

นิพนธ์ต้นฉบับ

Hemophagocytic Syndrome:

An Analysis of 7 Cases and the Literatures Review

ถนอมศรี ศรีชัยกุล, สมพนธ์ บุญยุคปต์, วิเชียร มงคลศรีตระกูล* และ สุวรรณิ จิตตภักดีปดินทร์

อายุรกรรม โรงพยาบาลวิชัยยุทธ, *หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และที่ปรึกษาทางโลหิตวิทยา โรงพยาบาลวิชัยยุทธ

บทคัดย่อ: ได้รายงานผู้ป่วย 7 ราย ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Hemophagocytic Syndrome (HPCS) ที่โรงพยาบาลวิชัยยุทธ ระหว่างปี พ.ศ. 2542-2546 ผู้ป่วยเป็นชาย 6 ราย หญิง 1 ราย อายุเฉลี่ย 59 ปี (16-72 ปี) ผู้ป่วย 3 รายมีสาเหตุจากการติดเชื้อ (pseudomonas, Klebsiella และ Epstein-Barr virus (EBV) ผู้ป่วยอีก 4 รายเป็น malignant lymphoma (ML) เป็นชนิด T 2 ราย และ B-ML 2 ราย ผู้ป่วย 5 รายถึงแก่กรรมในระยะเวลา 5 วันถึง 1 เดือน สาเหตุที่ถึงแก่กรรมเพราะได้รับการวินิจฉัยช้าในระยะสุดท้าย 3 ราย (ติดเชื้อ pseudomonas, klebsiella และ B-ML-HPCS) ส่วน 2 รายนั้นได้รับการวินิจฉัย HPCS ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น แต่ถึงแก่กรรมเพราะมิได้รับการรักษา HPCS และ EBV อย่างเต็มที่ 1 ราย ส่วนอีก 1 รายถึงแก่กรรมทั้งคู่ ที่ให้การรักษา HPCS และ T-ML เต็มที่แต่มิได้รับการรักษา EBV จนถึงระยะสุดท้ายของโรค เป็นที่น่าสังเกตว่า ผู้ป่วย 4 รายซึ่งเป็น ML-HPCS นั้น 2 รายที่มี EBV ร่วมด้วยถึงแก่กรรมทั้งหมด ส่วน ML-HPCS ซึ่งไม่มี EBV ร่วมด้วย มีชีวิตอยู่นานถึง 12 เดือน และ 40 เดือน

จากรายงานนี้สรุปได้ว่า ปัจจัยสำคัญที่ช่วยให้ผู้ป่วยรอดชีวิต คือการวินิจฉัย HPCS และการหาสาเหตุอย่างรวดเร็ว และให้การรักษาเต็มที่ สำหรับ EBV มีบทบาทสำคัญในการพยากรณ์โรคที่เลวและเป็นต้นเหตุของการเกิด HPCS และการรักษา ML ไม่ได้ผล รายงานนี้ได้ review รวบรวมข้อมูลต่างๆ ในแง่ของการวินิจฉัย การสืบค้นโรคต้นเหตุ การพบ ML-HPCS ร่วมกับการตรวจพบ EBV ที่มีผู้ศึกษาไว้เปรียบเทียบกับสิ่งตรวจพบจากผู้ป่วย 7 รายในรายงานนี้ด้วย

Key Words : ● Hemophagocytic syndrome ● Malignant lymphoma ● Epstein Barr virus

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2547;14:263-80

Hemophagocytic syndrome (HPCS) เป็นกลุ่มอาการที่มีลักษณะสำคัญคือ มีไข้สูงประมาณ 1-8 อาทิตย์ มีตับ ม้าม และต่อมน้ำเหลืองโตเล็กน้อย มี cytopenia อย่างน้อย 2 ระบบขึ้นไป ร่วมกับการตรวจพบ hemo-

phagocytosis ในไขกระดูก มีการเสื่อมหน้าที่ของตับชัดเจน คือ SGPT, GGT และ alkaline phosphatase สูงมาก ร่วมกับ hypoalbuminemia ในระยะสุดท้ายของโรคจะพบอาการเหลืองจัด อาการเลือดออกซึ่งเกิดจาก disseminated intravascular coagulation (DIC) ต่อมีไตวายเฉียบพลัน ปอดล้มเหลว (acute respiratory distress syndrome -ARDS) และ multi-

ได้รับต้นฉบับ 3 พฤษภาคม 2547 ให้ลงตีพิมพ์ 10 มิถุนายน 2547
ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ ศ.แพทย์หญิงถนอมศรี ศรีชัยกุล
รพ.วิชัยยุทธ 114/4 ถ.เศรษฐศิริ เขตพญาไท กรุงเทพฯ 10400

organ failure ต่อมาผู้ป่วยจะถึงแก่กรรมในเวลารวดเร็ว สำหรับการดำเนินของโรคจะกินเวลาประมาณ 1-2 เดือน ตั้งแต่เริ่มมีอาการจนถึงแก่กรรม¹⁴ (รูปที่ 1)

กลุ่มอาการนี้มีผู้รายงานไว้ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1975 โดย Chandra และคณะ¹ ต่อมาพบว่าเป็นปัญหาที่พบบ่อยมากในคนไทยรวมทั้งคนไทย⁵⁹ เป็นที่รู้จักกันแพร่หลายในกลุ่ม hematologist แต่รู้จักกันน้อยในกลุ่มแพทย์ทั่วไป ทำให้การวินิจฉัยกระทำไม่ได้ช้า และเมื่อให้การวินิจฉัยได้มักจะเป็นระยะสุดท้ายของโรคจนไม่สามารถให้การรักษาได้ จึงทำให้มีอัตราการตายสูงมากเกิน 70% ซึ่งถ้าสามารถให้การวินิจฉัยได้ในระยะต้น และให้การรักษาเต็มที่แล้วจะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตมากขึ้น

ในระหว่างปี พ.ศ. 2542-2546 ทางโรงพยาบาลวิชัยยุทธได้รับผู้ป่วยที่ให้การวินิจฉัยว่าเป็น HPSC 7 ราย โดยมีสาเหตุต่างๆ กัน จุดประสงค์ของรายงานนี้เพื่อนำเสนอการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 7 ราย โดยเน้นถึงความสัมพันธ์ของอาการทางคลินิกขณะที่ได้รับการวินิจฉัย HPSC การตรวจพบเชื้อ Epstein Barr Virus (EBV), malignant lymphoma และผลการรักษาในผู้ป่วย 7 ราย และพร้อมกันนั้นได้รวบรวมสรุปข้อมูลที่สำคัญต่างๆ ที่เกี่ยวกับ HPSC ซึ่งมีผู้ศึกษาไว้เปรียบเทียบ

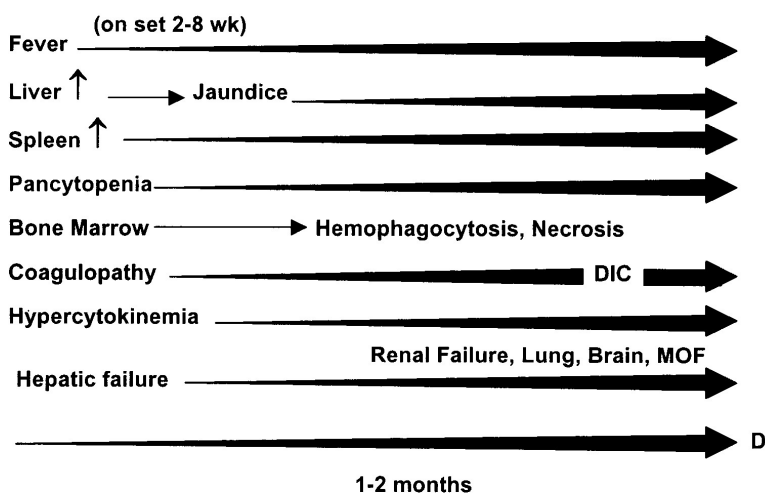
กับผู้ป่วยทั้ง 7 ราย ทั้งนี้ด้วยความหวังว่าจะช่วยกระตุ้นให้แพทย์ได้เห็นความสำคัญของกลุ่มอาการดังกล่าวให้เกิดความเข้าใจในพยาธิกำเนิด และสามารถให้การวินิจฉัยและการรักษาอย่างถูกต้องในระยะต้นอย่างรวดเร็ว ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตมากขึ้นกว่าที่เป็นอยู่ในปัจจุบันนี้

ผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์ย้อนหลังจากรายงานฉบับสมบูรณ์ของผู้ป่วยแต่ละราย ผู้ป่วยทั้งหมดมี 7 ราย เป็นชาย 6 ราย และหญิง 1 ราย อายุระหว่าง 16-75 ปี (ค่าเฉลี่ย 59 ปี) รับไว้ในโรงพยาบาลวิชัยยุทธระหว่างปี พ.ศ. 2542-2546

Criteria ในการวินิจฉัย HPSC คือ ใช้สูงตั้งแต่หนึ่งสัปดาห์ถึงประมาณ 2 เดือน ตรวจพบ ตับ ม้าม ต่อม้ำเหลืองโต พบ progressive pancytopenia ไขกระดูกพบ hemophagocytosis และพบการเสื่อมหน้าที่ของตับอย่างมากตั้งแต่ระยะเริ่มต้น

ตารางที่ 1 แสดงอาการทางคลินิกเมื่อแรกให้การวินิจฉัย HPSC และผลการรักษา ปากว่าผู้ป่วยรายที่ 1 และรายที่ 2 เป็น HPSC จากการติดเชื้อแบคทีเรีย



