ASMD

Morbus Niemann-Pick A, A/B & B

WISSEN KOMPAKT – INFORMATIONEN ZUR KRANKHEIT UND ZUR DIAGNOSE

sanofi

Inhalt

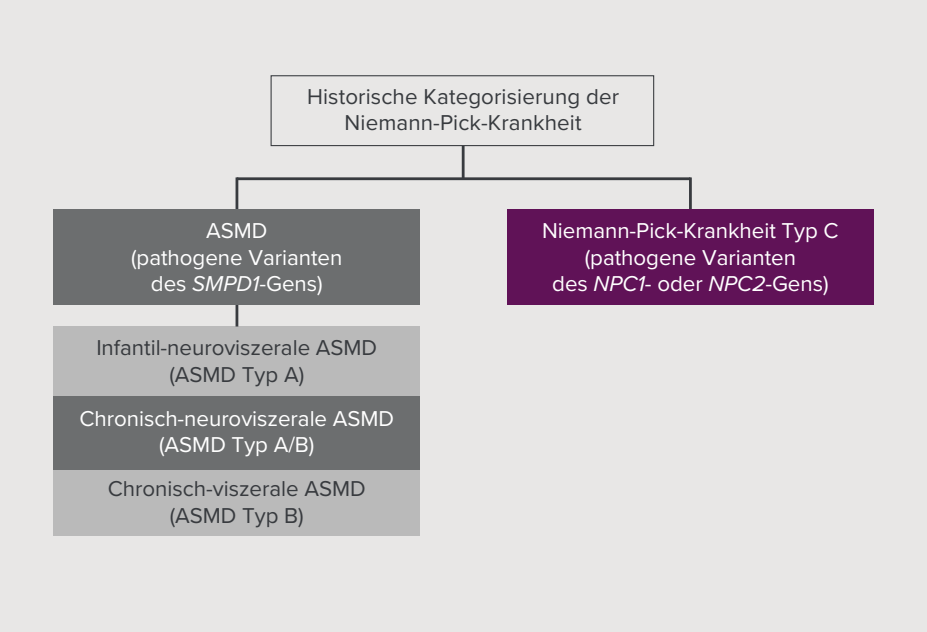
Was ist ASMD?	3
Zusammenfassung der ASMD	4
Rolle der sauren Sphingomyelinase	5
Häufigste Anzeichen und Symptome	6
Klinik der ASMD-Typen	8
Diagnostischer Algorithmus bei ASMD	10
Differenzialdiagnosen	12
Vorgehen im Verdachtsfall	13
Die ASMD-Digitalwelt von Sanofi	14
Referenzen	15

Was ist ASMD?

Definition und Bezeichnung

- Ein Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) ist eine potenziell lebensbedrohliche erbliche lysosomale Speicherkrankheit, welche historisch auch als Niemann-Pick-Krankheit Typ A (ASMD Typ A), Typ B (ASMD Typ B) oder als Mischform Typ A/B (ASMD Typ A/B) bezeichnet wurde.[1–3]
- ASMD tritt als Krankheitsspektrum auf, das von einer infantil-neuroviszeralen Form (ASMD Typ A) bis hin zu einer chronisch-viszeralen Form (ASMD Typ B) reicht; eine chronisch-neuroviszerale Mischform (ASMD Typ A/B) wurde ebenfalls beschrieben.[1,2]
- Früher wurde ASMD mit der Niemann-Pick-Krankheit Typ C zusammengefasst, einer eigenständigen Erkrankung, die sich in der genetischen Basis, Pathophysiologie und Prognose unterscheidet, jedoch bei den klinischen Merkmalen einige Überschneidungen wie Hepatosplenomegalie, Verzögerungen bei motorischen Meilensteinen und Hypotonie in den infantilen Formen der Krankheiten aufweist.[1–7]

ASMD und Niemann-Pick-Krankheit: verwendete Begriffe[1–7]



ASMD = acid sphingomyelinase deficiency (Mangel an saurer Sphingomyelinase)

