

รายงานผู้ป่วย

Chediak-Higashi Syndrome

อังคณา วินัยชาติศักดิ์

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคามนครราชสีมา

บทคัดย่อ : Chediak-Higashi syndrome เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย ซึ่งพบผู้ป่วยโรคนี้ได้้น้อยมากทั่วโลก ผู้ป่วยมีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้ง่าย เนื่องจากมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ป่วยในรายงานนี้เป็นผู้ป่วยเด็กชายอายุ 10 เดือน มาโรงพยาบาลด้วยไข้สูง 3 สัปดาห์ มีฝีใต้ตา ถ่ายเหลว ตรวจร่างกายพบมีซีสต์ ตับม้ามโต สีผิวจางกว่าคนทั่วไป ตรวจเลือดพบซีด และเกล็ดเลือดต่ำ CBC: Hb 7.7 g/dL, WBC 20,000/ μ L, N 15%, L 77%, Mo 5%, atypical lymphocyte 3%, Platelet 19,000/ μ L ตรวจเสมียร์เลือดพบมี granule ที่ผิดปกติขนาดใหญ่ใน cytoplasm ของ lymphocyte, neutrophil และ monocyte และยืนยันด้วยการตรวจไขกระดูก พบ granules ขนาดใหญ่ใน cytoplasm ของ granulocytic series จึงให้การวินิจฉัยเป็น Chediak-Higashi syndrome ได้ให้การรักษารักษาการติดเชื้อ ให้เลือดและเกล็ดเลือด ให้วิตามินซีขนาดสูง และเตรียมการเพื่อการเปลี่ยนถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด แต่ผู้ป่วยเสียชีวิตจากการมีเลือดออกในปอดอย่างรุนแรง

Key Words : ● Chediak-Higashi syndrome ● Immunodeficiency

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2553;20:221-5.

Chediak-Higashi syndrome เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย พบโรคนี้ได้้น้อยมาก ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลด้วยการติดเชื้อบ่อยๆ จำเริญตามร่างกายและพบว่าสีผิวจางกว่าคนทั่วไป รายงานฉบับนี้ได้รายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจรายหนึ่ง ซึ่งเป็นผู้ป่วยเด็กชายที่มาโรงพยาบาลด้วย ไข้เรื้อรัง ซีด ตับม้ามโต ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Chediak-Higashi syndrome จากการดูเสมียร์เลือดและผลไขกระดูก

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายไทย อายุ 10 เดือน ภูมิลำเนา จ. นครราชสีมา

อาการสำคัญ ไข้สูง 3 สัปดาห์

อาการปัจจุบัน 3 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้สูง ตาบวม ไปโรงพยาบาลชุมชนตรวจพบมีฝีใต้ตา แพทย์ได้ทำการกรีดระบายหนองและให้ยาฆ่าเชื้อมากิน อาการไข้ไม่ดีขึ้น

2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ยังมีไข้สูงทุกวัน ถ่ายเหลว ไม่มีมูกเลือดวันละ 2-3 ครั้ง ท้องอืดโตขึ้น ไปรักษาที่โรงพยาบาลชุมชน

1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ย้ายมารักษาที่โรงพยาบาลอีกแห่งหนึ่ง ตรวจพบ ไข้สูง ซีด ตับม้ามโต ตรวจเลือด CBC

พบ Hct 29%, WBC 13,900/ μ L, N 37%, L 52%, Platelet 33,000/ μ L แพทย์ได้ให้ยาฆ่าเชื้อเป็น ceftriaxone 2 วัน ไข้ยังสูงอยู่ ถ่ายเหลวไม่ดีขึ้น และเปลี่ยนยาฆ่าเชื้อเป็น cefotaxime และ metronidazole 4 วันไม่ดีขึ้น จึงส่งตัวมาโรงพยาบาลมหาสารคามนครราชสีมา

ประวัติอดีต อายุ 5 เดือน มีอาการถ่ายเป็นเลือดสีแดงดำ นอนพักในโรงพยาบาล 6 วัน ตรวจร่างกายไม่มีตับม้ามโต ตรวจทางห้องปฏิบัติการปกติ CBC : Hct 11.3%, WBC 29,200/ μ L, N 37%, L 55%, Platelet 409,000/ μ L, PT 15.7 sec (10-15.1sec), INR 1.24, APTT 53.4 sec (29.5-45.5 sec), TT 17.8 sec (14.0-21.0 sec) ultrasound abdomen: negative, Meckel scan: negative เลือดหยุดได้เอง

