

## ภาวะไข้ และช็อคในผู้ป่วยเม็ดเลือดต่ำ และตับม้ามโต

เผด็จศรี วัฒนานุกูล\*

ชานินทร์ อินทรกำธรชัย\*

พงษ์พีระ สุวรรณกุล\*\*

พงษ์ศักดิ์ วรรณไกรโรจน์\*\*

ชูจิตร เปล่งวิทยา

พิเชษฐ สัมปทานุกูล\*\*

สุนทร ไกรสุวรรณ\*

**Watananukul P, Intracumtornchai T, Plengvidhya C, Suwangool P, Sampatanukyl P, Wannakrairot P, Krisuwan S. Fever with shock in a pancytopenic patient with hepatosplenomegaly. Chula Med J 1991 Jan; 35(1) : 53-62**

*A 22 year old male patient presented with problems of fever, jaundice and pancytopenia for 6 weeks prior to admission. Fever subsided after antibiotic treatment. Pancytopenia persisted. Bone marrow aspiration revealed increased cellularity, hemophagocytosis, increased atypical histiocyte, Ten days previous to this admission, he developed fever, myalgia, petichial hemorrhage. Hepato-splenomegaly was detected. Blood chemistry revealed random plasma glucose of 202 mg/dl with hyponatremia of 132 and normal potasssium of 4.9 mmol/litre. Initial management included intravenous ceftazidime and amikacin. He developed hypotension, confusion, high fever, tachypneic, oliguria and died within 39 hours after admission.*

*Clinical diagnosis was histiocytic medullary reticulosis. Causes of death were gram negative septic shock, multiple organ failure from the disease, and adrenal insufficiency.*

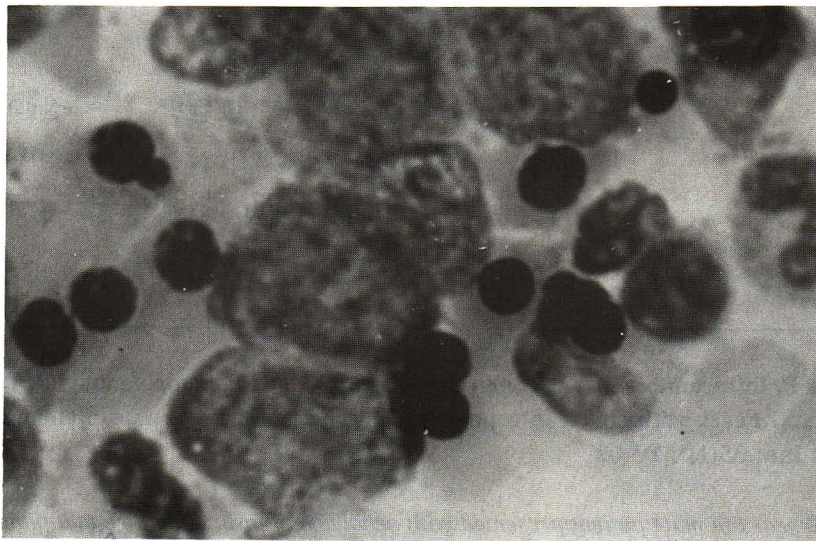
*Postomrtem diagnosis was malignant histiocytosis with involvement of liver, spleen, bone marrow, adrenal glands, pancrease, parapancreatic lymph node. Massive right adrenal hemorrhage was detected. There was no evidence of infection.*

Reprint request : Watananukul P, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

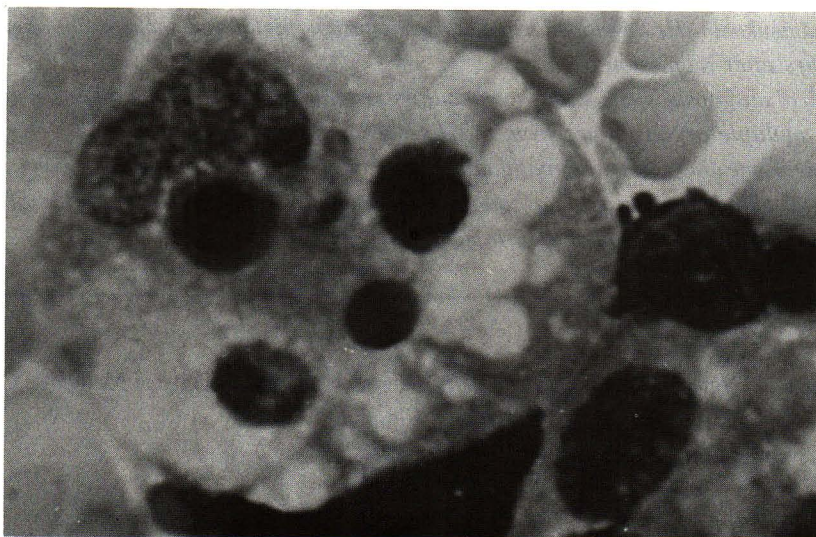
Received for publication. December 21, 1990.

ผู้ป่วยชายไทยโสด อายุ 22 ปี อาชีพรับจ้าง มาโรงพยาบาลด้วยเรื่องไข้ และตาเหลือง เมื่อ 6 สัปดาห์ ก่อนมาโรงพยาบาล รักษาที่โรงพยาบาลเอกชน ซึ่งตรวจพบว่า มี pancytopenia ได้รักษาด้วยยาปฏิชีวนะเป็นเวลา 2 สัปดาห์ เป็นผลให้ไข้ลดลง แต่ pancytopenia ไม่ได้ดีขึ้น จึงส่งตัวมาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อทำการตรวจวินิจฉัยภาวะ pancytopenia ต่อไป

3 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาลครั้งนี้ รับไว้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ครั้งแรกได้ทำ bone marrow aspiration และ biopsy พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ cellularity และ histiocyte พบ histioblast (figure 1) มี erythroid hyperplasia, megakaryocyte 2-3 ตัวต่อ low power field และพบ hemophagocytosis (figure 2) ผู้ป่วยอยู่ในโรงพยาบาล 1 สัปดาห์ ไม่มีอาการผิดปกติ



