



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России
Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia

Педиатрическая фармакология

Pediatric Pharmacology

2016 / том 13 / № 3

А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, О.С. Гундобина,
С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, Е.А. Вишнёва,
К.В. Савостьянов, М.Ю. Степанян

**«Дефицит лизосомной кислоты
липазы: клинические
рекомендации по оказанию
медицинской помощи детям»**

(репринт)



2016
2016
2016

А.А. Баранов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, О.С. Гундобина¹, С.В. Михайлова⁴,
Е.Ю. Захарова⁴, Е.А. Вишнёва¹, К.В. Савостьянов¹, М.Ю. Степанян¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям

Контактная информация:

Гундобина Ольга Станиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, тел.: +7 (499) 134-01-57, e-mail: gundobina@nczd.ru

Статья поступила: 17.06.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Дефицит лизосомной кислой липазы — редкая наследственная ферментопатия. Статья посвящена современному состоянию данной проблемы. Авторами представлены эпидемиологические данные и особенности этиопатогенеза двух фенотипических форм дефицита лизосомной кислой липазы — болезни Вольмана и болезни накопления эфиров холестерина. В статье подробно описаны клинические характеристики как быстро прогрессирующей формы, так и медленно развивающейся болезни накопления эфиров холестерина. Подробно представлен алгоритм и указаны ключевые этапы дифференциально-диагностического поиска. Тщательно сформулированы показания к патогенетическому лечению и изложена тактика проведения ферментной заместительной терапии. Охарактеризованы современные подходы к ведению пациентов детского возраста.

Ключевые слова: дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина, диагностика, дифференциальный диагноз, клиническое течение, лечение, ферментозаместительная терапия, дети.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Вишнёва Е.А., Савостьянов К.В., Степанян М.Ю. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (3))

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) — хроническое прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит дефект гена *LIPA*, кодирующего

лизосомную кислую липазу (ЛКЛ), приводящее к накоплению сложных эфиров холестерина и триглицеридов в печени, селезенке, стенках кровеносных сосудов и других тканях.

А.А. Baranov¹, L.S. Namazov-Baranova^{1, 2, 3}, O.S. Gundobina¹, S.V. Mikhailova⁴, E.Yu. Zakharova⁴, E.A. Vishneva¹,
K.V. Savostyanov¹, M.Yu. Stepanyan¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

³ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

⁴ Medical Genetics Research Center, Moscow, Russian Federation

Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Clinical Practice Guidelines for the Delivery of Medical Care in Children

Lysosomal acid lipase deficiency is a rare hereditary enzymopathy. The article concentrates on the current state of the problem. Authors presented epidemiological data and features of etiology and pathogenesis of two phenotypes caused by lysosomal acid lipase deficiency (LALD): Wolman disease and cholesteryl ester storage disease (CESD). This article includes the detailed description of clinical characteristics of both a rapidly progressive form and slowly developing CESD. The article provides information on the detailed algorithm and key points of differential diagnostic search. Indications for pathogenetic treatment were explicitly stated and strategies for the enzyme replacement therapy were summarized. Contemporary approaches to the management of pediatric patients were characterized.

Key words: lysosomal acid lipase deficiency, Wolman disease, cholesterol ester storage disease, diagnosis, differential diagnosis, clinical course, treatment, enzyme replacement therapy, children.

(For citation: Baranov A.A., Namazov-Baranova L.S., Gundobina O.S., Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Vishneva E.A., Savostyanov K.V., Stepanyan M.Yu. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Clinical Practice Guidelines for the Delivery of Medical Care in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (3))

Клинически данное заболевание может протекать в двух фенотипических формах:

- 1) болезнь Вольмана — быстроразвивающаяся форма ДЛКЛ с началом в младенческом возрасте;
- 2) болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ) характеризуется более медленным характером прогрессирования и манифестирует в более старших возрастных группах.

Степень снижения ЛКЛ коррелирует с тяжестью клинических проявлений: при болезни Вольмана ЛКЛ отсутствует, или активность фермента составляет менее 1% нормальной активности.

