

รายงานผู้ป่วย

Hemophagocytic Syndrome จาก Epstein Barr Virus ทำให้เกิดระบบทางเดินหายใจล้มเหลวและต่อมน้ำเหลืองโตมาก: รายงานผู้ป่วย 1 รายที่รอดชีวิตจากการรักษาด้วย Acyclovir และ Pulse Methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับ Intravenous Immunoglobulin G และทบทวนวารสาร

ลัดดา สรรคุณพิพิธกุล, ธนอมศรี ศรีชัยกุล, สิทธิเทพ ธนกิจจารุ, กิตติศักดิ์ เก่งสกุล และ ไพบุญย์ บุญญฤทธิ์*

แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลและศูนย์การแพทย์วิชัยยุทธ *กองพลาซมาคลินิก สถาบันพยาธิวิทยา ศูนย์อำนวยการแพทย์พระมงกุฎเกล้า กรมแพทย์ทหารบก

บทคัดย่อ : ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 84 ปีมีโรค myelodysplastic syndrome มาก่อน มาด้วยการติดเชื้อ Epstein-Barr virus (EBV) และเกิด hemophagocytic syndrome (HPC) ผู้ป่วยมีอาการของ infectious mononucleosis มาก่อนเป็นเวลา 1 สัปดาห์ ต่อมาตรวจพบต่อมน้ำเหลืองโตทั่วตัวจนกดหลอดลมบางส่วน ตามมาด้วยปอดอักเสบและระบบหายใจล้มเหลว แต่ไม่มีอาการแสดงทางตับ ผู้ป่วยรายนี้แสดงลักษณะสำคัญ 2 ประการคือ การรักษาด้วยการใช้ acyclovir ฉีดเข้าหลอดเลือดดำและการให้ immunoglobulin G ร่วมกับ methyl prednisolone ฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างทันท่วงทีทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิต และการตรวจไม่พบอาการแสดงทางตับซึ่งโดยทั่วไปเป็นอวัยวะแรกที่ถูกโจมตีโดย EBV และหรือ HPC เป็นลักษณะที่แปลก และเตือนใจให้แพทย์ระมัดระวังในการวินิจฉัย HPC จาก EBV ว่าไม่จำเป็นต้องมีอาการแสดงทางตับร่วมด้วยเสมอไป

Key Words : ● Epstein -Barr virus infection ● Hemophagocytic syndrome ● Acyclovir ● Methylprednisolone ● Intravenous immunoglobulin G (IVIg)

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2554;21:95-101.

Epstein-Barr-Virus (EBV) เป็นไวรัสสำคัญตัวหนึ่งในปัจจุบัน เพราะเป็นสาเหตุของโรคต่างๆ มากมาย เช่นโรคมะเร็งหลายชนิด และโรคติดเชื้อของระบบต่างๆ โรคมะเร็งที่รายงานไว้ว่ามีความสัมพันธ์ชัดเจน คือ มะเร็งของช่องหลังโพรงจมูก (Nasopharyngeal carcinoma) ซึ่งพบในชาวคนตะวันออกได้บ่อยกว่าชาวตะวันตก¹ มะเร็งระบบน้ำเหลือง เช่น nasal NK/T cell lymphoma² และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่สัมพันธ์กับ hemophagocytic syndrome (HPC) มีรายงานไว้ในประเทศไทยโดย แพทย์หญิงธนอมศรี ศรีชัยกุล และคณะ โดยพบได้ทั้งชนิด B และ T cell³ สำหรับโรคติดเชื้อที่มีรายงานไว้คือ infectious mononucleosis⁴ ตับอักเสบ^{5,6} นอกจากนี้ยังมีความสัมพันธ์กับโรคอื่นๆ เช่น chronic fatigue syndrome⁷ เป็นต้น

ภาวะ hemophagocytic syndrome (HPC) นั้นเกิดร่วมกับ

โรคสำคัญ 2 กลุ่มคือ มะเร็งระบบน้ำเหลือง และโรคติดเชื้อซึ่งมักพบในสัดส่วนใกล้เคียงกัน^{8,9} สำหรับโรคติดเชื้อนั้นมียาจำนวนมากคือ EBV และมีความสำคัญ เพราะเมื่อเกิด HPC ร่วมกับ EBV แล้ว จะรุนแรงมากจนผู้ป่วยถึงแก่กรรมได้ (fatal infectious mononucleosis หรือ fatal EBV infection)^{9,10} หรือผู้ป่วยบางรายมีการติดเชื้อ EBV แล้วเปลี่ยนแปลงกลายเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และเสียชีวิตได้¹¹ นอกจากนี้ HPC ยังเกิดร่วมกับการติดเชื้อชนิดอื่น ได้แก่ ไข้เลือดออก^{12,13} วัณโรค¹⁴ มาเลเรีย^{8,15-16} เชื้อรา^{16,17} และแบคทีเรียหลายชนิด¹⁸

พยาธิกำเนิด (pathogenesis) ของ HPC นั้นมีผู้ศึกษาไว้มาก ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติ และมีกลไกเกิดขึ้นจากการกระตุ้นของ macrophage ร่วมกับ T lymphocyte ต่อมาเกิดการหลั่ง cytokines มากมายเช่น tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL) และ interferon (IFN) γ ทำให้เกิดภัยอันตรายต่อเอ็นโดทีเลียม ตามมาด้วยการแสดงออก tissue factor นำไปสู่การเกิด disseminated intravascular coagulation (DIC) สารพวก cytokines ที่หลั่งมานี้มีพิษต่อร่างกายจึงทำให้เกิดพยาธิ

