



Оригинальные статьи original articles



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-221-1-120-125>

Дефицит лизосомной кислой липазы: особенности манифестации у пациентов Московской области

Бевз А.С.¹, Бокова Т.А.^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», (ул. Щепкина, д. 61/2, г. Москва, 129110, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)

Для цитирования: Бевз А.С., Бокова Т.А. Дефицит лизосомной кислой липазы: особенности манифестации у пациентов Московской области. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;221(1): 120–125. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-120-125

✉ Для переписки:

Бокова Татьяна

Алексеевна

bta2304@mail.ru

Бевз Анна Сергеевна, младший научный сотрудник отделения педиатрии

Научный руководитель:

Бокова Татьяна Алексеевна, д.м.н., доцент, руководитель отделения педиатрии; профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей

Резюме

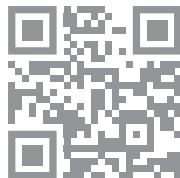
Дефицит лизосомной кислой липазы — редкое, хроническое, прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит дефект гена LIPA, кодирующего лизосомную кислотую липазу. Ранняя диагностика затруднена ввиду разнообразия клинической картины.

Цель. Оценить ранние клинические и лабораторные симптомы ДЛКЛ, сроки манифестации и установления диагноза у пациентов Московской области.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинской документации 6 пациентов с диагнозом «Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь накопления эфиров холестерина», подтвержденным результатами энзимодиагностики и ДНК-диагностики, зарегистрированных в МО: 5 детей в возрасте от 2 до 16 лет, один пациент в возрасте 19 лет. Мальчиков — 3, девочек — 3.

Результаты. У 3 пациентов (50%) первые симптомы заболевания выявлялись в возрасте до 1 года, у двух детей (33%) — от 1 до 2 лет, у одного ребёнка — в возрасте 5 лет. Наиболее частым ранним клиническим симптомом были синдром цитолиза и ГСМ, реже — диспепсические проявления (метеоризм, диарея). Средний возраст дебюта заболевания — 1,5 года. Длительность наблюдения пациентов составила от 1 года до 14 лет. В среднем продолжительность диагностического поиска составила 6,75 лет, а средний возраст постановки диагноза — 8,25 лет. У всех пациентов на момент подтверждения диагноза выявлялись признаки гепато- и спленомегалии, диффузные изменения паренхимы печени, повышение уровня сывороточных трансаминаз, гиперхолестеринемия, повышение ЛПНП и снижение ЛПВП. Превышение показателей АЛТ до 2 норм диагностировано у одного ребенка (17%), от 2 до 3 норм — у 3 детей (50%), от 3 до 5 норм — у 2 детей (33%). АСТ менее 2 норм — у 2 детей (33%), от 2 до 3 норм — у 3 (50%), у 1 ребенка — 5–6 норм (17%). У абсолютного большинства пациентов (83%) выявлены мутации с894G>A в гене LIPA в гомозиготном состоянии.

EDN: PDXLMH



Заключение. ДЛКЛ — редкое заболевание, диагностика которого затруднена в связи с частым бессимптомным течением или неспецифической клиникой. У большинства детей заболевание манифестирует в раннем возрасте (до 3–5 лет), а наиболее частыми симптомами являются повышение печеночных трансаминаз и гепатоспленомегалия. Активность АЛТ и АСТ, как правило, не превышает 2–3 норм. Характерные для ДЛКЛ признаки выявляются случайно при обследовании по поводу других заболеваний. В связи с неспецифичностью клинической симптоматики длительность постановки диагноза варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет. Основным современным методом диагностики ДЛКЛ является энзимодиагностика и ДНК-диагностика. При наличии у ребенка гепатолиенального синдрома, стойкого повышения маркеров цитолиза и дислипидемии следует проявлять настороженность и своевременно проводить необходимые диагностические обследования для исключения ДЛКЛ.

