Interesting case (Duchenne muscular dystrophy)

A 4-year-old boy with abnormal liver function

รศ.นพ. ประพันธ์ อ่านเปรื่อง

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

เด็กชายไทย อายุ 4 ปี 4 เดือน (แฝดพี่)

อาการสำคัญ ตรวจเลือดพบผลการทำงานของตับผิดปกติ

ประวัติปัจจุบัน 4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการไข้ ไอ ได้รับการรักษาตัวใน รพ เอกชน 5 วัน วินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอักเสบ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC: Hct 37 %, WBC 4,930/cu mm (N 22, L 48, M 11%), platelets 310,000/cu mm, Influenza – negative, CXR – perihilar infiltration ได้รับ IV ceftriaxone ขณะอยู่โรงพยาบาลตรวจพบว่ามีตับโต ได้ตรวจเลือดเพิ่มเติมพบ AST 379 U/L , ALT 750 U/L, abdominal ultrasound พบ mild hepatomegaly

เมื่อปอดอักเสบดีขึ้นได้ให้กลับบ้านและมาติดตามเรื่องตับโตหลายครั้งที่ OPD รพ เอกชน ตรวจร่างกายเมื่อมา follow up พบ no jaundice, liver 3 cm and spleen 2 cm below costal margins

ผลตรวจเลือดที่เวลา	1 สัปดาห์	1 เดือน	2 เดือน
AST	349	206	448
ALT	772	336	791

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมดังนี้

Blood glucose 90, cholesterol 156, TB 0.3 and DB 0.0 mg/dL

AST 394, ALT 683, ALP 109 and GGT 10 U/L

Serum total protein 7.3 and albumin 4.4 g/dL

Anti-HBs : positive , HBs Ag and anti-HCV : negative

ANA 1:40, serum ceruloplasmin 20 mg/dL

ผู้ป่วยมีแฝดน้องซึ่งมีอาการ อาการแสดงและผลการตรวจเลือดเหมือนผู้ป่วย

ประวัติส่วนตัว แฝดพี่ เกิดโดย C/S, BW 2,400 g, no complication พัฒนาการปกติ

ประวัติอดีต ไม่เคยเจ็บป่วยร้ายแรง

ประวัติยา ไม่เคยแพ้ยาและไม่เคยกินยาอะไรเป็นประจำ

thaigastro.org

Physical examination

An active boy, looked well, no pallor, no jaundice, BW 16 kg, height 103.5 cm

HEENT : normal

Heart and lungs : unremarkable

Abdomen : liver 3 cm BRCM, soft to rubbery consistency; spleen 2 cm BLCM

Neurological exam : unremarkable

Problem lists

1. History of pneumonia
2. Hepatosplenomegaly
3. Abnormal liver function test (elevated AST & ALT))
4. Having the same problems in twin

Differential diagnosis

1. Viral hepatitis : HAV, HBV, HCV, HEV, EBV, CMV
2. Autoimmune hepatitis
3. Genetic liver diseases
4. Fatty liver
5. Acute obstruction of common bile duct
6. Ischemia
7. Toxic substance
8. Drug-induced hepatitis

Genetic liver disease

- Wilson disease
- Glycogen storage disease
- Hereditary fructose intolerance
- Alpha-1 antitrypsin deficiency

pthaigastro.org

Genetic liver disease (cont.)

- Disorder of fatty acid oxidation
- Cholesteryl ester storage disease
- Lysosomal acid lipase deficiency
- Urea cycle defect disease
- Cystic fibrosis
- Hemochromatosis

Lysosomal storage disease

The group of lysosomal storage diseases. The pathophysiologically affected degradation pathway and/or compounds, at least one clinically relevant example and their likelihood to affect the liver in adults is given.

Group	Affected pathway	Clinical example	Hepatomegaly present
Sphingolipidoses	Degradation of ceramide-containing membrane lipids	M. Gaucher, M. Fabry, Niemann-Pick disease type A/B	Prominent feature in many diseases except Fabry's disease
Mucopolysaccharidoses (MPS)	Glycosaminoglycane degradation	MPS type I (Hurler disease)	Often, but usually presentation in childhood
Oligosaccharidoses	Degradation of complex carbohydrate side-chains of glycoproteins	α-Mannosidosis	Often
Mucolipidoses	Deficiency of several lysosomal enzymes, many pathways affected	Mucolipidosis type II (I-cell disease)	Often, but usually presentation in childhood, in adulthood mainly skeletal disease
Lipid storage diseases	Degradation of lipid compounds other than sphingolipids	Cholesterol ester storage disease (CESD)	Often
Glycogen storage disease Type II	Intralysosomal glycogen breakdown due to deficiency of lysosomal acid maltase	M. Pompe	Often present in infants, but not in adults, here myopathy dominant
Lysosomal transport defects	Failure to transport certain compounds across the lysosomal membrane	Sialic acid transport defect	Sometimes

