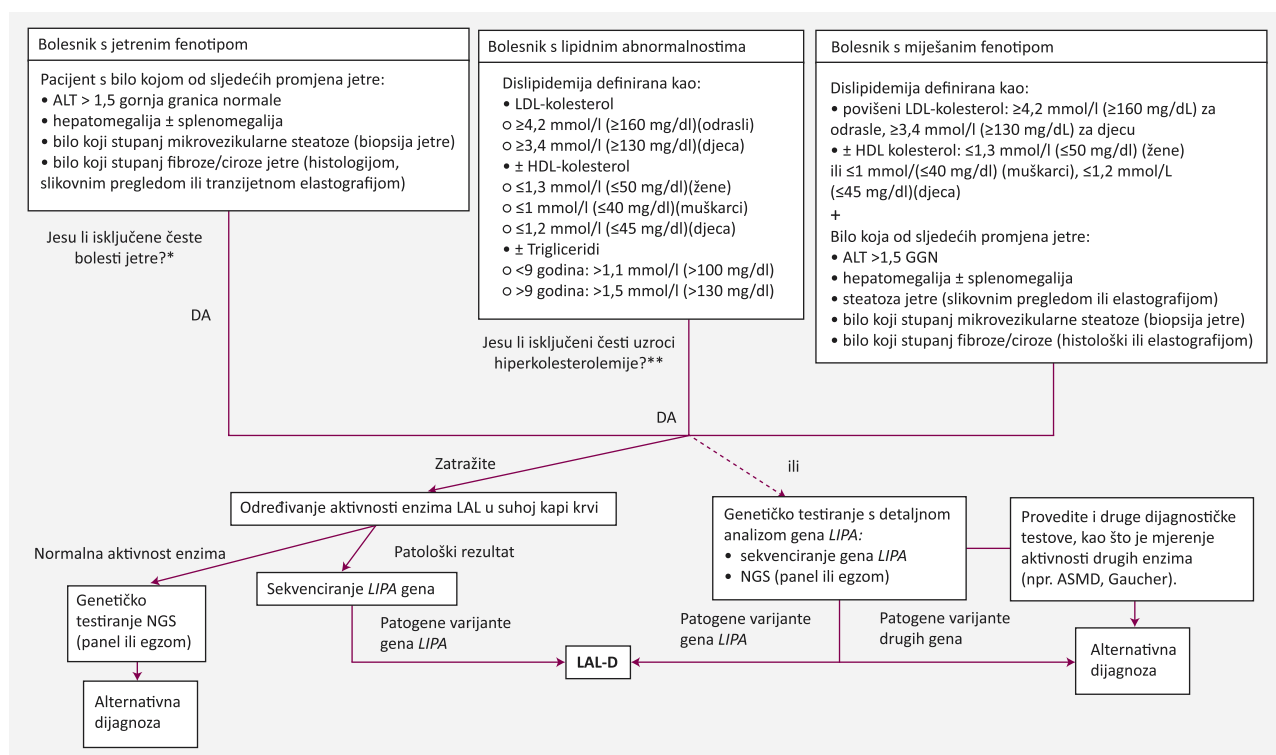
Porodična hiperkolesterolemija

Porodična hiperkolesterolemija je nasljedna metabolička bolest koja je najčešće posljedica mutacije gena koji daje uputu za receptor lipoproteina niske gustoće (LDL) (*LDLR*). Bolest je znatno rjeđe uzrokovana mutacijom gena za apolipoprotein B ili gena za *PCSK9*, a izuzetno rijetko mutacijom gena za LDL receptorski