Zusammenfassung der ASMD

PRÄVALENZ

Die Erkrankung ist panethnisch und tritt bei 0,25 pro 100.000 Geburten (ASMD Typ A) bzw. 0,4 (ASMD Typ B) auf.*[8] Der schwere infantil-neuroviszerale Verlauf der Krankheit tritt bei Personen mit jüdisch-aschkenasischer Herkunft häufiger auf.[3,9]

GENETIK

ASMD ist eine autosomal-rezessiv vererbte Krankheit. Sie entsteht durch Mutationen im *SMPD1*-Gen (auf Chromosom 11), durch welche die Aktivität der sauren Sphingomyelinase je nach Mutation mehr oder weniger stark reduziert ist.[1,10]

MÖGLICHE FEHLDIAGNOSEN

Die Anzeichen und Symptome von ASMD können sich mit denen anderer, häufigerer Krankheiten überschneiden, z. B. Tumoren, Lebererkrankungen, chronischen Atemwegserkrankungen, aber auch anderen lysosomalen Speicherkrankheiten.[1] ASMD kann als Morbus Gaucher, lysosomaler saurer Lipasemangel (LAL-D) oder Niemann-Pick-Krankheit Typ C fehldiagnostiziert werden, die unterschiedliche genetische und pathophysiologische Ursachen haben, aber ähnliche klinische Symptome haben können.[11]

DIAGNOSE

Die Diagnose erfolgt durch Messung der Enzymaktivität der sauren Sphingomyelinase im Blut (z. B. mit einem Trockenbluttest). Mit einem genetischen/molekularbiologischen Test kann die Diagnose weiter bestätigt werden. Bei Patienten mit dieser seltenen chronischen Erkrankung kann es auch heutzutage noch bis zu 5 Jahre dauern, bis die richtige Diagnose gestellt wird.[12]

BEHANDLUNG

Es gibt eine kausale Therapieoption für Manifestationen außerhalb des ZNS bei ASMD Patient*innen mit Typ A/B und Typ B.[13,14]

* basierend auf europäischen Daten

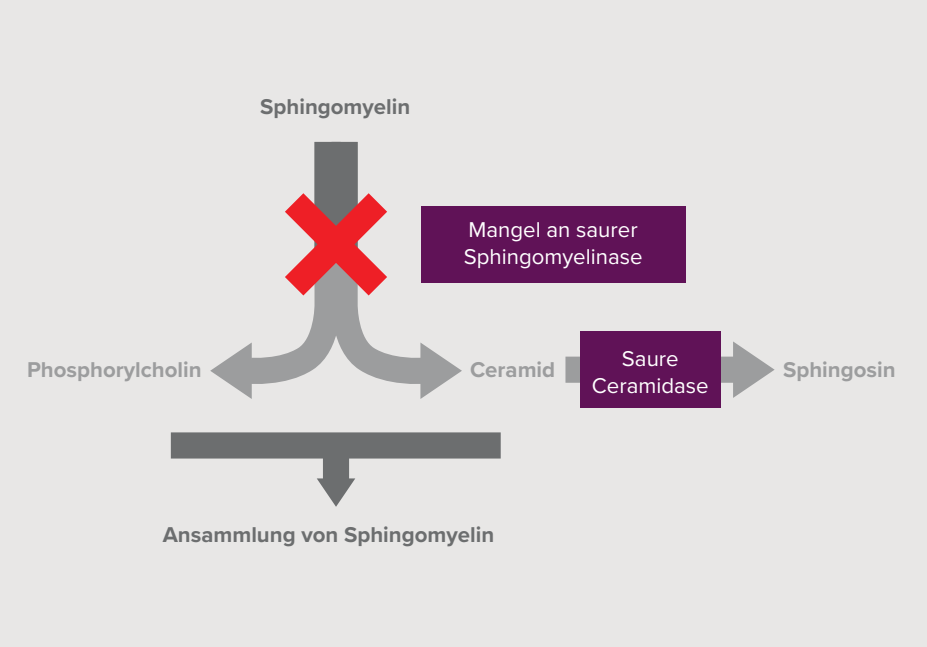
Rolle der sauren Sphingomyelinase

Genetik und Pathophysiologie von ASMD

ASMD ist eine Erkrankung mit autosomal-rezessivem Erbgang, die durch Mutationen im *SMPD1*-Gen verursacht wird.[1,2]

