

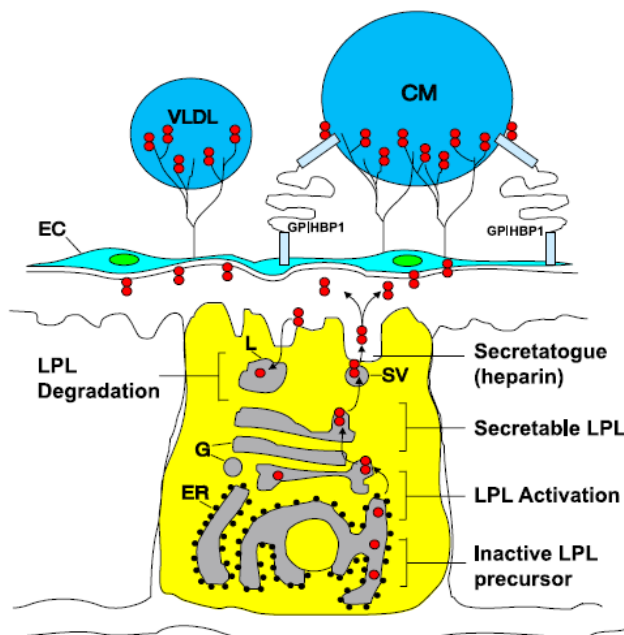
Lipoprotein lipáz hiány

Háttér információk:

A konzultáció követhetőségének feltétele, hogy a hallgatók a lipoproteinek főbb típusait, azok keletkezését és metabolizmusát ismerjék. Ennek elsajátításához javasolt források: 1, előadások, 2, tankönyv. Az alábbiakban ebből csak néhány, a konzultáció szempontjából fontos részletet emelünk ki.

A lipoprotein lipáz

A lipoprotein lipáz (LPL) a kilomikron (CHY) és VLDL trigliceridjeinek hidrolízisét végzi (preferenciálisan az *sn*-1 és *sn*-3 észterkötéseket hasítja). A foszfolipáz A₁ aktivitásával (amely kb. 20-szor alacsonyabb mint a triglicerid hidroláz aktivitása) a LPL fellazítja a lipoprotein részecskék foszfolipidrétegét és így hozzáférhetővé teszi a triglicerid magot. A LPL többek között az izomszövetben, zsírszövetben és az emlőmirigyben is megtalálható. Az enzim a szövetek parenchymás sejtjeiben képződik, majd szecernálódik. Keresztüljut a kapilláris endothelsejtjein, majd annak lumenális oldalán a felszíni heparánszulfát proteoglikánhoz non-kovalens kölcsönhatás révén horgonyoz. Működése közben is az endothelsejtekhez kötődve marad. Zsírszövetben az inzulin fokozza a LPL aktivitást (transzkripciós és poszt-transzlációs szabályozás), az izomszövetben viszont jóllakott állapotban alacsonyabb az enzim aktivitása, mint éhezéskor. Fizikai munka hatására a LPL aktivitása nő az izomszövetben, prolaktin hatására pedig az emlőmirigyben.



A LPL szintézise és poszttranszlációs módosítása (Ref.1)

A máj lipáz

A máj szinuszoid sejtjeinek felszínén az LPL-hez sok szempontból hasonló lipáz molekula található. Az enzim, amit hepatikus lipáznak (HL) neveznek, főként az IDL-re és a HDL₂-re hat. A lipoproteinek trigliceridjei mellett a felszíni foszfogliceridek hidrolízisét is katalizálja. Így részt vesz az IDL máj által történő LDL-lé való átalakításában. Hasonlóan szerepe lehet a HDL₂ HDL₃-má való átalakításában.

A LPL és a HL nagyfokú szerkezeti homológiát mutat egymáshoz és a pankreász-lipázhoz (PL) annak ellenére, hogy mindegyik eltérő gén terméke. A három lipáz aktív centrumában a szerin-proteázokra jellemző triád (Ser-His-Asp) található, de ennek aktív konformációjának fenntartásához a LPL és a PL esetében még egy fehérje-kofaktor is szükséges. A PL kofaktora a pankreász által termelt kolipáz, míg a LPL kofaktora az apolipoprotein CII (apoCII), amely a CHY-ban, VLDL-ben és a HDL-ben található.

