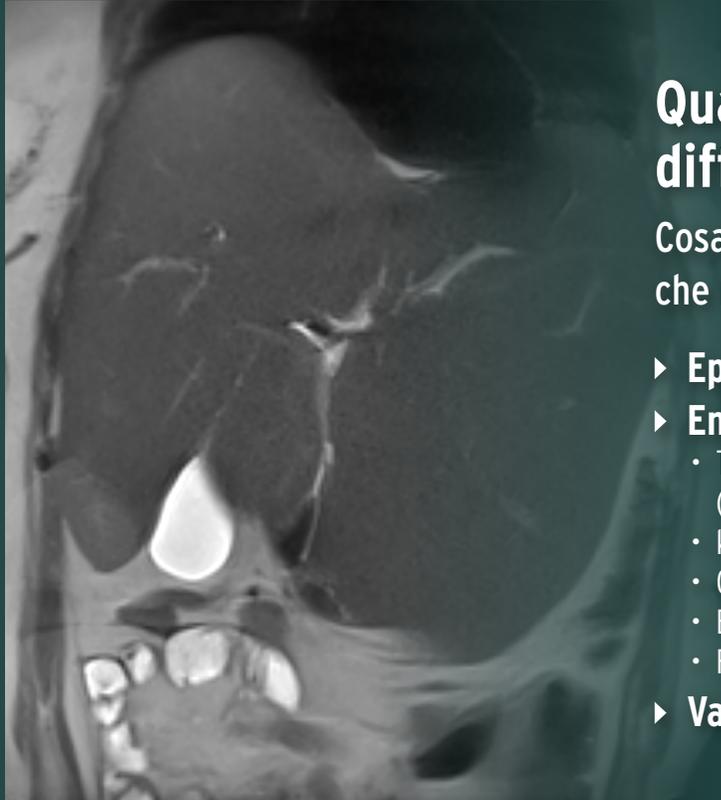


Epatosplenomegalia in un paziente di peso ideale. Steatosi epatica apparente.



Qual è la diagnosi differenziale?

Cosa aspettarsi in un paziente che mostra:

- ▶ **Epatomegalia senza colestasi**
- ▶ **Enzimi epatici alterati**
 - Transaminasi elevate (AST: 51 U/L, ALT: 44 U/L)
 - kPa elevata senza incremento del BMI
 - GGT elevata (26 U/L)
 - Elevati livelli di bilirubina
 - Fosfatasi alcalina elevata
- ▶ **Valori bassi di HDL-C (15 mg/dL)**

Potrebbe non essere quello che sembra...

Epatologi e gastroenterologi possono avere un ruolo chiave nella diagnosi precoce dell'ASMD

- ▶ L' ASMD - nota storicamente 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 variabili, ma tutti possono portare a una riduzione dell'aspettativa di vita e complicanze multisistemiche, sia nei bambini che negli adulti²

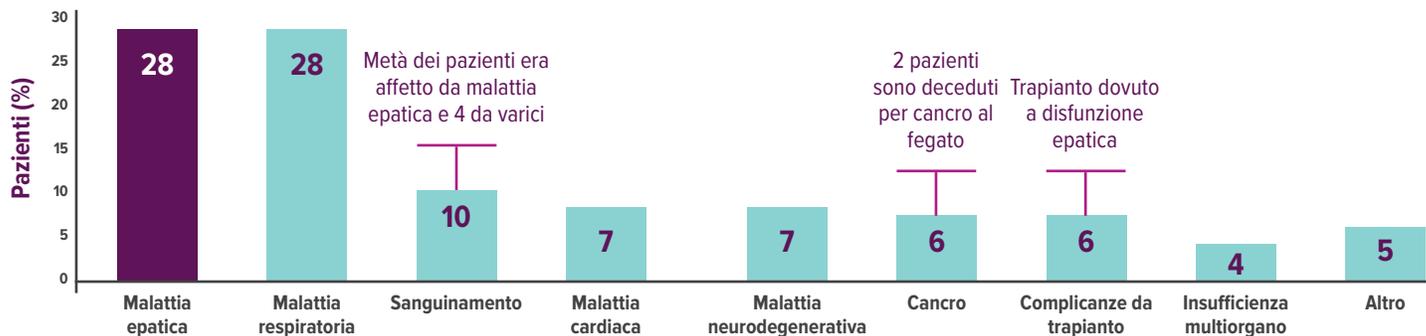
ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; BMI=body mass index; GGT=gamma-glutamyl transferase; HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol; kPa=kilopascal.

