

รายงานผู้ป่วย

Primary Pulmonary Histiocytosis : A Case Report

อรุณทัย มีแก้วกฤษธร, สมใจ กาญจนางพงศ์กุล, ระพล พูลสวัสดิ์กิติติกุล* และ วันดี นิงสานนท์

หน่วยโลหิตวิทยา กลุ่มงานกุมารเวชศาสตร์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี, *สถาบันพยาธิวิทยา กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ : รายงานผู้ป่วยเด็กหญิงไทยอายุ 4 เดือน มาด้วยอาการไข้ ไอมีเสมหะเรื้อรัง ตรวจร่างกายพบ หายใจเร็ว หอบ การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ CBC - Hb 10.3 g%, WBC 19,600/mm³, N 47%, L 40%, M 11%, E 1%, ATL 1%, Platelets 623,000/mm³ ตรวจหน้าที่ตับพบ albumin 3.65 g/dL, globulin 2.38 g/dL, SGOT เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ระดับไขมันพบมีระดับต่ำกว่าคือ cholesterol 128 mg/dL, triglyceride 174 mg/dL, เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์พบ superior anterior mediastinal mass with multiple ring enhancement, severe atelectasis and consolidation both lungs with septal thickening, honeycombing and multiple air-spaces at right hemithorax ส่องกล้องทางเดินหายใจและตรวจสารคัดหลั่งจากหลอดลมใหญ่ ไม่พบ hemosiderin laden macrophage และ Pneumocystis carinii การตรวจชิ้นเนื้อของปอด, ไข้มัส และ mediastinal mass พบ diffusely infiltrate monotonous cells โดยมีลักษณะ abundant eosinophilic cytoplasm, large nuclei with coffee bean appearance. พบ few eosinophils infiltration. เมื่อตรวจย้อม immunohistochemistry พบ tumor cells reactive for CD1a,S100 การวินิจฉัยเข้าได้กับโรค Langerhans cell histiocytosis จึงให้การรักษาโดยเคมีบำบัด ให้ vinblastine, prednisolone และ etoposide เมื่อเฝ้าติดตามการรักษาพบว่าอาการไข้ ไอมีเสมหะเรื้อรัง หายใจเร็ว หอบ ดีขึ้นมาก สามารถออกจากห้องผู้ป่วยวิกฤตและเครื่องช่วยหายใจได้ เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์พบ markedly decreased in size and number of multiple lung cysts at both upper and lower lobes. ไม่พบ mediastinal lymph nodes enlargement. ขณะนี้อยู่ในระหว่างการรักษาด้วยเคมีบำบัด

Key Words : ● Histiocytosis ● Pulmonary langerhans cells histiocytosis

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2550;17:341-6.

Langerhans cell histiocytosis (LCH) เป็นความผิดปกติเกี่ยวกับ proliferation ของ mononuclear phagocyte และ dendritic cell สาเหตุเชื่อว่าเกิดจาก

ได้รับต้นฉบับ 21 มกราคม 2550 ใหลงตีพิมพ์ 17 มีนาคม 2550
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.อรุณทัย มีแก้วกฤษธร หน่วยโลหิตวิทยา กลุ่มงานกุมารเวชศาสตร์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

monoclonal disorder¹ ยังไม่สามารถพิสูจน์ได้แน่ชัดว่าเป็น malignant process พยาธิสภาพพบ abnormal Langerhans cells ที่อวัยวะต่างๆ ได้แก่ ปอด กระดูก ผิวหนัง ต่อมม้ามและต่อมใต้สมองไฮโปทาลามิก hypothalamic pituitary axis ม้าม และ ตับ pulmonary Langerhans cells histiocytosis หมายถึง การพบ Langerhans cells ที่ปอดแห่งเดียว หรือพบที่ปอดและอวัยวะอื่นๆ²

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต ปีที่ 17 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2550

พยาธิสภาพเกิดจาก histiocytes, granulocytes และ lymphocytes รวมตัวกันเป็น granuloma มีการแบ่งตัวของเซลล์ต่างๆ เหล่านี้อย่างมากมาย มีการทำลายอวัยวะต่างๆ จนเกิด necrosis, xanthomatous change และ fibrosis เมื่อพยาธิสภาพเกิดที่ปอดทำให้เกิด pulmonary dysfunction ทำให้ผู้ป่วยมีอาการหายใจเร็ว หอบ เสรียว ไอ เอ็กซเรย์ปอดพบ pneumothorax, pleural effusion, diffuse cystic changes, nodular infiltration, extensive fibrosis หรือพบความผิดปกติคล้ายกับ miliary tuberculosis ความผิดปกติอาจพบที่ปอดแห่งเดียว หรือพบ ดังรายงานผู้ป่วยรายนี้