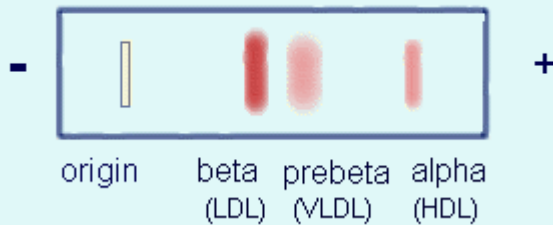
Esetismertetés

Egy 11 éves fiúnál kora gyermekkorra óta étkezés utáni erős hasi fájdalmak jelentkeztek, melyek a táplálék zsírtartalmával korrelációt mutattak. Bőrön feltűnő volt a sárga, zsírtartalmú xanthomák nagy száma. A fizikális vizsgálatkor máj- és lépnagyobbodást (hepatosplenomegalia) észleltek. A vérvételkor szembeötlő volt az éhgyomri vérvétel után is krémszerű plazma. A gyermek számára zsírmentes diétát írtak elő, amely a tünetek gyors javulását eredményezte. A diéta be nem tartásakor a tünetek ismételten visszatértek és egy alkalommal hasnyálmirigy-gyulladás (pancreatitis) felléptét is észlelték.

Az eset megbeszélése:

1, Rutin laboratóriumi vérvételt éhgyomorrra végeznek, ami a gyakorlatban azt jelenti, hogy a beteg a reggeli vérvételt megelőző este megvacsorázott, de ezt követően semmit sem evett, és csak vizet ivott. Ilyen körülmények között normális metabolizmus esetén a reggeli vérben már nincsenek kilomikronok. A kilomikronok jelenléte a vérben nagyon feltűnő: a sejtes elemek ülepítését követően nem egy áttetsző, szalmasárga plazmaréteget találunk, hanem a plazma tetején egy krémes réteg formájában úsznak az alacsony sűrűségű kilomikron részecskék. A fenti betegnél is ez a jelenség volt megfigyelhető, és ez azonnal a kilomikronémia gyanúját veti fel. A klinikai laborokban a plazma lipoproteinek analízisére manapság a lipid elektroforézist használják, ennek során a lipoproteineket eltérő elektroforetikus mobilitásuk alapján választják szét, lipidfestékkel detektálják, és a festődés intenzitása alapján becslik az egyes lipoprotein frakciók mennyiségét. A kilomikronok mobilitása szinte nulla, így a felvitel helyén maradnak (ld. mellékelt ábra).

Electrophoretic Pattern of Serum Lipoproteins



2, Kilomikronémia szindróma

A kilomikronémia szó szerinti jelentése a kilomikronok felszaporodása a vérben, gyakorlatban az 1000 mg/dL értéket meghaladó éhgyomri trigliceridszintet jelenti. (A normál éhgyomri plazma trigliceridszint 200 mg/dL alatt van). Kilomikronémia szindróma a diagnózis, ha ez a magas trigliceridszint még legalább egy klinikai tünettel is társul az alábbiak közül:

- Eruptív xanthoma: egy bőrtünet, mely főleg fartájékon, könyököknél jelentkezik, piros alpból kiemelkedő sárgás göböket jelent, melyek kifehélyesedhetnek. Szövettanilag a hisztocitákban felhalmozódott trigliceridek jellemzik.
- Lipaemia retinalis: szemfenékvizsgálatkor a retina rózsaszínes, krémes megjelenésű, a látható erek sárgásak-fehérek, a vér magas lipidtartalma gyanítható (szemfenékvizsgálatkor egyébként számos más betegségre utaló értünet is felfedezhető, ezeket majd részletesen tanulják a későbbi években)
- Hasi tünetek: hasi fájdalom, akut hasnyálmirigy-gyulladás (pancreatitis), és/vagy máj- (hepatomegalia) ill. lépmeagnagyobbodás (splenomegalia). Ezek közül a máj- és lépmeagnagyobbodás reverzibilis, amennyiben a trigliceridszint normalizálódik, a szervek mérete is normalizálódik. A hasnyálmirigy-gyulladás során az itt zimogénként termelődő proteázok felaktiválódnak és a szervet kezdi emészteni, ami gyulladáshoz és nagy százalékban (ca. 50 %) a beteg halálához is vezethet. A pancreatitis valószínűsége arányos a plazma trigliceridszinttel, ezért is lesz cél a terápia során az 500 mg/dL alatti érték elérése.

A kilomikronémia szindróma hátterében számos betegség állhat, hormonális eltérések, tumorok, autoimmun megbetegedések, gyógyszerek szedése mind vezethet ún. szekunder kilomikronémiához. Az öröklődő, primer kilomikronémiák közül a továbbiakban a familiális LPL defektusról, ill. csak említés szinten a familiális apoCII defektusról lesz szó. Az esetismertetésben szereplő fiú kora gyermekkorra óta szenved a betegségtől, ami valószínűsíti a betegségének öröklött voltát.

