



# Malattie epatiche lisosomiali

Per la Commissione Malattie Rare AISF:

Fabio Nascimbeni, Carlo Dionisi Vici, Umberto  
Vespasiani Gentilucci, Francesco Angelico, Valerio  
Nobili, Salvatore Petta, Luca Valenti

# Scopo del documento:

- Presentare raccomandazioni pratiche per il MMG e lo specialista che si occupa di malattie del Fegato
- Mirate a diffondere la conoscenza, aiutare nel sospettare e stabilire la diagnosi, inquadrare le manifestazioni cliniche ed eventualmente riferire il paziente presso centri terziari per un adeguato trattamento
- Focalizzato sulle patologie relativamente più frequenti con presentazione nell'adulto

# Inquadramento generale

- Patologie rare
- Incidenza 1/8,000 nati vivi (probabile sottostima)
- Patologie multi-sistemiche , caratterizzate da età di esordio e manifestazioni variabili
- Accomunate da deficit di attività enzimatica di proteine lisosomiali per mutazioni perdita di funzione (ereditarietà prevalentemente AR, XL)
- → trattabili quando identificate precocemente mediante infusione di enzimi ricombinanti o terapia orale di inibizione del substrato

# Patologie trattate:

- Malattia di Gaucher (tipo 1)
- Malattia di Niemann-Pick (tipo B)
- Deficit di Lipasi Acida Lisosomiale (CESD)
- (Mucopolisaccaridosi)

