

## An analysis of 8 cases of malignant histiocytosis manifesting initially with fever.

ประจักษ์ มูลลออ\*  
คาร์ตัน สวัสดิกุล\*

**Moollaor P, Swasdikul D. An analysis of 8 cases of malignant histiocytosis manifesting initially with fever. Chula Med J 1989 Jun; 33 (6) : 437-442**

*This is an analysis of 8 cases of malignant histiocytosis presenting initially with fever. Five were male, and three were female. The median age was 30 years old. The body temperature recorded on admission ranged between 38.5 C to 40.0 C. Duration of febrile illness before admission ranged between five days to five months. Hepatomegaly and splenomegaly were found in 87 % and 75 % of cases respectively. Pancytopenia was found in 75 % of cases. Elevation of transaminases and alkaline phosphatases were commonly found. Fever, hepatosplenomegaly, pancytopenia, elevation of transaminases and alkaline phosphatases are common this disease.*

Reprint request: Moollaor P, Department of Internal of Medicine, Faculty of medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10500, Thailand

Received for publication. March 10, 1989.

Malignant histiocytosis (M.H.) เป็น Reticuloendothelial system malignancy ชนิดหนึ่ง Scott และ Robb-smith<sup>(1)</sup> ได้ให้ชื่อโรคว่า Histiocytic Medullary Reticulosis (HMR) เป็นครั้งแรกเมื่อ ค.ศ. 1939 ต่อมา Rappaport<sup>(2)</sup> ได้เปลี่ยนชื่อมาเป็น Malignant histiocytosis โรคนี้มีลักษณะของ Systemic proliferation ของ atypical histiocytes ผู้ป่วยโรคนี้มักจะมีอาการรุนแรง การดำเนินของโรครวดเร็ว โดยมีไข้ lymphadenopathy, hepatosplenomegaly และมักจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น ถ้าไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่ถูกต้อง ในระยะแรกผู้ป่วยอาจจะมีไข้ เป็นอาการและอาการแสดงเพียงอย่างเดียวที่นำผู้ป่วยมาหาแพทย์ เนื่องจากลักษณะทางคลินิก และการตรวจร่างกายคล้ายกับโรคติดเชื้อ เช่น Dengue hemorrhagic Fever, Infectious mononucleo-

sis, Enteric fevers, Septicemias, และโรคอื่น เช่น Systemic Lupus Erythematosus จึงให้แพทย์มักจะมองข้าม M.H. ไป รายงานนี้ผู้วิจัยมีวัตถุประสงค์ที่จะวิเคราะห์ผู้ป่วย M.H. ที่มาหาแพทย์ด้วยอาการสำคัญด้วยเรื่องไข้

### วัสดุและวิธีการ

ผู้ป่วยที่นำมาศึกษาเป็นจำนวน 8 ราย เป็นผู้ป่วยที่รับเข้ารักษาในแผนกอายุรศาสตร์ ระหว่างปี 2526-2528 โดยผู้ป่วยทั้งหมดมีอาการสำคัญ ที่นำผู้ป่วยเข้าสู่โรงพยาบาลคือ เรื่องไข้ การวินิจฉัยว่าเป็น M.H. โดย Bone marrow study ดังแสดงในรูปที่ 1 และรูปที่ 2 โดยหาสาเหตุของไข้จากสาเหตุอื่นไม่พบ โดยวิธี Blood culture, Blood smear, urine culture, serological tests ต่าง ๆ