- *SMPD1* kodiert das Enzym Saure Sphingomyelinase, das für die Verstoffwechslung von Sphingomyelin zu Ceramid und Phosphorylcholin verantwortlich ist.[15,16]
- Je nach *SMPD1*-Mutation kommt es zu verschiedenen Schweregraden eines Mangels an saurer Sphingomyelinase, was eine Ansammlung von Sphingomyelin verursacht.[15,17]
- Nicht metabolisiertes Sphingomyelin sammelt sich in den Hepatozyten und den Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems an. Die durch den Enzymmangel bedingte Ansammlung kann zu erheblichen Organschäden, besonders in Leber, Milz und Lunge, und in schweren Fällen auch zu neuropathischen Schäden führen, wodurch die Erkrankung potenziell lebensbedrohlich ist.[1,8,10,18]

Mangel an saurer Sphingomyelinase[15,16]



Häufigste Anzeichen und Symptome[19]

ASMD Typ B manifestiert sich durch unterschiedliche **Anzeichen und Symptome** in verschiedenen Organen, darunter **Lunge, Leber, Milz sowie im Herz-Kreislauf- und Nervensystem**.[1,2] Die Symptome haben typischerweise keine 100-prozentige Penetranz und die Kombination kann von Patient zu Patient unterschiedlich sein.[19] Zusammen mit der Seltenheit der Krankheit erhöht dies die Komplexität der Diagnose. Die Folgen von ASMD sind gravierend und potenziell lebensbedrohlich.[1,2,12,17,20,21]

Neurologische Manifestationen

- Leichte Hypotonie/Hyporeflexie bis zum Verlust der Motorik und kognitive Beeinträchtigung
- Keine Neurodegeneration

Lungenerkrankungen

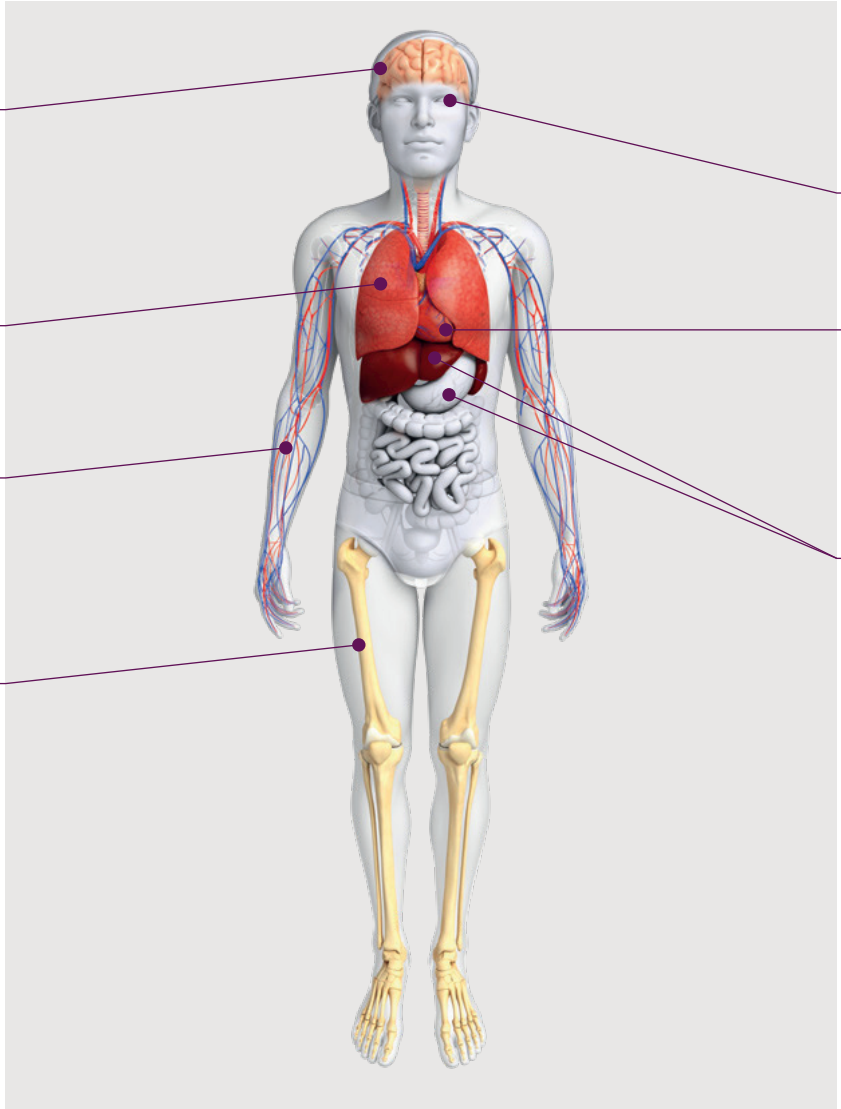
- Interstitielle Lungenerkrankungen
- Atemwegsinfektionen

