

Deficit di sfingomielinasi acida (ASMD): terapia con olipudasi alfa in un caso pediatrico di tipo A/B



Fiori L¹, Montanari C¹, Degrassi I¹, Spaccini L², Campari A³, D'auria E¹, Ghezzi M¹, Gambino M¹, Tonduti D⁴, Verduci E¹, Zuccotti G¹

1 UOC Pediatria, 2 Servizio di Genetica Medica, 3 Servizio di Radiologia e Neuroradiologia, 4 UOC di Neurologia pediatrica e Neurofisiologia - COALA Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Università degli Studi di Milano

Contatto: laura.fiori@asst-fbf-sacco.it



INTRODUZIONE/BACKGROUND:

L'ASMD è una lisosomopatia da accumulo multisistemico di sfingomielina. La forma A/B ha coinvolgimento viscerale e possibile coinvolgimento neurologico. Olipudasi alfa (Sanofi) è la prima terapia enzimatica sostitutiva per ASMD con benefici dimostrati sull'accumulo viscerale. Descriviamo il caso di un paziente pediatrico affetto da ASMD A/B trattato con olipudasi alfa.

METODI / PAZIENTI:

A. è stato ricoverato a 14 mesi per episodio respiratorio acuto febbrile con riscontro di addome prominente in epatosplenomegalia. Restant quadro obiettivo negativo (quadro neurologico e sviluppo PM: nella norma. P, L, cc : 15-25 ° pc).

Anamnesi. Nato in Olanda, a termine, primogenito, AGA. Genitori non consanguinei. Padre celiaco. Periodo prenatale e perinatale nei limiti. F1 dalla nascita. Divezzamento in epoca con buona compliance. Crescita staturo-ponderale regolare fino a 12 mesi, poi fermopeso. Episodio di bronchite a 10 mesi. Ricovero presso altro ente a 12 mesi per gastroenterite con riscontro di epatosplenomegalia e citopenia trilineare (Hb 9.3 g/dl, MCV 54 fl, GB 4400/mm³, PLT 45.000/mm³). Esecuzione di biopsia midollare (non disponibile documentazione). Autodimissione.



In pronto soccorso presso il nostro Presidio sono stati eseguiti: esami ematici di I livello: GB 21380/mm³, PLT 201.000, Hb 10.2 gr%, MCV 62.7 fl, PCR 11.6 mg/L (v.n. < 10). AST 34 UI/L, ALT neg. Rx torace (Fig 1): addensamento polmonare medio-apicale dx. Ecografia addominale: epatomegalia e splenomegalia (milza diametro longitudinale 12 cm).

In reparto sono stati eseguiti: assetto lipidico: TGL 275 mg%, colesterolo t 169 mg%, HDL 16, LDL 76; ferritina, sideremia, 25OH vitamina D: inferiori alla norma; PTH, Ca, P, FA nei limiti. Escluse cause batteriche, virali, fungine e immuno-ematologiche. Eseguita anamnesi nutrizionale. Escluso malassorbimento.

Nel sospetto di lisosomopatia (Gaucher vs NP Disease) sono stati valutati:

Biomarkers:

-chitotriosidasi: 1228 nmol/h/mL (v.n. <100), lisosfingomielina 509: 4,3 ng/ml (vn < 0.9), ACE: 184 U/L (41-139)

Dosaggio enzimatico: -Beta glucosidasi acida (su spot): 16.7 nmol/h/ml (v.n. 0.2-2.5) - Sfingomielinasi su GB: 0.10nmol/h/mg (vn 0.5 – 3.5).

Eseguita infine **analisi genetica per ASMD (gene SMPD1):** mutazione c.1177 T>G (W391G) in omozigosi.