Fatty liver

General or systemic
Obesity
Metabolic syndrome
Diabetes mellitus type 1
Thyroid disorders
Protein malnutrition
Anorexia nervosa

pthaigastro.org

Genetic and metabolic Drugs / chemical causes

Genetic-metabolic	Drugs/chemicals
Wilson's disease	Ethanol
Cystic fibrosis	Ectasy, cocaine, solvents
Schwachmann syndrome	Nifedipin, diltiazem
α1-anti-trypsin deficiency	Estrogens, corticosteroids
Lipase acid deficiency	Methotrexate
Disorders of FA-beta-oxidation	Sodium valproate
Hereditary fructose intolerance	HIV disease and treatments
Glycogen storage disease	
Mitochondrial cytopathies	
Peroxisomal disorders	
a/hypoβlipoproteinemias	

Investigations

- LFT : TB 0.5 and DB 0.3 mg/dL, AST 202, ALTT 525, ALP 106 and GGT 7 U/L
- Hepatitis markers : anti-H AV IgM and IgG - negative, anti-HEV - negative
  CMV IgM & EBV IgM - negative
- Autoimmune hepatitis : ANA, anti-smooth muscle and anti-LKM - negative
- Serum ceruloplasmin 18 mg/dL , urine copper 7 mcg/day (N <40)
- Blood glucose 101, serum uric acid 4 mg/dL
- Lipid profile : cholesterol 183, triglyceride 108, HDL 39, LDL 122 mg/dL
- Serum ferritin 57 ng/mL

pthaigastro.org

Genetics consultation: Tandem Mass spectometry

Disorder	Diagnostic metabolite
Amino acidemias	
Phenylketonuria	Phenylalanine & tyrosine
Maple syrup urine disease	Leucine + isoleucine
Homocystinuria (CBS deficiency)	Methionine
Citrullinemia	Citrulline
Hepatorenal tyrosinemia	Methionine & tyrosine
Organic acidemias	
Propionic acidemia	C_3 acylcarnitine
Methylmalonic acidemia(s)	C_3 acylcarnitine
Isovaleric acidemia	Isovalerylcarnitine
Isolated 3-methylcrotonylglycinemia	3-Hydroxyisovalerylcarnitine
Glutaric acidemia (type I)	Glutarylcarnitine
Hydroxymethylglutaric acidemia	Hydroxymethylglutarylcarnitine
Fatty acid oxidation disorders	
SCAD deficiency	$C_{4,6}$ acylcarnitines
MCAD deficiency	$C_{8,10:1}$ acylcarnitines
VLCAD deficiency	$C_{14,14:1,16,18}$ acylcarnitines
LCHAD and trifunctional protein deficiency	$C_{14,14:1,16,18}$ acyl- and 3-hydroxy acylcarnitines
Glutaric acidemia type II	Glutarylcarnitine
CPT-II deficiency	$C_{14,14:1,16,16:1}$ acylcarnitines

Liver biopsy:

จากข้อมูลการทำ liver biopsy โรคต่างๆ ในเด็กของ Dezsofi A[1] และคณะ ได้สรุปไว้ดังแสดงในตารางที่ 1

pthaigastro.org

Table 1 Expected value of liver biopsy in various settings in children.

Disease	Value of LBx for primary diagnosis	Value of LBx for prognosis
Biliary atresia	Yes	No
PFIC 1	Differential diagnosis (IS), PFIC 2 and TJP2 disease	Before partial biliary diversion
PFIC 2	Differential diagnosis (IS), PFIC 1 and TJP2 disease	Before partial biliary diversion
PFIC 3	Yes (IS)	Under study
TJP2 disease	Differential diagnosis (IS) PFIC 1 and 2	Under study
Inborn errors of bile acid synthesis	Rarely (perhaps retrospectively)	No
Alagille syndrome	Yes, in selected cases	Yes, before biliary diversion in selected cases
Alpha-1-antitrypsin storage disorder	Only to exclude co-existent disease	Yes, in very select cases
Glycogen storage disease	Yes (Types II and IV)	Yes
Cholesterol ester storage disease/Wolman disease	No	No
Wilson disease	Yes; copper content of liver definitive	Assessment of baseline liver injury
Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes	No	Yes, in selected cases
Hepatitis B virus infection	No	Yes, in selected cases
Hepatitis C virus infection	No	Yes, in selected cases
Cytomegalovirus	Yes, in selected cases	No
Epstein-Barr virus	Yes, in selected cases	No
Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	No	No
Cryptogenic hypertransaminasaemia	Yes	Yes, in selected cases
Drug-induced liver disease	Yes	Yes, in selected cases

