

# LAL-D (Wolman & CESD)

## Korte samenvatting

- LAL-D (lysosomale zure-lipasedeficiëntie) is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het LIPA-gen, dat codeert voor het lysosomale enzym zure lipase.
- Het ziektebeeld van LAL-D wordt gedomineerd door leverpathologie.
- De ziekte van Wolman is een zeer ernstige variant, met een perinatale of infantiele ziekte-aanvang en vroegtijdig overlijden.
- CESD is een verzamelnaam voor mildere varianten van LAL-D, met een latere ziekte-aanvang.

## Wat is lysosomale zure-lipasedeficiëntie (LAL-D)? [1](#), [3](#), [5](#), [7](#), [9](#), [10](#)

Lysosomale zure-lipasedeficiëntie (LAL-D) is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.

De ziekte wordt gekenmerkt door pathologie van vooral de lever. In het verleden werd de ernstige vorm van LAL-D aangeduid met de naam ziekte van Wolman en de mildere vormen met de naam CESD. De huidige classificatie van LAL-D is gebaseerd op die nomenclatuur.

### De ziekte van Wolman

De ziekte van Wolman is de zeer ernstige, vroeg-fatale variant van LAL-D, met een perinatale of infantiele ziekte-aanvang en primaire betrokkenheid van vooral lever, milt en bijniere. Kinderen met deze variant overlijden veelal binnen een paar maanden na ziekte-aanvang.

### Cholesterylstapelingsziekte (CESD)

CESD is een verzamelnaam voor mildere vormen van lysosomale zure-lipasedeficiëntie, met primaire betrokkenheid van vooral de lever. De leeftijd van ziekte-aanvang varieert van vroeg in de kindertijd tot op volwassen leeftijd. De klinische presentatie bestrijkt een spectrum van ernstige leverziekte resulterend in oesofagusvarices en leverfalen tot asymptomatische, langzaam progressieve leverschade resulterend in cirrose op gevorderde leeftijd.

### De oorzaak van LAL-D [2](#), [9](#), [10](#)

De ziekte van Wolman en CESD worden beide veroorzaakt door mutaties in het LIPA-gen, dat codeert voor het lysosomale enzym zure lipase. Dit enzym speelt een essentiële rol in de hydrolase van zowel triglyceriden als veresterd cholesterol.

# Het mechanisme van LAL-D <sup>2</sup>

LIPA-genmutaties leiden tot een totale respectievelijk partiële deficiëntie van het enzym zure lipase (LAL). Als gevolg van deze deficiëntie ontstaat stapeling van ongehydrolyseerde cholesterylesters en, in mindere mate, triglyceriden in diverse celtypen in het hele lichaam maar met name in hepatocyten en cellen van het mononucleaire fagocytensysteem. Dit resulteert in microvesiculaire hepatische steatose en uiteindelijk fibrose.

Stapeling van lipiden in lysosomen is via een nog onverklaard mechanisme een inflammatoire trigger voor fibrogenese en daaropvolgende ontwikkeling van cirrose.

Lipideninclusies zijn ook waargenomen in andere celtypen, zoals bijvoorbeeld de epitheelcellen van de gal en in endotheelcellen. Dit laatste zou een rol kunnen spelen in de pathogenese van atherosclerose.

## Symptomen van LAL-D <sup>1, 3, 4, 5, 7, 8</sup>

### Klinische presentatie

#### De ziekte van Wolman

De ziekte van Wolman presenteert zich soms al in utero, maar meestal in de eerste weken na de geboorte. De eerste symptomen zijn abdominale distensie, forse hepatosplenomegalie en soms ascites. In veel gevallen zijn de bijnieren vergroot en gecalcificeerd.

Klinische verschijnselen die kinderen met de ziekte van Wolman vertonen zijn onder andere braken, steatorroe (vetdiarree) en koorts, groeiachterstand en progressieve psychomotorische regressie (meestal zonder neurologische verschijnselen).

