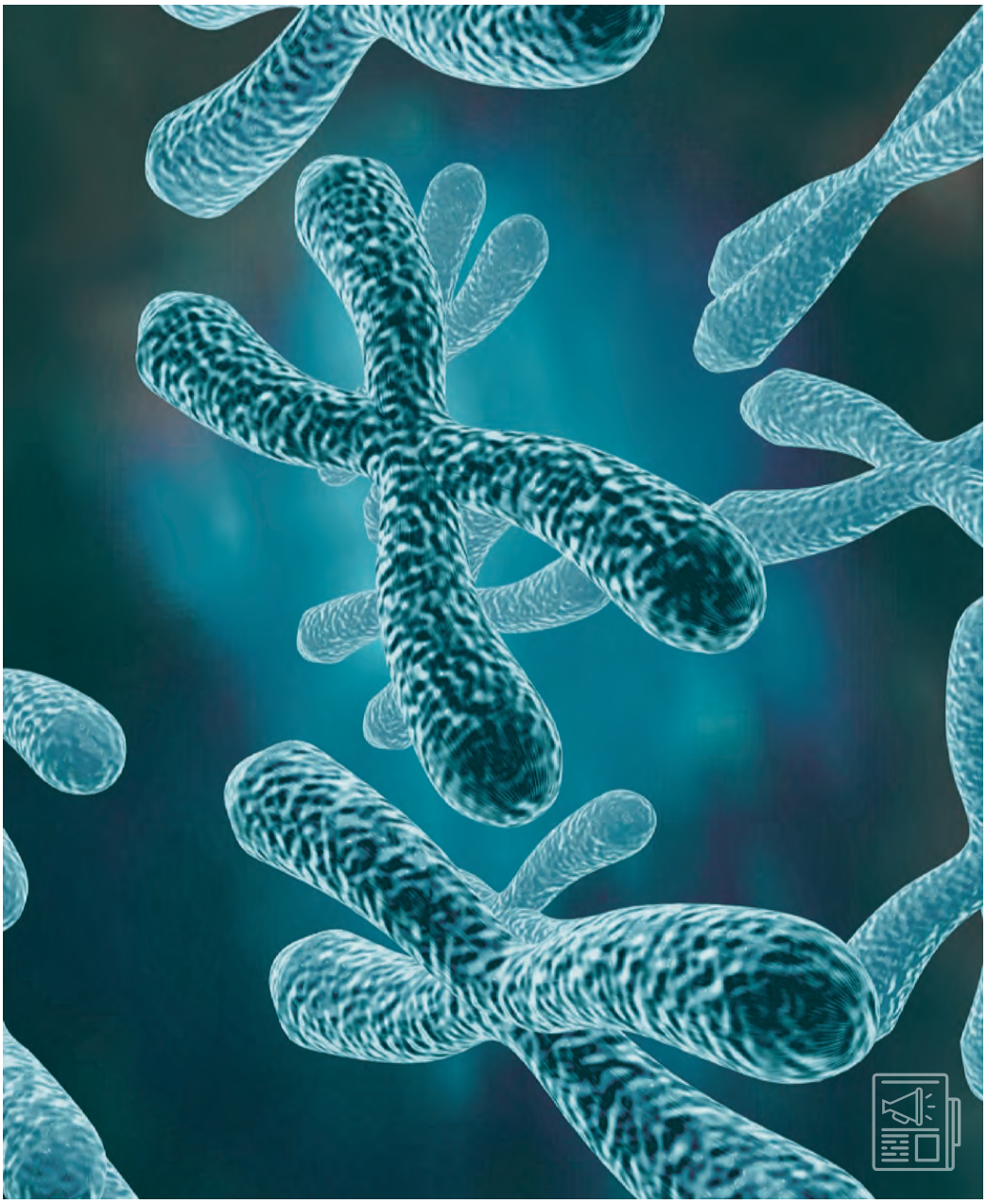


БОЛЕЗНЬ **ВОЛЬМАНА**



Автор:
Юлия Юрьевна Коталевская,
врач-генетик, заведующая консультативным отделением медико-генетического центра ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

КОГДА НЕ ХВАТАЕТ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) представляет собой лизосомную болезнь накопления – редкое наследственное заболевание, возникающее в результате дефицита фермента лизосомной кислой липазы (ЛКЛ), поражающее печень, селезенку, сосуды и другие органы.

