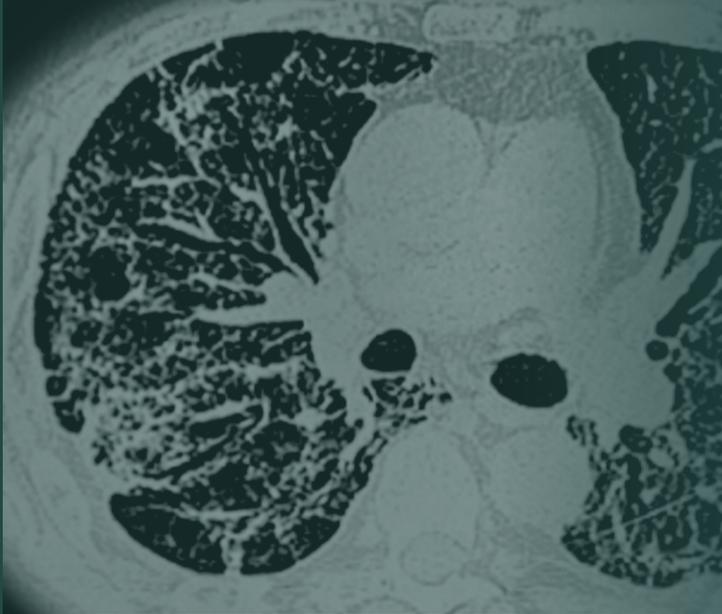


Ispessimento diffuso dei setti interlobulari in pazienti con meno di 40 anni



Qual è la diagnosi differenziale?

Cosa aspettarsi in un paziente che mostra:

- ▶ Ispessimento diffuso dei setti interlobulari
- ▶ Istiociti blu mare che rappresentano la maggioranza dei macrofagi alveolari identificati nell'analisi del fluido del lavaggio broncoalveolare (BAL)
- ▶ Epatosplenomegalia
- ▶ Trombocitopenia

Non è quello che sembra...

Gli pneumologi possono avere un ruolo chiave nella diagnosi precoce dell'ASMD

- ▶ L'ASMD, storicamente nota come malattia di Niemann-Pick di tipo A, A/B e B, è una malattia genetica progressiva e potenzialmente fatale, causata dalla carenza dell'enzima sfingomielinasi acida (ASM)^{1,2}
- ▶ I 3 sottotipi dell'ASMD, tipo A, tipo A/B e tipo B, hanno insorgenza, presentazione fenotipica e impatto variabile ma tutti possono causare una riduzione dell'aspettativa di vita, complicanze multisistemiche e incertezza per i pazienti²

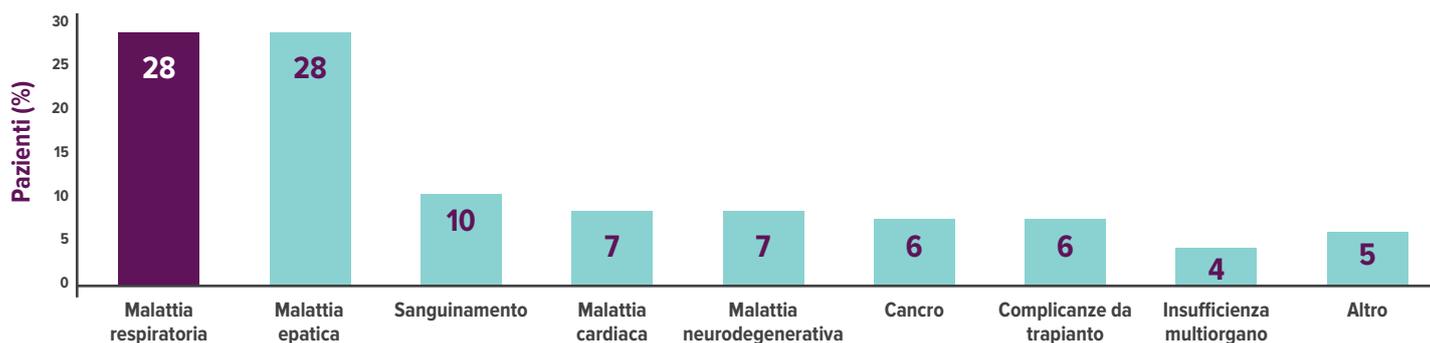
BAL=bronchoalveolar lavage; lavaggio broncoalveolare

