

รายงานผู้ป่วย

IgG4-related lymphadenitis and pachymeningitis with inflammatory pseudotumor

ปกป้อง พิริยคุณธร¹ อธิศา คุณรัตน์¹ อติศักดิ์ ตันตวิรวิทย์¹ ธนาวัฒน์ รัตนธรรมเมธี¹ ชาตรี ชัยอดิศักดิ์โสภา¹

เอกรัฐ รัฎฐฤทธิ์ธำรง¹ ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา¹ และ ชรินทร์ ยาอินทร์²

¹หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ ²ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 61 ปี มาด้วยอาการขาไบหน้าด้านซ้าย 4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล เมื่อ 12 ปีก่อน มีผู้ป่วยต่อมน้ำเหลืองที่คอด้านขวาโต เคยได้รับการวินิจฉัยวัณโรคต่อมน้ำเหลือง เคยได้รับการตรวจชิ้นเนื้อจากต่อมน้ำเหลืองหลายครั้ง พบเป็นการอักเสบ ไม่พบลักษณะที่บ่งชี้ว่าเป็นมะเร็ง ขนาดต่อมน้ำเหลืองคงที่มานานตลอดในระยะเวลา 12 ปี ตรวจร่างกายพบ right cervical lymphadenopathy, zone II, sized 3x4 cm, cranial nerve V: loss of pin prick sensation at left V2 dermatome ผลการตรวจ MRI brain พบ a thick enhancing dural lesion of the left lateral wall of cavernous sinus and the adjacent medial part of the left middle cranial fossa, size 1.0x3.8x1.0 cm ผลการทำ left juxtaseal mass biopsy: positive IgG staining for plasma cells, positive IgG4 with IgG4 count 50-70 cells/HPF, IgG4+/IgG+ cell ratio 60% ผลการตรวจ serum IgG4: 1,026 mg/dL (8-140 mg/dL) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคเป็น IgG4-related lymphadenitis and pachymeningitis with inflammatory pseudotumor หลังจากทำการผ่าตัด remove left juxtaseal mass และทราบผล biopsy ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย systemic corticosteroids โดยได้รับ prednisolone รับประทาน ขนาด 0.5 มก./กก. ต่อวัน อาการขาไบหน้าด้านซ้ายดีขึ้นจนเป็นปกติ ขนาดต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอด้านขวาลดลงเล็กน้อยเหลือขนาด 2x3 cm

คำสำคัญ : ● IgG4 ● IgG4-related lymphadenitis ● Lymphadenopathy

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2562;29:139-44.

ได้รับต้นฉบับ 26 ตุลาคม 2561 แก้ไขบทความ 27 กุมภาพันธ์ 2562 รับลงตีพิมพ์ 15 เมษายน 2562

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.ปกป้อง พิริยคุณธร หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ถ.หัวแก้ว ต.สุเทพ อ.เมืองเชียงใหม่ จ.เชียงใหม่ 50200

Case Report

IgG4-related lymphadenitis and pachymeningitis with inflammatory pseudotumor

Pokpong Piriyaakuntorn¹, Atisa Koonarat¹, Adisak Tantiworawit¹, Thanawat Rattanathamethee¹,
Chatree Chai-Adisaksopha¹, Ekarat Rattarittamrong¹, Lalita Norasetthada¹ and Charin Yain²

¹Division of Hematology; ²Department of Pathology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Abstract:

A 61-year-old female presented with left side facial numbness for 4 months, with history of wax and wane lymphadenopathy for 12 years. Multiple lymph node biopsy revealed chronic nonspecific inflammation. Physical examination showed right cervical lymphadenopathy, zone II, size 3x4 cm, cranial nerve V: loss of pin prick sensation at left V2 dermatome. Investigation: MRI brain showed a thick enhancing dural lesion of the left lateral wall of the cavernous sinus and the adjacent medial part of the left middle cranial fossa, size 1.0x3.8x1.0 cm. Pathology results of the left juxtaseal mass biopsy indicated positive IgG staining for plasma cells, positive IgG4 with IgG4 count 50-70 cells/HPF and IgG4+/IgG+ cell ratio 60%. Blood test of serum IgG4 was 1,026 mg/dL (8-140 mg/dL). The tumor of the left juxtaseal mass was surgically removed and she received systemic corticosteroids (prednisolone 0.5 mg/kg/day). Her numbness improved and the right cervical lymph node was decreased to 2x3 cm.

