

รายงานผู้ป่วย

โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin ที่มาด้วยกลุ่มอาการเนโฟรติกและนิ้วขี้มู

ภูมินทร์ ฉวีพิศาล สุภานัน เลหาสุโยธิน กาญจน์หทัย เชียงทอง ธรรมชน โพธิ์ผ่าน ดารินทร์ ซอโสติฎกุล และ ปิติ เตชะวิจิตร

สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยเด็กหญิงไทย อายุ 12 ปี มาพบแพทย์ด้วยอาการชาวม 2 ข้าง ตาบวม 1 เดือนก่อน มีอาการใช้กลางคืนและเหงื่อออกมาก ปวดเข่าทั้งสองข้าง การตรวจร่างกายไม่พบต่อมน้ำเหลืองหรือภาวะตับ ม้ามโต ตรวจระบบทางเดินหายใจพบเสียงหายใจเบาลง บริเวณปอดด้านขวา ร่วมกับการเคาะที่ปอดและพบอาการนิ้วขี้มูของนิ้วมือทุกๆ นิ้ว การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ามีโปรตีนในปัสสาวะเกิน การตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอกแสดง anterior mediastinal mass ขนาด 8x11 ซม. ผลการเก็บชิ้นเนื้อและส่งตรวจทางพยาธิวิทยาได้กับ classic Hodgkin lymphoma ระยะ IIB + bulk mass ชนิด nodular sclerosis ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด รังสีรักษาและมีการตอบสนองดี มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin เป็นมะเร็งที่พบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงที่หลากหลาย ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการต่อมน้ำเหลืองโต น้ำหนักลด เหงื่อออกเวลากลางคืน ผู้ป่วยรายนี้มาพบแพทย์ด้วยอาการที่พบได้ไม่บ่อยคือกลุ่มอาการเนโฟรติก (nephrotic syndrome) และ hypertrophic osteoarthropathy (HOA) ซึ่งทำให้การวินิจฉัยโรคเกิดความสับสนและล่าช้า สาเหตุของกลุ่มอาการเนโฟรติกเชื่อว่าเกิดจากการมี T cell ทำงานผิดปกติและการหลั่ง cytokine มากเกิน การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสามารถควบคุมกลุ่มอาการเนโฟรติกได้ดี อย่างไรก็ตามมักสัมพันธ์กับโรคกลับเป็นซ้ำ (relapse) ส่วนภาวะนิ้วขี้มูหรือ hypertrophic osteoarthropathy (HOA) สัมพันธ์กับการเพิ่มระดับของ platelet-derived growth factor (PDGF) และ vascular endothelial growth factor (VEGF) จากการมีลิมโฟไซต์ในบริเวณปลายนิ้ว โดยอาการเหล่านี้สามารถดีขึ้นได้หลังจากรักษาโรค

คำสำคัญ : • มะเร็งต่อมน้ำเหลือง • นิ้วขี้มู • กลุ่มอาการเนโฟรติก

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2563;30:205-10.

ได้รับต้นฉบับ 6 มีนาคม 2563 แก้ไขบทความ 11 มีนาคม 2563 รับลงตีพิมพ์ 30 มีนาคม 2563

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.ภูมินทร์ ฉวีพิศาล สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

Case report

Classic Hodgkin lymphoma presents with nephrotic syndrome and hypertrophic osteoarthropathy: a case report.

Phumin Chaweephisal, Supanun Lauhasurayotin, Kanhatai Chiengthong, Hansamon Poparn, Darintr Sosothikul and Piti Techavichit

Division of Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital

Abstract:

The case report of a 12-year-old girl presenting swollen legs and eyelids for one-month together with bilateral knee pain intermittent fever and drenched night sweating. Physical examination revealed decreased breath sound with dullness on percussion of the right chest with clubbing of fingers on both hands and feet. The laboratory investigation showed nephrotic-range proteinuria. Chest radiograph confirmed large anterior mediastinal mass sized 8x11 cm. The pathological study confirmed the diagnosis of classic Hodgkin lymphoma stage IIB + bulk mass nodular sclerosis subtype. The treatment was started with chemotherapy according to the Thai Pediatric Oncology Group protocol for intermediate-risk Hodgkin lymphoma resulting in dramatic response. The Nephrotic syndrome is a rare condition associated with presenting symptoms of Hodgkin lymphoma. Pathogenesis may cause abnormal T-cell function and hypercytokine state. Chemotherapy treatment for Hodgkin lymphoma induced remission of nephrotic syndrome in our patient and most of the case reports. However, the relapse rate is high among this group. Another associated finding in this case, was hypertrophic osteoarthropathy (HOA), consisting of clubbing of fingers, periosteal new bone formation, and arthritis. The pathogenesis is due to increased platelet-derived growth factor (PDGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) causing abnormal pulmonary vasculature bypass and inducing microthrombi accumulation at the distal phalanges. Again, HOA showed improvement after the patient was treated with chemotherapy for Hodgkin lymphoma.

Keywords : ● Hodgkin lymphoma ● Hypertrophic osteoarthropathy ● Nephrotic syndrome

J Hematol Transfus Med. 2020;30:205-10.

บทนำ

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin เป็นมะเร็งที่พบได้ใน 2 กลุ่มช่วงอายุ ได้แก่ เด็กโตรวมถึงผู้ใหญ่อายุระหว่าง 15-35 ปี และช่วงอายุมากกว่า 65 ปี¹ โดย classic Hodgkin lymphoma พบได้สูงถึงร้อยละ 90 ของโรคกลุ่ม Hodgkin ทั้งหมด มีปัจจัยหลายประการที่สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรค เช่น การกระจายของโรคเมื่อแรกวินิจฉัย ลักษณะทางพยาธิวิทยาบางชนิด และ B symptoms ซึ่งพบได้ไม่บ่อยนักในผู้ป่วยเด็กและมักสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กหญิงไทย อายุ 12 ปี มาตรวจด้วยอาการขาบวม 2 ข้าง ร่วมกับตาบวม 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ประวัติการปัสสาวะปกติ ไม่พบปัสสาวะเป็นฟองหรือปัสสาวะแดง ไม่พบลักษณะของโรคทางภูมิคุ้มกันตนเอง เช่น อาการผื่นแพ้แสง แผลในปาก 2 สัปดาห์ต่อมา เริ่มมีอาการไอต่อกลางคืนและเหงื่อออกมาก น้ำ

หนักคงที่ 42 กิโลกรัม ปวดเข่าทั้งสองข้าง จึงไปตรวจที่โรงพยาบาลใกล้บ้านได้รับวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการเนโฟรติก (nephrotic syndrome) ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะชนิดฉีด โดยยังไม่ได้รับยาสเตียรอยด์อาการไม่ดีขึ้น ตรวจร่างกายพบอุณหภูมิ 36.8 องศาเซลเซียส ความดันโลหิต 104/55 mmHg เยื่อบุตาซีดเล็กน้อย (pale conjunctiva) ไม่พบต่อมน้ำเหลืองหรือตับม้ามโต ไม่พบลักษณะที่แสดงถึงโรคภูมิคุ้มกันตนเอง เช่น แผลในปาก ผมร่วง ข้อบวมแดงหรือผื่นบริเวณลำตัวและใบหน้า ตรวจระบบทางเดินหายใจพบเสียงหายใจเบาลงบริเวณยอดด้านขวา ร่วมกับการเคาะทึบในตำแหน่งเดียวกัน (decrease breath sound at right lung, dullness on percussion) และยังพบอาการบวมของขาทั้งสองข้างและนิ้วป้อมของนิ้วมือทุกๆ นิ้ว (clubbing of fingers) (Figure 1) การตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอกแสดง anterior mediastinal mass ขนาด 8x11 ซม. (Figure 2) การตรวจเอกซเรย์เข้าทั้งสองข้างไม่พบความผิดปกติ (Figure 3)