รูปที่ 1 Manifestations and Clinical Course of Hemophagocytic Syndrome

MOF = multiorgan failure; D = death

ตารางที่ 1 อาการทางคลินิกเมื่อแรกให้การวินิจฉัย HPCS และผลการรักษา

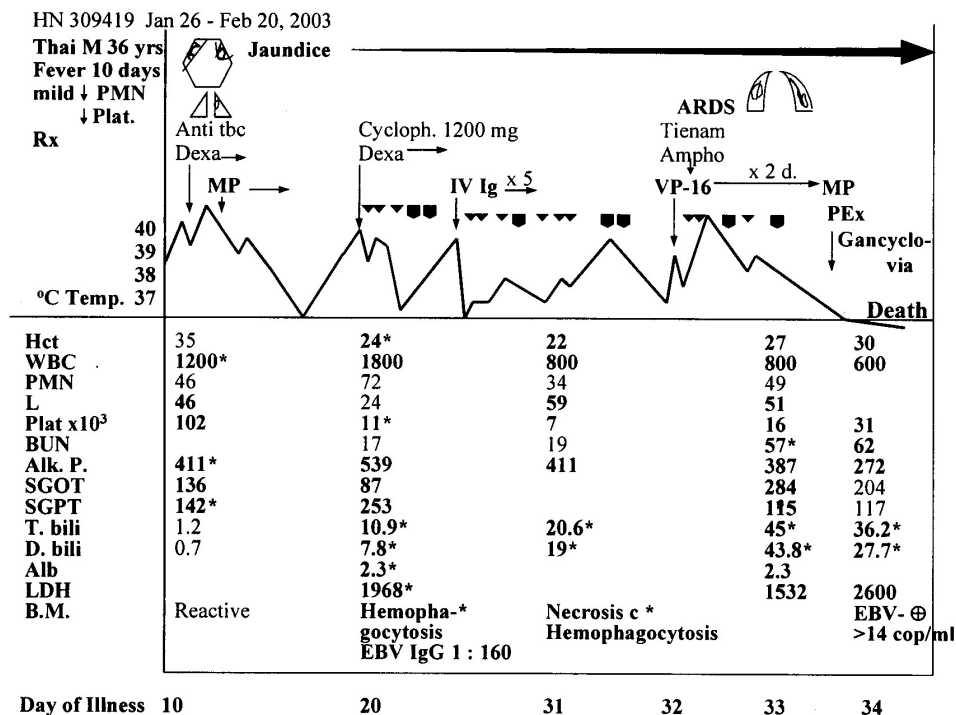
Case	Sex/Age	Year	Primary Disease	Manifestation at Dx of HPCS							Rx	Outcome
				Cytopenia			Liver	Jaundice	renal	ARDS		
				RBC	WBC	plat.						
1	F/75	1999	Pseudomonas	++	++	++	+	++	++	++	Antibiotic	Death - 5 d
	201458		Septicemia									MOF
2	M/72	2003	Klebsiella	++	+	++	++	-	+	++	Antibiotic MP,	Death 15 days
	177353		Septicemia								IV lg	MOF
			Pneumonia, liver abscess								VP-16, PEx	
3	M/31	2003	Fatal EBV	++	++	++	++	++	-	-	MP,IV lg	Death 11 days
	309419										VP-16, PEx	
4	M/72	1999	B-LC-ML	++	-	++	++	+	++	++	Antibiotic	Death -14 d
	251554											MOF
5	M/16	2003	T-LC-ML	++	++	++	++	+	-	-	Chemo Rx	Death 1 mo.
	308436										VP-16, MP	NR
											IV lg, PEx	
6	M/75	2002	T-LC-ML	++	+	+	+	-	-	-	Chemo Rx	PR 12 mo., death
	293366										VP-16	
7	M/60	2001	B-LC-ML	++	+	++	++	+	+	-	Chemo Rx	CR 40 mo., alive
	270096										VP-16	
											IV lg	

Cytopenia : + = Hb <10 g%, WBC < 4000, platelet < 100,000 ; ++ = Hb < 6 g%, WBC < 2,000, platelet < 50,000; LFT : + = SCPT > 40-400, alkaline phosphatase > 2-4 fold, albumin < 3.5; ++ = SCPT > 400, units Alk P > 4 folds, albumin < 2.5 g%; Jaundice : + total bilirubin > 2 ; ++ > 10 mg%, Renal : + azothemia ; ++ plus oliguria, ARDS ++ PO₂ < 60, require respirator, ML - malignant lymphoma, LC - large cell, CR = complete remission, PR = partial remission, NR = non-remission, PEx - plasma exchange, MP - methyl prednisolone, MOF = multiorgan failure

(pseudomonas และ klebsiella) และถึงแก่กรรมทั้ง 2 ราย ผู้ป่วยทั้ง 2 ราย มี multiorgan failure โดยเฉพาะ acute respiratory distress syndrome (ARDS) ขณะเมื่อให้การวินิจฉัย HPCS ผู้ป่วยรายที่ 1 ไม่มีโอกาสให้การรักษ HPCS เพราะผู้ป่วยถึงแก่กรรมทันทีเมื่อได้รับการวินิจฉัย รายที่สองได้ให้การรักษ HPCS ด้วยการให้ methyl prednisolone IVIg และ plasma exchange อาการดีขึ้น แต่ต่อมาผู้ป่วยมี myocardial infarction และมี arterial thrombosis ที่ขาซ้าย ซึ่งลุกลามไปอย่างรวดเร็ว มี disseminated intravascular coagulation ทำให้ถึงแก่กรรมในระยะต่อมา ผู้ป่วยรายที่ 3 เกิดจากการติดเชื้อ EBV รุนแรง เมื่อให้การวินิจฉัย HPCS ยังไม่มี multiorgan failure ได้ให้การรักษ HPCS ตั้งแต่วะยะแรกแต่ไม่เต็มที่ทำให้ HPCS เป็นมากขึ้น นอกจากนั้นผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและรักษา EBV ซ้ำมาจนถึงระยะสุดท้าย อาการจึงเลว

ลง จนในที่สุดเกิด multiorgan failure และถึงแก่กรรม (รูปที่ 2)

ผู้ป่วยอีก 4 ราย (รายที่ 4-7) เป็น large cell malignant lymphoma (LC-ML) ทุกรายมีพยาธิสภาพในไขกระดูก ได้รับการวินิจฉัยจากไขกระดูก 2 ราย จากท่อน้ำเหลือง 2 ราย รายที่ 4 ให้การวินิจฉัยว่าเป็น B large cell lymphoma (B-LC-ML) และ HPCS หลังจากผู้ป่วยถึงแก่กรรมด้วย multiorgan failure และได้ตรวจพบ EBV-RNA (EBER) ในท่อน้ำเหลืองโดยวิธี in situ hybridization รายที่ 5 ให้การวินิจฉัย T-LC-ML และ HPCS ตั้งแต่วะยะยังไม่มี multiorgan failure และให้การรักษเพิ่มเติมที่ในระยะแรกผู้ป่วยสนองตอบต่อการให้ methyl prednisolone ขนาดสูง อาการดีขึ้น แต่เนื่องจากการรักษ malignant lymphoma ไม่ได้ผลทั้งๆ ที่ได้ให้เคมีบำบัดเต็มที่ โรคก็ยังคงดำเนินไปอย่างรวดเร็วจนในที่สุด ผู้ป่วยถึงแก่กรรมด้วย multiorgan fail-



รูปที่ 2 Clinical Course of 36 yrs old Thai Male Diagnosis Fatal EBV Associated HPCS (case 3)

MP = methyl prednisolone, PEx = plasma exchange

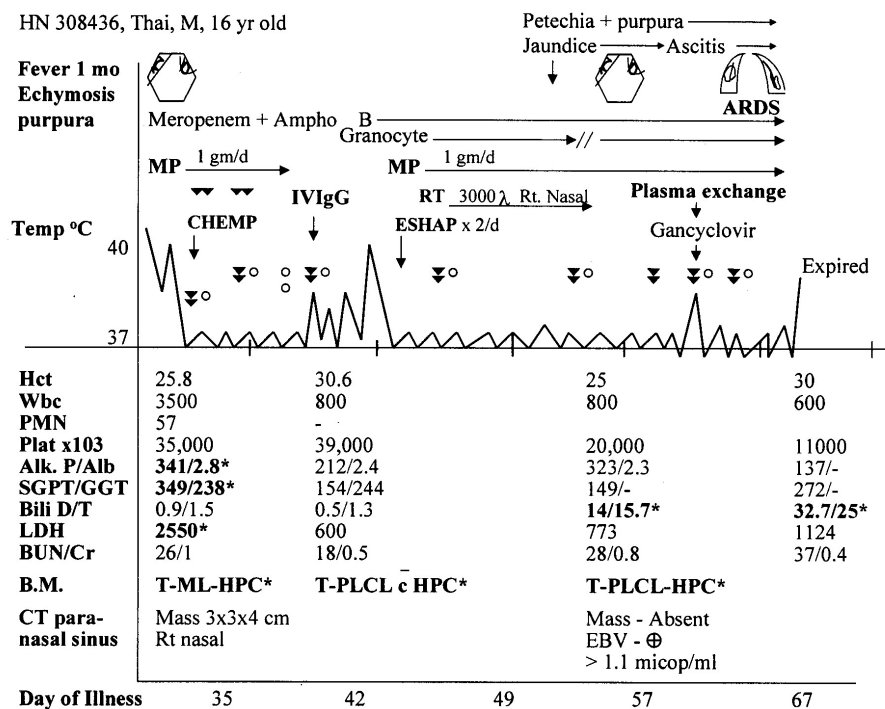
ure ซึ่งเกิดจาก HPCS ในระยะ 1 เดือนต่อมาผลการตรวจเลือดของผู้ป่วยรายนี้ในระยะสุดท้าย พบ EBV-DNA สูงมากกว่า 1 ล้าน cop/ml (รูปที่ 3) รายที่ 6 เป็น T-LC-ML สนองต่อการรักษาดีพอสมควร แต่เมื่อ relapse มีอาการ HPCS ร่วมด้วย เมื่อได้รับการรักษา HPCS ร่วมกับยาเคมีบำบัดชุดใหม่ ผู้ป่วยสนองต่อการรักษาดีพอใช้ มีชีวิตอยู่นานถึง 12 เดือน ต่อมาถึงแก่กรรมด้วยการติดเชื้อรุนแรง รายที่ 7 เป็น B-LC-ML เมื่อรับได้ผู้ป่วยมีอาการ HPCS และสืบค้นพบว่า เป็น B-LC-ML ได้ให้การรักษา HPCS และ malignant lymphoma โรคเข้าสู่ระยะสงบไป 6 เดือน ต่อมามีอาการกำเริบของ malignant lymphoma และมี HPCS ร่วมด้วย ผู้ป่วยได้รับการรักษาทั้ง malignant lymphoma และ HPCS อย่างเต็มที่ ปัจจุบันผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่นานถึง 40 เดือน โดยโรคอยู่ในระยะสงบเต็มที่