ЛКЛ является важнейшим ферментом для гидролиза триглицеридов (ТГ) и эфиров холестерина (ЭХ), доставляемых в лизосомы. Нарушение функции ЛКЛ возникает из-за дефектов в гене LIPA, что приводит к выраженному системному накоплению метаболитов [1].

ДЛКЛ впервые был описан в 1956 году А. Абрамовым, Шорром (S. Schorr) и Вольманом (M. Wolman) у младенцев. В 1965 году Крокер (Crocker) и соавторы для описания подобных случаев впервые использовали термин «болезнь Вольмана» [2, 3]. В 1963 году был описан относительно благоприятный вариант течения ДЛКЛ – болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ). Первое клиническое наблюдение представил Фредриксон (D. Frederickon), описавший случай заболевания у 12-летнего мальчика с гепатомегалией, накоплением ЭХ в печени и гиперхолестеринемией [3].

В настоящее время ДЛКЛ является единым заболеванием и имеет обобщенное название, которое более точно подчеркивает единый патогенез. По-прежнему выделяют 2 клинических фенотипа ДЛКЛ: инфантильную форму (болезнь Вольмана) – с манифестацией в первые недели жизни, быстрым прогрессированием, приводящим к развитию печеночной недостаточности и летальному исходу в возрасте до 1 года [3], и взрослую форму (БНЭХ) – вариант заболевания, манифестирующего в детском или взрослом возрасте с проявлениями дислипидемии, раннего атеросклероза, гепатоспленомегалии с последующим фиброзом и циррозом печени [4].

ДЛКЛ наследуется по аутосомно-рецессивному типу, от родителей-носителей.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЛКЛ

Распространенность ДЛКЛ, как и многих редких заболеваний, вариабельна и различна. Считается, что частота ДЛКЛ составляет в среднем 1 случай на 40–300 тыс. живых новорожденных [5]. Частота встречаемости младенческой формы заболевания в 2–2,5 раза ниже и составляет 1 случай на 500 тыс. живых новорожденных [6, 7].

В Российской Федерации также проводились исследования по изучению частоты встречаемости ДЛКЛ, которая составила примерно 1 случай на 68–70 тыс. новорожденных [4, 8]. В России описаны единичные случаи инфантильного ДЛКЛ, поздно выявленные и закончившиеся летальными исходами [3].

ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В норме нейтральные жиры, попадая в клетку, транспортируются в лизосомы, где фермент

ЛКЛ разрушает сложные ЭХ липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ТГ до свободного холестерина и свободных жирных кислот. Сниженная или отсутствующая активность ЛКЛ приводит к накоплению в лизосомах непереработанных ЭХ и ТГ, которые являются источниками клеточных свободных жирных кислот и свободного холестерина в организме. В условиях дефицита этих веществ клетка избыточно синтезирует рецепторы к ЛПНП на клеточных мембранах и, как следствие, усиливается захват холестерина и его дальнейшее накопление [3, 9, 10]. Параллельно с этим по принципу обратной связи ингибируется 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А (ГМГ-КоА) редуктаза, что приводит к повышению синтеза холестерина, так же как и к избыточному синтезу аполипопротеина В (апоВ), приводя к дислипидемии. А так как печень играет основную роль в метаболизме липидов, то накопление холестерина и его метаболитов в гепатоцитах способствует увеличению ее размеров [11, 12]. Спленомегалия также связана с накоплением ЭХ и ТГ в клетках, но может быть проявлением портальной гипертензии при развитии цирроза печени.

Причиной нарушения функции ЛКЛ являются мутации в гене LIPA, при этом тяжесть проявлений заболевания зависит от того, сколько функционального фермента доступно. При полной потере активности ЛКЛ развивается инфантильная форма ДЛКЛ, взрослая форма ДЛКЛ развивается у людей с некоторой остаточной активностью фермента, которая обычно определяет степень тяжести клинической картины у пациента.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Дефицит лизосомной кислой липазы имеет различные фенотипы, варьирует от быстропрогрессирующей летальной инфантильной формы до взрослой формы с тяжелыми детскими вариантами с серьезными осложнениями, например циррозом печени и печеночной недостаточностью в подростковом возрасте, или до субклинических, мягких форм, проявляющихся в более старшем возрасте.

Инфантильная форма (болезнь Вольмана) характеризуется мальабсорбцией с началом в младенчестве, которая приводит к задержке физического развития (вплоть до кахексии), гепатомегалии и прогрессирующему нарушению функции печени (вплоть до печеночной недостаточности), а также кальцинозу надпочечников, вызывая недостаточность коры надпочечников. При отсутствии успешного лечения с помощью трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) дети с классической инфантильной формой не доживают до одного года [3, 4].