MALATTIA RESPIRATORIA: TRA LE CAUSE PRINCIPALI DI DECESSO DELL'ASMD³

I pazienti con ASMD possono manifestare morbilità significativa e mortalità precoce⁴

In uno studio internazionale che esamina le principali cause di decesso tra pazienti con ASMD di tipo A/B e B (N=85),* tra i pazienti deceduti per malattia respiratoria (n=23), il 48% è deceduto in età pediatrica e il 52% è deceduto in età adulta.³

Cause principali di decesso in pazienti con ASMD di tipo A/B e B³



Cassiman D, et al. *Mo/ Genet Metab.* 2016;118(3):206-213.

*Basato su uno studio retrospettivo internazionale di 85 pazienti con ASMD che ha valutato le cause di decesso e morbilità correlata alla malattia tra i pazienti con ASMD di tipo A/B (n=27) e B (n=58). I dati relativi agli 85 pazienti che sono deceduti (n=78) o hanno ricevuto un trapianto di fegato (n=7) sono stati raccolti dai medici curanti (n=27) o estrapolati da casi clinici precedentemente pubblicati (n=58).³

Sintomatologia polmonare

L'interstiziopatia polmonare (ILD)⁵ è un segno caratteristico dell'ASMD¹



ILD
>80%

I pazienti con ASMD possono anche presentare ulteriori segni e sintomi polmonari quali:

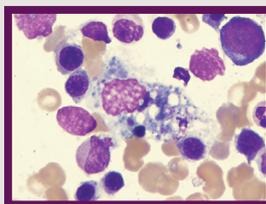
- ▶ frequenti infezioni respiratorie (compresa polmonite)¹
- ▶ Dispnea⁵
- ▶ Quadro restrittivo al test di funzionalità polmonare²
- ▶ Iperensione polmonare⁶

L'interstiziopatia associata all'ASMD può causare un deterioramento progressivo della funzione polmonare



I macrofagi carichi di lipidi spesso si accumulano nello spazio intra-alveolare e il riscontro radiologico evidenzia⁷:

- ▶ Ispessimento dei setti interlobulari
- ▶ Crazy paving
- ▶ Opacità a vetro smerigliato



L'analisi del fluido del BAL con presenza massiccia di istiociti blu mare è un'altra manifestazione distintiva che potrebbe far sospettare l'ASMD.⁷



Riconosci nel tuo paziente i segni e sintomi caratteristici dell'ASMD? In caso di sospetto, riferiscilo allo specialista di malattie metaboliche per eseguire il test diagnostico.

⁴Intervallo di età: da 0,6 a 17 anni.³

⁵L'ILD viene identificata mediante radiografia toracica e HRCT.⁵
HRCT=high-resolution computed tomography.

GLI PNEUMOLOGI SONO IN PRIMA LINEA NELLA DIAGNOSI DELL'ASMD

Riconosci i segni e sintomi per permettere una diagnosi precoce

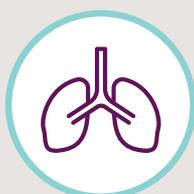
Percentuale di pazienti che manifestano segni e sintomi caratteristici dell'ASMD^{1,6§}



Splenomegalia
>90%



Epatomegalia
>70%



ILD
>80%



Trombocitopenia
>50%



Manifestazioni
gastrointestinali[¶]
>75%

[§]I dati sulla prevalenza dei sintomi per splenomegalia, epatomegalia, malattia interstiziale polmonare e trombocitopenia si riferiscono solo ai pazienti con ASMD di tipo B.

[¶]I dati sulla prevalenza dei sintomi per manifestazioni gastrointestinali si riferiscono ai pazienti con tutti i tipi di ASMD.