Ключевые слова: лизосомная кислая липаза, болезнь накопления эфиров холестерина, Московская область, гепатоспленомегалия, дислипидемия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-221-1-120-125>

Lysosomal acid lipase deficiency: features of manifestation in patients of the Moscow region

A.S. Bevz¹, T.A. Bokova^{1,2}

¹ Moscow Regional research clinical institute n. a. M. F. Vladimirovskiy, (61/2, Shepkina str., Moscow, 129110, Russia)

² Pirogov Russian National Research Medical University, (1, Ostrovitianova str. Moscow, 117997, Russia)

For citation: Bevz A.S., Bokova T.A. Lysosomal acid lipase deficiency: features of manifestation in patients of the Moscow region. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;221(1): 120–125. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-120-125

✉ **Corresponding author:**

Tatyana A. Bokova
bta2304@mail.ru

Anna S. Bevz, Junior researcher of the Department of Pediatrics; ORCID: 0000-0002-4954-4872

Scientific supervisor

Tatyana A. Bokova, PhD, MD, Leading researcher, Head of the Pediatric Department; Professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases; ORCID: 0000-0001-6428-7424

Summary

Lysosomal acid lipase deficiency (LALD) is a rare, chronic, progressive disease based on a defect in the LIPA gene encoding lysosomal acid lipase, early diagnosis of which may be difficult due to the diversity of the clinical picture.

The purpose of the study. To evaluate the early clinical and laboratory symptoms of LALD, the timing of manifestation and diagnosis in patients of the Moscow region.

Materials and methods. The analysis of the medical documentation of 6 patients with a confirmed diagnosis of lysosomal acid lipase deficiency by the results of enzyme diagnostics and DNA-diagnostics registered in the Moscow region: 5 children aged 2 to 16 years, one patient aged 19 years. Boys — 3, girls — 3.

Results. In 3 patients (50%), the first symptoms of the disease were detected before the age of 1 year, in two children (33%) — from 1 to 2 years, in one child — at the age of 5 years. The most common early clinical symptom was cytotoxic syndrome and hepatosplenomegaly, less often dyspeptic manifestations (flatulence, diarrhea). The average age of onset of the disease is 1.5 years. The duration of follow-up ranged from 1 year to 14 years. On average, the duration of the diagnostic search was 6.75 years, and the average age of diagnosis was 8.25 years. At the time of diagnosis confirmation, all patients showed signs of hepatosplenomegaly, diffuse changes in liver parenchyma, increased serum transaminases, hypercholesterolemia, increased LDL and decreased HDL. Excess of ALT values up to 2 norms was diagnosed in one child (17%), from 2 to 3 norms — in 3 children (50%), from 3 to 5 norms — in 2 children (33%). AST is less than 2 norms — in 2 children (33%), from 2 to 3 norms — in 3 (50%), in 1 child — 5–6 norms (17%). The absolute majority of patients (83%) had c894G>A mutations in the LIPA gene in a homozygous state.

Conclusion. LALD is a rare disease, the diagnosis of which is difficult due to the frequent asymptomatic course or non-specific clinic. In most children, the disease manifests at an early age (up to 3–5 years), and the most common symptoms are increased liver transaminases and hepatosplenomegaly. ALT and AST activity, as a rule, does not exceed 2–3 norms. The signs characteristic of DL are detected randomly during examination for other diseases. Due to the non-specificity of clinical symptoms, the duration of diagnosis varies from several months to several years. The main modern method of diagnosing LALD is enzyme diagnostics and DNA diagnostics. If a child has hepatolienal syndrome, a persistent increase in markers of cytolysis and dyslipidemia, caution should be exercised and the necessary diagnostic examinations should be carried out in a timely manner to exclude LALD.

Keywords: Lysosomal acid lipase deficiency, cholesterol ester accumulation disease, Moscow region, hepatomegaly, splenomegaly, hepatosplenomegaly, dyslipidemia, lysosomal acid lipase

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) (клинические фенотипы: болезнь Вольмана и болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ) (Код МКБ-10: E75.5. Другие нарушения накопления липидов) — редкое, хроническое, прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит дефект гена LIPA, кодирующего лизосомную кислую липазу (ЛКЛ), что приводит к накоплению сложных эфиров холестерина и триглицеридов в различных органах и тканях. Распространённость ДЛКЛ по мировым данным — от 1:40 000 до 1:300 000, при этом ожидаемая частота встречаемости в России — 1:100 000. Тип наследования — аутосомно-рецессивный [1, 2].