ได้รับต้นฉบับ 20 ธันวาคม 2553 ใ้หลังตีพิมพ์ 7 กุมภาพันธ์ 2554

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.ลัดดา สรรคุณพิพิธกุล แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลและศูนย์การแพทย์วิชัยยุทธ ถนนพระราม 6 เขตพญาไท กรุงเทพฯ 10400
E-mail: annra33@gmail.com

สภาพในอวัยวะที่สำคัญได้แก่ ตับ สมอง ปอด และอื่นๆ การถูกกระตุ้นของ histiocyte ร่วมกับการตายของเซลล์เม็ดเลือดอย่างมากมายผิดปกติ (apoptosis) ทำให้เกิด hemophagocytosis อย่างรวดเร็วจนมีปรากฏการณ์ทางเลือด เช่น การมีเม็ดเลือดต่ำลงอย่างรวดเร็วและรุนแรง ซึ่งจะเป็นปรากฏการณ์แรกเริ่มของ HPC

อาการทางคลินิกของ HPC จะเริ่มจากไข้สูง มีเซลล์เม็ดเลือดต่ำลงเรื่อยๆ ตามมาด้วยตับเหลืองที่ ต่อมาจะมีอาการเหลืองจัด และมีพยาธิสภาพในอวัยวะสำคัญอื่นๆตามมาอย่างรวดเร็ว ได้แก่ ภาวะระบบหายใจล้มเหลว (adult respiratory distress syndrome-ARDS) สมองเสื่อมหน้าที่ ไตวาย มีเลือดออกได้จากภาวะ DIC และถึงแก่กรรมได้¹⁹⁻²¹ เนื่องจากภาวะนี้เกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่มากผิดปกติ จึงมีผู้ศึกษาและแนะนำให้ใช้ยากดภูมิต้านทาน เช่น corticosteroid ขนาดสูง หรือ pulse methylprednisolone ร่วมกับการให้ intravenous immunoglobulin G (IVIG) ขนาดสูง ซึ่งปรากฏว่าได้ผลดี^{12,22}

จุดประสงค์ของรายงานนี้ เพื่อรายงานผู้ป่วย 1 ราย ซึ่งเกิด HPC จากเชื้อ EBV ตรวจพบในต่อมน้ำเหลืองโดยวิธี EBV-encoded RNA (EBER) ทำให้เกิด atypical lymphoid hyperplasia ผู้ป่วยมีต่อมน้ำเหลืองโตมากทั่วร่างกายและกดหลอดลมจนหายใจไม่สะดวก ต่อมาเกิดภาวะ ARDS อย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยรอดชีวิตและฟื้นอย่างรวดเร็วภายใน 10 วัน โดยเริ่มให้การรักษาทันทีด้วยยา acyclovir เข้าทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับ pulse methylprednisolone และ IVIG ขนาดสูง

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 84 ปี มีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง มา 7 ปี 8 เดือนก่อนตรวจพบเกล็ดเลือดต่ำ CBC: Hb 11.5 g/dL, Hct 36.5%, WBC $4.1 \times 10^9/L$, N 41%, L 51%, Platelet $98 \times 10^9/L$ ตรวจไขกระดูกพบ normocellular marrow, megaloblastoid changes ของ erythroid series, megakaryocyte เพิ่มขึ้น และพบ dysmegakaryopoiesis ตรวจ cytogenetics เป็น 46XX ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น myelodysplastic syndrome ชนิด refractory cytopenia multilineage dysplasia (RCMD) ไม่ได้ให้การรักษา

สามสัปดาห์ก่อนรับไว้ในโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการเจ็บคอ อ่อนเพลีย ตรวจพบคอเป็นหนอง มี white patch ปกคลุมอยู่และมีต่อมทอลซิลโต ต่อมน้ำเหลืองที่คอโต จากการตรวจเลือดพบว่า EBV IgM ให้ผลบวก จึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น infectious mononucleosis และได้รับการรักษาด้วย acyclovir 800 มก. รับประทานวันละ 5 ครั้ง ทั้งหมด 7 วัน

เมื่อผู้ป่วยมาตรวจตามนัดพบว่าอาการเจ็บคอดีขึ้น ไม่มีไข้ แต่ต่อมน้ำเหลืองที่คอโตขึ้น และพบต่อมเพิ่มขึ้นที่รักแร้และขาหนีบทั้งสองข้างขนาดประมาณ 3-6 ซม. ได้ทำการตัดชิ้นเนื้อจากต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ด้านซ้าย ระหว่างรอผลชิ้นเนื้อได้รับไว้ในโรงพยาบาลเพราะมีอาการกินไม่ได้ เมื่อวันที่ 7 เมษายน 2553

