

Angio-Immunoblastic Lymphadenopathy (AILD)

สุพจน์ ศรีมหาโชตะ พ.บ.

บุญสม ชัยมงคล พ.บ.

ประมาณต้นปี พ.ศ. 2513 Luke และ Tindle¹ ได้บรรยายกลุ่มอาการซึ่งประกอบด้วยต่อมน้ำเหลืองโตทั่วตัว ตับม้ามโต ไข้ และความผิดปกติของซีรั่มโปรตีนร่วมกับพยาธิสภาพซึ่งผิดปกติของต่อมน้ำเหลือง โดยมีการสูญเสีย architecture, มี abnormal proliferation of small vessel เป็นแบบ arborization และพบ polymorphous cellular infiltration ซึ่งประกอบด้วย immunoblast และ plasma cell เรียกกลุ่มอาการนี้ว่า Immunoblastic Lymphadenopathy (IBL)

ในปี พ.ศ. 2517 Frizzera² ได้รายงานกลุ่มอาการและพยาธิสภาพของต่อมน้ำเหลืองที่คล้ายๆ กับที่ Luke และ Tindle ได้เคยรายงานแล้ว แต่ให้ชื่อว่า Angio-Immunoblastic Lymphadenopathy with Dysproteinemia (AILD) หลังจากนั้นรายงานผู้ป่วยจึงมีเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ มากกว่า 500 ราย ภายในช่วงระยะเวลา 10 กว่าปีที่ผ่านมา³⁻¹⁴ รวมทั้งมีรายงานผู้ป่วยจากประเทศไทยด้วย¹⁵

Clinical presentation

โรค AILD มักพบในผู้ป่วยสูงอายุ โดยเฉพาะช่วงอายุ 60-70 ปี แต่อาจพบได้ตั้งแต่ช่วงอายุ 23-90 ปี^{3,15} ผู้ชายเป็นมากกว่าผู้หญิง อัตราส่วนแตกต่างกันแล้วแต่รายงานโดยพบชายต่อหญิง 1.2-6:1^{2,3,6,11,13} การดำเนินโรคค่อนข้างเร็ว ผู้ป่วยมีอาการและอาการ

แสดงของโรครายในเวลาเป็นวันและสัปดาห์ มักมาพบแพทย์ด้วยเรื่อง ไข้ อ่อนเพลีย น้ำหนักลด ต่อมน้ำเหลืองโตทั่วไป ตับม้ามโต (ตารางที่ 1) อาจพบอาการอื่นๆ ได้ เช่น บวม มีน้ำในช่องท้องหรือช่องปอด อาจพบผื่นขึ้นทั้งตัว ปวดข้อทั่วๆ ไปแบบ rheumatoid arthritis²¹ อาจพบเป็นหลังจากมีโรคติดเชื้อจากไวรัสหรือ drug related hypersensitivity reaction^{2,3}

ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดงในผู้ป่วย AILD^{2,3,10,13,15}

Clinical finding	Per cent
Fever	60-80
Weight loss	60-80
Lymphadenopathy	100
- Localized	12-21
- Generalized	79-88
Hepatomegaly	52-73
Splenomegaly	38-67
Skin rash	30-45

Laboratory investigation

ผู้ป่วยมักมีอาการซีด เป็นได้ตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงซีดมาก ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยมีผลการทดสอบ

Coombs' ให้ผลบวก ซึ่งในกลุ่มนี้มักจะมีภาวะจำนวนเกร็ดเลือดต่ำร่วมด้วย ช่วยสนับสนุนว่า โรคนี้น่าจะมีเรื่องของ autoimmune เป็นพื้นฐาน โดยอาจมี B-cell เพิ่มขึ้นหรือลดลงก็ได้ อาจพบ circulating plasma cell, plasmablast, immunoblast ใน peripheral blood ได้ นอกจากนี้ยังพบเซลล์เหล่านี้เข้าไป infiltrate ในไขกระดูก บางรายงานพบได้ถึงร้อยละ 60^{10,16}

Dysproteinemia พบเสมอใน AILD ส่วนมากจะเป็น polyclonal hypergammaglobulinemia น้อยมากที่จะพบเป็น monoclonal component

สำหรับผลการตรวจต่าง ๆ รวบรวมอยู่ในตารางที่ 2.