พัฒนาการปกติ ตอนนี้ นั่งได้ คลานได้ เกาะยืน
วัคซีนได้รับถึงอายุ 6 เดือน

ประวัติครอบครัว เป็นบุตรคนที่ 3 คลอดครบกำหนด น้ำหนักแรกคลอด 4,190 กรัม

พี่ชายคนโต มีผิวเผือก ตับม้ามโต เสียชีวิตตอนอายุ 2 ปี 5 เดือน ไม่ทราบสาเหตุ

พี่สาวคนที่ 2 ผิวสีปกติ แข็งแรงดี ปัจจุบันอายุ 5 ปี
บิดาและมารดาเป็นญาติใกล้ชิดกัน เป็นลูกพี่ลูกน้องกัน
ใช้นามสกุลเดียวกัน

ป้าเป็นเบาหวาน

ได้รับต้นฉบับ 15 สิงหาคม 2553 ให้ลงตีพิมพ์ 6 กันยายน 2553

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. อังคณา วินัยชาติศักดิ์ กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคามนครราชสีมา อ.เมือง จ.นครราชสีมา 30000
e-mail : ang_ped@yahoo.com

การตรวจร่างกาย

Vital sign : BT 39°C, HR 153/min, RR 40/min, BP 90/63 mmHg, BW 9 kg

General appearance : A Thai boy with high grade fever

HEENT : Silvery, whitish eyebrows and eyelashes, Pale conjunctivae, no jaundice, a puncture wound 0.2 cm beneath right eye, Clear discharge from left ear

Heart & Lung : normal

Abdomen : Distension, liver 5 cm below RCM, span 14 cm, spleen 7 cm below LCM

Lymph node : Right cervical lymph node 1.5 cm, firm consistency, movable, not tender

Skin : Spotted hypopigmentation and hyperpigmentation of sun-exposed skin

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC : Hb 7.7 g/dL, Hct 22.7%, WBC 20,000/ μ L, N 15%, L 77%, M 5%, atypical lymphocyte 3%, Platelet 19,000/ μ L, MCV 62.9 fL, MCH 21.3 pg, MCHC 33.9 g/dL

Peripheral blood smear : RBC : hypochromia 1+, microcytic 1+, WBC : abnormal large granules in cytoplasm of lymphocyte, PMN and monocyte (รูปที่ 1) Platelet: 2-3 /oil field

Blood chemistry: BUN 4 mg/dL, creatinine 0.52 mg/dL, Na 128.5 mmol/L, K 4.43 mmol/L, Cl 93.9 mmol/L, CO₂ 17.7 mmol/L

Liver function test: total protein 5.6 g/dL, albumin 2.6 g/dL, total bilirubin 4.1 mg/dL, direct bilirubin 2.8 mg/dL, AST 276 U/L, ALT 77 U/L, AP 296 U/L, LDH 1,106 U/L

Urinalysis: sp.gr. 1.030, pH 5.5, protein 4+, sugar trace, blood 2+, WBC 5-10/high power field (HF), RBC 1-2 /HF

Pus from ear culture: *E. coli* with extended spectrum beta-lactamase (ESBL)

Sensitive to amikacin, tazocin, netilmycin and ertapenem

Resistant to ampicillin, cefazolin, ceftriaxone, ceftazidime, ciprofloxacin, cefepime