(complete remission) (รูปที่ 4)

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ของ EBV กับผู้ป่วย malignant lymphoma ที่เป็น HPCS และผลการรักษาปรากฏว่าผู้ป่วย 2 ราย (รายที่ 4-5) ซึ่งตรวจพบ EBV ในเลือดและต่อมน้ำเหลืองร่วมด้วย ถึงแก่กรรมทั้ง 2 ราย ภายในเวลาเพียง 14 วัน และ 1 เดือนตามลำดับ สำหรับผู้ป่วย 2 รายสุดท้ายคือ รายที่ 6 และรายที่ 7 ซึ่งไม่พบ DNA ของ EBV ทั้งในต่อมน้ำเหลืองและในเลือด มีชีวิตอยู่ได้นานถึง 12 เดือน และ 40 เดือน โดยรายสุดท้ายโรครออยู่ในระยะสงบเต็มที่

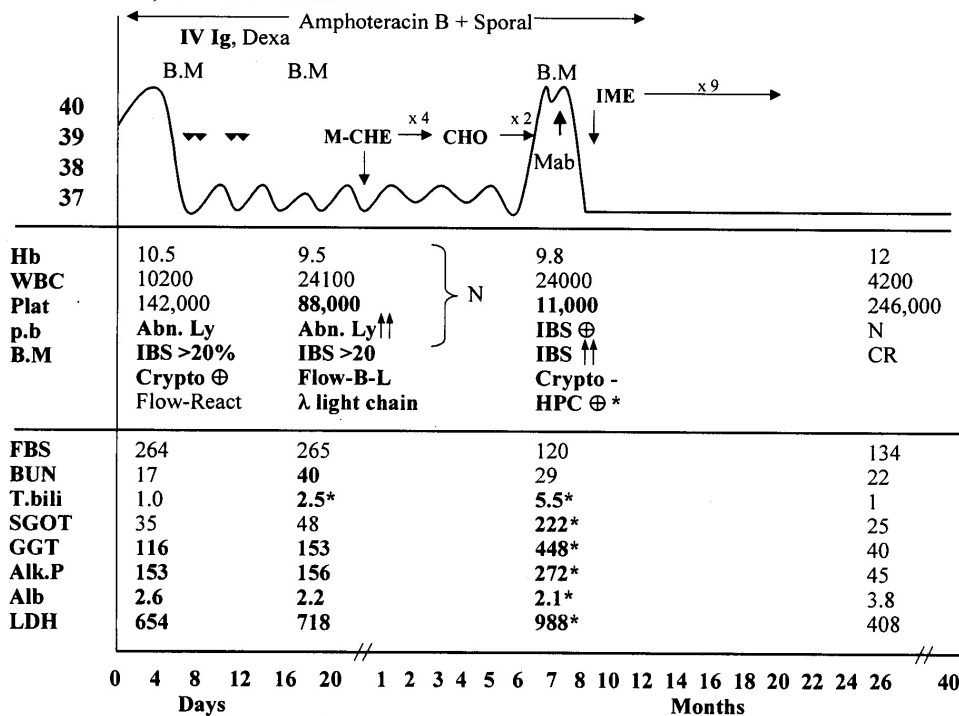
วิจารณ์

ผลการศึกษา HPCS 7 รายใน series นี้ ได้ให้ข้อมูลที่นำสนใจหลายประการทั้งในด้านของโรคต้นเหตุของ HPCS และการพยากรณ์โรค ความเกี่ยวข้อง



รูปที่ 3 Clinical Course of 16 year old Thai Male, Diagnosis EBV associated T-PLCL with HPCS (cases 5) CHEMP = cyclophosphamide, Adriamycin, etoposide; MP = methyl prednisolone; RT = Radiotherapy; ▼ = PRC; ○ = platelet conc

HN 270097, Jan 2001 - March 2003



รูปที่ 4 Clinical Course of 60 yrs old Thai Male Diagnosis B-ML with HPCS on Relapse (cases 7)

M = Rituximab; CHE = cyclophosphamide, adriamycin, etoposide;

IME = ifosfamide, methotrexate, etoposide

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ของ EBV กับผู้ป่วย malignant lymphoma ที่เป็น HPCS และผลการรักษา

Case	Sex/ Age	Primary Disease	EBV		Outcome
			IMM.	DNA	
4	M/72	B-LC-ML	ND	Pos.* LN-ISH (EBER)	Dead - MOF, 14 d.
5	M/16	T-LC-ML	ND	Pos.* (blood) >1.1 mil cp/mL	Dead - NR, 1 mo.
6	M/75	T-LC-ML	Pos. 1 : 2560 IgG	Neg. (LN & blood)	Dead - PR, 12 mo.
7	M/60	B-LC-ML	Pos. 1 : 2560 IgG	Neg. (blood)	Alive - CR, 27 mo.

LC = large cell; ML = malignant lymphoma; HPCS = hemophagocytic syndrome; IMM = immunology;

ISH = in situ hybridization; EBER = EB virus encoded RNA antigen; CR = complete remission;

PR = partial remission; NR = non-remission

ระหว่าง EBV กับ HPCS และ malignant lymphoma และการรักษาซึ่งได้กล่าวเป็นลำดับไป

สำหรับโรคต้นเหตุของ HPCS จากการศึกษาในผู้ป่วย 7 รายนี้พบว่า HPCS นั้นเป็นกลุ่มอาการที่เกิดโรคจากโรคต้นเหตุต่างกัน ในรายงานนี้พบเป็นโรคติดเชื้อ 3 ราย (แบคทีเรีย 2 ราย, Epstein-Barr virus (EBV) 1 ราย) และพบเป็น malignant lymphoma (ML) 4 ราย เป็นชนิด B-ML 2 ราย และ T-ML 2 ราย ผลการศึกษานี้ใกล้เคียงกับที่มีผู้รายงานไว้ว่า โรคต้นเหตุของ HPCS นั้นแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ กลุ่มแรกคือโรคติดเชื้อ¹⁰⁻²⁵ ซึ่งมีทั้งแบคทีเรีย ไวรัส และโปรโตซัวที่มีรายงานไว้มาก่อนข้างมากได้แก่ เชื้อวัณโรคระยะแพร่กระจาย¹⁰⁻¹² ไทฟอยด์¹³ เชื้อรา penicilliosis¹⁴ มาเลเรีย¹⁵ และ leishmania¹⁶ สำหรับไวรัสที่รายงานไว้เป็นคนแรกคือ Risdall ในปี 1979² ต่อมาผู้รายงานว่าเกิดจากเชื้อไวรัสอีกหลายตัว เช่น cytomegalovirus (CMV), rubella, hepatitis C, EBV, parvovirus B, human-herpes virus 6¹⁸⁻²⁵ และ dengue virus^{5,6} ที่พบมากและมีความสำคัญคือ EBV ซึ่งทำให้เกิดการ^{2,18-20} สำหรับโรคต้นเหตุที่สำคัญกลุ่มที่ 2 คือมะเร็ง เช่น acute leukemia²⁶ lymphoma และมะเร็งอื่นๆ โดยเฉพาะ malignant lymphoma (ML) นั้นมีอุบัติการณ์สูงมาก เกิดร่วมกับ HCS ถึงร้อยละ 40-60⁸ สำหรับ ML ซึ่งเกิดร่วมกับ HPCS นั้นในสมัยแรกได้รับชื่อว่า malignant histiocytosis²⁷ อับัตการณ์ของ ML ซึ่งเกิดร่วมกับ HPCS (ML-HPCS) นั้นเป็นเรื่องน่าสนใจเพราะพบมากในผู้ป่วยทางเอเชียรวมทั้งประเทศไทยด้วย²⁷⁻³¹ ที่พบในคนชาวนี้อย³²⁻³⁶ สำหรับในประเทศไทยมีรายงานว่าพบมากกว่า 200 ราย ใน 3 สถาบันในระยะเวลา 10 ปี²⁸⁻³¹ สาเหตุที่พบ ML-HPCS มากในประเทศทางเอเซียนั้นในปัจจุบันยังไม่ทราบ ส่วนหนึ่งอาจเกิดจาก EBV ที่มีชุกชุมทางแถบนี้ หรือจากกรรมพันธุ์ ตลอดจนสิ่งแวดล้อมต่างๆ ซึ่งน่าศึกษาต่อไป