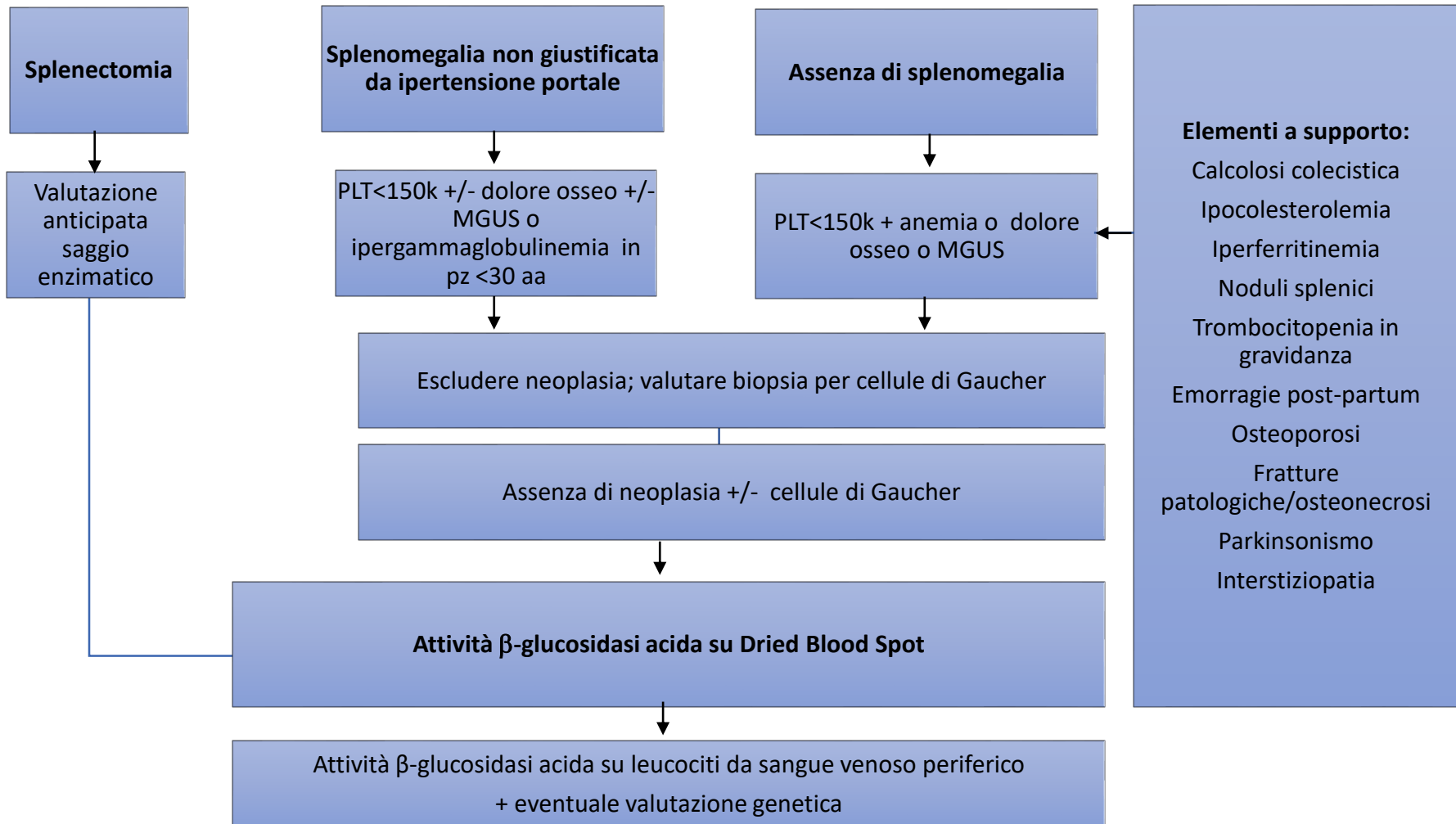
# Gaucher

- **Prevalenza:** 1/40,000-50,000 (più frequente Ashkenazi)
- **Gene:** beta-glucosidasi acida / glucocerebrosidasi (GBA), AR
- **Fisiopatologia:** accumulo glicosfingolipidi in macrofagi (cellule di Gaucher)
- **Organi coinvolti** (tipo 1): fegato, milza (splenomegalia, piastrinopenia), osso (osteoporosi, infarti ossei, osteonecrosi, fratture), polmone (interstiziopatia), SNC (Parkinson), midollo osseo (MGUS, MM), ipolipidemia

# Gaucher

- **Manifestazioni epatiche:** epatomegalia, ipertransaminasemia, fibrosi epatica significativa nel 25-50%, associata a comorbidità metaboliche, trombosi portale dopo splenectomia, lesioni focali (25%): Gaucheromi, aumentato rischio HCC
- **Diagnosi:** attività enzimatica su sangue (DBS), aumento glucosil sfingosina, genetica
- **Terapia:** enzimatica sostitutiva (imiglucerasi, velaglucerasi alfa) o inibizione del substrato (eliglustat)