Лизосомная кислая липаза (ЛКЛ) — фермент, который обеспечивает гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов (ТГ), что имеет важное значение для нормального функционирования различных функций клеток [3]. При наличии мутации в гене LIPA, ответственного за синтез ЛКЛ, отмечается выраженное снижение активности фермента, что приводит к нарушению метаболизма эфиров холестерина и ТГ, их прогрессирующему накоплению в клетках и повреждению различных органов.

Клинические проявления заболевания разнообразны. При инфантильной форме ДЛКЛ (болезнь Вольмана) преобладающими клиническими признаками являются ранняя задержка роста и веса, тяжелое поражение печени вплоть до развития терминальной стадии печеночной недостаточности, кальцификация и увеличение надпочечников, синдром мальабсорбции, диарея, персистирующая рвота. Обычно симптомы заболевания проявляются уже в первые 2–3 месяца жизни. Эта форма заболевания характеризуется тяжелым, быстро прогрессирующим течением, приводящим к преждевременной смерти обычно уже на первом году жизни.

Болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ) чаще протекает более благоприятно и даже может являться диагностической находкой при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости и биохимического анализа крови при диспансеризации. Наиболее частыми симптомами при данной форме заболевания являются: гепатоспленомегалия (ГСМ), диффузные

изменения паренхимы печени, повышение уровня маркеров цитолиза — аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), изменение липидограммы — повышение уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а у части пациентов и триглицеридов (ТГ), снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови. У каждого пятого больного отмечаются нарушения функции ЖКТ в виде диареи, метеоризма, боли в животе. Несмотря на частое бессимптомное течение, у большинства больных уже в молодом возрасте выявляются признаки атеросклероза с ранними сосудистыми осложнениями (инфаркт миокарда, инсульт и пр.), развивается фиброз и/или цирроз печени, что может потребовать её трансплантации.

Ранняя диагностика ДЛКЛ ввиду разнообразия клинической картины может быть затруднена, однако на сегодняшний день существует современный и высокоинформативный тест, позволяющий подтвердить или исключить это заболевание — определение активности фермента ЛКЛ в пятнах высушенной крови. При выявлении снижения активности фермента (менее 10%) проводится дополнительное молекулярно-генетическое исследование и поиск мутаций в гене LIPA. Для лечения пациентов с ДЛКЛ разработана патогенетическая терапия — пожизненная ферментозаместительная терапия (ФЗТ) препаратом рекомбинантной лизосомной кислой липазой — себелипазой альфа. Препарат вводится внутривенно капельно в дозировке 1 мг/кг (по показаниям доза может увеличиваться 3 мг/кг) один раз в две недели.

Следует отметить, что в связи со схожестью клинических симптомов ДЛКЛ с заболеваниями печени инфекционного и неинфекционного генеза, наследственными гиперхолестеринемиями, рядом других орфанных заболеваний (болезнь Гоше, болезнь Нимана-Пика, болезнь Фабера и пр.), заболеваниями желудочно-кишечного тракта (целиакия, различные ферментопатии и пр.) верификация диагноза часто задерживается на годы.

Цель исследования. Оценить ранние клинические и лабораторные симптомы ДЛКЛ, сроки манифестации и установления диагноза у пациентов Московской области (МО).

Материалы и методы

Проведен анализ медицинской документации 6 пациентов с ДЛКЛ, зарегистрированных в МО: 5 детей в возрасте от 2 до 16 лет, один пациент в возрасте 19 лет. Мальчиков — 3, девочек — 3. Среди пациентов — два брата-близнеца и две родные сестры. У всех пациентов диагноз «ДЛКЛ.

Болезнь накопления эфиров холестерина» подтвержден результатами энзимодиагностики и ДНК-диагностики. Статистический анализ проводился с помощью программы Microsoft Office Excel 2016. Количественные данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25%; 75%]).

Результаты

В результате анализа анамнестических данных установлено, что ante- и перинатальный анамнез был отягощен у 3 детей (50%): два брата-близнеца родились от близкородственного брака с признаками недоншенности, ещё один ребенок — от преждевременных родов с признаками внутриутробной гипоксии. Затянувшаяся желтуха в раннем постнатальном периоде отмечалась у одного ребенка (17%).