การพยากรณ์โรคของ HPCS นั้นค่อนข้างเลว โดย

เฉพาะในสมัยแรกอัตราตายสูงมากถึงร้อยละ 50 ถึง 70^{14,6} ทั้งนี้เพราะให้การวินิจฉัยช้าเกินไป และการรักษากระทำไต่ยาก ทั้ง HPCS และโรคต้นเหตุ ผู้ป่วยของเราในรายงานนี้มีอัตราตายสูงมากถึง 5 ราย ใน 7 ราย (71%) ผู้ป่วย 3 ราย (รายที่ 1, 2, 4) เป็นตัวอย่างของการให้การวินิจฉัยโรคช้าจนถึงระยะสุดท้ายที่มี multi-organ failure ผู้ป่วย 2 ราย (รายที่ 3 และรายที่ 5) เป็นตัวอย่างของผู้ป่วยที่ให้การวินิจฉัยได้ค่อนข้างเร็ว แต่ได้รับการรักษา HPCS และโรคต้นเหตุ (EBV) เต็มที่ (รายที่ 3) และสำหรับรายสุดท้ายคือรายที่ 5 ได้รับการรักษา HPCS และโรคต้นเหตุคือ lymphoma เต็มที่แต่ไม่ได้รักษา EBV จากข้อมูลดังกล่าวนี้ทำให้สรุปได้ว่า การให้การวินิจฉัย HPCS และโรคต้นเหตุอย่างรวดเร็ว และให้การรักษาเต็มที่จะทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิตได้ เช่น รายที่ 6 และรายที่ 7 สำหรับ EBV นั้นน่าจะเป็นสาเหตุสำคัญอันหนึ่งเกี่ยวกับการพยากรณ์โรค ซึ่งถ้ามีได้นึกถึงและรีบให้การรักษจะทำให้ผู้ป่วยถึงแก่กรรม นอกจากนั้น EBV อาจมีบทบาททำให้ malignant lymphoma (ML) ที่มีความรุนแรงยิ่งขึ้นยากต่อการรักษา การวินิจฉัย EBV ให้ได้รวดเร็วและรักษาเต็มที่จะทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิตได้ดังมีรายงานไว้ว่า ในผู้ป่วยที่เป็น EBV เกิดร่วมกับ ML-HPCS เมื่อให้การรักษาด้วย acyclovir แล้ว ML ดีขึ้นได้³⁶

จากการศึกษาในผู้ป่วย 7 ราย มีข้อสังเกตว่า การให้การวินิจฉัย HPCS ให้ได้รวดเร็วเพื่อรักษาให้ได้ผลนั้นควรใช้ criteria ในระยะเริ่มแรกคือ ไข้สูง ตับ ม้ามโต progressive pancytopenia และตับเสื่อมหน้าที่อย่างมาก ร่วมกับการตรวจพบ hemophagocytosis แพทย์จำเป็นต้องวินิจฉัยให้ได้ก่อนผู้ป่วยจะมีอาการเหลืองจัด และมี multiorgan failure เพราะถ้าวินิจฉัยหลังจากคนไข้เหลืองจัดแล้ว การรักษาจะไม่ได้ผล การทำ investigation ที่สำคัญมากคือ การเจาะไขกระดูกทันทีเมื่อสงสัย HPCS เพราะจะช่วยให้การวินิจฉัย HPCS และช่วยสืบค้นโรคต้นเหตุได้ เช่น leukemia,

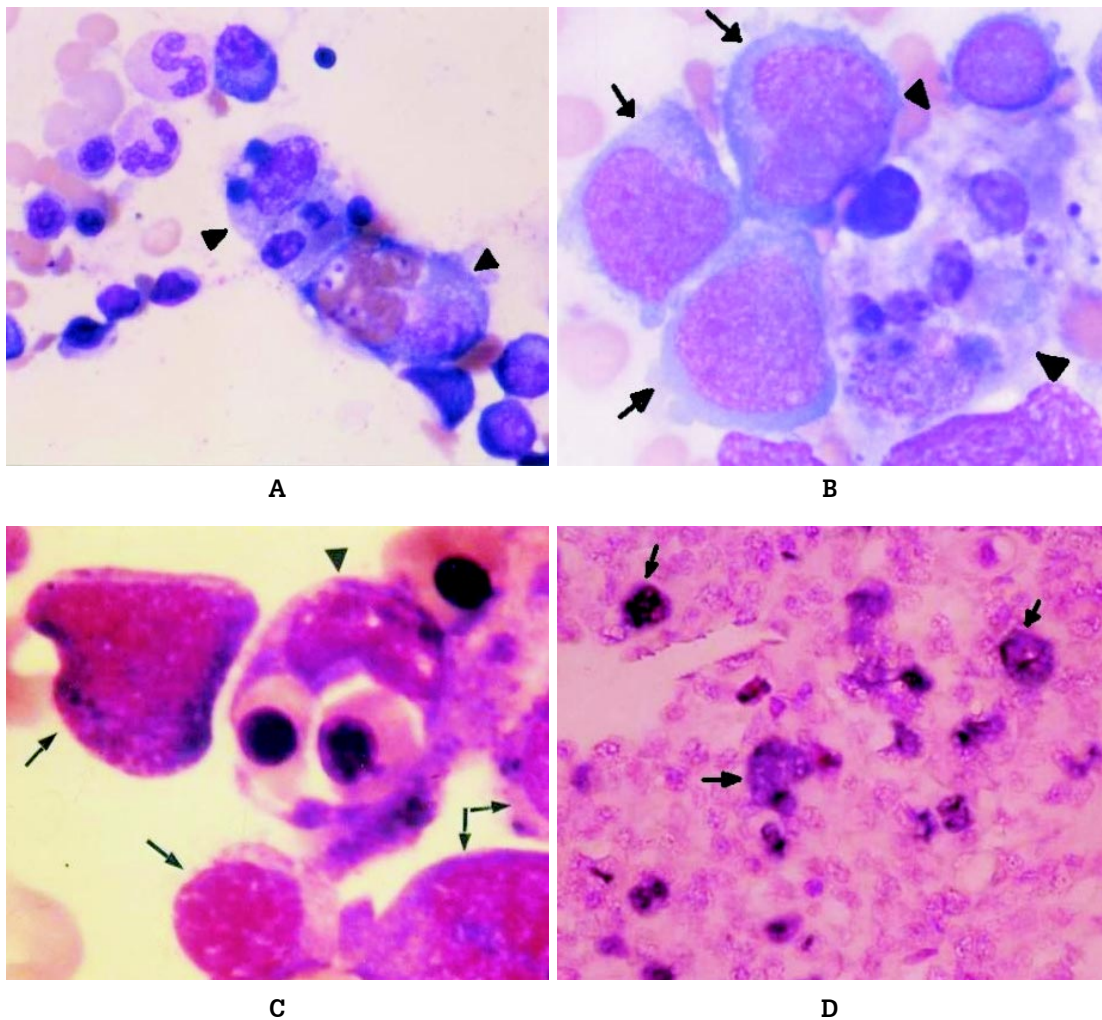
malignant lymphoma ซึ่งพบเซลล์มะเร็งได้ถึง 90% ของผู้ป่วย (รูปที่ 5) การเจาะไขกระดูกยังช่วยบอกเชื้อต้นเหตุได้ เช่น อาจตรวจพบวัณโรค เชื้อรา protozoa เช่น cryptococci, penicilliosis, histoplasmosis, มาเลเรีย และ leishmania เป็นต้น (รูปที่ 6) สำหรับการตรวจหาเชื้อไวรัส ควรตรวจหา DNA ในเลือดจะช่วยในการวินิจฉัยมาก การทำ hemoculture และ immunologic study ต่างๆ มีประโยชน์ในการวินิจฉัยเชื้อและโรคต้นเหตุ เนื่องจาก HPCS มักจะพบในผู้ป่วยที่มีโรคของภูมิคุ้มกันผิดปกติ³ เช่น SLE, autoimmune disease, HIV และอื่นๆ จึงควรตรวจหาโรคดังกล่าวไว้ด้วย

การศึกษาในผู้ป่วย 7 รายนี้ได้แสดงให้เห็นว่า EBV นั้นมีความเกี่ยวข้องกับ HPCS มาก โดย EBV สามารถเป็นต้นเหตุของ HPCS (รายที่ 3) หรือพบร่วมกับ ML-HPCS ก็ได้ (รายที่ 4, 5) การพบ EBV ร่วมกับ HPCS จะทำให้การพยากรณ์โรคเลวลง โดยเฉพาะเมื่อพบในระยะที่มี multiorgan failure (18-20,37) บทบาทของ EBV ต่อ ML นั้นนอกจากจะเป็นสาเหตุของการเกิด T-ML แล้ว (38) ยังทำให้ T-ML มีความรุนแรงขึ้น เช่น ทำให้เกิด HPCS หรือทำให้ malignant cells ไม่สนองต่อการรักษาดังที่มีผู้รายงานไว้^{39,45} และดังที่พบในผู้ป่วยรายที่ 5 ของรายงานนี้เป็นต้น

ผู้ป่วยของเรา (รายที่ 4) ซึ่งเป็น ML-HPCS ชนิด B cell และตรวจพบ EBV ร่วมด้วยนั้นน่าสนใจทั้งในแง่ของ immunophenotype ของ ML-HPCS และในเรื่องบทบาทของ EBV ต่อ ML-HPCS ชนิด B cell จากที่มีผู้รายงานไว้ส่วนใหญ่จะพบว่า ML-HPCS มักจะเป็น T cell type^{28,46-48} และ EBV ที่เกิดร่วมกับ ML-HPCS นั้นมักจะเป็น T cell type มากกว่า B cell^{39,45} จากการศึกษาของ Wong และคณะ³⁹ ในผู้ป่วยจีน 150 ราย พบว่าอุบัติการณ์ของ EBV ใน ML-HPCS นั้นพบใน T/NK สูงสุดคือ 82.5%, รองลงมาคือ T cell 32.4% ส่วน B cell พบเพียง 4.9% นอกจากนั้นลักษณะอาการทางคลินิกยังพบว่าที่พบใน T cell นั้นรุนแรงกว่า B cell