Diagnosis

การวินิจฉัยโรค AILD อาศัยการเปลี่ยนแปลงของต่อมน้ำเหลืองเป็นหลัก ซึ่งจะพบลักษณะจำเพาะคือ

1. Diffuse obliteration of lymphnode architecture ร่วมกับมี pleomorphic cellular infiltration ของเซลล์ต่างๆ เช่น plasma cell, immunoblast และ lymphocyte

2. Proliferation of arborizing small vessel (mainly post capillary venule)

3. พบมี deposition ของ acidophilic-staining interstitial material

Pathogenesis

AILD เป็นโรคที่ยังไม่ทราบแน่นอนว่าเป็นผลมาจากอะไร แรกเริ่มเชื่อว่า AILD เป็นผลมาจากความผิดปกติของ T-lymphocyte regulatory function ที่มีจำนวนลดลง และทำให้มี abnormal activation of B-cell system² หรือ hyperimmune proliferation of B-cell system ซึ่งอาจจะถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจนต่างๆ เป็นต้นว่ายา³ หรือแบคทีเรีย¹⁷ ไวรัส^{18,19} รวมทั้งปรสิต²⁰ ในระยะไม่กี่ปีที่ผ่านมา การศึกษาพยาธิกำเนิดของผู้ป่วย AILD ได้ก้าวหน้าไปมาก โดยเฉพาะเรื่อง immunologic, genotypic และ cytogenetic ทำให้พอจะเข้าใจถึงปรากฏการณ์ต่างๆ ที่เกิดขึ้น ซึ่งจะกล่าวต่อไป

Lymphocyte subset

พบว่า มีการลดจำนวนลงของ CD 4 positive T cell ในขณะที่มี active state of disease ซึ่ง

ตารางที่ 2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย AILD^{2,3,10,13,15}

Lab Investigation	Per cent
Anemia (Hct. < 30%)	20-75
Thrombocytopenia (< 100,000/cu.mm.)	19
Leukocytosis (> 10,000/cu.mm.)	34
Eosinophilia (> 600/cu.mm.)	18-33
Lymphopenia (<1,000/cu.mm.)	19-47
Plasma cell, immunoblast	23-44
Polyclonal hypergammaglobulinemia	65-90
Monoclonal component	5
Positive coombs' test	40-45
Bone marrow infiltration	40-60

อาจจะมียานวน CD 8 positive เป็นปรกติหรือลดลงก็ได้ และในระยะ remission จำนวน CD 4 positive T cell ก็กลับมาสู่ปรกติ

Proliferative cell

จากการศึกษาโดยใช้ double immunoenzymatic staining method ร่วมกับ monoclonal antibody ต่อ human DNA polymerase alpha ใน frozen section ของต่อมน้ำเหลือง พบว่า ส่วนมากจะมี CD 4 positive population ที่มี proliferation²⁸ (3 ใน 4 ราย) และ 1 รายที่เหลือเป็น CD 8 positive อย่างไรก็ตาม มักจะพบมี proliferating ของ B cell จำนวนเล็กน้อยเสมอๆ (ร้อยละ 4-8) ในรายที่เป็น localized lymphadenopathy พบมี CD 4 positive proliferating lymphocyte แต่ยังไม่พบ B cell proliferation ซึ่งเชื่อว่าภาวะนี้น่าจะเป็นจุดเริ่มต้นของ T/B cell interaction แล้วนำไปสู่ AILD ในที่สุด

Lymphocyte interaction

Honda และคณะ²⁹ และ Steinberg²² แสดงให้เห็นว่า Abnormal T cell ในผู้ป่วย AILD เป็นตัวกระตุ้นให้ B cell มี proliferation และสร้าง immunoglobulin ในระยะเริ่มแรกของโรค ซึ่งสามารถตรวจพบ polyclonal hypergammaglobulin และ circulating immunoblast ได้ ใน cell culture ของ normal B cell กับ AILD T cell line ก็พบมี B cell proliferation และมีการสร้าง immunoglobulin เกิดขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีใครทราบว่าอะไรเป็นจุดเริ่มต้นที่กระตุ้นให้มี T cell activity ผิดปรกติไป

Gene rearrangement

จากการศึกษา DNA hybridization analysis พบว่า 3 ใน 4 ของผู้ป่วยมี clonal rearrangement ซึ่งแสดงให้เห็นถึง potential or already malignant

proliferation^{30,31} lymphoid clone เหล่านี้อาจจะมี expansion และ progress ไปเป็น malignant lymphoma ได้ แต่บางครั้งอาจจะมี regression ไปเองได้เช่นกัน

