อภิปรายคลีนิคร่วมพยาธิ

ไข้ ตัวเหลือง ตาเหลือง ซีด และ เลือดออกง่าย

เผือดศรี วัฒนานุกูล*
พงษ์พีระ สุวรรณกุล**

(ศักดิ์ชัย ลิ้มทองกุล....รวบรวมและเรียบเรียง)

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 22 ปี อาชีพทำไร่อ้อย บ้านอยู่ จ. กำแพงเพชร

CC. ไข้และตัวเหลืองตาเหลืองมานาน 2 สัปดาห์

PI. –ผู้ป่วยสบายดีตลอด จนกระทั่ง 3 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้ตลอดวัน เกือบทุกวัน ไม่หนาวสั่น

–2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล เริ่มมีตัวเหลืองและตาเหลือง ท้องอืด เบื่ออาหาร อาเจียน ปัสสาวะมีสีเข้มขึ้น อุจจาระสีปกติ ผู้ป่วยได้ไปรักษาที่คลีนิค 2 ครั้ง ได้ยามารับประทานไม่ดีขึ้น และซื้อยาชุดตามร้านมารับประทานเองอีก 4–5 ชุด

–3 วันก่อนมาโรงพยาบาล ไข้สูงมากขึ้น ญาติจึงแนะนำมาโรงพยาบาล

SR. ไม่ดื่มเหล้า ไม่สูบบุหรี่

PE. PP 110/70 mmHo, PR 130/min,PR 28/min, PT 39°c.

Thai male patient, looked acutely ill and toxic. slightly tachypnic dehydrated. He had cood conseious, moderate jaundice and icteric

---

* ภาควิชาอายุรศาสตร์
** ภาควิชาพยาธิวิทยา

sclera there are palpable posterior cervical lymph node 2-3 nodes on side, each of 1 cm in diameter,

Chest and heart were within normal limit

Abdomen slightly distended

-liver 4 FB below RCM, blunt edge, rubbery smooth surface, tender

-spleen 2 cm below LCM. tender

-minimal ascites is probprable

Rectal Exm. Normal exam with dark brown feces.

ผลการตรวจทางหลังปฏิบัติการเบื้องต้น

CBC	15 ก.ย. 21	18 ก.ย. 21	19 ก.ย. 21	20 ก.ย. 21.
Hct	30%	21%	28%	31%
WBC/CU MM	1950	250	50	350
P	25%			
L	75%			
Platelets	adeguate	2,000	4,000	6,000

Malaria not found

Normochromic nomocytic Rbc

การตรวจปัสสาวะ Wbc 5-10/HD, bact 4^{+}

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม

BUN 40 mg%, FBS 77 mg%, Na 120 mEg/L, K 3.3 mEg/L, HCO_3^- 21.5 mEg/L Liver function test :- TB-DB 16/6.7, TT 14.5, SGOT/PT 490/110, AP 219 LU, alb/glob 2.35/2.80 Hemoculture-ตรวจสามครั้ง-no growth, HAA, feto protein and heterophile antibody-all neg.

1st bone marrow aspiration 18 September 21 shows Moderately increase cellularily, megakaryocytes normal moderate erythroid hyperplasia with mild megaloblastic change moderate plasmacytosis and increased basophils & macrophage. Mark decrease in myeloid series

2nd bone marrow aspiration 19 September 21 shows Moderately increased cellularity. Moderate erythroid hyperplasia with megaloblastic change. Megakaryocytes decreased as compare to previous bone marrow aspiration.

Mark decrease in myeloid series. Coagulogram (after fresh frozen plasma transfusion 2 units)

Clotting time 19

PTT 73.4"/41.3"

PT 16.8"/12.5"

TT 15.3"/6.9"

Plasma protamine paracoagulation test–ve

Euglobulin lysis time 120

fibrinogen ± 20 mg% (200–400 mg%)

V 39%	(70–120%)
VII 110%	(70–120%)
VIII 127%	(70–120%)
IX 31%	(70–120%)

Chest x-ray ปกติ

การดำเนินโรค และการรักษา

แรกรับได้ให้การรักษาด้วย Ampicillin 500 mg I.V. $\bar{g}$ 6 hrs. และ I.V. fluid 2 วัน ต่อมาได้เปลี่ยนเป็น PGS 2 ล้านยูนิท I.V. $\bar{q}$ 2 hrs. และ Gentamycin 80 mg I.V. $\bar{q}$ 8 hrs. เพราะคนไข้ toxic มาก

วันที่ 3 หลัง admit คนไข้มีอาการแสดง ของ hepatic failure คือซึมลง, flapping tremor +ve, มี ascites, ขาบวมเล็กน้อย จึงได้ให้ neomycin 1 gm ทุก 6 ชม. และ NSE คนไข้ถ่ายดำตลอดเวลา ได้ให้ fresh frozen plasma 2 units และ fresh whole blood 1200 ml.

วันที่ 5 หลังจาก admit ได้ให้ diadreson F 25 mg I.V. q 6 hrs. FFP 4 units และ FWR 1200 ml. ตอนกลางคืนคนไข้เกิด acute pul edema ได้ให้ lasix 2 amp. I.V., Cedilanid 0.4 mg

วันที่ 6 หลัง admit Liver เล็กลงจาก 4 FB⟶3 FB มีเลือดออกทางปาก และถ่ายดำตลอดเวลา มี purpura & petechial hemorrhage ตามตัว, เลือดซึมออกตามรูเข็มเจาะเลือด ผู้ป่วยซึมลงเรื่อย ๆ และถึงแก่กรรมในวันรุ่งขึ้น

