

## Interesting case (Gaucher disease)

A 1-year-old girl with abdominal distention

29 มีนาคม 2556

พญ. นิภาพร หาญพิทักษ์พงศ์

รพ. พุทธชินราชพิษณุโลก

อ.พญ. ธิติมา เงินมาก

รพ. มหาวิทยาลัยนเรศวร

เด็กหญิงอายุ 1 ปี 5 เดือน ภูมิลำเนา อ. พรหมพิราม จ. พิษณุโลก

**Chief complaint:** ท้องโตมากขึ้น 5 เดือนก่อนมารพ.

### Present illness

5 เดือนก่อนมารพ. มารดาสังเกตว่าผู้ป่วยท้องโตมากขึ้น ไม่มีอาการปวดท้อง ไม่อาเจียน ไม่มีไข้ กินอาหารได้ปกติ บัสสาวะอุจจาระปกติ แต่น้ำหนักลดลงจาก 9 kg เป็น 7 kg ในเวลา 1 เดือน หลังจากนั้นน้ำหนักไม่ขึ้น มารดาพาไปตรวจที่รพ. ชุมชน พบว่าซีดและม้ามโตให้วินิจฉัยเบื้องต้นว่าผู้ป่วยเป็นธาลัสซีเมียและส่งตัวมารับการรักษาต่อที่รพ. พุทธชินราช

### Past history

- เป็นบุตรคนเดียว คลอดทางช่องคลอด น้ำหนักแรกเกิด 2,800 กรัม หลังคลอดไม่มีภาวะแทรกซ้อน กลับบ้านพร้อมมารดา
- ได้รับวัคซีนครบตามกำหนด
- เริ่มเกาะเดิน ตักข้าวกินเองได้ ยังไม่พูดเป็นคำๆ แต่ทำตามคำสั่งได้
- ปฏิเสธโรคประจำตัวและการใช้ยาใดเป็นประจำ
- ปฏิเสธโรคทางพันธุกรรมในครอบครัว
- ปฏิเสธประวัติการแต่งงานในเครือญาติ

### Physical examination

Vital signs: BT 37.3° C, PR 120 /min, RR 24 /min, BP 90/60 mmHg

BW 7 kg (< P3), height 69 cm (< P3)

GA : A Thai girl with good consciousness, looked thin

HEENT : pale conjunctivae, no icteric sclerae, no lymphadenopathy

Heart : regular rhythm, normal S1, S2, no murmur

Lungs : no retraction, normal breath sound, no adventitious sound

Abdomen : abdominal distention, no superficial vein dilatation, liver 4 cm  
below RCM, liver span 8 cm, spleen 10 cm below LCM,  
no fluid thrill, no shifting dullness

Extremities : no edema, no rash, no petechiae

Neurological sign : no hypotonia or hypertonia, absent Babinski sign, no clonus

### Laboratory data

CBC: Hb 7.4 g/dL, Hct 24 %, WBC 7,300 /cu mm (N 32, L 59, E 2, M 5%),  
platelets 110,000 /cu mm.

UA: Yellow sp.gr. 1.020, pH 6, albumin 1+, glucose-negative  
WBC 1-2, RBC 0-1 /HPF

LFT Total protein 8.0, albumin 4.5, globulin 3.5 g/dL  
Total bilirubin 0.7, direct bilirubin 0.5, indirect bilirubin 0.2 mg/dL  
ALP 121, AST 78, ALT 21 U/L

