

LYSOSOMALE SAURE LIPASE-DEFIZIENZ (LAL-D)

LAL-D IM ÜBERBLICK

Der Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-D) ist eine genetisch bedingte, progrediente und äußerst seltene Stoffwechselerkrankung. Sie führt bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen zu einer andauernden und unkontrollierten Ansammlung von Cholesterinestern und Triglyceriden und kann zu multiplen Organschäden und vorzeitigem Tod führen.¹ Säuglinge, die mit LAL-D diagnostiziert werden, zeigen durchschnittlich im Alter von 1,1 Monaten erste schwere Symptome.² Bei Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter werden erste Anzeichen einer Erkrankung im Durchschnitt mit 5 Jahren festgestellt (Altersspanne: 0-44 Jahre bei männlichen, 1 Monat bis 68 Jahre bei weiblichen Patienten). 83 % der LAL-D-Patienten zeigen bis zum 12. Lebensjahr erste Symptome.¹

URSACHE

Die Ursache für LAL-D ist eine Genmutation, die zu einer Reduktion bzw. einem Verlust der Aktivität des Enzyms lysosomale saure Lipase (LAL) führt.¹ Das LAL-Enzym ist für die Aufspaltung von Lipiden zuständig. Bei Patienten mit LAL-D kann jedoch die mangelnde LAL-Aktivität zu einer andauernden und unkontrollierten Ansammlung von Fettsäuren (hauptsächlich Cholesterinester und Triglyceride) in Leber, Blutgefäßen und anderem Gewebe führen. Dies kann zu progredienten, multiplen Organschäden wie Fibrose, Zirrhose, Leberversagen, akzelerierter Atherosklerose, kardiovaskulären Erkrankungen und anderen schwerwiegenden Folgeschäden führen.^{1,3}

MORTALITÄT UND MORBIDITÄT

LAL-D ist eine ernste, lebensbedrohliche Erkrankung, verbunden mit vorzeitiger Mortalität und erheblicher Morbidität.¹ Bei Säuglingen ist LAL-D meist eine rasch fortschreitende und unmittelbar tödliche Erkrankung, gekennzeichnet durch schwere Malabsorption, Wachstumsstörungen, Leberfibrosen, Zirrhosen und Leberversagen.^{2,4} Das durchschnittliche Sterbealter bei Säuglingen mit LAL-D lag in der Vergangenheit bei 3,7 Monaten. Nahezu 100 % der Säuglinge mit LAL-D und Wachstumsstörungen starben innerhalb ihres ersten Lebensjahres.² Von 135 beschriebenen LAL-D-Fällen in der Fachliteratur entwickelten 51 % der pädiatrischen sowie erwachsenen Patienten Fibrosen, Zirrhosen, benötigten eine Lebertransplantation oder verstarben innerhalb von 3 Jahren nach Diagnosestellung.^{4,5}

RISIKO FÜR MULTIPLE ORGANSCHÄDEN

LAL-D gefährdet verschiedene, lebenswichtige Organe, unter anderem die Leber, das Herz, die Milz und den Magen-Darm-Trakt.¹ In einer Studie hatten 87 % der Patienten mit LAL-D Symptome in mehreren Organen. Nahezu 4 von 5 dieser Patienten waren 19 Jahre alt oder jünger.^{4,5}

Leber

Die häufigsten mit LAL-D verbundenen klinischen Symptome betreffen die Leber. 86 % der LAL-D-Patienten sind betroffen.¹ Eine Studie mit jungen sowie erwachsenen LAL-D-Patienten kam zu dem Ergebnis, dass tödliches Leberversagen bereits im Alter von 7 Jahren auftreten kann. 50 % der Todesfälle mit Leberschäden traten bei Patienten unter 21 Jahren auf.¹

Zu den Lebersymptomen bei LAL-D gehören:

- Erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT, ehemals GPT)³
- Vergrößerte Leber^{1,3}
- Fibrose und/oder Zirrhose³
- Leberdysfunktion oder Leberversagen³
- Anormal erweiterte Venen im unteren Teil der Speiseröhre^{1,3}

