

รายงานผู้ป่วย

A Girl with Acute Non-lymphoblastic Leukemia Presented Initially as Hemophagocytic Syndrome

บุญชู พงศ์ธนากุล, นัทธี นาคบุญนำ, กลีบสไบ สรรพกิจ, และ กวีวัฒน์ วีรกุล

สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็ง ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ : ผู้ป่วยเด็กอายุ 4 เดือน มาด้วยอาการไข้ ตับม้ามโต มีก้อนที่ศีรษะ และ pancytopenia ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น hemophagocytic syndrome จากการตรวจไขกระดูก ได้รับการรักษาโดยยาปฏิชีวนะ ร่วมกับการรักษาประคับประคองโดยการให้เลือด และกรดเลือด อาการดีขึ้น 1 ปีต่อมา มาด้วยอาการท้องเสีย และพบก้อนในท้อง ตรวจเลือดพบว่า มี pancytopenia และพบ blastic cell ใน peripheral blood smear จากการตรวจไขกระดูก พบว่าเป็น acute non-lymphoblastic leukemia ชนิด M1 subtype ในผู้ป่วย hemophagocytic syndrome ถึงแม้ว่าจะตรวจไม่พบมะเร็งในระยะแรก การติดตามอาการและเฝ้าระวังเป็นสิ่งจำเป็น เพื่อการรักษาที่ถูกต้องและทันการณ์

Key Words : ● Hemophagocytic syndrome ● Hematologic malignancy

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2546;13:59-64.

Hemophagocytic syndrome (HPS) เป็นกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของ macrophage ซึ่งมีอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่หลากหลาย โดยที่ Histiocyte Society และ World Health Organization (WHO) ได้แบ่งกลุ่มความผิดปกติของ histiocyte เป็น 2 กลุ่ม¹ คือ primary หรือ familial hemophagocytosis lymphohistiocytosis (FHLH) ซึ่งโรคกลุ่มนี้จะพบความผิดปกติของ natural killer cells² และมักมีประวัติทางพันธุกรรม และกลุ่ม secondary hemophagocytosis lymphohistiocytosis เกิดจากความผิดปกติ

ได้รับต้นฉบับ 31 มกราคม 2546 ให้ตีพิมพ์ 7 กุมภาพันธ์ 2546
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.บุญชู พงศ์ธนากุล สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็ง ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10700

ของการหลั่ง cytokine ต่างๆ ซึ่งถูกกระตุ้นทั้งจากการติดเชื้อ และโรคมะเร็งบางชนิด³ secondary hemophagocytosis lymphohistiocytosis ที่เกิดจากมะเร็ง มักจะเกิดจากมะเร็งชนิด anaplastic large cell lymphoma (ALCL)⁴⁶ และ acute leukemia ซึ่งเรียกว่า malignant associated hemophagocytic syndrome (MAHS) โดยโรคมะเร็งที่เกิดร่วมกับ MAHS นั้น จะเกิดพร้อมกัน หรือตามหลังภาวะ HPS ก็ได้

ผู้เขียนรายงานผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 1 ปี 4 เดือน มาด้วยประวัติอาการของ HPS นำมาก่อน และให้การรักษาและประคับประคองร่วมกับยาปฏิชีวนะ อาการดีขึ้น หลังจากนั้น 1 ปี ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น acute non-lymphoblastic leukemia (M1 subtype)