ตรวจร่างกายพบ อุณหภูมิร่างกาย 37.3 องศาเซลเซียส ความดันโลหิต 130/80 มม.ปรอท ชีพจร 84 ครั้งต่อนาที หายใจ 20 ครั้งต่อนาที ไม่ซัด ไม่เหลือง และ ไม่มีผื่น ต่อมทอลซิลที่คอโตเกือบปิดคอ ด้านซ้ายมากกว่าด้านขวา ต่อมน้ำเหลืองที่คอโตขึ้นและคลำได้ทั่วตัว (ที่คอขนาด 2x3 ซม. รักแร้ข้างซ้าย 4x6 ซม. รักแร้ข้างขวา 2x3 ซม. ขาหนีบ 2x3 ซม. ปอดมี crepitation ทั้งสองข้าง ตับและม้ามคลำไม่ได้

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจทางรังสีวิทยา

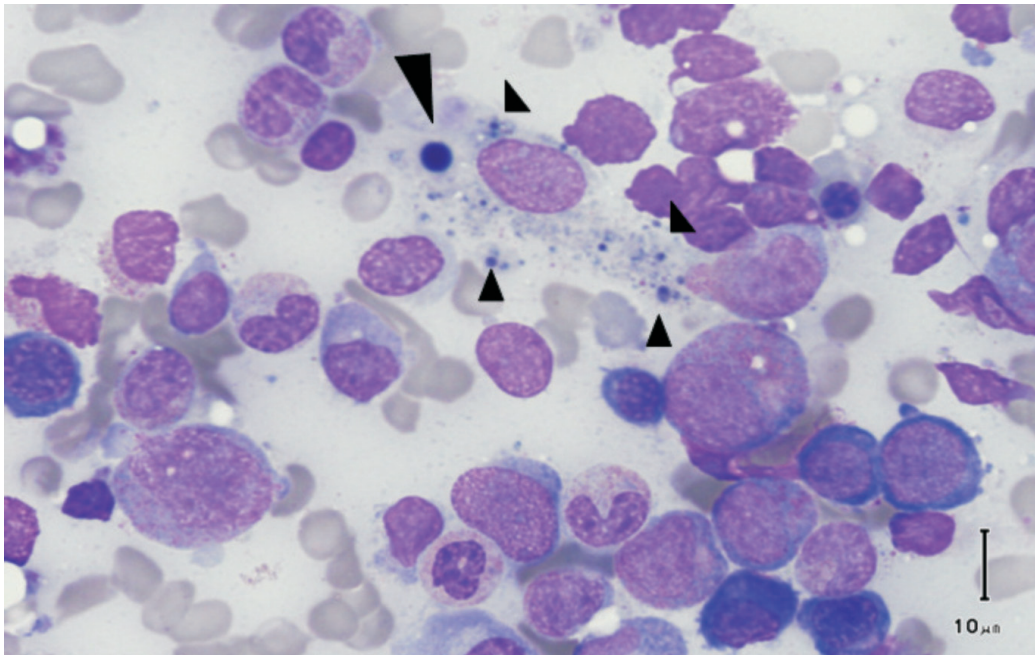
1. CBC 28 มีนาคม 2553 (ก่อนเข้าโรงพยาบาล): Hb 12.3 g/dL, Hct 36.5%, WBC $9.3 \times 10^9/L$, N 40%, L 40%, atypical lymphocyte 14%, M 6%, Platelet $85 \times 10^9/L$, CBC 7 เมษายน 53 (เมื่อรับไว้ในโรงพยาบาล) Hb 10.5 g/dL, Hct 32%, WBC $7.0 \times 10^9/L$, N 27%, L 42%, atypical lymphocyte 25%, M 6%, Platelet $68 \times 10^9/L$

2. Bone marrow พบ hemophagocytosis พบ lymphoid cell ขนาดใหญ่ 10% และ reactive lymphoid cells 5% (รูปที่ 1)

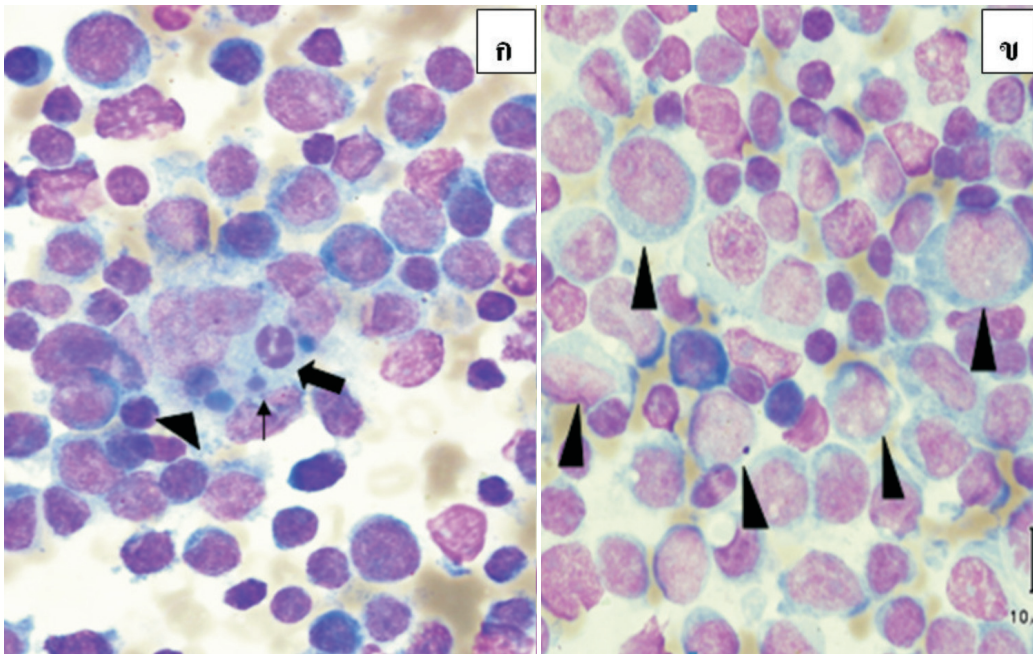
3. Lymph node imprint และ biopsy (24 มีนาคม 2553): จาก imprint พบ atypical lymphoid cell เพิ่มขึ้น มีทั้ง เซลล์ขนาดใหญ่จำนวนมากร่วมกับเซลล์ขนาดเล็ก และพบ hemophagocytosis (รูปที่ 2ก, 2ข) จาก biopsy พบ residual germinal center และบริเวณ parafollicle พบ mixed lymphoid cell และ vascular proliferation (รูปที่ 3ก, 3ข) ผลการย้อมด้วย immunohistochemistry ไม่พบ monoclonal B หรือ T cells ส่วนผล in-situ hybridization for EBV-encoded RNA (EBER) พบผลบวก 10%

