



Pismo uredniku | Letter to the Editor

Rijetka, ali među nama – zašto i dalje propuštamo ASMD?

Rare, Yet Among Us

– Why Are We Still Missing ASMD?

Poštovani gospodine uredniče Liječničkog vjesnika,

Nedostatak kisele sfingomijelinaze (engl. *acid sphingomyelinase deficiency*, ASMD), poznat i kao Niemann-Pickova bolest tipa A, A/B i B, autosomno je recesivna lizosomska bolest nakupljanja, podskupina sfingolipidoza. Ovisno o kliničkoj prezentaciji razlikuju se infantilni neurovisceralni oblik (tip A), kronični visceralni oblik (tip B) i prijelazni oblik s neurološkim i visceralnim zahvaćanjem (tip A/B). Iako se radi o umjetnoj klasifikaciji, ona odražava kontinuum fenotipske varijabilnosti.

Prevalencija ASMD-a procjenjuje se između 0,22 i 0,6 na 100.000 stanovnika, no stvarna učestalost može biti viša zbog neprepoznatih blažih oblika. Noviji podatci iz probira novorođenčadi ukazuju na incidenciju do 0,79 na 100.000 živorođenih, što sugerira da bolest može biti poddijagnosticirana, osobito u manje izraženim kliničkim oblicima.¹ U Hrvatskoj se trenutačno prati pet pedijatrijskih bolesnika i jedan odrasli bolesnik s ASMD-om.

Manjak aktivnosti enzima kisele sfingomijelinaze dovodi do akumulacije sfingomijelina i drugih supstrata unutar lizosoma, osobito u hepatocitima, makrofazima, neuronima, stanicama glije mozga i plućima. Posljedične promjene uključuju upalu, poremećenu autofagiju i mitohondrijsku disfunkciju. Mutacije u genu *SMPD1* (poznato je preko 600 varijanti) uzrokuju bialelni enzimatski manjak, bez jasne genotipsko-fenotipske korelacije.

ASMD ima širok spektar manifestacija, ovisno o tipu bolesti i dobi u kojoj se simptomi javljaju.

Infantilni oblik (tip A) karakterizira brzoprogresivno nakupljanje sfingomijelina u jetri, slezeni, plućima, koštanoj srži i središnjem živčanom sustavu. Prvi znakovi uključuju hepatosplenomegaliju vidljivu do trećeg mjeseca života, uz povišene transaminaze, koagulopatiju, ascites i poremećaje hranjenja. Djeca slabo napreduju, razvijaju respiratornu insuficijenciju i česte infekcije. Neurološki dominiraju hipotonija, gubitak refleksa i psihomotoričko nazadovanje. Većina djece ne preživi treću godinu.²

Kronični neurovisceralni oblik (tip A/B) karakterizira sporija progresija s očuvanim preživljenjem u odraslu dob. Hepatosplenomegalija varira, a moguće su

fibroza jetre i plućna insuficijencija. U djece se često bilježe usporen rast i zrelost kostura, osteopenija te kontrakture. Neurološki se javljaju hipotonija, ataksija, epilepsija i kognitivne poteškoće.

Kronični visceralni oblik (tip B) je klinički blaži, s kasnijim početkom i dominantno visceralnim zahvaćanjem. Hepatosplenomegalija je varijabilna, a plućne promjene mogu dovesti do respiratorne insuficijencije. Neurološki simptomi prisutni su u oko 30% bolesnika, obično u kasnijem tijeku. Uobičajeni su usporen rast, zakašnjeni pubertet, osteopenija i dislipidemija (povišen LDL i trigliceridi, snižen HDL).²

Dijagnoza se temelji na sniženoj aktivnosti kisele sfingomijelinaze u leukocitima ili fibroblastima (<10 % referentne vrijednosti) i/ili potvrdi dviju patogenih varijanti gena *SMPD1* uz elevirane transaminaze, dislipidemiju, citološki ili bioptički nalaz Niemann-Pickovih stanica te pomoćne dijagnostičke metode koje uključuju određivanje lizosfingomijelina, hitotriozidaze i vakuola u limfocitima periferne krvi.³ Uvođenje novorođenačkog probira potencijalno omogućuje ranu identifikaciju bolesnika i pravovremeno liječenje.