Hämatologische Veränderungen

- Thrombozytopenie
- Anämie und Leukämie
- Hämatomneigung und übermäßige Blutung

Skeletterkrankungen

- Rücken-, Glieder- oder Gelenkschmerzen
- Osteopenie und Osteoporose
- Skelettfrakturen
- Wachstumsverzögerung bei Jugendlichen
- Verminderter Knochenmineralgehalt und verminderte Knochenmineraldichte bei pädiatrischen Patienten



Augen

- Kirschrote Flecken in der Makula

Herzerkrankungen

- Herzklappenerkrankungen
- Gemischte Dyslipidämie frühzeitig im Krankheitsverlauf
- Koronare Herzerkrankungen

Splenomegalie/Hepatomegalie

- Leberfibrose
- Leberfunktionsstörung (erhöhte ALT- und AST-Werte)

Sonstige

- Kopfschmerzen
- Wiederkehrende Ohrinfektionen
- Wachstumsverzögerung und verzögerte Pubertät
- Fatigue

Abbildung nach McGovern MM et al. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):41.

ASMD = acid sphingomyelinase deficiency (Mangel an saurer Sphingomyelinase); ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase

Klinik der ASMD-Typen

ASMD Typ A (infantil-neuroviszerale ASMD)
Schwerste Form – Tod innerhalb von 3 Jahren[17]

Erste Symptome:	Treten kurz nach der Geburt auf
Phänotyp:	Schnell fortschreitende, schwere viszerale Manifestationen, schwere Neurodegeneration
Lebenserwartung:	2–3 Jahre
Häufigste Todesursachen:	Ateminsuffizienz, Multiorganversagen

- Hepatosplenomegalie
- Wiederkehrende Atemwegsinfektionen
  Atemwegserkrankungen
  Kurzatmigkeit
- Dyslipidämie
  Herzklappenerkrankung
  Atherosklerose
- Thrombozytopenie
- Erbrechen
- Neurodegeneration
  Entwicklungsverzögerung
- „Kirschroter Fleck“ im Auge

ASMD Typ A/B (chronisch-neuroviszerale ASMD), Mischform[5,9,12]

Erste Symptome:	Säuglingsalter bis Kindheit
Phänotyp:	Progrediente, variable viszerale Manifestationen, variable Neurodegeneration
Lebenserwartung:	Schwankt zwischen Tod im Kindes- und frühen Erwachsenenalter
Häufigste Todesursachen:	Ateminsuffizienz, Lebererkrankungen, mögliche Komplikationen nach einer Lebertransplantation, Folgen der Neurodegeneration

