

Splenomegali og dårlig trivsel som følge af morbus Gaucher

Grith Lærkholm Hansen¹, Allan Meldgaard Lund² & Malene Landbo Børresen¹

KASUISTIK

1) Børneafdelingen,
Hvidovre Hospital
2) Center for Sjældne
Sygdomme,
Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2015;177:V04150358

Morbus Gaucher (GD) er en autosomal, recessivt arvelig, lysosomal aflejrings sygdom, som skyldes en defekt i det lysosomale enzym glukocerebrosidase (GBA). Enzymet GBA's primære substrat er glukosylceramid (glukocerebrosid), som er et glykolipid og en komponent i cellemembranen i mange organer [1]. Lysosomer findes i alle celler, og deres funktion er nedbrydning af cellulære komponenter, som cellen skal skille sig af med. I det normale lysosom nedbryder GBA glukosylceramid til glukose og ceramid. Manglen på GBA fører til ophobning af glukosylceramid i makrofagernes lysosomer, hvorefter de lipidfyldte makrofager (såkaldte gaucherceller) aflejres i bl.a. knogler og indre organer, hyppigst lever, milt, knoglemarv og lunger [2, 3].

GD inddeles i tre subtyper afhængigt af de kliniske manifestationer og forløb, hvor type 1 (nonneuronopatisk type) adskiller sig fra type 2 (akut neuronopatisk type) og type 3 (kronisk neuronopatisk type) ved fravær af karakteristiske neurologiske symptomer. Hos alle patienter ses involvering af indre organer, knoglemarv og knogler. De kliniske symptomer er meget variable, og diagnosetidspunktet kan forekomme i alle aldre. Sygdommens sværhedsgrad varierer fra en dødelig form i 1.-2. leveår (type 2) til et asymptomatisk forløb, om end der ved en klinisk undersøgelse vil være objektive fund hos de fleste patienter [2, 3].

SYGEHISTORIE

En 10-årig pige af somalisk oprindelse blev henvist til en børneafdeling på mistanke om parotitis, da hun havde haft en øm hævelse på højre side af ansigtet i fem dage. Hævelsen var tiltagende, og pigen var intermitterende subfebril op til 38 °C. Hun var blevet sat i behandling med penicillin uden effekt. Hun havde i de seneste 14 dage spist sparsomt og muligvis haft et vægttab på et par kg. Ved uddybning af anamnesen kom det frem, at pigen generelt var træt og havde manglet energi i flere år. Hun klagede indimellem over ondt i arme og ben, og forældrene angav, at hun havde været i dårlig trivsel siden treårsalderen; hun var halvandet hoved lavere end sin tvillingebror. Pigen gik i specialklasse pga. indlæringsvanskeligheder.

Ved en objektiv undersøgelse fandt man pigen kronisk medtaget. Man fandt en solid, øm hævelse over højre angulus mandibulae. Yderligere fandt man under venstre kurvatur en stor abdominal udfyldning, som man havde mistanke om var milten.

En UL-skanning af halsen viste forstørrede glandulae parotis bilateralt; mest udtalt på højre side (4 × 2,6 × 4 cm) med multiple nodulære forandringer i parenkymet. Ved en abdominal UL-skanning bekræftedes diagnosen massiv splenomegali (24 × 14 × 7 cm) med inhomogenitet af milten. Biokemisk fandt man let anæmi (hæmoglobinniveau 6 mmol/l), trombocytopeni (85 × 10⁹/l) og forhøjet sænkingsreaktion (83 mm/t.), men normale infektionstal.

Man havde mistanke om en hæmatologisk lidelse, tuberkulose eller hiv-infektion, som alle blev afkræftet. På mistanke om sarkoidose/autoimmun lidelse eller aflejrings sygdom blev udredningen suppleret med måling af niveauet af angiotensinkonverterende enzym, som var 299 E/l (referenceværdi < 150) og dermed forhøjet. Sygdomsbilledet blev derfor initialt tolket som sarkoidose. En efterfølgende knoglemarvsundersøgelse viste dog forandringer, der var forenelige med GD, og ved en genetisk undersøgelse bekræftedes diagnosen. Pigen kunne herefter påbegynde behandling.

DISKUSSION

GD er den hyppigst forekommende lysosomale aflejrings sygdom med en prævalens på ca. 1:75.000 [2,



TABEL 1

Eksempler på hyppige symptomer ved lysosomale aflejrings sygdomme generelt. Der forekommer stor variation i symptomernes sværhedsgrad.

Symptomer og fund ved lysosomale aflejrings sygdomme

Forsinket kognitiv udvikling
Dårlig trivsel
Organomegali (hepatomegali og splenomegali)
Påvirkning af knoglemarv og knoglevækst
Kramper/epilepsi
Døvhed
Blindhed
Pulmonale symptomer
Kardiale symptomer



Udtalt splenomegali. To måneder efter påbegyndt behandling.

3]. Sygdommen er en af de få aflejrings sygdomme, som kan behandles ved substitution af det manglende enzym, såkaldt *enzyme replacement therapy* (ERT). Der ses dog varierende behandlingsrespons afhængig af subtype [1], idet de cerebrale symptomer ved type 2 og type 3 ikke responderer på ERT.

###0415035801###

Sygehistorien illustrerer vigtigheden af at have opmærksomhed på denne diagnose, da sygdommen kan behandles, og da tidlig diagnostik er vigtig for at forhindre irreversible komplikationer [3, 4]. GD er en svær diagnose at stille. Flere af pigens symptomer var uspecifikke, men samtidig typiske for GD: splenomegali er det hyppigste fund ved diagnosetidspunktet [5], cytopeni (anæmi og især trombocytopeni) ses ligeledes hos hovedparten af patienterne med GD, ligesom der ofte er knoglesmerter og dårlig vækst ved debut af sygdommen [1, 2] (**Tabel 1**). Disse manifestationer afspejler sig ikke altid direkte, og sygehistorien understreger, at langvarige klager over træthed og dårlig trivsel bør tages alvorligt og som minimum føre til en grundig objektiv undersøgelse og tæt kontrol.

SUMMARY

Grith Lærkholm Hansen, Allan Meldgaard Lund & Malene Landbo Børresen:

Splenomegaly and failure to thrive as a result of Gaucher disease

Ugeskr Læger 2015;177:V04150358

a deficiency of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase which leads to an accumulation of the substrate glycosylceramide within macrophages. GD presents with a wide spectrum of symptoms but involvement of the bones, bone marrow and spleen or liver is seen in the majority of patients. We present the case of a ten-year-old girl with massive splenomegaly, cytopenia, poor growth, learning difficulties and extreme fatigue for several years.

KORRESPONDANCE: Grith Lærkholm Hansen. E-mail: grithlaerkholm@gmail.com

ANTAGET: 1. juni 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. september 2015

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Nagral A. Gaucher disease. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:37-50.
2. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008;372:1263-71.
3. Grabowski GA. Recent clinical progress in Gaucher disease. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:519-24.
4. Mistry PK, Deegan P, Vellodi A et al. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. *Br J Haematol* 2009;147:561-70.
5. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA et al. The clinical and demographic characteristics of nonneuropathic gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:603-8.

Gaucher disease (GD) is the most common lysosomal storage disease with a prevalence of 1:75,000. The disease is caused by