4. EBV serology (15 มีนาคม 2553) ก่อนเข้าโรงพยาบาล anti-EBV IgM ให้ผลบวก แต่ผลขณะอยู่ในโรงพยาบาล (7 เมษายน 2553) anti-EBV IgM ให้ผลลบ และ anti-EBV IgG ได้ 1:2,560

5. เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอก พบต่อมน้ำเหลืองโตที่ mediastinum และที่ซั้วปอด ต่อมที่ใหญ่ที่สุดคือบริเวณ subcarina ขนาด 3.7x2.4 ซม. และพบน้ำในช่องปอดข้างซ้าย ลักษณะปอดเป็น ground glass appearance ทั้ง 2 ข้าง เข้าได้กับภาวะปอดอักเสบ (รูปที่ 4)



รูปที่ 1 Bone Marrow aspiration แสดงให้เห็น hemophagocytosis; ▲ กินเม็ดเลือดแดง ▲ กินแกร็ดเลือด



รูปที่ 2 Lymph node imprint ก : แสดงให้เห็น hemophagocytosis; ▲ กินเม็ดเลือดแดง ▲ กินเม็ดเลือดขาว ▲ กินแกร็ดเลือด ข : แสดงให้เห็น atypical lymphoid hyperplasia; ▲ large cell

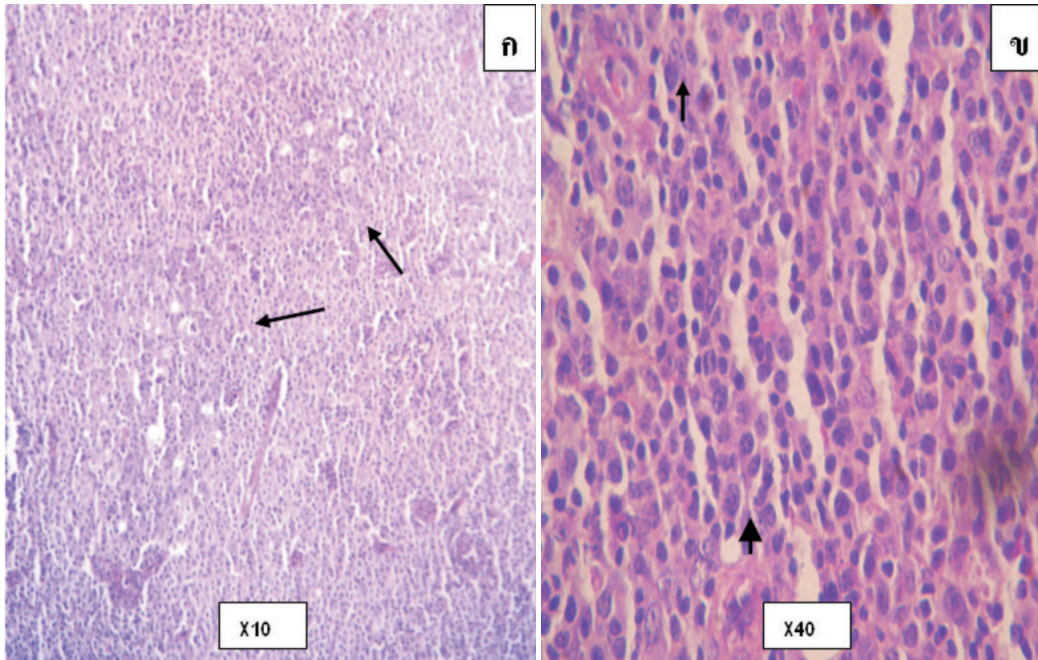
6. เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง พบ ตับโต ม้ามโต และต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องโต ต่อมที่ใหญ่ที่สุดคือ paraaortic ขนาด 2x1.4 ซม.