Cytogenetic observation

Godde³² ศึกษา cytogenetic ในผู้ป่วย AILD จำนวน 18 รายพบว่า 5 รายมี karyotype ปรกติ ส่วนที่เหลือ 13 รายมี chromosomal aberration เกิดขึ้น ซึ่งเป็น chromosome ที่ 3,5,X ในจำนวนนี้ 6 รายเป็น trisomy 3 แต่ถึงอย่างไร trisomy 3 ก็ไม่ใช่ specific marker สำหรับ clonal AILD เพราะว่าอาจจะพบได้ใน peripheral T cell lymphoma

Oncogene

การศึกษา oncogene ในผู้ป่วย AILD ยังค่อนข้างน้อย แต่ก็พบความผิดปกติของ oncogene expression ได้ ซึ่งอาจจะไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องในการ amplication หรือ rearrangement ของ gene encoding และความผิดปกตินี้อาจจะแก้ไขได้ด้วยการให้การรักษาด้วย cyclophosphamide

ไวรัส

มีรายงานว่าไวรัสอาจจะเป็นตัวเริ่มต้นของการเกิด AILD โดยทำให้เกิด plasmacytosis โดยเฉพาะ Epstein Barr virus หรือแม้แต่ Rubella virus สำหรับ HIV infection ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของต่อมน้ำเหลืองได้เหมือนใน AILD แต่ยังไม่เคยมีรายงานผู้ป่วย AILD ที่มี HIV positive

Clinical course and prognosis

เนื่องจาก AILD มี clinical course ที่แตกต่างกันค่อนข้างมาก และการตอบสนองต่อการรักษาไม่แน่นอน Frizzera⁴ ได้แบ่ง clinical course ของผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม

1. กลุ่มที่มี long survival (นาน 24-45 เดือน) โดยไม่ได้รับ intensive chemotherapy แต่อาจจะได้รับหรือไม่ได้รับ intermittent small dose of steroid

2. กลุ่มที่มี long survival (นาน 28-67 เดือน) โดยได้รับ intensive chemotherapy

3. กลุ่มที่มี rapid course (นาน 1-19 เดือน) และเสียชีวิตในเวลารวดเร็วถึงแม้จะได้รับการรักษา

การแบ่งของ Frizzera เป็นการแบ่งจากการสังเกตอาการไม่สามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยที่ให้การวินิจฉัยว่าเป็น AILD จะจัดอยู่ในกลุ่มไหน Archibaud⁹ จึงพยายามที่จะหา prognostic factor ต่าง ๆ ในผู้ป่วย AILD และได้รายงานไว้ในปี พ.ศ. 2530 โดยพบว่า

1. Long survival group คือกลุ่มที่มี
 - localized adenopathy
 - achievement of a remission
2. Short survival group
 - drug exposure in relation to the onset of disease
 - elevated serum lactic dehydrogenase (LDH)
 - presence of skin rash

การพบภาวะจำนวนลิมโฟซัยมต่ำ การมี circulating immune complex และไม่ปรากฏมี polyclonal hypergammaglobulinemia แสดงว่าการดำเนินโรคไม่ดี แต่ยังไม่พบความสัมพันธ์ถึงระดับที่มีความสำคัญทางสถิติ

Aozaga¹³ พยายามแบ่งผู้ป่วยตามพยาธิสภาพที่พบเพื่อจะบอกการดำเนินโรคของผู้ป่วยเช่นกัน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม

1. AILD with clear cell with or without convoluted cell ซึ่งกลุ่มนี้มักจะเป็น neoplasm

2. AILD with convoluted cell alone กลุ่มนี้จะมีโอกาสที่จะเกิด lung infection ได้ง่าย

3. AILD with neither clear cell nor convoluted cell ซึ่งกลุ่มนี้จะมีการดำเนินโรคที่ดี

พบว่าผู้ป่วย AILD ประมาณร้อยละ 10-20^{14,22} จะมี malignant transformation เกิดขึ้น ซึ่งอาจจะเป็น B-immunoblastic lymphoma, peripheral T-cell lymphoma, Hodgkin's disease หรือแม้แต่ HIV negative Kaposi's sarcoma ได้ อย่างไรก็ตามก็ตามสาเหตุการตายของผู้ป่วย AILD ไม่ได้เป็นผลจาก malignant transformation แต่เป็นผลเนื่องมาจาก overwhelming infection มากกว่า