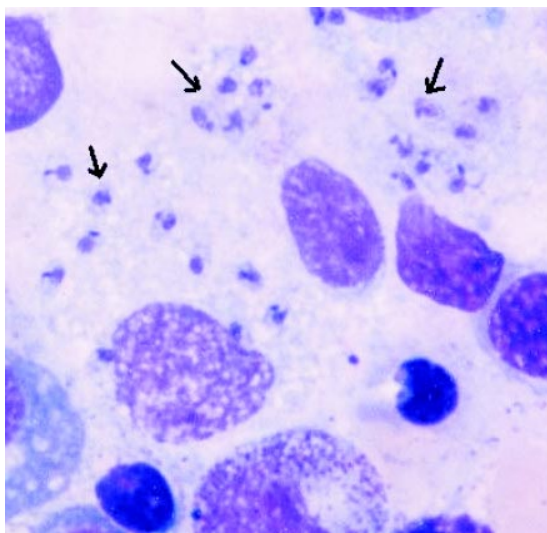
มาก ซึ่งตรงกับรายงานของ d' Amore และคณะ⁴⁰ อย่างไรก็ตาม ML-HPCS ซึ่งเป็น B cell type นั้นมีรายงานไว้ไม่น้อยที่ประเทศญี่ปุ่น^{7,9,48-53} และที่เกิดร่วมกับ EBV ก็พบได้ไม่น้อยเช่นเดียวกัน⁵⁴⁻⁵⁶ สำหรับในประเทศไทย แม้ว่า วิญญู และคณะได้รายงาน ML-HPCS ที่เป็น T cell type ไว้ค่อนข้างมาก²⁸ และยังพบว่า EBV ที่เกิดร่วมด้วยนั้นพบใน T cell type เป็นส่วนใหญ่⁴²⁻⁴³ อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของแพทย์หญิงถนอมศรี และคณะ²⁹ พบว่า ML-HPCS ซึ่งมีอาการรุนแรงนั้นพบเป็น B cell type มากถึง 5 ราย จากผู้ป่วย 12 ราย และจากรายงานฉบับปัจจุบันนี้ก็แสดงให้เห็นว่าในคนไทยสามารถพบว่า EBV เกิดร่วมกับ B-ML-HPCS ซึ่งมีอาการรุนแรงได้เช่นเดียวกัน ความแตกต่างในเรื่อง immunophenotype และ EBV ซึ่งพบไม่น้อยในคนญี่ปุ่นที่เป็น B-ML-HPCS นั้นเป็นเรื่องน่าสนใจว่า EBV จะสืบบทบาทเกี่ยวข้องกับ B cell-ML-HPCS เพียงไร และอุบัติการณ์ของ B-ML-HPCS ตลอดจนการเกิด EBV ร่วมด้วยในผู้ป่วยไทยน่าจะมีความมากกว่าที่ได้อ้างไว้ จึงควรศึกษาต่อเช่นเดียวกัน

พยาธิกำเนิดของ HPCS ความเข้าใจในเรื่องพยาธิกำเนิดของ hemophagocytic syndrome นั้นมีความสำคัญมาก เพราะจะช่วยให้วางแผนการรักษาได้ดียิ่งขึ้นเท่าที่มีผู้ศึกษาไว้พยาธิกำเนิดของ HPCS นั้นมีปัจจัยเกี่ยวข้องที่สำคัญ 3 ประการคือ ลักษณะของ host ในผู้ป่วย HPCS นั้นมักมีภูมิคุ้มกันไม่ปกติ ดังที่มีรายงานไว้ถึง 87%³ การที่ host มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ทำให้ไม่สามารถกำจัดเชื้อต่างๆ ที่เข้าสู่ร่างกายจนมีการติดเชื้อที่รุนแรงมากขึ้น ทำให้มีการกระตุ้น lymphoid - histiocytic cells อย่างมากมาย เกิด hyperimmune reaction ทำให้มีการหลั่ง cytokines หลายชนิด ที่มีรายงานไว้คือ TNF, IL1, sIL2 R, IL6, IFN α , IFN γ , postaglandin และ M-CSF⁵⁷⁻⁵⁹ สารเหล่านี้มีฤทธิ์ทำลาย endothelial cells ของผนังหลอดเลือดทำให้มีการไหลเวียนล้มเหลว (shock), hypercoagulability,

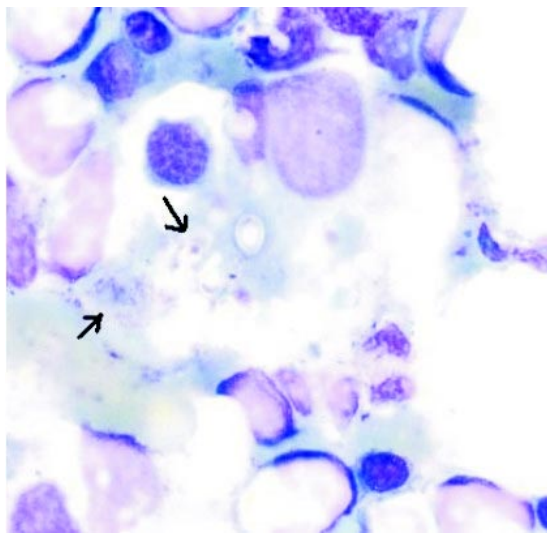


รูปที่ 5 Bone marrow of the patients diagnosed HPCS

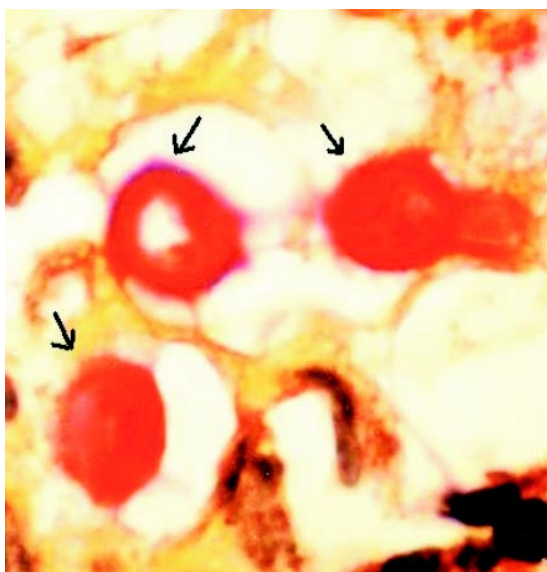
- A. Fatal EBV with HPCS showing hemophagocytic mature histiocyte (▼) with very few hematopoietic cells in bone marrow (cases 3)
- B. Pleomorphic large T cell lymphoma showing hemophagocytic mature histiocyte (▼) surrounded by large pleomorphic T cell lymphoma (↑) (cases 5)
- C. Pleomorphic large B cell lymphoma showing hemophagocytic cell (▼) and surrounding large pleomorphic B cells (↑) (cases 3)
- D. showing positive EBV encoded RNA antigen in B-ML cells (→) (case 3)



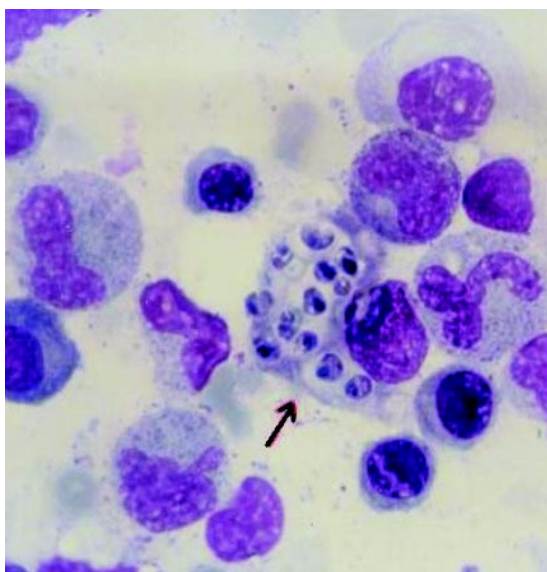
A



B



C



D

รูปที่ 6 Showing microorganism in bone marrow of the patients having infections associated hemophagocytic syndrome

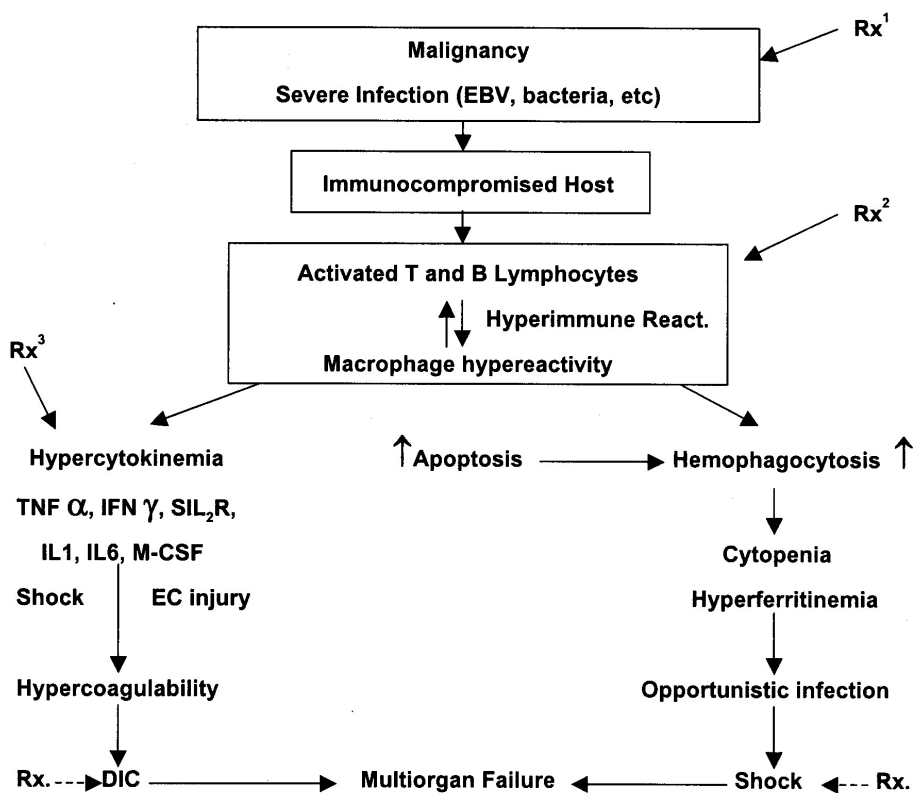
A. Leishmania; B. Histoplasmas; C. Cryptococci; D. Penicilium marneffii