Код МКБ-10

E75.5 Другие нарушения накопления липидов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота ДЛКЛ составляет 1:40 000–1:300 000. Исследования по изучению частоты встречаемости ДЛКЛ в России не проводились; ожидаемая частота — 1:100 000.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

ДЛКЛ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Пациенты с ДЛКЛ являются, как правило, либо гомозиготами, либо компаунд-гетерозиготами по мутациям гена *LIPA*, хотя у некоторых больных могут иметь место мутации, не выявляемые стандартными методами ДНК-анализа. К настоящему времени обнаружено более 40 мутаций, связанных с нарушением функции фермента. Наиболее тяжелые повреждения, такие как нонсенс-мутации, перестройки гена, мутации со сдвигом рамки считывания, как правило, выявляют при тяжелых формах заболевания.

Лизосомная кислая липаза играет ключевую роль в метаболизме липидов, осуществляя гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах до свободного холестерина и жирных кислот. Липиды или их окисленные производные взаимодействуют с факторами транскрипции, которые непосредственно модулируют экспрессию генов, вовлеченных в синтез и поглощение холестерина, а также липогенез.

Обычно внутриклеточный избыток свободного холестерина приводит к снижению активности рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что в свою очередь уменьшает проникновение холестерина в клетку; ингибирование гидроксиметилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы по принципу обратной связи приводит к уменьшению синтеза холестерина, стимуляции ацил-холестеринацилтрансферазы и активированию этерификации холестерина. В то же время внутриклеточное накопление жирных кислот приводит к торможению синтеза фосфолипидов и триглицеридов.

В условиях сниженной активности ЛКЛ или ее полного отсутствия эфиры холестерина и триглицериды не метаболизируются и накапливаются в лизосомах, свободный холестерин и жирные кислоты в клетке не образуются. Возникший дефицит внутриклеточного свободного холестерина и жирных кислот приводит к активации ГМГ-КоА-редуктазы, синтезу эндогенного холестерина и

триглицеридов, а также усилению эндоцитоза холестерина через рецепторы ЛПНП, обуславливая возникновение гиперхолестеринемии и дислипидемии.

Таким образом, накопление эфиров холестерина и триглицеридов в печени, селезенке и других органах сопровождается дислипидемией с повышенным уровнем общего холестерина в сыворотке крови, высоким уровнем холестерина ЛПНП, низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также возможным повышением уровня триглицеридов. Повышение уровня общего холестерина и триглицеридов связано с накоплением в плазме крови апоВ-содержащих липопротеинов, таких как холестерин липопротеинов очень низкой плотности и холестерин ЛПНП.

При болезни Вольмана ЛКЛ отсутствует, или активность фермента составляет менее 1% от нормальной активности ЛКЛ. Это ведет к массивному лизосомному накоплению эфиров холестерина и триглицеридов преимущественно в печени, селезенке, надпочечниках, костном мозге, лимфатических узлах и в макрофагах ретикуло-эндотелиальной системы, особенно в ворсинках кишечника.

БНЭХ — форма ДЛКЛ, возникающая в детском или взрослом возрасте, в зависимости от остаточной активности ЛКЛ *in vitro*, которая, как правило, находится в диапазоне от 1 до 12% нормальной активности ЛКЛ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА (табл.)

Болезнь Вольмана — редкая быстро прогрессирующая форма ДЛКЛ, проявляющаяся с первых месяцев жизни ребенка, приводящая к развитию печеночной недостаточности и преждевременной смерти в возрасте до 1 года. Клиническая картина характеризуется прогрессирующим увеличением паренхиматозных органов (печени и селезенки), синдромом мальабсорбции, проявляющимся рвотой, диареей, гипотрофией и задержкой темпов физического развития. В ряде случаев развивается паралитическая кишечная непроходимость. Отличительной чертой болезни Вольмана является массивное увеличение и кальцификация надпочечников. По данным рентгенографии надпочечники характеризуются наличием точечных очагов кальцификации по всей паренхиме с симметричным и массивным увеличением при сохранении своей полулунной или пирамидальной формы. У этих детей может иметь место недостаточность коры надпочечников. К неврологическим проявлениям болезни Вольмана относят прогрессирующую задержку психомоторного развития, наличие положительного симптома Бабинского и других патологических рефлексов, клonus стоп, опистотонус и др.