Keywords : ● IgG4 ● IgG4-related lymphadenitis ● Lymphadenopathy

J Hematol Transfus Med. 2019;29:139-44.

บทนำ

IgG4-related disease เป็นชื่อเรียกกลุ่มโรคที่มีลักษณะที่จำเพาะร่วมกันทางคลินิก พยาธิวิทยา และซีโรโลยี¹ กล่าวคือ ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการแบบก้อนทวมของอวัยวะที่เกี่ยวข้อง เมื่อตรวจทางพยาธิวิทยาจากอวัยวะดังกล่าวจะพบลักษณะ lymphoplasmacytic infiltration ซึ่งเมื่อย้อม immunohistochemistry เพิ่มเติมจะพบว่ามีส่วนของ IgG4-positive/IgG-positive plasma cells มากกว่าร้อยละ 40 และพบพังผืดในลักษณะคล้ายงล่อเกี่ยวพันที่เรียกว่า storiform fibrosis เมื่อตรวจซีโรโลยีจะพบระดับ serum IgG4 level สูงกว่าปกติในร้อยละ 70 ของผู้ป่วย ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษามาตรฐานสำหรับ IgG4-related disease การรักษาด้วย corticosteroid เป็นการรักษาขนานแรกที่ทำให้ผลการรักษาค่อนข้างดี แต่ยังมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้บ่อย

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 61 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดเชียงใหม่ อาชีพข้าราชการเกษียณ มาด้วยอาการขาไปหน้าด้านซ้าย 4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ให้ประวัติเพิ่มเติมว่า 12 ปีก่อน มีต่อมน้ำเหลืองที่คอต้นขาโต เคยได้รับการวินิจฉัยวัณโรคต่อมน้ำเหลือง และได้ยารักษาวัณโรคครบประมาณเป็นเวลา 9 เดือน ขนาดต่อมน้ำเหลืองยังคงเดิม เคยได้รับการตรวจชิ้นเนื้อจากต่อมน้ำเหลืองหลายครั้งพบเป็นการอักเสบ ไม่พบลักษณะที่บ่งชี้ว่าเป็นมะเร็ง ครั้งล่าสุดเมื่อ 8 ปีก่อนมาโรงพยาบาล รายงานเป็น chronic inflammation with fibrosis of soft tissue, no lymph node seen, no malignancy seen จึงสังเกตอาการต่อ ขนาดต่อมน้ำเหลืองคงที่มานานตลอดในระยะเวลา 12 ปี ไม่มีน้ำหนักลด ไม่มีไข้ จนกระทั่ง 4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการขาไปหน้าด้านซ้ายบริเวณไหล่แก้ม บางครั้งมีอาการแสบร้อน ไม่มีผื่นบริเวณใบหน้า ไม่มีอาการอ่อนแรง หรือชาบริเวณอื่น ไม่มีอาการปวดศีรษะ ไม่มีอาการปวดข้อ ผอมร่วง หรือผื่นแพ้แสง ปฏิเสธประวัติโรคประจำตัวอื่น ไม่สูบบุหรี่หรือดื่มสุรา

ตรวจร่างกาย

General appearance: A middle-age woman with normal consciousness

Vital signs: BP 116/72 mmHg, PR 92/min, BT 36.8 c, RR 14/min

HEENT: no pale conjunctivae, no icteric sclerae, right cervical lymphadenopathy, zone II, sized 3x4 cm, firm consistency, fixed with underneath sternocleidomastoid muscle, no redness or swelling, no tenderness, thyroid 10 g, smooth surface

