

Interesting case (Hemophagocytic lymphohistiocytosis)
A 3-year-old girl with prolonged fever and hepatomegaly
10 กรกฎาคม 2558

อาจารย์แพทย์หญิง อลิสรดา ดำรงมณี
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

เด็กหญิง ชาวไทยใหญ่ อายุ 3 ปี ภูมิลำเนา อ. แมริม จ. เชียงใหม่

Chief complaint : ไข้สูงมา 7 วัน

Present illness :

7 วัน ก่อนมารพ. ผู้ป่วยมีไข้สูงลอยตลอดทั้งวัน น้ำมูกใสและไอมีเสมหะสีขาวขุ่น ปัสสาวะปกติ ไม่มีถ่ายเหลว ไม่อาเจียน มารดาให้กินยาลดไข้ อาการดีขึ้นเล็กน้อย ไม่ซึม กินได้

3 วันก่อนมารพ. ผู้ป่วยบ่นปวดท้องทั่วๆ ไม่สามารถอธิบายลักษณะการปวดได้ ถ่ายเป็นน้ำปนกากสีเหลือง ไม่มีมูกเลือดปน วันละ 2-3 ครั้ง อาการปวดท้องเป็นตลอดเวลา พักไม่ได้ เวลานอนจะร้องปวดท้องตลอด ไม่มีอาเจียน ยังคงมีไข้สูงและไอตลอด มารดาจึงพาไป รพ. ทั่วไป

Past history : แรกเกิดครบกำหนด breech presentation, Apgar score 8, 9 น้ำหนักแรกเกิด 2,830 กรัม หลังเกิดตัวเหลืองได้สองไฟ 8 วัน ตรวจพบ G6PD deficiency วัคซีนครบ พัฒนาการปกติ ไม่มีโรคประจำตัว

Family history : ไม่มีคนในครอบครัวมีอาการเหมือนผู้ป่วย

ตรวจร่างกายแรกวันที่ รพ. ทั่วไป

T 38.2°C, PR 110/min, RR 32/min, BP 90/57 mmHg, SpO₂ 96% in room air, normal breath sound

Abdomen: active bowel sound, soft, no tenderness, liver 1 cm BRCM, spleen 1 cm BLCM

Initial investigations:

- CBC: Hb 6.2 g/dL, Hct 19.4%, WBC 3,100/cu mm (N 58, L 36%), platelets 83,000/cu mm
- UA: pH 7.5, sp.gr. 1.012, alb 1+, sugar- negative, WBC 3-5/HPF, RBC 0-1/HPF
- BUN 5, serum creatinine 0.4 mg/dL; Na 123, K 4.3, Cl 98.5, CO₂ 18 mmol/L
- CXR : bilateral perihilar infiltration

Progression (1):

แพทย์ที่ รพ. ทักไปให้การวินิจฉัยว่าเป็น bacterial pneumonia ให้การรักษาด้วย cefotaxime (150 mg/kg/day) และ chloramphenicol (80 mg/kg/day)

3 วันหลังอยู่รพ. ยังคงมีไข้สูงเป็น peak ตลอด ไข้ไม่สงบ ไม่หอบเหนื่อย ตรวจร่างกายพบ T 39-40.3°C, moderate pallor, no jaundice, mild abdominal distension with tympany on percussion, liver 2 cm BRCM, spleen 2 cm BLCM

Further investigations:

- CBC: Hb 8.9 g/dL, Hct 27.8%, WBC 2,900/cu mm (N 50, L 30, M19, E 1%), platelets 64,000/cu mm
- UA: pH 7, alb 1+, sugar-negative, WBC 0-1/HPF, RBC 0-1/HPF
- LFT: TP 5.2 g/dL (A/G 3/2.2), AP 350, AST 90, ALT 30 U/L; TB/DB 0.8/0.2 mg/dL
- Hemoculture : pending
- Thin and thick film for malaria: negative
- Dengue IgG and IgM: negative, IFA for scrub typhus: negative
- **Ultrasound abdomen:** enlarged liver with a lobulated hypoechoic mass in right lobe, size 4.9 x 5.6 x 5.2 cm. An ill-defined irregular hypoechoic lesion with peripheral hyper-echogenicity at superior segment of right hepatic lobe, size 3.4 x 4.1 x 3.6 cm, suspected of abscess. Spleen is enlarged with a hypoechoic mass at inferior portion, size 4.9 x 3.9 x 3.5 cm