phagastro.org

Obesity-related liver disease	Yes	No
Congenital hepatic fibrosis and other ciliopathies	Yes, in selected cases	Yes, in selected cases
Autoimmune hepatitis (AIH)	Yes	Yes
Primary sclerosing cholangitis (PSC)	No	Yes, in selected cases
AIH–PSC overlap syndrome	Yes	Yes
Liver-transplant follow-up	Yes	Yes
Acute liver failure	Yes	No

ตารางที่ 1 แสดง expected value ของการทำ liver biopsy ในโรคต่างๆ

pthaigastro.org

Progression

ผู้ป่วยและฝาแฝดมีการเดินผิดปกติ เดินไม่คล่อง ตรวจร่างกาย พบกล้ามเนื้อที่บริเวณน่องทั้ง 2 ข้าง ใหญ่ขึ้น ดังรูปที่ 1 ค่า CPK 14267 mcg/L ขนาดของตับ ม้าม และค่า SGOT และ SGPT ดังแสดงในตารางที่ 2

Time after dx.	0 wk.	3 wk.	5 wk.	10 wk.	18 wk.	30 wk.	42 wk.	56 wk.	68 wk.
Liver	3	3	2	2	1	1	1	1	1
Spleen	2	2	2	2	1	0	0	0	0
SGOT	-	202	-	167	-	160	172	196	221
SGPT	-	525	-	361	-	388	392	435	463

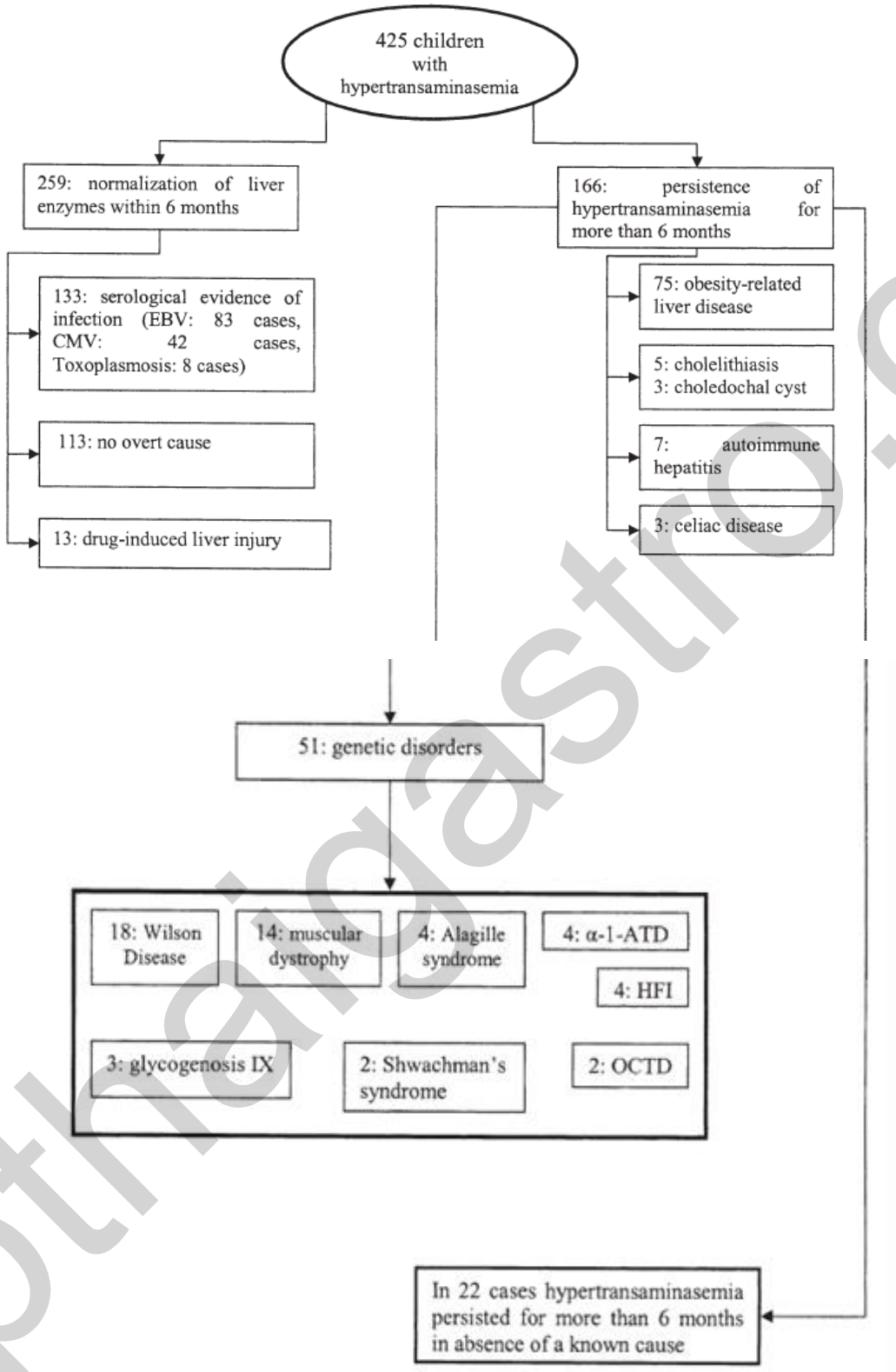
ตารางที่ 2 แสดงขนาดตับ ม้าม ค่า SGOT และ SGPT ของผู้ป่วย