SLIKA 1. DIJAGNOSTIČKI POSTUPNIK ZA BRZO PROGREDIRAJUĆI DOJENAČKI OBLIK LAL-D-A¹²

FIGURE 1. DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR RAPIDLY PROGRESSIVE INFANT FORM OF LAL-D¹²



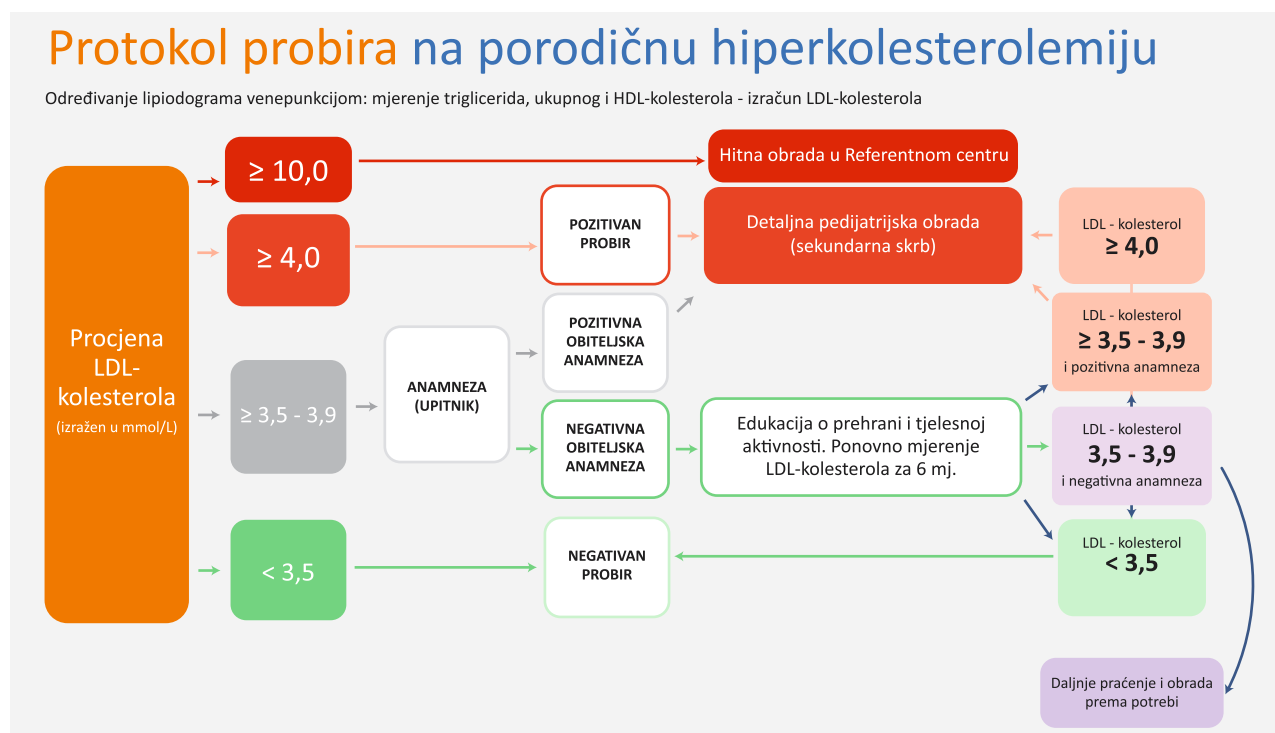
Prilagođeno prema de las Heras i sur.¹² / Adapted from de las Heras et al.¹²

* HBV i HCV, steatoza jetre, autoimunosni hepatitis, nedostatak α1 antitripsina, celijakija, Wilsonova bolest, druge lizosomske bolesti (npr. Gaucherova bolest, Niemann-Pickova bolest, ASMD), cistična fibroza, bolesti skladištenja glikogena, poremećaji beta-oksidacije, drugi metabolički poremećaji

** Porodična kombinirana hiperlipidemija, heterozigotna porodična hiperkolesterolemija s genetskom potvrdom, autosomno recesivna hiperkolesterolemija, sitosterolemija, poligena hiperkolesterolemija

SLIKA 2. DIJAGNOSTIČKI POSTUPNIK ZA KASNI OBLIK LAL-D-A¹²

FIGURE 2. DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR LATE ONSET OF LAL-D¹²



SLIKA 3. PROTOKOL PROBIRA NA PORODIČNU HIPERKOLESTEROLEMIJU
FIGURE 3. ALGORITHM FOR FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA SCREENING

adaptor proteina 1 (LDLRAP1), što uzrokuje tzv. autosomno recesivni oblik bolezni.

Karakteristična značajka FH jest povišena razina LDL-kolesterola u krvi od rođenja, što uzrokuje nastanak aterosklerotičnih naslaga na stijenkama arterija i pojavu ateroskleroze u homozigota već u ranoj mladosti, a u heterozigota nešto kasnije, no i u njih se javlja znatno preuranjena ateroskleroza i njene posljedice – prijevremena koronarna bolest, infarkt miokarda, ishemijska bolest srca, ishemijski moždani udar¹⁴ (tablica 2).