7. หน้าที่ตับ: SGOT 26 U/L, SGPT 9 U/L, ALP 44 U/L, GGT 24 U/L, Total bilirubin 0.7 mg/dL, LDH 604 IU/L (ค่าปกติ 313-618 IU/L)

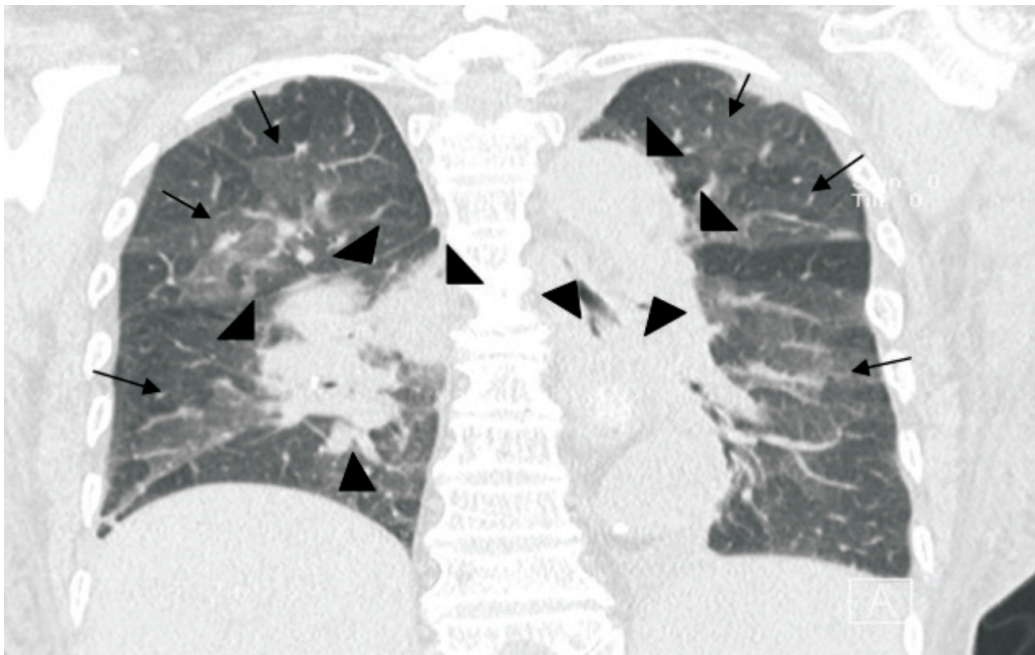
8. หน้าที่ไต: BUN 12 mg/dL, Cr 1.0 mg/dL

9. Immunoglobulin study: Serum protein electrophoresis พบ polyclonal gammopathy ร่วมกับ high gamma peak ระดับ IgG 3,000 mg/dL (700-1,600), IgA 205 mg/dL (70-400), IgM 138 mg/dL (40-230), kappa light chain 50.5 mg/dL (3.3-19.4), lambda light chain 50.5 mg/dL (5.71-26.30) และ K/L ratio 0.44 (0.26-1.65)

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นการติดเชื้อ EBV ร่วมกับ



รูปที่ 3 Lymph node biopsy **ก:** แสดงให้เห็น residual germinal centers **ข:** บริเวณ parafollicular area แสดงให้เห็น expansion of mixed lymphoid cells and vascular proliferation