Olipudaza alfa (Xenpozyme®) prva je uzročna farmakološka terapija za ASMD. U tijeku je dogovor hrvatske nacionalne osiguravajuće kuće i nositelja odobrenja lijeka o stavljanju lijeka na listu lijekova u Republici Hrvatskoj (RH). Trenutno se bolesnici u RH liječe programom „milosrdne primjene“. U Hrvatskoj se terapija trenutno primjenjuje u četvero pedijatrijskih bolesnika. Kliničke studije pokazuju da terapija smanjuje volumen jetre i slezene, poboljšava plućnu funkciju, povećava broj trombocita i normalizira lipidni profil.⁴ EMA i FDA odobrile su olipudazu alfa za dugotrajno liječenje visceralnih manifestacija ASMD-a. Odrasli bolesnici u Hrvatskoj zasad nemaju pristup liječenju. Potporna terapija za sada ostaje jedina opcija kod bolesnika kod kojih lijek nije dostupan, iako ne može zaustaviti progresiju bolesti.

Liječenje je indicirano kod bolesnika s intersticijskom bolešću pluća, hepatomegalijom s biokemijskim i histološkim promjenama, hipersplenizmom, trajnim citopenijama i teškom osteoporozom. Neurološki simptomi nisu kontraindikacija za početak terapije.⁵ Praćenje uključuje evaluaciju organske funkcije, biokemijske markere bolesti te kliničku procjenu svakih šest mjeseci u referentnim centrima.

Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Ivan Pećin, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-4425-6473>
Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb,
Referentni centar za rijetke bolesti Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske,
e-pošta: ivanpecin@yahoo.com

Klinička istraživanja i dosadašnja iskustva jasno ukazuju na djelotvornost liječenja olipudazom alfa u liječenju visceralnih obilježja bolesti ASMD-a. Liječenje olipudazom alfa dovodi do znatnog poboljšanja kvalitete života te smanjenja komplikacija u pacijenata kod kojih je terapija indicirana. Zasada je olipudaza alfa jedina terapijska opcija uzročnog liječenja nedostatka kisele sfingomijelinaze. Od izrazite je važnosti naglasiti kako je nužno kontinuirano i unaprijed definirano praćenje bolesnika s nedostatkom kisele sfingomijelinaze u referentnim centrima za rijetke bolesti u svrhu poboljšanja kvalitete života bolesnika, sprječavanja razvoja komplikacija te procjene uspješnosti liječenja.

Nužno je podići razinu svijesti među kliničarima, unaprijediti dijagnostičke algoritme i osigurati dostupnost uzročne terapije svim bolesnicima u Hrvatskoj.

LITERATURA

1. Wasserstein M, Dionisi-Vici C, Giugliani R, Hwu WL, Lidove O, Lukacs Z i sur. Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Mol Genet Metab.* 2019;126(2):98–105. doi:10.1016/j.ymgme.2018.11.014.
2. Kubaski F, Burlina A, Pereira D, Silva C, Herbst ZM, Trapp FB i sur. Quantification of lysosphingomyelin and lysosphingomyelin-509 for the screening of acid sphingomyelinase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):407. doi:10.1186/s13023-022-02560-x.
3. Lachmann RH, Diaz GA, Wasserstein MP, Armstrong NM, Yarramaneni A, Kim Y i sur. Olipudase alfa enzyme replacement therapy for acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): sustained improvements in clinical outcomes after 6.5 years of treatment in adults. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):94. doi:10.1186/s13023-023-02700-x.
4. Thurberg BL, Diaz GA, Lachmann RH, Schiano T, Wasserstein MP, Ji AJ i sur. Long-term efficacy of olipudase alfa in adults with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): further clearance of hepatic sphingomyelin is associated with additional improvements in pro- and anti-atherogenic lipid profiles after 42 months of treatment. *Mol Genet Metab.* 2020;131(1–2):245–52. doi:10.1016/j.ymgme.2020.06.010.
5. Diaz GA, Jones SA, Scarpa M, Mengel KE, Giugliani R, Guffon N i sur. 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):1543–50. doi:10.1038/s41436-021-01156-3.

Ivan Pećin¹ , Iveta Merćep², Ivo Barić³,
Jasminka Sinčić Petričević⁴, Goran Palčevski⁵,
Ernest Bilić⁶, Nadira Duraković⁷

¹Zavod za bolesti metabolizma,
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb,
Referentni centar za rijetke bolesti Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske

²Zavod za farmakologiju,
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb,
Hrvatsko društvo za rijetke bolesti HLZ-a

³Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta,
Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za genetiku
i bolesti metabolizma u djece

⁴Zavod za hematologiju Medicinskog fakulteta, KBC Osijek

⁵Zavod za kliničku pedijatriju Medicinskog fakulteta, KBC Rijeka

⁶Zavod za hematologiju, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta,
KBC Zagreb

⁷Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta,
KBC Zagreb