**Figure 1.** Bone marrow aspiration revealed histioblast



**Figure 2.** Bone marrow aspiration revealed hemophagocytosis

10 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้ต่ำ ๆ ปวดเมื่อยตัว 4 วันก่อนมาโรงพยาบาลมีไข้สูง หนาวสั่น คลื่นไส้ ไม่อาเจียร ปัสสาวะอุจจาระปกติ มีจุดแดง ๆ ขึ้นตามผิวหนัง ไข้สูงไม่ลดลงจึงมาโรงพยาบาล

### ประวัติอดีต

เคยรักษาซิฟิลิสเมื่อแรกเกิด ไม่พบว่ามโรคเลือดในครอบครัว

### การตรวจร่างกาย

พบว่า เป็นผู้ป่วยชายไทยรู้สึกตัวดี มีภาวะแห้งน้ำพอประมาณ มีไข้สูง 39.5° ซ ความดันโลหิต 110/80 มม.ปรอท ชีพจร 120 ครั้งต่อนาที หายใจ 24 ครั้งต่อนาที พบว่ามีซีด และจุดเลือดออกตามหลัง และแขนทั้ง 2 ข้าง ไม่มีตาเหลือง ตัวเหลือง ตับโต 5 ซม. ได้ชายโครง

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

พบว่า มี hematocrit 27.9% เม็ดเลือดขาว 3,400/ลบ.มม. ประกอบด้วย neutrophil 25% lymphocyte 75% เกร็ดเลือด 59,000/ลบ.มม. ตรวจปัสสาวะพบ albumin จำนวนเล็กน้อย ไม่พบน้ำตาลในปัสสาวะ ไม่พบเม็ดเลือดแดงหรือเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ ตรวจทางเคมีสตรอื่น พบว่า plasma glucose ขณะได้รับ 5% dextrose มีระดับ 202 มก/ดล BUN 16 มก/ดล creatinine 1.2 มก/ดล sodium 132 potassium 4.9, chloride 102, carbon dioxide 20 มิลลิโมล/ลิตร

ตรวจภาพรังสีปอดอยู่ในเกณฑ์ปกติ

### การรักษาแรกเริ่ม

ผู้รักษาผู้ป่วยวินิจฉัยว่ามีภาวะติดเชื้อ จึงให้ยา รักษาทั้งกรัมบวก และกรัมลบคือ ceftazidime 1 กรัม. เข้าเส้น ทุก 6 ชั่วโมง amikacin 400 มก.เข้าเส้นทุก 12 ชั่วโมง

### การดำเนินโรคในโรงพยาบาล

5 ชั่วโมงในโรงพยาบาล ผู้ป่วยหายใจเร็ว 36 ครั้ง/นาที มีความดันโลหิตต่ำ 80/50 มม.ปรอท แต่ยังไม่รู้สึกตัวดี ปัสสาวะเองได้

24 ชั่วโมงในโรงพยาบาลผู้ป่วยสับสน ไข้สูง 39.5°ซ ชีพจรเร็ว 130 ครั้ง/นาที หายใจหอบมากขึ้น ปัสสาวะน้อย ความดันโลหิต 100/80 มม.ปรอท การตรวจร่างกายขณะนั้นทางระบบประสาท รวมทั้งจอตาอยู่ในเกณฑ์ปกติ การรักษาได้ให้น้ำ และเกลือแร่ในรูปของ 5% dextrose/normal saline จำนวน 200 มล/ชั่วโมง ให้ออกซิเจนโดยใช้ mask with bag 10 ลิตร/นาที และให้เกร็ดเลือด 6 ยูนิท

29 ชั่วโมงในโรงพยาบาล ผู้ป่วยไม่รู้สึกตัว ความดันโลหิต 90/60 มม.ปรอท ใส่ endotracheal tube ช่วยหายใจ ให้dopamine เข้าเส้น และ furosemide 80 มิลลิกรัมเข้าเส้น ได้ตรวจ CT scan ของสมอง พบว่ามี brain edema ตรวจภาพรังสีปอดปกติ วัด central venous pressure ได้ 14.5 ซม. น้ำ prothrombin time ยาวขึ้น มีค่า 83 วินาที (ค่าควบคุม 12 วินาที) ผู้ป่วยถึงแก่กรรม 39 ชั่วโมง หลังจากรับไว้ในโรงพยาบาล

พญ.เผือดศรี : สรุปปัญหาที่สำคัญในผู้ป่วยรายนี้มี 5 ปัญหา คือ

1. ไข้
2. เม็ดเลือดต่ำทุกชนิด (pancytopenia)
3. ตับม้ามโต
4. ภาวะเลือดออกง่าย
5. ช็อค

ปัญหาที่หนึ่งคือ ไข้ มีประวัติไข้มานาน 6 สัปดาห์ คือ เมื่อ 6 สัปดาห์แรกที่ไปรักษาที่โรงพยาบาลเอกชนนั้น น่าจะเป็นภาวะติดเชื้อ เนื่องจากให้ยาปฏิชีวนะแล้วไข้ลดลง แต่จะอธิบายปัญหาเรื่อง pancytopenia, hepatosplenomegaly และ bleeding tendency ไม่ได้ เนื่องจากเมื่อไข้ลดลงแล้ว ยังมีภาวะเหล่านี้อยู่

2 อาทิตย์หลังที่มิใช่ไข้ นั้น คงไม่เกี่ยวกับไข้ครั้งแรกที่ได้ยาปฏิชีวนะแล้วดีขึ้น ไข้ครั้งนี้ได้รับการรักษาแบบภาวะติดเชื้อ แต่ผู้ป่วยไม่ดีขึ้น ช็อคและถึงแก่กรรมไป ภายใน 39 ชั่วโมง หลังจากเข้าโรงพยาบาล ซึ่งคิดว่าเข้าได้กับช็อคจากการติดเชื้อมากกว่าอย่างอื่น เพราะการดำเนินของโรคเร็วมาก ซึ่งการติดเชื้อนี้อาจเป็นผลตามมาจากภาวะ pancytopenia และเป็นผลทำให้ผู้ป่วยถึงแก่กรรม

