

รายงานผู้ป่วย

Intravascular Lymphoma with Diffuse FDG Uptake in the Bone Marrow by 18FDG-PET/CT

จุฑาทิพย์ เกลิมวงศ์¹ พันเลิศ ตันยากุล¹ อติศักดิ์ ตันติวรวิทย์¹ ธนาวัฒน์ รัตนธรรมเมธี¹ คตินี ฮันตระกูล¹ ชาตรี ชัยอติศักดิ์โสภา¹ เอกรัฐ รัษฎฤทธิ์ธำรง¹ ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา¹ ชรินทร์ ยาอินทร์² และ ศิริอนงค์ นามวงศ์พรหม³
¹หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ ²ภาควิชาพยาธิวิทยา ³ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยหญิงอายุ 58 ปี มาด้วยอาการไข้เรื้อรัง 1 เดือน ปวดศีรษะทั่วๆ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด 7 กิโลกรัมใน 1 เดือน ตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติชัดเจน ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นพบภาวะซีด hemoglobin 9.3 g/dL, peripheral blood smear เข้าได้กับ autoimmune hemolytic anemia, urine protein 205 mg/24 hours, positive ANA, MRI brain พบ subacute infarction at right-sided of pons ให้การรักษาแบบ autoimmune disease ด้วย steroid ขนาดสูงแต่ยังมีไข้สูง ต่อมามีอาการเหนื่อยง่ายเวลาออกแรงขาวมและอัลบูมินในเลือดต่ำมาก bone marrow aspiration พบการเพิ่มขึ้นของ histiocyte ไม่พบเซลล์ผิดปกติ CT chest include abdomen ไม่พบความผิดปกติ FDG-PET/CT scan พบ diffuse increased bone marrow uptake, splenomegaly with diffused uptake จากนั้นรายงานผลชิ้นเนื้อ bone marrow biopsy และ random skin biopsy พบ large B cell within small vasculature, CD20 positive จึงได้รับการวินิจฉัย intravascular large B cell lymphoma

คำสำคัญ : ● Intravascular lymphoma ● Prolonged fever

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2560;27:453-7.

ได้รับต้นฉบับ 10 ตุลาคม 2560 รับลงตีพิมพ์ 1 พฤศจิกายน 2560

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. จุฑาทิพย์ เกลิมวงศ์ หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ถนนสุเทพ ต.สุเทพ อ.เมืองเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่ 50200

Case Report

Intravascular Lymphoma with Diffuse FDG Uptake in the Bone Marrow by 18FDG-PET/CT

Juthatip Chaloeuwong¹, Punlert Tanyakul¹, Adisak Tantiworawit¹, Thanawat Rattanathammeth¹, Sasinee Hantrakool¹, Chatree Chai-Adisaksopha¹, Ekarat Rattarittamrong¹, Lalita Norasetthada¹, Charin Yain² and Sirianong Namwongprom³

¹Division of Hematology; ²Department of Pathology; ³Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Abstract:

A 58 years old woman presented with prolonged fever with headache and significant weight loss without abnormal finding on physical examination. The initial laboratory investigations revealed hemoglobin 9.3 g/dL, evidence of autoimmune hemolytic anemia on peripheral blood smear, urine protein 205 mg/24 hours, positive ANA, MRI brain showed subacute infarction at right-sided of pons. She was treated with high dose steroid as autoimmune disease but still had high fever. The patient developed dyspnea on exertion, pitting edema and severe hypoalbuminemia. The bone marrow aspiration showed increasing of histiocytes without abnormal cells detected. The CT chest include abdomen was unremarkable. The FDG-PET/CT scan was done and revealed diffuse increased bone marrow uptake and splenomegaly with diffused uptake. Then, pathological report of bone marrow and random skin biopsy demonstrated the large B cell within small vasculature with CD20 positive compatible with intravascular large B cell lymphoma

Keywords : ● Intravascular lymphoma ● Prolonged fever

J Hematol Transfus Med 2017;27:453-7.