Fig.2: TAC torace T0

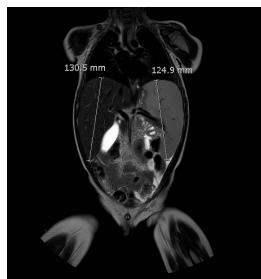


Fig. 3: RMN addome T0

E' stata richiesta la terapia enzimatica sostitutiva ad uso compassionevole con olipudasi alfa, in fase di sperimentazione clinica 2-3, iniziata a 22 mesi (gennaio 2022), previo studio clinico, strumnetale ed ematologico al tempo T0 con TAC torace (Fig 2), RMN addome (Fig 3), QS e valutazione ematologica di base. Dosaggio iniziale pari a 0,03 mg/kg, con infusioni bimensili e dose escalation secondo protocollo standardizzato e con monitoraggio seriato biochimico, clinico e strumentale.

RISULTATI:

Attualmente sono state effettuate 18 infusioni (ERT). Al termine dell'infusione con dose 1 mg/kg si sono manifestati febbre, vomito, rash e tremori, risoltisi con steroide. Successive premedicazioni con paracetamolo e steroide senza eventi avversi. Sono stati dosati: anticorpi anti olipudasi alfa (IgG positivi 12.800 KUA/L , IgE negativi), C3 e C4 (valori post infusionali ridotti) e Immunocomplessi (valori post infusionali in aumento), concludendo per reazione allergica di classe III. Successivamente è stata eseguita premedicazione (cortisone e paracetamolo) con ottima tolleranza al farmaco. Dose attuale: 2.5 mg/kg. Mai rialzo di transaminasi. La risonanza magnetica addominale a 3 e 6 mesi ha mostrato riduzione dei volumi di fegato e milza rispetto a T0 (Fig. 4). I valori di chitotriosidasi e di lisosfingomielina hanno mostrato sensibile riduzione (Fig. 5). I parametri biochimici, in particolare l'assetto lipidico, hanno mostrato sensibile miglioramento (Tab.1). La crescita e lo sviluppo psicomotorio sono sempre stati nella norma. Non si sono più presentate infezioni delle basse vie aeree.

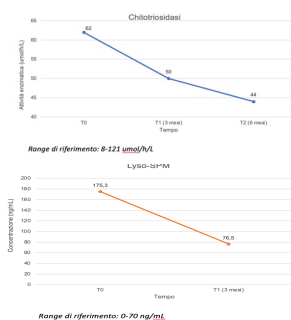


Fig. 4 Valori di chitotriosidasi e di lisosfingomielina in corso di ERT

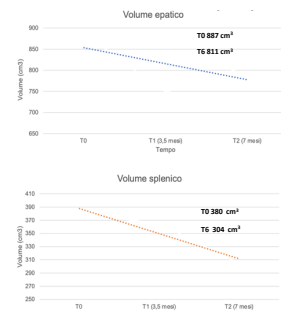


Fig. 5 Volumi di fegato e milza in corso di ERT

	6/2021	9/2021	12/2021	4/2022	7/2022	9/2022
Hb gr/dl	10.2	13.6	13.1	12.8	11.6	12.5
MCV fl	62	66	67.8	68.8	68	70.5
PTL /mCL	20100 0	245000	207000	121000*	195000*	272000
AST UI/L	34	40	45	32	31	29
TGL mg/dl	275	214	184	187	140	-
Col Tot mg/dl	148	161	169	177	165	-
HDL-C	16	19	16	22	23	-
LDL-C	76	107	108	118	115	-
Apo B			1.09	1.2	1.05	
ApoA1			0.58	0.81	0.76	

Tab.1. Parametri ematochimici in corso di ERT. *Aggregati PTL

Prima infusione

DISCUSSIONE:

La terapia con olipudasi alfa si sta dimostrando efficace nel nostro paziente. Gli eventi avversi sono stati ben controllati e prevenuti dalla premedicazione. La valutazione neurologica con test standardizzati, da eseguire regolarmente in follow up, dovrebbe monitorare l'eventuale comparsa di segni neurologici nella ASMD A/B.