รายงานผู้ป่วย

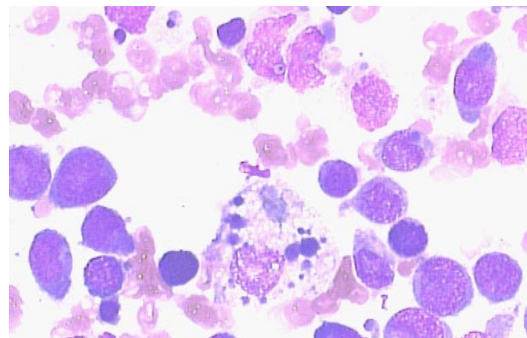
ผู้ป่วยเด็กหญิงไทย อายุ 4 เดือน มีไข้ 10 วัน น้ำมูกใน ไม้ไอ มีตุ่มหนองสีม่วงแข็ง กดไม่เจ็บ ขนาด 4-6 มิลลิเมตร กระจายทั่วไปที่หนังศีรษะ ต่อมา 2 วันก่อนมาโรงพยาบาล ไข้สูงตลอด ไอมากขึ้น หอบเหนื่อย ซึมลง มีจุดเลือดออกตามตัว จึงมาโรงพยาบาล ตรวจร่างกายพบว่า BT 40.3° C, BP 90/50 mmHg, RR 40/min, P 100/min, mildly pale, no icteric sclera; Lungs: tachypnea, subcostal retraction and bronchial breath sound ตับ คลำได้ 4 เซนติเมตร ต่ำกว่าชายโครงขวา และม้ามคลำได้ 3 เซนติเมตร ต่ำกว่าชายโครงซ้าย ตุ่มที่หนังศีรษะ เป็นลักษณะ nodules สีน้ำเงินอมม่วง และพบ petechiae hemorrhage ตามผิวหนังทั่วไป

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC : Hb 8.3 g/dL, Hct 24.1%, WBC 6,200/mm³ platelet 10,000/mm³ N 0%, L 91%, Mono 9%, reticulocyte count 1% Electrolytes : Na 137 mEq/L, K 4.5 mEq/L, Cl 107 mEq/L, HCO₃ 15 mEq/L LFT: SGOT 66 U/L, SGPT 15 U/L, AP 208 U/L, GGT 21 U/L, albumin 3.4 g/dL, globulin 2.6 g/dL, total bilirubin 0.3 mg/dL, direct bilirubin 0.1 mg/dL, LDH 4,196 U/L anti-HIV negative blood culture no growth EBV-VCA IgM negative adenovirus IgG negative stool culture for enterovirus negative Nasopharyngeal wash for adenovirus and enterovirus negative chest X-ray : patchy infiltration right perihilar area, no mediastinal nodes.

Bone marrow aspiration : hypercellularity, increase in number of histiocytes and monocytes with increase hemophagocytic activity. (รูปที่ 1) Section of clotted marrow : the marrow is replaced by numerous monocytes/histiocytes.

Some show erythrophagocytosis and hemophagocytosis. These histiocytes stain positive for CD68 (KP-1) negative for S-100, CD-30 (Ki-1), CD45 (LCA) or myeloperoxidase. Skin biopsy at scalp: abnormal dense mononuclear cell infiltrate in the dermis and subcutaneous tissue. Majority of the mononuclear cells mark positive stain with CD68 (KP-1) and one-third of them also with myeloperoxidase but they do not with CD3, CD20, CD45 or S-100, consistent with leukemic infiltration of non-lymphoid type ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น HPS ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ cefotaxime 100 mg/kg/day รวม 10 วัน ร่วมกับ ได้รับ leucocyte poor packed red cell และ platelet concentrate 1 unit อย่างละ 1 ครั้ง หลังจาก 4 วัน ไข้ลงดี ตุ่มที่ศีรษะ และผื่นตามตัวหายไป ตับม้ามยุบลง ผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาลนาน 12 วัน กลับบ้านได้ และนัดติดตามอาการ และ CBC ที่คลินิกผู้ป่วยนอกโลหิตวิทยาโดยตลอด การตรวจร่างกายทุกครั้งที่มาติดตามอาการอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผลการตรวจ CBC ดังตารางที่ 1

หนึ่งปีต่อมา ผู้ป่วยมีอาการถ่ายเหลวปนูกมก 4 วัน ต่อมาท้องโตขึ้นเรื่อยๆ ไม่มีไข้ กินไม่ได้ จึงมาโรงพยาบาล ตรวจร่างกายพบว่า BT 36.7° C ,BP 90/50mmHg, RR 24/mim, P 100/min, not pale, no icteric



