

Deficiência de lipase ácida lisossomal

Informação ao doente

O que é a Deficiência de Lipase Ácida Lisossomal?

A deficiência de lipase ácida lisossomal é uma doença hereditária do metabolismo do grupo das doenças lisossomais de sobrecarga. É uma doença genética, rara, crónica, e progressiva, causada pela deficiência de atividade de uma enzima denominada lipase ácida lisossomal (LAL), que existe no interior de um compartimento celular designado lisossoma. A produção da enzima é controlada pelo gene *LIPA*, que se localiza no cromossoma 10. Esta enzima desempenha um papel importante no metabolismo lipídico (das gorduras), sendo necessária para a degradação de alguns destes produtos. Alterações patogénicas (mutações) no gene *LIPA*, podem levar à ausência ou à diminuição de atividade da lipase ácida lisossomal com a consequente acumulação de gorduras nos tecidos e órgãos.

A deficiência de LAL é uma doença de transmissão autossómica recessiva. Isto significa que a doença só se manifesta nos indivíduos que apresentem mutações (alterações) nos seus dois genes *LIPA* (todos temos 2 cópias deste gene, uma recebida do pai e outra da mãe).

Os seus pais são ambos portadores de mutação numa das cópias do gene *LIPA* (a outra cópia é normal), não apresentam sinais de doença e normalmente desconhecem essa situação.

A idade de início e a evolução da doença são muito variáveis, estando relacionados com o tipo da mutação causal e consequentemente com a atividade residual da enzima, contudo outros fatores (fatores ambientais) podem também ser determinantes na progressão da doença.

O que é o lisossoma?

O lisossoma é um organelo (compartimento) celular que contém enzimas capazes de degradar diferentes substâncias. A sua principal função (entre outras também muito importantes), é ser capaz de digerir grandes moléculas e manter a "limpeza celular". A alteração do seu funcionamento repercute-se em todos os sistemas celulares.

O que causa a doença?

A LAL tem um papel importante no metabolismo lipídico, sendo necessária para a degradação de certas partículas lipídicas, conhecidas como lipoproteínas de baixa densidade (LDL), um tipo de colesterol que é conhecido como o "mau colesterol". Como resultado da deficiência de atividade desta enzima, os ésteres de colesterol e triglicéridos, contidos nas partículas de LDL, não sofrem a transformação habitual em colesterol e ácidos gordos livres. Desta forma, diferentes quantidades destas partículas lipídicas "perigosas", acumulam-se nos lisossomas das células de diferentes órgãos (incluindo fígado, baço, parede intestinal entre outros), podendo alterar progressivamente a função e estrutura celular/ tecidual e ocasionar lesão dos respetivos órgãos, com envolvimento e manifestações de magnitude e intensidade variáveis.

Manifestações clínicas da Deficiência de Lipase Ácida lisossomal

A apresentação da Deficiência da LAL é heterogénea, apresentando um espectro contínuo de quadros clínicos variáveis em gravidade e em rapidez de progressão, considerando-se classicamente duas formas essenciais, na história natural da doença:

- A forma infantil grave, mais rara, com prevalência apontada de 1:300.000 a 1:500.000 indivíduos, conhecida por Doença de Wolman, tem um início precoce, com manifestações clínicas nas primeiras semanas de vida, com um quadro de má absorção intestinal e desnutrição, sendo uma doença rapidamente progressiva, com instalação inexorável de falência de vários órgãos, em menos de 1 ano. Os doentes apresentam hipertrofia das amígdalas e adenoides, hepatoesplenomegalia (aumento do tamanho do fígado e baço), envolvimento intestinal (vómitos, diarreia, gordura nas fezes, má absorção), do fígado (cirrose e insuficiência hepática) e insuficiência suprarrenal, havendo uma evolução rápida e fatal. A Doença de Wolman está associada a uma atividade enzimática nula ou quase nula (<1%) da LAL, resultando na acumulação predominantemente de triglicérides.

- A forma menos grave, designada por Doença de Armazenamento dos Ésteres de Colesterol, tem início das manifestações clínicas variável desde a infância até à idade adulta, evolução também variável e ainda não totalmente conhecida, incluindo o indivíduo ligeiramente sintomático, com sintomas não específicos, que podem ser confundidos como resultando de outras causas mais frequentes do que a deficiência de LAL. É a forma de doença mais frequente, afetando cerca de 1:30.000 indivíduos. A Doença de Armazenamento dos Ésteres de Colesterol está associada a uma atividade enzimática residual (1-12%) da LAL, resultando na acumulação preferencial de ésteres de colesterol.