MALATTIA EPATICA: TRA LE CAUSE PRINCIPALI DI DECESSO NELL'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 con malattia epatica terminale (n=23), il 52% è deceduto o ha avuto un trapianto in età infantile[†] e il 48% è deceduto in età adulta.^{3†}

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



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

La malattia epatica era una comorbilità comune anche in pazienti le cui cause primarie di decesso erano classificate come respiratorie, cardiache o insufficienza multiorgano³

*Basato su uno studio retrospettivo internazionale di 85 pazienti con ASMD di tipo A/B e B che ha valutato le cause di decesso e morbilità correlata alla malattia tra i pazienti con ASMD di tipo A/B (n=27) e di tipo 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 epatica

Splenomegalia, epatomegalia e fibrosi epatica sono segni caratteristici dell'ASMD⁵



I pazienti con ASMD che manifestano splenomegalia.¹



I pazienti con ASMD manifestano epatomegalia che deriva dall'infiltrazione delle cellule schiumose negli spazi sinusoidali epatici, identificata mediante esame addominale e risonanza magnetica. I pazienti spesso presentano un volume epatico >1,5x normale.^{1,5,6}



Fibrosi epatica progressiva e disfunzione epatica. Nell'ASMD, questo si può verificare quando la sfigingomielina si accumula nei macrofagi, nelle cellule di Kupffer e negli epatociti, trasformandoli in aggregati di cellule schiumose.^{1,5}

I pazienti con ASMD possono essere a rischio di cirrosi, ipertensione portale e sanguinamento da varici¹⁻³

I pazienti possono anche presentare ulteriori segni e sintomi epatici, compresi^{1,2}:

- ▶ **Esami ematochimici epatici alterati**
- ▶ **Cirrosi criptogenica**
- ▶ **Dislipidemia**
 - Colesterolo totale elevato
 - Valori bassi di HDL-C
 - Valori elevati di VLDL-C
 - Valori elevati di LDL-C
 - Trigliceridi elevati

[†]Intervallo di età: da 2,5 a 18 anni.³

[‡]Intervallo di età: da 21 a 67 anni.³

[§]I dati sulla prevalenza dei sintomi per splenomegalia, epatomegalia e disfunzione epatica si riferiscono solo ai pazienti con ASMD di tipo B.¹

LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; MRI=magnetic resonance imaging; VLDL-C=very low-density lipoprotein cholesterol.

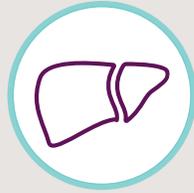
EPATOLOGI E GASTROENTEROLOGI SONO IN PRIMA LINEA NELLA DIAGNOSI DELL'ASMD

Riconosci i segni e sintomi di ASMD per permettere una diagnosi precoce

Percentuale di pazienti che manifestano i segni e sintomi caratteristici dell'ASMD^{1,7}||



Splenomegalia
>90%



Epatomegalia
>70%



Malattia polmonare interstiziale
>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 ANNI⁶

La sovrapposizione fenotipica con altre malattie epatiche può portare a ritardo diagnostico²

Le manifestazioni epatiche dell'ASMD possono simulare²:

- ▶ Steatosi epatica non alcolica (NAFLD)
- ▶ Cirrosi criptogenica
- ▶ Malattia epatica autoimmune
- ▶ Carenza di lipasi acida lisosomiale
- ▶ Epatite B cronica



Epatologi e gastroenterologi possono avere un ruolo chiave nel sospetto e nella diagnosi dell'ASMD. La diagnosi precoce è fondamentale per iniziare a gestire i sintomi e per lo screening familiare.²