ตารางที่ 3 Clinical response according to initial therapy^{6,11}

	Cases	Evaluable cases	CR	PR	Survival time	
					<12 mth.	>24 mth.
Supportive care	18	12	7*(58%)	5	4 (of 16)	7 (of 14)
Corticosteroid	39	36	10*(25%)	16	7 (of 13)	4 (of 11)
COP	18	14	8 (57%)	4	5 (of 7)	1 (of 7)
MOPP	17	16	10 (62%)	5	7 (of 16)	6 (of 24)
DOX	10	8	5 (62%)	3		
ALL	102	86	40 (46%)	33	23 (of 52)	18 (of 46)

CR - Complete remission ; PR-partial remission

COP - Cyclophosphamide, vincristine, prednisolone

MOPP - Nitrogen mustard, vincristine, prednisolone, procarbazine

DOX - Doxorubicin

Treatment

การรักษาผู้ป่วย AILD ยังไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร ไม่ว่าจะใช้ยา steroid เพียงอย่างเดียวหรือการใช้ polychemotherapy แต่ผู้ป่วยบางรายก็สามารถมี spontaneous complete remission ได้เอง (ตารางที่ 3)

สำหรับยาอื่นๆที่เคยมีรายงานว่าอาจได้ผล เช่น levamisole^{23,24} โดยทำให้มี improvement ของ blast transformation แต่ไม่มี clinical remission, Danazol²⁵ มีรายงานว่าได้ผลดี มีผลข้างเคียงน้อย Interferon²⁶ ได้ผลในรายที่ได้รับยาเคมีบำบัดหลายอย่างแล้วไม่ได้ผล อาจทำให้มี remission ได้ แต่คงต้องรอการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากต่อไป

จะเห็นได้ว่า clinical course ของผู้ป่วยค่อนข้างจะแตกต่างกันได้มาก การให้การรักษาผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องพิจารณาเป็นรายๆ ไป รวมทั้งขึ้นกับ performance status ของผู้ป่วยเอง prognostic factor ต่างๆ รวมทั้งระยะของโรคถ้ามี malignant transformation ก็จำเป็นต้องให้ aggressive treatment เหมือนผู้ป่วยลิวีมโฟมา

เอกสารอ้างอิง

1. Lukes RJ, Tindle BH. Workshop on classification of NHL. Univ. Chicago, June 25th-29th 1973.
2. Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Lancet* 1974 ; 2 : 1070-3.
3. Lukes RJ, Tindle BH. Immunoblastic lymphadenopathy-A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1975 ; 292 : 1-8.
4. Frizzera G, Moran E, Rappaport H.

Angio-immunoblastic lymphadenopathy-
Diagnosis and clinical course. *Am J Med* 1975 ; 59 : 803-18.

5. Flandin G. Angio-immunoblastic lymphadenopathy-clinical, biologic and follow up study of 14 cases. In : Mathe G, Seligmann AM, Tubiana M, eds : *Lymphoid Neoplasia. Recent result in cancer research.* New York : Springer, 1978 ; 64 : 247-62.
6. Cullen MH, Stansfeld AG, Oliver RTD. Report of 10 cases and review literature. *GI Med* 1979 ; 189 : 151-77.
7. Nathwani BN, Rappaport H, Moran EM, et al. Malignant lymphoma arising in angio-immunoblastic lymphadenopathy. *Cancer* 1973 ; 41 : 578-606.
8. Pangalis GA, Moran EM, Nathwani BN. Angio-immunoblastic lymphadenopathy-long term follow up study. *Cancer* 1983, 52 : 318-21.
9. Archimbaud E, Coiffier B, Bryon PA. Prognostic factor in angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Cancer* 1987 ; 59 : 208-12.
10. Ganesan TS, Dhaliwal HS, Dorreen MS, et al. Angio-immunoblastic lymphadenopathy-A clinical, immunological and molecule study. *Br J Cancer* 1987 ; 55 : 437-42.
11. Tobinai K, Minato K, Ohtsu T, et al. Clinicopathologic, immunophenotypic and immunogenotypic analysis of immunoblastic lymphadenopathy like T cell lymphoma. *Blood* 1988 ; 72 : 1000-6.

