



Defizienz der lysosomalen sauren Lipase (LAL D) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland

Ziele:

Ermittlung der Inzidenz und Erfassung der klinischen Manifestation neu diagnostizierter Patienten mit einer Defizienz der lysosomalen sauren Lipase in Deutschland

Studienleitung:

Prof. Dr. Patrick Gerner, Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Mathildenstraße 1, 79106 Freiburg
Tel.: 0761 – 270-43220, Fax: 0761 – 270-43101, patrick.gerner@uniklinik-freiburg.de

Studiendauer: 3 Jahre, Beginn: 09/2016

Hintergrund:

Die Defizienz der lysosomalen sauren Lipase (englisch Lysosomal Acid Lipase Deficiency, LAL D) ist eine progressive, oft tödlich verlaufende multisystemische lysosomale Speichererkrankung (1,2). Der lysosomale Abbau von Cholestrinestern und Triglyceriden ist schwer gestört oder vollständig unterbrochen. In der Leber führt die Speicherung von verestertem Cholesterin und Triglyceriden zu einer ausgeprägten Steatose, Fibrose und Zirrhose. Auch Milz, Darm, das Herz-Kreislauf-System oder Knochenmark können betroffen sein. Die infantile und im Spontanverlauf immer tödlich endende Form wurde früher als Morbus Wolman bezeichnet. Häufiger verläuft die Erkrankung jedoch klinisch wenig apparent und wird erst durch eine Gedeihstörung oder organbezogene Komplikationen wie Leberfibrose, Leberzirrhose, oder kardiovaskuläre Komplikationen wie frühzeitig schwere Atherosklerose auffällig. Der Ursprung von LAL D liegt in Mutationen im LIPA Gen. Der Vererbungsmodus ist autosomal rezessiv. Die Prävalenz der Erkrankung ist unklar, sie wird zwischen 1:140.000 bis 1:300.000 angenommen (3,4). Da die Erkrankung in weiten Kreisen wenig bekannt ist besteht möglicherweise eine hohe Dunkelziffer. Dies ist um so bedeutsamer, als sich die Erkrankung durch eine in diesem Jahr zugelassene Enzymersatztherapie mittels Sebelipase alpha effektiv therapieren lässt (5,6).

Ein Defekt der sauren Lipase (LAL D) kann aus einer Trockenblutkarte nachgewiesen werden (s. Logistik - kostenfreies Angebot).

Fragestellungen:

1. Inzidenz der Lysosomalen Sauren Lipase Defizienz in Deutschland
2. Klinik und Manifestationszeitpunkt

Indikation zur Untersuchung:

- Erhöhte Transaminasen unklarer Genese
- Unklare Hepatopathie
- Steatosis hepatis unklarer Genese
- Dyslipidämie mit erhöhtem Gesamtcholesterin, erhöhtem LDL und/oder HDL-Erniedrigung
- Gedeihstörung unklarer Genese in Verbindung mit Durchfall und Malabsorption

Falldefinition:

Zu melden ist jedes Kind mit enzymatisch oder genetisch nachgewiesener Diagnose eines Defektes der lysosomalen sauren Lipase.

Logistik:

Bitte melden Sie jeden Erkrankungsfall an die ESPED-Zentrale, von der Sie dann einen kurzen Fragebogen mit den wichtigsten klinischen Daten erhalten. Senden Sie den ausgefüllten Erhebungsbogen bitte zeitnah an die ESPED-Geschäftsstelle zurück.

Ein **kostenfreier Nachweis aus der Trockenblutkarte** wird angeboten:

Universitätskinderklinik Freiburg, Stoffwechsellabor, z.Hd. Dr. Anne Horn/Dr. Henk Blom, Mathildenstraße 1, 79106 Freiburg

Literatur:

1. Du H, Sheriff S, Bezerra J, Leonova T, Grabowski GA. Molecular and enzymatic analyses of lysosomal acid lipase in cholesteryl ester storage disease. *Mol Genet Metab.* 1998 64:126-34.
2. Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, Eckert S, Banikazemi M, Bialer M, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med.* 2015 27. doi: 10.1038/gim.2015.108. [Epub ahead of print]
3. Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, et al. Lysosomal acid lipase deficiency-an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis.* 2014 235: 21-30.
4. Scott SA, Liu B, Nazarenko I, Martis S, Kozlitina J, Yang Y, et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology.* 2013 58:958-65.
5. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Barić I, Burrow TA, Camarena Grande C et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med.* 2015 373:1010-20.
6. 05/10/2015 Kanuma -EMA/H/C/004004 - T/0001 http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004004/WC500192715.pdf