ปัญหาที่ 2 คือ pancytopenia จากประวัติ และตรวจร่างกายทั้งหมดเข้าได้กับโรคต่าง ๆ ได้ 5 โรคคือ

ก. Acute leukemia น่าจะเป็นมากที่สุด แต่เนื่องจากการตรวจ peripheral blood และไขกระดูก ไม่มีข้อบ่งชี้ว่าเป็น คือไม่พบ blast ทั้งใน peripheral blood และไขกระดูก ในไขกระดูกของผู้ป่วยรายนี้พบว่ามี cellularity มาก พบ histiocyte จำนวนมาก และมีตัวอ่อนที่มี nucleoli บางตัวของ histiocyte นั้นมี phagocytosis โดยมีการกินเม็ดเลือดขาว เกร็ดเลือด และเม็ดเลือดแดง

ข. ไขกระดูกไม่ทำงาน คือ aplastic anemia ภาวะนี้ผู้ป่วยไม่น่าจะมีตับม้ามโต ยกเว้นว่ามีสาเหตุอื่นประกอบด้วย เช่น ภาวะ acute viral hepatitis หรือโรคทาง

อิมมูนบางอย่าง ผู้ป่วยรายนี้ ไม่น่าจะมีสาเหตุจากโรคตับที่ทำให้เกิด aplastic anemia เนื่องจากไม่มีประวัติตับอักเสบ, ขนาดของตับโตเกินไป

ค. hypersplenism ภาวะนี้ผู้ป่วยน่าจะมีประวัติโรคตับเรื้อรังมานาน หรือมีประวัติมี้ามโตมานาน ๆ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ไม่มี นอกจากนั้นผู้ป่วยที่เป็น hypersplenism จะไม่มีอาการเลือดออกมาจากภาวะ thrombocytopenia อย่างเดียว ดังนั้นสำหรับผู้ป่วยรายนี้ควรมีสาเหตุอื่นที่ทำให้มี้ามโต และทำให้มี hypersplenism เป็นผลทำให้เกิด pancytopenia

ง. ภาวะติดเชือรุนแรง เป็นผลให้เกิดภาวะ pancytopenia ซึ่งคิดว่าอาจเกิดได้ทั้งจากกรับวมวก และกรับลอบ แต่ในผู้ป่วยรายนี้ ใน 6 อาทิตย์แรก ผู้ป่วยมีไข้ และได้รับยาปฏิชีวนะแล้ว ไข้ลดลง แต่ pancytopenia ไม่ได้ดีขึ้น คงอธิบายไม่ได้ว่าการติดเชื้อเป็นสาเหตุของ pancytopenia ขณะที่มาครั้งสุดท้าย pancytopenia ยังคงเดิม ดังนั้นการติดเชื้อรุนแรงเมื่อ 6 สัปดาห์ก่อนจึงไม่น่าจะเป็นสาเหตุของ pancytopenia ควรเป็นผลตามมากกว่า คือ มีเม็ดเลือดขาวต่ำ จึงทำให้มีภาวะติดเชื้อง่ายกว่าคนปกติ

เชื้อที่ทำให้เกิด pancytopenia ได้อีกคือ วัณโรค และเชื้อรา แต่ในผู้ป่วยรายนี้มีการดำเนินโรคเร็วมากใน 6 สัปดาห์ โรควัณโรค และเชื้อรา มีการดำเนินโรคค่อยเป็นค่อยไป จึงไม่น่าใช่จากสาเหตุดังกล่าว

จ. มะเร็งของระบบ reticuloendothelial system<sup>(1-4)</sup> ทำให้เกิดอาการแบบนี้ได้แก่ lymphoma, erythroleukemia, histiocytic medullary reticulosis (HMR, หรือ malignant histiocytosis) อันดับแรก malignant lymphoma นั้น การดำเนินโรคช้ากว่านี้ ในผู้ป่วยนี้การดำเนินของโรคเร็วมาก ทำให้หนักถึงน้อยหน้อย สำหรับ erythroleukemia (acute erythremic myelosis) รายงานครั้งแรกในปี 2523 ผู้ป่วยเหล่านี้มี severe rapid progressive anemia, ไข้, ตับมี้ามโต, เลือดออกง่าย, และถึงแก่กรรมเร็ว ซึ่งเข้าได้กับผู้ป่วยรายนี้ แต่มีข้อแย้งคือ ไชกระดูกไม่บ่งชี้ว่าเป็น erythroleukemia, การศึกษาในผู้ป่วยรายนี้ไชกระดูกพบ histiocyte และ histioblast erythroleukemia ควรจะพบ erythroblast ทุกขั้นตอนทั้งในไชกระดูก และใน peripheral blood ซึ่งไม่พบในผู้ป่วยรายนี้ จึงไม่น่าหนักถึง กลุ่มสุดท้ายคือ HMR ซึ่งพบได้ทั้งในชาย และหญิงทุกอายุ แต่พบมาก 20-40 ปี พบว่ามี การเกิดโรครวดเร็ว การดำเนินโรคเร็ว มีอาการไข้ตับโต มี้ามโต มีตาเหลืองหรือไม่มีก็ได้<sup>(5,6)</sup> บางรายมาด้วย hepatic

encephalopathy<sup>(7)</sup>, นอกจากนั้นพบว่ามีต่อมน้ำเหลืองโตได้ มีภาวะ pancytopenia มีเลือดออกง่าย การดำเนินโรคเร็วมาก ระยะเวลาเป็นเดือนเท่านั้น ในผู้ป่วยรายนี้ อายุน้อย 22 ปี ระยะการดำเนินโรค 3 เดือน ตั้งแต่มีอาการจนถึงแก่กรรม ไข้เป็น ๆ หาย ๆ อาการทรุดลงตลอดเวลา ประกอบกับในไชกระดูกมี histiocyte, histioblast, hemophagocytosis ดังนั้นคิดว่า การวินิจฉัยของผู้ป่วยรายนี้น่าจะเป็น malignant histiocytosis มากที่สุด