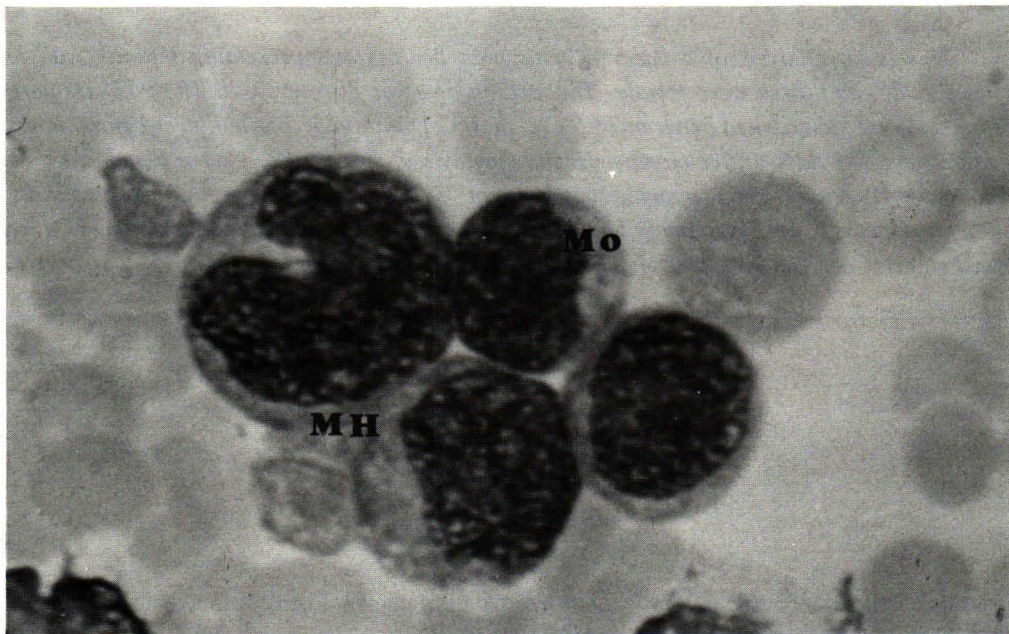


Figure 1. Malignant Histiocyte (MH) Monocyte (MO) (100 × ).

### ผลการศึกษา

Body Temperature แรกรับ 38.5°C-40.0°C  
Pattern ของไข้ไม่แน่นอน เพราะผู้ป่วยได้รับยาลดไข้  
ระยะเวลาของการมีไข้ก่อนเข้ารับ.พ.ตั้งแต่ 7 วัน -

5 เดือน เป็นผู้ป่วยชาย 5 ราย หญิง 3 ราย อัตราส่วน  
ชาย:หญิง = 5:3

อายุตั้งแต่ 17-52 ปี (เฉลี่ย 30 ปี)

ตรวจพบตับโต 7/8 (87%)

ม้ามโต 6/8 (75%)