- Hepatosplenomegalie
- Wiederkehrende Atemwegsinfektionen
  Atemwegserkrankungen
  Kurzatmigkeit
- Dyslipidämie
  Herzklappenerkrankung
  Atherosklerose
- Thrombozytopenie
- Knochenschmerzen
  Gelenkschmerzen
  Wachstumsverzögerung
- Verzögerte Pubertät
- Entwicklungsverzögerung
  Intelligenzminderung
- Ataxie
  Periphere Neuropathie

ASMD Typ B (chronisch-viszerale ASMD)
Progrediente Form – häufigste Form[5,12,21]

Erste Symptome:	Kindheit bis Erwachsenenalter
Phänotyp:	Progrediente, variable viszerale Manifestationen, geringe oder keine neurologische Beteiligung
Lebenserwartung:	Schwankt zwischen Tod im Kindes- und späteren Erwachsenenalter
Häufigste Todesursachen:	Atemwegserkrankungen, Lebererkrankungen, Blutungen

- Hepatosplenomegalie
- Atemwegsinfektionen
  Atemwegserkrankungen
  Kurzatmigkeit
- Dyslipidämie
  Herzklappenerkrankung
- Thrombozytopenie
- Knochenschmerzen
  Gelenkschmerzen
  Wachstumsverzögerung
- Verzögerte Pubertät

Diagnostischer Algorithmus bei ASMD

Säuglings- und Kindesalter[3]

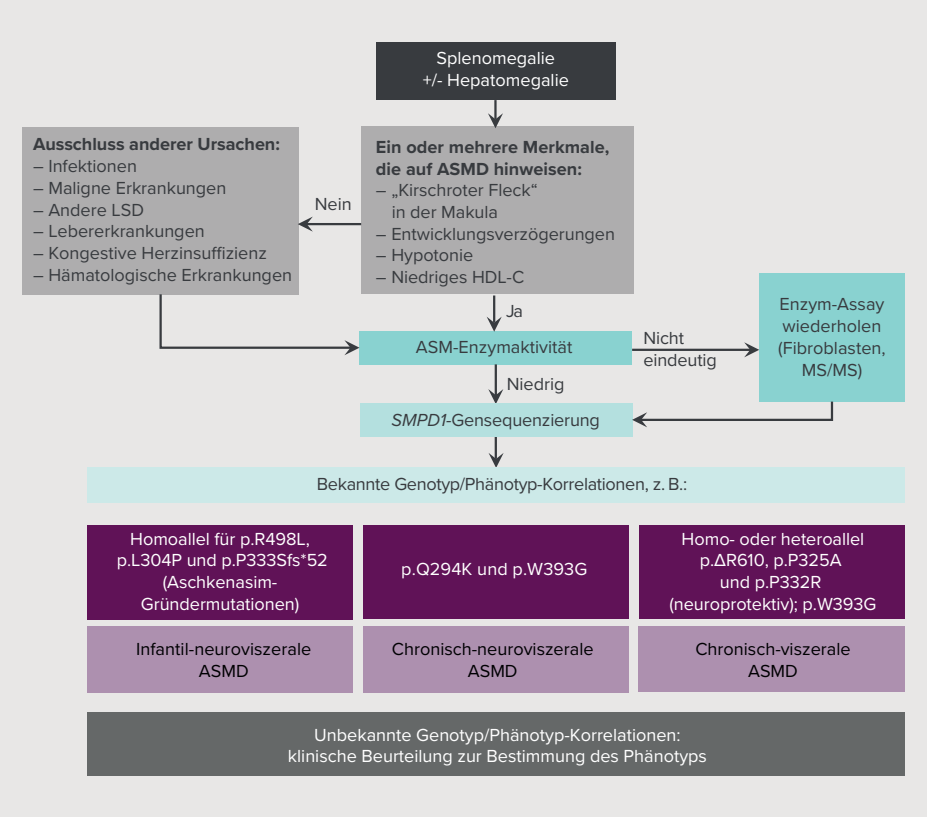


Abbildung nach McGovern MM et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. Genet Med. 2017;19(9):967–974.