บทนำ

Intravascular lymphoma (IVL) เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดที่พบได้น้อย ประมาณ 1 ใน 1,000,000 รายของประชากรทั้งหมด¹ มากกว่าร้อยละ 90 จะเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) หรือเรียกว่า Intravascular large B cell lymphoma (IVLBCL) การวินิจฉัยยังเป็นสิ่งที่ท้าทายและทำได้ยาก เนื่องจากมีอาการนำหลากหลายและไม่เฉพาะเจาะจง ทำให้หลายรายวินิจฉัยได้ในระยะท้ายหรือบางรายวินิจฉัยได้หลังจากผู้ป่วยเสียชีวิตแล้ว

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงอายุ 58 ปี ภูมิลำเนา จังหวัดลำปาง อาชีพเจ้าหน้าที่โรงพยาบาล มาด้วยอาการไข้เรื้อรัง 1 เดือน ผู้ป่วยรู้สึกมีไข้ทุกวัน มักมีไข้สูงเวลากลางคืน รับประทานยาลดไข้และยาลดการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อาการทุเลาลงแต่มีไข้เช่นเดิมเมื่อหมดฤทธิ์ยามีปวดศีรษะทั่วๆ สัมพันธ์กับไข้ผู้ป่วยไม่มีอาการชา อ่อนแรง ไอเหนื่อย หรือปวดท้อง แต่มีอาการเบื่ออาหาร น้ำหนักลดจาก 62 กิโลกรัมเป็น 55 กิโลกรัมใน 1 เดือน ไม่มีปวดข้อ ผื่นหรือผมร่วง ผิดปกติ ปัสสาวะและอุจจาระปกติ ผู้ป่วยไม่มีโรคประจำตัว ไม่มีดื่มเหล้า ไม่สูบบุหรี่ มีประวัติสัมผัสผู้ป่วยวัณโรค

ตรวจร่างกายแรกจับ

Vital signs: T 38 °C, PR 110 bpm, RR 16/min, BP 120/80 mmHg

Head and neck: moderately pale conjunctivae, anicteric sclera, no lymphadenopathy, no oral ulcer, no malar rash, no discoid, no alopecia

Heart: PMI at 5th intercostals space left midclavicular line, no heaving, no thrill, tachycardia, systolic ejection murmura grade II at Rt upper parasternal border no radiation

Lung: clear and equal breath sound

Abdomen: no distension, soft, no tenderness, no hepatosplenomegaly

Extremities: no edema, no rash, no joint swelling, no splinter hemorrhage/Janeway/Osler node

Neurological: E4V5M6, pupil 3 mm react to light both eyes, full EOM, motor power grade V all, DTR 2+ all, intact sensory, intact cranial nerves, normal cerebellar signs, no neck stiffness

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

CBC : Hb 9.3 g/dL, Hct 27.6%, WBC 7.59 x 10⁹/L (neutrophil 56%, lymphocyte 31.2%, monocyte 6.7%, eosinophil 2.2%, LUC 2.6%), platelet 392 x 10⁹/L, MCV 91.6 fL

BUN 15 mg/dL Cr 0.7 mg/dL, Na 137 mmol/L, K 4.2 mmol/L, Cl 102 mmol/L, CO₂ 23 mmol/L, LDH 284 U/L

LFT: TP 6.9 g/dL, albumin/globulin 3.6/3.3 g/dL, alkaline phosphatase 102 U/L, AST 34 U/L, ALT 31 U/L, TB 0.44 mg/dL, DB 0.27 mg/dL

UA: pH 6.5 sp. gr. 1.015, protein 2+, WBC 3-5 cells/HPF, RBC 0-1 cells/HPF

CXR - normal heart size, no pulmonary infiltration seen

การตรวจเพื่อการวินิจฉัยโรค

Peripheral blood smear: normochromic normocytic RBC, anisocytosis 1+, poikilocytosis 1+, spherocytes 2+, polychromasia 1-2/OF, WBC normal in number with neutrophil predominate, no abnormal cell, adequate platelet เข้าได้กับ autoimmune hemolytic anemia ตรวจเพิ่มเติม direct antiglobulin test (DAT) and indirect antiglobulin test (IAT) - negative, haptoglobin 108 mg/dL (normal 50-320)