อภิปราย

พ. เผือดศรี

สรุปผู้ป่วยรายนี้เป็นชาวไทย อายุ 22 ปี ปกติเป็นคนแข็งแรงดี มาโรงพยาบาลด้วยเรื่องเป็นไข้มา 3 สัปดาห์ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน และตาเหลืองมา 2 สัปดาห์ ได้ไปซื้อยาชุดมารับทานเอง 4–5 ชุด อาการต่าง ๆ ไม่ดีขึ้นเลย ไข้สูงมาก ญาติจึงพามาโรงพยาบาล ตรวจร่างกายแรกรับพบว่าผู้ป่วยมีอาการทั่วไปหนัก ตาเหลือง ผิวหนังแห้ง พูดจารู้เรื่องดี มีต่อมน้ำเหลืองที่คอโตขนาด 1 ซ.ม. 2–3 ต่อม ตับโต 4 FB กดเจ็บ ม้ามโต 2 FB กดเจ็บเช่นเดียวกัน พร้อมกับตรวจพบว่ามีน้ำในช่องท้องเล็กน้อย ขณะที่อยู่โรงพยาบาลตอนแรกได้รับการรักษาโดยยาปฏิชีวนะ และ supportive ยาที่ได้คือ Ampicilline ใน 2 วันแรกต่อมาเปลี่ยนเป็น Pen. G และ gentamycin ไข้ไม่ลดลงเลย หลังจากอยู่โรงพยาบาลได้ 3 วัน ผู้ป่วยเริ่มซึมลง พูดจาไม่ค่อยรู้เรื่อง ถ่ายอุจจาระดำ พร้อมกับตรวจพบว่ามี flapping tremor จึงเพิ่มการรักษาแบบ Hepatic failure 2 วัน ต่อมาอาการต่าง ๆ กลับเลวลงมีเลือดออกทั่ว ๆ ไปคือออกตามจมูก ปาก ถ่ายอุจจาระดำ petichii, purpura ตามผิวหนัง และมีเลือดซึมออกมาตลอดเวลาตามรอยรูเข็มที่เจาะเลือดและฉีดยา ได้ให้ Diadrneson F เพิ่มอีกอย่างหนึ่ง วันที่ 6 หลังจากผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาล ขนาดของตับซึ่งตอนแรกจับคลำได้ 4 FB เล็กลงเหลือ 2 FB แต่ทั่ว ๆ ไปอาการเลวลงและถึงแก่กรรมวันที่ 7 ของการอยู่โรงพยาบาล

สรุปปัญหาที่สำคัญในผู้ป่วย รายนี้ที่สำคัญมีอยู่ 5 ประการด้วยกัน คือ

1. ไข้
2. Jaundice

3. Bleeding tendency

4. Hepatosplenomegaly และ lymphadenopathy

5. Pancytopenia

สำหรับ 3 ปัญหาแรกอาจเป็นผลที่เกิดจากปัญหาที่ 4 และที่ 5 ก็ได้ ดังนั้นเพื่อความสะดวกในการ discuss จึงขอ differential ปัญหาที่ 4 และ 5 ก่อนว่าเป็นโรคอะไรได้บ้าง จะมีความเกี่ยวข้องกันเองได้อย่างไรหรือไม่ และสุดท้ายเป็นผลที่ทำให้เกิดไข้ เหลือง และเลือดออกได้อย่างไร

Differential diagnosis ของ Pancytopenia ในรายนี้คิดว่าที่สำคัญอาจเกิดขึ้นได้จาก 5 ประการคือ Acute leukemia, severe infection, Bone marrow failure, Hypersplenism และ Drug indueed pancytopnia ส่วนโรคที่จะทำให้เกิด Hepatosplenomegaly และ lymphadenopathy ในรายนี้ที่คิดว่าจะเป็นไปได้อยู่ 4 อย่างคือ Acute leukhemia, severe iufection, primary liver disease และสุดท้ายคือผู้ป่วยมี primary hematological diseases ซึ่งได้แก่ Thalassemia, lymphoma,erythro leukemia หรือ H.M.R. ก็ได้

ทีนี้จะขอพูดแยกออกทีละอย่าง โดยตั้งต้นจาก

1. Acute leukemia ตามอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยรายนี้แล้วเหมือนมากทีเดียวที่จะเป็น Acute leukemia คือผู้ป่วยมีไข้ เลือดออกง่าย ต่อมน้ำเหลือง–ตับและม้ามโต และอาการที่ตรวจไปอาการหนักมาก แต่หลังจากการตรวจดูเลือดและไขกระดูกแล้วไม่พบ Blasts เลย ดังนั้น Acute leukemia คงไม่ใช่แน่ในรายนี้

2. Severe infection สำหรับเรื่องที่จะทำให้เกิด pancytopenia นั้นเป็นได้ทั้ง gram + ve และ gram–ve Bacteria, virus รวมทั้ง TB และ fungus infection ด้วยสำหรับ TB และ fungus infection ในรายนี้คงไม่เหมือนเพราะผู้ป่วยเป็นไปอย่างเฉียบพลัน และรวดเร็วและตายภายในเวลาอันสั้นมาก ซึ่ง TB และ fungus นั้นการดำเนินของโรคควรจะช้ากว่านี้มาก

ส่วน Bacteria และ Virus นั้น อาจเป็นไปได้ทั้งสองอย่าง คือทั้งสองสามารถทำให้ผู้ป่วยมีอาการหนักและตายเร็วเหมือนในรายนี้ แต่ผลของ Blood cultrne 3 ครั้ง ไม่ขึ้นเชื้ออะไรเลยและจากการตรวจร่างกายไม่พบ primany source of infection แน่นอนอาจจะ exclude