БНЭХ характеризуется более медленным характером развития, отсутствием неврологической симптоматики. Ведущие симптомы — поражение печени и дислипидемия. Прогрессирующее поражение печени характеризуется наличием синдрома цитолиза, гепатомегалии с формированием фиброза и цирроза печени с развитием печеночной недостаточности. Дислипидемия — повышение в сыворотке крови уровня холестерина ЛПНП и триглицеридов при нормальном или низком уровне холестерина ЛПВП (гиперлипидпро-

Таблица. Сравнение проявлений болезни Вольмана и болезни накопления эфиров холестерина

Проявление	Болезнь Вольмана	Болезнь накопления эфиров холестерина
Возраст начала/диагностики	1–3 мес	Детский, взрослый
Возраст на момент летального исхода (без лечения)	До 1 года	Вариабельный
Гепатомегалия	+	+
Фиброз/цирроз печени	±	+ / ±
Спленомегалия	+	±
Кальцификация надпочечников	+	-
Синдром мальабсорбции	+	±
Кахексия	+	-
Неврологические проявления	+	-

теинемия IIb типа) может приводить к ускоренному развитию атеросклероза.

Имеется определенный диапазон клинических проявлений БНЭХ. Так, у пациентов с тяжелым поражением клиническая картина может развернуться в детском возрасте в виде симптомов, напоминающих болезнь Вольмана, таких как понос, задержка развития, рвота, вздутие живота, но такие пациенты все же могут дожить до подросткового или до взрослого возраста.

В то же время синдром мальабсорбции, истощение и кахексия встречаются редко и не являются постоянными признаками БНЭХ.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ДЛКЛ может быть заподозрен при наличии сочетания изменений со стороны печени (гепатомегалии, повышения активности трансаминаз, признаков стеатоза) и нарушения липидного профиля.

Наличие болезни Вольмана следует предположить у ребенка первых месяцев жизни с постоянной рвотой или диареей, отставанием в развитии, гепатоспленомегалией и синдромом мальабсорбции. Увеличенные надпочечники с признаками кальцификации являются непосредственным ключом к постановке диагноза.

Сложность своевременной диагностики БНЭХ заключается в отсутствии или неспецифичности жалоб пациента, несмотря на прогрессирование патологического процесса в печени. Во многих случаях ДЛКЛ находят случайно — при обнаружении изменений в биохимическом анализе крови или ультразвуковом исследовании печени.

Основой современной диагностики ДЛКЛ является биохимический анализ активности ЛКЛ. ЛКЛ оценивается путем определения активности фермента в культуре фибробластов, лейкоцитах периферической крови; одним из наиболее достоверных методов считается измерение активности ЛКЛ в сухих пятнах высушенной крови на специальных диагностических фильтрах.

При осмотре, сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание:

- на наличие гепатомегалии или гепатоспленомегалии;
- задержку физического развития;
- слабость, повышенную утомляемость;

- диарею, боли в животе, стеаторею (при вовлеченности в патологический процесс кишечника);
- наличие признаков желтухи, асцита, варикозного расширения вен пищевода (при развитии цирроза печени);
- семейный анамнез.

Клинический осмотр включает измерение роста и массы тела, температуры тела, выявление гепатоспленомегалии, оценку состояния сердечно-сосудистой системы.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Клинический анализ крови больных с ДЛКЛ может выявить анемию, тромбоцитопению, редко — лейкопению.
2. Биохимический анализ крови обнаруживает повышение активности трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемию.
3. Липидограмма крови: увеличение концентрации ЛПНП, у многих больных снижено количество ЛПВП в крови. При анализе аполипопротеинограммы у большинства больных выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП — аполипопротеина В.
4. Ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости позволяют выявить увеличение печени и, реже, селезенки, стеатоз печени; проведение количественной оценки жировой дистрофии печени (по МРТ) необходимо для последующего контроля эффективности ферментной заместительной терапии.
5. Биопсия печени: макроскопически печень имеет яркий желто-оранжевый цвет; гистологическая картина характеризуется наличием микровезикулярного стеатоза, «пенистых» клеток Купфера, признаков фиброза и цирроза печени.
6. Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *LIPA*, кодирующем ЛКЛ, является дополнительным методом исследования. Хотя большинство пораженных пациентов являются гомозиготами или компаунд-гетерозиготами в отношении мутаций гена *LIPA*, у некоторых пациентов могут иметь