รูปที่ 1 Bone marrow smear แสดง histiocyte with hemophagocytosis

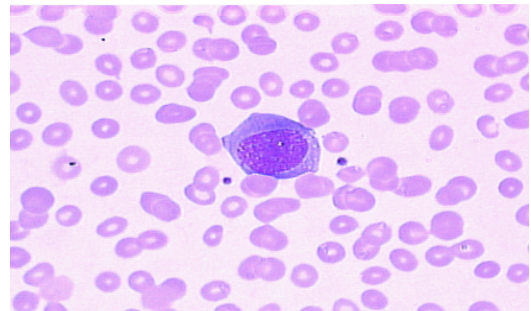
ตารางที่ 1 แสดงผลการตรวจ CBC ขณะ admit และ follow up

วันที่ตรวจ ผลเลือด	วัน admit	วัน discharge	1 เดือน	2 เดือน	6 เดือน
Hb (g/dL)/Hct (%)	8.3/24.1	10/28	11/32	11.8/34	11.7/35.2
WBC (/mm ³)	6,200	7,900	13,200	8,800	12,200
PMN (%)	0	0	25	22	27
Lymph (%)	91	97	62	71	68
Monocyte (%)	9	3	8	5	5
Others (%)	0	0	5	2	0
Platelet (/mm ³)	10,000	315,000	275,000	236,000	260,000

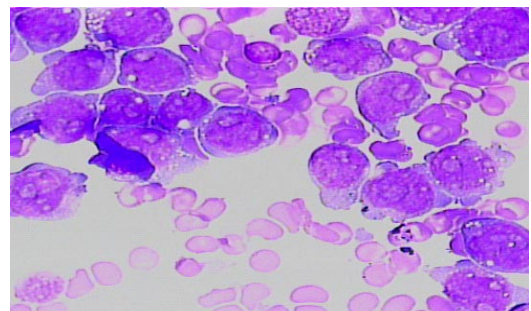
sclera, Abdomen : ill defined mass 8x8 cm., firm consistency, irregular surface, movable ตับและม้าม คล้ำไม่พบ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC : Hb 10 g/dL, Hct 29.2%, WBC19,000/mm³ platelet 98,000/mm³ N 24%, L 58%, atypical lymphocyte 5%, blast cell 10% (รูปที่ 2) reticulocyte count 1% Electrolytes: Na 140 mEq/L, K 4.6 mEq/L, Cl 106 mEq/L, HCO₃ 13 mEq/L LFT : SGOT 43 U/L, SGPT 13 U/L, AP 165 U/L, GGT 5 U/L, albumin 4.4 g/dL, globulin 2.9 g/dL, total bilirubin 0.5 mg/dL, direct bilirubin 0.3 mg/dL LDH 3,212 U/L Ca 5.4 mg/dL PO4 4.9 mg/dL BUN 9 mg/dL Cr 0.3 mg/dL Bone marrow aspiration : Hyper-cellularity, the marrow is occupied by blastic cells more than 90% (รูปที่ 3) Cytochemistry: blastic cells are positive stain for myeloperoxidase and sudan black B and negative for periodic-acid-schiff (PAS). Flow cytometry : CD13,33 (myeloid marker) positive, CD 14 (monocyte marker), CD41 (megakaryocyte marker) negative, B cell markers (CD20, CD22, CD19, CD10) negative

and T cell markers (CD7, CD2, CD5, CD3) negative จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เข้าได้กับ acute non-lymphoblastic leukemia M1 subtype ตาม FAB classification ขณะนี้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอยู่



