Hepatosplenomegalie bei einem Patienten oder einer Patientin: Einfach eine Fettlebererkrankung?

Was würden Sie erwarten, wenn Sie eine Person vor sich hätten, die Folgendes zeigt:

- **Hepatomegalie ohne Cholestase**
- **Erhöhte Leberenzyme**
  - Erhöhte Aminotransferasen (AST: 51 U/L; ALT: 44 U/L)
  - Erhöhter kPa-Wert ohne erhöhten BMI
  - Erhöhte GGT (26 U/L)
  - Erhöhtes Bilirubin-Level
  - Erhöhte alkalische Phosphatase
- **Niedriges HDL-C (15 mg/dL)**

Es ist vielleicht nicht das, was Sie denken …

Sie als Gastroenterolog*in können entscheidend bei der Diagnose ASMD sein.

- ASMD – auch bekannt unter dem Namen Niemann-Pick-Krankheit Typ A, A/B und B – ist eine progressive, potenziell lebensbedrohliche erbliche Erkrankung, die durch einen Mangel des Enzyms saure Sphingomyelinase ensteht.[1,2]
- Die 3 Subtypen der ASMD – Typ A, Typ A/B und Typ B – unterscheiden sich in Krankheitsbeginn, -bild und -auswirkung, können aber alle die Lebensdauer verkürzen und zu multisystemischen Komplikationen führen.[2]

ALT = Alanin-Aminotransferase; **ASMD** = Acid Sphingomyelinase Deficiency; **AST** = Aspartat-Aminotransferase; **BMI** = Body-Mass-Index; **GGT** = Gamma-Glutamyltransferase; **HDL-C** = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; **kPa** = Kilopascal.

sanofi

ASMD
Morbus Niemann-Pick A, A/B & B

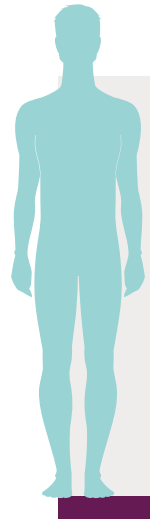
ERKENNEN SIE DIE ANZEICHEN UND SYMPTOME VON ASMD

Morbus Gaucher oder ASMD?

Ziehen Sie ASMD bei Patient*innen mit Leberanomalien in Betracht, einschließlich der folgenden:

Bei pädiatrischen Patient*innen:

- Sowohl Dyslipidämie als auch anormale LFTs[4]
- Hepatosplenomegalie ohne Cholestase oder Fettleibigkeit[2]
- Offensichtliche Fettlebererkrankung und erhöhte Leberenzyme ohne Fettleibigkeit[2]



Bei erwachsenen Patient*innen:

- Kryptogene Lebererkrankung mit Splenomegalie[2]
- Fettlebererkrankung (NASH, NAFLD) mit anormalem Lipidprofil[2]

Morbus Gaucher – eine weitere seltene lysosomale Speicherkrankheit – weist phänotypische Überschneidungen mit ASMD auf. Ähnlich wie ASMD ist Morbus Gaucher durch multisystemische und fortschreitende Symptome gekennzeichnet, die sich in Ausbruch und Erscheinungsbild unterscheiden.[1,5]

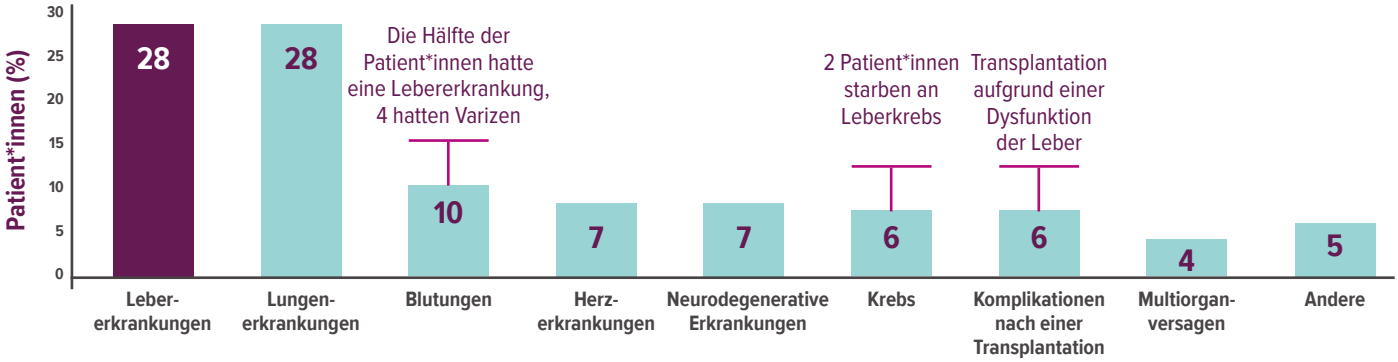
Bei Patient*innen mit Verdacht auf Morbus Gaucher lautet die korrekte Diagnose häufiger, als viele denken, ASMD. Ein einfacher Trockenbluttest gibt Aufschluss.[6]