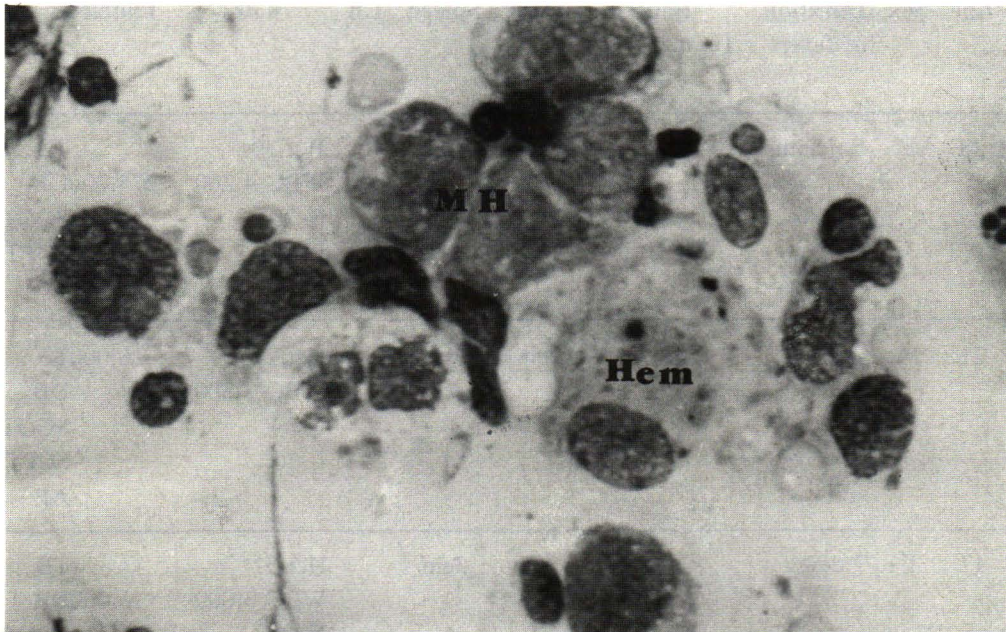


Figure 2. Malignant Histiocyte (MH) Hemophagocytic Histiocyte (Hem) in Bone Marrow.

**ผลทางห้องปฏิบัติการ**

**CBC**

Hct 16-34%  
WBC 1,300-11,000

WBC	No. of Patient
1,000- 1,999	2
2,000- 2,999	1
3,000- 3,999	2
4,000- 4,999	1
5,000-11,000	2

**Platelet**      ต่ำสุด      5,000  
                         ต่ำกว่า      100,000 ปี 7/8 (87%)

**LFT**

Totab bilirubin    1.0 -21.0    (ค่าปกติ 0.3-1.2 mg/dl)  
SGOT            ปกติ-1480    (ค่าปกติ up to 38 U/L)  
SGPT            ปกติ-230    (ค่าปกติ up to 38 U/L)  
AP                76 -160      (ค่าปกติ 9-35 U/L)

**Mortality** 1/8

**วิจารณ์**

M.H เป็นโรคที่วินิจฉัยค่อนข้างยากเป็นเพราะ

ผู้ป่วยมักจะมีอาการต่าง ๆ นำไปสู่ระบบอื่น ๆ เช่น ไข้ และ ตัวเหลืองเป็นต้น เนื่องจากโรคนี้พบน้อยยังไม่รู้จักกันแพร่หลาย ทำให้ผู้รักษาไม่ค่อยคิดถึงในการวินิจฉัยแยกโรค การวินิจฉัย ต้องอาศัย invasive procedure คือ ตรวจดูพยาธิสภาพ ในผู้ป่วยทั้งหมด 8 ราย ทุกรายมีไข้เป็นอาการแสดงนำ ผู้ป่วยมาหาแพทย์ อุณหภูมิของร่างกายแรกรับค่อนข้างสูง คืออยู่ระหว่าง 38.5°C-40.0°C ลักษณะของไข้ไม่แน่นอน เนื่องจากผู้ป่วยได้รับยาลดไข้ ซึ่งจะเปลี่ยนแปลง Pattern ของไข้ที่แท้จริงไป ระยะเวลาของไข้ก่อนเข้าโรงพยาบาล ส่วนใหญ่จะอยู่ระหว่าง 1-2 อาทิตย์ ในผู้ป่วยคนที่ 1 และ คนที่ 4,7 มีไข้จนถึง 5 เดือน และ 2 เดือนตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า M.H. ทำให้เกิดไข้ได้ทั้งระยะสั้นและระยะยาว ได้ M.H. มักจะมีตับและม้ามโต จากการศึกษาพบว่า ตับโต 7/8 (87%) ม้ามโต 6/8 (75%) เม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 5,000/cu mm. 6/8 (75%) Platelet ต่ำกว่า 100,000 7/8 (87%) เนื่องจากผู้ป่วยมักจะมีมาหาแพทย์ด้วยเรื่องไข้ และ มักจะตรวจพบมีตับโต และม้ามโตเม็ดเลือดขาวต่ำ แพทย์ มักจะให้การวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็นโรคติดเชื้อ Virus, Enteric Fevers, Bacterial Endocarditis, Septicemia, Disseminated TB, Hepatobiliary Tract จึงทำให้การวินิจฉัยล่าช้าออกไป บางครั้งลักษณะทางคลินิก และผลทางห้องปฏิบัติการยัง คล้ายคลึงกับ collagen vascular disease เช่น SLE ผู้ป่วย จึงมักจะได้รับการรักษาอย่างโรคเหล่านั้นไประยะหนึ่ง ทำให้ การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องล่าช้าออกไป ถ้าวิเคราะห์ดูผลทาง