Progression (2):

จากผล ultrasonography ให้การวินิจฉัยเป็น liver and splenic abscesses ให้การรักษาต่อด้วย cefotaxime และ metronidazole

วันที่ 9 หลัง admission (ใช้วันที่ 15) มีไข้สูง ปวดท้องมากขึ้น ปริศาศัลยกรรม เนื่องจากอาการไม่ดีขึ้นและปวดท้องมากขึ้น ตรวจพบว่ามี generalized guarding, rebound tenderness +/- จึงได้ทำการผ่าตัดสิ่งที่พบคือ liver and splenic abscesses ได้ทำ liver biopsy and splenectomy และเปลี่ยนยาปฏิชีวนะเป็น meropenem (60 mg/kg/day) และให้ metronidazole จนครบ 14 วัน หลังจากนั้นยังมีไข้สูงเป็น peak ตลอด จึงได้ส่งตัวมาที่ รพ. มหาราชนครเชียงใหม่ (ใช้วันที่ 26)

Physical examination ที่ รพ. มหาราชนครเชียงใหม่

- GA: A sick looking girl, BW11.4 kg (P25), height 89 cm (P25)
- T 39.8°C, PR 140/min, RR 40/min, BP 105/66 mmHg, SpO₂ 97% (room air)
- HEENT: moderate pallor, no icteric sclerae, no lymphadenopathy
- Lungs: decreased breath sound RLL
- Abdomen: surgical wound at midline (no erythema, no pus), tenderness at RUQ, liver 4 cm BRCM (liver span 10 cm)
- Others: unremarkable

Investigations:

- CBC: Hb 6.4 g/dL, Hct 23%, WBC 1,840/cu mm (N 41, L 45, B 2, M12%), platelets 81,000/cu mm
- Peripheral blood smear : hypochromic microcytic RBC, decreased platelets, no blasts
- PT 32.06 sec (N 9.2-12.4), INR 3.06, PTT 53.2 sec (N 25.7-37.7)
- U/A : Sp.gr. 1.015, pH 7, alb 1+, sugar-negative, no RBC, no WBC
- BUN 5, serum creatinine 0.1 mg/dL; Na 124, K 4.3, Cl 93, CO₂ 16 mmol/L,
- Ca 5.5, P 1.2 mg/dL, Mg 1.32 mEq/L
- LFT : TP 2.6 g/dL (AVG 1.2/1.4), AP 405, AST 133, ALT 37 U/L; TB/DB 0.28/0.24 mg/dL
- CXR : Right pleural effusion

Problem list

1. Prolonged fever with hepatomegaly
2. History of liver and splenic abscesses (status post-splenectomy)
3. Pancytopenia
4. Coagulopathy (prolonged PT and PTT)
5. Right pleural effusion