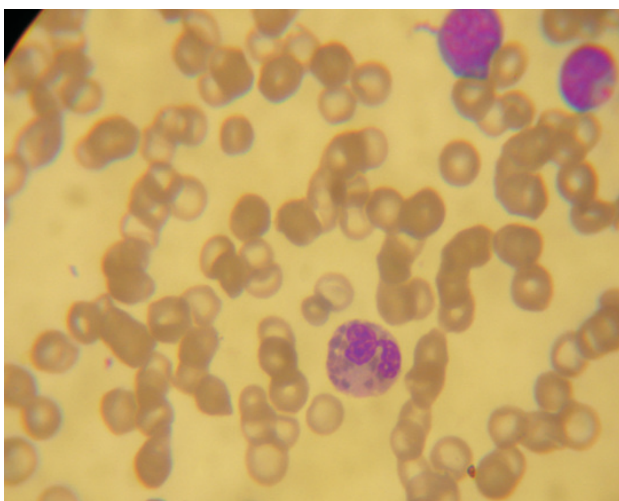
Hemoculture: No growth

Chest x-ray: Interstitial infiltration both lungs

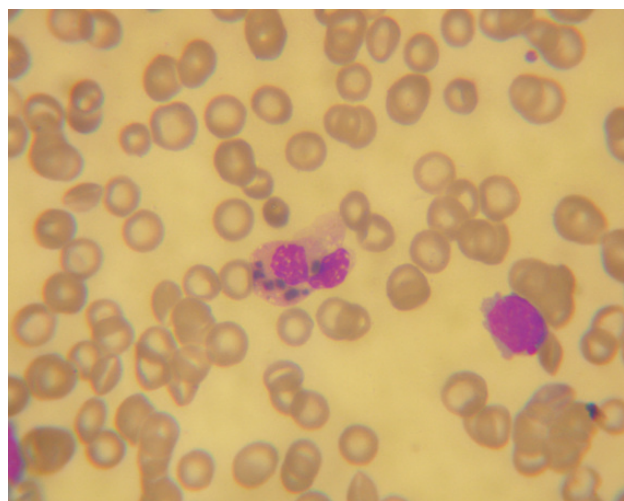
Bone marrow aspiration: Hypercellularity, increased megakaryocyte, increased histiocytes and hemophagocytic activity, no abnormal blast, large granules were seen in the cytoplasm of granulocytic series (รูปที่ 2)

การวินิจฉัย : Chediak-Higashi syndrome with severe infection

การรักษา : ผู้ป่วยได้รับการรักษาการติดเชื้อด้วยยาปฏิชีวนะ ceftazidime และ clindamycin ให้เลือด และเกล็ดเลือดเข้มข้น แต่ไข้ไม่ลง ผลเพาะเชื้อของหนองกลับมาเป็น *E. coli* (ESBL) จึงเปลี่ยนยาปฏิชีวนะตามผลเพาะเชื้อเป็น Piperacillin/tazobactam ร่วมกับ amikacin เมื่อคูเลมียร์เลือดพบลักษณะผิดปกติ จึงทำการเจาะไขกระดูกเพื่อยืนยันการวินิจฉัยและอธิบายผู้ปกครองเกี่ยวกับการรักษาต่อไปด้วยการเปลี่ยนถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต แต่ระหว่าง

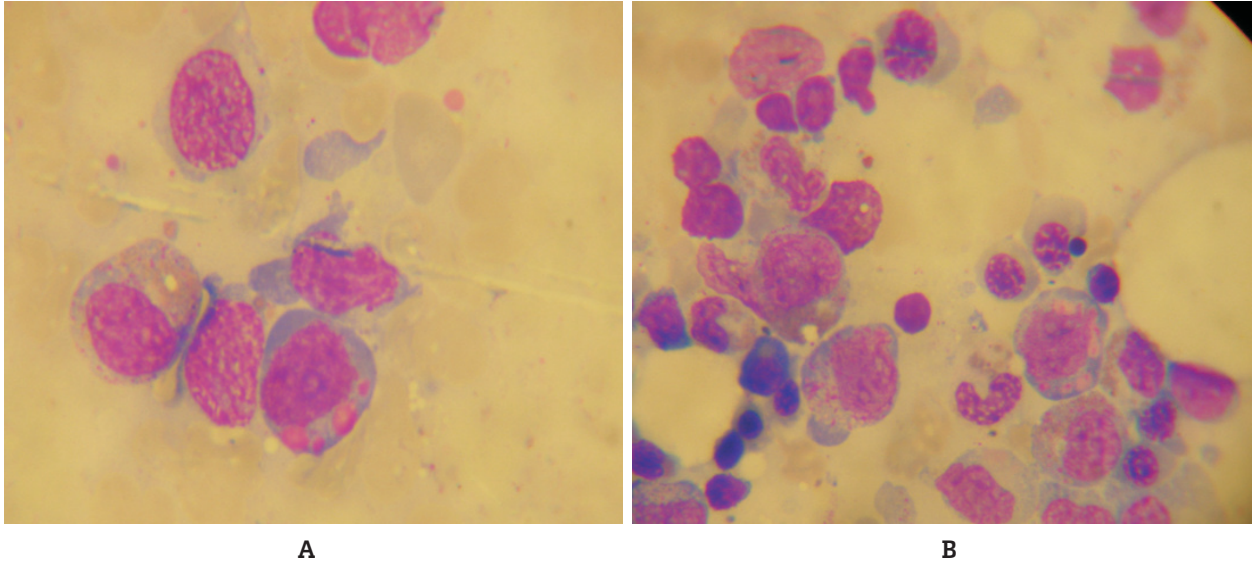


A



B

รูปที่ 1 A และ B Peripheral blood neutrophil and lymphocytes containing large basophilic cytoplasmic granules



รูปที่ 2 A และ B The Bone marrow smear showing inclusion bodies in myeloid precursors

