

รายงานผู้ป่วย

Case Report: Overt Acute Leukemia in Myelodysplastic Syndrome with t(8;21) After Low Dose G-CSF Therapy

จันทร์ภา ศรีสวัสดิ์ และ วิชัย ประยูรวิวัฒน์

หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ : รายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 57 ปี มาด้วยปัญหาไข้ช้ำ อ่อนเพลีย ได้รับการวินิจฉัยเป็น myelodysplastic syndrome ชนิด RAEB ที่มี t(8;21) ซึ่งพบน้อยมากในผู้ป่วย MDS ผู้ป่วยมีปัญหาช้ำ และเม็ดเลือดขาวต่ำ หลังได้ G-CSF ขนาด 1 µg/kg/d พบ neutrophil เพิ่มขึ้นชัดเจน แต่ต่อมาเกิด overt acute leukemia ร่วมกับมี spinal cord compression

Key Words : ● Myelodysplastic syndrome ● G-CSF ● Acute leukemia

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2542;9:53-7.

ภาวะ myelodysplastic syndrome (MDS) จัดเป็นโรค clonal disease ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยสูงอายุ^{1,2} แบ่งตาม FAB classification ได้ 5 ชนิดคือ refractory anemia (RA), refractory anemia with ring sideroblast (RARS), refractory anemia with excess of blast (RAEB), refractory anemia with excess of blast in transformation (RAEB-T) และ chronic myelomonocytic leukemia (CMML)³ เมื่อศึกษาโครโมโซมจะพบความผิดปกติประมาณ 40-50%^{1,4,5} เช่น 5q-, -5, -7 เป็นต้น ส่วนน้อยที่พบความผิดปกติเป็นแบบ translocation โดยเฉพาะ t(8;21) ซึ่งส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่เป็น acute myeloblastic leukemia ชนิด M2 ตาม FAB classification^{4,6,9}

ผู้ป่วย MDS ส่วนหนึ่งจะมีปัญหา neutropenia และติดเชื้อง่าย จึงมีการศึกษาถึงการให้ G-CSF หรือ GM-CSF พบว่าสามารถเพิ่มจำนวน neutrophil และลดการติดเชื้อแบคทีเรีย¹⁰⁻¹⁶ แต่ปัญหาที่สำคัญของการให้ cytokine นี้คือ อาจทำให้เกิด overt acute leukemia ได้โดยเฉพาะในรายที่ได้รับจำนวนยาที่สูง และเป็นผู้ป่วยที่มี blast สูงอยู่ก่อนรักษา

รายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจหนึ่งรายได้รับการวินิจฉัยเป็น MDS ชนิด RAEB ที่มี t(8;21) หลังได้รับการรักษาด้วย low dose G-CSF เกิดปัญหา cord compression, CBC พบ blast จำนวนเพิ่มขึ้น

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 57 ปี อาชีพแม่บ้าน ภูมิลำเนา จังหวัดกรุงเทพฯ อาการสำคัญที่มาคือ ไข้ ไอ ช้ำ อ่อนเพลีย 2 เดือน ระยะแรกผู้ป่วยซื้อยารับประทานเอง อาการไม่ดีขึ้น 1 เดือนก่อนไปตรวจที่โรงพยาบาลเอกชน

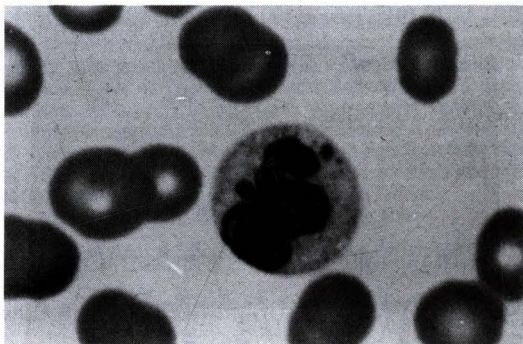
ได้รับต้นฉบับเมื่อ 16 ตุลาคม 2541 และให้ตีพิมพ์เมื่อ 30 ตุลาคม 2541 ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.จันทร์ภา ศรีสวัสดิ์ แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 315 ถ.ราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