3, A lipoprotein lipáz defektusa

A familiális LPL defektus egy ritka ($<1: 10^6$) autoszomális recesszív betegség, melyben csökkent az étkezést követően keletkező kilomikronok lebomlása, és ez magas éhgyomri plazma trigliceridszinthez és kilomikronémia szindróma kialakulásához vezet (A VLDL koncentráció nem emelkedik meg). A heterozigótákban a plazma triglicerid szint normális vagy csak kissé emelkedett, így ők klinikailag nem feltűnőek. A betegség érdekessége, hogy jóllehet az emelkedett plazma triglicerid szint rizikó faktornak számít az érelmeszesedés szempontjából, a LPL hiányos

betegeknél mégsem fokozódik az érlemezés és nem nő meg a kardiovaszkuláris betegségek valószínűsége.

A betegség diagnózisához a LPL enzim aktivitását mérik meg. Tekintettel arra, hogy a LPL nem a plazmában kering, hanem az endotélsejtek felszínéhez horgonyzott, a LPL aktivitás méréséhez egy kis trükkre van szükség, ez pedig a heparin adása lesz.

A heparin hatása, és a LPL defektus diagnózisa:

Ha heparint iv. adunk, a plazmában lipáz aktivitás jelenik meg, mivel a LPL affinitása heparin iránt kb. 40-szer nagyobb mint az endotélsejtek felszínén lévő heparánszulfáthoz. Ez farmakológiai hatás, a heparin nem fiziológias aktivátora, vagy kofaktora az enzimnek. A posztheparin plazmában megjelenő lipáz aktivitás azonban két különböző enzim működéséből tevődik össze. Az egyik a LPL, mely protaminnal inaktiválható, a másik enzim a HL, melynek jellemzője, hogy protaminnal nem inaktiválható. A heparin injekcióra a plazmában megjelenő lipáz aktivitás protaminnal inaktiválható része lesz tehát a LPL aktivitás, a protamin-rezisztens része pedig a HL (az össz lipáz aktivitás 45-90 %-a). Az eddig leírt módszerrel csökkent LPL aktivitást kaphatunk olyan betegeknél is, akiknél a LPL enzim normális, csak éppen az enzim kofaktora, az apoCII apolipoprotein működése elégtelen (familiális apoCII defektus). Ezek a betegek úgy szűrhetők ki, hogy náluk normál plazma (mely már normál apoCII-t tartalmaz) adását követően a LPL aktivitása normalizálódik.

A csökkent LPL aktivitás hátterében egyébként rendkívül sokfajta mutációt találtak, melyek különböző pontokon befolyásolhatják az enzim szintézisét, poszttranszlációs módosítását, szekrécióját, transzportját az endothél sejtek lumen felületére.

Az LPL genetikai variációival kapcsolatban érdekességként megemlíthetünk egy olyan LPL polimorfizmust is, mely a szokásostól eltérően nem az enzim aktivitás elvesztéséhez, hanem éppen ellenkezőleg, fokozott LPL aktivitáshoz vezet. Azokban a férfiakban, akik ezt a genetikai variánst hordozzák, csökkent plazma triglicerid, emelkedett HDL-koleszterin szinteket találtak, és csökkent a szív-, és érrendszeri megbetegedések száma is (Ref. 4)

A familiális LPL defektus terápiaja:

Mivel az egyetlen betegre nézve veszélyes tünet az akut pancreatitis, melynek valószínűsége a plazma trigliceridszintekkel korrelál, a terápia célja a plazma triglicerid szint 500 mg/dL alatt tartása. Ez legegyszerűbben zsírszegény diétával érhető el, ill. ún. lipidcsökkentő gyógyszerekkel.

Referálásra ajánlott ill. forrásként használt cikkek:

1. Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009, 297: E271-E288
2. Brunzell JD. Familial Lipoprotein lipase deficiency and other causes of the chylomicronemia syndrome. Chapter 45 in *Metabolic bases of inherited diseases* p1165-???
3. Leaf DA. Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management. *Am J Med* 2008, 121:10-12
4. Gagné SE, et al. A common truncation variant of lipoprotein lipase (Ser447X) confers protection against coronary heart disease: the Framingham Offspring Study. *Clin Genet* 1999, 55: 450-454