OPD case no.	Age	Sex	Duration of fever	Body Temperature (°C)	Liver	Spleen	1.n	CBC	Platelet	LET
44223/21	28	F	5 months	39.2	2cm.	1cm		Hct 30 WBC 4,200 N 75 L 21 M 4	TB 275,000DB SCOT SGPT AP	1.7 0.7 116 113 118
078432/27	21	M	7 days	40.0	2cm.	Neg		Hct 27 WBC 3,300 N 64 L 36	16,000TB DB SGOT SCPT AP	21.6 10.5 40 35 46
91965/27	17	F	7 days	39.8	3cm	3cm		Hct 31 WBC 3,000 N 60 L 24 Alypical L 8 M 8	TB 16,000DB SGOT SGOT AP	12.1 7.15 1480 230 108
021695/28	17	M	2 months	39.8	2cm	1cm		Hct 20 WBC 2,000 N 47 E 1	16,000TB DB SGOT SGPT AP	0.8 0.3 111 124 128
011085/28	19	M	2 weeks	40.0	Neg	2cm		L 32 M 12 Atypical L 8 Hct 16 WBC 1,300 N 16 L 82 Atypical L 2	5,000TB DB SGOT SGPT AP	2.3 1.6 197 126 108
56882/27	17	M	7 days	39.5	2FB	Neg		Hct 34 WBC 8,700 N 7 L 86 Atypical L 7	50,000TB DB SGOT SGPT AP	10.4 6.5 780 230 160
87736/26	70	M	2 months	38.5	3cm	5cm		Hct 21 WBC 6,200 N 60 L 37 M 3	59,000TB DB SGOT SGPT AP	1.0 0.4 53 21 76
028450/27	52	F	2 weeks	39.8	2cm	1cm		Hct 20 WBC 1,300 N 54 L 40 M 6	7,000TB DB SGOT SGPT AP	4.35 1.88 120 100 94

ห้องปฏิบัติการแล้ว จะเห็นว่า malignant histiocytosis อาจแยกจากโรคติดเชื้ออื่น ๆ ได้ จำนวนเม็ดโลหิตขาวที่ตรวจพบใน Enteric fever มักอยู่ในเกณฑ์ปกติ<sup>(3)</sup> ในโรคติดเชื้อทางไวรัส เช่น ไข้เลือดออกมักจะไม่เป็น pancytopenia นอกจากจะมีอาการเสียเลือด ถ้าตรวจ blood smear ให้ดีแล้วจะเห็นว่าใน malignant histiocytosis ไม่ว่าจำนวนเม็ดโลหิตขาวจะปกติสูงหรือต่ำ มักจะพบว่ามี monocytes เพิ่มขึ้น<sup>(4)</sup>