Средний возраст появления первых симптомов составил 1,5 года (0,8 [0,525; 1,375] лет). Первые симптомы заболевания в возрасте до 1 года выявлялись у 3 пациентов (50%): у двух детей (братья-близнецы) — в виде диареи и неоформленного стула до 2–4 раз в сутки (дети наблюдались с 6 месяцев с диагнозом функциональные нарушения ЖКТ); у одного ребенка — в виде повышения уровня АЛТ и АСТ (проходил обследование по поводу рецидивирующей токсикодермии). В возрасте от 1 до 2 лет симптомы заболевания диагностированы у двух детей (33%): у обоих выявлено повышение АЛТ, АСТ и признаки ГСМ по данным УЗИ (одна пациентка наблюдалась участковым педиатром с диагнозом дисфункция билиарного тракта, ещё одна девочка проходила обследование и лечение в стационаре по поводу ОРВИ, острого бронхита). У одного ребёнка аналогичные симптомы заболевания (повышение маркеров цитолиза и ГСМ) зарегистрированы в возрасте 5 лет также при обследовании по поводу ОРВИ (рис.1).

Таким образом, у всех пациентов заболевание манифестировало в младшем, дошкольном возрасте (до 5–6 лет), что согласуется с литературными данными [4, 5]. У большинства детей ранними клиническими проявлениями заболевания были повышение маркеров цитолиза и гепатоспленомегалия. Следует отметить, что у всех пациентов симптомы, характерные для ДЛКЛ, были диагностированы случайно при обследовании по поводу других заболеваний: функциональные нарушения органов пищеварения (50%), ОРВИ (33%), пищевая аллергия (17%).

После выявления изменений в биохимическом анализе крови и при УЗ-исследовании дети наблюдались со следующими диагнозами: хронический гепатит неуточненный — 4 пациента (67%); 1 ребенок, у которого на фоне ГСМ и увеличения маркеров цитолиза была выявлена тромбоцитопения до $114 \times 10^9/\text{л}$, консультирован онкологом для исключения онкозаболевания. Еще у одного мальчика последовательно устанавливались диагнозы — НАЖБП в стадии стеатоза, стеатогепатита, целиакия, лактазная недостаточность, дислипидемия ПА. Длительность наблюдения по месту жительства в среднем составила от 1 года до 14 лет (6,75 [2,875; 9,5] лет). Средняя продолжительность диагностического поиска составила 6,7 лет (рис. 2).

Установлено, что средний возраст постановки диагноза составил 8,25 лет (9,5 [5,25; 10] лет).

Рисунок 1.
Ранние клинические симптомы ДЛКЛ.
Figure 1.
Early clinical symptoms of LALD.

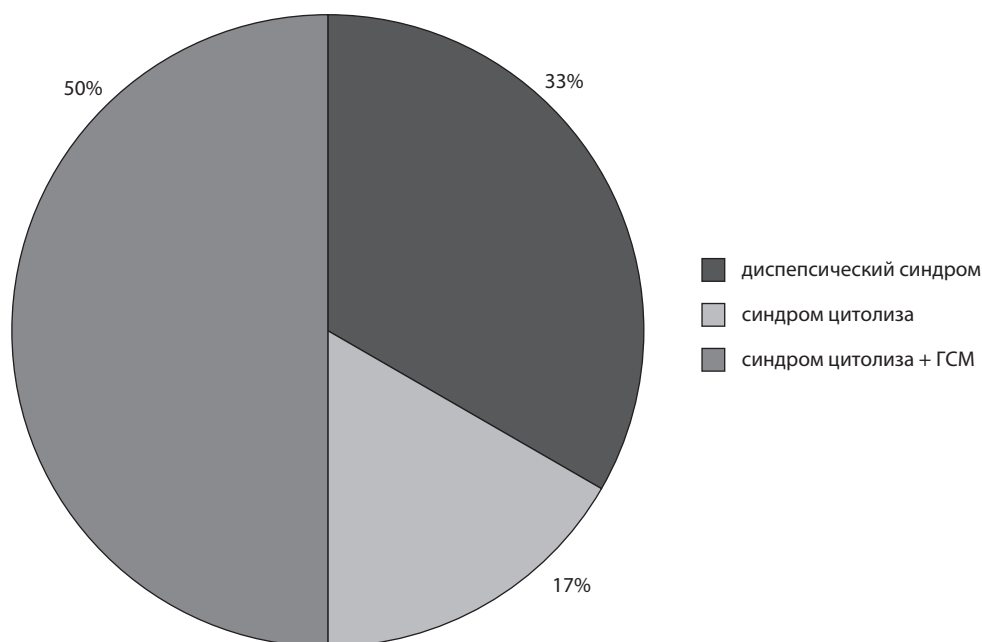


Рисунок 2.
Длительность
диагностического
поиска при
постановке
диагноза ДЛКЛ.
Figure 2.
The duration of the
diagnostic search
when making a
diagnosis of DLKL.