Bacterial infection ไปไม่ได้ 100% แต่ก็ทำให้คิดถึงน้อยลงไปหน่อย ถ้าลองเอา LFT มาช่วยแยกว่าจะเป็น Bacteria หรือ virus พบว่ามี total bilirubin 16.0 mg%, SGOT 490 u; SGPT 110 u, AP 219 I.U และ prothrombin time 16.8 seconds ซึ่งคิดว่าเป็น Hepatocellular disease ก็ได้ แต่ AP สูงมากไปหน่อย ซึ่งอาจพบได้ในรายที่เป็น multiple abscess หรือ cholestatic phase ของ acute viral hepatitis แต่ LFT ถ้า typical แล้วใน viral hepatitis ควรมี SGPT สูงกว่า SGOT ถ้าดูตาม clinical คือผู้ป่วยมีไข้ ตัวเหลือง ตาเหลือง พร้อมกับมีอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียนอย่างมาก รวมกัน 6 วัน หลังอยู่โรงพยาบาลขนาดของตับเล็กลง ซึ่งเข้ากันได้อย่างมากที่เดียวกับในรายที่เป็น fulminating viral hepatitis หรือ Acute yellow atrophy ซึ่งอันนี้ไม่ค่อยพบใน Bacterial infection ของตับ เพราะถ้าเป็น Bacterial infection ของตับแล้วหลังจากให้ antibiotics ทำให้ตับเล็กลง infection หรือ abscess ต้องดีขึ้นด้วย แต่รายนี้ไข้ไม่ลดลงเลยและอาการต่าง ๆ กลับเลวลง

สำหรับ Splenomegaly ก็อาจทนได้ประมาณ 20% ของ viral hepatitis และ minimal ascites ก็เช่นเดียวกับพบน้อยมากที่เดียวใน acute viral hepatitis แต่ก็สามารถพบได้ใน Fulminanting case

ผลเลือดอีกอย่างหนึ่งซึ่งจะช่วยเราได้ในการแยกว่า severe infection ในรายนี้เป็น Bacteria หรือ virus กันแน่คือ coagulogram พบว่ามี prolonged ทั้ง 3 stages โดยเฉพาะ fibrinogen ต่ำมากเพียง 20 mg% รวมทั้ง facter V, IX และ platelet ก็ต่ำด้วย

ความผิดปกติของ coagulogrom นี้ แน่นอนไม่ได้เกิดจาก primany fibrinolysis เพราะ Euglobulin lysis time อยู่ในเกณฑ์ปกติ จะเป็น DIC ได้หรือไม่นั้นก็บอกยาก เพราะไม่พบความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงแบบ Burr's cell or Fragmented cells และ Fibrin degradation product ก็ negative ประกอบกับว่าใน DIC ส่วนมาก factor ที่พบว่าต่ำเสมอ ๆ คือ platelet, fibrinogen, factor V+factor VIII แต่ในรายนี้ทั้งๆที่ platelet, fibrinogen และ factor V ต่ำมาก แต่ factor VIII ปกติกลับมี factor IX ต่ำ เหตุผลทั้งหมดดังที่กล่าวแล้ว abnormal coagulogram ก็ไม่น่าจะเกิดจาก DIC คิดว่าเข้ากับการสร้างน้อยกว่าปกติมากกว่ารายนี้ ซึ่ง synthetic failure ของตับอันนี้พบมากในรายที่เป็น acute viral hepatetis มากกว่าที่จะเกิดจากเชื้อ Bacteria

ดังนั้นสำหรับ differential diagnosis ของ severe infection นี้ถ้าเป็นก็คารจะเป็น Fulminating viral hepatitis มากกว่าอย่างอื่น

3. Bone marrow failure

ในรายนี้ pancytopenia จะเกิดขึ้นจาก Bone marrow failure ได้หรือไมนั้น ถ้าดูจาก B.M. study พบว่า cellularity นั้นเพิ่มมากขึ้น จะเห็นว่า megakaryocyte ก็ adequate ดี ทาง rbc ก็มี megaloblatic change เล็กน้อย มี Plasma cells และ tissue basophils ขึ้นบ้าง ทาง myeloid cells ก็ดี maturity ดี ดังนั้น Pancytopenia คงเกิดจาก Peripheral destruction มากกว่าหรือถ้าเป็นไปได้คือ pancytopenia เกิดจาก BM. failure คือ cells ต่างๆ ที่เพิ่มมากขึ้นนี้แทนที่จะสร้างและปล่อยออกมากลับตายใน BM. หมด ซึ่งปรากฏการณ์เช่นนี้ก็ได้พบเหมือนกันใน aplastic anemia ที่มี hypercellular marrow ซึ่งในรายเช่นนี้จะให้แน่นอนในการวินิจฉัยควรต้องทำ Ferrokinetic study ดูหน้าที่ของ BM. แต่ไม่ได้ทำในรายนี้

ดังนั้นสรุปว่า pancytopenia ของคนไข้รายนี้อาจจะเกิดจาก BM. failure ก็ได้ หรืออาจจะเกิดจาก peripheral destruction ก็ได้ สำหรับสาเหตุที่จะทำให้เกิดอย่างที่ได้สำคัญในรายนี้มีอยู่ 2 อย่างคือ ยาชุดที่ผู้ป่วยได้รับทานมา 4–5 ชุด ซึ่งอาจเป็นยาที่ทำให้เกิด pancytopenia $\bar{c}$ or $\bar{s}$ BM failure ก็ได้ อีกอย่างหนึ่งก็คือ ถ้า differential diagnosis ข้อที่สองนั้นถูกต้อง Fulminating viral hepatitis ก็สามารถทำให้เกิด severe pancytopenis ได้ ซึ่ง association นั้นพบน้อยมาก Quaiser[9] จากออสเตรเลียเป็นคนแรกที่ได้รายงาน association นี้ไว้ในปี 1955 จากนั้นมาก็มีรายงานจนถึงปัจจุบันเพียง 100 กว่ารายเท่านั้น[7,8,9] Camitta และพวกได้รวบรวมรายงานที่ค่อนข้างจะสมบูรณ์ไว้ได้ 80 ราย ลงใน Blood J. vol. 43 No 4 April 1974 พบว่าพบในชายมากกว่าหญิง คือชาย 53 และหญิง 27 อายุตั้งแต่ 1–74 ปี (mean 18) ทุกรายมีตัวเหลือง ตาเหลือง และ Transaminase Enzymes ขึ้น pancytopenia ก็พบทุกราย ส่วนไขกระดูกนั้น พบว่ามี cells ปกติหรือขึ้น 8% ส่วนอีก 92% มี cells ลดน้อยลงทุกระยะเวลาตั้งแต่เกิด hepatitis แล้วทำให้มี BM. failure คือ 0–36 สัปดาห์ ส่วนมากแล้วเกิดใน 8 สัปดาห์

ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้ถ้า differential diag ของ Fulminating viral hepatitis ถูกต้อง สาเหตุของ pancytopenia ก็คงจะต้องเกิดจาก virus ตัวเดียวกัน

4. Hypersplenism สำหรับ pancytopenia ที่เกิดจาก hypersplenism นั้นส่วนมากผู้ป่วยจะมีประวัติของ chronic disease มาก่อนและผลของ peripheral blood มักพบว่ามีเพียง low normal limits เท่านั้น ไม่ต่ำมากมายเหมือนในรายนี้คือมี wbc เพียง 50 และ platelet เพียง 2,000 อีกประการหนึ่งที่สำคัญคืออาการเลือดออกอย่างรุนแรงเนื่องจาก platelet ต่ำที่เกิดจาก hypersplenism นั้นไม่ค่อยพบ และข้อที่ค้านเต็มที่ก็คือ BM. ใน hypersplenism นั้นต้องมี hypsplasia ของทุก series ดังนั้นสำหรับ Differential doagnosis ของ pancytoyenia จาก Hyperspllnism ข้อนี้จึงตัดออกได้เลย

5. Drug induced pancytopenia

สำหรับเรื่องยานี้มีปัญหามากในรายนี้ เพราะผู้ป่วยได้รับทานยาไป 4–5 ชุด ซึ่งเป็นยาอะไรบ้างก็ไม่ทราบ อาจจะเป็นสาเหตุของ pancytopenia ก็ได้ เพราะมียามากมายก่ายกองที่เดียวสามารถทำให้เกิด pancytopenia ได้ ดังนั้นเรื่องยานี้ก็ต้องเก็บไว้ใน differential diag ก่อนไม่สามารถ exclude ได้

มาถึงขณะนี้เราก็ได้ 2 possibilities ที่เป็นสาเหตุของ pancytopenia คือ Acute fulminating viral hepatitis associated with pancytopenia และ Drng induced pancytopenia

ที่นี้มาถึงการ differential diagnosis ของต่อมน้ำเหลือง–ตับ–ม้ามโต ว่าน่าจะเป็นอะไรนั้น สำหรับ Acute leukemia และ severe infection นั้นได้ discuss ไปแล้วว่า acute leukemia ตัดออกไปได้เลยเพราะจากการตรวจเลือดและไขกระดูกไม่พบ Blast แต่ severe infection นั้นน่าจะเป็น Acute fulminating viral hepatitis มากที่สุด ซึ่งถ้าเป็นเช่นนี้ differential diagnosis ข้อที่ 3 คือ primary liver disease ก็คงต้องเป็น Acute viral hepatitis มีอยู่อย่างเดียวที่ค้านคือม้ามโตเกินไป ส่วนมาก 20 % ของ viral hepatitis ที่มีม้ามโตนั้นเพียงพอคลำได้เท่านั้น

มาถึง differential diagnosis ประการสุดท้ายคือ ผู้ป่วยรายนี้เป็น primany Hematological diseases ได้หรือไม่ คำตอบก็คือเป็นไปได้ และเข้ากันกับโรคทางโลหิตได้ 4 โรคด้วยกันคือ Thalassemia, Lymphoma, Erythroleukemia และ H.M.R.

1. Thalassemia คงตัดออกไปได้เลย เพราะผู้ป่วยที่เป็น Thalassemia นั้นควรต้องมีประวัติมาตั้งแต่เด็ก ๆ และที่ค้านเต็มที่ก็คือลักษณะของเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยรายนี้เป็น

normochromic normocytic ซึ่งถ้าเป็น Thalassemia แล้วต้องมีความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงให้ตรวจพบจาก simple smear

2. *Lymphoma* อันนี้รวมทั้ง Hodgkin's disease ด้วย พวกนี้ก็พบได้ว่าทำให้มีตับ-ม้าม และต่อมน้ำเหลืองโตได้ และ LFT ก็พบว่ามี AP สูงเหมือนรายนี้ได้ pancytopenia ก็เช่นเดียวกันสามารถพบได้ แต่การดำเนินของโรคนั้นเร็วมากเกินไป รวมทั้ง Lymphoma ที่มี involve ตับแล้วทำให้ผู้ป่วยเกิด hepatic failure และสร้าง coagulation factors ต่าง ๆ น้อยลงมากจนถึงมีอาการเลือดออกมากอย่างรายนี้นั้นไม่เคยพบ

3. *Erythroleukemia or acute erythremic myelosis*

สำหรับโรคนี้ส่วนมากแล้วขนาดของม้ามจะโตกว่าตับมากและจากการตรวจ peripheral blood และ BM ต้องพบ erythroblasts stage ต่าง ๆ กันมากมาย ซึ่งเราไม่พบในรายนี้จึง exclude ออกไปได้เลย