### จากการตรวจ LFT

Disseminated TB มักจะไม่มี Transaminase ผิดปกติมาก ใน viral hepatitis, transaminase จะสูงมาก แต่ AP ไม่สูงมาก LFT ของ malignant histiocytosis เป็นลักษณะทั้งของ Hepatocellular type และ infiltrative คือมี Transaminase ที่ผิดปกติ และ AP ที่สูงมาก การศึกษา Liver scan และ Ultrasound จะปกติ คนไข้คนที่ 2 และ คนที่ 6 แรกรับตรวจพบมีดีซ่าน ซึ่งผู้ป่วยให้ประวัติ สังเกตว่า ตัวเหลืองเร็วมาก ก่อนเข้าโรงพยาบาล ลักษณะของไข้ มักจะสูงมาก พบว่าส่วนใหญ่จะมีไข้ 38.5-40.0°C ซึ่งทำให้เข้าใจผิดว่าเป็นไข้จากโรคติดเชื้อได้ และเป็นไข้ก่อนมาเข้า โรงพยาบาล อยู่ระหว่าง 1-2 อาทิตย์ ผู้ป่วยคนที่ 1, 4 และ 7 มีไข้มาโรงพยาบาล 5 เดือน และ 2 เดือน ตามลำดับ ตามลำดับ จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้ให้การวินิจฉัยว่าเป็น F.U.O.<sup>(5,6)</sup> ทั้งนี้ เนื่องจากไม่ได้นึกถึง malignant histiocytosis ในการวินิจฉัยแยกโรค จึงทำให้การวินิจฉัยล่าช้าออกไป เนื่องจาก malignant histiocytosis เป็นโรคที่พบได้บ่อยกว่าที่เคยเข้าใจกัน ถ้าแพทย์ผู้รักษาคิดถึงโรคนี้รวมอยู่ในการวินิจฉัยแยกโรค ในผู้ป่วยที่มีไข้มานานเกิน 2 สัปดาห์ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีน้ำหนักลดลง จะช่วยให้วินิจฉัยโรคนี้ได้เร็วขึ้น เพราะในระยะเวลาที่โรคนั้นยังไม่แพร่กระจายมาก จะยังตรวจไม่พบว่าผู้ป่วย ชีต เหลือง หรือมีต่อมน้ำเหลือง ตับ ม้ามโต การตรวจทางห้องปฏิบัติการก็ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงมาก ผลการตรวจ complete blood count อาจจะไม่ปกติสิ่งที่จะช่วยในการวินิจฉัยโรคได้มาก ก็การตรวจ peripheral blood smear ซึ่งมักจะพบ monocyte และ cell คล้าย monocyte เพิ่มขึ้น และมักจะพบ malignant his-

tiocyte ได้<sup>(7)</sup> ในผู้ป่วยที่มีอาการไข้ และค้นหาสาเหตุยังไม่พบ ควรจะต้องตรวจไขกระดูกทุกราย ถ้าการเปลี่ยนแปลงในไขกระดูกยังไม่ชัดเจน ควรตรวจไขกระดูกทุกราย ในระยะที่โรคนั้นยังไม่แพร่หลาย ไขกระดูกของผู้ป่วยที่เป็น malignant histiocytosis อาจยังไม่เปลี่ยนแปลงมาก แต่ก็อาจพบ malignant cell ซึ่งเป็น cell อ่อนของ histiocyte ได้ไม่มาก และอาจพบ cell ซึ่งมี hemophagocytosis ร่วมอยู่ด้วยได้<sup>(7)</sup> ถ้าพบแต่ cell ที่มี hemophagocytosis อย่างเดียวโดยไม่มี malignant histiocyte อยู่ด้วย จะวินิจฉัยว่าเป็น malignant histiocytosis ไม่ได้ เพราะลักษณะของ hemophagocytosis<sup>(7)</sup> นั้นพบได้ในโรคติดเชื้อต่าง ๆ หลายชนิด<sup>(8,9)</sup> ถ้าการเปลี่ยนแปลงในไขกระดูกยังไม่ชัดเจน ควรตรวจไขกระดูกซ้ำอีกในระยะ 1-2 สัปดาห์ การเปลี่ยนแปลงจะชัดเจนขึ้น จะช่วยให้วินิจฉัยโรคได้ถูกต้อง ในผู้ป่วยที่มีไข้มานาน ๆ เมื่อค้นหาสาเหตุของไข้ไม่พบ ก็มักจะรักษาอย่างโรคติดเชื้อไปสักระยะหนึ่ง ซึ่งมักจะรักษาไม่ได้ผล ผู้ป่วยมีอาการมากขึ้น ชีตลง เหลืองมากขึ้น ตับม้ามโต จึงจะคิดถึง malignant histiocytosis ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ถูกต้องช้าเกินไป โรคนี้จึงมีอัตราการตายสูงในระยะ 5 ปี หลังนี้การรักษา malignant histiocytosis ได้ผลดีขึ้นจากการใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน ดังนั้นถ้าแพทย์วินิจฉัยโรคได้ในระยะที่โรคนั้นยังไม่แพร่กระจายมาก จะช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ได้นานขึ้น ไม่สิ้นชีวิตรวดเร็วเหมือนเมื่อก่อน<sup>(10-12)</sup>