DIC จนในที่สุดมี multiorgan failure และผู้ป่วยถึงแก่กรรม

EBV เป็นปัจจัยสำคัญอันหนึ่งในการเกิด HPS เพราะมีฤทธิ์ในการจู่โจม lymphocytes ทั้ง T และ B-lymphocyte T lymphocytes นี้สามารถกระตุ้น macrophage ให้มี phagocytosis, interaction ระหว่าง T lymphocyte และ macrophage ทำให้มีการหลั่ง cytokines ที่สำคัญคือ $TNF\ \alpha$, $TNF\ \gamma$ และ IL1 เกิดขึ้น^{60,63} cytokines ดังกล่าวมีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิด multiorgan failure ดังได้กล่าวแล้วแต่ข้างต้น ในขณะเดียวกันมีการตายของเซลล์เม็ดเลือดเพิ่มขึ้น (apoptosis)⁶⁴ ส่งผลให้มีการกระตุ้น hemophagocytosis มากขึ้น จนเกิด pancytopenia รุนแรง และมีการติดเชื้อตามมาอย่างรุนแรง เกิด DIC shock และ multiorgan failure อย่างรวดเร็ว (รูปที่ 7)

การรักษา Hemophagocytic Syndrome นั้นมีจุดมุ่งหมาย 3 ประการคือ รักษาต้นเหตุ ปรับสภาพของภูมิคุ้มกันให้ปกติเพื่อลดระดับของ cytokines ลง และท้ายที่สุดคือการเปลี่ยน hematopoietic stem cells ในผู้ป่วยมะเร็ง

การรักษาโรคต้นเหตุ ส่วนใหญ่คือโรคติดเชื้อ เช่น เชื้อแบคทีเรีย มีความจำเป็นต้องใช้ยาปฏิชีวนะให้ได้ผลดีที่สุด โดยสามารถครอบคลุมเชื้อหลายอย่างให้ได้ในขณะเดียวกัน เพราะผู้ป่วยที่มี HPCS นั้นเป็น immunocompromised host อาจได้รับเชื้อหลายตัวในขณะเดียวกัน ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นเชื้อแกรมลบ นอกจากนี้นั้นอาจจะมีการติดเชื้ออื่นๆ แทรกซ้อนได้ด้วย สำหรับการรักษา EBV นั้น มีรายงานไว้ประปรายว่า การใช้ acyclovir และ ganciclovir ได้ผลในบางราย^{4,65,66} สำหรับรายที่เป็นมะเร็งต้องรักษามะเร็งให้ได้ผลด้วย



รูปที่ 7 Pathogenesis of hemophagocytic syndrome

ตารางที่ 3 การรักษา hemophagocytic syndrome ด้วย immunomodulator

การรักษา	ขนาดยา
Methyl Prednisolone	1 g ต่อวัน 3-5 วัน
IgG ขนาดสูง	400 มก/กก./วัน 3-5 วัน
Cyclosporin A	3-6 มก/กก./วัน
Etoposide	100-150 มก/m ² สองครั้งต่ออาทิตย์ เป็นเวลา 2 อาทิตย์ ต่อไปให้อาทิตย์ละครั้ง
Plasma Exchange	ใช้เป็น Adjuvant therapy

การปรับสภาพภูมิคุ้มกันให้ปกติ (immuno-modulator) (ตารางที่ 3) ปัจจุบันมียาหลายชนิดที่ช่วยปรับสภาพภูมิคุ้มกัน จากการรักษาต่างๆ ที่มีผู้รายงานไว้ ควรพิจารณาให้ตามขั้นตอนดังนี้ คือ ในระยะเริ่มต้นที่ผู้ป่วยซึ่งไม่มี organ failure ควรให้ pulse methyl prednisolone (MP)⁶⁶ ซึ่งส่วนใหญ่จะให้ร่วมกับ high dose intravenous immunoglobulin (IVIg) ที่มีรายงานไว้ว่าอัตราอดสูงถึง 75%⁶⁶ ในบางรายงานแนะนำให้ใช้ใน interferon ร่วมด้วย โดยเฉพาะใน hereditary lymphohistiocytosis ปรากฏว่าได้ผลดี⁶⁷ ในรายที่ผู้ป่วยมีอาการหนัก หรือไม่สนองตอบต่อการให้ MP และ IVIg ควรรับให้ cyclosporin A ร่วมด้วย⁶⁸⁻⁷¹ หรือใช้ etoposide แทน cyclosporin A ร่วมกับ MP และ IVIg มีรายงานว่าได้ผลดีมาก⁷²⁻⁷⁶ โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กที่เป็น hereditary lymphohistiocytosis อัตรารอดเกิน 80%⁷³⁻⁷⁴ แต่พวกนี้ต้องใช้ยา maintenance ระยะยาว⁷³

การทำ plasma exchange ได้ประโยชน์เพราะลด cytokines ได้รวดเร็ว แต่มักใช้เป็นการรักษาร่วมกับ MP, IVIg และเคมีบำบัดอื่นๆ⁷⁷⁻⁷⁸ จากรายงานของ Imashuku และคณะ⁷⁶ ใช้ dexamethasone และ IV Ig ร่วมกับ cyclosporin A, etoposide และ plasma exchange รักษาผู้ป่วยเด็กที่เป็น EBV related hemophagocytic lymphohistiocytosis 16 ราย ปรากฏว่าได้ CR ทั้งหมด โดยมี survival ตั้งแต่ 7 เดือนถึง 62 เดือน สำหรับในผู้ป่วยเด็กไทย รายงานโดยแพทย์หญิง

กวีวัฒน์ และคณะ⁵ ใช้การรักษาด้วย combine immunochemotherapy เต็มที่ มีอัตราอดสูงมาก กล่าวคือ ในกลุ่มที่เกิดจากโรคติดเชื้อรอด 93% กลุ่ม idiopathic 83% และกลุ่ม malignancy 56% ในระยะแรก และเมื่อติดตามโรคไป 5 ปี คงรอดชีวิต 36%

การปลูกถ่ายไขกระดูก มีผู้เริ่มทำกันและรายงานไว้ว่าได้ผล⁷⁹⁻⁸⁰ จากรายงานของ Imashuku และคณะ⁷⁹ ศึกษาในผู้ป่วย 17 ราย 6 รายเป็น hereditary erythrophagocytosis 4 รายเป็น EBV-HPCS และ 2 รายเป็น EBV-NK/T-ML-HPCS ส่วน 5 รายไม่ทราบสาเหตุ ทั้ง 17 รายได้รับ allogeneic hematopoietic stem cell transplantation ปรากฏว่าได้ complete remission 60% โดยมี survival ตั้งแต่ 3.5 เดือนถึง 11 ปี ส่วนอีก 7 ราย ตายจากภาวะแทรกซ้อน หรือจาก malignant lymphoma

หัวใจสำคัญของการรักษา HPCL คือการให้การวินิจฉัยในระยะต้นตั้งแต่ยังไม่มี multiorgan failure ร่วมกับการให้การรักษาอย่างเต็มที่ทั้ง HPCL และโรคต้นเหตุ ปัจจุบันนี้มีกรรมวิธีใหม่ที่ใช้ในการรักษาโรคต้นเหตุ และ hemophagocytic syndrome ได้ผลดี ดังนั้นถ้าแพทย์มีความรู้ในกลุ่มอาการดังกล่าวอย่างดี สามารถให้การวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้องอย่างเต็มที่ ตั้งแต่ในระยะต้น จะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตได้ เนื่องจากอาการไข้นั้นจะเป็นอาการนำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มาพบแพทย์ และเมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการก็จะพบความผิดปกติทางเลือด และทางตับ ความร่วมมือระหว่าง

แพทย์ 3 กลุ่ม คือ internist, hematologist และแพทย์โรคติดเชื้อ จึงเป็นก้าวแรกที่สำคัญมากที่จะเปลี่ยน natural history ของกลุ่มอาการดังกล่าวซึ่งเป็นปัญหาของคนเอเชียเป็นส่วนใหญ่ การศึกษาถึงพยาธิกำเนิดและการรักษาใหม่ๆ ที่จะให้ผลดีมากขึ้นในอนาคตเพื่อนำมาใช้ในการดูแลผู้ป่วยอย่างถูกต้อง จะทำให้อัตราตายของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ลดลง จนผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวและมีโอกาสหายขาดจากโรคต้นเหตุได้