4. *Histiocytic Medullary Reticulosis*

โรคนี้พบน้อยมาก Bodley Scott and Robb Smith[1] เป็นผู้รายงานคนแรกถึง 4 รายด้วยกัน ใน Lancet July 1939 ลักษณะของโรคนี้ที่สำคัญคือ พบได้ทั้งในชายและหญิงพอ ๆ กัน เกิดกับคนทุกอายุ แต่พบมากในอายุระหว่าง 20–40 ปี มีไข้ ต่อมน้ำเหลือง-ตับ-ม้ามโตผอมลง ตัวเหลือง ตาเหลือง ที่สำคัญคือมี progressive pancytopenia การดำเนินของโรคนี้เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วมาก ตายภายใน 3–4 เดือน มีอยู่รายเดียวที่อยู่ได้ถึง 12 เดือน[3] ลงใน Lancet 250 : 650 1946 โดย Acher R. Pathogenesis ของโรคนี้ก็มี proliferation ของ histiocytic, intense erythrophagocytosis ทั่ว ๆ ไป โดยเฉพาะที่ตับ ม้าม ต่อมน้ำเหลืองและไขกระดูก ซึ่งถ้าโชคดีก็อาจ diag ได้จาก BM aspiration แต่บางรายการ proliferation ของ cells เหล่านั้นเป็นเพียง patchy ถ้าดูดไขกระดูกจากบริเวณที่ไม่มี abnormal cells ก็ diag ไม่ได้ บางคนจึงเรียกโรคนี้ว่าเป็น clinicopathological disease เพราะถ้าจากไขกระดูกไม่ช่วยในการ diag แล้ว ก็คงต้องให้ตายเสียก่อนแล้วค่อยได้ tissue biopsy คงไม่มีผู้ใดกล้าทำ liver or spleen or node biopsy ในขณะที่ผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่ เพราะผู้ป่วยเหล่านี้มี bleeding tendency ทั้งนั้น[1-6]

ในผู้ป่วยรายนี้ ถ้าดูตามลักษณะของ HMR ดังที่กล่าวแล้ว ก็เข้ากันได้ทุกอย่างเลย คือมี onset, short course, progressive, pancytopenia และตายภายใน 1 เดือน หลังจากเริ่มมีอาการ ถึงแม้ bone marrow จะไม่พบ matignant histiocyte หรือ Erythrophagocytosis ก็ตาม เราก็ไม่สามารถ exclude HMR ออกไปได้

มาถึงขณะนี้เรามี differential diagnosis อยู่ 3 อย่างด้วยกันในผู้ป่วยรายนี้คือ

1. Fulminating viral hepatitis asso iated with pancytopenia
2. Drug induced pancytopenia
3. Histiocytic medullary reticulosis

สำหรับ Drug induced pancytopenia ในรายนี้คงจะ exclude ไม่ได้ เพราะถึงอย่างไรก็ตามคงจะไม่มีทางพิสูจน์ได้และยาที่ทำให้เกิด pancytopenia คงจะไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยรายนี้ที่มี ตับ–ม้าม และต่อมน้ำเหลืองโต จึงเหลืออยู่เพียง 2 โรค ขณะนี้ที่จะต้องแยกจากกัน คือ Fulminating viral hepatitis associated with pancytopenia และ HMR ซึ่งทั้งสองโรคนั้นพบได้น้อยมาก และดูตาม clinical cousse ของโรครวมทั้งการเปลี่ยนแปลง เลือดก็เข้ากันได้กับทั้งสองโรค จึงเป็นการยากมากที่เดียวที่จะให้ตัดสินใจว่าเป็นโรคใดกันแน่ จะเป็นทั้งสองโรคในผู้ป่วยรายเดียวกันได้หรือไม่ viral hepatitis สามารถทำให้เกิด pancytopenia ได้แต่คงจะทำให้เกิด HMR ไม่ได้ ส่วน HMR ถ้าเป็นอยู่ก่อนแล้วคงจะเกิด viral hepatitis ได้ เพราะเชื้อ virus คงจะเลือกไม่เป็นว่าตับของผู้ใดปกติหรือเป็นตับที่เป็นโรค ได้ไปศึกษาจาก journals ต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับ HMR ก็ดูพบว่า Medical Journal of Australia vol 2 Sept 8, 1973 p 496–498 รายงานโดย Steiner 1 ราย เป็นชายอายุ 26 ปี มาโรงพยาบาลด้วยเรื่องเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน และปวดท้องมา 4 สัปดาห์และตาเหลือง ตัวเหลืองมา 3 สัปดาห์ ตรวจร่างกายพบว่าตับและม้ามโตมาก และกดเจ็บทั้งตับและม้าม และมีน้ำในช่องท้องเล็กน้อย ตรวจเลือดพบว่ามี anemia และ platelet ต่ำ ส่วนเม็ดเลือดขาวปกติ และเจาะไขกระดูกพบว่ามี cells เพิ่ม มีmegaloblastic change นิดหน่อย พบว่ามี lynphocyte และ reticulum cells เพิ่ม แต่ไม่พบ Erythrophagocytosis ทาง coagulation ก็พบว่ามี Fibrinogen ต่ำ 90 mg % PT 44 seconds (control 13 seconds) เขาให้ prednisolone 60 mg/day หลังจาก admit ได้ 6 วัน อาการทั่วไปดีขึ้นเล็กน้อยวันที่ 10 หลัง

admit หลังจากให้ plt. conc. 20 units เขานำ Liver biopsy ผลคือมี centrilobular necrosis และพบมี cell คล้าย ๆ extramedullary erythropoiesis อยู่เป็นกลุ่ม ๆ หลัง admit ได้ 16 วัน ผู้ป่วยเริ่มมีไข้สูงมาก ซึมลง confuse และ coma ในที่สุด เขาได้ให้การรักษาแบบ Hepatic coma ผู้ป่วยไม่ดีขึ้น ถึงแก่กรรมหลังจากอยู่โรงพยาบาลได้ 20 วัน ผลของ autopsy พบว่ามี proliferation ของ histiocytes และ erythrophagocytosis ในตับ ม้าม B.M.,L.N., ปอดและ mucosa of small bowels และในตับนั้นมี widespread centrilobular necrosis เขาได้รายงานไว้ในหัวข้อ HMR appearing as acute hepatic necrosis

