

**Filière de Santé maladies rares : G2M (Groupement des Maladies Métaboliques Héritaires), MetabERN**



**Beaujon**

Médecine Interne  
Radiologie  
Infirmière  
Assistants de recherche clinique  
Secrétaire de coordination

Nadia Belmatoug , Yann Nguyen  
Wassim Allaham, David Petrover  
Anne Charlotte de Amorim  
Karima Yousfi  
Samira Zébiche

**Trousseau  
Croix Saint-Simon  
Pitié-Salpêtrière**

Neuropédiatrie  
Médecine Interne  
Neurologie

Bénédicte Héron  
Olivier Lidove, Wladimir Mauhin  
Yann Nadjar

**Necker  
Pitié-Salpêtrière  
INSERM, CHUGenève  
CHU, Montpellier  
INSERM U665**

Diagnostic, génétique  
  
Epidémiologie, **Registres**  
Plateforme **Registres**  
Plateforme Recherche Fondamentale

Catherine Caillaud  
Foudil Lamari  
Jérôme Stirnemann  
Dalil Hamroun  
Mélanie Franco

**Labellisation décembre 2023**

**Centres Constitutifs**

**Beaujon**

Pr Agnès Lefort  
Yann Nguyen  
Dr Anais Brassier  
Dr Stéphanie Torre  
Pr Dominique Germain (**Fabry**)

**Necker**

**Rouen**

**Raymond Poincaré\***

**Centres de compétence**

**Rennes**

**Bordeaux\***

**Nantes**

**Toulouse**

**Toulouse\***

**Marseille\***

**Montpellier\***

Bérangère Cadot  
Didier Lacombe  
Agathe Masseau  
Francis Gaches  
Grégory Pugnet  
Karine Nguyen  
Moglie Le Quintrec

# **Thrombopénie à 85 000/mm<sup>3</sup> chez un homme de 54 ans**

## **Consulte au CRML en 2011**

- **Né en 1957, caucasien, né à Paris 18, vit entre Paris et la Corse.**
- **Gérant de société.**
- **Trois enfants nés en 1991, 1993 et 2001.**
- **Tabagisme débuté à 18 ans et stoppé à 45 ans (10 cigarettes/j), pas d'alcoolisme.**
- **Pas d'animaux au domicile. A voyagé en Afrique, Asie sans incident.**
- **Autonomie satisfaisante.**
- **Bicyclette, sport en salle : ne peut plus faire d'exercice de type « cardio » depuis 2 ans.**

# Thrombopénie chez un homme de 54 ans

## Antécédents médicaux

- **Début 2011: bronchite compliquée d'une pneumonie fébrile avec hémoptysie ayant justifié une hospitalisation de 8 jours à Bastia, pas d'anomalie à la fibroscopie bronchique.**
- **Fibroscopie gastrique pour ulcère gastroduodéal il y a plusieurs années.**
- **Coloscopie à 50 ans pour douleurs abdominales : normale.**
- **Hernies crurales bilatérales opérées en 2003 à Bastia.**
- **Fracture du cotyle après un accident de vélo en 2006, traitée par immobilisation et traction.**

# Thrombopénie chez un homme de 54 ans

## Antécédents familiaux

- **Parents nés en Corse. Pas de consanguinité.**
- **Mère : RAS. Père : décédé à 86 ans d'une infection pulmonaire.**
- **1 frère né en 1962 : a une rate un peu grosse pas de diagnostic, pas de suivi.**

# Thrombopénie chez un homme de 54 ans

## Histoire de la maladie, interrogatoire

- 1962, à l'âge de 5 ans **épistaxis** récidivantes, **splénomégalie modérée, thrombopénie modérée.**
- Consultation en hématologie pédiatrie à Saint-Louis :
  - *ponction sternale, **diagnostic de maladie de Gaucher de type 1.***
  - *le patient se souvient que dans l'enfance et adolescence on lui a « parlé » de grosse rate.*
  - *n'a jamais été gêné par sa splénomégalie.*
  - *la splénectomie a été discutée, le Professeur Jean BERNARD, s'est toujours opposé à cette éventualité.*
- Patient asymptomatique jusqu'en 2011.
- Adressé au CRML par son médecin traitant pour suite de prise en charge de la maladie.

# Thrombopénie chez un homme de 54 ans

## Signes fonctionnels et signes cliniques

- **Gingivorrhagies modérées, pas d'épistaxis, pas d'hématome.**
- **Pas de douleur abdominale, pas de douleur osseuse.**
- **Hépatomégalie 16 cm sur la LMC.**
- **Splénomégalie : 3 travers de doigts sous le rebord costal.**
- **Dyspnée d'effort à 3 étages depuis son infection pulmonaire, amélioration progressive.**
- **Examen cardiaque et pulmonaire normal.**

# Thrombopénie chez un homme de 54 ans

## Biologie en 2011

- Hémoglobine : 14.4 g/L.
- **Plaquettes : 85 000/mm<sup>3</sup>**
- CRP, ionogramme, créatininémie, bilan hépatique normal, albuminémie, calcémie, CPK, LDH : N.
- **HDL : 0, 20 g/L (N > 0,45), LDL : N.**
- **Gammaglobulines : 16.3 g/L MGUS : IgG lambda pic à 10.3 g/L.**
- Biomarqueurs de la maladie de Gaucher.
  - **Ferritinémie** : 670 µg/L (N 20–350 µg/L).
  - **Chitotriosidase** : 220 nmol/h/ml (N <120 nmol/h/ml).
  - **Chemokine Ligand 18 (CCL18)** : 1090 ng/ml (N <80 ng/ml).

## Question 1

Quels examens demandez vous (QCM) ?

- Echographie abdominale
- Tomodensitométrie abdominale
- IRM corps entier
- Ponction sternale
- Biopsie ostéoméduillaire
- Dosage de la  $\beta$ -glucocérébrosidase ( $\beta$ -glucosidase acide)
- Dosage du Lyso-GB1
- Génotype



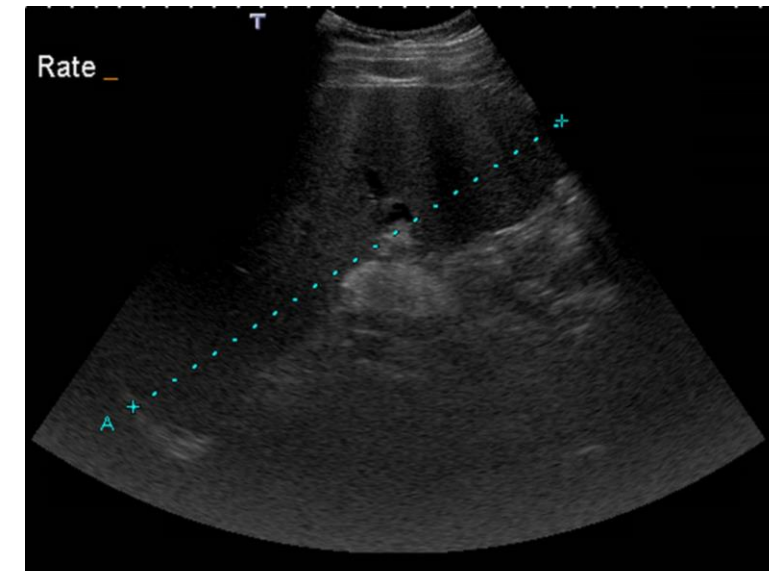
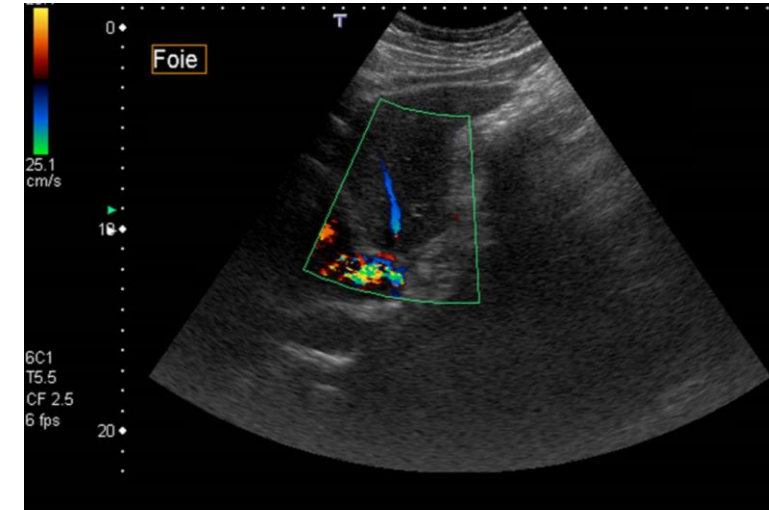
# Réponses 1

## Quels examens demandez vous (QCM) ?

- Echographie abdominale
- Tomodensitométrie abdominale
- IRM corps entier
- Ponction sternale
- Biopsie ostéomédullaire
- Dosage de la  $\beta$ -glucocérébrosidase ( $\beta$ -glucosidase acide)
- Dosage du Lyso-GB1
- Génotype

# Echographie abdominale réalisée le jour de la consultation

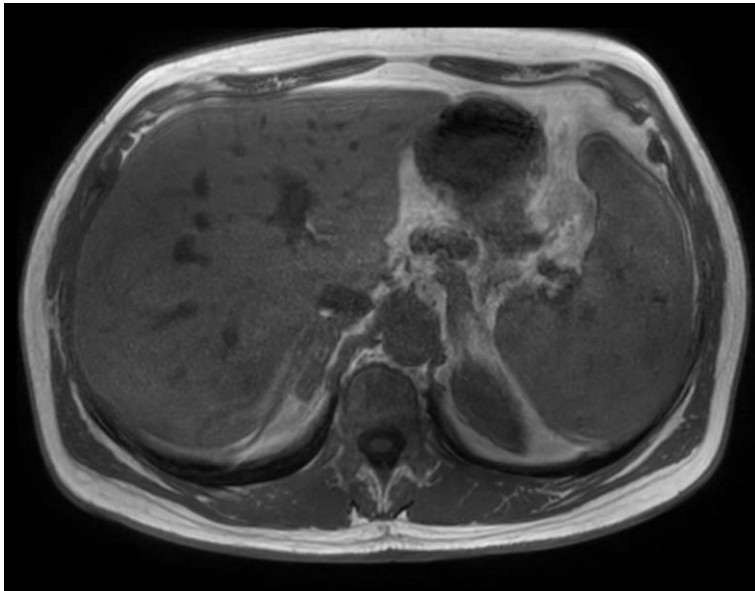
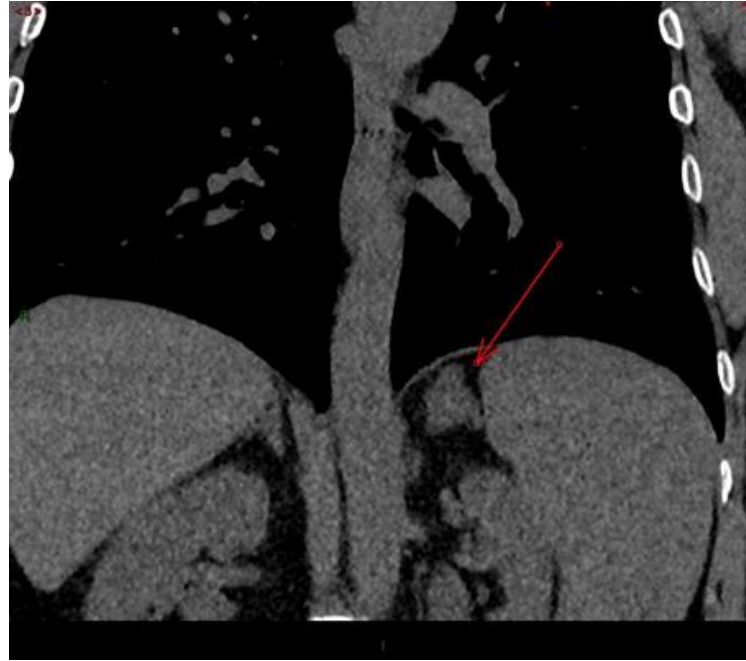
- **Foie 17 cm de hauteur**
  - Contours réguliers, échostructure stéatosique homogène.
  - kyste biliaire de 16mm du segment IV.
  - Vésicule biliaire non distendue, parois fines, alithiasique.
  - Pas de dilatation des voies biliaires intra ou extra-hépatiques.
  - Veine porte et veines hépatiques perméables de flux normal.
- **Splénomégalie 19 cm de grand axe, échostructure homogène**



## IRM corps entier

- Hépatomégalie : flèche du foie droit mesurée autour de 18 cm de hauteur.
- Splénomégalie mesurée à environ 20 cm de hauteur : **nodules spléniques** en discret hyposignal T1/ hypersignal T2 modéré, correspondant à des nodules de surcharge.
- **Epaississement diffus des surrénales**, modérément irrégulier.
- Angiomes vertébraux multiples certaines millimétriques.
- Bassin, fémurs et genoux : **infiltration diffuse de la moelle osseuse** en hyposignal T1 modérée, épargnant les régions métaphyso-épiphysaires distales des fémurs, les tibias et les fibula.
- Pas de signe d'infarctus osseux.
- Sphéricité normale des têtes fémorales.
- **Hépto-splénomégalie et infiltration osseuse**

# Tomodensitométrie et IRM



- Hépatosplénomégalie : nodule hypodense du segment IV du foie (15 mm).
- Nodules spléniques
- Hypertrophie des surrénales

## **Question 2**

### **Quelle conduite à tenir ?**

- **Enzymothérapie substitutive**
- **Inhibiteur de substrat per os**
- **Abstention thérapeutique et surveillance tous les 3 mois**
- **Abstention thérapeutique et surveillance tous les 6 à 12 mois**
- **Présentation du patient à une RCP Gaucher (CETG, CRML)**
- **Lecture du PNDS “Maladie de Gaucher 2022”**

## Réponses 2

### Quelle conduite à tenir (QCM) ?

- Enzymothérapie substitutive
- Inhibiteur de substrat per os
- Abstention thérapeutique et surveillance tous les 3 mois
- **Abstention thérapeutique et surveillance tous les 6 à 12 mois**
- **Présentation du patient une RCP Gaucher (CETG, CRML)**
- **Lecture du PNDS “Maladie de Gaucher 2022”**

**Surprise !!**

**DOSAGE DE LA  $\beta$  GLUCOCEREBROSIDASE NORMALE**

## Question 3

Quels autres examens demandez vous (QCM) ?