รายงานผู้ป่วย

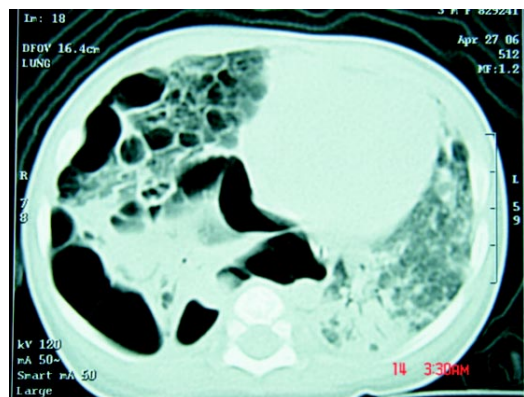
ผู้ป่วยเด็กหญิงไทยอายุ 4 เดือน มาตรวจรักษาที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีด้วยอาการไอมีเสมหะเป็นชุดๆ ไข้ต่ำๆ ไม่หอบเหนื่อย เป็นมา 1 เดือน รับประทานยาลดไข้ ยาละลายเสมหะ ยาปฏิชีวนะ erythromycin อาการไม่ดีขึ้น 2 สัปดาห์ก่อนตรวจมีอาการหอบเหนื่อย สำลักนมบ่อยขึ้น 2 วันก่อนมีอาการไอมีเสมหะบ่อยขึ้น หายใจหอบเหนื่อย ถ่ายอุจจาระเหลวไม่มีมูกเลือด 2-3 ครั้ง ปริมาณครั้งละไม่มาก ตรวจร่างกายพบหายใจหอบ ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดร้อยละ 79

ผู้ป่วยเป็นบุตรคนที่ 2 คลอดปกติ ประวัติอดีตเคยมีปัญหาเรื่องตุ่มหนองบริเวณท้ายทอยด้านขวาเมื่ออายุ 2 เดือน มีไข้ต่ำๆ ตุ่มหนองโตขึ้นแล้วแตกออกเอง รับประทานยาลดไข้และทายาฆ่าเชื้อที่ได้รับจากคลินิกแห่งหนึ่ง อาการไม่ดีขึ้น ผู้ปกครองจึงพามารักษาที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี คัดลอกแพทย์วินิจฉัยว่าเป็นฝี รักษาโดยทำ incision and drainage รับประทานยาปฏิชีวนะ dicloxacillin และยาลดไข้พาราเซตามอล

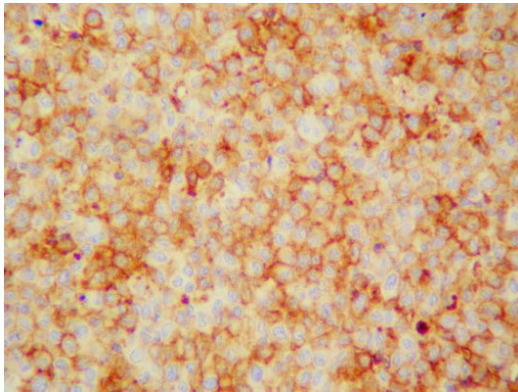
ตรวจร่างกายที่ผิดปกติพบ ตัวเล็ก หายใจหอบ fluctuated mass เส้นผ่านศูนย์กลาง 1.5 เซนติเมตรที่ท้าย

ทอยด้านขวา รอยแผลเก่าที่ท้ายทอยด้านขวาและนิ้วเท้าซ้ายที่สอง ตับโต 3 เซนติเมตรต่ำกว่าขอบชายโครงขวา