รอกทำ human leukocyte antigen (HLA) matching ผู้ป่วย ไข้สูง หอบมากขึ้น และเลือดออกในปอดอย่างรุนแรงจนเสียชีวิต

วิจารณ์

Chediak-Higashi syndrome เป็นโรคที่พบได้น้อยมากถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย มีรายงานโรคนี้ครั้งแรกโดย Chediak ในปี 1952 และโดย Higashi ในปี 1954 ส่วนในประเทศไทย เคยมีรายงานโรคนี้ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2549 โดย พญ. สมใจ กาญจนพงศ์กุล¹ ที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

Chediak-Higashi syndrome เกิดจากความผิดปกติของยีน *LYST* หรือ *CHS1* บนโครโมโซมคู่ที่ 1 (1q42-43)^{2,3} ส่งผลต่อการสร้างการเก็บ และการหลั่งแกรนูลในเซลล์ชนิดต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์เม็ดเลือดขาวและเซลล์เม็ดสี (melanocyte) ทำให้เกิดความผิดปกติในการกำจัดเชื้อโรคและมีสีผิวจางกว่าคนทั่วไป อาการที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ ได้แก่ ผิวเผือก ผมหงอก ตาสีฟ้า มีการติดเชื้อบ่อยๆ^{4,5}

โรคนี้เป็นกลุ่มอาการที่ประกอบด้วย partial albinism ร่วมกับลักษณะที่สำคัญของโรค คือ พบมี granules ขนาดใหญ่อยู่ภายในไซโตพลาสซึมของเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาว^{1,6} และมีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันร่วมด้วย โดยพบว่ามี ความผิดปกติในขบวนการ mobilization ของเม็ดเลือดขาวในไขกระดูก และมีความผิดปกติของ chemotaxis^{5,7-9} และยังพบว่า NK cell activity ต่ำ¹⁰⁻¹² ทำให้ความสามารถในการทำลายเชื้อแบคทีเรียต่ำและมีการติดเชื้อแบคทีเรียได้ง่าย การติดเชื้อที่พบบ่อยได้แก่ *Staphylococcus aureus* และ *Streptococcus spp.* การดำเนินโรคมักมีการติดเชื้อบ่อยๆ และตามมาด้วย lymphohistiocytic infiltration ที่เรียกว่า accelerated

phase of CHS ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตสูง และมักพบในช่วยอายุ 10-20 ปี^{13,14} โดยพบว่าการติดเชื้อ Epstein Barr virus มีความเกี่ยวข้องกับการเข้าสู่ accelerated phase^{1,15,16} ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเร็ว ตั้งแต่ที่มีการติดเชื้อซ้ำบ่อยๆ จะทำให้ได้รับการรักษาเร็ว และอาจลดอัตราการตาย

การรักษาได้แก่ การให้ vitamin C ขนาดสูง ในช่วง stable phase อาจช่วยเพิ่มความสามารถของ neutrophil ในการกำจัดเชื้อโรค¹⁷ แต่อาจมีประโยชน์น้อยใน accelerated phase บางรายงานมีการให้ methylprednisolone^{1,18} และเคมีบำบัด เช่น vincristine สามารถทำให้เกิด remission ชั่วคราวของ accelerated phase ได้ การรักษาที่อาจจะทำให้หายขาด ได้แก่ การทำ allogeneic bone marrow transplantation โดยควรทำในช่วงแรกก่อนเข้า accelerated phase^{1,4,19,20}

สรุป

รายงานผู้ป่วยที่มาด้วย ไข้เรื้อรัง ตรวจพบมีซีด ตับม้ามโต มีสีผิวจาง มีประวัติการแต่งงานในเครือญาติ การวินิจฉัยโดยการดูเสมียร์เลือด พบ granule ผิดปกติใน cytoplasm ของเม็ดเลือดขาว และยืนยันด้วยผลการตรวจไขกระดูก เพื่อให้แพทย์ผู้ดูแลได้ตระหนัก และเฝ้าระวัง เพื่อการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง รวดเร็ว เพื่อการส่งต่อเพื่อการรักษาโดยการเปลี่ยนถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดได้ทัน่วงที่

เอกสารอ้างอิง

1. Kanjanapongkul S. Chediak-Higashi syndrome: report of a case with uncommon presentation and review literature. *J Med Assoc Thai* 2006;89:541-4.