Von 5 Personen mit Verdacht auf Morbus Gaucher hat im Durchschnitt etwa eine Person ASMD.[6]

ASMD = Acid Sphingomyelinase Deficiency; **LFT** = Leberfunktionstest; **NAFLD** = nichtalkoholische Fettlebererkrankung; **NASH** = nichtalkoholische Steatohepatitis.

ASMD KANN ZU ERHEBLICHER MORBIDITÄT UND FRÜHER MORTALITÄT FÜHREN[3]

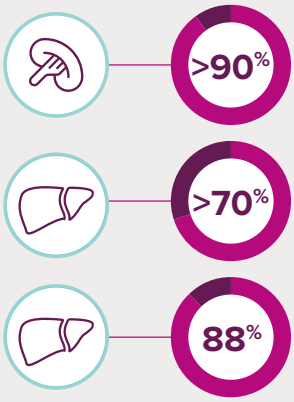
Häufigste Todesursachen bei ASMD-Patient*innen Typ A/B und B[3]



Basierend auf einer retrospektiven globalen Studie mit 85 ASMD-Patient*innen Typ A/B (n = 27) und B (n = 58), in der die Todesursachen und die krankheitsbedingte Morbidität untersucht wurden. Die Daten der 85 Patient*innen, die starben (n = 78) oder ein Lebertransplantat erhielten (n = 7), wurden von behandelnden Ärzt*innen erhoben (n = 27) oder aus zuvor veröffentlichten Fallstudien entnommen (n = 58).[3]

Lebererkrankungen waren eine häufige Komorbidität bei Patient*innen, bei denen Lungenerkrankungen, Herz- oder Multiorganversagen als Haupttodesursache angegeben wurden.[3]

Splenomegalie, Hepatomegalie und Leberfibrose sind typische Anzeichen für ASMD§



der ASMD-Patient*innen haben eine Splenomegalie.[1]

der ASMD-Patient*innen weisen eine Hepatomegalie durch die Infiltration von ASMD-Schaumzellen in die hepatischen Sinusoidalräume auf, die bei einer abdominalen Untersuchung und MRT festgestellt wurde. **Das Lebervolumen der Patient*innen liegt häufig beim 1,5-Fachen des Normalwerts.[1,4,5]**

haben eine fortschreitende Leberfibrose oder eine Dysfunktion der Leber. Diese kann bei ASMD auftreten, wenn sich Sphingomyelin in Makrophagen, Kupfferzellen und Hepatozyten ansammelt und diese in Cluster von ASMD-Schaumzellen umwandelt.[1,4]

ASMD-Patient*innen können ein Risiko für Zirrhose, portale Hypertonie und Varizenblutungen haben.[1–3]

Die Patient*innen können auch zusätzliche hepatische Anzeichen und Symptome aufweisen, darunter:[1,2]

- **Auffällige Lebertests**
- **Kryptogene Leberzirrhose**
- **Dyslipidämie**
  - Erhöhtes Gesamtcholesterin
  - Erhöhtes LDL-C
  - Niedriges HDL-C
  - Erhöhtes VLDL-C
  - Erhöhte Triglyzeride

ASMD = Acid Sphingomyelinase Deficiency; **HDL-C** = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; **LAL-D** = Lysosomal Acid Lipase Deficiency; **LDL-C** = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; **MRT** = Magnetresonanztomographie; **VLDL-C** = Very-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin.