แห่งหนึ่งได้รับการตรวจเลือด พบมีซีดและเม็ดเลือดขาวผิดปกติ ได้รับเลือด 2 ถุง อ่อนเพลียดีขึ้น แต่ยังมีไข้อยู่ 2 สัปดาห์ อาการซีดอ่อนเพลียเป็นมากขึ้น และยังมีไข้อยู่ จึงมาโรงพยาบาล ประวัติอดีตแข็งแรงดีมาตลอด ไม่ดื่มเหล้า ไม่สูบบุหรี่ ทำงานแม่บ้านมาตลอด ไม่เคยทำงานเกี่ยวกับสารเคมี ตรวจร่างกายแรกพบ BT 37.3°C, P 80/min, R 20 /min, BP 110/70 mmHg, good consciousness, moderate anemia, no jaundice, lymph node not palpable ตรวจร่างกายระบบ HEENT, heart, lungs, abdomen และ nervous system ผลปกติ

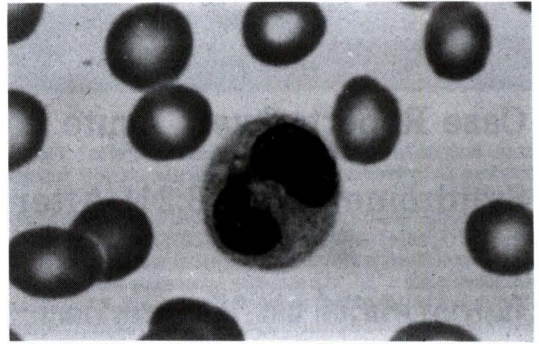
การตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกพบ

CBC: Hct 19%, WBC 6,300 /mm³, neutrophil 15%, band 5%, metamyelocyte 24%, myelocyte 10%, promyelocyte 3%, blast 16%, lymphocyte 23%, monocyte 4%, platelet 2-3 /OF, peripheral blood smear (PBS): normochromia, normocyte, dysgranulopoiesis (hypogranular neutrophil, pseudoPelger-Huet anomaly), pale stain platelet (รูปที่ 1-3)

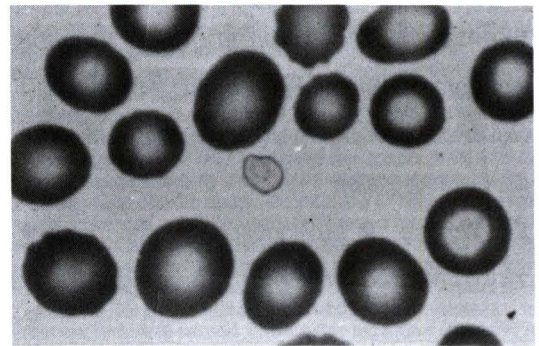
Blood chemistries: FPG mmol/L, BUN 6.2 mmol/L, Cr 106 umol/L, total protein 65 g/L, albumin 39 g/L, SGOT 18 U/L, SGPT 26 U/L total bilirubin 10 μmol/L, direct bilirubin 3 μmol/L, alkaline phosphatase 49 U/L, LDH 299 IU



รูปที่ 1 PBS แสดงถึง PMN ที่มี hypogranular



รูปที่ 2 PBS แสดงถึง PMN ที่มี bilobe nucleus หรือ pseudoPelger-Huet anomaly



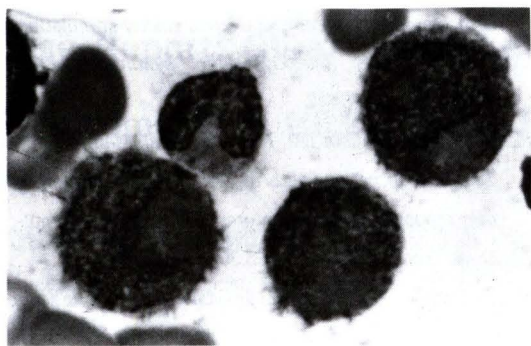
รูปที่ 3 PBS แสดงถึง platelet ที่ติดสีง่าย

Urinalysis: pH 5, Sp.gr. 1.025, WBC 2-3/HPF, sugar, protein and RBC - negative findings
CXR-PA: normal