Heart: PMI at 5th intercostal space, mid-clavicular line, no heaving, no thrill, normal S1, S2, no murmur, no gallops, no jugular vein distension

Chest & lungs: normal chest contour and expansion, bilateral lungs are clear without adventitious sound

Breasts: no mass, normal overlying skin, no discharge

Abdomen: normal contour, normoactive bowel sound, soft, no tenderness, no mass, no hepatosplenomegaly

Extremities: no edema, no signs of arthritis

Skin: no rash, no alopecia, normal nails

Neurological examination:

Mental status: alert, attentive and orientated

Speech: clear, fluent, good repetition, comprehension and naming

Cranial nerves (CN)

CN II: normal visual field by confrontation test, normal visual acuity bilaterally, normal fundoscopic examination, pupils 2 mm react to light both eyes

CN III, IV, VI : primary gaze is in midline, full EOM without nystagmus

CN V: loss of pin prick sensation at left V2 dermatome

CN VII: no facial weakness

CN VIII: normal hearing

CN IX, X: normal phonation, normal gag reflex

CN XI: intact

CN XII: tongue in midline, no atrophy or deviation

Motor power: grade V all extremities, neck muscle grade V

Sensory: light touch, pinprick, proprioception : intact all (except for face, as described)

Gait and stance: normal

Cerebellar function

No ataxia

Rapid alternating movements: intact

Fine finger movement: intact

No dysmetria on finger to nose and heel-knee-shin tests

Romberg test: negative

No stiffness of neck

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

CBC: Hb 12.3 g/dL, Hct 39.0%, WBC $6.01 \times 10^9/L$ (neutrophil 48.5%, lymphocyte 41.8%, monocyte 6.2%, eosinophil 2.8%), platelet $257 \times 10^9/L$, MCV 93.5 fL

Blood chemistries: BUN 14 mg/dL, Cr 0.91 mg/dL, Na 141 mmol/L, K 3.9 mmol/L, Cl 105 mmol/L, CO_2 22 mmol/L

Liver function test: total protein 6.8 g/dL, albumin/globulin 3.7/3.1 g/dL, alkaline phosphatase 71 U/L, AST 17 U/L, ALT 20 U/L, total bilirubin 0.29 mg/dL, direct bilirubin 0.15 mg/dL

Urinalysis: pH 6.5, sp.gr. 1.010, albumin negative, WBC 0-1/HPF, RBC 0-1/HPF

Chest X-ray: normal cardio-thoracic ratio, no pulmonary infiltration or mass

การตรวจเพื่อการวินิจฉัยโรค

MRI brain: a thick enhancing dural lesion of the left lateral wall of cavernous sinus and the adjacent medial part of the left middle cranial fossa, size 1.0 x 3.8 x 1.0 cm, compresses and invaginates into the cortical sulcus of the left medial temporal lobe with mild to moderate white matter edema in the left anterior temporal pole. Mass also extend into the left cavernous sinus with inferior compression of the anterior part of the cavernous portion of the left ICA (Figure 1)

CT neck, chest and abdomen: an enhancing hypodensity mass with internal punctate calcification, size 1.4 cm in diameter at right cervical LN level II, no other sites of lymphadenopathy, no hepatosplenomegaly

Right cervical lymph node biopsy: present of fibrosis and lymphoplasmacytic cells infiltration, IgG4-related disease to be rule out; IHC reveal normal CD3 and CD20 distribution, positive CD79a on B cells and mature plasma cells, positive CD138 in sheaths of mature plasma cell, Ki-67 20%, no kappa/lambda light chain restriction, negative CD56, CD5 and CD 23 (Figure 2)