Hemoculture (H/C) for bacteria - no growth, H/C for TB - no growth, H/C for fungus - no growth

Echocardiography - normal, no vegetation

Urine protein 205 mg/24 hr, urine creatinine 906 mg/24 hr

ANA - positive fine speckle titer 1:320, C3 2,280 µg/mL (550-1,200), C4 469 µg/mL (100-400), RF < 11.4, ferritin 2,913 µg/L (13-150)

Anti-HIV non-reactive, ELISA for Anti-CMV IgM - negative, Anti-CMV IgG - positive 74, EBV IgM - negative, EBV IgG - positive, Cryptococcal Ag titer - negative, CRP 157 mg/L (< 5)

CT chest include whole abdomen - unremarkable study

ระหว่างผู้ป่วยรับไว้ในโรงพยาบาลมีอาการเวียนศีรษะและปวดศีรษะไม่มีอาการชา หรืออ่อนแรงได้ทำ MRI brain ผล subacute

infarction at right-sided of pons closed to midline ตรวจเพิ่มเติม lupus anticoagulant (LA)- negative, anti-cardiolipin - negative

เบื้องต้นนึกถึง prolonged fever จาก autoimmune disease มากที่สุด จากหลักฐาน AIHA, positive ANA, proteinuria และ stroke (suspected from CNS vasculitis) ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย steroid ขนาดสูง ใช้ลดขนาดได้ steroid แต่เมื่อหยุด ผู้ป่วยกลับมีไข้ 38-39 องศาเซลเซียสเช่นเดิม ปวดศีรษะทั่วๆ เช่นเดิม และเริ่มมีอาการหายใจเหนื่อยเมื่อออกแรง ไม่ไอ นอนราบได้ O₂ saturation 95%, CXR ไม่พบ abnormal infiltration ผลเลือดไม่มี metabolic acidosis, CT angiogram (CTA) ไม่พบ evidence of pulmonary embolism และ spirometry ปกติผู้ป่วยเริ่มมีขาบวมสองข้างจาก severe hypoalbuminemia (serum albumin 2.2 g/dL)

จากนั้นทำ random skin biopsy และ bone marrow (BM) study เพื่อหาสาเหตุอื่นของ prolonged fever

BM aspiration (BMA): hypercellular BM, normal megakaryocyte, M:E 3:1 normal maturation, increase RE cell, no organism or abnormal cell seen, BM Gram, Wright, AFB stain : not found organism, BM flow cytometry : no clonal abnormality

ระหว่างรอผล biopsy ได้ตรวจ 18F-fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET)/computed tomography (FDG-PET/CT) พบ diffuse increased bone marrow uptake, splenomegaly with diffused uptake (Figure 1) จากนั้นรายงานผลพยาธิวิทยาของ bone marrow biopsy พบ CD20 positive on cell in intra-sinusoidal and small thin vessels in bone marrow, CD3 negative, CD117 negative, no granuloma และ random skin biopsy พบ few large B cell within small vasculature, CD20+, CD3, CD10-, BCL6+, MUM1+, BCL2+ (Figure 2)

การวินิจฉัยโรค

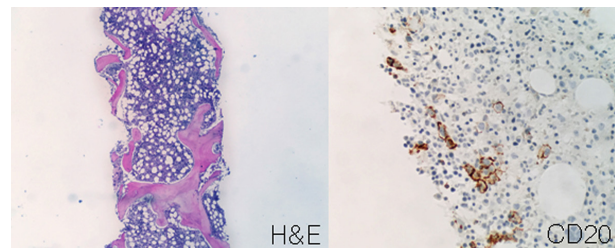
Intravascular large B cell lymphoma stage IV

การดำเนินของโรค (progression)

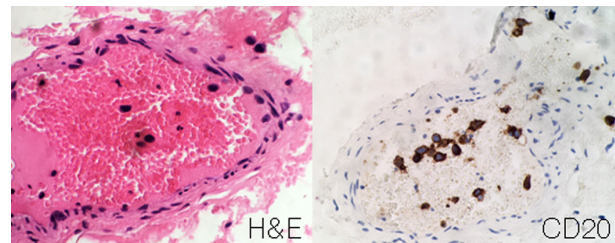
ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย rituximab-cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisolone (R-CHOP) ทั้งหมด 6 cycles ประเมิน FDG-PET/CT ได้ complete metabolic response และให้การรักษาต่อด้วย autologous stem cell transplantation