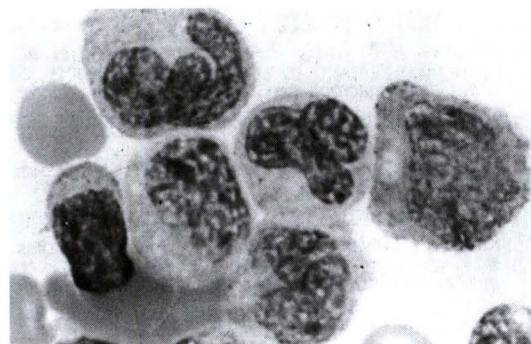
Bone marrow aspiration: hypercellularity, decreased erythroid, M:E = 15:1, myeloid hyperplasia with dysgranulopoiesis ส่วนใหญ่อยู่ในระยะ myelocyte และ metamyelocyte พบ myeloblast 1-2% present, megakaryocytes with dysmegakaryopoiesis (รูปที่ 4, 5)

Bone marrow biopsy: พบเช่นเดียวกับ aspiration cytogenetic study : 46,XX, t(8;21)(q22;q22)

หลังจากรับไว้ในโรงพยาบาล จากผลการตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น MDS(RAEB) ได้รับการรักษาด้วย G-CSF(lenograstim) 1 μg/kg/d ทางใต้ผิวหนัง ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะ การให้เลือด และกรดเลือด ผู้ป่วยดีขึ้น ผลการ



ก



ข

รูปที่ 4ก-ข Bone marrow แสดงถึงเซลล์ส่วนใหญ่เป็น myeloid ระยะ myelocyte และ metamyelocyte พบ blast 1-2%

ให้ G-CSF พบจำนวน neutrophil เพิ่มขึ้น ต่อมาได้ลดขนาดลงโดยให้ 1 $\mu\text{g/kg}$ สัปดาห์ละ 2 ครั้ง จำนวน neutrophil ลดลง (รูปกราฟที่ 1) หลังจากได้รับการรักษาประมาณ 50 วัน พบเปอร์เซ็นต์ blast เพิ่มขึ้นเป็น 40% จึงหยุดการให้ G-CSF ขณะนั้นผู้ป่วยเริ่มมีปัญหาปัสสาวะไม่ออก ท้องผูก ปวดและขาที่ขาทั้งสองข้าง ทำ MRI บริเวณ spine พบ elongated mass ที่ intraspinal canal ระดับ T₁₁-L₂ เมื่อตรวจไขกระดูกพบจำนวน blast เพิ่มขึ้นเป็น 40% ผู้ป่วยได้รับ chemotherapy (ara-C และ adriamycin) ร่วมกับ spinal radiation อาการทางระบบประสาทดีขึ้น

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้จากผล CBC และ bone marrow เข้า

ได้กับ MDS ชนิด RAEB ตาม FAB classification เมื่อดู chromosome study พบว่าเป็น t(8;21) ซึ่งส่วนใหญ่พบในผู้ป่วย ANLL ชนิด M2^{1,4} พบน้อยมากใน MDS^{6,7,17-19} และเมื่อให้ G-CSF ขนาดต่ำ ดูจากจำนวน neutrophil จะเห็นว่ามีความสูงขึ้นชัดเจน (รูปที่ 1) เมื่อลดขนาดยาลงจำนวน neutrophil ก็ลดลง แสดงถึงการเพิ่มจำนวนของเม็ดเลือดขาวขึ้นกับขนาดยาที่ให้ แต่ต่อมาประมาณ 50 วัน หลังจากได้รับ G-CSF ผู้ป่วยเกิด overt acute leukemia ร่วมกับ cord compression เมื่อดูจากประวัติร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการและผลการรักษา ภาวะ cord compression น่าจะเกิดจาก leukemic cell infiltration

ผู้ป่วยรายนี้มีสิ่งที่น่าสนใจคือ หนึ่งเป็นผู้ป่วย MDS ที่มีโครโมโซม t(8;21) ซึ่งพบได้น้อยมากใน MDS สองการให้ low dose G-CSF สามารถกระตุ้นจำนวน neutrophil ได้ และถึงแม้ขนาดของ G-CSF ที่ให้ไม่มากก็อาจจะทำให้เกิด overt leukemia ดังเช่นผู้ป่วยรายนี้ ฉะนั้นในรายที่เป็น MDS เมื่อจะให้ G-CSF คงต้องระมัดระวังการเกิด acute leukemia โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโครโมโซมผิดปกติ และมีจำนวน blast สูงอยู่ก่อน