SEGNI E SINTOMI DELL'ASMD POSSONO SOVRAPPORSI A QUELLI DI ALTRE MALATTIE EPATICHE

Riconosci i segni e sintomi epatici di ASMD

La malattia di Gaucher - un'altra rara malattia da accumulo lisosomiale - ha in comune la sovrapposizione fenotipica con ASMD. Analogamente all'ASMD, la malattia di Gaucher è caratterizzata da sintomi multisistemici e progressivi che variano per quanto riguarda insorgenza e presentazione.^{1,8}

Tra i pazienti con sospetta malattia di Gaucher, la diagnosi di ASMD può essere più comune di quanto si pensi.⁹



Il test parallelo di queste due malattie è consigliato per effettuare una diagnosi appropriata²

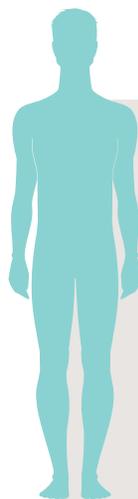
Considera l'ASMD in pazienti che presentano anomalie epatiche, comprese:

Nei pazienti pediatrici



- ▶ Dislipidemia ed esami della funzione epatica alterati⁶
- ▶ Epatosplenomegalia senza colestasi o obesità²
- ▶ Steatosi epatica apparente ed enzimi epatici elevati in assenza di obesità²

Nei pazienti adulti



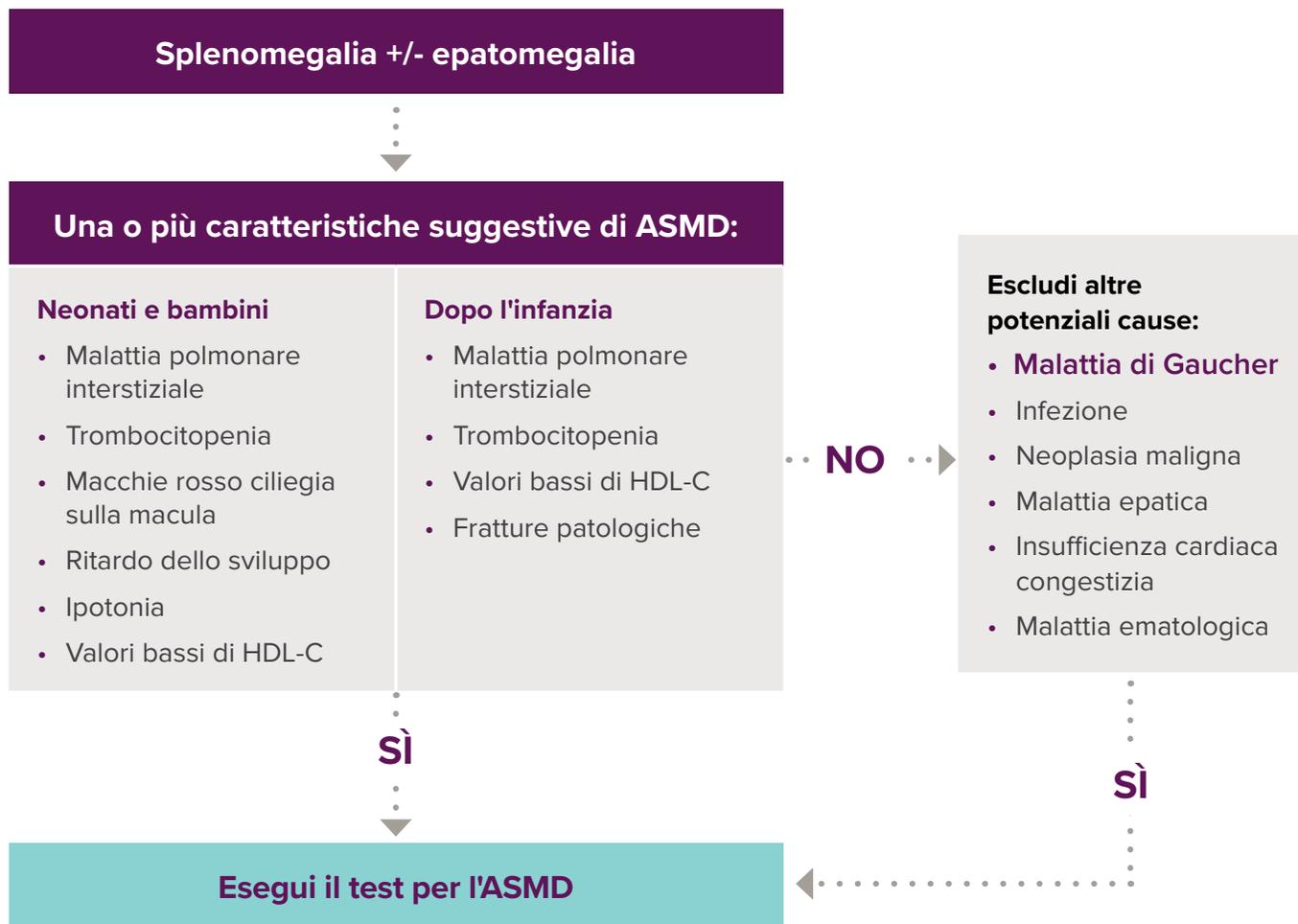
- ▶ Malattia epatica criptogenica con splenomegalia²
- ▶ Steatosi epatica (NASH, NAFLD) con profilo lipidico alterato²