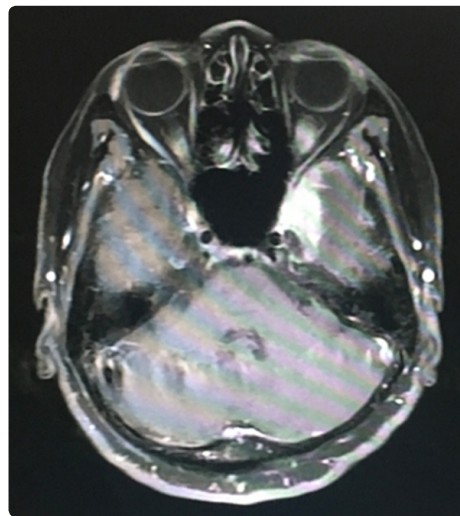


Figure 1 MRI brain: a thick enhancing dural lesion extend into lateral wall of Lt.cavernoussinus and Lt.medialtemporal lobe

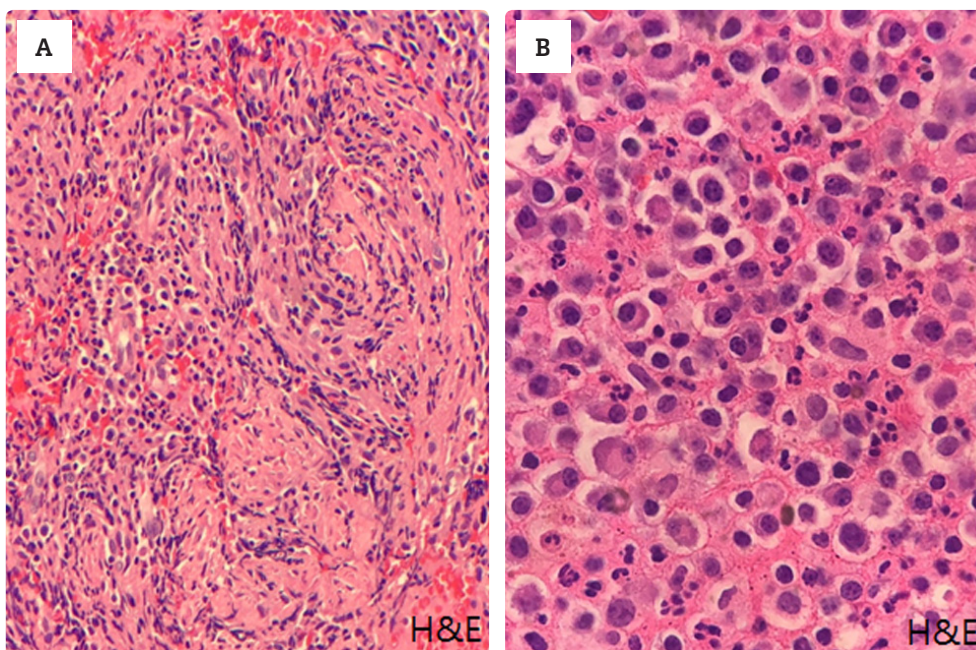


Figure 2 Rt.cervical lymph node: area of fibrosis (A) and diffuse lymphoplasmacytic cell infiltration (B)

ถึงประโยชน์จากการ biopsy โดยเฉพาะหากเป็นตำแหน่งที่มีโอกาสเกิดอันตรายและอาการของผู้ป่วยไม่มาก

การมองหา systemic involvement ของอวัยวะอื่นๆ ถือเป็นเบาะแสที่สำคัญที่ช่วยให้นึกถึง IgG4-related disease มากขึ้น โดยเฉพาะหากพบว่ามี common organ involvement ได้แก่ ต่อมน้ำท่อน (ตับอ่อน ท่อน้ำดี ต่อมน้ำลาย ต่อมน้ำตา) ต่อมน้ำเหลือง retroperitoneum ไต และปอด^{1,2} หรือเมื่อผลตรวจทางพยาธิวิทยาพบลักษณะของ inflammation และ fibrosis ร่วมกัน จะยิ่งช่วยสนับสนุนให้นึกถึงโรคในกลุ่มดังกล่าวได้มาก ในผู้ป่วยรายนี้ มีประวัติต่อมน้ำเหลืองโตมาเป็นระยะเวลานานซึ่งมีลักษณะ hard consistency และจากการตรวจทางพยาธิวิทยาในอดีตพบเป็น chronic inflammation with fibrosis เข้าได้กับ fibroinflammatory condition ซึ่งเป็นลักษณะเด่นของโรคนี้