ถ้าเอา case ของเรานี้ไปเปรียบเทียบกับ case ของ Steiner ก็จะพบว่าเหมือนกันมากที่สุดเลย ซ้ำร้ายความรุนแรงมากกว่ารายของเขาเสียอีก ที่เห็นชัด ๆ ก็คือมี severe bleeding และ pancytopenia รวมทั้งมี liver failure มากกว่ารายของเขามาก โดยที่มีอาการและอาการแสดงของ hepoto-encephalopathy และ coagulogram ผิดปกติแบบ synthetic failure และสุดท้ายขนาดของตับก่อนตายก็เล็กลงด้วย จึงขอวินิจฉัยผู้ป่วยรายนี้ว่าเป็น Histiocytie medullary reticulosis presenting with hepatic failure ซึ่ง hepatic failure นี้อาจเกิดจาก massive hepatic necrosis ก็ได้ ดังในรายที่รายงานไว้ของ Steiner สาเหตุของ pancytopenia ก็คือ excessive erythrophogocytosis ส่วนสาเหตุของการตายในรายนี้ก็คงตายจากโรคของเขานั่นเอง หรืออาจมี hepatic failure ร่วมเป็นสาเหตุของคนตายของผู้ป่วยรายนี้ด้วยก็ได้

References

1. Scott R. B. and Robb Smith AHT : Histiocytic Medullary Reticulosis. Lancet 237 : 194, 1939.
2. Steiner J. A. et al : Histiocytic Medullary Reticulosis Appearing As Hepatic Necrosis. Med J of Aust 2; 496–498, 1973
3. Asher R : Histiocytic Medullary Reticulosis : A case without lymphadenopathy Lancet 1 : 650–651, 1946
4. Hayhoe FGJ : Reticulum–cells medullary reticulosis in a young adult. J. Clin Path 8 : 99–103, 1955

5. Serck-Haussen A, Purchit GP : Histiocytic Medullary Reticulosss : Report of 14 cases from Uganda. Brit J Cancer 27 : 506-516, 1968.

6. Clark BS, Bawson PJ : Histiocytic Medullary Reticulosis presenting with a leukemic blood picture. Amer J Med 47 : 314-317, 1969.

7. Bruce M Camitta et al : Posthepatitic Severe Aplastic Anemia-An Indication for Early Bone Marrow Transplantation. Blood 2 473-483, 1974.

8. Watananukul P., Israsena S. and Dechakaisaya S : Aplastic Anemia Associated with Submassive Hepatic Necrosis. Arch Intern Med 137 : 898-901, 1977.

9. Lorenz E, Quaiser K : Panmyelopathie nach hepatitis epidemica. Wien Med Wochenschr 105 : 19-22, 1955.

พ. พงษ์พีระ

การตรวจศพ พบมีพยาธิสภาพสำคัญที่ตับ, ม้าม, ต่อมน้ำเหลือง และไขกระดูก

ตับ หนัก 2520 กรัม สีเหลืองปนเขียวเล็กน้อย, ขนาดโตกว่าปกติมาก, ลักษณะโตกระจายอยู่ทั่วไป ไม่มีก้อนทูเมอร์ให้เห็น และไม่มีลักษณะการตายของเนื้อตับปรากฏให้เห็น ทั้งจากตาเปล่าและจากกล้องจุลทรรศน์, จุลพยาธิวิทยาพบว่ามีการแทรกแซงของ Histiocytes อยู่ทั่วๆ ไป โดยเฉพาะอย่างยิ่ง บริเวณ Portal tract และ Periportal area (ดูรูปที่ 1) ส่วนใหญ่ของ Histiocyte มีลักษณะ Benign แต่มีบางตัวแสดงลักษณะ Atypical และมีการกลืนกินเม็ดเลือดแดง (Erythrophagocytosis) ให้เห็นด้วย (ดูรูปที่ 2) การถูกทำลายของเซลล์ตับไม่ปรากฏในกล้องจุลทัศน์ ซึ่งตรงกับรายงานของ Hanssen และ Purchit

ม้าม หนัก 860 กรัม ซึ่งหนักกว่าปกติ ประมาณ 6 เท่า มีลักษณะสีแดงเข้ม และไม่มีก้อนทูเมอร์ให้เห็นเช่นกัน จากกล้องจุลทัศน์พบว่ามีการแทรกแซงของ Histiocyte โดยทั่วๆ ไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน Red pulps

ต่อมน้ำเหลือง บริเวณ Porta hepatis โตกว่าปกติอย่างเห็นได้ชัด ส่วนบริเวณอื่น ๆ โตกว่าปกติเล็กน้อย จากกล้องจุลทัศน์พบว่ามีการแทรกแซงของ Histiocytes กระจายอยู่ทั่ว ๆ ไป ทั้งใน Subcapsular area และ Medullary cord. Histiocyte บางตัวแสดงลักษณะ Atypical และมีการกลืนกินเม็ดเลือดแดง (Erythrophagocytosis) ให้เห็นด้วย (ดูรูปที่ 3)