As manifestações incluem de uma forma geral:

- um quadro de dislipidemia (alteração do teor das gorduras do organismo), caracterizada por aumento do colesterol total, colesterol LDL e triglicérides, aumento da apo-B e diminuição do colesterol HDL ("colesterol bom"), muitas vezes associada a manifestações de aterosclerose prematura, como a doença vascular prematura, cardíaca e cerebral, com importante morbidade;

- alteração hepática de maior ou menor gravidade, variando desde o aumento inespecífico das transaminases (marcadores de lesão hepática), à hepatomegalia (aumento do fígado), esteatohepatite (inflamação do fígado com depósitos de gordura) ou cirrose (lesão final do fígado) e insuficiência hepática; manifestações como alteração do perfil lipídico, hepatoesplenomegalia e / ou enzimas hepáticas elevadas podem estar presentes muitos anos antes de o diagnóstico final ser ponderado.

Alguns sinais e sintomas desta doença são semelhantes a outras doenças mais comuns, pelo que a deficiência de LAL, na apresentação menos grave de Doença de Armazenamento dos Ésteres de Colesterol, é por vezes subdiagnosticada, podendo as pessoas afetadas não serem identificadas ou serem orientadas com diagnósticos incorretos, como hipercolesterolemia

familiar ou doença hepática (do fígado) não esclarecida, levando meses ou anos até à confirmação do diagnóstico final. Como os sinais por vezes são de instalação lenta e pouco exuberantes, doentes e profissionais de saúde podem não se aperceber do caráter progressivo da situação.

A morbidade destas formas de apresentação mais tardia, está essencialmente relacionada com a evolução da doença hepática e da doença aterosclerótica, que marcam o risco de evolução fatal. Contudo o indivíduo com Doença de Acumulação de Esteres de Colesterol pode ter uma vida normal, dependendo da gravidade das manifestações da doença.

Como é diagnosticada a Deficiência de Lipase Ácida lisossomal?

O diagnóstico definitivo é confirmado pela determinação de atividade enzimática de LAL, numa amostra de sangue, a fresco ou mesmo seco em papel de filtro, ou por teste genético, para caracterização, no DNA, da mutação ou mutações presentes.

Quais as opções terapêuticas disponíveis?

Não há uma terapêutica curativa para a Deficiência de LAL.

A recente utilização da terapêutica de substituição enzimática com sebelipase alfa, uma enzima recombinante humana da LAL, tem sido bem tolerada e tem apresentado, nos estudos realizados, um bom perfil de eficácia e segurança nos doentes pediátricos e adultos, sendo contudo necessário maior conhecimento sobre o seu perfil de ação a longo prazo, pelo que os doentes com este tipo de terapêutica mantêm um plano de avaliação periódica de evolução clínica e resposta à medicação. Em anexo pode encontrar informação mais detalhada, sobre esta terapêutica.

A equipa multidisciplinar, com intervenção de especialistas de diferentes áreas, presente nos Centros de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo e Doenças Lisossomais de Sobrecarga, reconhecidos no nosso País, estabelece um adequado plano de tratamento individual, sendo sempre fundamental a total adesão do doente a esse plano, a manutenção de um regime nutricional orientado e hábitos de vida saudáveis, de forma a diminuir riscos adicionais.

**INFORMAÇÃO AO DOENTE COM
DEFICIÊNCIA DE LIPASE ÁCIDA LISSOSSOMAL**

1 - Confirmando que me foi explicada a informação contida no presente documento sobre a Deficiência de Lipase Ácida Lisossomal, proveniente da Comissão Coordenadora do Tratamento de Doenças Lisossomais de Sobrecarga, e que pude esclarecer dúvidas com o meu médico assistente / médico assistente do meu representado legal, Dr.-----

2- Confirmando que recebi também informações relativas ao tratamento com sebelipase alfa, provenientes do INFARMED através dos seguintes documentos:

- a. Relatório Público Europeu de Avaliação da Agência Europeia do Medicamento (EMA) relativo à sebelipase alfa (Kanuma®);
- b. Folheto informativo da sebelipase alfa (Kanuma®).

3 - Confirmando ainda que fui informado de que os dados relativos à utilização da terapêutica com sebelipase alfa estão a ser requisitados para introdução, de forma anonimizada com código do Centro de Referência respetivo, em plataforma interna da Autoridade Nacional para o Medicamento (INFARMED), dedicado a Doenças Lisossomais de Sobrecarga, cuja utilização será exclusivamente para a monitorização de eficácia e segurança da terapêutica por parte do INFARMED.

Nome do Doente (em letra de imprensa)

Nome do Representante Legal (se aplicável, em letra de imprensa)

Assinatura do Doente

Data

Assinatura do Representante Legal (se aplicável)

Data

Nome do Médico (em letra de imprensa)

Assinatura do Médico

Data

Este documento é assinado em duplicado, ficando um exemplar na posse do doente ou seu representante legal.