รูปที่ 2 Peripheral blood smear แสดง blastic cell



รูปที่ 3 Bone marrow smear แสดง blastic cells in bone marrow

วิจารณ์

ผู้ป่วยเพศหญิง อายุ 4 เดือน มาด้วยไข้ ตับม้ามโต มี nodules ตามศีรษะ ร่วมกับภาวะ pancytopenia จากการตรวจไขกระดูก พบว่า มี monocyte/histiocyte เพิ่มขึ้น ร่วมกับมี hemophagocytic activity เพิ่มขึ้น เข้าได้กับ HPS ขณะนั้นจากการตรวจไขกระดูก การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจร่างกาย ยังไม่พบหลักฐานของ hematologic malignancy ใดๆ นอกจาก skin biopsy ซึ่งหลังจากการรักษาการติดเชื้อ และการให้เลือดและเกร็ดเลือด ภาวะ pancytopenia ดีขึ้น ร่วมกับ nodules ที่ศีรษะ และตับม้ามยุบลง สาเหตุของ HPS น่าจะเกิดจากการติดเชื้อที่ปอด หรือที่เรียกว่า infection associated hemophagocytic syndrome (IAHS) จากการศึกษารายงานใหญ่ พบว่าสาเหตุการติดเชื้อมาจากเชื้อไวรัส³ โดยไวรัสที่สำคัญ คือ Epstein-Barr virus (EBV) นอกจากนี้ยังเกิดจากเชื้ออื่นๆ ได้เช่น แบคทีเรีย เชื้อรา ริกเกตเซีย โปรโตซัว มัยโคพลาสมา และพยาธิ แต่มีบางรายก็ไม่สามารถหาเชื้อที่เป็นสาเหตุได้⁷ เช่นในผู้ป่วยรายนี้ การรักษา ยังไม่มีมาตรฐานที่แน่นอน ส่วนใหญ่จะใช้การรักษาที่สาเหตุของการติดเชื้อ ด้วยยาปฏิชีวนะตามเชื้อที่ตรวจพบ ร่วมกับ intravenous immunoglobulin (IVIG) และ corticosteroid และการรักษาประคับประคองโดยการให้เลือด และส่วนประกอบของเลือดเป็นครั้งคราว ในบางรายที่อาการรุนแรง ซึ่งมักเกิดจากเชื้อ EBV จำเป็นต้องใช้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ซึ่งมักเป็นยา vinblastine และ etoposide⁸⁹ ซึ่งการพยากรณ์โรค พบว่า ในเด็กอายุน้อยกว่า 3 ปี หรือพบร่วมกับโรคมะเร็ง หรือในกลุ่ม MAHS จะมีพยากรณ์โรคไม่ดี อัตราตายสูง¹⁰ ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง ร่วมกับยาปฏิชีวนะ ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น และภาวะ pancytopenia ดีขึ้นเป็นลำดับและการตรวจ CBC และการตรวจร่างกาย ในขณะที่ติดตาม

อาการในคลินิกผู้ป่วยนอกก็อยู่ในเกณฑ์ปกติ

หนึ่งปีต่อมา ผู้ป่วยมาด้วยอาการ ก้อนในท้อง ตรวจเลือดพบ pancytopenia ร่วมกับพบ blastic cell ในการตรวจ peripheral blood smear และจากการตรวจไขกระดูก cytochemistry และ flow cytometry ยืนยันการวินิจฉัย acute non-lymphoblastic leukemia (M1 subtype) พบว่า ภาวะ HPS ร่วมกับโรคมะเร็ง พบได้ทั้ง พร้อมกับภาวะ HPS หรือหลัง HPS ก็ได้ ซึ่งมะเร็งที่พบมักจะเป็น non-Hodgkin's lymphoma โดยเฉพาะชนิด anaplastic large cell lymphoma และ acute leukemia ชนิด acute lymphoblastic leukemia (ALL)^{4,6,10-11} ส่วน ANLL พบได้น้อยกว่า¹⁰ ซึ่งการวินิจฉัยมักจำเป็นต้องตรวจไขกระดูกหลายครั้งจึงจะวินิจฉัยได้¹⁰ เนื่องจากในช่วงแรก blastic cell ยังไม่สามารถตรวจพบได้ในไขกระดูก เพราะ hypocellularity จาก HPS นอกจากนั้น การศึกษา clonal proliferation และ cytogenetic จะช่วยการวินิจฉัยโรคมะเร็งที่ซ่อนเร้นอยู่ได้¹⁰ จากรายงานของ Veerakul K. และ คณะ พบว่า สามารถพบ ALL ได้ นานถึง 2-10 เดือน หลังจากการวินิจฉัย HPS ซึ่งจากรายงานของ Ningsanond V.¹¹ ก็พบ ALL หลังการวินิจฉัย HPS เช่นกัน แต่ไม่พบ ANLL เช่นที่เป็นในผู้ป่วยรายนี้