Trajne, cjeloživotno povišene razine LDL-kolesterola u serumu rezultiraju prijevremenim gore spomenutim kardiovaskularnim događajima, koji se javljaju prije 50. odnosno 60. godine života u muškaraca odnosno žena.¹⁵

Koristi liječenja FH

Rano započinjanje liječenja lijekovima za snižavanje LDL-kolesterola u serumu smanjuje rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i smrti.^{16,17}

Otkada su u osoba s FH statini uvedeni širom svijeta kao lijekovi izbora početkom 1990-ih godina, stope infarkta miokarda smanjene su čak za 75%, a korist je bila najveća u najmlađih liječenih osoba.¹⁸

Pedijatrijski probir na FH

Pedijatrijski probir na FH prepoznat je 2021. godine od strane Europske komisije kao jedna od najboljih

praksi u prevenciji nezazrlih bolesti (<https://webgate.ec.europa.eu/dyna/bp-portal/practice.cfm?id=390>).¹⁹

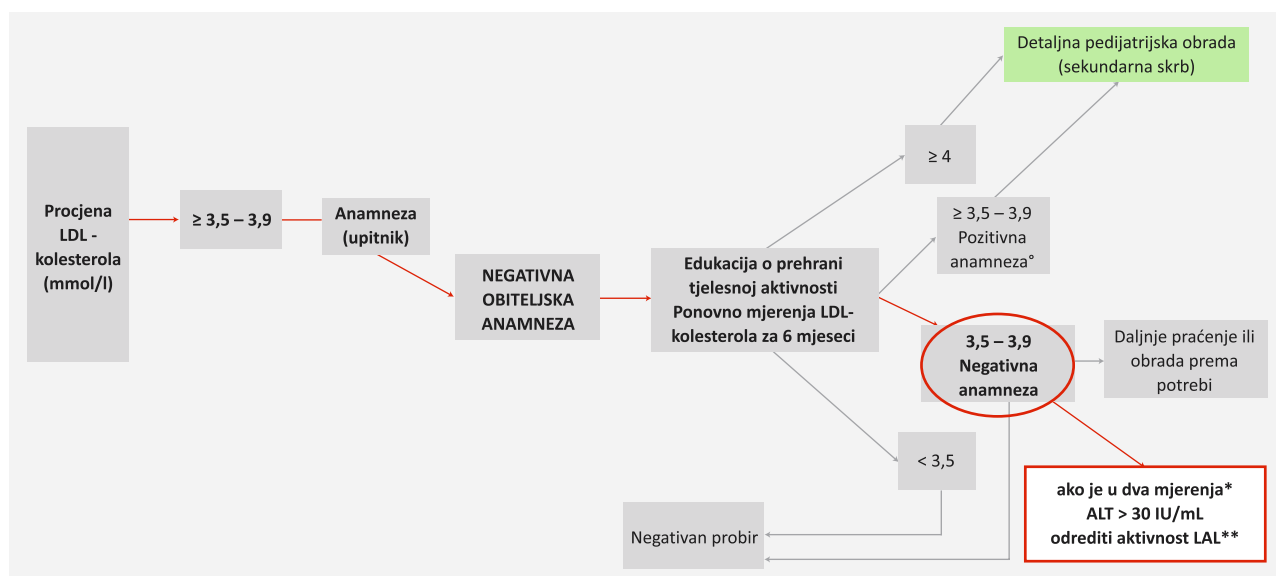
U Republici Hrvatskoj Nacionalni program probira i ranog otkrivanja porodične hiperkolesterolemije 2023. – 2026. sastavni je dio osnovnoga sistematskog pregleda djece prije upisa u prvi razred osnovne škole.

U program su uključena sva djeca koja su do 31. ožujka tekuće godine navršila šest godina života i koja pristupaju sistematskom pregledu pri upisu u prvi razred osnovne škole, bez obzira na komorbiditete i druge demografske ili anamnestičke osobitosti.

Probir se od 2025. godine temelji na određivanju LDL-kolesterola u krvi (2023. i 2024. godine određivao se ukupni kolesterol), evaluaciji djece pozitivne na probiru i potvrđivanju dijagnoze genotipizacijom u onih s mogućom ili vjerojatnom porodičnom hiperkolesterolemijom.