§ Die Daten zur Prävalenz von Splenomegalie, Hepatomegalie und Dysfunktion der Leber beziehen sich nur auf Patient*innen mit ASMD Typ B.[1]

GASTROENTEROLOG*INNEN STEHEN BEI DER DIAGNOSE VON ASMD AN VORDERSTER STELLE

Erkennen Sie die Anzeichen und Symptome der ASMD, um eine frühzeitige Diagnose zu ermöglichen

Anteil der Patient*innen, bei denen die typischen Anzeichen und Symptome einer ASMD auftreten[‖,1,5]

Splenomegalie	Hepatomegalie	Interstitielle Lungenerkrankung als radiologischer Befund	Thrombozytopenie	Gastrointestinale Beschwerden[¶]
> 90 %	> 70 %	> 80 %	> 50 %	> 75 %

‖ Die Daten zur Prävalenz von Splenomegalie, Hepatomegalie, interstitieller Lungenerkrankung und Thrombozytopenie beziehen sich nur auf Patient*innen mit ASMD Typ B.

¶ Die Daten zur Prävalenz von gastrointestinalen Beschwerden beziehen sich auf Patient*innen mit allen ASMD-Typen.

Bei ASMD-Patient*innen kann sich die Diagnose um bis zu 5 JAHRE verzögern[5]

Die phänotypische Überschneidung mit anderen Lebererkrankungen kann zu einer Verzögerung der Diagnose führen[2]

Die hepatischen Manifestationen der ASMD können den Symptomen folgender Erkrankungen ähneln:[2]

- Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)
- Autoimmune Lebererkrankung
- Chronische Hepatitis B
- Kryptogene Leberzirrhose
- Lysosomaler saurer Lipase-Mangel

ASMD = Acid Sphingomyelinase Deficiency; **NAFLD** = nichtalkoholische Fettlebererkrankung.

Gastroenterolog*innen können den Unterschied machen

- Differentialdiagnose ASMD und Morbus Gaucher berücksichtigen
- Lebererkrankungen sind bei ASMD eine der häufigsten Todesursachen[3]
- Erkennen Sie die typischen Anzeichen und Symptome von ASMD, die sowohl Kinder als auch Erwachsene betreffen:[1]
  - Hepatomegalie
  - Splenomegalie
  - Interstitielle Lungenerkrankung als radiologischer Befund
  - Thrombozytopenie

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**

ASMD = Acid Sphingomyelinase Deficiency; **LAL-D** = Lysosomal Acid Lipase Deficiency; **SMPD1** = Sphingomyelinphosphodiesterase 1.

Referenzen: 1. McGovern MM. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12(1):41. **2.** McGovern MM et al. Genet Med. 2017; 19(9):967–974. **3.** Cassimann D et al. Mol Genet Metab. 2016; 118(3):206–213. **4.** Thurberg BL et al. Am J Surg Pathol. 2012; 36(8):1234–1246. **5.** McGovern MM. Pediatrics. 2008; 122(2):e341–9. **6.** Cox GF et al. JIMD Rep. 2018; 41:119–129.

sanofi Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst | K703 | 65926 Frankfurt, www.sanofi.de MAT-DE-2305156-1.0-05/2024 347927

SPLENOMEGALIE UND HEPATOMEGALIE ALS ERSTE SYMPTOME BEI ASMD

Ein diagnostischer Ansatz für ASMD auf der Grundlage von Expertenleitlinien[2]

Splenomegalie +/– Hepatomegalie

Ein oder mehrere Merkmale, die auf ASMD hinweisen:

Säuglinge und Kinder

- Interstitielle Lungenerkrankung als radiologischer Befund
- Thrombozytopenie
- Kirschroter Fleck in der Makula
- Entwicklungsverzögerung
- Hypotonie
- Dyslipidämie (niedriges HDL-C)

Nach der Kindheit

- Interstitielle Lungenerkrankung als radiologischer Befund
- Thrombozytopenie
- Dyslipidämie (niedriges HDL-C)
- Pathologische Frakturen

NEIN

Ausschluss anderer Ursachen:

- **Morbus Gaucher**
- Infektionen
- Maligne Erkrankungen
- Lebererkrankungen
- Kongestive Herzinsuffizienz
- Hämatologische Erkrankungen

JA

JA

Auf ASMD testen

Aufgrund der Überschneidung der klinischen Symptome empfehlen die Leitlinien, parallel auf ASMD und Morbus Gaucher zu testen[‡, 2, 5]

ASMD	**Morbus Gaucher**
ASM biochemischer Enzym-Assay	β-Glucosidase biochemischer Enzym-Assay

ASM = saure Sphingomyelinase; **ASMD** = Acid Sphingomyelinase Deficiency; **HDL-C** = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin.

‡ Die Leitlinien beruhen auf den übereinstimmenden Meinungen einer internationalen Expertengruppe für ASMD.