Serum electrolytes: Na 138, K 4.0, Cl 104, CO<sub>2</sub> 21 mmol/L

BUN 16, serum creatinine 0.23 mg/dL

Hb typing : A<sub>2</sub>A

Anti HIV : non-reactive

EBV VCA IgM : negative

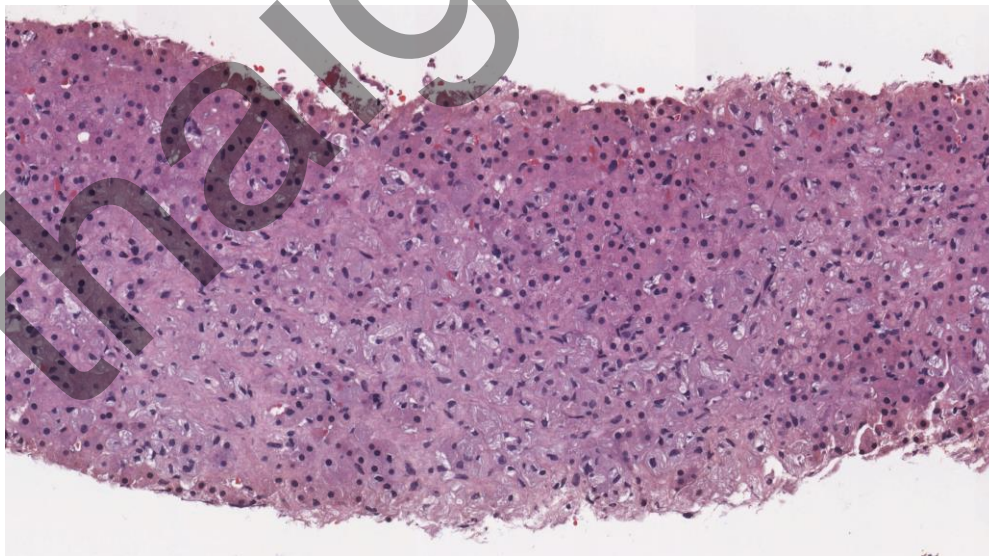
### Differential diagnosis

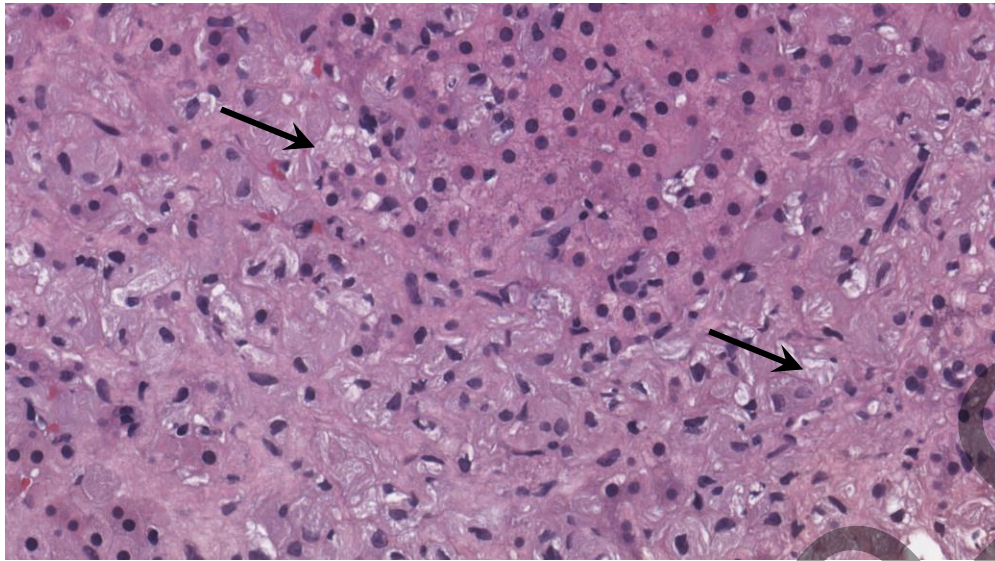
- Infection : HIV, EBV, chronic malaria
- Hematologic disease and malignancy: thalassemia, leukemia, HLH
- Extrahepatic portal hypertension: portal vein thrombosis
- Storage diseases: Gaucher disease, Niemann-pick disease, glycogen storage disease

### Investigations

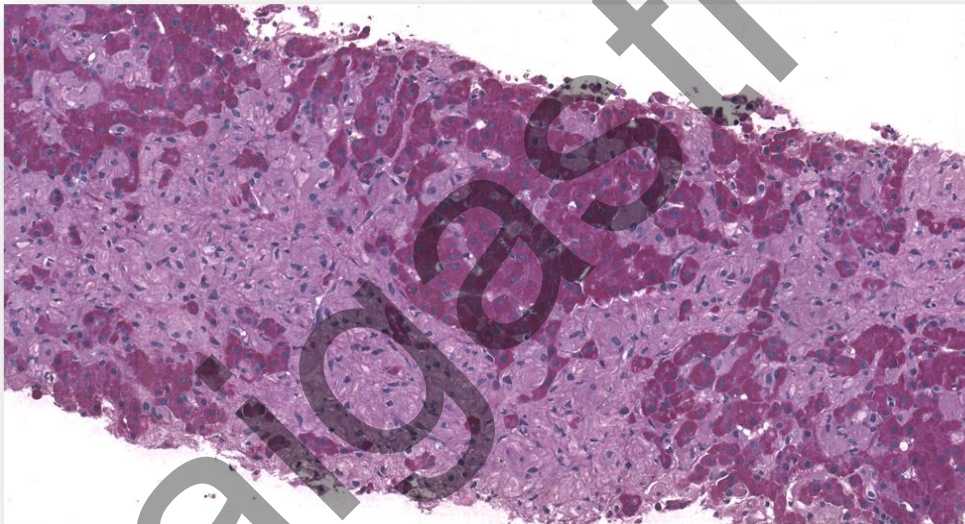
- **Ultrasound of whole abdomen** : mild hepatomegaly, increased echogenicity of the liver, marked splenomegaly, no space occupying lesion, no lymphadenopathy
- **Doppler ultrasound** : no evidence of portal vein thrombosis
- **Bone marrow aspiration**: normal cellularity, increased megakaryocyte, no abnormal cell