U okviru genotipizacije, odnosno genskog panela „Probir 1“ testiraju se geni povezani s porodičnom hiperkolesterolemijom, što uključuje i gen *LIPA*, koji daje uputu za enzim lizosomsku kiselu lipazu (LAL).

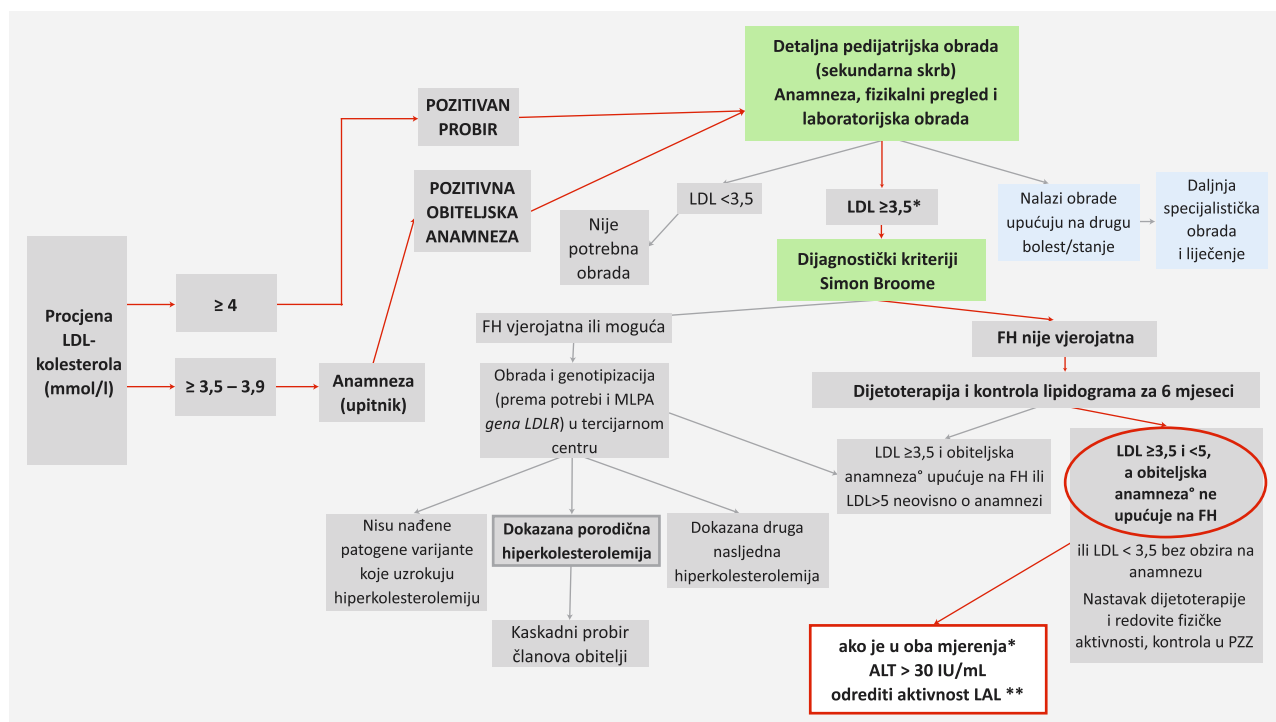
Dvije skupine djece ne zadovoljavaju kriterije za genetičko testiranje, a kod njih postoji mogućnost da boluju od LAL-D-a. To su djeca koja imaju LDL-kolesterol veći ili jednak 3,5 mmol/l, ali imaju negativnu obiteljsku anamnezu (slika 3) te djeca kojoj se potvrdi vrijednost LDL-kolesterola iznad 3,5 mmol/l, ali nemaju vjerojatnu FH prema kriterijima Simon Broome i obiteljskoj anamnezi (slika 4 i 5).



° – ako se anamneza tijekom dijetoterapije promijenila (npr srčani udar u obitelji); * mjerenja u razmaku od 6 mjeseci; ** u suhoj kapi krvi (DBS)

SLIKA 4. KAKO KORISTITI PROBITR ZA PORODIČNU HIPERKOLESTEROLEMIJU DA SE POKUŠAJU OTKRITI DJECA S NEDOSTATKOM LAL U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

FIGURE 4. HOW TO USE FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA SCREENING TO FIND THE CHILDREN WITH LAL-D IN PRIMARY CARE



° – odnosi se na Simon Broom kriterije 2, 3, 4, 5; * mjerenja u razmaku od 6 mjeseci; ** u suhoj kapi krvi (DBS)

SLIKA 5. KAKO KORISTITI PROBITR ZA PORODIČNU HIPERKOLESTEROLEMIJU DA SE POKUŠAJU OTKRITI DJECA S NEDOSTATKOM LAL U SEKUNDARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

FIGURE 5. HOW TO USE FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA SCREENING TO FIND THE CHILDREN WITH LAL-D IN SECONDARY CARE

Dodatni kriterij koji bi u navedenim skupinama djece mogao upućivati na LAL-D jest povećana aktivnost alanin-amino transferaze (ALT).