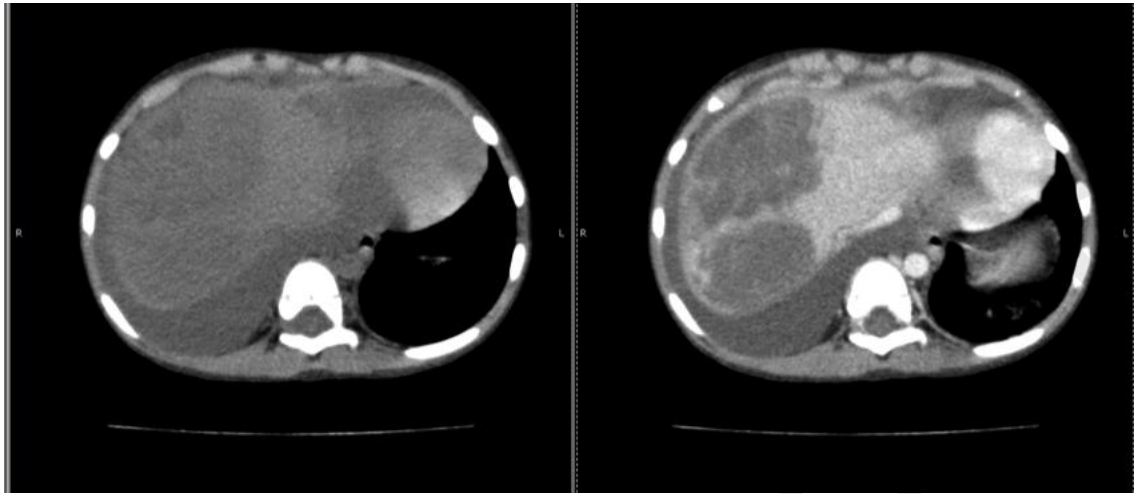
Differential diagnosis

- **Infectious causes:** liver abscess, melioidosis, tuberculosis, EBV/CMV/viral hepatitis, fungal infection
- Immunodeficiency (primary or secondary)
- Hematologic malignancies: ALL, AML, lymphoma
- Autoimmune diseases
- Hemophagocytic lymphohistiocytosis

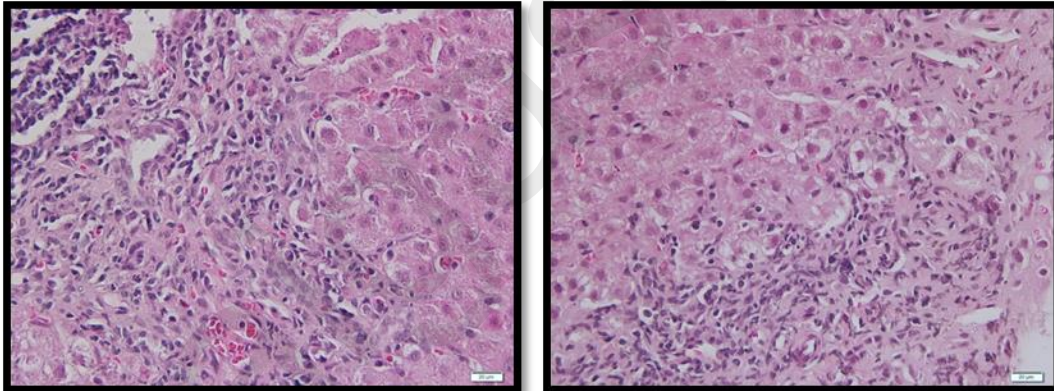
Further investigations

- **Infections**
 - Anti-HIV: NR
 - Melioid titer < 1:16
 - E. histolytica titer: negative
 - Viral hepatitis profiles: negative for hepatitis A, B, C
 - Anti-CMV Ig G: positive, Ig M: negative
 - HSV Ig G: positive, Ig M: negative
 - EBV Ig G: positive, Ig M: negative
- **Malignancies**
 - LDH 2,051 U/L (N 110-295)
 - AFP 1.57 IU/mL (N 0.00-11.29)
 - Beta-hCG <0.1 mIU/mL
- **Pleural fluid tapping:** exudative profiles, AFB – negative, cytology - negative for malignancies
- Fibrinogen 113.0 mg/dL (N 1.62 - 4.01)
- Ferritin 12,443 ng/mL (N 7-40)
- Triglyceride 368 mg/dL (N 27-225)

