

Dostępne online www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pepo

Praca poglądowa/Review

Choroba Wolmana

Wolman disease

Agnieszka Jurecka^{1,2,*}, Violetta Opoka-Winiarska³, Agnieszka Ługowska⁴,
Anna Tylki-Szymańska⁵

¹Katedra Biologii Molekularnej, Uniwersytet Gdański, kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Węgrzyn, Poland

²Zakład Genetyki Medycznej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie,

kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krajewska-Walasek, Poland

³Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk, Poland

⁴Zakład Genetyki, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Małgorzata Bednarska Makaruk, Poland

⁵Klinika Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie,

kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, Poland

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 19.09.2012

Zaakceptowano: 15.10.2012

Dostępne online: 22.10.2012

Słowa kluczowe:

- deficyt lizosomalnej kwaśnej lipazy
- choroba spichrzania estrów cholesterolu
- hepatosplenomegalia
- zwapnienie nadnerczy

Keywords:

- Lysosomal acid lipase deficiency
- Wolman disease
- Cholesteryl ester storage disease
- Hepatosplenomegaly
- Adrenal calcifications

A B S T R A C T

Wolman disease is an autosomal recessive storage disorder caused by a deficient activity of lysosomal acid lipase (LAL). The disease leads to massive accumulation of triglycerides and cholesteryl esters in most tissues of the body and is nearly always fatal in infancy. The abnormality of lipid metabolism becomes clinically evident in the first weeks of life. Progressive hepatosplenomegaly, vomiting, steatorrhea, failure to thrive and adrenal calcification are major clinical findings. The diagnosis of Wolman disease requires clinical experience and specialized laboratory tests. The diagnosis is based on finding absent activity of acid lipase and/or molecular tests. Early diagnosis is particularly important for bone marrow transplantation and in the near future enzyme replacement therapy. Human trials with recombinant LAL are currently underway, raising the prospect for specific correction of LAL deficiency in Wolman disease. Cholesteryl ester storage disease is caused by a partially deficient activity of lysosomal acid lipase and has a more variable clinical course. The purpose of this review is to present diagnostic difficulties associated with clinical picture of Wolman disease, biochemical and genetic methods used to confirm the diagnosis and therapeutic possibilities.

© 2012 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Katedra Biologii Molekularnej, Uniwersytet Gdański, ul. Kładki 24, 80-822 Gdańsk. Tel.: +728 891 753.

Adres email: ajurecka@gmail.com (A. Jurecka).

0031-3939/\$ – see front matter © 2012 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2012.10.009>

Definicja, wstęp historyczny oraz częstość występowania

Lizosomalne choroby spichrzeniowe (LChS; *lysosomal storage disorders, LSD*) tworzą grupę ponad 40 różnych, genetycznie uwarunkowanych chorób, u podstawy których leży specyficzny defekt funkcji lizosomu.

W przypadku choroby Wolmana (OMIM 278000) deficytowym enzymem jest lizosomalna kwaśna lipaza (kwaśna esteraza, hydrolaza estrów cholesterolu; EC 3.1.1.13), która uczestniczy w hydrolizie estrów cholesterolu i trójglicerydów w niskim pH lizosomu. Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny.

Pierwszy opis niemowlęcia z powiększonym obwodem brzucha, masywną hepatosplenomegalią oraz zwapnieniem nadnerczy przedstawił w 1956 Wolman [1], który następnie, w 1961 roku, opisał kolejne rodzeństwo z podobnymi objawami z tej samej rodziny [2]. Chorobę pierwotnie nazywał „uogólnioną ksantomatozą ze zwapnieniem nadnerczy” [1, 2]. Crocker i wsp. zasugerowali nazwę eponimową: choroba Wolmana [3]. Od tego czasu w literaturze ukazało się niewiele opisów kolejnych pacjentów.

Łagodniejsza postać choroby zwana jest chorobą spichrzania estrów cholesterolu (CESD, OMIM 278000). Jest ona także wywołana deficytem aktywności kwaśnej lipazy.