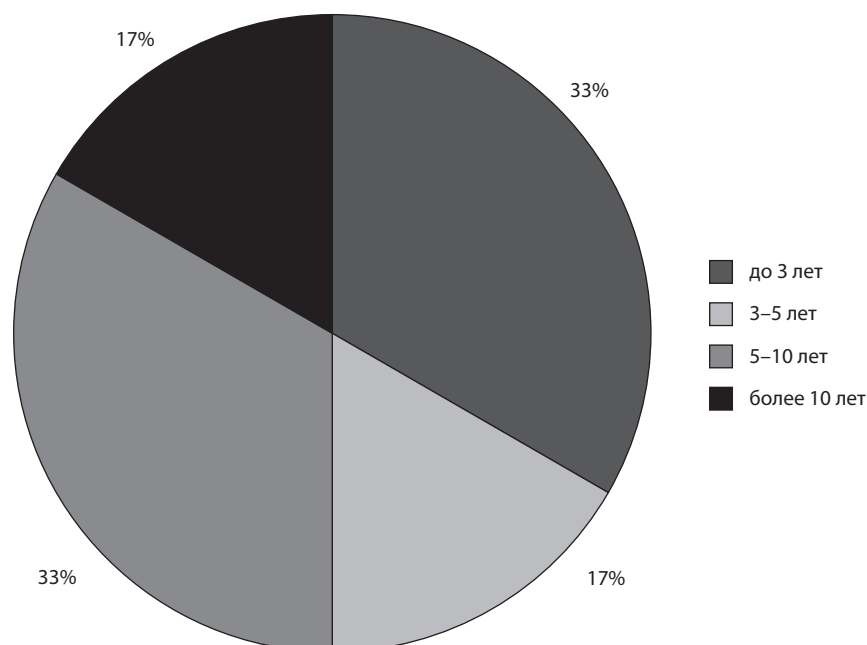
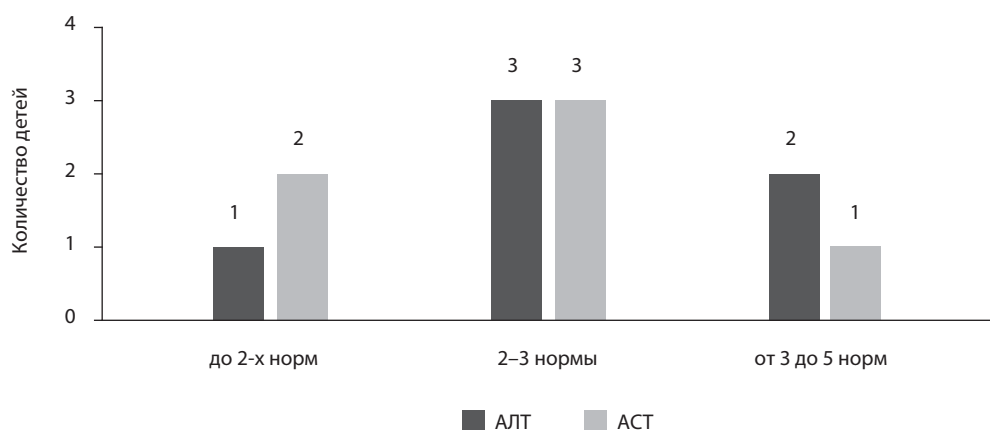


Рисунок 3.
Уровень
печеночных
трансаминаз
на момент
подтверждения
диагноза.
Figure 3.
The level of hepatic
transaminases
at the time
of diagnosis
confirmation.