место интронные мутации, не выявляемые при проведении стандартного генетического скрининга.

7. Пренатальная диагностика рекомендована для любой последующей беременности в семьях, отягощенных хотя бы одним случаем ДЛКЛ.

Золотым стандартом диагностики является биохимическое тестирование активности фермента ЛКЛ, поскольку патогенность некоторых выявленных редких и новых мутаций требует дополнительных доказательств.

Консультации специалистов

- Консультация кардиолога необходима детям с ДЛКЛ для определения сердечно-сосудистого риска.
- Консультация диетолога — для подбора специализированной диеты.
- Консультация врача-генетика показана семьям, имеющим родственников с ДЛКЛ.

Диагноз ДЛКЛ ставится на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования, биохимического и молекулярно-генетического анализа.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз ДЛКЛ проводят со следующими патологиями:

- заболеваниями печени;
- нарушениями липидного обмена;
- другими редкими болезнями накопления.

У пациентов с гепатомегалией и повышением активности трансаминаз в сыворотке крови неверные диагнозы могут включать неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, криптогенный гепатит или цирроз печени.

На основании нарушения липидного профиля может быть поставлен неверный диагноз семейной гиперхолестеринемии, семейного дефекта апоВ и полигенной гиперхолестеринемии.

Среди редких болезней накопления дифференциальный диагноз может проводиться с тирозинемией 1-го типа, галактоземией, болезнью Нимана–Пика (тип В), болезнью Гоше, болезнью Вильсона, дефектами β -окисления жирных кислот.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь Вольмана. Синдром мальабсорбции.

Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь накопления эфиров холестерина.

Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь накопления эфиров холестерина. Цирроз печени.

ЛЕЧЕНИЕ

На сегодняшний день единственной безальтернативной патогенетической терапией ДЛКЛ является пожизненная ферментная заместительная терапия (ФЗТ) себе-

липазой альфа¹ — рекомбинантной лизосомной кислой липазой. Применяется с целью улучшения метаболизма липидов и уменьшения накопления эфиров холестерина и триглицеридов у пациентов всех возрастов при дефиците лизосомной кислой липазы. Препарат назначается из расчета 1 мг/кг 1 раз в 2 нед внутривенно капельно.

Рекомендуемая начальная доза у детей младшего возраста (< 6 месяцев) составляет 1 мг/кг, вводится в виде внутривенной инфузии один раз в неделю. В зависимости от клинического ответа, следует рассмотреть возможность постепенного увеличения дозировки до 3 мг/кг один раз в неделю.

ФЗТ назначают при подтверждении диагноза дефицита лизосомной кислой липазы и наличии хотя бы одного симптома заболевания. При обследовании сиблингов (братьев и сестер пробанда) могут быть выявлены дети с ДЛКЛ, не имеющие клинических проявлений. Такие пациенты нуждаются в наблюдении; начинать их лечение необходимо при появлении первых симптомов болезни.

ФЗТ обеспечивает устойчивое улучшение состояния пациентов с БНЭХ: нормализует уровни трансаминаз, объем печени и селезенки, объем жира в печени, улучшает прогноз в отношении выживаемости.

При отсутствии патогенетической терапии проводится симптоматическая терапия, направленная в первую очередь на профилактику цирроза печени.

Для коррекции липидного профиля и снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний возможно применение специализированной диеты и статинов, однако у детей применение последних ограничено.

При нарушении всасывания и задержке развития необходима консультация диетолога с подбором парентерального питания.