สรุป

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย HPS จำเป็นต้องมีการตรวจติดตามอาการอย่างใกล้ชิด และต่อเนื่อง ซึ่งจากการตรวจ CBC ถ้ามีความผิดปกติ เช่น pancytopenia, neutropenia, lymphocytosis จำเป็นต้องได้รับการตรวจร่างกายโดยละเอียด ร่วมกับการตรวจไขกระดูก เพื่อหาโรคมะเร็งเม็ดเลือดและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ซ่อนเร้นอยู่ เพื่อการวินิจฉัยและการรักษาอย่างทันที่

เอกสารอ้างอิง

1. Favara BE, Feller AC, Pauli M, et al. Contemporary classification of histiocyte disorders. The WHO Committee on Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:157-66.
2. Arico M, Janka G, Fischer A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International registry. FHL study group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996;10:197-203.
3. Janka G, Imashamu S, Elinder G, Schneider M, Henter JI. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:435-44.
4. Aung W, Koslosky W, Chin NW, Pincus MR. Diffuse large cell lymphoma of B-cell type associated with reactive hemophagocytosis. *Ann Clin Lab Sci* 1996; 26:433-6.
5. Blatt J, Weston B, Belhorn T, Hamric H, Maria D. Childhood non-Hodgkin lymphoma presenting as hemophagocytic syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19:45-9.
6. Wong KF, Chan JK, Ng CS, Chu YC, Lam PW, Yuen HL. Anaplastic large cell Ki-1 lymphoma involving bone marrow : Marrow findings and association with reactive hemophagocytosis. *Am J Hematol* 1991;37: 112-9.
7. Chan JKC, Ng CS, Law CK, et al. Reactive hemophagocytic syndrome. A study of 7 fetal cases. *Pathology* 1987;19:43-50.
8. Dreyer ZE, Dowell BL, Chen H, Hawkins E, McClain KL. Infection-associated hemophagocytic syndrome. Evidence for Epstein-Barr virus gene expression. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13:476-81.
9. Kikuta H, Sakiyama Y, Matsumoto S, et al. Fatal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *Blood* 1993;82:3259-64.
10. Veerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr V, et al. Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: An analysis of Etiology and Outcome. *J Med Assoc Thai* 2002;85(suppl2):S530-40.
11. Ningsanond V. Infection associated hemophagocytic syndrome. *J Med Assoc Thai* 2000;83:1141-9.

A Girl with Acute Non-lymphoblastic Leukemia Presented Initially as Hemophagocytic Syndrome

**Bunchoo Pongtanakul, Nathee Nakboonnum,
Kleesabai Sanpakit, and Gavivann Veerakul**

*Division of Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine and Siriraj Hospital,
Mahidol University*

Abstract: A 4-month-old girl presented with fever, hepatosplenomegaly, scalp nodules and pancytopenia. She was diagnosed as hemophagocytic syndrome and treated with antibiotics, packed red cell and platelet transfusion. Her signs and symptoms were resolved. Regular complete blood count and physical examination at outpatient clinic was followed. 1 year later, she presented with diarrhea and abdominal mass. CBC showed pancytopenia with blastic cells in peripheral blood smear. Bone marrow examination confirmed the diagnosis of acute non-lymphoblastic leukemia, M1 subtype. The patients who presented with hemophagocytic syndrome should be closely followed up. Hematologic malignancies may be late presentation in this group of patients.

Key Words : ● Hemophagocytic syndrome ● Hematologic malignancy

Thai J Hematol Transf Med 2003;1:59-64.