เอกสารอ้างอิง

- Chandra P, Chaudhery SA, Rosner F, Kagen M. Transient histiocytosis with striking phagocytosis of platelets, leukocytes, and erythrocytes. *Arch Intern Med* 1975;135:989-91.
- Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH Jr, Simmons RL, Brunning RD. Virus-associated hemophagocytic syndrome: A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979;44:993-1002.
- Reiner A, Spivak J. Hematophagic histiocytosis. *Medicine* 1988;67:369-88.
- Sullivan JL, Woda BA, Herrod HG, Koh G, Rivara FP, Mulder C. Reactive hemophagocytic syndrome; virological and immunopathological studies. *Blood* 1985;65:1097-104.
- Veerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr V, Mahasandona C, Jiratanasopa N. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children : an analysis of etiology and outcome. *J Med Assoc Thai* 2002;85:S531-S540.
- Ningsanond V. Infection associated hemophagocytic syndrome : A report of 50 children. *J Med Assoc Thai* 2000;83:1141-9.
- Kawauchi K, Ogasawara T, Yasuyama M. Clinical characterization of B cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2000;23:454-61.
- Wong K, Chan JKC. Reactive hemophagocytic syndrome - a clinicopathologic study of 40 patients in an oriental population. *Am J Med* 1992;93:177-80.
- Takahashi N, Chubachi A, Miura I, Nakamura S, Miura AB. Lymphoma associated hemophagocytic syndrome in Japan. *Rinsho Ketsueki* 1999;40:542-9.
- Baraltes MA, Domingo P, Gonzalez MJ, Aventin A, Coll P. Tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1998;158:194-5.
- Yashima A, Narigasawa Y, Ishida Y, Uchiyama T, Oyake T, Enomoto S, Kaneko J, Ono Y, Sugawara T, Numaoka H, Shimosegawa K, Murai K, Itoh S, Ito T, Kuriya S. Hemophagocytic syndrome due to miliary tuberculosis in the course of aplastic anemia. *Rinsho Ketsueki-Japanese J clini Hematol* 1998;39:392-7.
- Oyaizu H, Yosimura C, Wakayama T, Okamoto K, Imanaka M, Kubo Y, Nisizaka Y, Oda Y. Hemophagocytic syndrome associated with tuberculosis and mycoplasma infection in two patients. *Nihon Kogyki Gakkai Zasshi* 1998;36:787-92.
- Chien YH, Lee PI, Huang LM, Lee CY, Lin DT, Lin KH. Typhoid fever presenting as infection-associated hemophagocytic syndrome: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 1999;40:339-40.
- Chokephaibulkit K, Veerakul G, Vanprapar N, Chaiprasert A, Tanphaichitr V, Chearskul S. Penicilliosis-associated hemophagocytic syndrome in a human immunodeficiency virus-infected child: the first case report in children. *J Med Assoc Thai* 2001;84:426-9.
- Srichaikul T. (unpublished observation)
- Marie-Helene G, Claire G, Jean Louis S. Hemophagocytic syndrome: a misleading complication of visceral leishmaniasis in children - a series of 12 cases. *Pediatrics* 2000;106:e58.
- Risdall RJ, brunning RD, Hernandez JL, Gordon DH. Bacterial associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1984;54:2968-72.
- Eakle JF, Bressound PF. Hemophagocytic syndrome following an Epstein-Barr virus infection: a case report and literature review. *J Ky Med Assoc* 2000;98:161-5.
- Su I, Chen R, Lin D, et al. Epstein-Barr Virus (EBV) infects T lymphocytes in childhood EBV-associated hemophagocytic syndrome in Taiwan. *Am J Path.* 1994;144:1219-25.

20. Kikuta H, Sakiyama Y, Matsumoto S, Oh-Ishi T, Nakano T, Nagashima T, Oka T, Hironaka T, Hirai K. Fatal Epstein-Barr Virus - associated hemophagocytic syndrome. *Blood* 1993;82:3259-64.
21. Faurschou M, Nielsen OJ, Hansen PB, Juhl BR, Hasselbalch H. Fatal virus - associated hemophagocytic syndrome associated with coexistent chronic active hepatitis B and acute hepatitis C virus infection. *Am J Hematol* 1999;61:135-8.
22. Kyoda K, Nakamura S, Machi T, Kitagawa S, Ohtake S, Matsuda T. Acute hepatitis A virus infection - associated hemophagocytic syndrome. *Amer J Gastroenterol* 1998;93:1187-8.
23. Shirono K, Tsuda H. Parvovirus B19 associated hemophagocytic syndrome in healthy adults. *Br J Haematol* 1995;89:923-6.
24. Takagi M, Unno A, Maruyama T, Kaneko K, Obinata K. Human herpesvirus-6 (HHV-6) - associated hemophagocytic syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13:451-6.
25. Takeoka Y, Hino M, Oiso N, Nishi S, Koh KR, Yamane T, Ohta K, Nakamae H, Aoyama Y, Hirose A, Fujino H, Takubo T, Inoue T, Tatsumi N. Virus-associated hemophagocytic syndrome due to rubella virus and varicella-zoster virus dual infection in patient with adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2001;80:361-4.
26. Nishiki S. B precursor lymphoblastic leukemia/ lymphoma manifested at onset as hemophagocytic syndrome. *Rinsho Byori* 2000;48:975-9.
27. ถนอมศรี ศรีชัยกุล, วิเชียร มงคลศรีตระกูล. The So Called "Malignant Histiocytosis" ในตำราโลหิตวิทยา การวินิจฉัย และการรักษาโรคเลือดที่พบบ่อยในประเทศไทย บรรณาธิการ ถนอมศรี ศรีชัยกุล แสงสุรีย์ จูฑา บริษัท เมดิคัล มีเดีย จำกัด พ.ศ. 2547 หน้า 811-828.
28. Mitarnun W, Kietthubthaw S, Suwiwat S. Hepatic peripheral T-cell lymphoma : A spectrum of liver pathology and clinical correlation. *J Med Assoc Thai* 1997;80:219-32.
29. Srichaikul T, Sonakul D, Meekungwal P, Prayoonwiwat W, Leelasiri A, Pornvicha P, Mongkonsritagoon W, Sriswasdi C. Pleomorphic large cell hemato-Lymphoma (The so called "malignant histiocytosis") : clinicopathological and immunophenotypic studies in 35 cases. *J Med Assoc Thai* 1994;77:588-98.
30. Intragumtomchai T, Sucharitchan P, Swasdikul D, Mahasantana S, Watananukul P. Malignant histiocytosis: a report of 67 cases. *Chula Med J* 1992;36:681-91.
31. Lekakul A. Peripheral T cell Lymphoma 2nd National Conference of Lymphoma. มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย 3-4 พฤษภาคม 2545 หน้า 28-37.
32. Falini B, Pileri S, De Solas I, Martelli MF, Mason DY, Delsol G, Gatter KC, Fagioli M. Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Blood* 1990;36:681-91.
33. Allory Y, Chailine D, Haïoun C, Copie-Bergman C, Delfau-Larue MH, Boucher E, Charlotte F, Fabre M, Michel M, Gaulard P. Bone marrow involvement in lymphomas with hemophagocytic syndrome at presentation. *Am J Surgical Pathol* 2001;25:865-74.
34. Lampert I, Catovsky D, Bergier N. Malignant histiocytosis, a clinicopathological study of 12 cases. *Brit J Haematol* 1978;40:65-77.
35. Wamke R, Kim H, Dorfman R. Malignant histiocytosis (histiocytic medullary reticulosis) clinicopathological study in 29 cases. *Cancer* 1975;35:215-30.
36. Gomyo H, Shimoyama M, Minagawa K, Yakushiji K, Urahama N, Okamura A, et al. Effective anti-viral therapy for hemophagocytic syndrome associated with B cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1807-10.
37. Okano M, Gross TG. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome and fatal infectious mononucleosis. *American Journal of Hematology* 1996;53:111-5.
38. Ohshima K, Suzumiya J, Sugihara M, Nagafuchi S, Ohga S, Kikuchi M. Clinicopathological study of severe chronic active Epstein-Barr virus infection that developed in association with lymphoproliferative disorder and/or hemophagocytic syndrome. *Pathol Int* 1998;48:934-43.
39. Wong KF, Chan JKC, Lo ESF, Wong CSC. A study of the possible etiologic association of Epstein-Barr Virus