ASM = acid sphingomyelinase (saure Sphingomyelinase); ASMD = acid sphingomyelinase deficiency (Mangel an saurer Sphingomyelinase); HDL-C = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LSD = lysosomale Speicherkrankheit; MS/MS = Tandem-Massenspektrometrie

Teenager- und Erwachsenenalter[3]

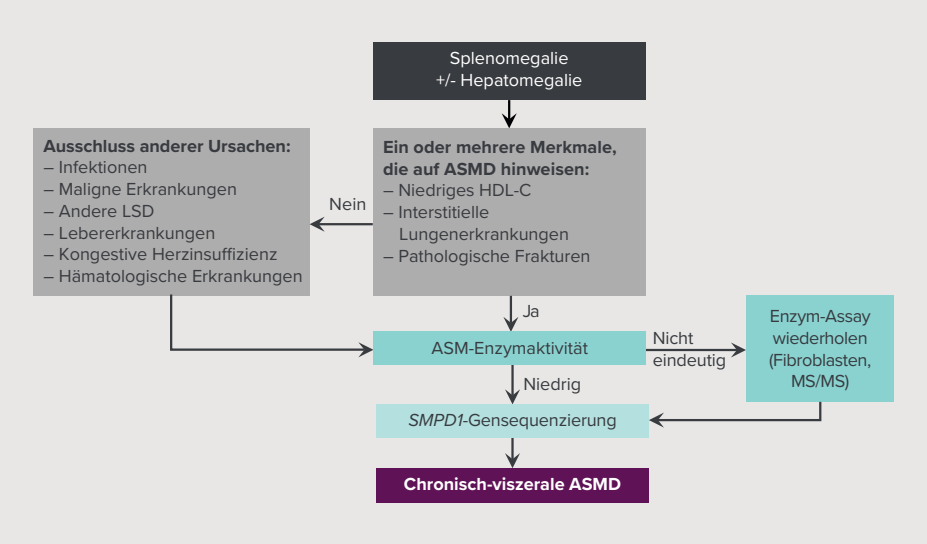


Abbildung nach McGovern MM et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. Genet Med. 2017;19(9):967–974.

ASM = acid sphingomyelinase (saure Sphingomyelinase); ASMD = acid sphingomyelinase deficiency (Mangel an saurer Sphingomyelinase); HDL-C = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LSD = lysosomale Speicherkrankheit; MS/MS = Tandem-Massenspektrometrie

Differenzialdiagnosen

Die Anzeichen und Symptome einer ASMD ähneln häufig denen anderer lysosomaler Speicherkrankheiten wie Morbus Gaucher und Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL–D) – im Speziellen der Cholesterinesterspeicherkrankheit (CESD):[11]