Взрослая форма (БНЭХ) может проявляться в раннем детстве схоже с клиническими проявлениями при болезни Вольмана или позже, медиана появления первых клинических симптомов заболевания составляет 5 лет, но возможна манифестация и во взрослом возрасте [4]. ДЛКЛ является мультисистемным заболеванием, симптомы могут быть обусловлены поражением различных органов. Основными органами-мишенями являются печень, селезенка, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), почки, сосуды [13].

Гепатомегалию имеют 99% пациентов с ДЛКЛ, в основном за счет увеличения правой доли печени, обусловленного накоплением ЭХ [13]. По мере прогрессирования заболевания формируются фиброз и цирроз печени с развитием печеночной недостаточности.

Спленомегалия встречается у 74% пациентов с ДЛКЛ и связана с отложением в макрофагах ЭХ, кроме того, формирование портальной гипертензии на фоне прогрессирующего цирроза печени сопровождается нарастанием явлений вторичного гиперспленизма [13].

Гиперхолестеринемия определяется у 81% пациентов с БНЭХ, при этом у всех пациентов отмечается увеличение концентрации холестерина ЛПНП. Для пациентов с ДЛКЛ характерна дислипидемия IIb типа, проявляющаяся повышением в сыворотке крови уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и ТГ при нормальном или низком уровне холестерина ЛПВП (липопротеинов высокой плотности), что может приводить к быстрому развитию атеросклероза. При анализе аполипопротеинограммы у большинства пациентов выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП – апоВ [4].

Синдром цитолиза – повышение уровня трансаминаз – является наиболее частым биохимическим проявлением ДЛКЛ, наблюдается практически у всех пациентов и часто служит одним из первых проявлений заболевания. Активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови варьирует от 2–5 норм до превышения данных показателей в 10–20 раз [12].

Примерно у каждого пятого больного отмечается нарушение функции ЖКТ, проявляющееся синдромом мальабсорбции, метеоризмом, периодической болью в животе, стеатореей. Кроме того, синдром мальабсорбции приводит к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов, а недостаточность питания может приводить к замедлению темпов роста, снижению весоростовых показателей [12].

Сердечно-сосудистые проявления, такие как раннее прогрессирование атеросклероза и процессы кальцификации, встречаются практически у 90% пациентов с ДЛКЛ и требуют особого внимания ввиду чаще всего бессимптомного начала и катастрофических последствий, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда и инсульт в молодом и даже детском возрасте.

Описанные клинико-лабораторные и инструментальные показатели ДЛКЛ носят, с одной стороны, относительную неспецифичность и отдельно встречаются в практике любого врача, с другой стороны, комбинация этих проявлений не всегда очевидна в отношении орфанного заболевания. Важным является заподозрить заболевание на раннем этапе для эффективности последующего лечения.

КАК ЗАПОДОЗРИТЬ ДЛКЛ?

Основные признаки:

- синдром цитолиза;
- дислипидемия IIb типа;
- гепатомегалия;
- стеатоз печени;
- спленомегалия.

Комбинация указанных показателей, а также их сочетание с молодым возрастом в отсутствие анамнеза хронической алкогольной интоксикации и при неотягощенной родословной, требует проведения обследования пациента на ДЛКЛ.

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Диагностика ДЛКЛ основана на комплексе исследований. На первом этапе определяют биохимические показатели, исследуют липидный профиль и проводят инструментальное обследование пациента: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эластографию (эластометрию) печени, электрокардиографию, эхокардиографию, доплерографию сосудов головы и шеи, при наличии признаков портальной гипертензии – эзофагогастродуоденоскопию.

В случае обнаружения симптомов, характерных для ДЛКЛ, рекомендуется провести анализ активности фермента ЛКЛ в сухом пятне крови, который считается «золотым стандартом» диагностики этого заболевания [4]. Для проведения исследования у пациента берут образец крови, это может быть как капиллярная, так и венозная кровь, взятая на специальный бланк-фильтр. Такой способ позволяет легко и безопасно транспортировать образец в лабораторию из любого региона России.

При снижении активности ЛКЛ проводится молекулярно-генетическое исследование с целью поиска генетических вариантов в гене LIPA.

В случае подтверждения диагноза у пациента особое внимание следует уделить медико-генетическому консультированию и анализу генеалогических данных для организации проведения скрининга среди членов его семьи.