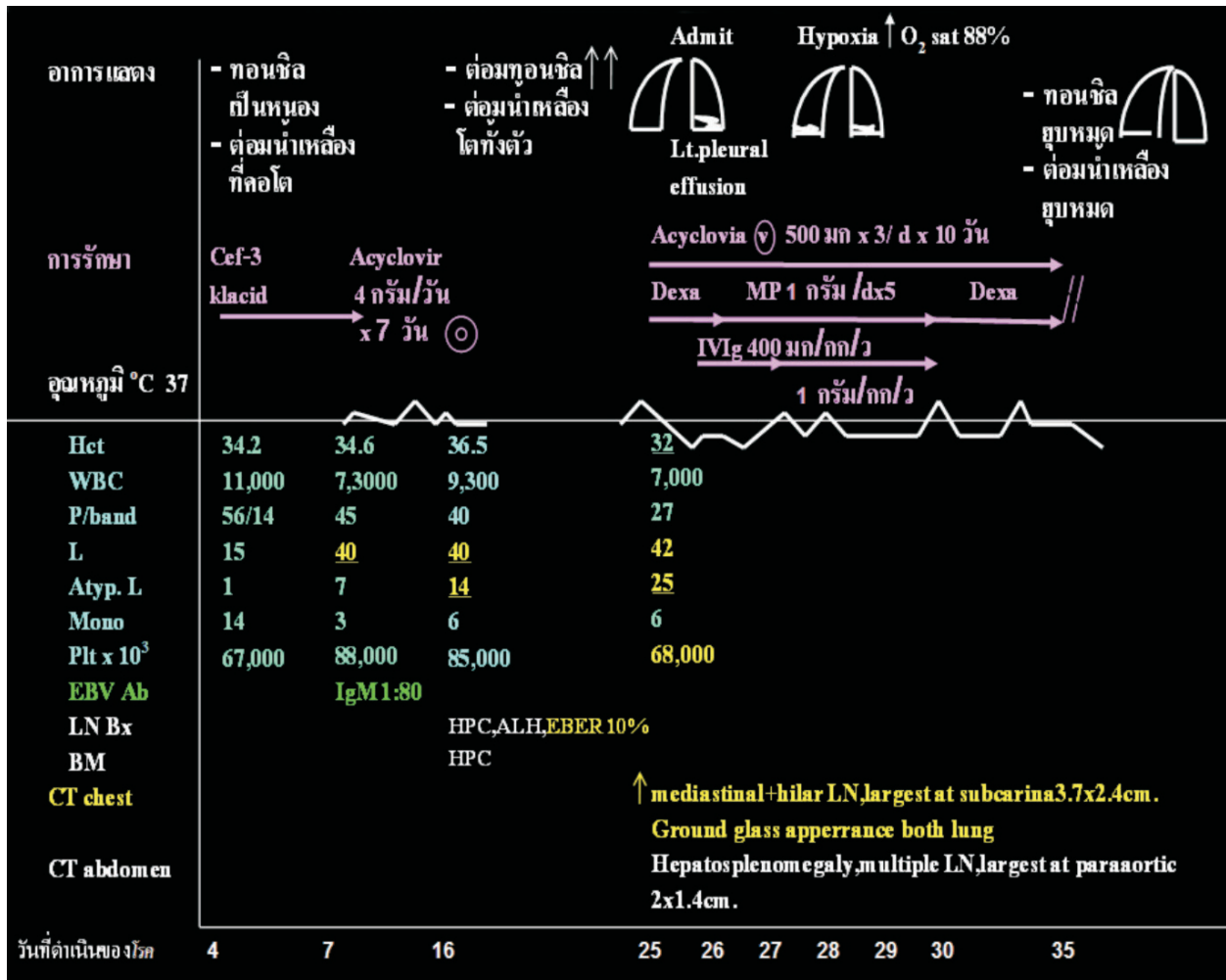


รูปที่ 4 เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องปอดแสดงให้เห็น ↑ ground glass opacity ▲ ต่อมาน้ำเหลืองโต

hemophagocytic syndrome โดยมีพยาธิสภาพที่ต่อมน้ำเหลืองทั่วตัว ปอดอักเสบ และมีเซลล์เม็ดเลือดต่ำลง

เมื่อรับไว้ในโรงพยาบาลวันแรก ได้ให้การรักษาโดย acyclovir 500 มก.ทางหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมง ต่อมาในวันที่ 2 ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยมากได้ให้ oxygen 5 ลิ/นาที ปรากฏว่า oxygen saturation เพิ่มขึ้นจาก 82% เป็น 95% ได้เริ่มให้ methylprednisolone 1 กรัมต่อวันทั้งหมด 5 วัน ร่วมกับ IVIG 400 มก./กก./วัน เริ่ม 8-9 เมษายน 2553 ได้ทั้งหมด 40 กรัม วันที่ 10 เมษายน 2553 ผู้ป่วย

มีอาการเหนื่อยเพิ่มขึ้น oxygen saturation ลดลงเหลือ 88-90% ทั้งที่ให้ oxygen อยู่ เอ็กซเรย์ปอดพบ bilateral pleural effusion จึงเพิ่ม IVIG เป็น 1 กรัม/กก./วัน ให้หยุด 50 มล./ชม. จนครบ 80 กรัม ภายใน 2 วัน หลังจากนั้นคนไข้มีอาการดีขึ้นเรื่อยๆ ก่อนกลับบ้านต่อมน้ำเหลืองยุบหมด ฟังปอดมี crepitation ชายปอดเล็กน้อย oxygen saturation 92% สรุปการดำเนินของโรคและการรักษาไว้ตามรูปที่ 5



HPC = hemophagocytosis; ALH = atypical lymphoid hyperplasia

รูปที่ 5 สรุปการดำเนินของโรคและการรักษาตั้งแต่เริ่มพบแพทย์จนหายเป็นปกติ

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยว่ามี การติดเชื้อ EBV ด้วย หลักฐาน 2 ประการคือ การตรวจเลือดพบ Anti-EBV IgM ในขณะที่มีอาการทางคลินิกเข้าได้กับ infectious mononucleosis ต่อมา ตรวจพบ EBER 10% ในต่อมน้ำเหลืองซึ่งขณะนั้นได้รับ acyclovir อย่างรับประทานไปแล้ว 7 วัน ผู้ป่วยกลับมีอาการรุนแรงขึ้นโดย ต่อมน้ำเหลืองโตมากจนกด trachea ต่อมา มี ปอดอักเสบ มีน้ำในช่อง ปอด และมี ภาวะหายใจล้มเหลว ผลการตรวจไขกระดูกและต่อมน้ำ เหลืองพบ **hemophagocytosis** และ **lymphoid cell ที่ตรวจพบ ในต่อมน้ำเหลือง มีลักษณะของ atypical hyperplasia แสดงว่ามีปฏิกิริยา hyperimmune** อย่างมาก ทั้งหมดนี้บ่งชี้ว่าผู้ป่วยเกิด ภาวะ HPC จากการติดเชื้อ EBV ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่รุนแรงที่สุด 2 ระบบ คือ ต่อมน้ำเหลืองโตมากจนกด trachea และ ระบบทาง เดินหายใจ จนมีภาวะหายใจล้มเหลว สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด HPC ในรายนี้ไม่ได้แก่ อายุมาก และมีโรค myelodysplastic syndrome ซึ่งเป็นโรคที่มีภูมิคุ้มกันไม่ปกติ ทำให้การกำจัด EBV