Częstość występowania choroby Wolmana nie jest dokładnie znana, ale ocenia się ją na mniej niż 1:100 000 żywych urodzeń [4, 5]. W Polsce do dnia dzisiejszego zdiagnozowano i opisano dwóch pacjentów [6, 7]. Wyniki badań przesiewowych populacji irańskich Żydów w Los Angeles sugerują, że 1:4200 noworodków w tej populacji może być dotknięty chorobą Wolmana. Należy jednak brać pod uwagę fakt, że jest to populacja hermetyczna, niereprezentatywna dla populacji np. europejskiej [8]. Wiele z chorób lizosomalnych, podobnie jak i innych chorób dziedzicznych się w sposób autosomalny recesywny występuje znamienne częściej w populacjach zamkniętych, co jest wynikiem zaistniałego efektu założyciela i związków małżeńskich spokrewnionych osób. Może to być warunkowane sytuacją geograficzną, konfesyjną i obyczajową.

Etiologia i patogeneza

U podłoża choroby Wolmana znajduje się całkowity niedobór aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL). Estrы cholesterolu oraz trójglicerydy osiagają wewnątrz komórki za pośrednictwem LDL, na drodze endocytozy z wykorzystaniem receptora LDL. Pęcherzyki endocytarne mogą łączyć się z kompartmentem wczesnych i późnych lizosomów. Dzięki działaniu LAL od estrów cholesterolu i trójglicerydów odszczepiane są wolne kwasy tłuszczowe, które są kierowane do mitochondriów, peroksysomów i siateczki endoplazmatycznej. Część zasobów wolnego cholesterolu podąża do błony cytoplazmatycznej, a część kieruje się do siateczki endoplazmatycznej, gdzie hamuje syntezę wolnego cholesterolu *de novo*. W sytuacji gdy aktywność enzymatyczna LAL jest zaburzona, wolne kwasy tłuszczowe i wolny cholesterol nie są uwalniane. Dochodzi do gromadzenia estrów

cholesterolu i trójglicerydów, co stymuluje syntezę wolnego cholesterolu *de novo*.

Charakterystyka kliniczna

Większość pacjentów z chorobą Wolmana wykazuje bardzo podobny obraz kliniczny. Choroba zazwyczaj rozpoczyna się w pierwszych tygodniach życia, z objawami narastających wymiotów i biegunki, hepatosplenomegalią oraz szybko postępującym wyniszczeniem. Prawie zawsze obserwuje się cholestazę oraz podwyższoną temperaturę ciała [1, 3]. Zgon następuje zwykle pomiędzy 3. a 6. miesiącem życia [9].

Niedokrwistość zwykle pojawia się około szóstego tygodnia i pogłębia się w miarę postępu choroby. Wyniki innych badań hematologicznych wykazują wakuolizację limfocytów oraz zwiększoną ilość komórek piankowatych w szpiku kostnym, które w późniejszych etapach choroby znajdowane są także we krwi obwodowej. Poziom cholesterolu oraz trójglicerydów we krwi jest z reguły prawidłowy [9].

Hepatosplenomegalia jest niezmienną cechą choroby i może być masywna, prowadząc do ograniczenia oddychania z powodu mechanicznego ucisku klatki piersiowej. Opisywana była nawet już w czwartym dniu życia.

Objawem najbardziej zwracającym uwagę, jak również patognomonicznym dla choroby Wolmana, są zwapniałe, symetrycznie powiększone nadnercza. Zarówno powiększona wątroba jak i zwapniałe nadnercza są widoczne na przeglądowych zdjęciach rentgenowskich jamy brzusznej, a także w USG i tomografii komputerowej.

Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego występują rzadko, aczkolwiek rozwój psychoruchowy jest opóźniony.

Diagnostyka

Podjęcie choroby Wolmana ustalane jest na podstawie obrazu klinicznego (Tab. I, Ryc. 1).

Podstawowe badania laboratoryjne

Nie ma specyficznych rutynowych testów laboratoryjnych, które nasuwają podejrzenie choroby Wolmana. Transaminazy wątrobowe są często podwyższone. W miarę postępu choroby pogłębia się niedokrwistość, może dołączyć się małopłytkowość. Stwierdza się nieznacznie podwyższony poziom cholesterolu i trójglicerydów (górne wartości zakresów referencyjnych), a w zaawansowanym stadium mogą wystąpić zaburzenia krzepnięcia.

Badania enzymatyczne

Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie braku aktywności LAL w izolowanych leukocytach krwi obwodowej, hodowanych fibroblastach skóry lub w suchej kropli krwi [10]. Aktywność enzymu oznacza się przy użyciu sztucznych substratów, najczęściej pochodnych paranitrofenolu lub 4-metylumbelliferonu (Tab. II).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/10163131>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/10163131>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)