In de loop van het ziekteproces ontstaat ernstige anemie en/of trombocytopenie. Lipide-afzetting in het gastro-intestinale kanaal leidt tot malabsorptie en een toestand van ondervoeding met verlies van spierweefsel.

Baby's met de ziekte van Wolman ontwikkelen in korte tijd leverfibrose en -cirrose als gevolg van snel progressieve stapeling van cholesterylesters en triglyceriden in de lever. Bij laboratoriumonderzoek zijn in de meeste gevallen de ALT- en AST-waarden verhoogd. Naast andere indicatoren van progressieve leverschade is er bij sommige patiëntjes in de loop van de tijd een progressieve stijging van de serum transaminaseconcentraties.

Totaalcholesterolwaarden zijn vaak normaal; triglyceridenconcentraties zijn veelal verhoogd en HDL-concentraties verlaagd.

De prognose is infaust: kinderen met de ziekte van Wolman overlijden vaak binnen een paar maanden na ziekte-aanvang als gevolg van malnutritie, leverfalen en adrenale insufficiëntie.

#### Cholesterylstapelingsziekte (CESD)

De leeftijd waarop CESD klinisch manifest wordt varieert van vroeg in de kindertijd tot op volwassen leeftijd. De mate van residuale enzymactiviteit heeft geen voorspellende waarde voor wat betreft het beloop van de ziekte: in vergelijking met de ziekte van Wolman zijn de verschillen in ziektepresentatie groot, ook onder patiënten met een vergelijkbare residuale enzymactiviteit. Dat

zou erop kunnen wijzen dat ook exogene factoren een rol spelen in de ziekteprogressie.

CESD presenteert zich bij zowel kinderen als volwassenen over het algemeen met hepatomegalie (soms ook splenomegalie), dyslipidemie en verhoogde transaminasewaarden. Het lipidenprofiel is niet te onderscheiden van dat bij andere, frequenter voorkomende erfelijke hypercholesterolemieën, wat een verklaring zou kunnen zijn voor het feit dat CESD een ondergediagnosticeerde aandoening is.

Het klinisch beloop varieert van ernstige leverziekte resulterend in oesofagusvarices en leverfalen tot asymptomatische, langzaam progressieve leverschade resulterend in cirrose op gevorderde leeftijd.

De aanwezige dyslipidemie kan leiden tot atherosclerose en cardiovasculaire aandoeningen; zo is bijvoorbeeld bij een 9-jarig CESD-patiëntje atherosclerotische plaque in de aorta aangetroffen.

In een aantal studies is aangetoond dat een versterkte expressie van LIPA in monocyten een risicofactor voor coronaire hartziekte is.

De voor de ziekte van Wolman kenmerkende symptomen als steatorroe en braken worden minder vaak gezien bij CESD, en calcificatie van de bijnieren en anemie zelden.

## Symptomen op een rij

### Gastro-intestinaal

- [hepatomegalie \(Wolman, CESD\)](#)
- [splenomegalie \(Wolman, CESD soms\)](#)
- [ascites \(Wolman\)](#)
- [braken \(Wolman, CESD soms\)](#)
- [diarree \(Wolman, CESD soms\)](#)

### Hematologisch

- [anemie \(Wolman\)](#)
- [trombocytopenie \(Wolman\)](#)
- [hyperlipidemie \(triglyceriden, Wolman; hypercholesterolemie, CESD\)](#)

### Neurologisch

- [psychomotorische regressie \(Wolman\)](#)

## Diagnostiek van LAL-D <sup>2, 4, 8</sup>

Het weinig specifieke karakter van de klinische (en biochemische) presentatie en de overlap daarvan met andere, minder zeldzame aandoeningen maakt LAL-D tot een ondergediagnosticeerde aandoening.