При болезни Вольмана эффективного альтернативного лечения не существует. В отдельных случаях имели положительный эффект трансплантация костного мозга и печени. Однако, в связи с полисистемной природой заболевания, высоким риском осложнений, а также проблемой устойчивого приживления трансплантата, этот подход имел ограниченный успех.

При выявлении заболевания в первые месяцы жизни, в отсутствие тяжелых жизнеугрожающих осложнений, возможно проведение ФЗТ.

У большинства пациентов с болезнью Вольмана проводится симптоматическая терапия, направленная на конкретные осложнения и включающая специализированную диету, парентеральное питание, антибиотики, глюкокортикостероиды.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДЛКЛ

Оказание медицинской помощи детям с ДЛКЛ осуществляется на основании порядка оказания медицинской помощи детям (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи»).

¹ Себелипаза альфа — препарат зарегистрирован в Европе, США (в 2015), в России регистрация ожидается в 2016 г. Однако, для российских пациентов уже доступно патогенетическое лечение в рамках клинических исследований и гуманитарных программ. Проведенные исследования показали высокую эффективность и безопасность применения себелипазы альфа при ДЛКЛ.

Пациенты с болезнью Вольмана, учитывая тяжесть течения заболевания, нуждаются в круглосуточном наблюдении в специализированных центрах с участием многопрофильных специалистов; при ухудшении состояния возможен перевод в реанимационное отделение.

Пациенты с БНЭХ наблюдаются по месту жительства в амбулаторно-поликлинических условиях врачами педиатрами и гастроэнтерологами до достижения 18 лет.

Введение ФЗТ проводится 1 раз в 2 нед внутривенно капельно в условиях круглосуточного или дневного стационара под контролем клинического и биохимического анализов крови. Коррекция дозы препарата проводится при снижении или увеличении массы тела ребенка из расчета 1 мг/кг.

До достижения клинико-лабораторной ремиссии все пациенты с БНЭХ должны проходить контрольное обследование с целью оценки эффективности проведения ФЗТ в круглосуточном или дневном стационаре 2 раза в год.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Семьям с больными детьми рекомендуется медико-генетическое консультирование с целью разъяснения

генетического риска. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при ДЛКЛ для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. В семьях, где есть больной ребенок, существует возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики.

Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9–11-й нед беременности и/или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 20–22-й нед беременности.

ПРОГНОЗ

Прогноз при БНЭХ зависит от возраста манифестации заболевания и выраженности клинических проявлений. Своевременная диагностика и назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БНЭХ, предотвращая развитие цирроза печени.

При болезни Вольмана без проведения ФЗТ прогноз неблагоприятный (летальный исход на первом году жизни).

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bernstein DL, Hulkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013;58:1230–43.
2. Fouchier SW, Defesche JC. Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24:332–8.
3. Hulkova H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology.* 2012;60:1107e13.
4. Grabowski GA, Charnas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: Scriver Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, editors. *Metabolic and molecular bases of inherited disease, OMMBID.* New York: McGraw-Hill; 2012.
5. Hamilton J, Jones I, Srivastava R, Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta.* 2012;413:1207e10.
6. Quinn AG, Burton B, Deegan P, Di Rocco M, Enns GM, Guardamagna O, 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.
7. Ambler GK, Hoare M, Brais R, Shaw A, Butler A, Flynn P, et al. Orthotopic liver transplantation in an adult with cholesterol ester storage disease. *JIMD Rep.* 2013;8:41–6.
8. Abello F, Guardamagna O, Baracco V, Bonardi R. The treatment of cholesteryl storage disease (CESD) by ezetimibe monotherapy. *Atheroscler Suppl.* 2010;11:28.
9. Xu M, Liu K, Swaroop M, Porter FD, Sidhu R, Firnkies S, et al. 5-Tocopherol reduces lipid accumulation in Niemann-Pick type C1 and Wolman cholesterol storage disorders. *J Biol Chem.* 2012;287:39349–60.
10. Barton BK, Balwani M, Feillet F. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1010–1020.