- **Dosage de la saposine C : activateur de la  $\beta$ -glucocérébrosidase**
- **Ponction sternale**
- **Dosage de l'alphaglucosidase acide**
- **Dosage de la protéine NPC1**
- **Dosage de la sphingomyélinase acide**
- **Scanner TAP**



## Réponses 3

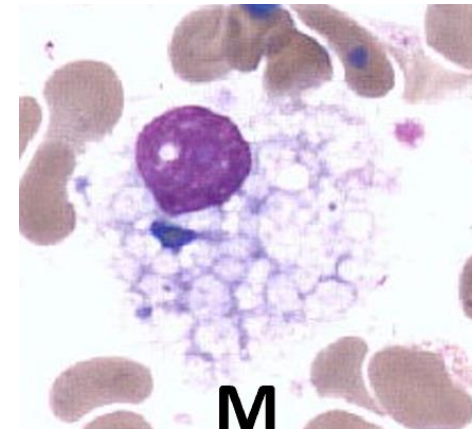
Quels autres examens demandez vous (QCM) ?

- Dosage de la saposine C : activateur de la  $\beta$ -glucocérébrosidase
- Ponction sternale
- Dosage de l'alphaglucosidase acide
- Dosage de la protéine NPC1
- Dosage de la sphingomyélinase acide
- Scanner TAP

## Ponction sternale

- Cellularité normale.
- Lignée mégacaryocytaire et lignée granulocytaire normalement représentées.
- Hyperplasie de la lignée érythroblastique qui reste de morphologie normale.
- Plasmocytes : 5%
- Présence de nombreux histiocytes/macrophages dont la plupart ont un cytoplasme « bleu de mer », les autres ont un cytoplasme d'aspect « spumeux » évoquant une maladie de **Niemann Pick B**.

**Le dosage de sphingomyélinase s'impose.**



# Maladie de Niemann Pick B, ASMD

- Diagnostic de ASMD confirmé par le dosage leucocytaire de l'activité enzymatique de la **sphingomyélinase acide** qui est déficitaire :

0.23  $\mu$ kat/kg protéine (N 0.42–2.35  $\mu$ kat/kg).

- Lyso-sphingomyéline (LysoSM 20.3 nmol/L [N <1.1 nmol/L]) augmentée.
- Génotype : mutation p.Arg610del homozygote.
- Son frère a aussi la maladie de NPB, **transmission autosomique récessive**

# Diagnostic initial erroné : Maladie de Gaucher type 1

## Symptômes neurologiques

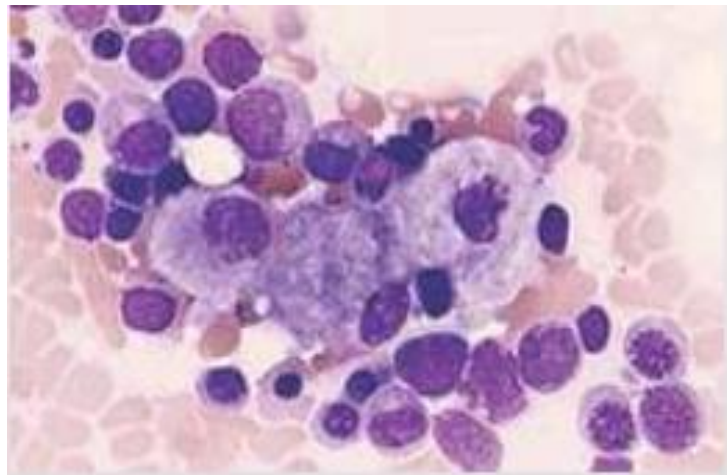
- type 2 , 3

- pas dans le type 1

Risque de Parkinson et DCL

## Hépatomégalie

60 – 80%



Thrombopénie > 90%

Anémie 50%

Leucopénie

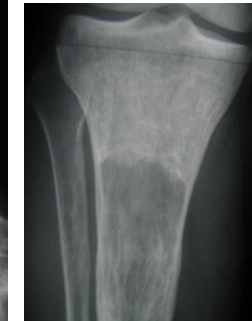
Troubles de l'hémostase

## Splénomégalie

> 90%

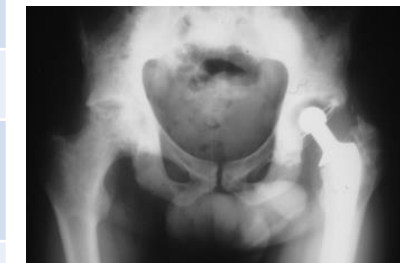
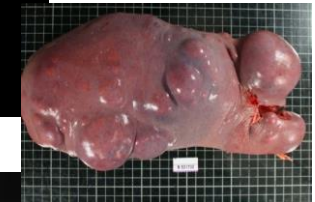
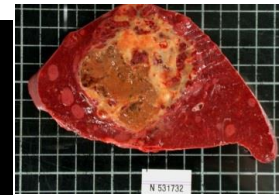
## Lésions osseuses 80%

- Infiltration osseuse
- Infarctus osseux
- Ostéonécrose épiphysaire
- Lésions lytiques
- Ostéopénie, ostoporose
- Fracture pathologique



Prédilection ethnique	Panethnique, Juifs Ashkénazes
Prévalence	1/60 000 à 1/100 000
Incidence	0,4 à 5,8/100000 1/500 à 1/1000 Juifs Ashkénazes
Age de début	Enfance, adulte, parfois à un âge très avancé <b>Age médian des premiers symptômes : 14 ans</b>
Evolution	<b>Progressive avec des évènements aigus</b> <b>Délai diagnostique : 5 à 20 ans</b>
Hépatomégalie Splénomégalie	+ +++ , fibrose, cirrhose, lithiase + +++ , infarctus, fibrose, cicatrice, nodules
Anémie	Souvent non sévère
Thrombocytopénie	Epistaxis, gingivorragies, hématome spontanés, saignements sévères
Lésions osseuses	Infiltration médullaire, infarctus osseux, ostéonécroses, ostéopénie, ostéoporose, lésions lytiques, fractures,
Asthénie	Absent, modérée, rarement sévère
Puberté, retard de croissance	Inconstant
Atteinte pulmonaire	Rare pneumopathie interstitielle, rarement symptomatique
Autres organes	Rarement symptomatique
Causes de décès avant le TES	Cirrhose, hypertention portale, HTAP, exceptionnelle pneumopathie interstitielle
Durée de vie avant le TES	Diminution de la durée de vie d'au moins <b>10 ans</b> par rapport à la population générale