I pazienti con ASMD possono subire ritardi diagnostici di 5 ANNI⁵

La sovrapposizione fenotipica con altre malattie polmonari porta spesso a ritardi diagnostici²

Le manifestazioni polmonari dell'ASMD possono simulare^{1,2,7-12}:

- ▶ Proteinosi alveolare polmonare (PAP)
- ▶ Immunodeficienza comune variabile (CVID)
- ▶ Malattia veno occlusiva polmonare (PVOD)
- ▶ Malattia del tessuto connettivo (CTD)
- ▶ Telomeropatie
- ▶ Edema polmonare e ipertensione
- ▶ LAM e neoplasia linfangitica
- ▶ Polmonite, LIP e altre infezioni respiratorie
- ▶ Fibrosi cistica



La diagnosi precoce di ASMD è fondamentale per una gestione appropriata della patologia. Se i pazienti presentano una combinazione di segni e sintomi caratteristici della patologia, includi l'ASMD nella diagnosi differenziale.²

LAM=lymphangioleiomyomatosis; LIP=lymphoid interstitial pneumonia.

ILD criptogenica? Ispessimento diffuso dei setti? Epatosplenomegalia?

POTREBBE TRATTARSI DI ASMD

Singolarmente questi segni possono sembrare isolati, ma se messi in relazione tra di loro, possono essere indicativi di ASMD

PRESENTAZIONE DI ILD CRIPTOGENICA SUGGESTIVA DI ASMD^{1,6,7,13}

Aspetti all'HRCT

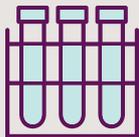
- ▶ Ispessimento dei setti interlobulari
- ▶ Crazy paving
- ▶ Splenomegalia ed epatomegalia
- ▶ Opacità a vetro smerigliato

Aspetti all'analisi patologica (criobiopsia/biopsia VATS, BAL)*

- ▶ Macrofagi schiumosi/istiociti blu mare
- ▶ Cellule epiteliali schiumose

Lo pneumologo può fare la differenza

- ▶ La malattia respiratoria è tra le cause principali di decesso nell'ASMD³
- ▶ Riconosci i segni e sintomi distintivi dell'ASMD che colpiscono sia i bambini che gli adulti¹:
 - Epatomegalia • Splenomegalia • ILD • Trombocitopenia



Includi l'ASMD nella diagnosi differenziale per permettere la diagnosi precoce e la corretta gestione dei sintomi²

SOSPETTI SI TRATTI DI ASMD? Riferisci il paziente a uno specialista di malattie metaboliche per eseguire il test diagnostico

*Se possibile e ci sono alternative per la diagnosi, evitare le biopsie (a causa del rischio di sanguinamento nei pazienti con disfunzione piastrinica).¹
VATS=video-assisted thoracoscopic surgery.

Bibliografia: 1. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson B-J, Lidove O. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):41. 2. McGovern MM, Dionisi-Vici C, Giugliani R, et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med.* 2017;19(9):967-974. 3. Cassiman D, Packman S, Bembi B, 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;118:206-213. 4. Data on file, Sanofi. 5. McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, et al. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics.* 2008;122:e341-e349. 6. Cox GF, Clarke LA, Giugliani R, McGovern MM. Burden of illness in acid sphingomyelinase deficiency: a retrospective chart review of 100 patients. *JIMD Rep.* 2018;41:119-129. 7. Faverio P, Stainer A, De Giacomi F, et al. Molecular pathways and respiratory involvement in lysosomal storage diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):327. 8. Mueller-Mang C, Ringl H, Herold C. Interstitial lung diseases. *Med Radiol Diagn Imaging.* Published online 2017. doi: 10.1007/174_2017_151 9. Pattanaik D, Ritter S, Fahhoum J. Common variable immunodeficiency (CVID) with granulomatous interstitial lung disease (GLILD) and SARS COVID-19 infection: case report and review of literature. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17:98. 10. Hyldgaard C, Bendstrup E, Pedersen AB, Pedersen L, Ellingsen T. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: survival patterns in a population-based cohort. *J Clin Med.* 2021;10:4830. 11. George G, Rosas IO, Cui Y, et al. Short telomeres, telomeropathy and subclinical extrapulmonary organ damage in patients with interstitial lung disease. *Chest.* 2015;147(6):1549-1557. 12. Kokosi MA, Nicholson AG, Hansell DM, Wells AU. Rare idiopathic interstitial pneumonias: LIP and PPFE and rare histologic patterns of interstitial pneumonias: AFOP and BPIP. *Respirology.* 2016;21:600-614. 13. Borie R, Crestani B, Guyard A, Lidove O. Interstitial lung disease in lysosomal storage disorders. *Eur Respir Rev.* 2021;30:200363.