ЛЕЧЕНИЕ ДЛКЛ

В лечении ДЛКЛ используют ферментозаместительную терапию (ФЗТ), которая должна сочетаться с симптоматическим лечением. ФЗТ проводится препаратом рекомбинантной лизосомной кислой липазы – себелипаза альфа, которая способствует повышению уровня ферментативной активности, улучшает гидролиз накопленных ЭХ и значительно снижает их дальнейшее накопление [14]. Применение ФЗТ показывает свою эффективность как при инфантильной, так и при взрослой форме ДЛКЛ и зависит от возраста манифестации, возраста начала терапии, а также выраженности клинических и лабораторных проявлений.

Симптоматическая терапия включает диетотерапию с низким содержанием холестерина и жиров, витаминотерапию, требующуюся при синдроме мальабсорбции, а также возможное применение лекарственных препаратов, снижающих уровень холестерина в крови, особенно с учетом высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений или неблагоприятных исходов, в том числе и в молодом возрасте [4, 14].

В целом для лечения ДЛКЛ необходим мультидисциплинарный подход, который должен включать участие врачей разных специальностей, а своевременно начатое лечение позволяет уменьшить риски развития осложнений и взять заболевание под контроль.

БОЛЕЗНЬ ВОЛЬМАНА

1. Valayannopoulos V, Mengel E, Brassier A, Grabowski G. Lysosomal acid lipase deficiency: Expanding differential diagnosis. Mol Genet Metab. 2017 Jan-Feb;120(1–2):62–66. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.002
2. Pericleous M, Kelly C, Wang T, Livingstone C, Ala A. Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Sep;2(9):670–679. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30052–3
3. Дегтярева А. В., Пучкова А. А., Жданова С. И., Дегтярев Д. Н. Болезнь Вольмана – тяжелая младенческая форма дефицита лизосомной кислой липазы. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019;7(2):42–51. https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-12003
4. Анисимова И. В., Албегова М. Б., Багаева М. Э. и др. Клинические рекомендации по ведению детей с дефицитом лизосомной кислой липазы. Педиатрическая фармакология. 2023;20(4):337–354. https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2602
5. Grabowski GA, Du H, Charnas L. Lysosomal Acid Lipase Deficiencies: The Wolman Disease/Cholesteryl Ester Storage Disease Spectrum // The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 2014.
6. Santos Silva E, Klaudel-Dreszler M, Bakuła A, et al. Early onset lysosomal acid lipase deficiency presenting as secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: Two infants treated with sebelipase alfa. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2018 Oct;42(5): e77–e82. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.03.012
7. Sadhukhan M, Saha A, Vara R, Bhaduri B. Infant case of lysosomal acid lipase deficiency: Wolman's disease. BMJ Case Rep. 2014 May 15;2014: bcr2013202652. https://doi.org/10.1136/bcr-2013-202652
8. Федяков М. А., Барбитов Ю. А., Серебрякова Е. А. и др. Исследование частоты распространения дефицита лизосомной кислой липазы в российской популяции. Педиатрическая фармакология. 2018;15(2):184–185. https://doi.org/10.15690/pf.v15i2.1876
9. Goldstein JL, Dana SE, Faust JR, Beaudet AL, Brown MS. Role of lysosomal acid lipase in the metabolism of plasma low density lipoprotein. Observations in cultured fibroblasts from a patient with cholesteryl ester storage disease. J Biol Chem. 1975 Nov 10;250(21):8487–8495.
10. Pritchard AB, Strong A, Ficicioglu C. Persistent dyslipidemia in treatment of lysosomal acid lipase deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2020 Feb 24;15(1):58. https://doi.org/10.1186/s13023-020-1328-6
11. Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, et al. Lysosomal acid lipase deficiency – An underrecognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. Atherosclerosis. 2014 Jul;235(1):21–30. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003
12. Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. J Hepatol. 2013 Jun;58(6):1230–1243. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.014
13. Decarlis S, Agostoni C, Ferrante F, Scarlino S, Riva E, Giovannini M. Combined hyperlipidaemia as a presenting sign of cholesteryl ester storage disease. J Inherit Metab Dis. 2009 Dec;32 Suppl 1: S11–13. https://doi.org/10.1007/s10545-008-1027-2
14. Malinová V, Balwani M, Sharma R, et al. Sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency: 5-year treatment experience from a phase 2 open-label extension study. Liver Int. 2020 Sep;40(9):2203–2214. https://doi.org/10.1111/liv.14603