Figure 1 clubbing of all fingers

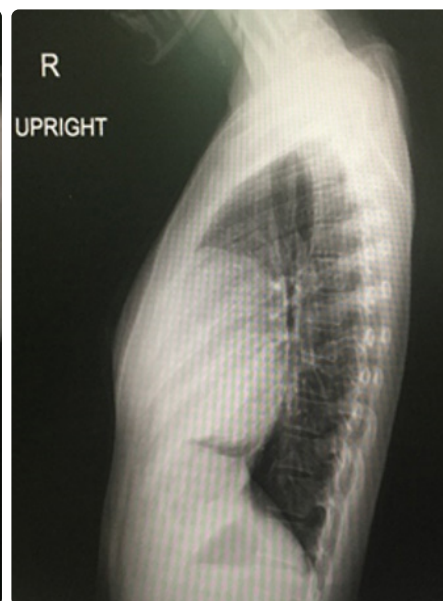


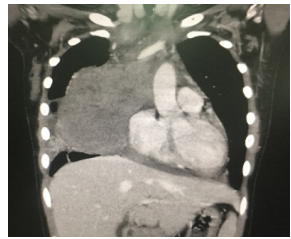
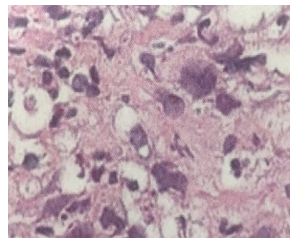
Figure 2 Chest X-ray AP and lateral shows anterior mediastinal mass sized 8x11 cm.



Figure 3 X-ray of both knees reveals unremarkable study

การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ CBC: Hb 8.7 g/dL, Hct 28.3%, MCV 64.5 fL, MCH 19.8 pg, MCHC 30.7 g/dL, RDW 19.1%, WBC 24.130 x10⁹/L, (N 86.7%, L 9.7%), platelet 1,085 x10⁹/L การตรวจค่าทางชีวเคมี (blood chemistry) พบ BUN 9 mg/dL, creatinine 0.35 mg/dL, albumin 2.4 g/dL การตรวจปัสสาวะ พบ protein 2+ spot urine protein/urine Cr = 310.4/153.6 mg/dL (UPCI = 2) การตรวจทางภูมิคุ้มกันพบ ANA: negative, C3 และ C4 อยู่ในเกณฑ์ปกติ ได้ตรวจเพิ่มเติมดังแสดงใน Table 1 ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น classic Hodgkin lymphoma: nodular sclerosis ระยะ IIB + bulky mass การรักษาได้ให้ยาเคมีบำบัดตามแนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็ก พ.ศ. 2561 (ThaiPOG) Hodgkin disease สูตรความเสี่ยงปานกลางถึงสูง (ThaiPOG-HOD-1802) จนครบตามที่กำหนด โดยไม่ได้รับยาสเตียรอยด์นอกเหนือจากในสูตรยาเคมีบำบัดเพื่อรักษากลุ่มอาการเนโฟรติก หลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดผู้ป่วยตอบสนองดี ก้อนในช่องทรวงอกขนาดเล็กลงจนไม่พบจากการตรวจภาพรังสีปอด ลักษณะนี้ไม่พบเป็นปกติ ไม่พบว่ามีอาการบวมและผลตรวจปัสสาวะกลับมาปกติ

Table 1 Patient's investigation results

เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก (CT chest with contrast)	Large lobulated enhancing anterior mediastinal mass 9.1x8.6x11.8 cm. with anterior chest wall invasion. Enlarge lymph nodes at right upper paratracheal, superior mediastinum, and right supraclavicular region 0.8-1.1 cm. No pulmonary nodules.	
Tumor marker	β-hCG 1.2 mIU/mL, AFP 1.5 ng/mL	
ผลตรวจทางพยาธิวิทยา	Atypical lymphohistocytic proliferation suspicious for nodular sclerosis classic Hodgkin lymphoma.	
การย้อมพิเศษ (Immunohistochemistry)	CD3+, CD15-, CD20-, CD45-, PAX5+, BOB.1-, OCT-2-, ALK1-, GranzymeB-, CD79a-, EBV(LMP)-	
Bone Scan	No demonstrable active bone lesion	
CT whole abdomen	No significant enlarged intraabdominal lymph node.	
การตรวจไขกระดูก (Bone marrow biopsy)	Mild hypocellular trilineage marrow, No histological or immunohistochemical evidence of lymphoma.	
EBV viral load	< 316 copies/mL	