เป็นไปอย่างไม่มีประสิทธิภาพ ตามมาด้วยภาวะภูมิคุ้มกันที่มากผิดปกติ (hyperimmune reaction) นำไปสู่ภาวะ HPC

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษา EBV ด้วย acyclovir ตั้งแต่ระยะ แรกอย่างไรก็ตามขนาดของ acyclovir ที่ได้รับโดยการรับประทานใน ระยะเวลาเพียง 7 วัน น่าจะไม่เพียงพอ และการใช้ acyclovir รักษา EBV ในปัจจุบันยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาที่ แสดงว่า acyclovir ช่วยยับยั้งการแบ่งตัวของ EBV²³ ในด้านการ รักษาในรายงานสนับสนุนการใช้ acyclovir รักษา EBV ได้ผลดี เช่น จากการศึกษานายแพทย์สมพงษ์และคณะ⁵ ได้รักษาผู้ป่วยตับ อักเสบจาก EBV ด้วย famciclovir และ corticosteroid ปรากฏ ว่าได้ผลดีสามารถทำให้ภาวะตับอักเสบดีขึ้นชัดเจน นอกจากนั้น มี รายงานในผู้ป่วยที่มีภาวะระบบหายใจล้มเหลวจากการติดเชื้อ EBV และรักษาให้รอดชีวิตด้วย acyclovir ทางหลอดเลือดดำ²⁴ ซึ่งคล้าย คลึงกับผู้ป่วยของเรา ปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาย้อนหลังเกี่ยวกับการ ใช้อาต้านไวรัสในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติที่ติดเชื้อ EBV 45 ราย ที่มีอาการแสดงรุนแรงทางระบบประสาท (meningoencephalitis,

cerebellitis, Guillain-Barre, myeloradiculitis และ facial nerve palsy) 21 คน ตับอักเสบ 5 คน และอื่นๆ 15 คน อาทิเช่น adult respiratory distress syndrome (ARDS), thrombocytopenia, aplastic anemia, acute renal failure และ myocarditis พบว่าผู้ป่วย 39 คน ได้ผลการรักษาดี โดย 27 คนได้ผลดีมาก และ 12 คนอาการดีขึ้นชัดเจน ในจำนวน 45 คนนี้ 35 คนได้รับการรักษาด้วย acyclovir อย่างเดียว 3 คนได้ acyclovir และ famciclovir ร่วมกับยาต้านไวรัสตัวอื่น 3 คนได้ ganciclovir อย่างเดียว 1 คนได้ ganciclovir ร่วมกับ foscarnet 1 คนได้ foscarnet และอีก 1 คนได้ vidarabine²⁵

ผู้ป่วยรายนี้มีข้อที่น่าสนใจคือ เมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น EBV-associated HPC ก็มีพยาธิสภาพในปอดรุนแรงจนเกิดภาวะหายใจล้มเหลว ซึ่งเกิดร่วมกับภาวะต่อมน้ำเหลืองโตมากจนกดหลอดลม สำหรับพยาธิสภาพในต่อมน้ำเหลืองพบว่าเป็น atypical lymphoid hyperplasia ซึ่งแยกจาก malignant lymphoma ค่อนข้างยาก เมื่อได้รับ acyclovir ทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับ methyl prednisolone และ IVIG ก็มีอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็ว จนกลับมาเป็นปกติคล้ายกับที่มีผู้รายงานไว้ดังกล่าวข้างต้น²⁴ ข้อที่แปลกสำหรับผู้ป่วยของเราอีกประการหนึ่ง คือทั้งๆ ที่มี HPC แต่ผู้ป่วยไม่มีการแสดงทางตับ ซึ่งปกติจะต้องเกิดก่อนและรุนแรงกว่าอวัยวะอื่น จึงเป็นข้อเตือนใจว่า ในบางกรณีโดยเฉพาะ EBV ที่ทำให้เกิดปอดอักเสบ และ HPC พยาธิสภาพทางตับอาจจะไม่แสดงอาการชัดเจนได้ ทั้งๆ ที่เป็นอวัยวะที่ EBV ชอบโจมตีเร็วและมากที่สุดก่อนอวัยวะอื่นๆ การให้ corticosteroid ในผู้ป่วยของเรานอกจากจะเป็นการรักษา HPC แล้วยังช่วยลดอาการทางช่องปากและคอ โดยเฉพาะในกรณีที่มี การอุดตันทางเดินหายใจส่วนบนได้²³