# Algoritmo Diagnostico Malattia di Gaucher tipo 1



# Niemann-Pick

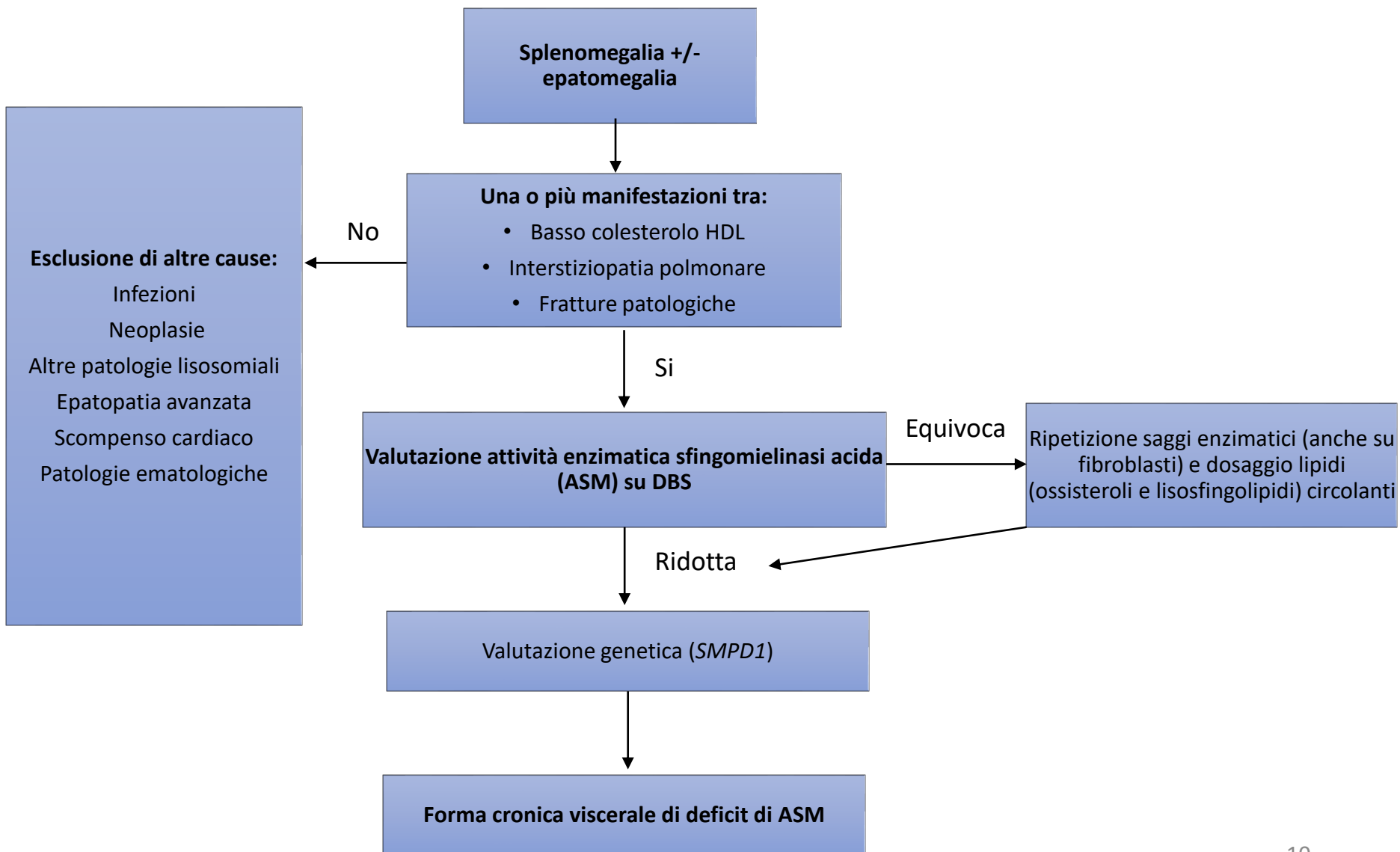
- **Prevalenza:** 1-2/100,000 (ASM maggiore in Ashkenazi)
- **Gene:**
  - Sfingomielinasi acida (ASM/SMPD1), AR (NPA e B)
  - NPC1/2, AR (NPC)
- **Fisiopatologia:** accumulo lisosomiale di colesterolo, sfingomielina e glicosfingolipidi
- **Organi coinvolti (NPB):** fegato, milza (splenomegalia, pancitopenia), polmone (interstiziopatia), SNC (maggiore in forme neuro-viscerali), osso (osteoporosi, fratture), dislipidemia e aterosclerosi precoce



# Niemann-Pick

- **Manifestazioni epatiche:** epatomegalia, ipertransaminasemia, fibrosi epatica, evoluzione a cirrosi scompensata ed HCC (forme dell'adulto)
- **Diagnosi** (deficit ASM): attività enzimatica su sangue (DBS), aumento ossisteroli e lisosfingolipidi, genetica
- **Terapia** (NPB): enzimatica sostitutiva con ASM umana ricombinante (olipudasi alfa)

