

รายงานผู้ป่วย

Systemic Juvenile Xanthogranuloma ที่มีการติดเชื้อ *Mycobacterium bovis* แทรกซ้อน

ชุษณา ข่ายม่าน ปิติ เทชะวิจิตร กาญจนหทัย เชียงทอง สุภานัน เลหาสุรโยธิน ดารินทร์ ซอโสติกุล

และ ปัญญา เสกสรรค์

สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 10 เดือนพัฒนาการช้าตั้งแต่อายุ 6 เดือนโดยมารดาสังเกตว่า ผู้ป่วยมีผื่นแดงนูนที่แขนขา 2 ข้างเป็นๆ หายๆ ตั้งแต่อายุ 3 เดือน ตรวจร่างกายแรกพบพัฒนาการช้าศีรษะโตลักษณะผิวหนังเป็นผื่นแดง มีขุยไขมันสีเหลืองปกคลุมมีก้อนใต้ผิวหนังบริเวณศีรษะและมือด้านซ้ายร่วมกับภาวะซีดต่ำม้ามโตได้รับการวินิจฉัยโดยการตรวจชิ้นเนื้อก้อนใต้ผิวหนังเป็น Juvenile Xanthogranuloma (JXG) ให้การรักษาด้วยเคมีบำบัด vinblastine และ prednisolone พบว่าโรคลังมีการดำเนิน จึงเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดเป็น cytarabine ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษามีก้อนใต้ผิวหนังมากขึ้น ทำการตรวจชิ้นเนื้ออีกครั้งพบว่ามี การติดเชื้อ *Mycobacterium bovis* ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol ตอบสนองดี ไม่พบมีอาการของโรคกลับมาใหม่หลังหยุดการรักษาด้วยเคมีบำบัดเป็นเวลา 10 เดือน

คำสำคัญ : ● Juvenile Xanthogranuloma ● Refractory ● *Mycobacterium bovis*

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2559;26:227-31.

Case Report

Systemic Juvenile Xanthogranuloma Complicated by *Mycobacterium bovis* Infection

Chusana Khaiman, Piti Techavichit, Kanhatai Chiengthong, Supanun Lauhasurayotin, Darintr Sosothikul and Panya Seksarn

Division of Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

Abstract:

A 10-month-old female infant presented with failure to thrive, macrocephaly, subcutaneous nodules, seborrheic-like skin lesions and hepatosplenomegaly. Histological findings from skull biopsy showed histiocytic proliferation which immunohistochemical profiles were compatible with Juvenile Xanthogranuloma (JXG). Induction chemotherapy consisted of vinblastine and prednisolone for 8 weeks was started. Subsequently, treatment was switched to cytarabine due to the disease progression. Two months later, patient developed multiple subcutaneous nodules on scalp and extremities. Biopsy of the lesion showed chronic necrotizing granulomatous inflammation. *Mycobacterium bovis* was identified in subcutaneous nodules and gastric content. Chemotherapy was discontinued and treatment with isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol was started. She responded and tolerated well to the treatment. Currently, she is in disease remission 10 months post chemotherapy discontinuation.

Keywords : ● Juvenile Xanthogranuloma ● Refractory ● *Mycobacterium bovis*

J Hematol Transfus Med 2016;26:227-31.

ได้รับต้นฉบับ 10 สิงหาคม 2559 รับลงตีพิมพ์ 26 สิงหาคม 2559

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. ชุษณา ข่ายม่าน สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

บทนำ

โรคในกลุ่ม Histiocytic disorder เป็นโรคที่พบได้ในผู้ป่วยเด็ก โรคในกลุ่มนี้มีความหลากหลายของอาการและอาการแสดง^{1,2} ทั้งนี้เนื่องมาจากพยาธิสภาพกำเนิด และเซลล์ที่ก่อให้เกิดโรคมีหลายชนิด

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กหญิงไทยอายุ 10 เดือนมีลำเลียงจังหวัดสมุทรปราการ ปฏิเสธโรคประจำตัวใดๆ ผู้ป่วยมาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยอาการสำคัญ พัฒนาการช้าตั้งแต่อายุ 6 เดือนโดยมารดาสังเกตว่า ขณะผู้ป่วยอายุ 3 เดือนมีผื่นแดงบนที่แขนขา 2 ข้างไม่คันไปพบแพทย์สงสัยเป็นผื่นแพ้ให้ยาทาและยารับประทาน อาการดีขึ้น ต่อมาตรวจเลือดพบว่าซีด และเม็ดเลือดขาวผิดปกติ ได้เจาะไขกระดูกและเอกซเรย์ผลตรวจปกติรักษาด้วยยาธาตุเหล็ก ต่อมาขณะผู้ป่วยอายุ 4 เดือนพบมีก้อนขึ้นบริเวณหลังมือซ้ายขนาด 2 เซนติเมตรขณะอายุ 6 เดือนเริ่มมีพัฒนาการช้ายังพลิกคว่ำไม่ได้ อายุ 9 เดือนไปรับวัคซีนเข็มที่ 2 พบยังมีพัฒนาการช้าและศีรษะโตจึงส่งตัวผู้ป่วยมารักษาต่อเพื่อหาสาเหตุ