เอกสารอ้างอิง

1. Deiss A. Non-neoplastic diseases, chemical agents, and hematologic disorders that may precede hematologic neoplasms. In : Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Atens JW, Lukens JN, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 9th ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1993:1946-68.
2. Greenberg PL. Treatment of myelodysplastic syndromes with hematopoietic growth factors. *Semin Oncol* 1992;19:106-14
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-99.
4. Mecucci C, Berghe HVD. Cytogenetics. *Hematol/Oncol Clin North Am*. 1992;6:523-41.
5. Gilchrist DM, Friedman JM, Rogers PCJ, Creighton

- SP. Myelodysplastic and leukemia syndrome with monosomy 7 : A genetic perspective. *Am J Med Genet* 1990;35:437-41.
6. Nucifora G, Rowley JD. AML 1 and the 8;21 and 3;21 translocations in acute and chronic myeloid leukemia, *Blood* 1995;86:1-14.
7. Kwong YL, Ching LM, Liu HW, Lee CP, Pollock A, Chan LC, 8;21 translocation and multilineage involvement. *Am J Hematol* 1993;43:212-6.
8. Second MIC Cooperative Study Group: Morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukemias. *Br J Haematol* 1988;68:487-94.
9. Berger R, Flandrin G, Bernheim A, et al. Cytogenetic studies on 519 consecutive de novo acute nonlymphocytic leukemias. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;29:9-21.
10. Kobayashi Y, Okabe T, Ozawa K, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factors: a preliminary report. *Am J Med* 1989;86:178-82.
11. Negrin RS, Haeuber DH, Nagler A, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor : A phase I-II trial. *Ann Intern Med* 1989;110:976.
12. Yuo A, Kittagawa S, Okabe T, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor repairs the abnormalities of neutrophils in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelogenous Leukemia. *Blood* 1987;70:404.
13. Yoshida Y, Hirashima K, Asano S, et al. A phase II trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1991;78:378.
14. Negrin RS, Haeuber DH, Nagler A, et al. Maintenance treatment of patient with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1990;76:36.
15. Vadhan-RAJ S, Keating M, La Maister A, et al. Effects of recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 1987;317:1545.
16. Schuster MW, Larson RA, Thompson JA, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for myelodysplastic syndrome (MDS): Results of a multicenter randomized controlled trial. *Blood* 1990;76:189.
17. Knapp RH, Dewald GW, Pierre RV. Cytogenetic studies in 174 consecutive patients with preleukemic or myelodysplastic syndromes. *Mayo Clin Proc* 1985;60:507-16.
18. Czepulkowski B, Gibbons B, Tucker J, Lister TA. Duplication of one of the productions of the t(8;21) translocation in a patient with refractory anemia with excess blasts in transformation. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;25:175-7.
19. Maserati E, Casali M, Pasquali F, et al. Translocation (8;21) in two cases of refractory anemia with excess of blasts of blasts in transformation. *Cancer Genet Cytogenet* 1992;58:76-8.

Case Report: Overt Acute Leukemia in Myelodysplastic Syndrome with t(8;21) After Low Dose G-CSF Therapy

จันทราภา ศรีสวัสดิ์ และ วิชัย ประยูรวิวัฒน์

หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Abstract : We reported a case of 54 year-old female who presented with fever, fatigue and anemia. She received a diagnosis of myelodysplastic syndrome (RAEB typeX with t(8;21) which this translocation is of ten found in ANLL but very rare in MDS. After blood transfusion and low dose G-CSF (1 μ g/kg/d), the neutrophil increased. However, fifty days after treatment, she developed overt acute leukemia with spinal cord compression.

Key Words : ● Myelodysplastic syndrome ● G-CSF ● Acute leukemia

Thai J Hematol Transf Med 1999;9:53-7.

ZAVEDOS[®]

IDARUBICIN HCl

ZAVEDOS[®] OFFERS CLINICAL ADVANTAGES OVER DAUNORUBICIN IN AML PATIENTS

- Higher CR rates
- Greater CR after the 1st induction course
- Longer duration of remission
- Comparable safety profile

References

1. Berman, E., et al, *Blood*, 77(B), 1991; 1666-1674
2. Wiernik, P.H., et al, *Blood*, 79(2), 1992;pp. 313-319
3. Vogler, W.R., et al, *Journal of Clinical Oncology*, 10(7), 1992;pp. 1103-1111

For Medical Profession only.

Further information available on request.

Dispense in hospital only.

ใบอนุญาตเลขที่ ผศ. 19/2542



Pharmacia & Upjohn