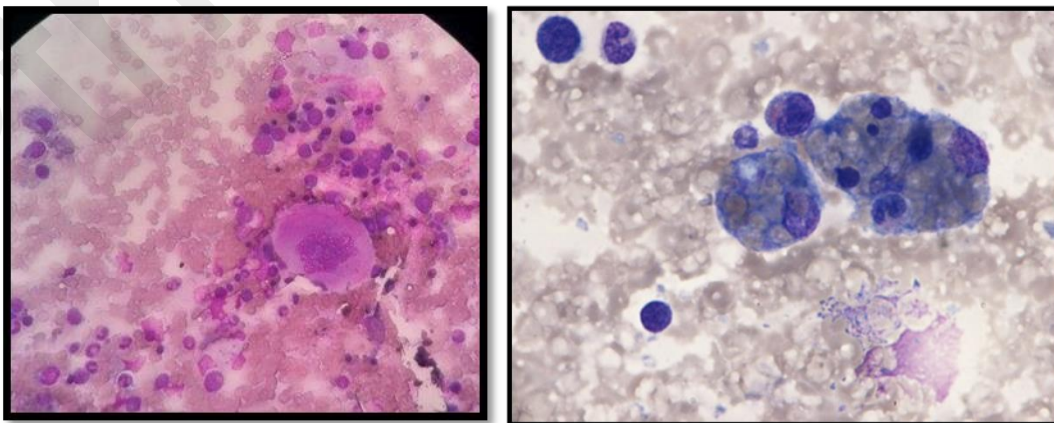
- CT abdomen with contrast: large hypodensity lesion with slightly peripheral enhancement involving right hepatic lobe and abutting right diaphragm, measured 9.3 x 5.3 x 6.4 cm



- US-guided liver abscess aspiration : failed to aspirate pus
- Percutaneous liver biopsy: massive hepatic necrosis with aggregations of foamy histiocytes and epithelioid cells, infectious cause is preferable. No granuloma nor malignancy.



Bone marrow aspiration : hemophagocytosis



Diagnosis: Hemophagocytic lymphohistiocytosis

Treatment: IVIG 2 g/kg x 1 dose, start chemotherapy (HLH-2004 protocol: etoposide, dexamethasone, cyclosporine A)

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

Hemophagocytic lymphohistiocytosis เป็นภาวะที่พบไม่บ่อยนักแต่มีความรุนแรงอย่างมากซึ่งอาจทำให้เสียชีวิตได้ HLH เกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่มากกว่าปกติ โดยเฉพาะ macrophages และ lymphocytes ทำให้เกิดการทำลายเซลล์และเนื้อเยื่อ ส่งผลให้เกิดการทำงานล้มเหลวของอวัยวะต่างๆ ตามมา ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการภายในอายุไม่กี่เดือน หรือ ในช่วง 2-3 ปีแรกของชีวิต อาการและอาการแสดง คือ ไข้ ตับม้ามโต และ pancytopenia ในระยะแรกอาจแยกยากจากโรคติดเชื้อทั่วๆ ไป แต่เมื่อติดตามอาการในผู้ป่วย HLH จะพบตับม้ามโตมากขึ้น ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ รวมถึงเม็ดเลือดต่ำได้ อีกทั้งในบางรายอาจมีอาการทางระบบประสาท เช่น ชัก ร่วมด้วย

HLH แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ primary (familial HLH) ซึ่งมีความผิดปกติของยีน อาทิเช่น *PRF1*, *MUNC13-4*, *STXBP2* และ *STX11* และ secondary HLH มักเกิดตามหลังการติดเชื้อ มะเร็ง หรือ autoimmune diseases (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 สาเหตุของการเกิด secondary HLH (Rosado FG, et al. Am J Clin Pathol 2013; 139: 713-27)

| Infection | Reported Associations |
|----------------|--|
| Viral | Herpesviruses (EBV, CMV, HHV-8, HSV), HIV, HTLV, adenovirus, HAV, HBV, HCV, measles, mumps, rubella, dengue, hantavirus, parvovirus B19, enterovirus, influenza |
| Bacterial | <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Campylobacter</i> spp, <i>Fusobacterium</i> spp, <i>Mycoplasma</i> spp, <i>Chlamydia</i> spp, <i>Legionella</i> spp, <i>Salmonella typhi</i> , <i>Rickettsia</i> spp, <i>Brucella</i> spp, <i>Ehrlichia</i> spp, <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| Fungal | <i>Candida</i> spp, <i>Cryptococcus</i> spp, <i>Pneumocystis</i> spp, <i>Histoplasma</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp, <i>Fusarium</i> spp |
| Parasitic | <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Plasmodium vivax</i> , <i>Toxoplasma</i> spp, <i>Babesia</i> spp, <i>Strongyloides</i> spp, <i>Leishmania</i> spp |
| Malignancy | |
| Hematologic | Peripheral T-cell/NK-cell lymphomas, ALCL, ALL, Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, acute erythroid leukemia |
| Nonhematologic | Prostate and lung cancer, hepatocellular carcinoma |
| MAS | Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, Kawasaki disease, systemic lupus erythematosus, seronegative spondyloarthropathies |