### สรุป

ผู้ป่วย MH มักจะมีอาการไข้ ซึ่งเป็นอาการแสดงเริ่มแรกที่น่าผู้ป่วยมาหาแพทย์ ไข้มักจะสูง ระยะเวลาของไข้ก่อนพบแพทย์อาจจะสั้นหรือยาวนาน และผู้ป่วย M.H ในรายงานนี้มีลักษณะที่เด่นชัดของโรคนี้คือมี Hepatosplenomegaly Pancytopenia และมีความผิดปกติมาก LFT. ดังนั้นผู้ป่วยที่มีไข้โดยหาสาเหตุไม่ได้ และมี Hepatosplenomegaly, Pancytopenia มีความผิดปกติของ LFT ดังกล่าว ควรจะต้องนึกถึงโรค M.H อยู่ในการวินิจฉัยแยกโรคเสมอ การวินิจฉัยที่แน่นอนโดยทำ Bone marrow study

## อ้างอิง

1. Scott RB, Robb-Smith AHT. Histiocytic medullary reticulosis, *Lancet* 1939 Jul 22;2:194-8
2. Rappaport H. Tumor cell of the hematologic system. In: Atlas of Tumor Pathology. Sect 3. Fase 8. Washington D.C., A.F.I.P 1966.49-90
3. Dhumavibhat B, Rungpitarangsri V, Rungpitarangsri B, Thyphoid fever in Siriraj Hospital Siriraj Hosp Gaz 1978 Mar;30 (3):329-42
4. Swansdikud D. Malignant histiocytosis, A analysis of 22 cases in 1982-85 Department of Medicine Chulalongkorn Hospital. (personal communication)
5. Moolla-Or P. Fever of unknown origin a analysis of F.U.O. 50 cases in department of medicine. Chulalongkorn Hospital (Personal communication).
6. Wanyaric S, Tanphaichitra D, Limsuwan A. Fever of unknown origin : a review of 25 cases. Ramathibodi Hospital 1981;64(4):155-8
7. Lampert IA, Catovsky D, Bergier N. Malignant histiocytosis: a clinic a-pathological study of 12 case. *Br J Haematol* 1978 Sep; 40(1):66-77
8. Weintraub M, Siegma-Igra Y, Josiphov J, Rahmani R, Iron M. Histiocytic hemophagocytosis in miliary tuberculosis, *Arch Intern Med* 1984 Oct;144(101):2055-7
9. Mckenna RW, Risdall RJ, Brunning RD. Virus associated hemophagocytic syndrome. *Hum Pathol* 1981 May;12 (5):395-8
10. Tseng A Jr., Coleman CN, Cox RS, Colby TV, Turner RR, Hornign SJ, Rosenberg SA. The Treatment of malignant histiocytosis. *Blood* 1989 Jul; 64(1):48-53
11. Vera R Jr, Bertino JR, Cadman E, Waldrons JA. Malignant histiocytosis: response to VP-16-213 and cytosine arobinoside *Cancer* 1984 Sep; 54(6):991-3
12. Simon JH, Tebbi CK, Freeman AI, Green DM, Brecher ML, Barcos M. Malignant histiocytosis: complete remission in two pediatric patients, *Cancer* 1987 May 1,59 (9):1566-70