

# Scheda informativa sul deficit di lipasi acida lisosomiale (LAL-D)

## Panoramica sulla LAL-D

Il deficit di lipasi acida lisosomiale (Lysosomal Acid Lipase Deficiency, LAL-D) è una malattia metabolica genetica, progressiva ed estremamente rara, per la quale lattanti, bambini e adulti presentano un accumulo continuo e incontrollato di esteri del colesterolo e di trigliceridi, con conseguente danno multiorganico e decesso prematuro.<sup>1</sup> I lattanti ai quali è stata diagnosticata la LAL-D manifestano una sintomatologia grave ad insorgenza precoce a un'età media di 1,1 mesi.<sup>2</sup> Nei pazienti pediatrici e adulti, l'età media di esordio corrisponde a 5,8 anni (intervallo: 0-42 anni di età), con un'età di presentazione dei pazienti affetti da LAL-D pari o inferiore a 12 anni nell'83% dei casi.<sup>1,3</sup>

## Cause

La LAL-D è causata da mutazioni genetiche che comportano una marcata diminuzione o scomparsa dell'attività enzimatica della lipasi acida lisosomiale (LAL).<sup>1</sup> L'enzima LAL è responsabile della degradazione delle particelle lipidiche. Nei pazienti affetti da LAL-D, comunque, l'insufficiente attività enzimatica della LAL può determinare un accumulo continuo e incontrollato di materiale lipidico (principalmente esteri del colesterolo e trigliceridi) nel fegato, nelle pareti dei vasi sanguigni e in altri tessuti, con conseguenti danni progressivi a livello multiorganico, tra cui fibrosi, cirrosi, insufficienza epatica, processi aterosclerotici accelerati, malattie cardiovascolari e altre conseguenze devastanti.<sup>1,4</sup>

## Mortalità e morbilità

La LAL-D è una malattia grave e potenzialmente letale associata a mortalità prematura e morbilità significativa.<sup>1</sup> Nei lattanti, la LAL-D è una malattia a rapida progressione e a mortalità imminente, caratterizzata da grave malassorbimento, disturbi della crescita, fibrosi epatica, cirrosi e insufficienza epatica.<sup>2,3</sup> L'età media dei lattanti affetti da LAL-D al decesso corrisponde a 3,7 mesi e in quasi il 100% dei lattanti ai quali è stata diagnosticata la LAL-D che presentano disturbi della crescita il decesso si verifica entro 1 anno dalla nascita.<sup>2</sup> Inoltre, la letteratura pubblicata, relativa a 135 casi di LAL-D, ha evidenziato che il 51% dei pazienti progrediva verso la fibrosi, la cirrosi o il decesso.<sup>1</sup>

## Manifestazioni sistemiche

La LAL-D compromette molteplici sistemi organici vitali, compresi il fegato, il cuore, la milza e l'apparato gastrointestinale.<sup>1</sup> Infatti, l'87% dei pazienti affetti da LAL-D presenta manifestazioni della malattia in più di un sistema organico.<sup>1</sup>

## Fegato

Interessando circa l'86% dei pazienti, le manifestazioni a carico del fegato rientrano tra i più comuni e diffusi sintomi clinici della LAL-D.<sup>1</sup> Uno studio osservazionale condotto su pazienti pediatrici e adulti affetti da LAL-D ha riscontrato che il decesso dovuto a insufficienza epatica insorgeva in pazienti di soli 7 anni di età, con il 50% dei decessi correlati al danno epatico segnalati verificatisi in pazienti di età inferiore a 21 anni.<sup>1</sup>

Le manifestazioni epatiche della LAL-D includono:

- Elevati livelli di ALT (alanina transaminasi)<sup>4</sup>
- Ingrossamento del fegato<sup>1,4</sup>
- Fibrosi e/o cirrosi<sup>4</sup>
- Disfunzione o insufficienza epatica<sup>4</sup>
- Vene anomale e ingrossate nella porzione inferiore dell'esofago<sup>1,4</sup>

### **Sistema cardiovascolare**

Complessivamente, l'87% dei pazienti affetti da LAL-D presenta manifestazioni cardiovascolari.<sup>1</sup> Aumenti dei livelli di colesterolo totale, trigliceridi e LDL-C (Low-Density Lipoprotein Cholesterol [colesterolo legato a lipoproteine a bassa densità]), nonché una diminuzione dei livelli di HDL-C (High-Density Lipoprotein Cholesterol [colesterolo legato a lipoproteine ad alta densità]), è comune nei pazienti affetti da LAL-D.<sup>4,5</sup> Le anomalie lipidiche e il rischio associato di processi aterosclerotici accelerati, ovvero l'accumulo prematuro di lipidi, colesterolo e altre sostanze all'interno e sulle pareti delle arterie, possono contribuire alla mortalità e morbilità premature nella popolazione generale di pazienti affetti da LAL-D.<sup>4</sup>

Altre manifestazioni cardiovascolari della LAL-D includono le coronaropatie (malattie delle arterie coronarie), l'infarto e l'ictus.<sup>1</sup>

### **Milza**

Nel 36% dei pazienti affetti da LAL-D si presentano manifestazioni a carico della milza, tra cui splenomegalia (ingrossamento della milza), ipersplenismo (iperattività della milza), anemia e trombocitopenia.<sup>1,6,7</sup> Un danno grave a carico della milza può richiedere l'asportazione dell'organo.<sup>8</sup>

### **Apparato gastrointestinale**

Le manifestazioni gastrointestinali della LAL-D, causate dall'accumulo di substrati lipidici nell'intestino, si presentano nel 22% dei pazienti.<sup>1</sup> Nei lattanti, i primi segni di LAL-D sono rappresentati da vomito, diarrea, malassorbimento e disturbi della crescita.<sup>1</sup> Altre manifestazioni della LAL-D a livello gastrointestinale includono dolore addominale ed epigastrico, disfunzione della cistifellea e presenza di fluido nella cavità addominale.<sup>1,4</sup>

### **Diagnosi e trattamento**

Tra i pazienti affetti da LAL-D è comune la formulazione di una diagnosi errata, che li espone a un maggiore rischio di complicanze gravi e imprevedibili.<sup>1,4</sup> La LAL-D può essere diagnosticata con un'analisi del sangue per l'enzima.<sup>4,9</sup>

È stato segnalato che le cure di supporto storiche, compresi l'impiego della terapia statinica, il trapianto di fegato e il TCSE (trapianto di cellule staminali ematopoietiche), sono generalmente inefficaci nell'arrestare la progressione della malattia nei pazienti affetti da LAL-D.<sup>1,4</sup> Non esiste alcuno studio ben controllato che abbia dimostrato la sicurezza o l'efficacia di tali approcci nel trattamento dei pazienti affetti da LAL-D.

### **Bibliografia**

1. Bernstein D.L., 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. Poster presentato al: Lysosomal Disease Network WORLD Symposium; February, 2014.
3. Burton 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
4. 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.
5. Grabowski G. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum [online]. In: Valle D., Beudet A.L., Vogelstein B., et al. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York, NY: McGraw Hill; 2012.
6. Ferry G.D., et al. Liver transplantation for cholesteryl ester storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12:376-8.
7. Rockey D.C., et al. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009;49:1017-44. doi:10.1002/hep.22742.
8. Guzzetta P.C. et al. Elective subtotal splenectomy. Indications and results in 33 patients. *Ann of Surgery.* 1990;211(1):34-42.
9. 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- doi:10.1016/j.cca.2012.03.019.