การวินิจฉัยตาม comprehensive diagnostic criteria⁴ ได้แก่ 1) มีอาการหรืออาการแสดงของอวัยวะที่เกี่ยวข้องที่เข้าได้ 2) serum IgG4 > 135 mg/dL 3) IgG4-positive/IgG-positive plasma cells > 40% ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้เข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยทั้ง 3 ข้อ จัดเป็น definite IgG4-related disease

ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษามาตรฐานสำหรับ IgG4-related disease เนื่องจากเป็นโรคที่พบน้อย จึงไม่มี randomized controlled trial หากผู้ป่วยไม่มีอาการจากตัวโรคอาจยังไม่มีความจำเป็นต้องให้การรักษา และพิจารณาติดตามอาการเป็นระยะอย่างใกล้ชิด ในทางกลับกันหากผู้ป่วยมีอาการโดยเฉพาะอาการที่เกี่ยวข้องของอวัยวะสำคัญควรต้องเริ่มการรักษาทันทีเพื่อป้องกันการ organ failure โดย glucocorticoids จัดเป็นการรักษาขนานแรก⁵ ขนาดที่แนะนำโดย Japan consensus statement⁶ คือ 0.6 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว เป็นกิโลกรัมต่อวัน นาน 2-4 สัปดาห์ เนื่องจากการกลับเป็นซ้ำของโรคนั้นพบได้บ่อย ดังนั้นหากมีการตอบสนองคืออาจพิจารณาหยุดยาและติดตามอาการเป็นซ้ำอย่างใกล้ชิด หรือ อาจพิจารณาค่อยๆ ลดขนาดยาลง จนเหลือในขนาดต่ำ 2.5-5 มิลลิกรัมต่อวันต่อจนถึง 3 ปีเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค^{1,5,7} ปัจจัยพยากรณ์ในทาง

ลบต่อการตอบสนองของโรคคือปริมาณของ fibrosis ที่มาก¹ มีข้อมูลการใช้ Rituximab แบบ prospective ในผู้ป่วย relapsed หรือ refractory disease 30 ราย พบว่ามีการตอบสนองของโรคสูงถึงร้อยละ 97 และคงการตอบสนองที่ 1 ปีได้ถึงร้อยละ 40⁸

โดยสรุป IgG4-related disease เป็นโรคที่พบน้อย การวินิจฉัยขึ้นกับการตระหนักถึงจากอาการและอาการแสดงร่วมกับการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาและซีโรโลยี ปัจจุบันการรักษาด้วย corticosteroid เป็นการรักษาขนานแรกที่ให้ผลการรักษาค่อนข้างดี การติดตามอาการเป็นส่วนสำคัญของการดูแลรักษาเนื่องจากโรคมักมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้บ่อย

เอกสารอ้างอิง

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med.* 2012;366:539-51.
2. Baptista B, Casian A, Gunawardena H, D'Cruz D, Rice CM. Neurological Manifestations of IgG4-Related Disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19:14.
3. Okano A, Nakatomi H, Shibahara J, Tsuchiya T, Saito N. Intracranial Inflammatory Pseudotumors Associated with Immunoglobulin G4-Related Disease Mimicking Multiple Meningiomas: A Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2015;83:1181e1-4.
4. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T. How to diagnose IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:e46.
5. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1688-99.
6. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M, Research Committee for Intractable Pancreatic D, et al. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol.* 2010;45:471-7.
7. Della-Torre E, Stone JH. "How I manage" IgG4-Related Disease. *J Clin Immunol.* 2016;36:754-63.
8. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1171-7.