ALCL, anaplastic large-cell lymphoma; ALL, acute lymphocytic leukemia; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HHV-8, human herpesvirus 8; HIV, human immunodeficiency virus; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; HSV, herpes simplex virus; HTLV, human T-lymphotropic virus; MAS, macrophage activation syndrome; NK, natural killer.

เกณฑ์การวินิจฉัย HLH (HLH-2004) (Henter JI, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-31.)

TABLE I. Revised Diagnostic Guidelines for HLH

The diagnosis HLH can be established if one of either 1 or 2 below is fulfilled

- (1) A molecular diagnosis consistent with HLH
 - (2) Diagnostic criteria for HLH fulfilled (five out of the eight criteria below)
- (A) Initial diagnostic criteria (*to be evaluated in all patients with HLH*)

Fever

Splenomegaly

Cytopenias (affecting ≥ 2 of 3 lineages in the peripheral blood):

Hemoglobin < 90 g/L (in infants < 4 weeks: hemoglobin < 100 g/L)

Platelets $< 100 \times 10^9/L$

Neutrophils $< 1.0 \times 10^9/L$

Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia:

Fasting triglycerides ≥ 3.0 mmol/L (i.e., ≥ 265 mg/dl)

Fibrinogen ≤ 1.5 g/L

Hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes

No evidence of malignancy

- (B) New diagnostic criteria

Low or absent NK-cell activity (according to local laboratory reference)

Ferritin ≥ 500 $\mu\text{g/L}$

Soluble CD25 (i.e., soluble IL-2 receptor) $\geq 2,400$ U/ml

HLH and liver involvements

ผู้ป่วย HLH ส่วนใหญ่มักมีตับม้ามโต อาจตรวจพบตัวเหลือง ตับอักเสบ อัลบูมินต่ำ และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติร่วมด้วย นอกจากนี้ HLH อาจทำให้เกิดภาวะตับวายในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 1 ปี เมื่อตรวจทางรังสีวิทยาไม่ว่าจะเป็น ultrasonography หรือ computed tomography มักจะพบเพียงตับหรือม้ามที่โตขึ้นโดยไม่มีก้อน ลักษณะเนื้อตับที่พบอาจเป็น increased หรือ heterogeneous echogenicity ก็ได้ ลักษณะทางพยาธิวิทยาของตับที่พบ ได้แก่ diffuse accumulation of lymphocytes และ mature macrophages อาจพบ hepatic necrosis ได้ แต่พบ hemophagocytosis เพียงร้อยละ 11-44

การรักษา

การรักษาหลักของ HLH ได้แก่ การให้เคมีบำบัด (etoposide, cyclosporine, dexamethasone) รวมไปถึง salvage therapy ด้วย corticosteroids, cyclosporine A และ anti-thymocyte globulin (ATG) นอกจากนี้อาจให้การรักษาด้วย hematopoietic stem cell transplantation หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลัก

เอกสารอ้างอิง

1. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-31
2. Rosado FG, Kim AS. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol* 2013; 139: 713-27
3. Koh KN, Im HJ, Chung NG, Cho B, Kang HJ, Shin HY, et al. Clinical features, genetics, and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Korea: report of a nationwide survey from Korea Histiocytosis Working Party. *Eur J Haematol* 2015; 94: 51-9.
4. Fitzgerald NE, MacClain KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 392-401.
5. de Kerguenec C, Hillaire S, Molinié V, Gardin C, Degott C, Erlinger S, et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 852-7