Figure 1 FDG-PET/CT scan: diffuse increased bone marrow uptake and splenomegaly with diffused uptake



(A) Bone marrow



(B) Skin

Figure 2 CD20 positive large B cell within vasculature of bone marrow **(A)** and skin **(B)**

วิจารณ์

Intravascular lymphoma (IVL) เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดที่พบประมาณ 1 ใน 1,000,000 รายของประชากรทั้งหมด¹ มากกว่าร้อยละ 90 จะเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) หรือเรียกว่า Intravascular large B cell lymphoma (IVLBCL) แม้มีรายงานการพบมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด T cell หรือ NK cell บ้าง^{2,3} แต่ในปัจจุบัน IVL ยังจัดเป็นกลุ่มย่อยหนึ่งของ DLBCL ตาม WHO classification โดยผู้ป่วยในกลุ่ม IVLBCL จะมีแนวโน้มอายุมากกว่าและมัก

วินิจฉัยในระยะท้ายมากกว่ากลุ่ม DLBCL,NOS¹ อาการนำและอาการแสดงจะขึ้นอยู่กับอวัยวะที่มี IVL involvement ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการทางผิวหนัง และ/หรือ อาการทางระบบประสาทหรือที่เรียกว่า classical IVL ซึ่งเป็นอาการที่พบในผู้ป่วยที่อาศัยอยู่ในยุโรป ส่วนผู้ป่วยเอเชียมักมาด้วยอาการไข้ ตับม้ามโต bone marrow involvement หรือ hemophagocytosis (Asian variant IVL)^{4,5} เช่นเดียวกับผู้ป่วยรายนี้ที่มาด้วยไข้เรื้อรัง และมี bone marrow involvement ส่วน Coombs negative autoimmune hemolytic anemia ที่พบในผู้ป่วยรายนี้ เป็นภาวะที่พบได้น้อยมาก แต่มีรายงานผู้ป่วยเช่นกันว่าพบได้ในกลุ่ม non-Hodgkin lymphoma^{6,7} ยิ่งไปกว่านั้น อาการบวมและอัลบูมินในเลือดที่ต่ำมาก พบว่ามีกรายงานในผู้ป่วย IVL เช่นกัน ซึ่งอาจเกิดจากการมีการอุดตันในหลอดเลือดหรือท่อน้ำเหลืองจากเซลล์มะเร็งเอง หรือเกิดจากการเผาผลาญพลังงานที่เพิ่มขึ้นเพื่อใช้ในการสร้างเซลล์มะเร็ง⁸ การวินิจฉัยคือการพบเซลล์มะเร็งในหลอดเลือดจากชิ้นเนื้อที่ได้จากอวัยวะที่มีอาการ หรือจากการตัดผิวหนังอย่างสุ่ม ปัจจุบันมีรายงานการใช้ FDG-PET/CT เพื่อช่วยในการหาตำแหน่งอวัยวะที่มีเซลล์มะเร็งแทรกอยู่ที่ไม่สามารถตรวจพบจาก MRI หรือ CT ทำให้สามารถเลือกตัดชิ้นเนื้อในตำแหน่งที่ถูกต้อง และใช้ในการติดตามหลังการรักษา⁹