ผู้ป่วย HMR มีตับมี้ามโต มี pancytopenic เกิดการติดเชื้อง่าย ทำให้มีไข้ ส่วนภาวะเลือดออกง่าย นอกจากเกร็ดเลือดต่ำแล้ว ยังอาจเกิดจากขบวนการของโรคเกิดขึ้นในตับมาก เป็นผลให้เกิดการสร้าง coagulation factor ต่าง ๆ น้อยลงก็ได้ โดยเฉพาะโปรทรอมบินคอมเพล็กซ์ แต่อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยรายนี้ มี prothrombin time ยาวมาก อาจเกิดจากการที่ได้รับยาปฏิชีวนะมาเป็นระยะเวลานาน เป็นผลให้มีการสร้าง coagulation factor ที่ต้องอาศัยวิตามินเคลดน้อยลงโดยเฉพาะ Factor II, VII, IX และ X

สาเหตุการตายน่าจะเกิดจากภาวะติดเชื้อมากที่สุด แต่การเพาะเชื้อไม่ขึ้น เชื้อโรคชนิด normal flora จะเข้าสู่กระแสโลหิตในผู้ป่วยที่มีภาวะ neutropenia ส่วนสาเหตุจากตัวโรคเองนั้นก็อาจทำให้ผู้ป่วยถึงแก่กรรมได้ เพราะโรค HMR จะมีไข้สูง อาการทั่ว ๆ ไปของผู้ป่วยทรุดลงไปเรื่อย ๆ

นพ.ธานินทร์ : ถ้าผู้ป่วยเป็น HMR จริง มีรายงานว่า prothrombin time ยาวได้จาก DIC<sup>(8)</sup> (disseminate intravasacular coagulation) แต่ในผู้ป่วยรายนี้ ไม่สามารถวินิจฉัย DIC ได้

นพ.พิเชฐ : การที่พบไชกระดูกมีการเพิ่มของ histiocytes และพบ hemophagocytosis ในเซลล์ histiocytes นั้น เพียงพอที่จะให้การวินิจฉัยว่าเป็น HMR ได้ไหม? เนื่องจากการรักษา HMR ให้ได้ผล ต้องรีบรักษาตั้งแต่วะยะต้น<sup>(9,10)</sup> จึงขอเรียนถามว่า ควรจะให้น้ำหนัก criteria แคไหน ในการตัดสินใจเริ่มให้ chemotherapy และ hemophagocytosis นั้น วินิจฉัยได้ไหมว่าเป็น HMR การรักษา HMR ให้ได้ผลนั้น ต้องรักษาตั้งแต่วะยะต้น การวินิจฉัยนั้น มี criteria ใด ๆ จึงจะเริ่มให้ cheotherapy ได้

พญ.เผด็จศรี : ในการที่ไขกระดูกมีการเพิ่มขึ้นของ histiocyte<sup>(11-12)</sup> นั้นพบได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ เช่น เชื้อรา, วัณโรค, เชื้อไวรัส เป็นต้น ใน HMR นั้น morphology ของเซลล์จะเป็น histioblast เป็นส่วนมาก มี nucleoli ชัดเจน แต่ในกรณีติดเชื้อ ถึงแม้มี histiocyte มากขึ้น อาจพบตัวอ่อนบ้าง แต่ไม่ใช่ blast<sup>(11)</sup> ถ้าพบ blast ไม่น่าจะคิดถึงสาเหตุจากการติดเชื้อ ในผู้ป่วยรายนี้ ไขกระดูกเข้าได้กับ HMR ประกอบกับการดำเนินโรคไม่เหมือนการติดเชื้อโดยเฉพาะเชื้อวัณโรค หรือเชื้อรา การดำเนินโรคสั้นเกินไป ในรายที่เป็นจากวัณโรค หรือเชื้อรา มีการดำเนินโรคนาน และความรุนแรงของโรคจะน้อยกว่านี้

การรักษา HMR<sup>(13)</sup> นั้น ถ้าวินิจฉัยได้ ควรจะรักษาทุกราย แต่การให้ยาต้องนึกถึงผลเสียที่จะเกิดขึ้น เช่น ในรายที่มีการติดเชื้อ หลังจากให้การรักษาอาจทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาวลดลงอีก ซึ่งทำให้เกิดผลร้ายต่อการติดเชื้อหรือไม่ ดังนั้นในการรักษาจำเป็นต้องพิจารณาทั้งผลดีผลเสียที่จะเกิดขึ้นด้วย

นพ.สังจพันธ์ : ถ้าผู้ป่วยเป็น HMR 6 อาทิตย์ก่อนมีตาเหลือง มีไข้รักษาแล้ว 2 อาทิตย์ไข้หายไป ตาเหลืองไม่มีแล้ว จะอธิบายได้อย่างไร

พญ.เผด็จศรี : เมื่อ 6 สัปดาห์ ที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลเอกชนด้วยเรื่อง ไข้, ตาเหลือง นั้น หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะแล้ว ไข้ และตาเหลืองหายไป คงจะอธิบายได้ว่าอาการไข้ และตาเหลืองขณะนั้น เกิดจากการติดเชื้อมากกว่าที่จะเกิดจาก HMR คงไม่เกี่ยวข้องกัน เพราะขนาดของตับ และม้ามยังคงเดิม

นพ.สืบสันต์ : เรียนถามอาจารย์ชูจิตร์ว่า ระดับกลูโคสในเลือด 202 mg% ผิดปกติหรือไม่

พญ.ชูจิตร์ : ตามที่จะใช้ระดับกลูโคสในเลือดขณะได้รับ intravenous glucose infusion มาเป็นข้อบ่งชี้ว่ามีภาวะ adrenal insufficiency หรือไม่นั้น ใช้เป็น ข้อบ่งชี้ไม่ได้ เพราะ

ระดับกลูโคสขณะให้ intravenous glucose infusion เป็นปกติ ถ้าระดับกลูโคสต่ำกว่า 150 มก/ดล. ขณะได้ I.V. ก็จะช่วยเป็นเครื่องบ่งชี้ว่าน่าจะมีภาวะ adrenal insufficiency ซึ่งนับเป็น indirect evidence อันหนึ่ง