## Maladie de Gaucher de Type 1 95% très hétérogène

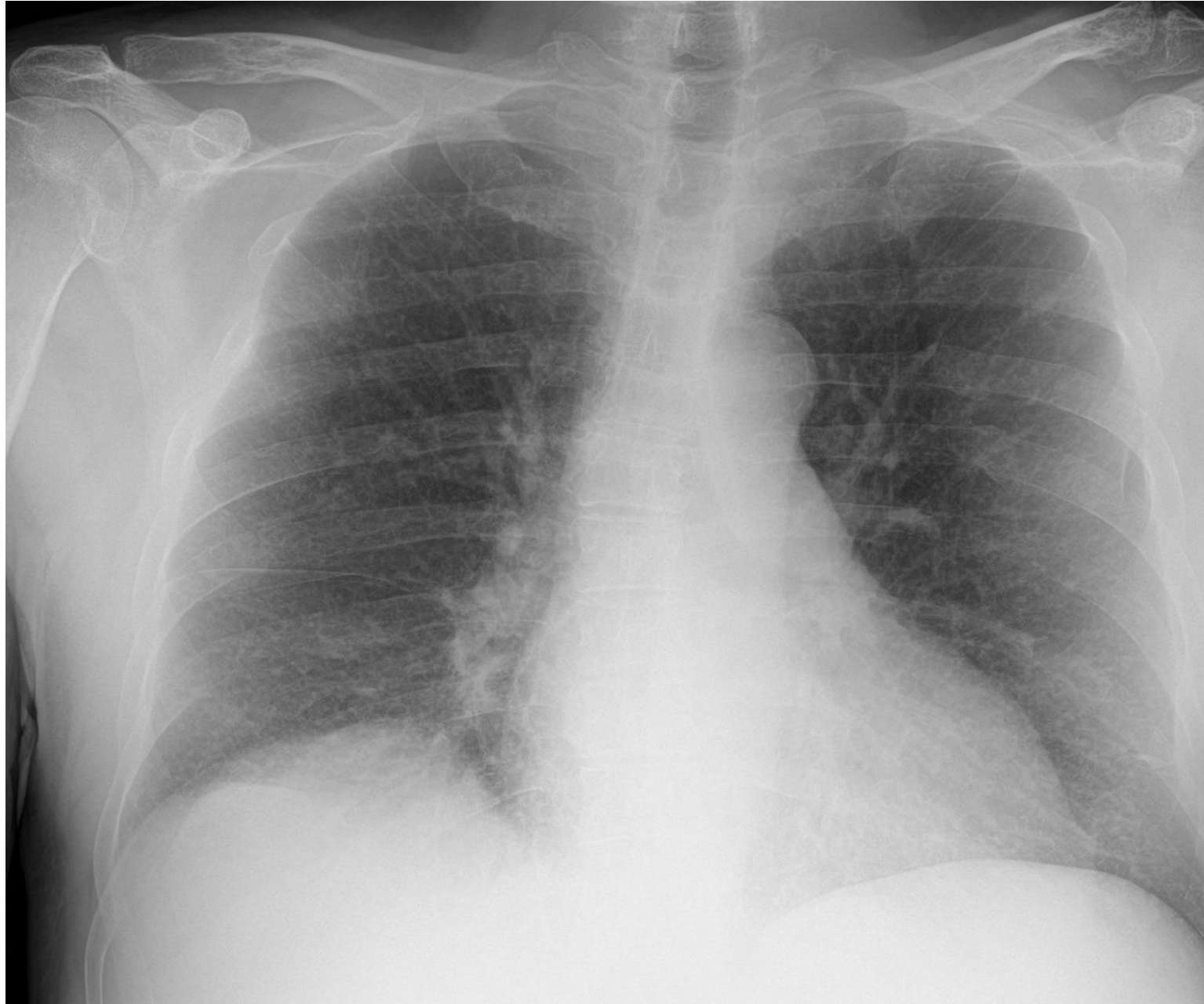


# Niemann Pick B (ASMD)

## Patient avec une atteinte pulmonaire

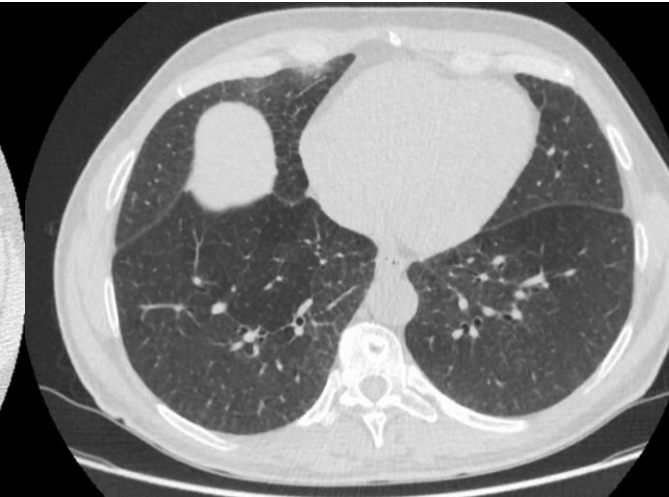
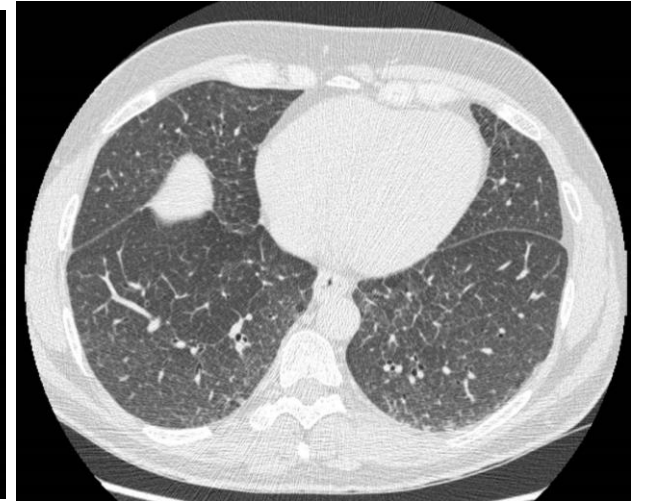
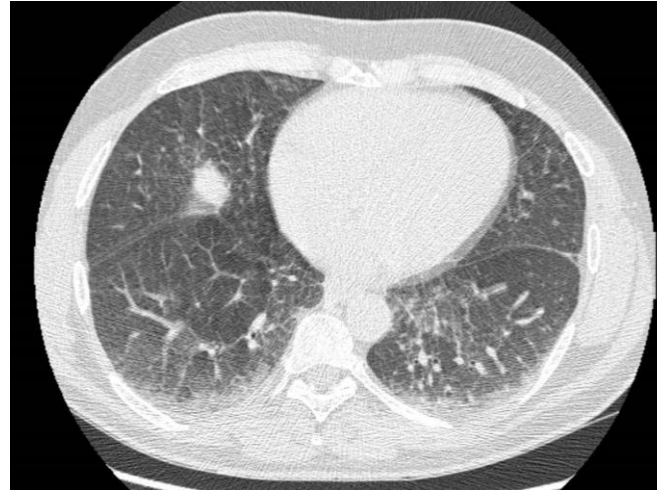
- Tabagisme ancien, pas d'exposition professionnelle évidente.
- Histoire respiratoire ancienne majorée en 2011 après un épisode de pneumopathie avec hémoptysie.
- Quelques épisodes dyspnéiques nocturnes, toux et crachats le matin, 2 bronchites par an depuis deux ans.
- Aucune limitation à l'effort. Vélo 45 minutes par jour.
- Test de marche de 6 minutes, le patient parcourt 100% de la valeur prédite soit 590 m au prix d'une désaturation légère de 97 à 94%.
- Gaz du sang en air ambiant : PO<sub>2</sub> : 83 mmHg, PCO<sub>2</sub> : 36 mmHg, Ph : 7,43, RA : 23.
- Epreuves Fonctionnelles Respiratoires rassurantes :
  - CV à 101% de la théorique; CPT à 92% de la théorique; VEMS à 91% de la théorique.
  - **DLCO basse à 61 %**

# Radiographie du thorax



# Scanner thoracique

- **Atteinte alvéolo-interstitielle bilatérale.**
- **Plages en verre dépoli.**
- **Réticulations, épaissements des septa interlobulaires, prédominant aux bases.**
- **Quelques bulles d'emphysème.**
- **Kyste parenchymateux du lobe supérieur droit mesurant 24**
- **Dilatation des bronches par traction.**

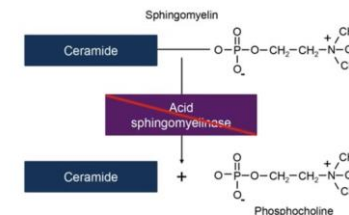




# Les maladies de Niemann Pick

- Maladies de Niemann Pick : maladies lysosomales, progressive
- Multiples phénotypes : **ASMD** : NP-A, NP-A-B, NP-B, **NP-C**
- Manifestations viscérales, multisystémique NP-B  
hépatomégalie, splénomégalie, atteinte respiratoire, digestive
- Pas d'atteinte neurologique dans le NP-B
- Anomalies biologiques : thrombopénie, anomalies hépatiques  
anomalies lipidiques
- Traitement enzymatique substitutif depuis 2022 pour le NP-B et A/B

**Déficit en Sphingomyélinase : ASMD**



# Le spectre des ASMD : les différents phénotypes, hétérogénéité

NP-B : 0.40 à 0,6/ 100 000, plus fréquent en Afrique du Nord

NP-A

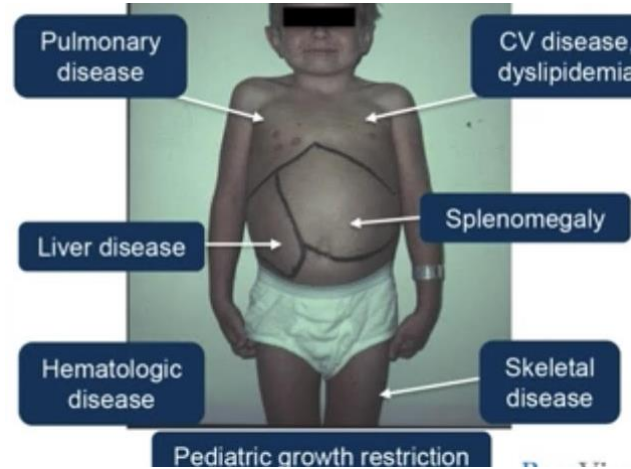


NP-A



**CATASTROPHIC DISEASE WITH MASSIVE VISCEROMEGALY, NEURODEGENERATION AND EARLY DEATH**

NP-B



NP-AB



**NIC DISEASE WITH VISCERO LITTLE OR NO NEUROLOGIC INVOLVEMENT AND SURVIVAL ADULTHOOD**

NP-B



Accumulation of sphingomyelin in the cells of the liver, spleen, lungs, and bone marrow  
Non-neuronopathic  
Panethnic  
Very variable clinical presentation

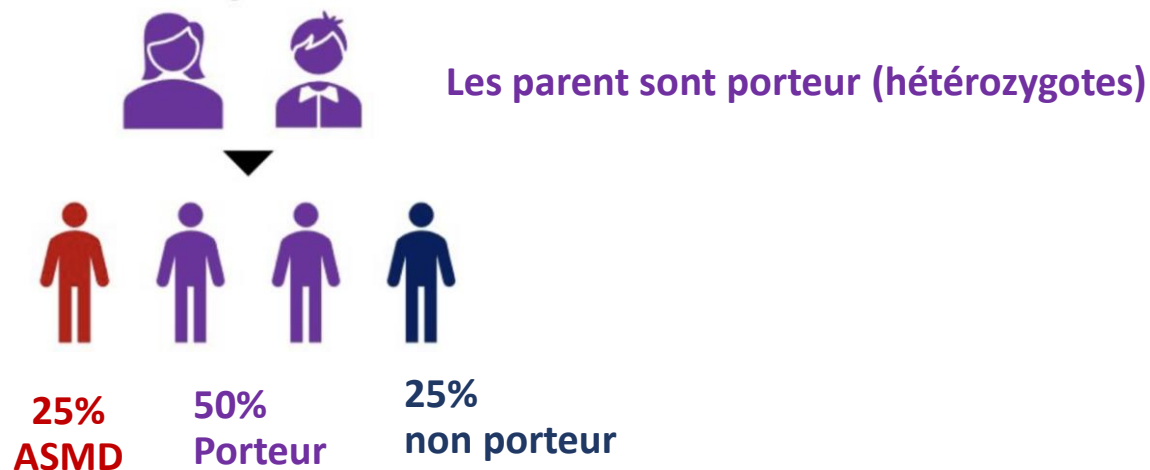
- ✓ Acute Neurovisceral (former Niemann-Pick A)
  - Severe neurological deterioration, with early death
- ✓ Chronic Neurovisceral (former Niemann-Pick A/B)
  - Progressive cognitive decline, ataxia
  - More common in specific genotypes, e.g. Q292K
  - More severe systemic disease when compared to chronic visceral (NPE)

# Epidémiologie

## Incidence annuelle

### Maladies rares sous diagnostiquées

- **ASMD : 1/250 000 naissance**
- **NP-A : 0.25/100 000, plus fréquent chez les juifs ashkénazes (1/40 000)**
- **NP-B : 0.40 à 0,6/ 100 000, plus fréquent en Afrique du Nord**



# Maladie de Gaucher

- **Cytopénie, modérée à sévère.**
- **Hépatosplénomégalie, modérée à sévère.**
- **Multiples, complications osseuses variées.**
- **Atteinte interstitielle pulmonaire très rare surtout type 3.**
- **Atteinte hépatique sévère rare, essentiellement chez patients splénectomisés.**
- **Risque accru de maladie de Parkinson et risque de démence à corps de Lévy.**
- **Diminution du HDL cholestérol, anomalies lipidiques en faveur d'une cardioprotection.**
- **Augmentation importante des marqueurs biologiques d'activation macrophagique.**

## Maladie de NP-B, ASMD

- Cytopénies modérées.
- Hépatosplénomégalie modérée à sévère.
- Ostéopénie, fracture pas d'infarctus osseux ou d'ostéonécrose.
- L'atteinte pulmonaire est la principale cause de décès.
- Atteinte hépatique sévère et fréquente.
- La cirrhose est une cause fréquente de décès.
- Probablement risque de maladie de Parkinson.
- Hyperlipidémie athérogène.
- Marqueurs d'activation macrophagique augmentés de façon modérée.

# Diagnostic différentiel NP-B et maladie de Gaucher

- Cytopénies : **MG > ASMD**
- Splénomégalie : **MG = ASMD**
- Hypertension portale, cirrhose : **ASMD > MG**
- élévation des transaminases: **MG = ASMD**
- Atteinte pulmonaire : **ASMD > MG**
- Atteinte osseuses : **MG > ASMD**
- Ostéopénie : **MG = ou > ? ASMD**; Ostéonécrose : **MG**
- élévation de la chitotriosidase et CCL18 : **MG > ASMD**
- Gammapathie : **MG > ASMD**
- élévation de la ferritinémie : **MG = ASMD**
- élévation des lipides athérogènes : **ASMD**
- Diminution des HDL : **MG = ASMD**

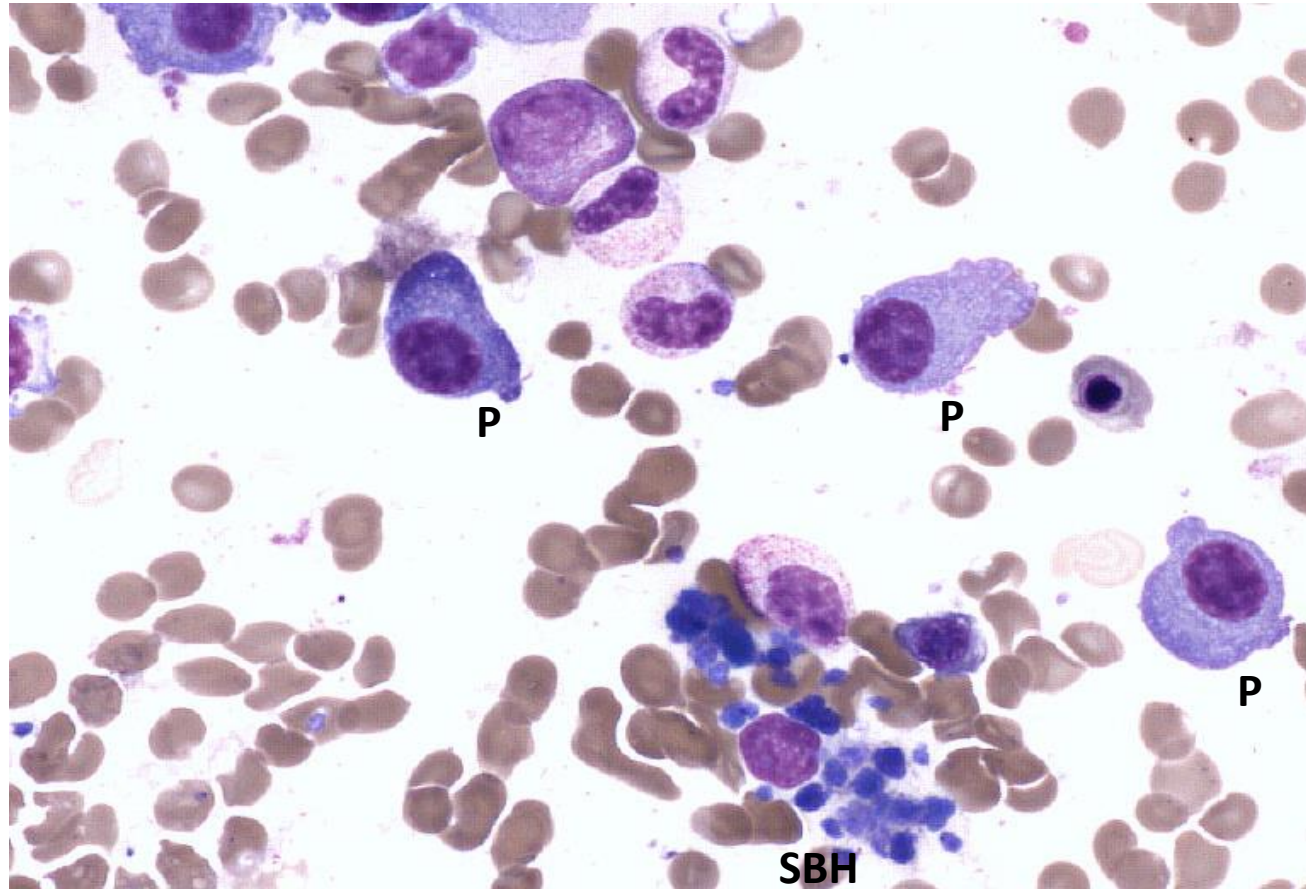
Au Brésil (Lysosomal Disease Center) entre 1988 et 2015 sur n=202 pts ASMD  
20% des formes à début adulte ont été diagnostiquées comme MG  
(Giugliani R et al, Amer J of Human Genetics, 2015 ASHG)

## Evolution : 2019

- Pas de limitation dans sa vie quotidienne, fait du sport 4 fois/semaine.
- Pas de toux, pas d'hémoptysie, auscultation normale, saturation 96 % en air ambiant.
- GB : 3 900/mm<sup>3</sup>, Hémoglobine : 10,1 g/dL, VGM 90 μ<sup>3</sup>, plaquettes 86 000/mm<sup>3</sup>.
- Créatinine : 85 μmol/L, **calcium : 2,80 mmol/L**, protidémie : 123 g/L, Albumine : 32 g/L, uricémie : 504 μmol/L, LDH : 111 U/L (N 125–220 iu/L), BH : N.
- Gammaglobulines : 73 g/litre, **pic : 66, 8g/L, Ig G Lambda**, chaines légères dans les urines.