วิจารณ์

กลุ่มอาการเนโฟรติก (nephrotic syndrome: NS) ที่มีสาเหตุเนื่องมาจากโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองจัดเป็น paraneoplastic syndrome ที่พบได้น้อย โดยในผู้ป่วย classic Hodgkin lymphoma (cHL) พบอุบัติการณ์ในการเกิด NS เพียง 0.4% (0.5-1%) NS ที่พบมีลักษณะพยาธิในไตเป็น minimal change nephrotic syndrome (MCNS) พบได้ทั้งเพศหญิงและชายเท่าๆ กัน²

พยาธิกำเนิดเชื่อว่าเกิดจากการมี T cell ทำงานผิดปกติ ทั้ง T helper 1 (Th1) และ T helper 2 (Th2) ซึ่งสิ่งเหล่านี้ล้วนเป็นพยาธิกำเนิดของทั้ง cHL และ NS โดยพบความผิดปกติของ cytokine ได้แก่การเพิ่มการผลิต IL-13 และ IL-4³ ซึ่งเชื่อว่าเป็นสาเหตุสำคัญต่อการเพิ่ม permeability ของ glomerular basement membrane เนื่องจากพบตัวรับ (receptor) ต่อ IL-13 และ IL-4 บน podocytes และ IL-13 ยังเพิ่มสูงขึ้นในกลุ่ม MCNS อีกด้วย นอกจากนี้ยังเชื่อว่า nuclear factor-kB (NF-kB) protein overexpression⁴ มีบทบาทสำคัญเนื่องจาก cytokine หลายชนิดที่เพิ่มขึ้นเมื่อ relapsed NS (CD40, RANK, LMP1) ล้วนถูกควบคุมโดยโปรตีนดังกล่าว

มีการศึกษาความสัมพันธ์ของ paraneoplastic syndrome กับลักษณะทางพยาธิวิทยาของโรคและการพยากรณ์โรค โดยจากงานศึกษาในผู้ป่วย 21 ราย² พบมีผลพยาธิวิทยาเข้าได้กับ cHL ชนิด nodular sclerosis 15 ราย (71.4%) และพบ mixed cellularity 5 ราย (23%) อื่นๆ อีก 1 ราย อาการ systemic B symptoms พบได้สูงถึง 15 ราย (71.4%) แต่ในจำนวนนี้ทั้งหมดหลังได้ยาเคมีบำบัดล้วนตอบสนองดี นอกจากนี้ MCNS ในบางรายที่คือต่อยาสเตียรอยด์ (16.6%, พบ 3 รายใน 18 ราย) แต่สามารถหายขาดได้หากรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามการพบภาวะ glomerulopathy สัมพันธ์กับโรคกลับเป็นซ้ำ (relapse) สูงถึงร้อยละ 23.8 (5 ใน 21 ราย)²

Hypertrophic osteoarthropathy (HOA) ประกอบด้วยอาการหลัก 3 อาการ ได้แก่ นิ้วป้อม (clubbing of fingers), periosteal new bone formation และปวดข้อร่วมหลายข้อ สาเหตุเกิดขึ้นได้จาก 2 สาเหตุหลัก คือเกิดขึ้นเอง (primary cause) ซึ่งเกิดขึ้นได้น้อยมาก โดยเกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรมภายในครอบครัวแบบยีนเด่น (autosomal dominant) แต่โดยมากมักเป็นจากสาเหตุอื่น ๆ (secondary cause) ได้แก่ จากโรคปอด หัวใจ ระบบทางเดินอาหารและจากปัจจัยอื่น ๆ ในกลุ่มนี้มักพบเป็นกลุ่มโรคที่ไม่ใช่ มะเร็งสูงกว่า กลไกการเกิดนิ้วป้อม (digital clubbing) เชื่อว่าเกิด