พยาธิสภาพที่สำคัญอีกแห่งหนึ่ง คือ ไขกระดูก ซึ่งแสดงลักษณะค่อนข้าง Hypercellular และมีการแทรกแซงของ Histiocyte อยู่โดยทั่วไป, Megakaryocyte และเม็ดเลือดต่าง ๆ มีจำนวนลดน้อยกว่าปกติ (ดูรูปที่ 4) ที่ผนังชั้นในของกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก ปรากฏว่ามีจุดเลือดออกเล็ก ๆ (Hemorrhagic spots) กระจายอยู่ทั่ว ๆ ไปด้วย และพบเลือดที่เปลี่ยนสภาพแล้ว (Altered blood) จำนวน 1000 มิลลิลิตร นอกจากนี้ที่หัวใจและปอด ยังพบมีการแทรกแซงของ Atypical Histiocytes เป็นบางแห่งอีกด้วย

สรุปแล้วในผู้ป่วยรายนี้ อาศัยจากอาการและอาการแสดงโดยมีไข้, ตับโต, ม้ามโต ต่อมน้ำเหลืองโต ร่วมกับอาการดีซ่าน, จ้ำเลือดตามตัว, เลือดจาง และเม็ดเลือดขาวน้อย ร่วมกับพยาธิสภาพทางจุลพยาธิวิทยา ที่พบการแทรกแซงของ Atypical histiocytes ร่วมกับ Erythrophagocytosis ในตับ, ม้าม, ต่อมน้ำเหลือง และไขกระดูก ทำให้สามารถวินิจฉัยผู้ป่วยรายนี้ได้ว่าเป็น Malignant histiocytosis หรือ histiocytic medullary reticulosis, Malignant Histiocytosis เป็น Rare systemic disease ซึ่งผู้ป่วยมักถึงแก่กรรมในระยะเวลาอันรวดเร็ว โรคนี้รายงานเป็นครั้งแรกโดย Scott และ Robb Smith ในปี ค.ศ. 1939 โดยเรียกว่า Histiocytic medullary Reticulosis (H.M.R.) ต่อมาในปี ค.ศ. 1966 Rappaport และปี ค.ศ. 1973 Byrne และ Rappaport ได้รายงานและทบทวนรายงานต่าง ๆ พร้อมทั้งตั้งชื่อโรคนี้ใหม่ว่า Malignant Histiocytosis

FINAL ANATOMICAL DIAGNOSIS

: PRIMARY :

Malignant histiocytosis (Histiocytic medullary reticulosis) involving bone marrow, liver, spleen, lymph nodes, heart, lungs.

Hepatomegaly (2520 gms.) with mild fatty metamorphosis.

Splenomegaly (860 gms.)

Icterus, moderate.

Altered blood in stomach, small intestine, 1000 cc.

Superficial erosion of duodenum with moniliasis, first part.

Acute pulmonary edema and congestion with focal atelectasis of the lower lobes.

: ACCESSORY :

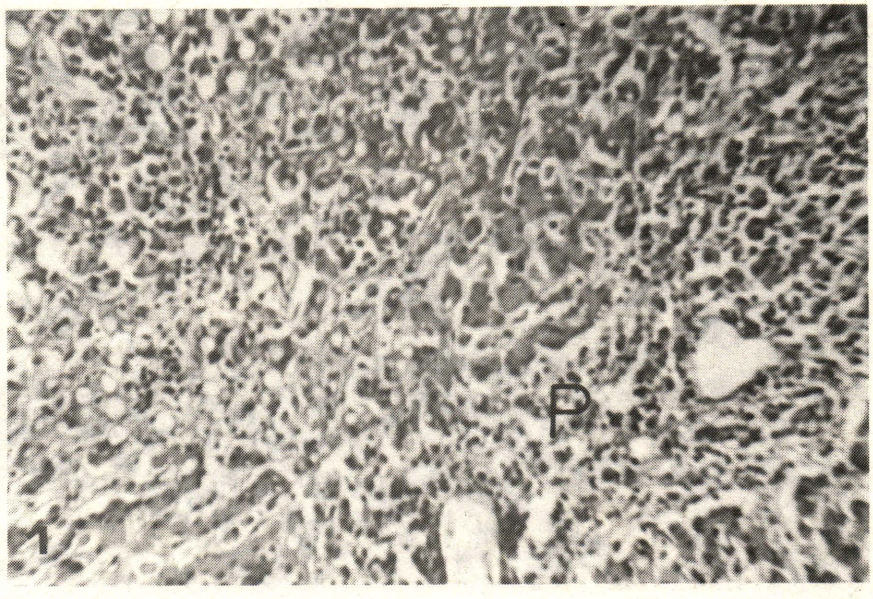
A small cortical adenoma, left kidney.

Few small hemangiomas of cerebrum, cerebellum.