De volgende verschijnselen zouden een aanwijzing kunnen zijn voor de aanwezigheid van LAL-D:

- NAFLD (niet-alcoholische leververvetting) bij een slank individu, microvesiculaire steatose
- hepatosplenomegalie zonder hematologische oorzaak
- gevorderde leverziekte en cryptogene cirrose op jonge leeftijd

- (onverklaarde) atherogene dyslipidemie en atherosclerotische pathologie

## **Enzymdiagnostiek**

Biochemische diagnostiek kan door middel van bepaling van de zure lipase-activiteit in leukocyten.

## **DNA-analyse**

Informatie over de mutatie in het LIPA-gen die bij een individu LAL-D veroorzaakt is onder andere van belang voor prognostisch familieonderzoek. Mede om die reden zal, als de ziekte is vastgesteld aan de hand van enzymdiagnostiek, in de meeste gevallen ook een DNA-analyse worden verricht.

## **Prenatale diagnostiek**

Bij het ongeboren kind kan prenatale enzymdiagnostiek in chorionweefsel of gekweekte amniocyten plaatsvinden door middel van chorionvillusbioptie (vlokkentest) en amniocentese (vruchtwaterpunctie).

Voor het kunnen verrichten van prenatale DNA-diagnostiek moeten in principe de in de desbetreffende familie voorkomende DNA-mutaties in het LIPA-gen bekend zijn.

# **Behandeling van LAL-D**

## **Enzymvervangende therapie**

Voor LAL-D is behandeling mogelijk waarbij het enzymtekort wordt gecompenseerd met intraveneus toegediend recombinant enzym (ERT).

## **Stamceltransplantatie**

Hematopoiëtische stamceltransplantatie is een behandelmethode waarbij de patiënt enzymatisch gezonde stamcellen uit het beenmerg of de navelstreng van een donor krijgt om zo het enzymtekort op te heffen.

Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten

ROTTERDAM

[010 704 4840](tel:0107044840)

[Bezoek website](#)

Sphinx - Het Amsterdam Lysosoom Centrum

AMSTERDAM

[020 566 6071](tel:0205666071)

[Bezoek website](#)

## **Nascholingen**

Bekijk [hier](#) het huidige aanbod e-learnings, web-tv's en andere scholingsmogelijkheden om uw

kennis te verrijken op het gebied van lysosomale stapelingsziekten.

## Nuttige links

- <https://www6.erasmusmc.nl/lysosomale-en-metaboleziekten>

## Bronnen

1. Hoffman EP, Barr ML, Giovanni MA, Murray MF. Lysosomal Acid Lipase Deficiency. GeneReviews®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305870>
2. Strebinger G, Müller E, Feldman A, Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency - early diagnosis is the key. Hepat Med. 2019;11:79-88. Published 2019 May 23. doi:10.2147/HMER.S201630. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6536894/>
3. Jones SA et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. Genetics in Medicine, Volume 18, Number 5, May 2016.
4. Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, Jones S, Ćorić M, Calandra S, Hamilton J, Eagleton T, Ros E. Lysosomal acid lipase deficiency - an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. Atherosclerosis. 2014 Jul;235(1):21-30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24792990>
5. Tylki-Szymańska A, Jurecka A. Lysosomal acid lipase deficiency: wolman disease and cholesteryl ester storage disease. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). 2014;35(1):99-106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24798600>
6. Sen D, Satija L, Saxena S, Rastogi V, Singh M. A rare constellation of imaging findings in Wolman disease. Med J Armed Forces India. 2015 Dec;71(Suppl 2):S448-51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26843764>
7. Grabowski GA; Du H, Charnas L. Lysosomal Acid Lipase Deficiencies: The Wolman Disease/Cholesteryl Ester Storage Disease Spectrum. OMMBID Ch142.
8. Bernstein DL, Hůlkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an undiagnosed disease. Journal of Hepatology 2013, Volume 58, Issue 6, Pages 1230-1243.
9. <https://omim.org/entry/278000>
10. <https://www.orpha.net>