ได้ทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ CBC - Hb 10.3 g%, WBG 19,600/mm³, N 47%, L 40%, M 11%, E 1%, ATL 1%, Platelets 623,000/mm³ บัสสาวะปกติ อุจจาระไม่พบสิ่งผิดปกติ ค่าการทำงานของไตปกติ ตรวจหน้าที่ตับพบ total protein 6.02 g/dL, albumin 3.65 g/dL, globulin 2.38 g/dL, total bilirubin 0.36 mg/dL, direct bilirubin 0.13 mg/dL, SGOT 63 U/L, SGPT 19 U/L, alkaline phosphatase 138 U/L cholesterol 128 mg/dL, triglyceride 174 mg/dL, กรวดน้ำจากกระเพาะอาหารไม่พบเชื้อวัณโรค, tuberculin test ให้ผลเป็นลบ เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์พบ superior anterior mediastinal mass with multiple ring enhancement, severe atelectasis and consolidation both lungs with septal thickening, honeycombing and multiple air-spaces at right hemithorax (ดังรูปที่ 1), ตรวจไขกระดูกไม่พบสิ่งผิดปกติ, ส่องกล้องทางเดินหายใจและตรวจสารคัดหลั่งจากหลอดลมใหญ่ ไม่พบ hemosiderin laden macrophage และ Pneumocystis carinii การตรวจชิ้นเนื้อของปอด, ภัยมัส และ mediastinal mass พบ diffusely infiltrate monotonous cells



รูปที่ 1 High-resolution thoracic CT scan แสดง honeycomb cysts



รูปที่ 2 แสดง tumor cells reactive for S100

โดยมีลักษณะ abundant eosinophilic cytoplasm, large nuclei with coffee bean appearance. พบ few eosinophils infiltration. เมื่อตรวจย้อม immunohistochemistry พบ tumor cells reactive for CD1a, S100 (ดังรูปที่ 2)

การวินิจฉัยเข้าได้กับโรค Langerhans cell histiocytosis ให้การรักษาโดยเคมีบำบัด ให้ vinblastine, prednisolone และ etoposide

ผู้ป่วยตอบสนองดีต่อการรักษา อาการไอมีเสมหะเรื้อรัง หายใจเร็ว หอบ ดีขึ้นมาก สามารถออกจากห้องผู้ป่วยวิกฤตและเครื่องช่วยหายใจได้ เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ พบ markedly decreased in size and number of multiple lung cysts at both upper and lower lobes ไม่พบ mediastinal lymph nodes enlargement ขณะนี้อยู่ในระหว่างการรักษาด้วยเคมีบำบัด

วิจารณ์

ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ด้วยเรื่องไอมีเสมหะเรื้อรัง มีไข้ต่ำๆ นอกจากจะวินิจฉัยแยกจากวัณโรค ปอดอักเสบจาก Pneumocystis carinii, pulmonary hemosiderosis ควรนึกถึง Langerhans cell histiocytosis ด้วยเนื่องจากโรคในกลุ่มนี้ผู้ป่วยอาจมีอาการเพียงเล็กน้อย ไม่สบายตัว หงุดหงิดง่าย แต่เอ็กซเรย์ปอดพบความผิดปกติโดยบังเอิญ³ LCH เป็นโรคที่ยังไม่ทราบสาเหตุ การ

ติดเชื้อไวรัสอาจเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้เกิด proliferation ของ Langerhans cell⁴ ผู้เชี่ยวชาญบางท่านเชื่อว่า LCH เป็นมะเร็งชนิดหนึ่งที่อาการของผู้ป่วยแต่ละคนมีความแตกต่างกัน⁵ LCHที่มีความผิดปกติที่ปอดเพียงแห่งเดียวพบได้น้อย แพทย์ผู้เชี่ยวชาญบางท่านเชื่อว่า pulmonary LCH มีความเกี่ยวข้องกับการสูบบุหรี่⁶ หรือการได้รับควันบุหรี่ จึงพบผู้ใหญ่ป่วยเป็น isolated pulmonary LCH มากกว่าเด็ก ผู้ป่วย pulmonary LCH บางรายอาจมี Langerhans cell histiocytosisที่เนื้อเยื่อหรืออวัยวะอื่นแต่ตรวจไม่พบความผิดปกติ⁶

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2508 มีรายงานเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปีทั่วโลกป่วยเป็น LCH ของระบบทางเดินหายใจ 9 ราย⁷⁻¹⁵ ผู้ป่วยรายนี้อายุน้อยที่สุดเท่าที่พบมา