Smatramo da bi ALT trebalo odrediti svoj djeci koja imaju LDL-kolesterol viši od 3,5 mmol/l, po moguć-

nosti u dva navrata i u slučaju povećane aktivnosti testirati ih na LAL-D (slika 4) iako smo svjesni da je realna bojazan da svaki dodatni dolazak na vađenje krvi smanjuje mogućnost da će se isti i ostvariti, tj. da dijete neće doći drugi i treći put, odnosno da će se po-

tencijalni bolesnici s LAL-D-om „izgubiti“. Ako je pri likom pedijatrijske obrade u sekundarnoj skrbi ALT povišen, takvi se bolesnici trebaju pratiti, treba ponoviti transaminaze za nekoliko tjedana, a ako su i dalje povišene nastaviti obradu prema protokolu za povišene transaminaze.²⁰ Ako ista obrada nije dovela do dijagnoze (MASLD, Wilsonova bolest, AIH i sl.), a uz dislipidemiju su transaminaze povišene i nakon šest mjeseci, treba odrediti LAL u krvi.

Ako je aktivnost ALT veća ili jednaka 30 U/l u dva mjerenja (s razmakom duljim od šest mjeseci) trebalo bi odrediti aktivnost LAL-a u krvi. Jednostavna metoda kojom se određuje aktivnost LAL-a u suhoj kapi krvi dostupna je u Republici Hrvatskoj.

Zaključak

Nacionalni probir predškolske djece na porodičnu hiperkolesterolemiju započeo je 2023. godine. U sklopu probira djeca čije su vrijednosti LDL-kolesterola više od 4 mmol/l odnosno 3,5 mmol/l uz pozitivnu anamnezu upućuju se liječnicima sekundarne skrbi. Ako nakon pregleda vrijednost LDL-kolesterola i dalje bude iznad 3,5 mmol/l te se vjerojatno može raditi o FH prema kriterijima Simon Broome, djeca se upućuju na genetičko testiranje, a Panel 1 koji se rabi uključuje i testiranje na mutacije gena *LIPA*.

U dvije skupine djece koja ne zadovoljavaju kriterije za genetičko testiranje postoji mogućnost da boluju od LAL-D-a. To su djeca koja imaju LDL-kolesterol veći ili jednak 3,5 mmol/l, ali imaju negativnu obiteljsku anamnezu, te djeca kojoj se potvrdi vrijednost LDL-kolesterola iznad 3,5 mmol/l, ali nemaju vjerojatan FH prema Simon Broome kriterijima i obiteljskoj anamnezi. Dodatni kriterij koji bi u navedenim skupinama djece mogao upućivati na LAL-D jest povećana aktivnost alanin-amino transferaze (ALT). Ako je aktivnost ALT veća ili jednaka 30 U/L trebalo bi odrediti aktivnost LAL-a u serumu.

LAL-D je izuzetno rijetka metabolička bolest koja, ovisno o dobi nastupa, ima raznolike kliničke znakove i simptome te se često ne dijagnosticira na vrijeme. Ishodi kod oboljelih mogu biti u rasponu od blagih simptoma do rane smrti dojenčeta, aterosklerotskih promjena u odraslih, kardiovaskularnih događaja, fibrotskih promjena i zatajenja jetre. U Republici Hrvatskoj je 2015. godine odobrena enzimaska nadomjesna terapija za LAL-D. Uzevši u obzir da se od 2023. godine provodi Predškolski probir djece na FH u sklopu kojega se određuje LDL-kolesterol svoj djeci prije navršene šeste godine života, preporučujemo da se djeci koja imaju umjereno povećanje vrijednosti LDL-kolesterola i aktivnost ALT veću od 30 U/l ispita aktivnost LAL-a analizom suhe kapi krvi.