2. Kaplan J, De Domenico I, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome. *Curr Opin Hematol* 2008;15:22-9.
3. Protein truncation test of *LYST* reveals heterogenous mutations in patients with Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 2000;95:979-83.
4. Haddad E, Le Deist F, Blanche S, Benkerrou M, Rohlich P, Vilmer E, et al. Treatment of Chediak-Higashi syndrome by allogenic bone marrow transplantation: report of 10 cases. *Blood* 1995;85:3328-33.
5. Blume RS, Wolff SM. The Chediak-Higashi syndrome: Studies in four patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1972;51:247.
6. Barak Y, Nir E. Chediak-Higashi syndrome. *Am J pediatric Hematol Oncol* 1987;9:42-55.
7. Barak Y, Karov Y, Nir E, Wagner Y, Kristal H, Levin S. Chediak-Higashi syndrome : In vivo studies of granulocyte-monocyte progenitors. *Am J Pediatric Hematol Oncol*. 1986;8:128.
8. Clark R, Kimball H. Defective granulocyte chemotaxis in the Chediak-Higashi syndrome. *J Clin Invest* 1971;50:2654.
9. Root RK, Rosenthal AS, Balestra DJ. Abnormal bactericidal metabolic and lysosomal functions of Chediak-Higashi syndrome. *J Clin Invest* 1972;51:649.
10. Klein M, Roder J, Haliotis T, Korec S, Jett JR, Hebermann RB, Katz P, Fauci AS. Chediak-Higashi gene in humans. II. The selectivity of the defect in natural-killer and antibody dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Exp Med*. 1980;151:1049.
11. Abo T, Roder JC, Abo W, Cooper MD. Natural-killer (HNK-1) cells in Chediak-Higashi patients are present in normal numbers but are abnormal in function and morphology. *J Clin Invest* 1982;70:193.
12. Roder JC, Haliotis T, Klein M, Korec S, Jett JR, Ortaldo J, Hebermann RB, Katz P, Fauci AS. A new immunodeficiency disorder in humans involving NK cells. *Nature*. 1980;284:553.
13. Introne W, Boissy RE, Gahl WA. Clinical, molecular and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome. *Mol Genet Metab* 1999;68:283-303.
14. Brown CC, Gallin JI. Chemotactic disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 1988;2:61-79.
15. Merino F, Henle W, Ramirez-Duque P. Chronic active Epstein-Barr virus infection in patients with Chediak-Higashi syndrome. *J Clin Immunol* 1986;6:299-305.
16. Rubib CM, Burke BA, McKenna RW, McClain KL, White JG, Nesbit ME Jr, et al. The accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome. An expression of the virus-associated hemophagocytic syndrome? *Cancer* 1985;56:524-30.
17. Weening RS, Schoorel EP, Roos D, van Schaik ML, Voetman AA, Bot AA, et al. Effect of ascorbate on abnormal neutrophil, platelet and lymphocyte function in a patient with Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 1981;57:856-65.
18. Aslan Y, Erduran E, Gedik Y, Mocan H, Yildiran A. The role of high dose methylprednisolone and splenectomy in the accelerated phase of the Chediak-Higashi syndrome. *Acta Haematol* 1996;96:105-7.
19. Mottonen M, Lanning M, Saarinen UM. Allogeneic bone marrow transplantation in Chediak-Higashi syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1995;12:55-9.
20. Trigg ME, Schugar R. Chediak-Higashi syndrome: hematopoietic chimerism corrects genetic defect. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:1211-3.
21. Ahluwalia J, Pattari S, Trehan A, Marwaha RK, Garewal G. Accelerated phase at initial presentation: an uncommon occurrence in Chediak-Higashi syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:563-7.

A Case Report :**Chediak-Higashi Syndrome****Angkana Winaichatsak***Department of pediatrics, Maharat Nakhonratchasima Hospital*

Abstract : *Chediak-Higashi syndrome is a very rare autosomal recessive immunodeficiency disorder. Here, the author reports a 10-month-old Thai boy who had prolonged fever for 3 weeks, an abscess beneath right eye and diarrhea. The physical examination showed anemia, partial albinism and hepatosplenomegaly. CBC revealed anemia and thrombocytopenia. Peripheral blood smear showed abnormal large granules in the cytoplasm of lymphocytes, neutrophils and monocytes. Bone marrow smear confirmed the diagnosis of Chediak-Higashi syndrome showing large basophilic granules in the cytoplasm of granulocytic series. He was treated with antibiotics, blood and platelet transfusion and high dose vitamin C. The patient was being prepared for hematopoietic stem cell transplantation, but he expired from severe pulmonary hemorrhage.*

Key Words : ● Chediak-Higashi syndrome ● Immunodeficiency

J Hematol Transfus Med 2010;20:221-5.