ผู้ป่วย pulmonary LCH มักแสดงอาการไม่จำเพาะ¹⁶ ได้แก่ ไอ เหนื่อยหอบ อาจมีอาการอันเนื่องมาจาก spontaneous pneumothorax หรืออาการเรื้อรังทางระบบหายใจ ได้แก่ ไอเรื้อรัง หายใจลำบาก¹⁷ อาจพบว่ามิใช่ น้ำหนักลด เลี้ยงไม่โต อ่อนเพลีย เมื่อตรวจฟังปอดมักไม่พบความผิดปกติ เมื่ออาการเป็นมาจึงฟังเสียงลมหายใจเข้าปอดได้มากกว่าปกติ ระยะเวลาหายใจออกอาจยาวนานกว่าปกติ

เอ็กซเรย์ปอดในระยะแรกมักพบความผิดปกติแบบ diffuse micronodular, reticular pattern เมื่อเวลาผ่านไปเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์มักพบ cyst จำนวนมากขึ้น เรียกว่า "honeycomb lung" ซึ่งสามารถพบความผิดปกติเช่นนี้ใน congenital cystic adenomatoid malformation, pulmonary sequestration, lobar emphysema นอกเหนือไปจาก pulmonary LCH จึงต้องพยายามวินิจฉัยแยกโรคออกจากกัน จากการประชุมของคณะแพทย์ Histiocyte society ได้ให้เกณฑ์การวินิจฉัย LCH (ดังตารางที่ 1)

การตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วยรายนี้ เพื่อช่วยในการวินิจฉัย คือ การตรวจ immunohistochemical studies จาก pulmonary biopsy พบว่า S-100 protein

ตารางที่ 1 Histologic, Histochemical, and Electron Microscopic Diagnosis of Langerhans Cell Histiocytosis^{1,18}

1. Presumptive diagnosis: light morphologic characteristics
2. Designated diagnosis
 - a. Light morphologic features plus
 - b. Two or more supplemental positive stains for
 - (1) Adenosine triphosphatase
 - (2) S 100 protein
 - (3) α -D-Mannosidase
 - (4) Peanut lectin
3. Definitive diagnosis
 - a. Light morphologic characteristics plus
 - b. Birbeck granules in the lesional cell with electron microscopy and/or
 - c. Staining positive for CD1a antigen (T6) on the lesional cell

และ CD1a antigen staining ให้ผลบวก

การรักษาที่จำเพาะของโรค pulmonary LCH คือ การให้เคมีบำบัด การรักษาที่มีความสำคัญ ได้แก่ การรักษาประคับประคองตามอาการเมื่อมีภาวะระบบหายใจล้มเหลว การเฝ้าดูแลและระวังรักษาภาวะติดเชื้อ งดรับวัคซีน ในช่วงที่ได้รับเคมีบำบัด เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อเคมีบำบัดดีตั้งแต่แรกเริ่ม มักจะมีระยะปลอดโรคนาน แต่อย่างไรก็ตามกระบวนการ remodeling ของเนื้อปอดที่มีพยาธิสภาพของ LCH มักจบลงด้วย pulmonary fibrosis ซึ่งมีผลต่อพยากรณ์โรคในระยะยาว¹⁹

สรุป

ได้รายงานผู้ป่วยเด็ก 1 ราย ที่มาพบแพทย์ด้วย ไอมีเสมหะเรื้อรัง ร่วมกับหายใจเร็ว หอบ การตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์พบ honeycombing and multiple air-spaces at right hemithorax ให้การวินิจฉัยเป็น pulmonary LCH จากการตรวจชิ้นเนื้อปอด ผู้ป่วยรายนี้ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัด

อาการไอมีเสมหะเรื้อรัง หายใจเร็ว หอบ ดีขึ้นมาก น้ำหนักเพิ่มขึ้น มีการเฝ้าติดตามอาการเป็นระยะๆ เพื่อให้เคมีบำบัด และเฝ้าระวังรักษาภาวะแทรกซ้อนของโรค และผลข้างเคียงจากการรักษา ได้แก่ febrile neutropenia, interstitial pulmonary disease, pulmonary fibrosis ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้นิพนธ์ขอขอบพระคุณ คณาจารย์กลุ่มงานรังสีวิทยา ที่กรุณาช่วยอ่านฟิล์มของผู้ป่วยทั้งหมด นพ. วิชารุ กอจรัญจิตต์ กลุ่มงานศัลยกรรม นพ. ประวิทย์ เจตนาชัย นพ. เฉลิมไทย เอกศิษฐ์ หน่วยระบบทางเดินหายใจ แพทย์ผู้ช่วยอาจารย์และแพทย์ประจำบ้านกุมารเวชศาสตร์ของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีที่ช่วยดูแลผู้ป่วยรายนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Lipton J. Histiocytosis syndromes. In : Lanzkowsky P, ed. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 4th ed. California: Elsevier Academic Press, 2005:604-29.
2. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans' cells histiocytosis. *N Engl J Med*. 2000;342:1969-78.
3. Ladisch S, Jaffe ES. The histiocytoses. In : Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: pp.768-85.
4. Willman CL, McClain KL. An update on clonality, cytokines, and viral etiology in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12:407-16.
5. Willman CL, Busque L, Griffith BB, et al. Langerhans' -cell histiocytosis (histiocytosis X) -a clonal proliferative disease. *N Eng J Med* 1994;331:154-60.
6. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002;346:484-90.
7. Al-Trabolsi HA, Alshehri M, Al-Shomrani A, Shabanah M, Al-Barki AA. "Primary" pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a two-year-old child: case report and review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:79-81.
8. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax*. 2000;55:405-16.
9. Aftimos S, Nassar V, Najjar S. Primary pulmonary histiocytosis in an infant. *Am J Dis Child* 1974;128: 851-2.
10. McDowell HP, Macfarlane PI, Martin J. Isolated pulmonary histiocytosis. *Arch Dis Child* 1988;63: 423-6.
11. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis : diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer*. 1999;85:2278-90.
12. Hambleton G, Gad A, Godfrey S. Pulmonary eosinophilic granuloma in a child. *Arch Dis Child* 1976; 51:805-7.
13. Berlow ME, Markarian B, Heitzman ER, et al. Diffuse pulmonary disease in a 2 ? -year -old child. *JAMA* 1982;248:875-6.
14. Yule SM, Hamilton JR, Windebank KP. Recurrent pneumomediastinum and pneumothorax in Langerhans cells histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1997;29: 139- 42.
15. Smith M, McCormack LJ, Van Ordstrand HS, et al. "Primary" pulmonary histiocytosis X. *Chest*. 1974;65: 176-80.
16. Vassallo R, Ryu JH. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Clin Chest Med* 2004;25:561-71.
17. Ha SY, Helms P, Fletcher M, et al. Lung involvement in Langerhans cell histiocytosis: prevalence, clinical features, and outcome. *Pediatrics*. 1992;89:466-9.
18. The Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987;1:208-9.
19. Schulze J, Kitz R, Gruttner HP, Schmidt H, Zielon S. Severe isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a 6-year-old girl. *Eur J Pediatr*. 2004;163: 320-2.

Primary Pulmonary Histiocytosis : A Case Report

**Arunotai Meekaewkunchorn, Somjai Karnjanapongkul, Rapol Poonsawatkitikul*
and Wandee Ningsanond**

Hematology-Oncology unit, Division of Pediatrics, Queen Sirikit National Institute of Child Health, Institute of Pathology;
Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Bangkok 10400*

Abstract : A 4-month-old girl had had fever, chronic productive cough for 1 month. On physical examination she was tachypnea and dyspnea. The complete blood count was H b 10.3 g%, WBC 19,600/mm³, N 47%, L 40%, M 11%, E 1%, ATL 1%, Platelets 623,000/mm³. Liver function test revealed albumin 3.65 g/dL, globulin 2.38 g/dL with mild elevated serum glutamic oxaloacetic transaminase. Cholesterol was 128 mg/dL and triglyceride 174 mg/dL. High-resolution thoracic CT showed superior anterior mediastinal mass with multiple ring enhancement, severe atelectasis and consolidation both lungs with septal thickening, honeycombing and multiple air-spaces at right hemithorax. No evidence of hemosiderin laden macrophage and *Pneumocystis carinii* from tracheobroncheal secretion. Pulmonary biopsy showed diffusely infiltrate monotonous cells, having large nuclei with coffee bean appearance, abundant eosinophilic cytoplasm. There are mixed few eosinophils infiltration. The immunohistochemical studies showed tumor cells reactive for CD1a and S100, hence pulmonary Langerhans cell histiocytosis was diagnosed. Treatment was started with vinblastine, prednisolone and etoposide. Chronic cough, fever, tachypnea and dyspnea have been improved thereafter. Follow-up CT showed markedly decreased in size and number of multiple lung cysts at both upper and lower lobes.

Key Words : ● Histiocytosis ● Pulmonary langerhans cells histiocytosis

Thai J Hematol Transf Med 2007;17:341-6.