	ASMD	Morbus Gaucher Typ 1	Cholesterinester-Speicherkrankheit (CESD)/LAL-D
Leber	++ Erhöhte Leberenzyme, Hepatomegalie, Fibrose/Zirrhose	++ Hepatomegalie, Fibrose/Zirrhose, fokale Läsionen, Gallensteine	+++ Sehr häufig erhöhte Leberenzyme, Hepatomegalie, mikrovesikuläre Steatose, Fibrose/Zirrhose
Splenomegalie	+++ Häufig schwer, Leitsymptom	+++ Häufig schwer und nicht in Verbindung mit portaler Hypertension, fokale Läsionen	++ > 70 %, variabler Schweregrad
Hämatologische Veränderungen	+++ Thrombozytopenie > 50 % der Fälle, häufige Blutungen	+++ Thrombozytopenie (liegt fast immer vor), postpartale Blutungen, monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)	++ Thrombozytopenie und Anämie bedingt durch Hypersplenismus
Nervensystem	+ Variabel bei chronisch-neuroviszeraler Form	+ Parkinsonismus	–
Skelett/Knochen	++ Häufig variable Osteopenie/Osteoporose, Knochenschmerzen, Frakturen	+++ 70–100 % der Fälle, variable Osteopenie/Osteoporose, Knochenschmerzen/-krisen, Frakturen/Läsionen, Nekrosen/Infarkte	–
Lunge	+++ > 80 % der Fälle, interstitielle Pneumopathie mit Ateminsuffizienz als mögliche Folge	+ Interstitielle Pneumopathie oder pulmonale Hypertonie	–
Herz-Kreislauf-System	++ Beschleunigte Atherosklerose, koronare Herzerkrankung, Herzklappenerkrankungen	–	+++ Beschleunigte Atherosklerose, koronare und zerebrovaskuläre Erkrankungen
Metabolische Veränderungen	++ Dyslipidämie mit erhöhtem Gesamt-/LDL-Cholesterin und erhöhten Triglyceriden sowie niedrigem HDL-Cholesterin	++ Hypolipidämie mit niedrigem HDL-Cholesterin	+++ Dyslipidämie mit schwerer Hypercholesterinämie und niedrigem HDL-Cholesterin, mögliche Hypertriglyceridämie
Sonstige	„Kirschroter Fleck“ in der Makula (ASMD), Diarrhö	Hyperferritinämie, Hypergammaglobulinämie	Diarrhö

+++: sehr häufig/ausgeprägt; –: typischerweise nicht betroffen

Vorgehen im Verdachtsfall

Die Anzeichen und Symptome einer ASMD können auch starke Ähnlichkeiten mit malignen hämatologischen Erkrankungen oder mit Erkrankungen von Herz und Lunge aufweisen.[3,19,22–29]

	ASMD[3,18]	Akute lymphoblastische Leukämie[3,23]	Non-Hodgkin-Lymphom[3,24,25]	Chronische Hepatitis B[3,26]	Kongestive Herzinsuffizienz[3,27]	Mukoviszidose[3,28,29]
Splenomegalie	✓	✓	✓	✓		
Hepatomegalie	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Thrombozytopenie	✓	✓	✓	✓		
Pulmonale Dysfunktion	✓		✓		✓	✓

Wie wird diagnostiziert?

- Messung der Aktivität der sauren Sphingomyelinase in Leukozyten, Trockenbluttest
- Spezifischer Biomarker ASMD: Lyso-Sphingomyelin
- Molekulargenetische Analyse des *SMPD1*-Gens

➡ **ASMD wird autosomal-rezessiv vererbt.**
Es wird empfohlen, eine Familienanamnese durchzuführen.

Zur Diagnostik eignet sich unter anderem ein Trockenbluttest, der ASMD, Morbus Gaucher und LAL-D erfasst.

Sprechen Sie uns für mehr Informationen dazu gerne an:
asmd-de@sanofi.com

Die ASMD-Digitalwelt von Sanofi

Entdecken Sie unsere verschiedenen Online-Plattformen.
Wir halten Sie auf dem Laufenden.

sanofi | asmd-info.de

Patienten-informationen zu Symptomatik, Diagnose und Therapiemöglichkeiten

asmd-info.de

sanofi | Campus

Fachkreis-Infoportal zu unseren Produkten, zur Therapie-Unterstützung und Wissenserweiterung

asmd-erkrankung.de

sanofi eACADEMY

Fortbildungs-plattform für Fachkreise mit Live-Webcasts, neuen Studien und Kongressinformationen (u. a. zu ASMD)