การรักษาสำหรับ IVLBCL ยังไม่มีการรักษามาตรฐานเนื่องจากเป็นโรคที่พบน้อย จึงไม่มี randomized trial แต่จากข้อมูล retrospective study พบว่ามีการตอบสนองต่อ anthracycline-based chemotherapy 59%¹⁰ โดยในผู้ป่วยที่ได้ complete remission จะมี 3 years overall survival 42.7%⁵ ซึ่งน้อยกว่าผู้ป่วย DLBCL ทั่วไป ต่อมาข้อมูลว่าการใช้ rituximab ร่วมกับให้ chemotherapy สามารถเพิ่มการตอบสนองเป็น 90% และมี 2 years overall survival 63%¹¹ โดยผู้ป่วยที่มี performance status < 1 และเป็นชนิดที่มีอาการทางผิวหนัง (cutaneous form) เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการมี overall survival ที่ดี¹⁰ ดังนั้น IVLBCL ที่ไม่ใช่ชนิดที่มาด้วยอาการทางผิวหนังจะมีผลการรักษาที่ไม่ดีนัก จึงอาจพิจารณาทำการปลูกถ่ายไขกระดูกหลังการตอบสนองครั้งแรก¹²

โดยสรุปแล้ว IVLBCL เป็นโรคที่พบน้อย การวินิจฉัยมักขึ้นกับการสงสัยจากอาการ และตัดชิ้นเนื้อผิวหนังอย่างสุ่มหรือจากตำแหน่งที่สงสัย ซึ่งในปัจจุบันเริ่มมีการใช้ FDG-PET/CT เข้ามาช่วยในการระบุตำแหน่งมากขึ้นการรักษาในปัจจุบันพบว่าการใช้ rituximab ร่วมกับ anthracycline-based chemotherapy มีการตอบสนองค่อนข้างดี และพิจารณาทำการปลูกถ่ายไขกระดูกเพิ่มเติมโดยเฉพาะในรายที่เป็น non-cutaneous form

เอกสารอ้างอิง

1. Rajyaguru DJ, Bhaskar C, Borgert AJ, Smith A, Parsons BI. Intravascular large B-cell lymphoma in the United States (US): a population-based study using Surveillance, Epidemiology, and End Results program and National Cancer Database. *Leuk Lymphoma*. 2017;58:1-9.
2. Wu H, Said JW, Ames ED, Chen C, McWhorter V. First reported cases of intravascular large cell lymphoma of the NK cell type: clinical, histologic, immunophenotypic, and molecular features. *Am J Clin Pathol*. 2005;123:603-11.
3. Estalilla OC, Koo CH, Brynes RK, Medeiros LJ. Intravascular large B-cell lymphoma. A report of five cases initially diagnosed by bone marrow biopsy. *Am J Clin Pathol*. 1999;112:248-55.
4. Ferreri AJ, Dognini GP, Campo E, Willemze R, Seymour JF, Bairey O. Variations in clinical presentation, frequency of hemophagocytosis and clinical behavior of intravascular lymphoma diagnosed in different geographical regions. *Haematologica*. 2007;92:486-92.
5. Brunet V, Marouan S, Routy JP. Retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma cases diagnosed in Quebec: A retrospective study of 29 case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96: e5985.
6. Wan SG, Lin Y, Xia CQ, Zhao H, Xu J. Incipient Coombs' test negative autoimmune hemolytic anemia precedes non-Hodgkin's lymphoma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2012;20: 97-9.
7. Park SY, Kim S. A Case of Non-Hodgkin's Lymphoma in Patient with Coombs' Negative Hemolytic Anemia and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Cancer Research and Treatment : Official Journal of Korean Cancer Association*. 2012;44:69-72.
8. Suzumiya J, Ohshima K, Kanda M, Kato A. Intravascular large cell lymphoma associated with hypoalbuminemia. *Leuk Lymphoma*. 1998;32:179-82.
9. Colavolpe C, Ebbo M, Trousse D, Khibri H, Franques J, Chetaille B, et al. FDG-PET/CT is a pivotal imaging modality to diagnose rare intravascular large B-cell lymphoma: case report and review of literature. *Hematological Oncology*. 2015;33:99-109.
10. Ferreri AJM, Campo E, Ambrosetti A. Anthracycline-based chemotherapy as primary treatment for intravascular lymphoma. *Ann Oncol*. 2004;15:1215-21.
11. Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, Murase T, Ichikawa N, Okamoto M, et al. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol*. 2008; 26:3189-95.
12. Meissner J, Finel H, Dietrich S, Boumendil A, Kanfer E, Laboure G. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for intravascular large B-cell lymphoma: the European Society for Blood and Marrow Transplantation experience. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:650-2.