### Percutaneous liver biopsy-H&E

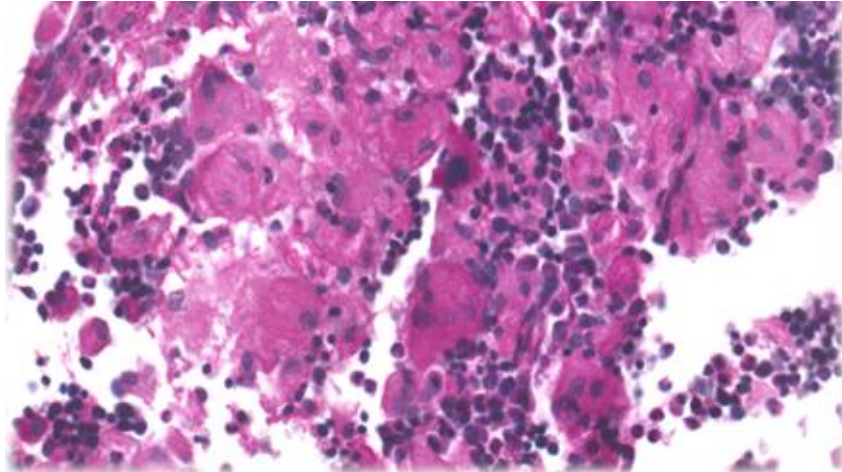




Percutaneous liver biopsy-PAS



## Bone marrow biopsy



## Gaucher disease (GD)

- Most common lysosomal storage disease
- **Autosomal recessive** disease characterized by lysosomal accumulation of glucosylceramide (glucocerebroside)
- Defects in the gene encoding the lysosomal hydrolase glucocerebrosidase (acid beta-glucosidase)

### Epidemiology :

~ 1/75,000 births worldwide, more prevalent in Ashkenazi Jewish

### Thailand :

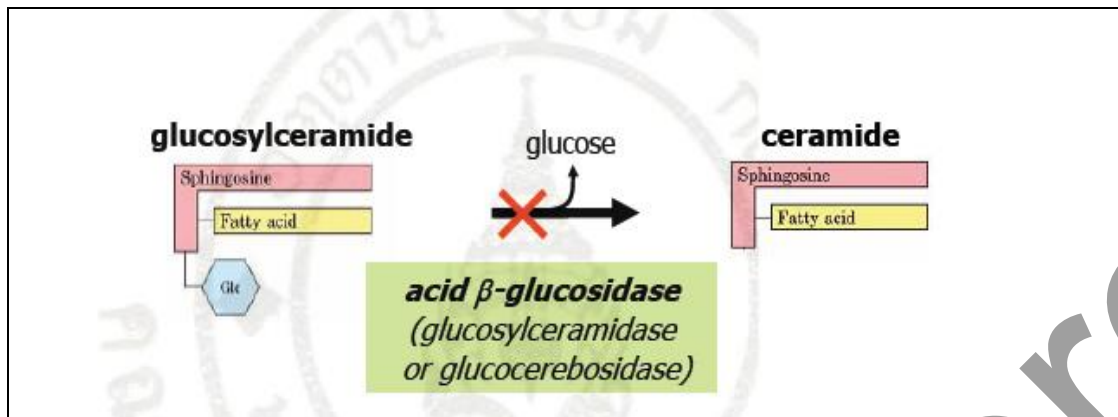
Siriraj (2509-2531) พบผู้ป่วยเด็กโรคโกเชอร์ 20 ราย (70 % -> GD Type III )

Ramathibodi (2543-2550) พบผู้ป่วยเด็กโรคโกเชอร์ 5 ราย ( 80 % -> GD Type III)