eacademy.sanofi.de/ morbus-gaucher-asmd

sanofi | Newsletter

Fachliches zu ASMD: Publikationen, Fortbildungen, Events und neue Services

mein.sanofi.de/ newsletter-anmeldung

Referenzen

1. Wasserstein MP et al. Acid sphingomyelinase deficiency. In: Adam MP et al., eds.: GeneReviews® online. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. 07.12.2006 (Letztes Update: 18.06.2015). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1370/pdf/Bookshelf_NBK1370.pdf (Letzter Zugriff: September 2020).
2. Schuchman EH et al. Types A and B Niemann-Pick disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(2):237–247.
3. McGovern MM et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. Genet Med. 2017;19(9):967–974.
4. Hollak CEM et al. Acid sphingomyelinase (Asm) deficiency patients in The Netherlands and Belgium: disease spectrum and natural course in attenuated patients. Mol Genet Metab. 2012;107(3):526–533.
5. McGovern MM et al. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. Genet Med. 2013;15(8):618–623.
6. McGovern MM et al. Novel first-dose adverse drug reactions during a phase I trial of olipudase alfa (recombinant human acid sphingomyelinase) in adults with Niemann-Pick disease type B (acid sphingomyelinase deficiency). Genet Med. 2016;18(1):34–40.
7. Smanik EJ et al. Orthotopic liver transplantation in two adults with Niemann-Pick and Gaucher's diseases: implications for the treatment of inherited metabolic disease. Hepatology. 1993;17(1):42–49.
8. Orphanet Report Series. Prevalence, incidence or reported number of published cases listed in alphabetical order of disease. January 2020 – no 1. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=EN (Letzter Zugriff: September 2020).
9. Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. J Inherit Metab Dis. 2007;30(5):654–663.
10. Desnick JP et al. Identification and characterization of eight novel SMPD1 mutations causing types A and B Niemann-Pick disease. Mol Med. 2010;16(7–8):316–321.
11. Nascimbeni F et al. A diagnostic flow-chart for adult-onset lysosomal storage diseases with hepatic involvement. Dig Liver Dis. 2020;52(4):359–367.
12. McGovern MM et al. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. PediatricS. 2008;122(2):e341–e349.
13. Wasserstein M et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results. Genet Med. 2022;24(7):1425–1436.
14. Diaz GA et al. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. Genet Med. 2021;23(8):1543–1550.
15. Smith EL et al. The unexpected role of acid sphingomyelinase in cell death and the pathophysiology of common diseases. FASEB. J 2008;22(10):3419–3431.
16. Schuchman EH. Acid sphingomyelinase, cell membranes and human disease: lessons from Niemann-Pick disease. FEBS Lett. 2010;584(9):1895–1900.
17. McGovern MM et al. Natural history of Type A Niemann-Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. Neurology. 2006;66(2):228–232.
18. Taksir TV et al. Optimization of a histopathological biomarker for sphingomyelin accumulation in acid sphingomyelinase deficiency. J Histochem Cytochem. 2012;60(8):620–629.
19. McGovern MM et al. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):41.
20. Cassiman D et al. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases. Mol Genet Metab. 2016;118(3):206–213.
21. Wasserstein MP et al. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. Pediatrics. 2004;114(6):e672–e677.
22. Grabowski GA et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. Eur J Pediatr. 2004;163(2):58–66.
23. Larson RA et al. Acute lymphoblastic leukemia: clinical presentation, diagnosis, and classification. In: Estey EH et al., eds. (2008): Hematologic Malignancies: Acute Leukemias. Springer, Heidelberg, pp 109–118.
24. Freedman A. Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management. Am J Hematol. 2018;93(2):296–305.
25. Shankland KR et al. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2012;380(9844):848–857.
26. Liang JT. Hepatitis B: the virus and disease. Hepatology. 2009;49(5 Suppl):13–21.
27. Watson RD et al. ABC of heart failure. Clinical features and complications. BMJ. 2000;320(7229):236–239.
28. Kobelska-Dubiel N et al. Liver disease in cystic fibrosis. Prz Gastroenterol. 2014;9(3):136–141.
29. Naehrig S et al. Cystic fibrosis: diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(33–34):564–574.

MAT-DE-2305118-V1.0-01/2024 - 347940

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst | K703 | 65926 Frankfurt
www.sanofi.de