Ova se preporuka temelji na obvezatnom određivanju LDL-kolesterola kod predškolske djece, a u onih s

povišenom koncentracijom LDL-kolesterola pri dodatnoj obradi bi se određivala i aktivnost ALT. Navedenim pristupom uz minimalni dodatni trošak može se dijagnosticirati LAL-D u djece dobi šest godina kao i njihovih srodnika, ali i pobuditi sumnja na brojne druge kronične bolesti jetre koje u ovoj dobi mogu biti bez kliničkih manifestacija.

S obzirom na dostupnost terapije i važnost svjesnosti o bolesti ova preporuka predstavlja dodatnu vrijednost koju bi mogao donijeti Nacionalni program probira i ranog otkrivanja porodične hiperkolesterolemije jer bi se tako mogla otkriti djeca koja boluju od teške, a lječive bolesti LAL-D, a onda potencijalno i njihovi bliži srodnici.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: ŽR, IP, DM, OŽ, IM

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: ŽR, IP

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: ŽR, IP, AM, GP, IM, JV

KRITIČKA REVIZIJA: ŽR, IP, AM, DM, MNA, KF, TFK, SP, DPR, IČČ, MŠJ, OŽ, GP, IM, JV

LITERATURA

1. Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S i sur. Lysosomal acid lipase deficiency – an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis*. 2014;235:21–30.
2. Bernstein DL, Hülkova 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.
3. Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, Eckert S, Banikazemi M, Bialer M, Cederbaum S i sur. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med*. 2016;18:452–8.
4. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK i sur. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61:619–25.
5. Scott SA, Liu B, Nazarenko I, Martis S, Kozlitina J, Yang Y i sur. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology*. 2013;58:958–65.
6. Scott SA, Liu B, Nazarenko I, Martis S, Kozlitina J, Yang Y i sur. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology*. 2013;58:958–65.
7. Camarena C, Aldamiz-Echevarria LJ, Polo M, Barba Romero MA, García I, Cebolla JJ i sur. Update on lysosomal acid lipase deficiency: Diagnosis, treatment and patient management.

- Actualización en deficiencia de lipasa ácida lisosomal: diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:9:429.e1–429.e10.
8. Aguisanda F, Thorne N, Zheng W. Targeting Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease: Disease Pathogenesis and Therapeutic Development. *Curr Chem Genom Transl Med*. 2017;11:1–18.
 9. Pisciotta L, Fresa R, Bellocchio A, Pino E, Guido V, Cantafora A i sur. Cholesteryl Ester Storage Disease (CESD) due to novel mutations in the LIPA gene. *Mol Genet Metab*. 2009; 97:143–8.
 10. Castro Narro GE, Gamboa Domínguez A, Sánchez AC, Martínez AS, Hevia JA, Cebolla JJ i sur. Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma in a Patient With Cirrhosis Due to Cholesteryl Ester Storage Disease. *Hepatology*. 2019;69:1838–41.
 11. Cunha-Silva M, Vianey Carvalho de França E, Veiga CT, Greca RD, Sena de Moraes PB, Ferraz de Campos Mazo D. 15-Year progression to liver cancer in the lack of treatment for lysosomal acid lipase deficiency: A case report. *Medicine*. 2022; 101:e30315.
 12. de Las Heras H, Almohalla C, Blasco-Alonso J, Bourbon M, Couce ML. Practical Recommendations for the Diagnosis and Management of Lysosomal Acid Lipase Deficiency with a Focus on Wolman Disease. *Nutrients*. 2024;16:4309.
 13. Streibinger G, Müller E, Feldman A, Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency – early diagnosis is the key. *Hepat. Med*. 2019;11:79–88.
 14. Suryawanshi YN, Warbhe RA. Familial Hypercholesterolemia: A Literature Review of the Pathophysiology and Current and Novel Treatments. *Cureus*. 2023;15:11e49121.
 15. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M i sur. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36:2425–37.
 16. Luijck IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, Groot E i sur. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2019;381: 1547–56.
 17. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries – The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*. 2018;277:234–55.
 18. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DCG, Liem SH i sur. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *Br Med J*. 2008;337a2423.
 19. Gidding SS, Wiegman A, Groselj U, Freiburger T, Dharmayat KI. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29:2301–11.
 20. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: A stepwise approach. *World J Gastroenterol*. 2013;19(18):2740–51.