В 5 из 6 случаев специалистом, заподозрившим наследственную патологию и отправившим пациента на генетическое обследование, был гастроэнтеролог, в одном случае — эндокринолог (ребенок наблюдался с сопутствующей патологией — гипотиреозом). Важно отметить, что у всех пациентов на момент подтверждения диагноза выявлялись ГСМ, диффузные изменения паренхимы печени, повышение уровня сывороточных трансаминаз, гиперхолестеринемия, повышение ЛПНП и снижение ЛПВП. При этом активность АЛТ и АСТ в крови у наблюдаемых детей варьировала: превышение показателей АЛТ до 2 норм диагностировано у одного ребенка (17%), от 2 до 3 норм — у 3 детей (50%), от 3 до 5 норм — у 2 детей (33%). АСТ менее 2 норм отмечалось у 2 детей (33%), от 2 до 3 норм — у 3 детей (50%), ещё у 1 ребенка уровень фермента составил от 5 до 6 норм (рис. 3).

Согласно литературным данным, у детей с ДЛКЛ может отмечаться задержка физического развития [4, 6]. По нашим данным, у двух пациентов (братьев-близнецов) (33%) на момент постановки диагноза имелась задержка физического развития, о чем свидетельствовали показатели SDS роста и веса ($SDS < -1$).

У всех детей уровень активности ЛКЛ был значительно снижен, о чем свидетельствовали результаты энзимодиагностики, а при молекулярно-генетическом исследовании у 5 из 6 детей (83%) обнаружена мутация с894G>A в гене LIPA в гомозиготном состоянии, у одного пациента (17%) — замена 822G>A в гомозиготном состоянии. Согласно опубликованным данным, синонимичная замена, нарушающая сайт сплайсинга в экзоне 8 с.894G>A (E8SJМ-1G>A), является наиболее частой причиной заболевания, в частности болезни накопления эфиров холестерина [1].

Выводы

Дефицит лизосомной кислой липазы — редкое заболевание, диагностика которого затруднена

в связи с частым бессимптомным течением или неспецифической клиникой. У большинства детей

заболевание манифестирует в раннем возрасте (до 3–5 лет), а наиболее частыми ранними симптомами являются повышение печеночных трансаминаз и гепатоспленомегалия, при этом активность АЛТ и АСТ, как правило, не превышает 2–3 норм. Характерные для ДЛКЛ признаки выявляются случайно при обследовании по поводу других заболеваний (функциональные нарушения органов пищеварения, ОРИ и пр.). В связи с неспецифичностью клинической симптоматики длительность постановки диагноза варьирует от нескольких

месяцев до нескольких лет. Основным современным методом диагностики ДЛКЛ является определение активности кислой липазы в сухих пятнах крови (энзимодиагностика) и выявление мутаций в гене LIPA (ДНК-диагностика). В случаях наличия у ребенка гепатолиенального синдрома, стойкого повышения маркеров цитолиза и дислипидемии следует проявлять настороженность в рамках наследственной, орфанной патологии и своевременно проводить необходимые диагностические обследования для исключения ДЛКЛ.

Литература | References

1. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S., Mikhailova S.V. et al. Deficiency of lysosomal acid lipase: clinical recommendations for child health care delivery. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(3):239–243. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v13i3.1573.
Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С. и соавт. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(3):239–243. doi: 10.15690/pf.v13i3.1573.
2. Bernstein D.L., Hulkova H., Bialer M.G. 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.
3. Goldstein J.L., Dana S.E. Faust J.R. et al. Role of lysosomal acid lipase in the metabolism of plasma low density lipoprotein: observations in cultured fibroblasts from a patient with CESD. *J Biol Chem*. 1975;250(21):8487–8495.
4. Bagaeva M.E., Strokova T.V., Mikhailova S.V. et al. Lysosomal acid lipase deficiency (cholesteryl ester storage disease): analysis of clinical cases in the russian population. *Questions of children's dietetics*. 2021;19(5):35–44. (In Russ.) doi: 10.20953/1727-5784-2021-5-35-44.
Багаева М.Э., Строчкова Т.В., Михайлова С.В. и соавт. Дефицит лизосомной кислой липазы (болезнь накопления эфиров холестерина): анализ клинических случаев в российской популяции. *Вопросы детской диетологии*. 2021; 19(5): 35–44. doi: 10.20953/1727-5784-2021-5-35-44.
5. Quinn A.G., Burton B., Deegan P., Di Rocco M. et al. Sustained elevations in LDL cholesterol and serum transaminases from early childhood are common in lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2014;111:S89. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.12.215.
6. Bernstein D.L., Hulkova H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol*. 2013 Jun;58(6):1230–43. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.014.