# Niemann - Pick B et Myélome

## Frottis Catherine Trichet

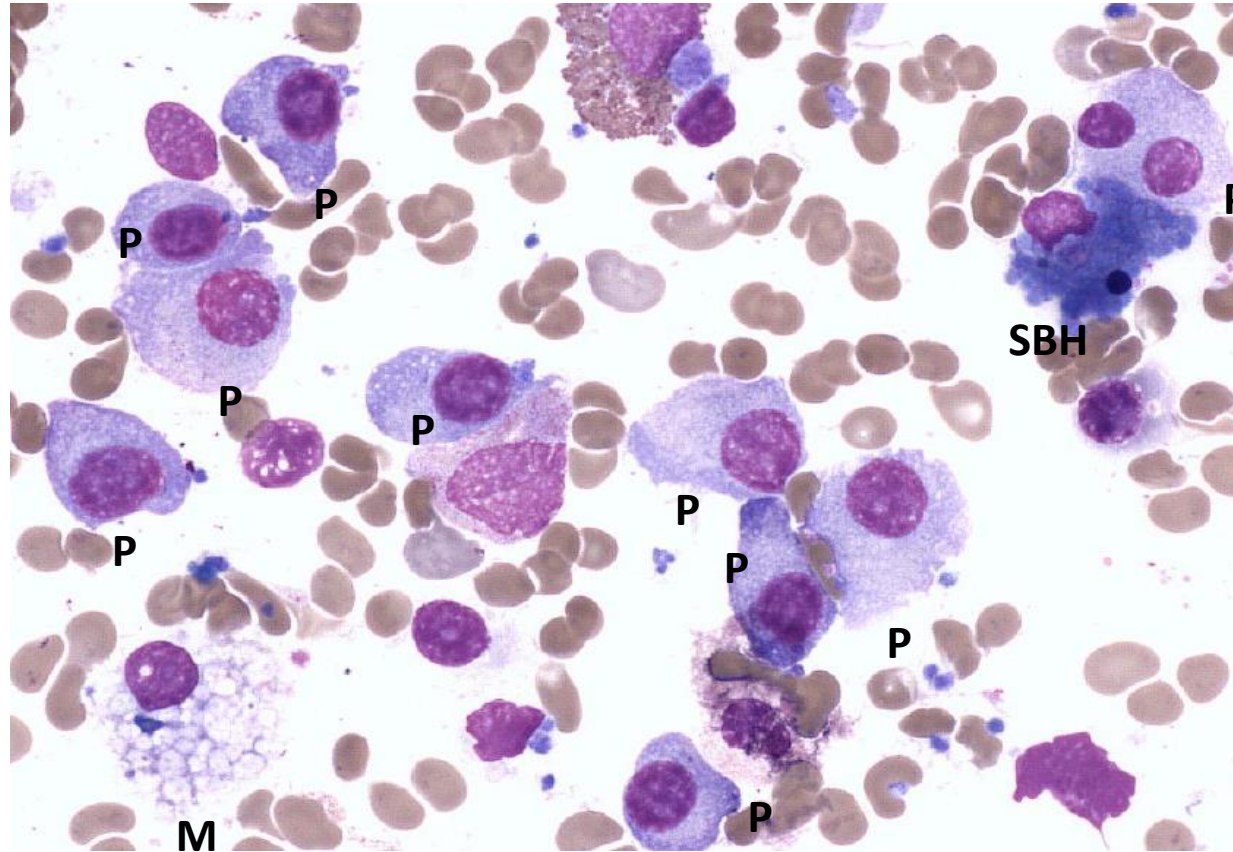


Atypical plasma cells (P) with myeloma features such as occasional binucleation, single nucleolus and abundant amphophilic cytoplasm. Sea-blue histiocytes (SBH) with dense and coarsely granular cytoplasm and small nuclei.

*Bone Marrow smear, May-Grünwald Giemsa stain (original magnification X 40)*

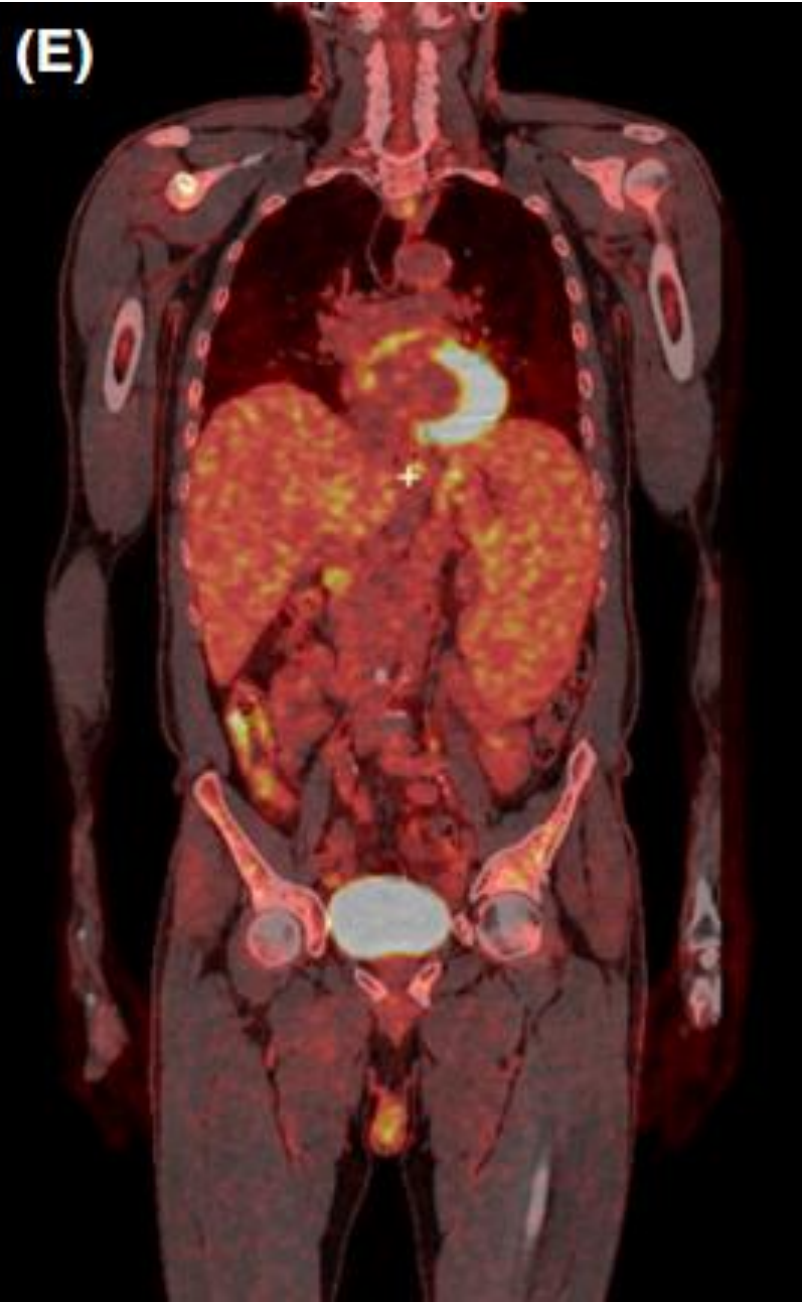
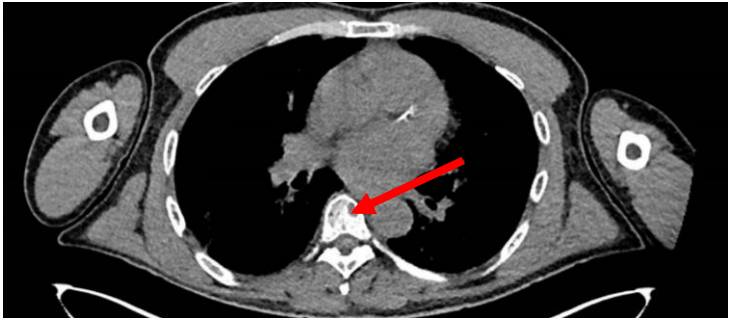
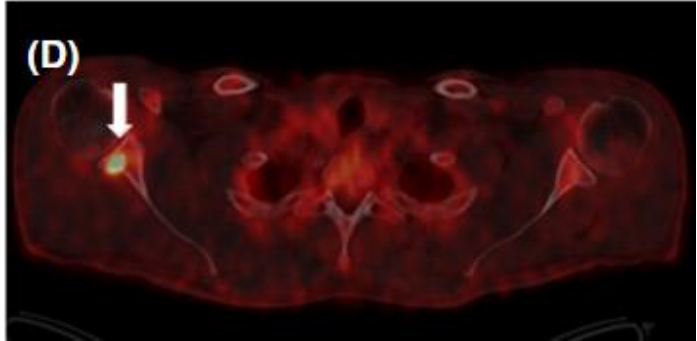
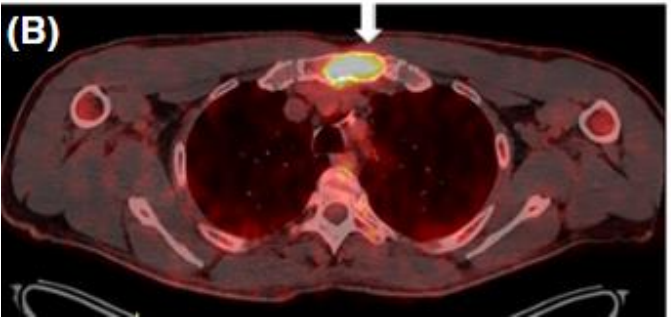
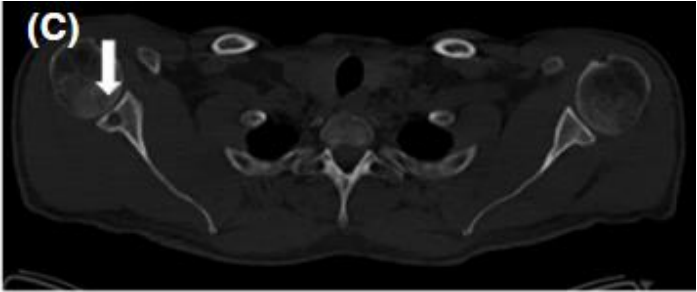


## Niemann - Pick B et Myélome



Niemann-Pick storage macrophages (M) which are large foam cells filled with numerous small vacuoles and shrunken nuclei.

# Lésions osseuses du myélome



# Traitement du myélome

- **4 Cycles VELCADE - REVLIMID- DEXAMETHASONE.**
- **Autogreffe en janvier 2020.**
- **Très bonne réponse métabolique au TEP scanner de juin 2020.**
- **Traitement d'entretien par REVLIMID en juin 2020.**
- **Pic résiduel à 30/L, leuconeutropénie, lymphopénie, thrombopénie à 85 G/L.**

# Evolution de la maladie de NPB 2021-2022

- Apparition de discrets crépitants des bases.
- Test de marche : distance parcourue 520 m avec une saturation en air ambiant qui passe de 95 % à 90 %.
- Gaz du sang : PaO<sub>2</sub> à 74 mmHg, PaCO<sub>2</sub> : 36 mmHg.
- EFR : DLCO à 55 %, puis 45 %, puis à 38%.
- Echographie cardiaque normale : bonne fonction VG, PAPs : 30 mmHg.
- Vaccination antigrippale, vaccination anti-pneumococcique.
- Foie : 20 cm, Rate : 22 cm.
- Accès précoce enzymothérapie substitutive : IV/15 J, durée: 4 heures Juin 2022.
- Escalade de dose sur 3 mois puis maintenance : 0,3 mg/Kg.