Indirect evidence อื่น ๆ ที่อาจแนะแนวทางว่าผู้ป่วยมี adrenal insufficiency และอาจมีภาวะ crisis ได้ คือ ถ้าผู้ป่วยอยู่ในภาวะช็อค ระดับ hematocrit สูง ซึ่งแสดงว่ามีภาวะ hemoconcentration จากระดับ aldosterone ต่ำ ต่างกับช็อคจากสาเหตุอื่นซึ่ง hematocrit ไม่สูง

ผู้ป่วยรายนี้ ระดับ hematocrit แรกรับทำครั้งเดียวไม่สูง อาจเป็นเพราะว่าในขณะนั้นไม่ได้อยู่ในภาวะวิกฤต จึงใช้เป็นข้อบ่งชี้ว่ามีภาวะ adrenal insufficiency ไม่ได้ ถ้าจะให้ทราบแน่นอน และนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้ ต้องวัดระดับ hematocrit ตอนที่ผู้ป่วยอยู่ในภาวะช็อค คือตอนที่ความดันโลหิต 90/60 มม.ปรอท จะเป็น indirect evidence ที่แน่นอน ช่วยเป็นแนวทางในการวินิจฉัย และตัดสินใจให้การรักษาได้

Indirect evidence อีกอันหนึ่งคือ อัตราส่วนระหว่าง Na<sup>+</sup> : K<sup>+</sup> เพราะถ้าดูจากระดับ K<sup>+</sup> สูง และ Na<sup>+</sup> ต่ำไม่ชัดเจน ทำให้ตัดสินใจยาก ก็ต้องใช้อัตราส่วน Na<sup>+</sup> : K<sup>+</sup> เป็นเครื่องแนะแนว ถ้าอัตราส่วนระหว่าง Na<sup>+</sup> : K<sup>+</sup> น้อยกว่า 1 : 30 จะเป็นแนวทางช่วยชี้แนะได้ ผู้ป่วยรายนี้ อัตราส่วนระหว่าง Na<sup>+</sup> : K<sup>+</sup> = 1 : 26 นับเป็นแนวทางช่วยบ่งชี้ได้

แต่การวัดระดับ electrolytes ทำเพียงครั้งเดียวตอนแรกรับ จึงไม่สามารถบอกได้ว่าขณะที่ผู้ป่วยอยู่ในภาวะช็อค ระดับ K<sup>+</sup> และ Na<sup>+</sup> เปลี่ยนแปลงไปเล็กน้อยเพียงใด K<sup>+</sup> อาจสูง Na<sup>+</sup> ต่ำมากจนไม่ต้องใช้อัตราส่วนของ Na<sup>+</sup> : K<sup>+</sup> ก็คงจะมีอัตราส่วนต่ำลงมากจนชัดเจน

ดังนั้นในผู้ป่วย HMR จะต้องนึกถึงภาวะ adrenal insufficiency ซึ่งเกิดจาก adrenal hemorrhage จนเกิดภาวะ crisis ผู้ป่วยจะถึงแก่กรรมได้ ถ้าให้การบำบัดรักษาไม่ทันท่วงที

**นพ.กัมมันต์ :** การซึมจากผู้ป่วยรายนี้ เป็นสาเหตุจากข้อคิด การทำ CT scan คงทำเนื่องจาก ผู้ป่วย มีภาวะเลือดออกง่าย เพื่อที่จะพิสูจน์ว่ามีเลือดออกในสมองหรือไม่ แต่ถึงจะมีเลือดออกในสมองจะไม่เปลี่ยนแปลงการรักษา ตัวแทนนิสิตแพทย์ปีที่ 5 การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น HMR สาเหตุการตายจากการติดเชื้อ หรือ multiple organ failure จาก HMR

**นพ.สุนทร :**

(ตัวแทนแพทย์ประจำบ้านอายุรกรรมปีที่ 3)

ปัญหาผู้ป่วยคือ pancytopenia มี hypercellular marrow, ไข้ และการดำเนินโรคทรุดอย่างรวดเร็ว การที่มี hypercellular marrow ทำให้ตัดโรคที่จะเป็นไปได้ออกไปได้หลายกลุ่ม การวินิจฉัยเป็น HMR เนื่องจากไข้ไขกระดูกมี hemophagocytosis ร่วมกับ histiocyte เพิ่มมากขึ้น ต้องแยก 2 อย่างคือ malignant histiocytosis กับ reactive histiocytosis ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อ การวินิจฉัยโรคคุณลักษณะของ histiocyte ว่ามี immature cell หรือไม่<sup>(14)</sup> ถ้ามี เช่นในผู้ป่วยรายนี้ ควรเป็น malignant histiocytosis

สาเหตุการตายเกิดจากการติดเชื้อกรั่มลบ เนื่องจากมีระดับ neutrophil ต่ำกว่า 100 หรือเกิดจาก multiple organ failure หรือ adrenal hemorrhage

**นพ.พิเชฐ :** ในการวินิจฉัย HMR บางสถาบันยึดถือว่าการพบ hemophagocytosis เป็น criteria สำคัญในการวินิจฉัย ความจริงแล้ว โรคนี้จะพบ histiocytes ระยะต่าง ๆ ตั้งแต่ mature ถึง immature<sup>(15)</sup> hemophagocytosis เป็นเพียงเหตุการณ์หนึ่งที่พบได้ และจะต้องแยกจากกลุ่ม benign reactive histiocytosis<sup>(16)</sup> ที่สำคัญได้แก่ สาเหตุจากการ

ติดเชื้อไวรัส ที่เรียกว่า virus-associated hemophagocytic syndrome ซึ่งโรคเหล่านี้ histiocytes จะเป็น benign-looking การวินิจฉัย HMR จึงจำเป็นต้องพยายามหา atypical form ของ histiocyte ซึ่งเมื่อพบ จึงจะมั่นใจได้ว่าเป็น malignant lesion แต่อาจมีปัญหาต้องพิจารณาว่า atypical cell นั้นเป็น histiocytic cell จริง ซึ่งการตรวจทาง immunocytochemistry อาจช่วยยืนยันธรรมชาติของเซลล์ได้<sup>(9,16)</sup> สำหรับผู้ป่วยรายนี้พบ histioblasts ซึ่งคือ immature form ของ histiocytes ผมคิดว่าให้วินิจฉัยเป็น HMR ได้ และน่าจะเริ่มรักษาทาง chemotherapy ตั้งแต่ต้น ถ้าในกรณีมีการติดเชื้อร่วมด้วย เป็นไปได้ไหมว่าจะรักษาควบคู่ไปทั้งสองอย่าง ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ไม่ทราบว่ามีผู้ป่วย HMR ติดตามการรักษาที่หน่วยโลหิตวิทยาหรือไม่ และมีผู้ป่วยรักษาอย่างได้ผลบ้างไหม