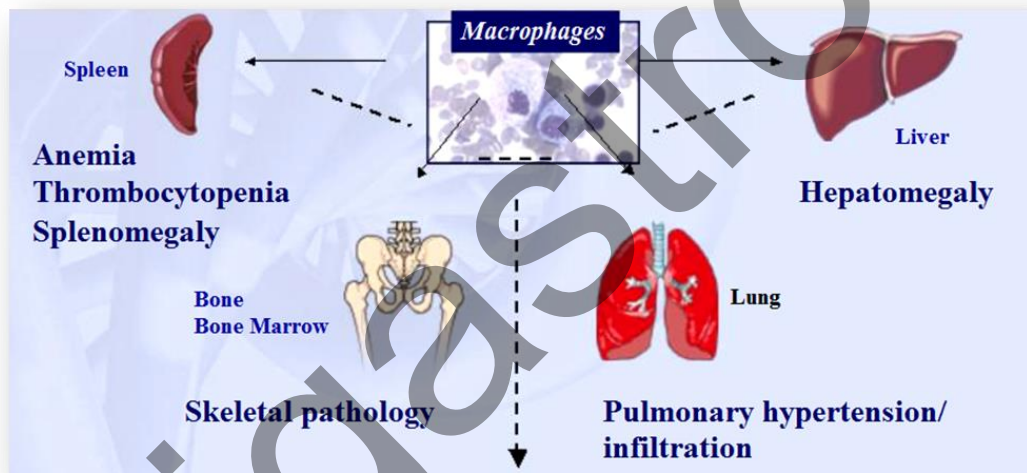
### Pathogenesis :

- Mutations in the glucocerebrosidase (GBA) gene located on chromosome 1q21
- Deficiency in the activity of glucocerebrosidase lysosomal enzymes required for glycolipid degradation





Clinical manifestations:



- Growth retardation and delayed puberty
- Neurologic manifestations :
  - oculomotor dysfunction -> first sign of CNS
  - strabismus, fast eye movement and bulbar palsy or paresis
  - severe hypertonia, rigidity, opisthotonus, swallowing impairment, seizures
- Disease severity can range from perinatal-lethal to asymptomatic
- The presenting features are variable and may occur at any age
- Three clinical types that are distinguished by their clinical features, course, and ethnic predilection

Characteristic	Type I adult type	Type II acute infantile, neuronal form	Type III chronic neuronal form
Ethnic predilection	Ashkenazi Jews	None	None
Symptom onset	Any age	First year of life	Childhood
Common presenting features	Hepatosplenomegaly Hypersplenism Bleeding Bone pain	Hydrops fetalis Congenital ichthyosis Oculomotor apraxia Strabismus Opisthotonus	Oculomotor apraxia Myoclonic seizures Hepatosplenomegaly Growth retardation
CNS involvement	None	Severe	Slow progressive neurological deterioration
Bone involvement	None	None	Moderate-severe
Life expectancy	Normal	Death before the age of 2 years	Varies

#### Investigations:

CBC : typically thrombocytopenia and anemia

Liver enzymes : mildly elevated

Hyperferritinemia

CXR, film bone survey, CT chest and abdomen

- **Enzyme analysis:**

- most effective and reliable diagnostic method

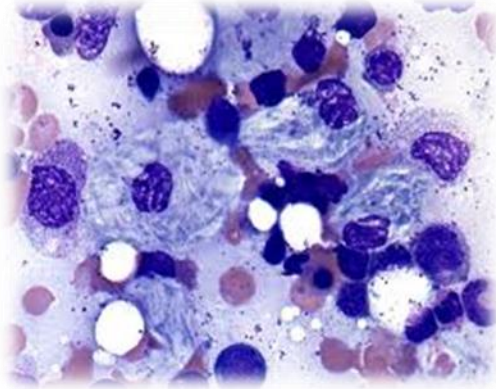
- measurement of glucocerebrosidase activity in leukocytes from peripheral blood

- **Mutation analysis**

- **Bone marrow aspiration**

### Diagnosis:

By clinical manifestations, hematologic complications and demonstration of **Gaucher cells** in the bone marrow or other tissues



### Treatment:

#### Supportive treatment :

Pain reduction therapies, blood transfusions ± splenectomy

#### Specific treatment

- **Enzyme replacement therapy (ERT)** eg. imiglucerase (Cerezyme®)  
Indications of ERT by International Collaborative Gaucher Group Registry (ICGG)
  - Symptomatic children (malnutrition, growth retardation, impaired psychomotor development, and/or fatigue)
  - Patients with severe disease (eg, platelet count <60,000/ cu mm, size of liver >2.5 times normal size, spleen >15 times normal size, radiologic evidence of skeletal disease)
- **Substrate reduction therapy (SRT)**  
Substrate reduction therapy (SRT) works by reducing the amount of production and accumulation of waste material, or substrate, within cells.  
SRT is for Type 1 Gaucher patients for whom ERT is not an option.
- **Stem cell transplantation**



#### References

1. Pastores GM, Hughes DA. Gaucher disease (free access available at website GeneTests: GeneReview) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
2. Wattanasirichaigoon D. Gaucher disease (free access available at website) <http://www.geneticrama.com>
3. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. Gaucher disease: current issues in diagnosis and treatment. *JAMA* 1996; 275:548-553.

Pthaigastro.org