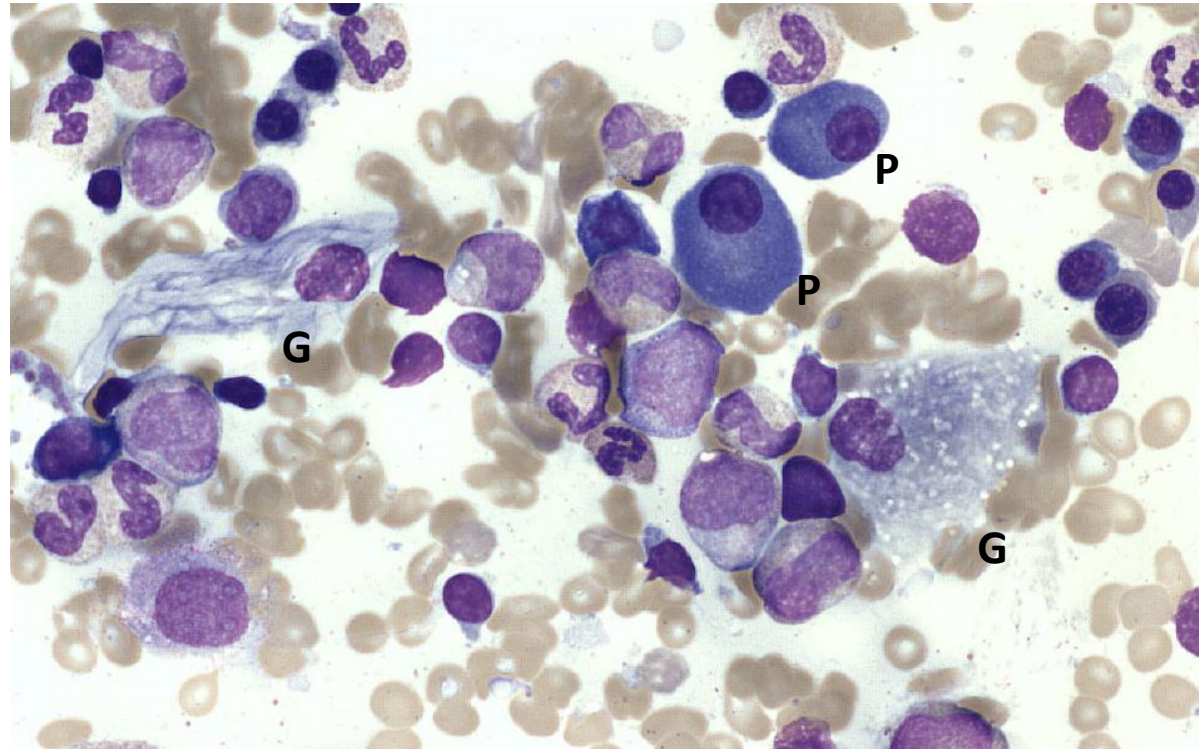
# Evolution de la maladie de NPB

## Janvier 2023

- **Bonne tolérance**
- **Plaquettes : 158 000/mm<sup>3</sup>**
- **Foie : 17 cm était à 20cm**
- **Rate : 16 cm était à 22 cm**
- **DLCO à 45 %**
- **TDM Thorax : stable**

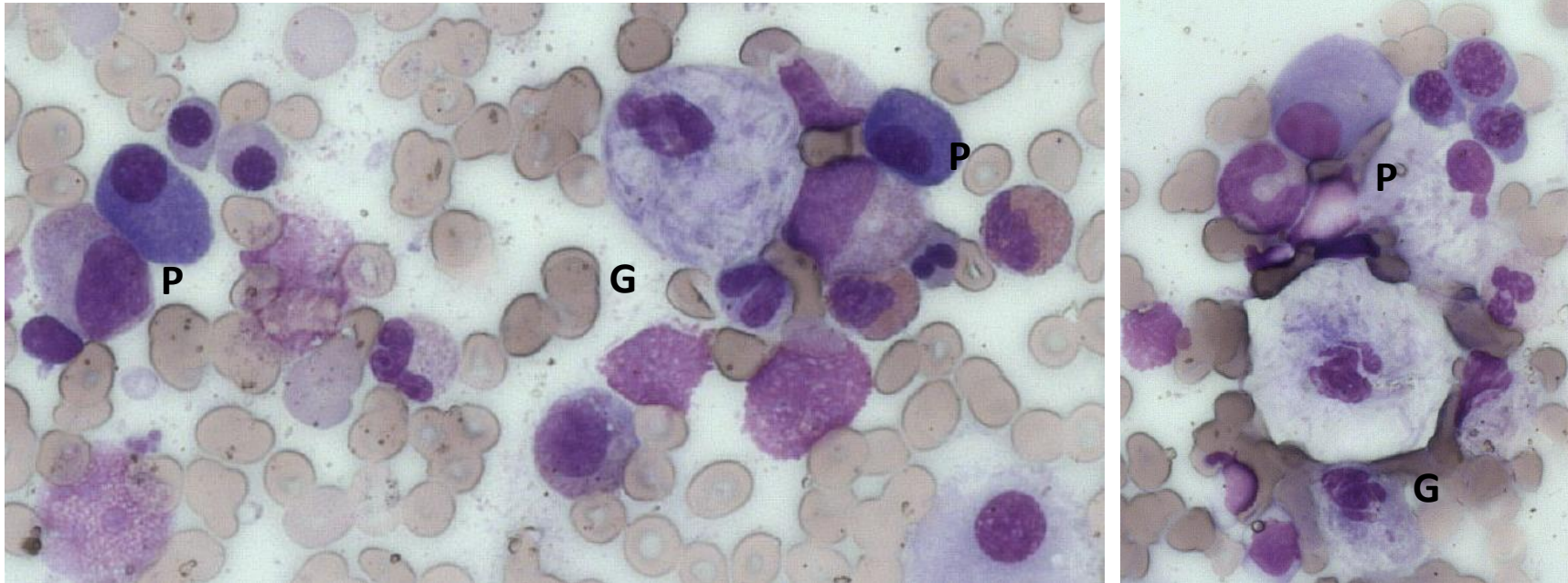
**Juillet 2022, majoration du pic > 50 g/L : Protocole Daratumumab-Kryopolis-DXM**

## Maladie de Gaucher et Myélome au CRML



Atypical plasma cells (P) with myeloma features. Gaucher cells (G) with macrophage cytoplasm overloaded with glucocerebroside: fibrillar structure giving an appearance of "crumpled paper" or "onion bulb" cytoplasm.

# Maladie de Gaucher et Myélome au CRML



**Atypical plasma cells (P) with myeloma features. Gaucher cells (G) with macrophage cytoplasm overloaded with glucocerebroside: fibrillar structure giving an appearance of "crumpled paper" or "onion bulb" cytoplasm.**

# Gammopathies et Maladie de Gaucher : Littérature

Study	Year	N	% PG	% MGUS
Pratt PW et al.	1968	16	38	25
Shoenfeld A et al.	1982	25	60	0
Marti GE et al.	1988	23	43	35
Allen MJ et al.	1997	22	59	14
<b>Brautbar A et al.</b>	<b>2004</b>	<b>228</b>	<b>21</b>	<b>1</b>
Wine EY et al.	2007	23	91	?
De Fost M et al.	2008	63	41	19
Grosbois B et al.	2009	17	?	13
<b>Taddei TH et al.</b>	<b>2009</b>	<b>402</b>	<b>33</b>	<b>12</b>
Jurecka A et al.	2011	61	25	3
<b>Stirnemann J et al.</b>	<b>2012</b>	<b>534</b>	?	12%
<b>Nguyen Yet al.</b>	<b>2018</b>	<b>235*</b> <b>137*</b>	<b>47.7</b>	<b>31.6</b>
Abell L et al.	2022	68	17.6	10 (1MM)
<b>Rosenbloom BE et al. ICGG registry</b>	<b>2022</b>	<b>2080</b>	All Gammopathies 223 pts : 11% 114 MGUS : 114 pts MM : 10	

**Gammopathies  
Polyclonale  
21 à 91%  
47.7%**

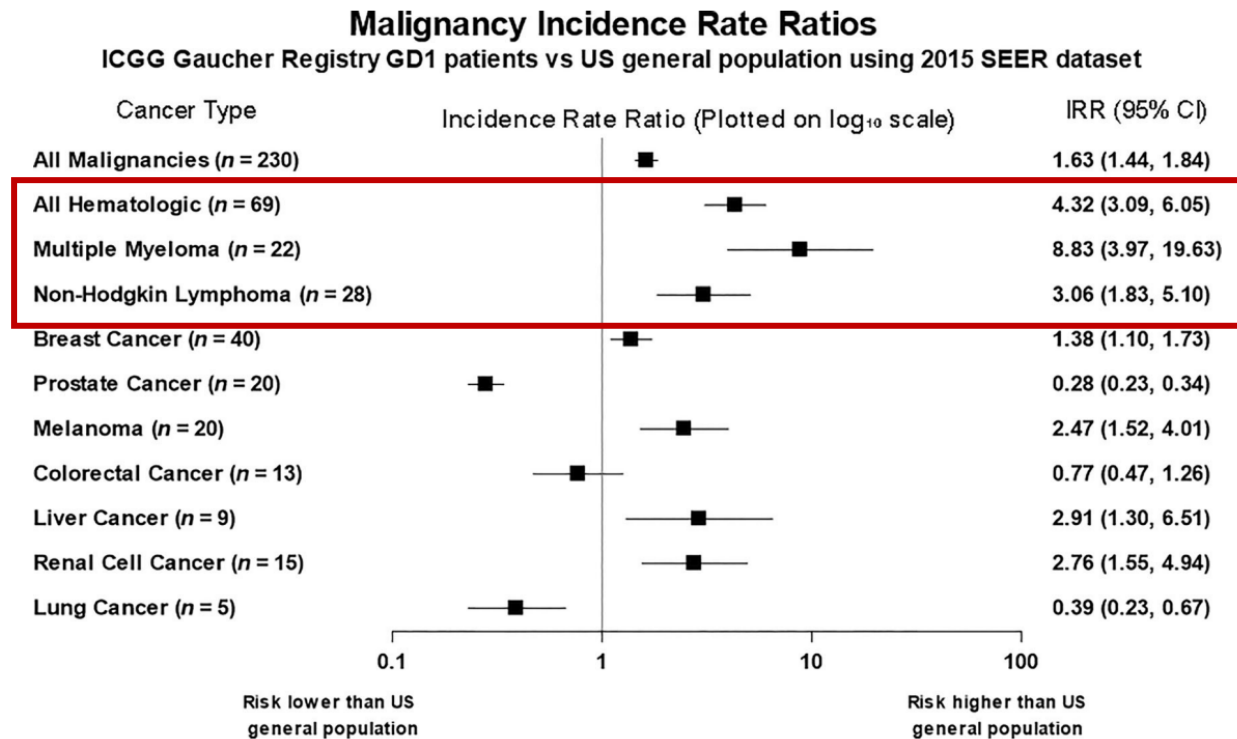
**MGUS  
1 à 35%  
31.6**

**Risque de  
Myélome x 1,3  
à 51  
!**



# Malignancy in Gaucher disease The ICGG Registry

- Risk for hematological malignancies **4 times higher**
- Non-Hodgkin lymphoma **3 times higher**
- Multiple Myeloma **9 times higher**

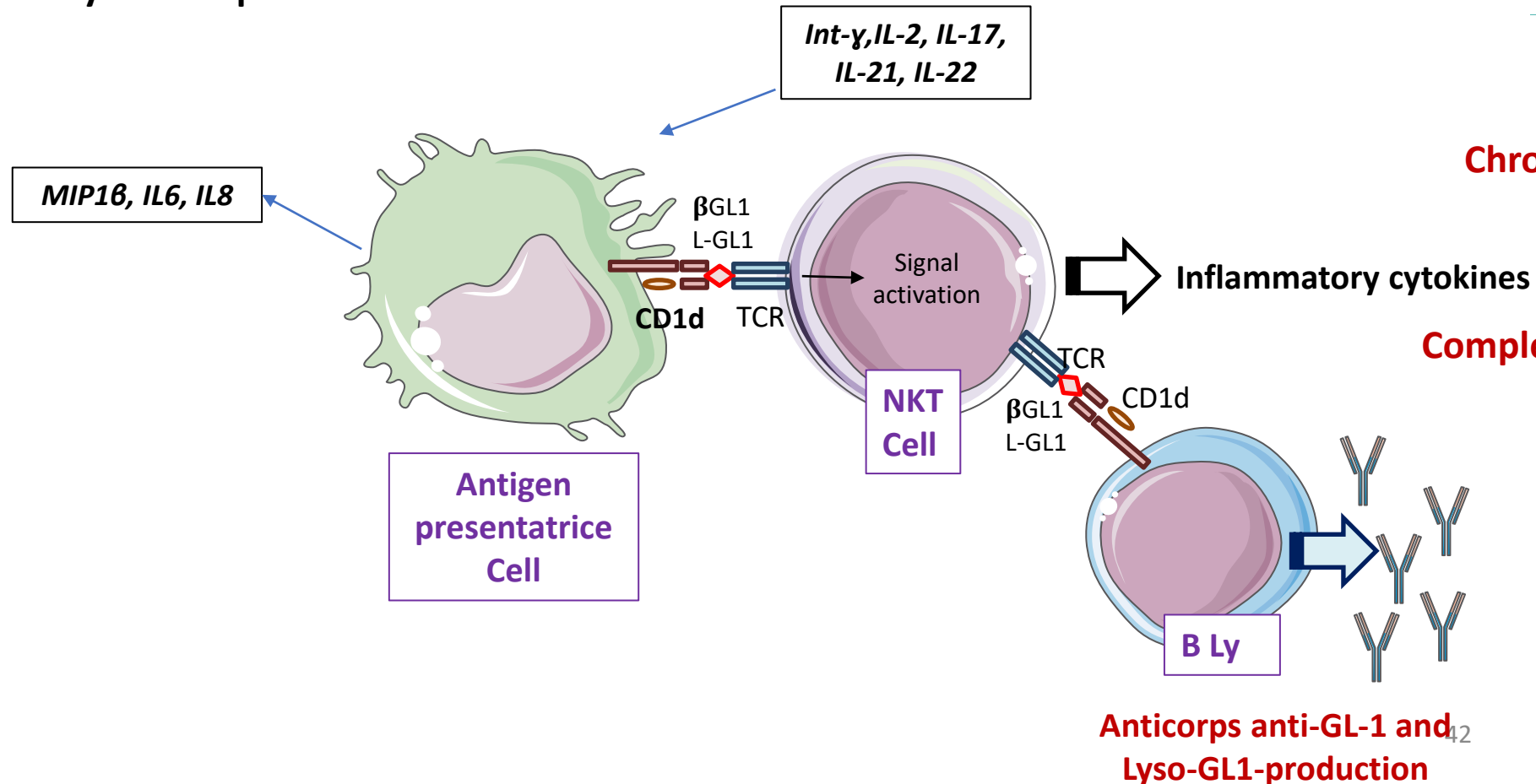
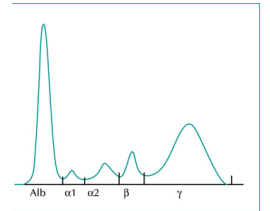