จากการเพิ่มขึ้นของ platelet-derived growth factor (PDGF) และ vascular endothelial growth factor (VEGF) จากการผลิตลิ้มเลือดอุดตันบริเวณปลายนิ้ว ซึ่งการหลั่งสารเหล่านี้ทำให้เส้นเลือดในปอดเกิดความผิดปกติ (pulmonary capillary network) ลิ้มเลือดขนาดใหญ่จึงสามารถผ่าน (bypass) ไปสู่ปลายนิ้วได้เพิ่มขึ้นอีก⁵ จากงานศึกษาพบผู้ป่วยที่มีภาวะ HOA ร่วมกับ Hodgkin lymphoma ส่วนใหญ่พบในเพศชาย 8 ใน 9 ราย พบอาการนิ้วป้อม (clubbing finger) ร้อยละ 88 ข้ออักเสบ ร้อยละ 75 และ subperiosteal new bone formation ร้อยละ 75 ผู้ป่วยรายดังกล่าวตรวจพบกลุ่มอาการนิ้วป้อมร่วมกับมีประวัติปวดเข่าทั้งสองข้าง โดยไม่มีหลักฐานการอักเสบของข้อที่ชัดเจนซึ่งอาจเกิดจากกลุ่มอาการเนโฟรติก บดบัง ไม่พบความผิดปกติจากผลเอกซเรย์ข้อเข่า ไม่ได้ตรวจเอกซเรย์ข้อนิ้วมือซึ่งพบความผิดปกติของเอกซเรย์ได้บ่อย อย่างไรก็ตามแม้ว่าภาวะ HOA สามารถเกิดได้จากภาวะขาดอากาศเรื้อรัง (chronic hypoxia) แต่อาการเป็นรวดเร็วและสามารถดีขึ้นได้หลังจากรักษาโรคสอดคล้องกับภาวะ HOA เช่นกัน การพบ HOA ถือเป็นพยากรณ์โรคที่ไม่ดี มีอัตราการรอดชีวิต ร้อยละ 75 เมื่อติดตามโรคโดยเฉลี่ย 25 เดือน โดยผู้ป่วยที่เป็นโรคในกลุ่มนี้มักเสียชีวิตจากการกระจายของโรคเนื่องจากการลุกลาม ซึ่งแสดงถึงความรุนแรงของตัวโรคเองมากกว่าปัญหาจากภาวะ HOA ที่ปรากฏโดยตรง⁵

สำหรับปัญหาเรื่องซีดและมีภาวะเกล็ดเลือดสูงสามารถอธิบายได้จากภาวะขาดธาตุเหล็ก (serum iron 16 ug/dL, TIBC 216 ug/dL, transferrin saturation 7.4%, ferritin 73.8 ng/mL) ร่วมกับมีภาวะ hemodilution จากการบวมและมีภาวะน้ำคั่ง

สรุป

โรคมะเร็ง Hodgkin lymphoma เป็นโรคมะเร็งที่พบได้น้อย แต่สามารถมาด้วยอาการที่หลากหลาย หนึ่งในอาการนั้นคือกลุ่มอาการเนโฟรติก (nephrotic syndrome) และ hypertrophic osteoarthropathy (HOA) ซึ่งทำให้การวินิจฉัยเกิดความสับสนและล่าช้าในช่วงแรก การรักษา Hodgkin lymphoma ด้วยยาเคมีบำบัดสามารถรักษาอาการทั้งสองให้ดีขึ้นโดยไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาอื่นเพิ่มเติม มีรายงานผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วย Hodgkin Lymphoma ที่มีกลุ่มอาการเนโฟรติก (nephrotic syndrome) หรือ hypertrophic osteoarthropathy (HOA) สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

เอกสารอ้างอิง

1. Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, Flowers CR. Incidence patterns and outcomes for hodgkin lymphoma patients in the United States. *Adv Hematol.* 2011;2011:725219.
2. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, Abtahi M, Sotto JJ, Delmer A, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int.* 2006;69:2251-60.
3. Van Den Berg JG, Aten J, Chand MA, Claessen N, Dijkink L, Wijdenes J, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 act on glomerular visceral epithelial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:413-22.
4. Li Q, Verma IM. NF-kappaB regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:725-34.
5. Utine EG, Yalcin B, Karnak I, Kale G, Yalcin E, Dogru D, et al. Childhood intrathoracic Hodgkin lymphoma with hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2008;167:419-23.