- with reactive hemophagocytic syndrome in Hong Kong Chinese. *Human Pathology* 1996;27:1239-42.
40. d'Amore F, Johansen P, Houmand A, Weisenburger DD, Mortensen LS. Epstein-Barr virus Genome in non-Hodgkin's lymphomas occurring in immunocompetent patients: highest prevalence in nonlymphoblastic T-cell lymphoma and correlation with a poor prognosis. *Blood* 1996;87:1045-55.
 41. Imashuku S, Miyagawa A, Chiyonobu T, Ishida H, Yoshihara T, Kuriyama K, et al. EBV associated T lymphoproliferative disease with hemophagocytic syndrome, followed by fatal intestinal B lymphoma in a hypogammaglobulinemia, infectious, and myelodysplastic. *Ann. Hematol* 2002;81:470-3.
 42. Yao M, Cheng AL, Su IJ, Lin MT, Uen WC, Tien HF, Wang CH, Chen YC. Clinicopathological spectrum of haemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated peripheral T-cell lymphoma. *Brit J Haematol* 1994;87:535-43.
 43. Mitamun W, Suwiwat S, Pradutkanchana J, Saechan V, Ishida T, Takao S, Mori A. EBV associated peripheral T-cell and NK-cell proliferative disease/lymphoma: clinicopathologic, serologic and molecular analysis. *Amer J Hematology* 2002;70:31-8.
 44. Mitamun W, Saechan V, Pradutkanchana J, Suwiwat Takao S, Ishida T. EBV associated peripheral T cell lymphoma with gastrointestinal tract involvement. *J Med Assoc Thai* 2003;86:816-28.
 45. Su IJ, Wang CH, Cheng AC, Chen RL. Hemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated T-lymphoproliferative disorders: disease spectrum, pathogenesis and management. *Leukemia and Lymphoma* 1995;19:401-6.
 46. Wilson M, Weiss L, Gatter K, Mason D, Dorfman R, Warnke R. Malignant histiocytosis a reassessment of cases previously report in 1975; based on paraffin section immunophenotypic studies. *Cancer* 1990;66:530-6.
 47. Weiss L, Picker L, Copenhaver C, Warnke R, Sklar J. Large cell hematolymphoid neoplasms of uncertain lineage. *Hum Pathol* 1988;19:967-73.
 48. Mason D, Bastard C, Rimokh R, Dastuge N, Huret J, Kristoffersson U, et al. CD30 positive large cell lymphoma (Ki-1 lymphoma) are associated with a chromosomal translocation involving 5 q 35. *Brit J Haematol* 1990;74:161-8.
 49. Onishi Y, Hotta S, Iwamoto H, Kamoshida T, Takahashi A, Imai Y. An autopsy case of intravascular malignant lymphomatosis with hemophagocytic syndrome, mental confusion and liver dysfunction. *Rinsho Ketsueki* 1998;39:586-92.
 50. Miyahara M, Sano M, Shibata K, Matsuzaki M, Ibaraki K, Shimamoto Y, Tokunaga O. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinicopathological characteristics. *Ann Hematol* 2000;79:378-88.
 51. Shimazaki C, Inaba T, Shimura K, Okamoto A, Takahashi R, Hirai H, Sudo Y, Ashihara E, Adachi Y, Murakami S, Saigo K, Fuita N, Nakagawa M. B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome: a clinical, immunological and cytogenetic study. *Br J Haematol* 1999;104:672-9.
 52. Ohno t, Miyake N, Hada S, Hirose Y, Imura A, Hori T, et al. Hemophagocytic syndrome in five patients with EBV negative B cell lymphoma. *Cancer* 1998;82:1963-72.
 53. Imashuku S, Hibi S, Tabata Y, Todo S. Hemophagocytic syndrome in five patients with EBV negative B-cell lymphoma. *Cancer* 1999;15:2298-300.
 54. Kawa-Ha K, Ishihara S, Ninomiya T, Yamura-Yagi K, Hara J, Murayama F, et al. CD3 negative lymphoproliferative disease of granular lymphocytes containing Epstein-Barr viral DNA. *J Clin Invest* 1989;84:51-4.
 55. Hiroshima K, Iyoda A, Isobe K, Ishii G, Toyozaki T, Shibuya K, et al. Fatal infectious mononucleosis with evidence suggestive of the development of B cell lymphoma. *Pathol. Int.* 2003;53:642-8.
 56. Kobbervig C, Norback D, Kahl B. Infectious mononucleosis progressing to fatal malignant lymphoma: a case report and review of the literatures. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1215-21.
 57. Imashuku S, Hibi S. Cytokines in hemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 1991;77:438-40.
 58. Ohga S, Matsuzaki A, Nishizaki M, Nagashima T, Kai T, Suda M, Ueda K. Inflammatory cytokines in virus-

- associated hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15:291-8.
59. Partrick DA, Moore FA, Moore EE, Biffl WL, Sauaia A, Barnett CC Jr. The inflammatory profile of interleukin-6, interleukin-8 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1996;172:425-9.
 60. Lay J, Tsao C, Chen J, Kadin M, Su I. Upregulation of tumor necrosis factor- α gene by Epstein-Barr Virus and activation of macrophages in Epstein-Barr Virus - infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *Clin Invest* 1997;10:1969-79.
 61. Lay JD, Chuang SE, Rowe M, Su IJ. EBV-LMP1 mediates upregulation of TNF α in EBV - infected T cells: implication for the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Biomed Sci* 2003;10:146-55.
 62. Albrecht H, Schafer H, Stellbrink H, Greten H. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:853-8.
 63. Hayashi K, Ohara N, Teramoto N, Onoda S, Chen HL, Oka T, Kondo E, Yoshino T, Takahashi K, Yates J, Akagi T. An animal model for human EBV-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Pathol* 2001;158:1533-42.
 64. Ohshima K, Shimazaki K, Sugihara M, Haraoka S, Suzumiya J, Kanda M, Kawasaki C, Kiduchi M. Clinicopathological findings of virus-associated hemophagocytic syndrome in bone marrow: association with Epstein-Barr virus and apoptosis. *Pathol Int* 1999;49:533-40.
 65. Talag AH, Mohamed AE, Dafulla MM. Hemophagocytic syndrome. *Saudi Med J* 2000;21:979-82.
 66. Mihara H, Kato Y, Tokura Y, Hattori Y, Sato A, Kobayashi H, Imamura A, Daimaru O, Miwa H, Nitta M. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome during mid-term pregnancy successfully treated with combined methylprednisolone and intravenous immunoglobulin. *Rinsho Ketsueki* 1999;40:1258-64.
 67. Estlin EJ, Plamer RD, Windeband KP, et al. Successful treatment of non-familial haemophagocytic lymphohistiocytosis with interferon and gammaglobulin. *Archives of Disease Childhood* 1996;75:432-5.
 68. Tsuda H, Shirono K. Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor. *British J Haematol* 1996;93:572-5.
 69. Omagari K, Ashida R, Oh-I H, Minamino Y, Sasaki O, Ozono Y, Maeda T, Sadamori N, Tomonaga M, Kohno S. Successful treatment with cyclosporine in a case of hemophagocytic syndrome manifesting as severe liver dysfunction. *Am J Med Sciences* 1997;314:403-7.
 70. Erduran E, Gedik Y, Sen Y, Yildiran A. Successful treatment of reactive hemophagocytic syndrome with cyclosporin A and intravenous immunoglobulin. *Turk J Pediatr* 2000;42:168-70.
 71. Rokyta R, Novak I, Matejovic M, Sramek V, Hora P, Jindra P. Hemophagocytic syndrome in the critically ill. *Intensive Care Med* 2000;26:1712.
 72. Arico M, Janka G, Fischer A, Henter JI, Blanche S, Elinder G, Martinetti M, Rusca MP. Hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnosis, treatment and prognosis in 122 children. *Leukemia* 1996;10:197.
 73. ปัญญา เสกสรรค์. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. ใน: โรคติดเชื้อในเวชปฏิบัติ: บรรณาธิการ ชานินทร์ อินทรกำราขชัย. บริษัทมีบอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด กทม. 2542 หน้า 270-278.
 74. Henter JI, Elinder G, Soder O, Ost A. Incidence and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:428.
 75. Hanai M, Takei M, Yamazaki T, Morimoto K, Sawada U, Horie T. Successful treatment with intermittent administration of etoposide for an adult case with recurrent hemophagocytic syndrome, developed in association with chronic EB virus infection related lymphoid hyperplasia in the small intestine. *Rinsho Ketsueki*: - Japan J Clin Hemato 1997;38:682-8.
 76. Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, Kato M, Arakawa H, Sotomatsu M, Kataoka S, Asami K, Hasegawa D, Kosaka Y, Sano K, Igarashi N, Maruhashi K, Ichimi R, Kawasaki H, Maeda N, Tanizawa A, Arai K, Abe T, Hisakawa H, Miyashita H, Henter JI. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemo-

- therapy. *Blood* 1999;93:1869-74.
77. Matsumoto Y, Naniwa D, Banno S, Sugiura Y. The efficacy of therapeutic plasmapheresis for the treatment of fatal hemophagocytic syndrome: two cases reports. *Ther Apher* 1998;24:300-4.
 78. Satomi A, Nagai S, Nagai T, Niikura K, Ideura T, Ogata H, Akizawa T. Effect of plasma exchange on refractory hemophagocytic syndrome complicated with myelodysplastic syndrome. *Ther Apher* 1999;3: 317-9.
 79. Imashuku S, Hibi S, Todo S, Sako M, Inoue M, Kawa K, Koike K, Iwai A, Tsuchiya S, Akiyama Y, Kotani T, Kawamura Y, Hirose M, Hasegawa D, Kosaka Y, Yamaguchi H, Ishii E, Kato K, Ishii M, Kigasawa H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with hemophagocytic syndrome (HPS) in Japan. *Bone Marrow Transplantation* 1999;23:569-72.
 80. Karasuno T, Teshima H, Hiraoka A, Nakamura H, Masaoka T. Successful bone marrow transplantation in an adult patient with reactive hemophagocytic syndrome associated with myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2000;71:180-3.

Hemophagocytic Syndrome (HPCS): An Analysis of 7 Cases and The Literatures Review

Tanomsri Srichaikul, Sompone Punyagupta, Wichian Mongkolsritragoon*
and Suwannee Jidpugdeebodin

Department of Medicine, Vichaiyut hospital; *Department of Medicine, Pramongkulklau hospital, and hematology consultant at Vichaiyut hospital

Abstract: We reported seven hemophagocytic syndrome patients six males and one females, age ranges between 16-75 years (mean 59 years) admitted at Vichaiyut hospital during 1999-2003. Of these 7 cases, three were caused by infections (bacteria - 2, EBV - 1). The other four patients had malignant lymphoma (ML) (T-ML-2, B-ML-2). Five patients died between 5 days - one month after diagnosis of HPCS. Three of these five cases died because of delayed diagnosis of HPCS at terminal event lead to multiorgan failure (bacteria - 2, B-ML - 1). The other 2 cases had early diagnosis of HPCS. However, one died because of inadequate treatment of HPCS. The another case had full treatment of HPCS and T-ML but died of refractory T-ML. Both of these two cases had EBV which was unrecognised until the terminal event. Among four patients who had ML-HPCS, EBV genome were found in two cases (B-ML - 1 case, T-ML - 1 case). Both of these two cases died shortly after the diagnosis of HPCS. The other two malignant lymphoma without EBV survived ; one case (T-ML) lived for 12 months and died later because of disease. The another B-ML is still alive and in complete remission up to 40 months. From this analysis, we stress the most two important factors to save life of the HPCS patients ; the early diagnosis and the immediate treatment for HPCS as well as for the etiologic infective agent. EBV is another factor to play an important role on the outcome of HPCS and malignant lymphoma and should be seriously awared of.

Key Words : ● Hemophagocytic syndrome ● Malignant lymphoma ● Epstein Barr virus

Thai J Hematol Transf Med 2004;14:263-80.