รูปที่ 1 แสดงกล้ามเนื้อบริเวณน่องของผู้ป่วย

สรุปการวินิจฉัย: Duchenne muscular dystrophy

pharigastro.org

การศึกษาในเด็ก 420 คนที่มีปัญหา hypertransaminasemia ของ Iorio R และคณะ[2] พบดังแสดง



pthaigastro.org

จากผู้ที่เป็น genetic disorders 51 คน รายละเอียดดังแสดงในตารางด้านล่าง

Table 1. Genetic disorders identified in 51 children with hypertransaminasemia

Genetic disorders	No. of patients (males)	Median age, in years, at diagnosis (range)
Wilson disease	18 (13)	7.5 (4.4–14.6)
Muscular dystrophy	14 (12)	2.2 (1.3–5)
Alpha-1-antitrypsin deficiency	4 (2)	4.6 (2.5–7)
Alagille syndrome	4 (0)	4.1 (1–8.5)
Hereditary fructose intolerance	4 (2)	2.4 (1.8–3.5)
Glycogen storage disease[a]	3 (2)	5 (4–8)
Ornithine transcarbamylase deficiency	2 (0)	2.5 (2–3)
Shwachman's syndrome	2 (2)	2.5 (2–3)

[a] Glycogenosis IX

คำแนะนำในการ approach ส่งการตรวจเพิ่มเติม เพื่อวินิจฉัยหาสาเหตุของความผิดปกติของตับมีดังนี้ [3]

First step

ALT, AST, GGT, CPK
Conjugated and unconjugated bilirubin
Protein electrophoresis
Prothrombine time
Blood cell count
Ultrasonography of liver and biliary tree

ptnaigastro.org

Second step

Viral markers (HBsAg, HCV Ab, EBV and CMV serology)
Total IgG and IgA, auto-antibodies (ANA, SMA, LKM, LC1, tTG)
Ceruloplasmin, serum copper, 24h-urinary copper, Kaiser-Fleischer ring
Serum α1-anti-trypsin level or phenotype
T3, T4, TSH, serum cortisol
Sweat test
Fecal elastase
Lactate, ammonemia, triglycerides
Cardiac echography
MRI of liver and biliary tree

Third step

Liver biopsy

pthaigastro.org

เอกสารอ้างอิง

1. Dezsofi A, Knisely AS, Liver biopsy in children 2014: who, whom, what, when, where, why? Clin Res Hepatol Gastroenterology 2014; 38(4): 395-8.
2. Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, Cirillo F, Vegnente A. Hypertransaminasemia in childhood as marker of genetic liver disorder. J Gastroenterology 2005; 40: 820-6.
3. Lamireau T, Mclin V, Nobili V, Vajro P. A practical approach to the child with abnormal liver tests. Clin Res Hepatol Gastroenterology 2014; 38; 259-62.