F/M : 54%, mean age at dg of GD : 23.7 , Treatment : 88.9% at 32.9 years, mean age of follow up 48.1 years

# Gammopathies et Maladie de Gaucher : le lien

**GL-1 et Glycosylsphingosine (Lyso-GL-1) sont les médiateurs de CD1d-restricted activation des cellules type 2 NKT et and B cell proliferation**

- Antigenic lipid presentation via **CD1d**
- NKT activation
- B Lymphocytes activation and differentiation
- Anti GL-1 et anti Lyso-GL-1 production



**Chronic inflammation**

**Complement activation**

**Anticorps anti-GL-1 and Lyso-GL-1-production**

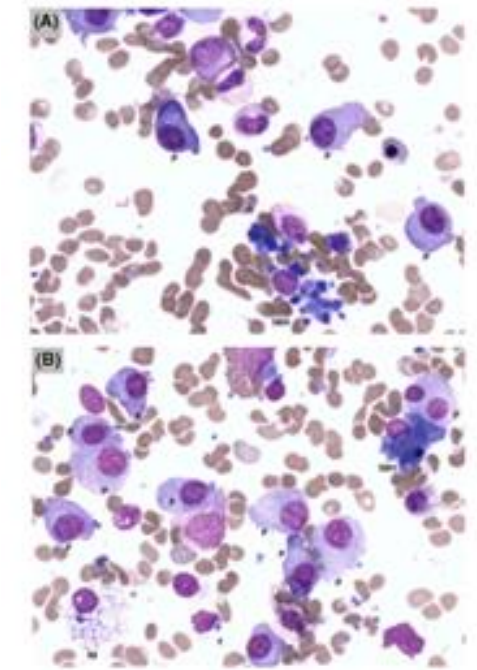
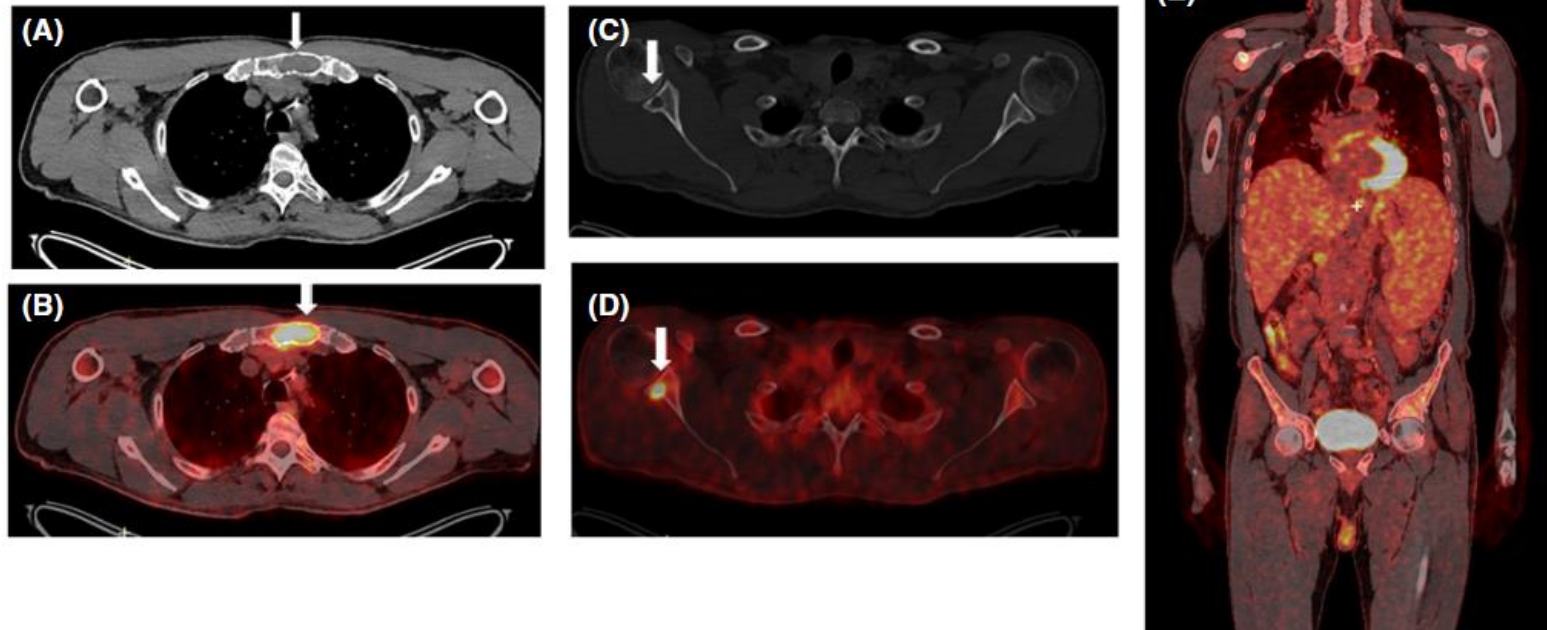
?

## Multiple myeloma occurring in a case of Niemann-Pick disease Type B: A pathophysiological link?

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Referral Centre of Lysosomal Diseases, APHP-Nord, Beaujon Hospital, University of Paris, Clichy, France

<sup>2</sup>Department of Immuno-Hematology, APHP, Saint Louis Hospital, University of Paris, Paris, France

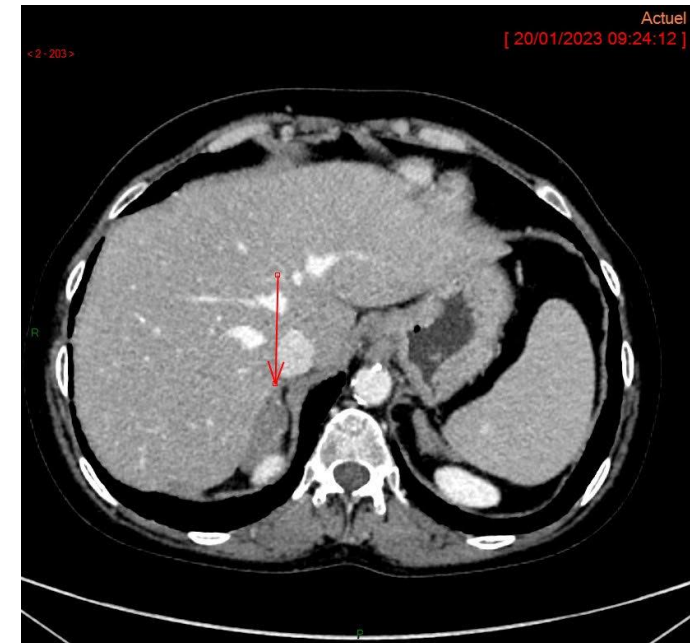
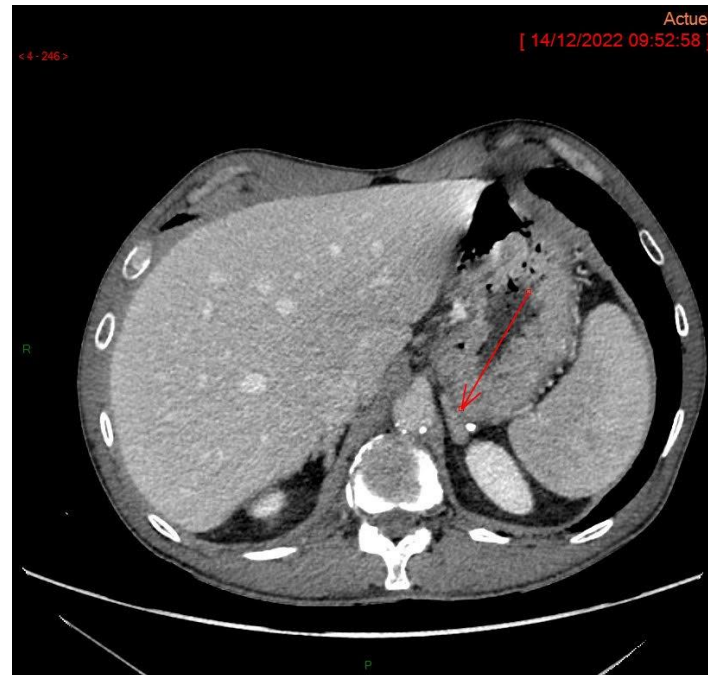
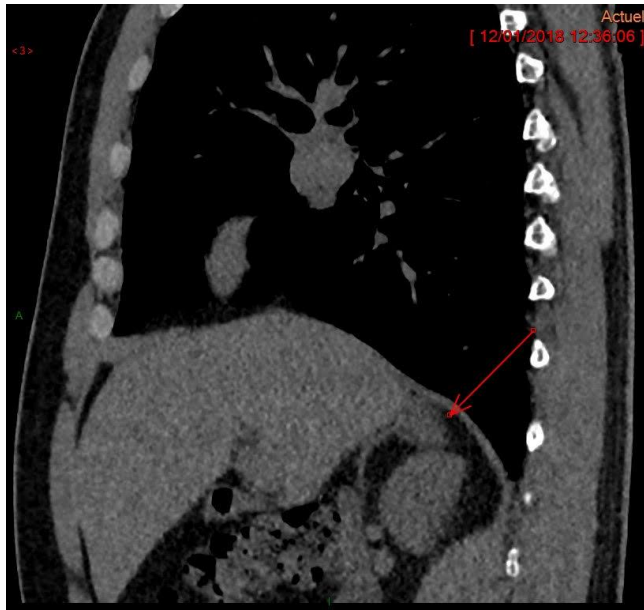
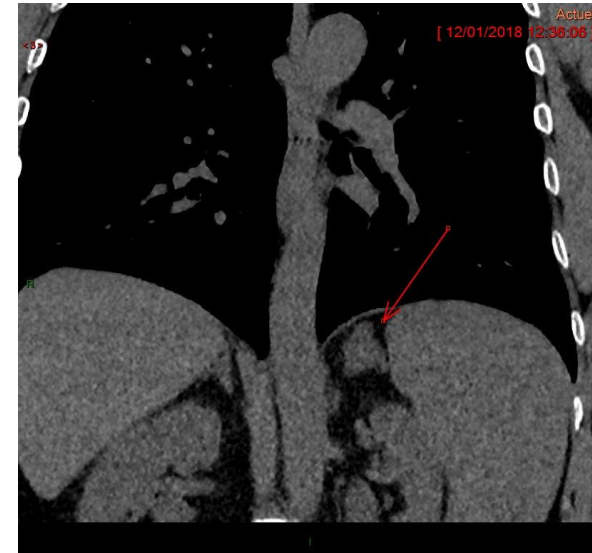
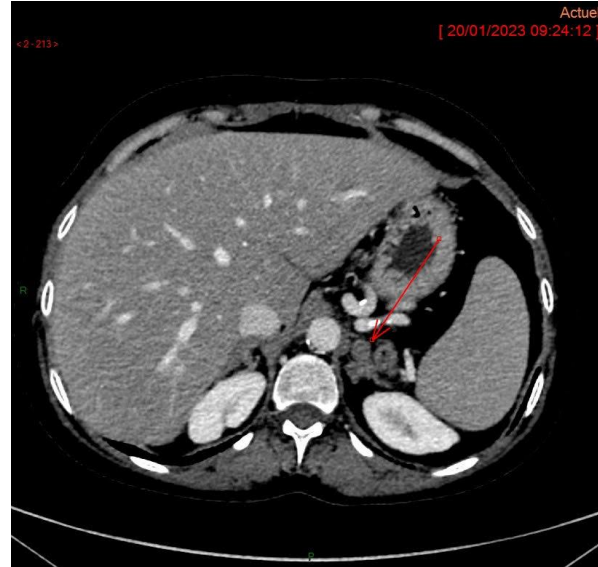
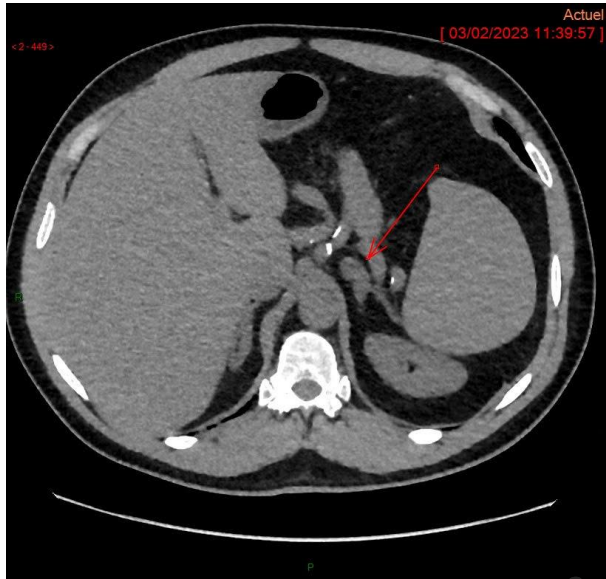
<sup>3</sup>Biochemical and Molecular Biology Department, UF Maladies Héréditaires du Métabolisme, Hospices Civils de Lyon, Bron, France