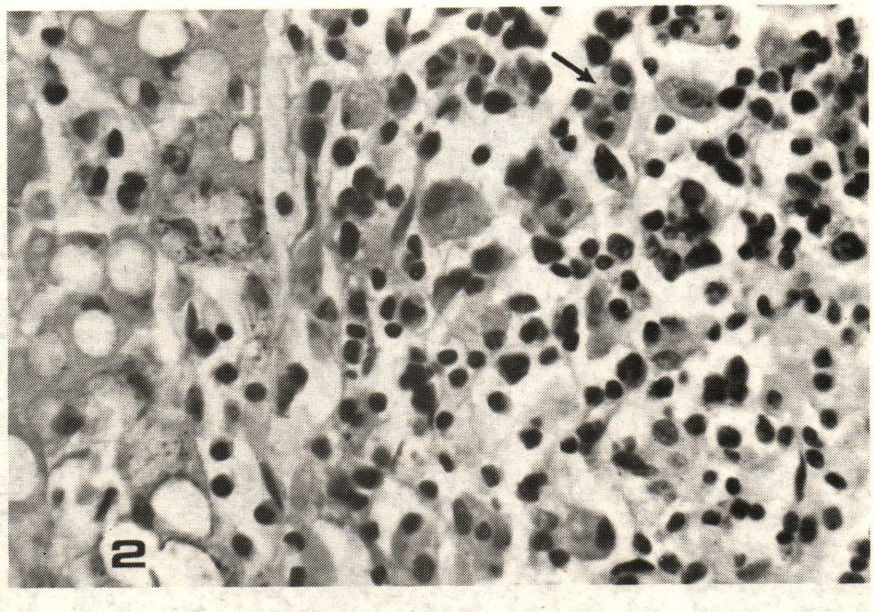
References

1. BYRNE, G.E., Jr. and Rappaport, H. : Malignant histiocytosis. In Malignant Diseases of the Hematopoietic system. Gann Monograph. Tokyo, University of Tokyo Press, 1973, pp. 145–162.
2. RAPPAPORT, H. Tumors of the hematopoietic system. In "Atlas of Tumor Pathology" Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C. pp. 49–63, 1966.
3. SCOTT, R.B., ROBB-SMITH, A.H.T. : Histiocytic Medullary Reticulcsis Lancet, 2, 194–198, 1939.
4. SERCK–HANSSEN, A. PURCHIT, G.B. : Histiocytic Medullary Reticulosis–Report of 14 cases from Uganda. Brit. J. of Cancer 22 : 506–516, 1968.

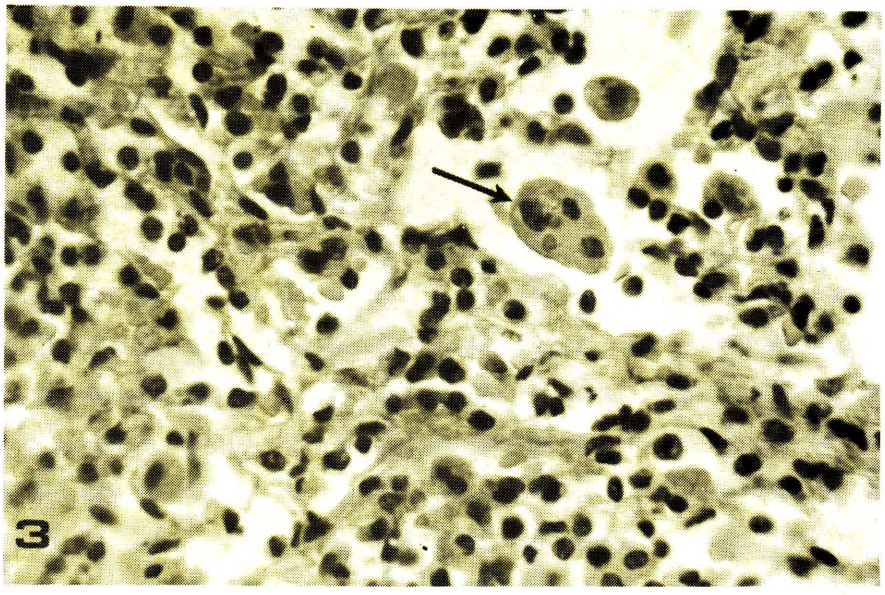
(วันที่ 9 พฤศจิกายน 2521)



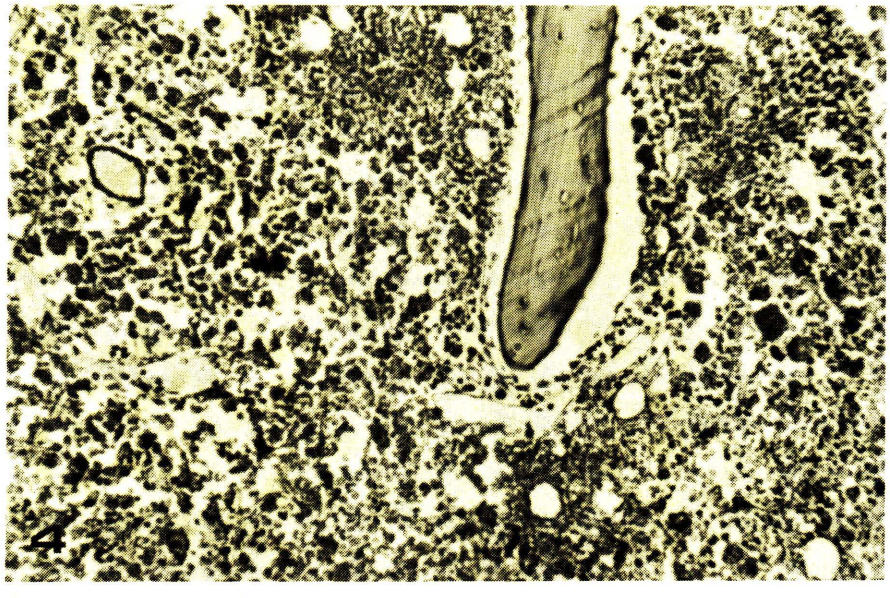
รูปที่ 1 ตับ แสดงการแทรกแซงของ Histiocytes ในบริเวณ Portal tract (p) และบริเวณใกล้เคียง H&E X 100



รูปที่ 2 ตับ แสดงการแทรกแซงของ Histiocytes และการกลืนกินเม็ดเลือดแดง (Erythrophagocytosis) ของ Histiocyte (ลูกศรชี้) ในบริเวณ Portal tract H&E X 400.



รูปที่ 3 ต่อมน้ำเหลือง แสดงการแทรกแซงของ Atypical Histiocyte โดยทั่ว ๆ ไปพร้อมกับการกลืนกิน เม็ดเลือดแดง (Erythrophagocytosis) ในบริเวณ Medulla (ลูกศรชี้ (H&E X 400.



รูปที่ 4 ไขกระดูก แสดงการแทรกแซงของ Histiocyte โดยกระจายทั่ว ๆ ไป Megakaryocytes และ เม็ดเลือดต่าง ๆ มีจำนวนลดน้อยกว่าปกติ H&E X 100.