# Algoritmo Diagnostico Malattia di Niemann-Pick tipo B



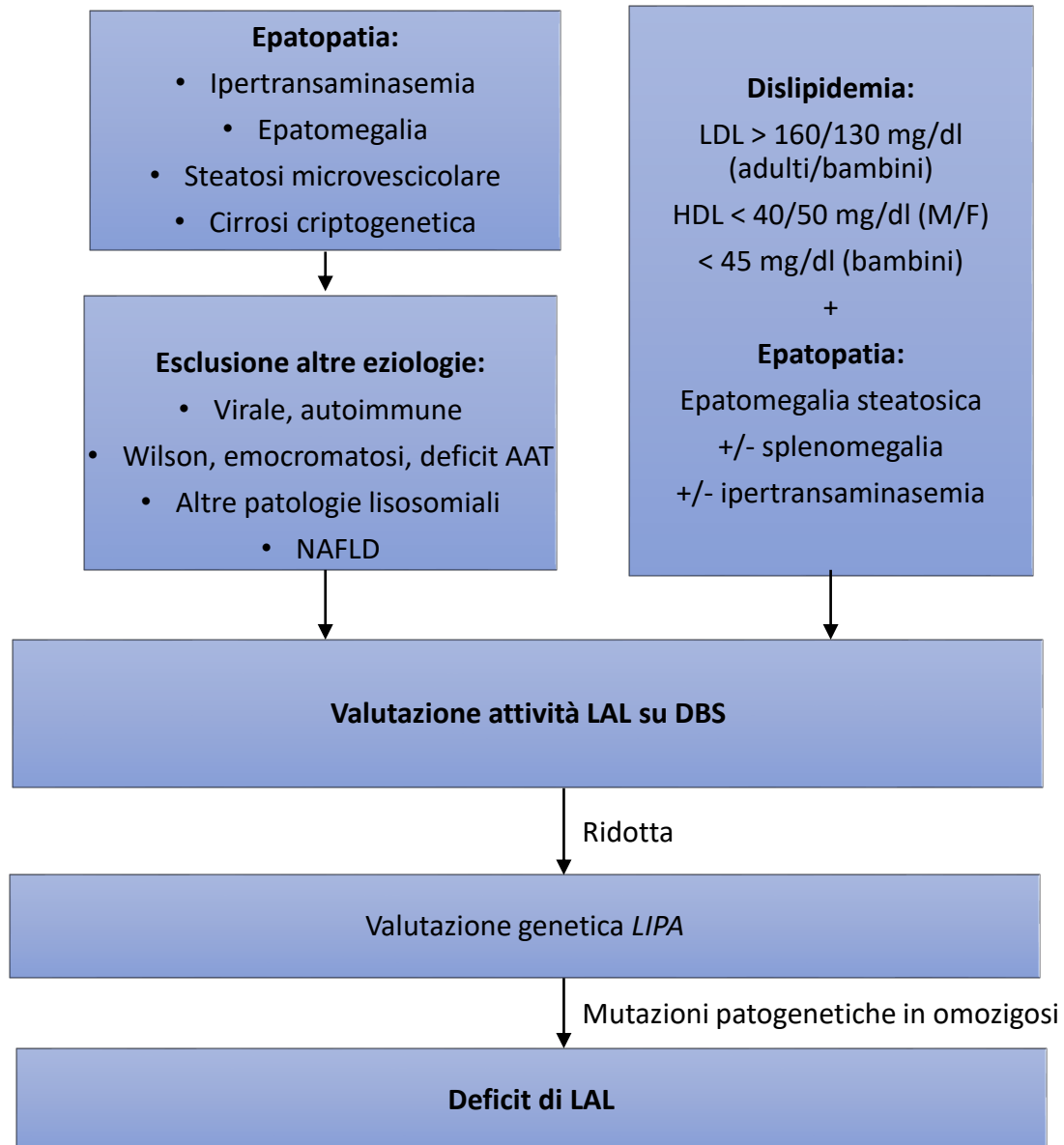
# Deficit LAL

- **Prevalenza:** 1/40,000-180,000
- **Forme:** malattia Wolman (precoce), CESD (adulto)
- **Gene:** LIPA, AR
- **Fisiopatologia:** accumulo lisosomiale di esteri del colesterolo e trigliceridi
- **Organi coinvolti:** fegato (steatosi microvescicolare), milza (splenomegalia), cardiovascolare (severa dislipidemia e aterosclerosi precoce), GE (malassorbimento), surreni (calcificazioni)

# Deficit LAL

- **Manifestazioni epatiche:** epatomegalia, ipertransaminasemia, steatosi microvescicolare, fibrosi epatica, evoluzione a cirrosi scompensata ed HCC (forme dell'adulto)
- **Diagnosi:** attività enzimatica su sangue (DBS), genetica (omozigosi E8SJM (c.894G>A) 50-70% dei casi nell'adulto)
- **Terapia:** ipolipidemizzante, OLT, terapia sostitutiva (sebelipase-alfa; approvata per forme infantili)

# Algoritmo Diagnostico Deficit di Lipasi Acida Lisosomiale



# Centri di riferimento nazionali:

**Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto  
Superiore di Sanità, Rete Nazionale Malattie Rare,  
Centri di Diagnosi e Cura, Malattie Rare per Regione**

**<http://old.iss.it/cnmr/>**