Herz-Kreislauf

Insgesamt treten bei 87 % der LAL-D-Patienten Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf.¹ Hohe Cholesterin- und Triglyceridwerte, hohe LDL-Cholesterinspiegel (low-density lipoprotein) sowie niedrige HDL-Cholesterinspiegel (high-density lipoprotein) sind häufige Symptome bei Patienten mit LAL-D.^{3,6} Lipid-Anomalien und das damit verbundene erhöhte Risiko einer Arterienverkalkung, also dem vorzeitige Anhäufen von Fetten, Cholesterin und anderen Substanzen in den Arterienwänden, kann zur frühen Mortalität und Morbidität bei LAL-D-Patienten beitragen.³

Andere mit LAL-D verbundene Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind: koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt und Schlaganfall.¹

Milz

Milzsymptome treten bei 36 % der Patienten mit LAL-D auf, darunter Splenomegalie (vergrößerte Milz), Hypersplenismus (Überfunktion der Milz), Anämie und Thrombozytopenie (Mangel an Thrombozyten).^{1,7,8} Ein daraus resultierender, schwerer Milzschaden kann die Entfernung der Milz erforderlich machen.⁹

Magen-Darm

Symptome im Magen-Darm-Trakt werden durch die Anhäufung von Lipidsubstraten im Darm hervorgerufen und treten bei 22 % der Patienten auf.¹ Bei Säuglingen sind erste Symptome von LAL-D Erbrechen, Durchfall, Malabsorption und Wachstumsstörungen.¹ Andere Symptome von LAL-D im Magen-Darm-Trakt sind Schmerzen im (Ober-) Bauch, Gallenblasendysfunktion und Flüssigkeit in der Bauchhöhle.^{1,3}

* Basierend auf einem Modell mit einer Teilmenge von 31 Patienten (≥5 Jahre) in einer Beobachtungsstudie, die eine Leberbiopsie erhielten und 1 zusätzlicher Patient ohne Biopsie, der eine Lebertransplantation erhielt. Patienten, die von ihrem Klinikarzt für eine Lebertransplantation ausgewählt werden, sollen mehr Anzeichen für ein Fortschreiten der Erkrankung aufweisen als Patienten mit LAL-D insgesamt.

+ Basierend auf einer Analyse mit 55 genotypisierten Patienten mit LAL-D in einer Kohorte mit 135 Fällen.

DIAGNOSE UND THERAPIE

Fehldiagnosen und damit einhergehend ein hohes Risiko von schweren, unvorhersehbaren Komplikationen kommen bei LAL-D-Patienten häufig vor.^{1,3} LAL-D kann über einen enzymatischen Bluttest diagnostiziert werden.^{3,10}

In der Vergangenheit waren unterstützende Behandlungen wie Statin-Therapien, Lebertransplantationen und Stammzellentransplantationen meist nicht geeignet, um die Erkrankung aufzuhalten.^{1,3} Es gibt keine kontrollierten Studien, die aufzeigen konnten, dass diese Ansätze zu einer sicheren und effektiven Behandlung von Patienten mit LAL-D geführt haben.^{1,3}

Referenzen

1. Bernstein DL, et al. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013;58:1230-43. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.014.
2. Jones S, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genetics in Medicine.* 27 August 2015. doi:10.1038/gim.2015.108.
3. Reiner Z, et al. Lysosomal acid lipase deficiency—an under-recognized cause of dyslipidemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis.* 2014;235:21-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.
4. Burton BK, et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency—a Longitudinal Assessment of 48 Children and Adults. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* (2015). doi: 10.1097/MPG.0000000000000935.
5. Burton BK, et al. Progression of liver disease in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Current Medical Research and Opinion* (2017);33(7):1211-1214. doi: 10.1080/03007995.
6. Grabowski G. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum [online]. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York, NY: McGraw Hill; 2012.
7. Ferry GD, et al. Liver transplantation for cholesteryl ester storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12:376-8. 8. Rockey DC, et al. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009;49:1017-44. doi:10.1002/hep.22742.
8. Guzzetta PC, et al. Elective subtotal splenectomy. Indications and results in 33 patients. *Ann of Surgery.* 1990;211(1):34-42.10. Hamilton J, et al. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta.* 2012;413:1207-10. doi:10.1016/j.cca.2012.03.019.