**FIGURE 1** May-Grünwald-Giemsa-stained bone marrow smear (2015; original magnification  $\times 40$ ). Atypical plasma cells (P) with myeloma features such as occasional binucleation, single nucleolus and abundant amphophilic cytoplasm (A and B). Niemann-Pick storage macrophages (M) (R), which are large foam cells, filled with numerous small vacuoles and shrunken nuclei. See blue histiocytes (SH) with dense and coarsely granular cytoplasm and small nuclei (A and B)

**FIGURE 2** Full-body fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography scan showing multiple hypermetabolic lytic bone lesions (indicated

# Hypertrophie des surrénales et ASMD



# Acid sphingomyelinase deficiency (ASMD)

Ex-Niemann-Pick disease A, A/B, B

Internist Academy

by François Barde

2023

**Acid sphingomyelinase deficiency**  
= ASMD

Ex-Niemann-Pick disease A, A/B, B  
Autosomal recessive genetic disorder

## Pathogenesis

Lysosomal storage disorder  
Accumulation of sphingomyelin in cells of the monocyte-macrophage system  
"foam cells"  
Substrate-specific toxicity

## Diagnosis

Sphingomyelin dosage   
Acid sphingomyelinase activity < 10%  
SMPD1 gene mutation

## Differential diagnosis

Gaucher disease  glucocerebrosidase



## Clinical manifestations (type B)

**Prevalence** 1:250 000 (types A and B combined)  
1:80 gene mutation frequency in Ashkenazi Jewish community

**Onset** Adulthood

**Time to diagnosis** 5 years



## Interstitial lung disease

>80%  
Cranio-caudal gradient, bilateral ground-glass opacities, interlobular septal thickening, "crazy paving" pattern, DLCO  +++

Hepatomegaly 70%

Splenomegaly 90%

Adrenal enlargement

Osteopenia  
Short stature

## Biological features

Hepatic cytolysis and cholestasis	75%
Abnormal lipid profile : <input type="checkbox"/> HDL-c	50-75%
Thrombocytopenia	> 50%
Anemia and leukopenia	30%

## Complications

Bleedings, bruise (50%)  
Respiratory failure  
Hepatic fibrosis  
Association with MGUS

## Therapeutic management

Enzyme replacement therapy  
OLIPUDASE ALFA 3 mg/kg every 2 weeks IV  
Non systematic

## Niemann-Pick type A

Paediatric onset, acute neuronopathic form,  
Death at 2-3 years, no enzymotherapy

## Niemann-Pick type A/B

Childhood onset, 1/3 with neurological abnormalities (peripheral neuropathy, intellectual disability)  
Enzyme replacement therapy non systematic

## Niemann-Pick C ≠ ASMD

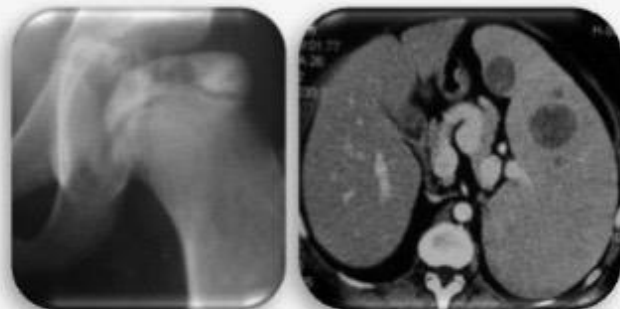
NPC1 or NPC2 gene mutation  
Central nervous system involvement : ataxia, vertical supranuclear ophthalmoplegia, cognitive deterioration, schizophrenia

## Pathophysiology

- Lysosomal storage disorder
- Deficiency of  $\beta$ -glucocérébrosidase
- Accumulation of glucosylceramide in macrophages

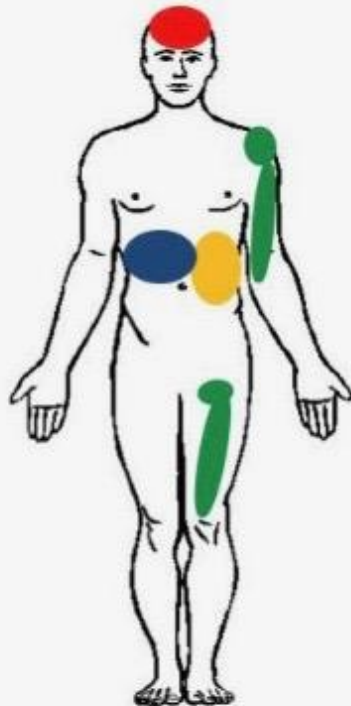
## Diagnosis

↓↓↓  $\beta$ -glucocerebrosidase activity  
Mutation in *GBA1* gene



## Clinical manifestations

Age at diagnosis	22 years
Prevalence	1:136 000 1:1000 (Ashkenazi Jewish)
Time to diagnosis	7-15 years



Neurological involvement  
(type 2 and 3)

Splenomegaly  
> 90%

Hepatomegaly  
60-80%

Osteonecrosis,  
bone infarcts,  
osteoporosis  
80%

## Biological features

Anemia	50%
Thrombocytopenia	>90%
Coagulation abnormalities	
Hypergammaglobulinemia	
MGUS	
Hyperferritinemia	

## Complications

Parkinson disease  
Multiple myeloma, lymphoma  
Solid cancers

## Therapeutic management

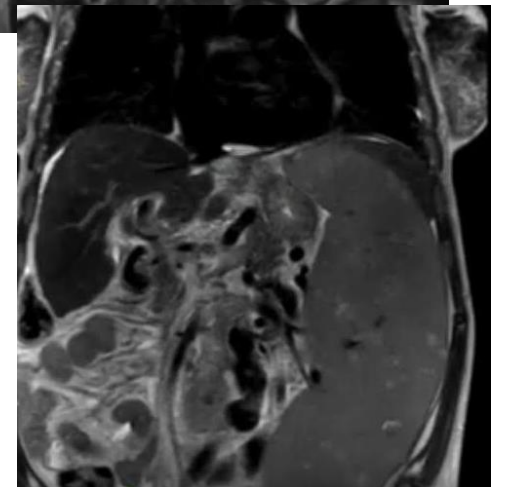
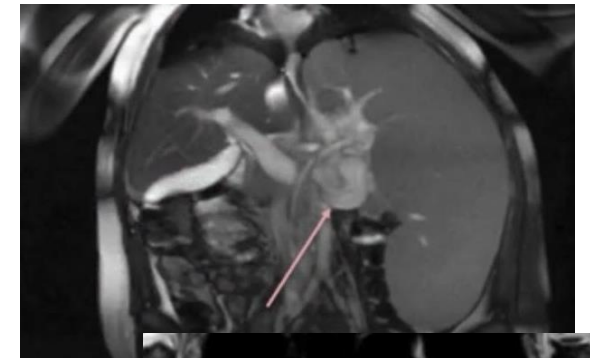
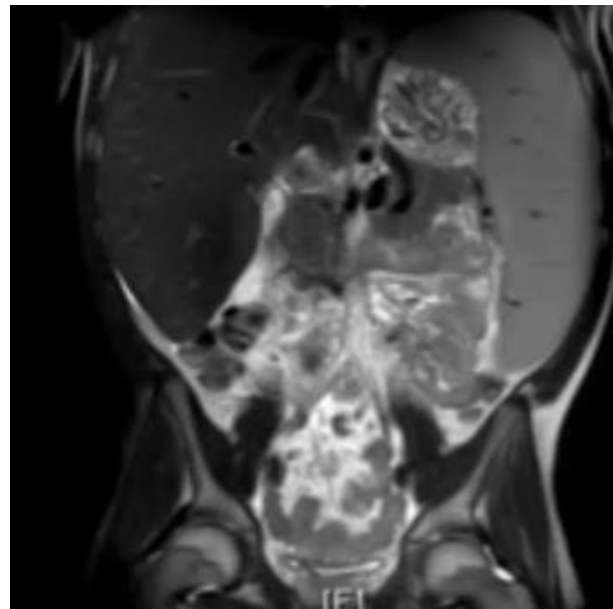
Non systematic  
Enzyme replacement therapy  
(Velaglucerase, imiglucerase)  
Substrat reduction therapy (Eliglustat)

# Anomalies spléniques > 90%

- **Splénomégalie** : augmentation de volume jusqu'à 12.7 N (4.5-27.3)
- **Cytopénie** : **thrombopénie > 70%** (épistaxis, hématome, etc.), anémie : 20%

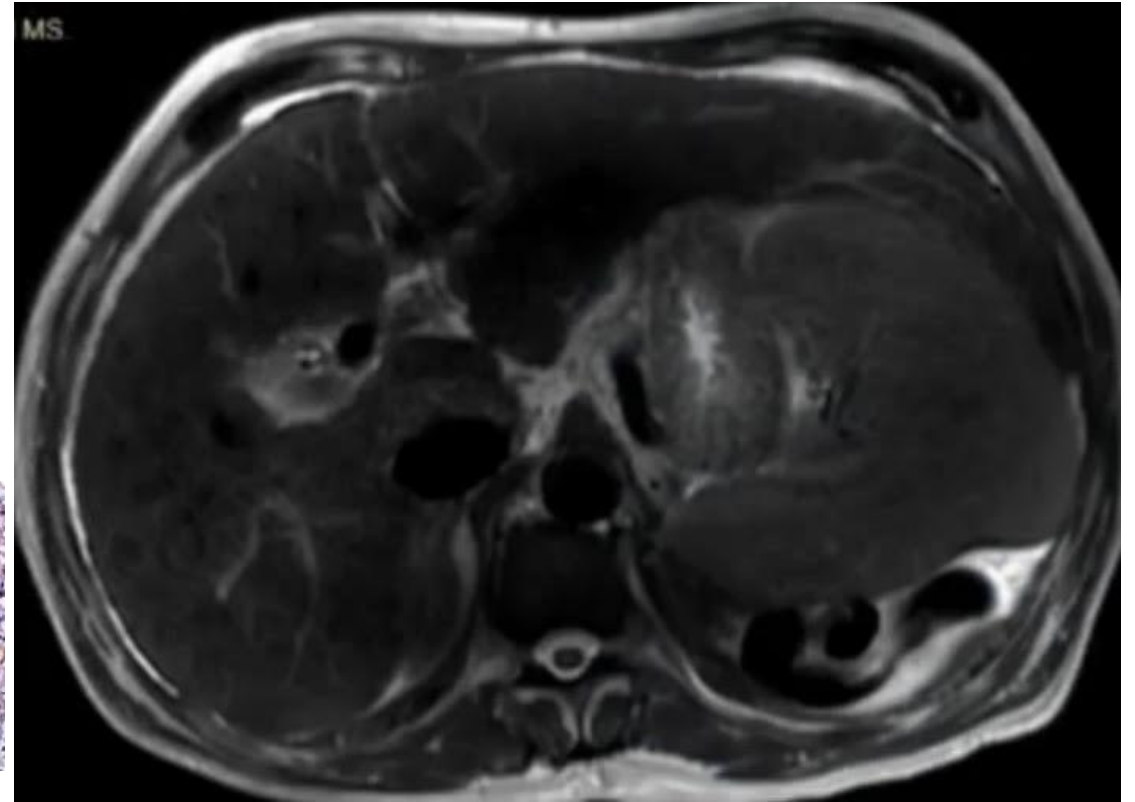
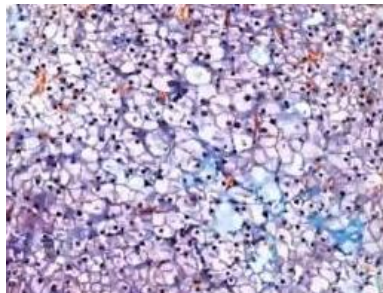
leucopénie : 30%