**นพ.ธานี :** การวินิจฉัย HMR นั้นไม่ง่ายเสมอไป การพบ histiocyte ในไขกระดูก ส่วนใหญ่เกิดจาก reactive hyperplasia ปัญหาที่ไม่ได้ให้การรักษาโดยใช้ chemotherapy เมื่อ 2 สัปดาห์ ก่อนมาโรงพยาบาลในผู้ป่วยรายนี้เนื่องจากไม่สามารถวินิจฉัยในตอนนั้นได้เพราะไม่พบมี histioblast เด่นชัด ถ้าวินิจฉัยได้น่าจะให้ chemotherapy ไปตั้งแต่ตอนนั้นแล้ว ส่วนปัญหาผู้ป่วย HMR ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีรอดชีวิตหรือไม่นั้น แต่ก่อนเข้าใจว่าใน HMR ผู้ป่วยจะมาด้วย pancytopenia ตัวเหลือง และตายเร็ว แต่ต่อมาพบว่าผู้ป่วยมากขึ้น พบว่ามี variant มาก บางรายมาด้วยอาการเหมือน lymphoma บางครั้งมาด้วยก้อนเฉพาะที่การรักษาในผู้ป่วยเหล่านี้ตอบสนองต่อการรักษาดีพอสมควร ยกเว้นในผู้ป่วยที่มาด้วยไข้สูง ตาเหลือง จะเสียชีวิตเร็วที่ติดตามผู้ป่วยมา มีรอดชีวิตมาได้ถึง 4-5 ปี การวินิจฉัยที่พลาดไปในผู้ป่วยรายนี้ ในตอนแรก เป็นบทเรียนให้ละเอียดละอ



มากขึ้น ในรายที่สงสัยมากและไขกระดูก  
วินิจฉัยไม่ได้ การทำ liver biopsy จะช่วย  
ในการวินิจฉัย

พญ.เมื่อดศรี : การทำ liver biopsy นั้น ทำไม่ได้เสมอไป  
เนื่องจากเกร็ดเลือดดำ การวินิจฉัย HMR  
นั้น แต่ก่อนปี พ.ศ. 2510 เชื่อว่าเป็น  
ผลการวินิจฉัยแบบ post mortem แต่ใน  
ปัจจุบันเอาให้การวินิจฉัยได้เร็วขึ้น ส่วนมาก  
แล้วจะทราบก่อนผู้ป่วยถึงแก่กรรม

นพ.พงษ์ศักดิ์ : การทำ liver biopsy นั้น จะพบ malignant  
histiocytes ใน sinusoid มากมาย แต่ละตัวจะ  
มีลักษณะ morphology กล่ากึ่งระหว่าง  
benign และ malignant การใช้ marker  
จะไม่ช่วยแยก(17-18) การวินิจฉัยขึ้นกับ  
morphology ของเซลล์เท่านั้น เมื่อให้  
chemotherapy ไปแล้วมาตรวจติดตาม  
ลักษณะของเซลล์ จะยิ่งยากมากขึ้น เพราะ  
เซลล์ปกติจะเปลี่ยนไปด้วย การวินิจฉัยจะ  
ยากขึ้น

นพ.พงษ์พีระ : การตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อตับ ซึ่ง  
คงจะเป็นในวันที่ผู้ป่วยถึงแก่กรรม พบว่ามี  
การคั่งของเม็ดเลือดแดงใน sinusoids โดย  
ทั่วไป นอกจากนี้ยังพบมี mononuclear cell  
ที่มีนิวเคลียสผิดปกติเรียกว่าเป็น atypical  
histiocytes ซึ่งแตกต่างจาก Kupffer cell  
ที่พบได้ในตับปกติ ลักษณะที่มีการกระจาย  
ของ atypical histiocyte ใน sinusoids นี้ใช้  
แยกโรคนี้จาก lymphoma ซึ่งเซลล์มัก  
รวมกันเป็นกลุ่มก้อน จากการตรวจชิ้น  
เนื้อตับนี้ทำให้นักถึง โรค malignant  
histiocytosis มากที่สุด แต่ไม่แน่นอน  
ถึง 100%

ชิ้นเนื้อต่อไปที่ได้ทำการตรวจก่อนผู้ป่วย  
ถึงแก่กรรมได้แก่ ไขกระดูก พบว่ามี  
hypercellularity ร่วมกับ erythroid hyper-  
plasia และมี histiocyte กระจายอยู่ทั่วไป  
แต่ไม่สามารถบอกได้ว่าเป็น malignant  
histiocyte หรือไม่มีรายงานว่าพยาธิสภาพ  
ในตับช่วยในการวินิจฉัยโรค malignant

histiocytosis ได้มากกว่าไขกระดูก ซึ่ง  
อาจเนื่องจากเทคนิคการเตรียมสไลด์จาก  
ไขกระดูก และการอ่านผลไขกระดูก ทำได้  
ยากกว่าในตับ(19) จำนวน megakaryocyte  
ไม่ลดลง