References

1. Yin-Chu Chien, Jen-Yang Chen, Mei-Ying Lui, et al. Serologic Markers of Epstein-Barr Virus infection and Nasopharyngeal Carcinoma on Taiwanese Men. *N Engl J Med* 2001;345:1877-82.
2. Mitamun W, Suwiwat S, Pradutkanchana J, et al. EBV associated peripheral T-cell and NK-cell proliferative disease/lymphoma : clinicopathologic, serologic and molecular analysis. *Am J Hematol* 2002;70:31-8.
3. Srichaikul T, Punyagupta S, Mongkolsritrakul W, Jidpugdeebodin S. EBV and hemophagocytic syndrome : Analysis of 3 cases, with speculation on clinical features, therapy and role of EBV. *J Med Assoc Thai* 2004;87:974-83.
4. Vetsika EK, Callan M. Infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus. *Expert Rev Mol Med* 2004;6:1-6.
5. สมพันธ์ บุญยคุปต์. A long term study of 36 hepatitis cases. *วิจัยยุทธศาสตร์* 2546;26:61-71.
6. Mehmet U, Mustafa KC, Celal A, Mehmet FG, Salih H. Acute hepatitis: a rare complication of Epstein-Barr virus (EBV) infection. *J Infect Dev Ctries* 2010;4:668-73.
7. Okano M. Viral infection and its causative role of chronic fatigue syndrome. *Nippon Rinsho* 1992;50:2617-24.
8. Veerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr V, Mahasandona C, Jiratanasopa N. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children : analysis of etiology and outcome. *J Med Assoc Thai* 2002;85:531-40.
9. Srichaikul T, Punyagupta S, Mongkolsritrakul W, Jidpugdeebodin S. Hemophagocytic syndrome : Analysis of seven cases and review of the literature. *Intern Med J Thai* 2004;20:258-70.
10. Okano M, Gross TG. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome and fatal infectious mononucleosis. *Am J Hematol* 1996;53:111-5.
11. Kobbervig C, Norback D, Kahl B. Infectious mononucleosis progressing to fatal malignant lymphoma : a case report and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1215-21.
12. Srichaikul T, Punyagupta S, Kanchanapoom T, Chanokovat C, Likittanasombat K, Leelasiri A. Hemophagocytic syndrome in Dengue Hemorrhagic Fever with severe multiorgan complication. *J Med Assoc Thai* 2008;91:104-9.
13. Po-Liang Lu, Hui-Hwa Hsiao, Jih-Jin Tsai, et al. Dengue virus-associated hemophagocytic syndrome and dyserythropoiesis : A case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2005;21:34-9.
14. Gupta AP, Parate SN, Bobhate SK ; Anupriya. Hemophagocytic syndrome : a cause for fatal outcome in tuberculosis. *Indian J Patho Microbiol* 2009;52:260-2.
15. Ohno T, Shirasaka A, Sugiyama T, Furukawa H. Hemophagocytic syndrome induced by plasmodium falciparum malaria infection. *Int J Hematol* 1996;64:263-6.
16. Ningsanon V. Infection associated hemophagocytic syndrome: a case report of 50 children. *J Med Assoc Thai* 2000;83:1141-9.
17. Bhatia S, Bauer F, Bilgrami SA. Candidiasis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;37:161-6.
18. Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis : A report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine* 1988;67:369-88.
19. Shinsaku I. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44:259-72.
20. Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Nefel KA. Haemophagocytic syndromes in adults : current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005;135:299-314.
21. ถนอมศรี ศรีชัยกุล, สมพันธ์ บุญยคุปต์, สุวรรณจิตร คีตมัทย์ดิบดินทร์, วิเชียรมงคลศรีตระกูล. Hemophagocytic syndrome. *สารราชวิทยาลัยอายุรแพทย์* 2546;20:6-28.

22. Mihara H, Kato Y, Tokura Y, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome during mid-term pregnancy successfully treated with combined methylprednisolone and intravenous immunoglobulin. *Rinsho Ketsueki* 1999;40:1258-64.
23. Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44:259-72.
24. McManus TE, Coyle PV, Lawson J, Elborn JS, Kidey J. Epstein-Barr virus Pneumonitis. *The Ulster Medical Society* 2009;78:137-8.
25. Rafailidis PI, Mavros MN, Kapaskelis A, Falagas ME. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. *J Clin Virol* 2010;49:151-7.

Epstein Barr Virus (EBV) associated Hemophagocytic Syndrome (HPC) Causing Respiratory Failure and Massive Lymphadenopathy: Successfully Treated with Intravenous Acyclovir, Pulse Methylprednisolone and Intravenous Immunoglobulin G – report of One Case and Review Literatures

Ladda Sorakhunpipitkul MD., Tanomsri Srichaikul MD., M.Sc.med(Penn),

Sitthep Thanakitcharu MD., Kitisak Kengsakul MD. and Phaibul Punyarit MD.*

Department of Medicine, Vichaiyut Hospital and Medical Center; *Department of Clinicopathology, Army institute of Pathology Phramongkutklao Medical Center, Bangkok. Thailand

Abstract : A 84-year-old Thai woman with underlying myelodysplastic syndrome suffered from Epstein-Bar virus (EBV) infection associated with almost fatal hemophagocytic syndrome (HPC). A week before this serious illness, she had infectious mononucleosis and received oral acyclovir for seven day. HPC developed suddenly presenting with generalized massive lymphadenopathy, impending upper airway obstruction, bilateral pneumonitis with respiratory failure, but no liver manifestation. This case demonstrated two important findings. Firstly, the immediate therapy with intravenous acyclovir, intravenous immunoglobulin G and methylprednisolone in the patient who had severe EBV-associated HPC and respiratory failure is life-saving. Secondly, the liver complication, which is the most common manifestation of HPC or EBV infection, is not necessary to be found in every severe case of EBV-associated HPC.

Key Words : ● Epstein -Barr virus infection ● Hemophagocytic syndrome ● Acyclovir ● Methyl Prednisolone ● Intravenous immunoglobulin G (IVIg)

J Hematol Transfus Med 2011;21:95-101.