12. Feller A, Griesser H, Schilling C, et al. Clonal gene rearrangement pattern correlate with immunoblastic lymphadenopathy. *Am J Pathol* 1988 ; 133 : 549-56.
13. Aozasa k, Ohsawa M, Fujita M, et al. Angio-immunoblastic lymphadenopathy-review of 44 patients with emphasis on prognostic behavior. *Cancer* 1989 ; 63 : 1625-29.
14. Knecht H : Angio-immunoblastic lymphadenopathy-Ten years' experience and state of current knowledge. *Sem Hematol* 1989 ; 26 : 208-15.
15. แสงสุรีย์ จูทา, ประวัติ นิธิยานนท์, สิริมานะ รัตน์ะปรากการ. Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *จุลสารสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย* 2532;8: 7-13.
13. Panglis GA, Moran EM, Rappaport H. Blood and bone marrow finding in angio-immunoblastic lymphadenopathy. *Blood* 1978 ; 51 : 71-85.
17. Karttunen T, Nevasaari K, Rasanen O, et al. Immunoblastic lymphadenopathy with a high serum *Yersinia enterocolitica* titer-A case report. *Cancer* 1983 ; 52 : 2251-4.
18. Virelizier ZL, Lenoir g, Griscelli C. Persistent Epstein Barr virus infection in a child with hypogammaglobulinemia and immunoblastic proliferation associated with a selective defect in immune interferon secretion. *Lancet* 1978 ; 2 : 213-4.
19. Seigneurin JM, Mingat J, Lenoir GM, et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy after infections mononucleosis. *Br Med J* 1981 ; 282 : 1574-5.
20. Warner M, Masur H, Jarowski CI, et al. Angio-immunoblastic lymphadenopathy associated with chronic plasmodium malariae infection. *Arch Intern Med* 1981 ; 141 : 1692-4.
21. Boumpas DT, Wheby MS, Jaffe ES, et al. Synovitis in angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia simulating rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1990 ; 33 : 578-82.
22. Steinberg AD, Seldin MF, Jaffe ES, et al. Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Ann Intern Med* 1988 ; 108 : 575-84.
23. Bensa JC, Faure J, Martin M. Levamisole in angio-immunoblastic lymphadenopathy. *Lancet* 1976 ; 1 : 1081.
24. Brinclear J. Birkeland SA. The relationship between disease activity, treatment lymphadenopathy. A longitudinal study of treatment with levemizole and cytostatics. *Cancer* 1981 ; 47 : 266-271.
25. Banavali SA, Parikh PM, Charak BS, et al. Danazol in treatment of angio-immunoblastic lymphadenopathy. *Cancer* 1989 ; 64 : 613-5.
26. Rossi JF, Fequeux N, Calvet B, Godefroy W Alpha-interferon in angio-immunoblastic lymphadenopathy. *Ann Intern Med* 1988 ; Sep. 512-3.
27. Paloczi K, Suranyi P, Nemes Z, et al. A study of lymphocyte subsets in patient with angio-immunoblastic lymphade-

- nopathy. *Br J Haematol* 1986 ; 62 : 615-8.
28. Namikawa R, Suchi T, Ueda R, et al. Phenotyping of proliferating lymphocytes in angio-immunoblastic lymphadenopathy and related lesion by the double immunoenzymatic staining technique. *Am J Pathol* 1987 ; 27 : 279-87.
29. Honda M, Smith HR, Steinberg AD. Studies of the pathogenesis of angio-immunoblastic lymphadenopathy. *J Clin Invest* 1985 ; 76 : 331-40.
30. Feller AC, Griesser H, Schilling CV, et al. Clonal gene arrangement pattern correlate with immunophenotype and clinical parameters in patient with angio-immunoblastic lymphadenopathy. *Am J Pathol* 1988 ; 33 : 549-56.
31. O'conner NTJ, Crick JA, Waincoat JS, et al. Evidence for monoclonal T lymphocyte proliferation in angioimmunoblastic lymphadenopathy. *J Clin Pathol* 1986 ; 39 : 1229-32.
32. Godde-Salz E, Feller AC, Lennert K. Chromosomal abnormalities in lymphogranulomatosis angio-immunoblastic lymphadenopathy. *Leuk Res* 1987 ; 11 : 181-90. ~