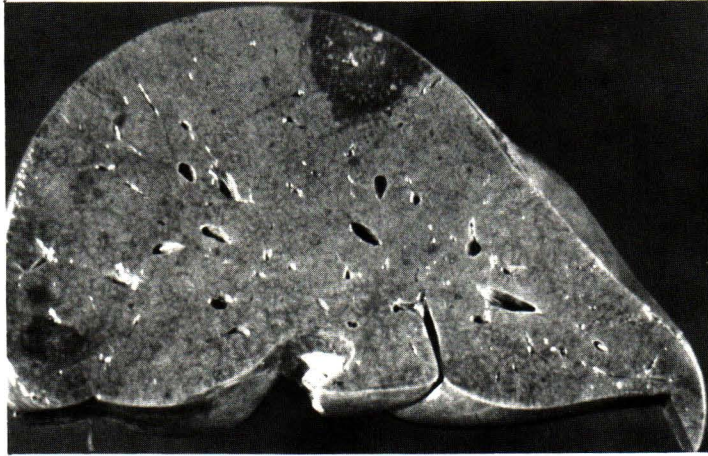
การตรวจไขกระดูกหลังผู้ป่วยเสียชีวิต  
แล้ว มีจำนวนเซลล์ลดลงมาก และตรวจ  
พบ atypical histiocytes อยู่จำนวนเล็กน้อย  
พยาธิสภาพสำคัญ ๆ ที่พบจากการตรวจ  
ศพในผู้ป่วยรายนี้ มีดังนี้

ผิวหนัง : พบมี petechiae กระจายอยู่ทั่วไป ซึ่งเข้า  
ได้กับภาวะเกร็ดเลือดต่ำ

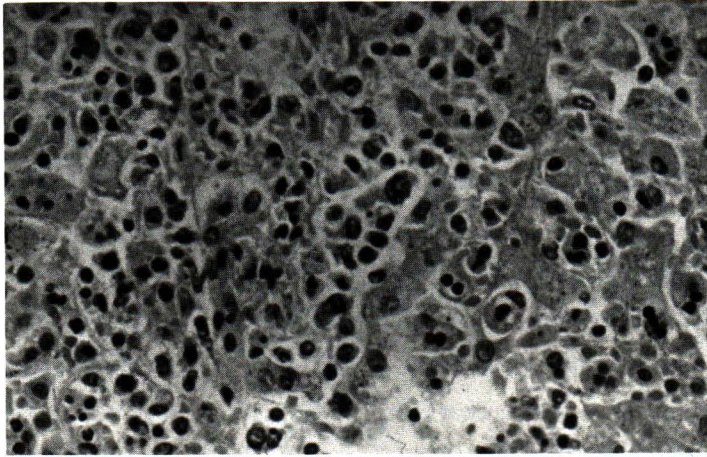
หัวใจ : พบมี epicardial hemorrhage ในกล้ามเนื้อ  
หัวใจไม่ปรากฏ atypical histiocytes ซึ่ง  
บางรายอาจปรากฏได้

ตับ : หนัก 2000 กรัม ซึ่งหนักกว่าปกติ (ตับปกติ  
หนัก 1000-1500 กรัม) มีลักษณะโต  
ทั่ว ๆ ไปมีการคั่งเลือดทั่วไป และมีสี  
เหลืองอ่อน ลักษณะเช่นนี้พบได้ใน malig-  
nant histiocytosis หรือ leukemia แต่ไม่ใช่  
lymphoma ซึ่งมักปรากฏเป็นกลุ่มก้อนของ  
เซลล์มีเรื้องขนาดต่าง ๆ กัน นอกจากนี้ยัง  
พบอินฟาร์ก มีลักษณะเป็นรูปสามเหลี่ยม  
และมีเลือดออก (hemorrhagic infarct)  
กระจายอยู่ทั่วไป (Fig,3) อินฟาร์กนี้อาจ  
เกิดจากเซลล์มีเรื้องที่แทรกแซงหลอดเลือด  
และทำให้เกิดภาวะขาดเลือดขึ้น

จุลพยาธิของตับปรากฏ atypical cells  
กระจายอยู่ใน sinusoids และ portal tracts  
เซลล์เหล่านี้มี nucleus ใหญ่ผิดปกติ และมี  
การกลืนกินเม็ดเลือดแดง และเม็ดเลือดขาว  
ด้วย จึงสามารถวินิจฉัยได้ว่าเป็น malignant  
histiocytosis (Fig,4) นอกจากนี้การย้อม  
immunoperoxidase เพื่อหา marker ของ  
histiocyte โดยใช้  $\alpha$  1-antitrypsin และ  
lysozyme ยังให้ผลบวกอีกด้วย จึงช่วย  
ยืนยันการวินิจฉัยโรคนี้เช่นเดียวกับรายงาน  
อื่น ๆ (9,20)



**Figure 3.** Liver, showing diffuse enlargement with scattered foci of hemorrhagic infarct



**Figure 4.** Showing diffuse infiltration of atypical histiocytes in the sinusoids of the liver. Phagocytosis of red blood cells and mononuclear cells is also present in the histiocytes. H & E x 400.



**Figure 5.** Showing diffuse enlargement of spleen with multiple hemorrhagic infarcted areas.

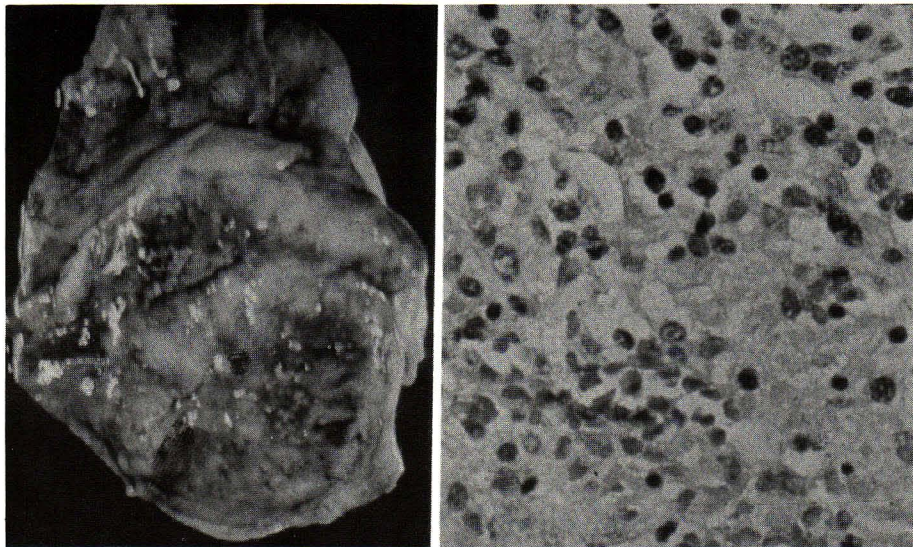


ม้าม : หนัก 380 กรัม ซึ่งหนักเป็น 2 เท่าของปกติ พบว่ามี hemorrhagic infarct กระจายอยู่ทั่วไป (Fig,5) ลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์ พบว่ามี malignant histocyte ปรากฏใน red pulps อยู่ทั่วไป