- **Pesanteur**, Satiété rapide
- Douleurs
- Lésion de la veine splénique
- Nodules
- Rupture splénique
- Nodules



## Anomalies hépatiques > 70%

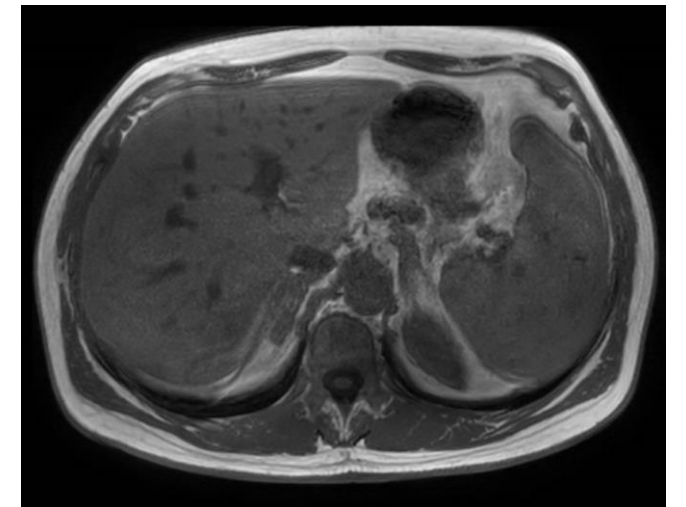
- Hépatomégalie : augmentation de volume 1.91 N (0.93-3.21)
- élévation des transaminases 60-75% : absente au début ou parfois si fibrose
- Fibrose chez l'adulte en général **88%** (modérée à sévère, cirrhose)
- Insuffisance hépatique
- Hypertension portale, VO..
- Transplantation
- **Cause de décès**





# Imagerie

- Echographie abdominale le jour même
- IRM abdominale



# **Trouble du métabolisme des lipides**

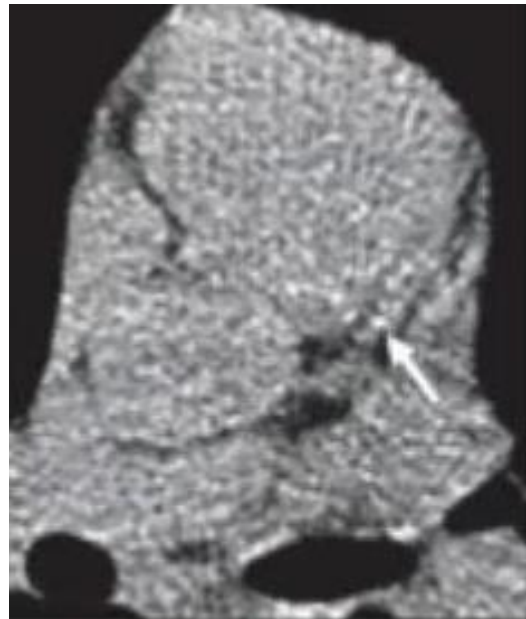
## **lipides athérogènes corrélée à la sévérité**

- **Baisse du HDL : 74%**
- **Augmentation du cholestérol total : 41%**
- **Augmentation des triglycérides : 62%**
- **Augmentation des LDC/ 46**
- **VLDL 62%**

# Atteinte cardiovasculaires

- Lésions **valvulaires** (dépôts de sphingomyéline) corrélées à la sévérité
- Atteintes **coronaire, calcifications**
- Insuffisance cardiaque
- Responsable de **7 % des décès**

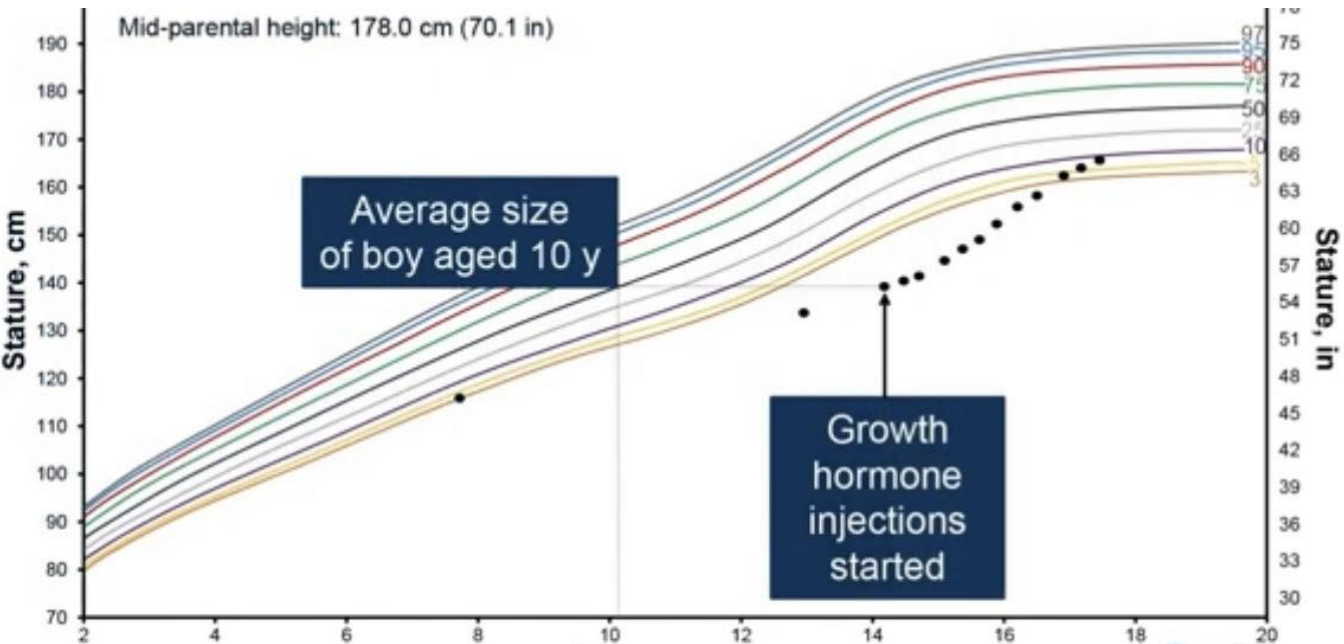
10%



- Atherosclerotic CAD
  - CT scan of the heart of a 19-year-old woman with chronic visceral ASMD
- Calcification (arrow on scan) in LADCA here would be highly atypical CAD in a healthy woman of the same age

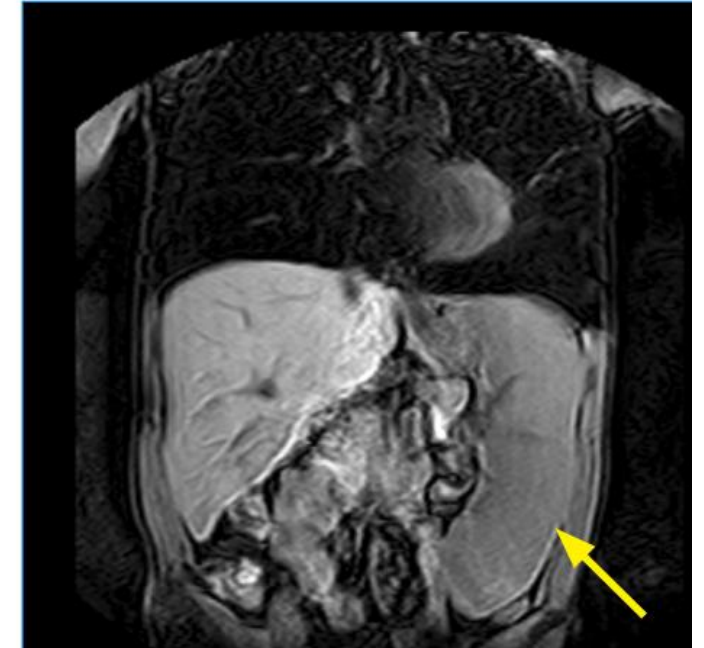
# Retard de croissance

- A l'adolescence
- Rattrapé en général à l'âge adulte



# Atteintes osseuses

- Douleurs des membres, douleurs articulaires : mal caractérisées dans la littérature
- Infiltration médullaire \* : infiltration médullaire aspécifique du rachis et des fémurs en T1
- Ostéopénie 46 %
- Ostéoporose
- Fractures (pas de données de fréquence)



Cas personnel N Belmatoug

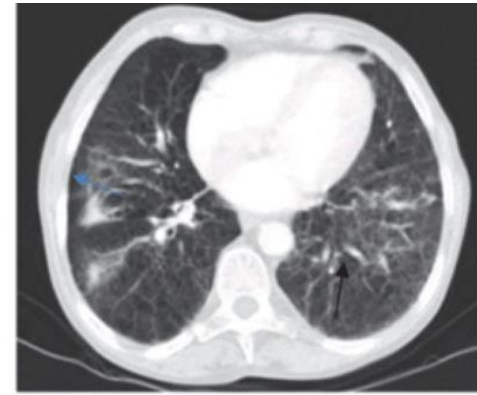
# Atteinte ophtalmologique rétinienne 2/3 des NP-B pas corrélée à des signes neurologiques



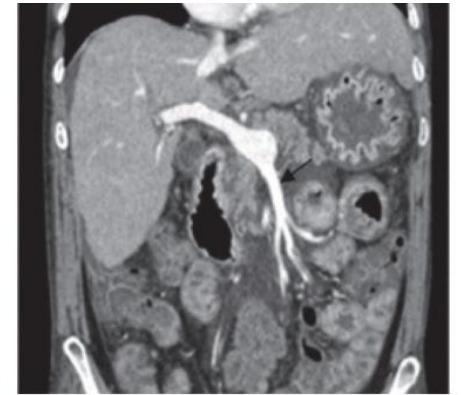
- 2 aspects en fonction de la présence et de la taille de l'anneau blanc :
  - anneau blanc de neurones rempli de dépôts lipidique encerclant la zone rouge des cellules de la fovea « **macular halo** »
  - ou aspect de tâche rouge cerise « **cherry-red macula** »
- Pas de retentissement visuel

## Autres atteintes

- Digestive
- Surrénale augmentées de volume et calcifiées
- Calcifications d'autres organes



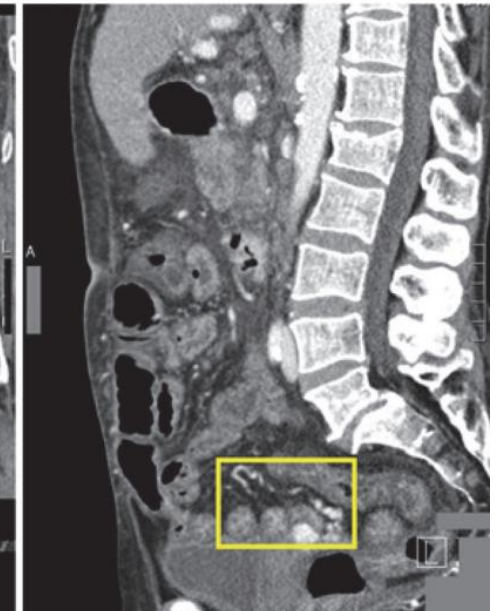
(a)



(b)

Coronal

Sagittal



# Traitement symptomatique

- **Traitement de l'hypercholestérolémie** en surveillant les transaminases puis statines
- Règle hygiéno-diététique, calcium, vitamine D,
- Exercice physique
- Transfusions si saignements
- Vaccinations
- **Eviter la splénectomie ++**, si splénomégalie volumineuse limiter les efforts sportifs violents
- Arrêt du tabac, vaccination
- Oxygénothérapie
- Rééducation respiratoire
- Reconditionnement à l'effort
- Traitement palliatif (sonde gastrique, traitement des troubles de l'hémostase, rééducation)



# Suivi

- Surveillance clinique : douleurs abdominales, douleurs des extrémités, asthénie, diarrhée, état cutané, dyspnée, test de marche en 6 minutes. **anticiper une grossesse, une chirurgie...**
- Biologie : NFS, Hémostase, ionosang, glycémie, créatininémie, bilan hépatique, ferritine, EP
- Profil lipidique,
- Chitotriosidase, CCL18, Lysosphingolipide, lysosphingomyéline-509
- aille ou volume foie et rate plus imagerie (US, TDM, IRM)
- ECG, Echographie cardiaque, voire coroscanner, test d'effort si besoin
- TDM Thorax, EFR, gazométrie.
- Ostéodensitométrie
- Recherche : IRM corps entier et PET scanner
- Qualité de vie : définir les besoins besoins
- **ALD 18, MDPH si besoin, codage E-75-2**
- **PNDS en 2024**

## Références

- Lidove et al. JIMD Reports; 2014.
- McGovern MM et al. Orphanet J Rare Dis; 2017.
- Wasserstein MP et al. Molecular Genetics and Metabolism; 2019
- Wasserstein MP and Edward H Schuman. Gene Reviews; 2023
- Lidove et al. Revue de Médecine Interne; 2019.
- Petra O et al. Molecular Genetics and Metabolism; 2023.
- McGovern MM and Mistry P. Improving diagnosis and clinical monitoring of acid sphingomyelinase deficiency. <https://annenbergl.net>,
- Arslan N et al. Frontiers in Pediatric. 2023.

# Merci à toute l'équipe du Centre de Référence des maladies Lysosomales et aux patients