In media, su 5 persone con sospetta malattia di Gaucher, ~1 è affetta da ASMD.⁹

NELL'ASMD, SPLENOMEGALIA ED EPATOMEGALIA SI PRESENTANO GENERALMENTE PER PRIME

Approccio diagnostico per l'ASMD basato sulle linee guida di esperti²



Le linee guida raccomandano di eseguire il **test parallelo per ASMD e malattia di Gaucher** a causa di manifestazioni cliniche sovrapponibili^{2,8*}

ASMD

Dosaggio attività enzimatica di ASM

Malattia di Gaucher

Dosaggio attività enzimatica di β -glucosidasi

* Le linee guida si basano sul consenso di un gruppo internazionale di esperti di ASMD.

Malattia epatica criptogenica?
Enzimi epatici alterati?
Epatosplenomegalia?

POTREBBE TRATTARSI DI ASMD

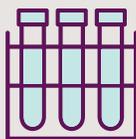
L'ASMD - nota storicamente come malattia di Niemann-Pick di tipo A, A/B e B - è una malattia multi sistemica caratterizzata da disfunzione epatica che può portare a morbilità significativa e mortalità precoce^{1,2}

Epatologi e gastroenterologi possono fare la differenza

- ▶ La malattia epatica 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
 - Malattia polmonare interstiziale
 - Trombocitopenia

Considera l'ASMD e la malattia di Gaucher nella diagnosi differenziale per permettere la diagnosi precoce e la gestione dei sintomi

- ▶ Le linee guida raccomandano di eseguire il **test parallelo** per ASMD e malattia di Gaucher a causa di manifestazioni cliniche sovrapponibili^{2,8}



SOSPETTI SI TRATTI DI ASMD? ESEGUI IL TEST

Il test diagnostico è semplice: conferma la diagnosi di ASMD con un test enzimatico per ASM²

Il riconoscimento precoce è il primo passaggio verso la diagnosi e la gestione dei sintomi

References: 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. Thurberg BL, Wasserstein MP, Schiano T, et al. Liver and skin histopathology in adults with acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B). *Am J Surg Pathol.* 2012;36(8):1234-1246. 6. 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. 7. 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. 8. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, et al. A reappraisal of Gaucher disease—diagnosis and management algorithms. *Am J Hematol.* 2011;86(1):110-115. 9. Oliva P, Mechtler TP, Schwarz M, et al. Differential diagnosis of Niemann-Pick A/B disease (ASMD) in cases of suspected Gaucher disease. Poster presented at: 17th Annual WORLDSymposium; February 8-12, 2021; San Diego, CA; Poster 305.