ไต : ลักษณะบวมทั้งสองข้าง และมีน้ำหนักมากกว่าปกติเล็กน้อย

ต่อมหมวกไต : ทั้งสองข้างมีขนาดใหญ่กว่าปกติ โดยเฉพาะข้างขวาซึ่งมีเลือดออกมาก และปรากฏ

เป็นก้อนเนื้องอกอยู่ด้วย (Fig.6-Left) การตรวจทางกล้องจุลทรรศน์พบว่ามี malignant histocyte แทรกแซงอยู่ทั่วไป (Fig 6-right) พยาธิสภาพของการแทรกแซงของเซลล์มะเร็งร่วมกับภาวะเลือดออกมาในข้างขวาทำให้ในต่อมหมวกไตทั้ง 2 ข้าง เกิดภาวะ adrenal cortical insufficiency ซึ่งทำให้ช็อคได้ จากการตรวจศพไม่ปรากฏหลักฐานการติดเชื้อใน อวัยวะใด ๆ เลย



**Figure 6.** (Left) Showing tumor mass with foci of hemorrhage in the right adrenal gland. Diffuse infiltration of atypical histiocytes is also seen in the red pulps

ต่อมน้ำเหลือง : parapancreatic และ mesenteric area โตกว่าปกติเล็กน้อย และปรากฏ malignant histocyte แทรกแซงอยู่ด้วย

สรุปแล้วผู้ป่วยรายนี้เป็นโรค malignant histiocytosis ซึ่งพบได้หลายอวัยวะผลการตรวจศพที่สำคัญมีดังนี้

- Malignant histiocytosis involving bone marrow, liver, spleen, adrenals and parapancreatic lymph nodes.
- Hemorrhagic infarcts of liver, spleen.
- Acute pulmonary edema and congestion.
- Brain edema.
- Acute superficial ulcers of stomach.

## อ้างอิง

1. Lampert IA, Catovsky D, Bergier N. Malignant histiocytosis : a clinico-pathological study of 12 cases. *Br J Hematol* 1978 Sep; 40(1) : 65-77
2. Robert M, Friedman, Neal H, Steigbigel. Histiocy. Medullary Reticulosis. *Am J Med* 1965 Jan; 38(1) : 130-3
3. Watananukul P, Suwangool P. A very unusual appearing of histiocytic medullary reticulosis. *Arch Intern Med* 1980 Apr; 140(4) : 584
4. Benz - Lemoine E, Brizard A, Huret JL, Babin P, Guilhot F, Couet D, Tanzer J. malignant histiocytosis : a specifict (2;5) (p 23; p 35) translocation? Reveiw of the literature. *Blood* 1988 Sep; 72(3) : 1045-7
5. Scott RB, Robb-Smith AH. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 1939 Jul 22; 2 : 194-8
6. Greenberg E, Cohen DM, Pease GL, Hyle RA : Histiocytic medullary reticulosis. *Proc Mayo Clin* 1962 May; 39 : 271-83
7. Warnke RA, Kim H, Dorfman RF. Malignant histiocytosis (histiocytic medullary reticulosis). I. A clinico-pathological study of 29 cases. *Cancer* 1975 Jan; 35(1) : 215-30
8. Haubenstock A, Base W, Bettelheim P, Hinterberger W, Pavelka M, Thale : R E, Radaszkiewicz T, Neumann E, Schnedl W, Majdic O. Malignant histiocytosis with unusual features. *Cancer* 1984 Apr; 53(7) : 1574-8
9. Ducatman BS, Wick MR, Morgan TW, Banks PM, Pierre RV. Malignant histiocytosis : a clinical, histoilogic and immunohistochemical study of 20 cases. *Hum Pathol* 1984 Apr; 15(4) 368-7
10. Zucker JM, Caillaux JM, Vanel D, Gerard-marchant R. Malignant histiocytosis in childhood : clinical study and therapeutic results in 22 cases. *Cancer* 1980 Jun; 45(11) : 2821-9
11. Risdall RJ, Brunning RD, Hernandez JI, Gordon DH. Bacteria - associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1984 Dec; 54(2) : 2968-72
12. Weintraub M, Siegman - Igra Y, Josiphov J, Rahmani R, Liron M. Histiocytic hemophagocytosis in miliary tuberculosis. *Arch Intern Med* 1984 Oct; 144(10) : 2055-6
13. Tseug A Jr., Coleman CN, Cox RS, Colby TV, Turner Rr, Horning SJ, Roseng SA. The treatment of malignant histiocytosis in adults. *Blood* 1984 Jul; 64(1) : 48-53
14. Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic Histiocytosis. *Medicine* 1988 Nov; 67(6) : 369-8
15. Rywlin AM. Maligant histiocytosis. In : Kissane JM, ed. *Anderson's Pathology*. St Louis : Mosby, 1985. 1265-8
16. Wittels B. Histiocyte proliferative disease. In : Bennington LJ, ed. *Surgical Pathology of Bone Marrow : Core Biopsy Diagnosis*. Philadelphia : W.B. Saunders, 1985. 98-105
17. Mason DY, Taylor CR. The distribution of muramidase (lysozyme) in human tissues. *J Clin Pathol* 1975 Feb; 28(2) : 124-32
18. Roholl PJM, Kleyne J, Pijpers HW, Van Unnik JAM. Comparative immunohistochemical investigations of markers for malignant histiocytes. *Hum Pathol* 1985 Aug; 16(8) : 763-71
19. Serck-Hanssen A, Purchit GP. Histiocytic medullary reticulosis - A report of 14 cases from Uganda. *Br J Cancer* 1968 Sep; 22(3) : 506-15
20. Colby TV, LaBrequé DR. Lymphoreticular malignancy presenting as fulminant hepatic disease. *Gastroenterology* 1982 Feb; 82(2) : 339-45