ผู้ป่วยคลอดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 2,800 กรัม ไม่มีภาวะแทรกซ้อนหลังเกิด ผู้ป่วยรับประทานอาหารวันละ 2 มื้อเป็นซีลีแลงไข่และนม ได้รับวัคซีนครบตามเกณฑ์ พัฒนาการกล้ามเนื้อ: คอแข็งอายุ 3 เดือน พลิกคว่ำอายุ 8-9 เดือน นั่งโดยช่วยพยุง พัฒนาการกล้ามเนื้อเล็ก: เริ่มคว้าจับได้ จับของแบบกำทั้งมือ สลับมือถือของได้ พัฒนาการด้านภาษา: พูดเสียงอ้อแอ้ส่วนใหญ่ เรียกพ่อแม่ไม่ได้ พัฒนาการด้านสังคม: เล่นจะเอ่ได้ บ้ายบายไม่ได้ กวักมือเรียกได้ แต่ยังไม่ขึ้นบอกความต้องการ

ตรวจร่างกายแรกพบ (Figure 1, A-F) BW 6.6 kg (< P3), Length 71.5 cm (P75-50), HC 47 cm (> P97) vital signs: BT 36.5°C, PR 130/min, BP 100/66 mmHg, RR 36/min, Skin; one plaque with greasy yellowish scale and petechial hemorrhage on scalp, size 1.5 x 0.5 cm dry, crack and hyperpigmentation both legs, no ecchymosis, HEENT; AF 2.5 x 2.5 cm, PF 0.5 x 0.5 cm, no bulging, prominent forehead mass 2 cm at Rt forehead and Lt posterior auricular area, fixed and firm, pale conjunctiva, anicteric sclera, Abdomen; soft, mild distension, liver 3 cm below right costal margin (BRCM), spleen 1 cm below left costal margin (BLCM), Extremities; mass 1.5 x 1 cm at dorsum of Lt hand, fixed and firm

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น CBC: Hb 5.7 g/dL, Hct 22%, MCV 64.1 fL, MCH 15.9 pg, MCHC 24.8 g/dL, RDW 21.9%, WBC 25.86 x 10⁹/L (N 68%, L 23%, Mono 5%, Eo 4%), platelet 476 x 10⁹/L, reticulocyte count 3.1%/corrected 0.8%, CHr 18.6 pg (25-35)

Blood chemistry and coagulogram: normal

การตรวจเพื่อวินิจฉัยโรค

แรกพบผู้ป่วยมีปัญหาพัฒนาการช้าศีรษะโตมี seborrheic-like lesions มีก้อนบริเวณศีรษะและมือด้านซ้ายร่วมกับภาวะซีด ตับม้ามโตตรวจทางรังสีวิทยาพบ multiple osteolytic lesion จึงคิดถึงโรคในกลุ่ม histiocytic disorders มากที่สุดจากอุบัติการณ์โรคที่พบบ่อยที่สุดคือ Langerhans cell histiocytosis (LCH) สาเหตุอื่นนอกจากนี้ยังต้องวินิจฉัยแยกโรคในกลุ่มของการติดเชื้อโดยเฉพาะเชื้อในกลุ่มวัณโรคซึ่งให้อาการแสดงแบบนี้ได้ เช่นเดียวกันได้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมดังนี้

Bone marrow biopsy: Normocellular marrow, presence of a few granulomas with one multinucleated giant cell histiocyte CD1a-negative, S-100-negative, CD4-positive, CD68-positive, CD30-negative, negative for AFB and GMS staining

Skin biopsy: Consistent with granulomatous dermatitis with superficial fungal infection/colonization.

Bone biopsy (Right parietal skull): Proliferation of histiocytes with irregular nuclear membrane.

Immunohistochemistry: CD68-positive, S-100-negative, CD1a-negative. Findings are consistent with histiocytic proliferation with granuloma. Langerhans cells histiocytosis (LCH) is unlikely due to negative result of S-100 and CD1a.

Ultrasound whole abdomen: Hepatosplenomegaly without space taking lesion.

Bone survey: (Figure 2) Multiple osteolytic lesions involve the whole skeletal body.

Investigations for Mycobacterium infection; Gastric wash for AFB negative x 5 days, PPD skin test: 0 mm, PCR TB (from skull biopsy) negative.



A,B Seborrheic-like lesions on scalp and leg; C,D Subcutaneous nodules at posterior auricular and hand;
E Macrocephaly; F Hepatosplenomegaly

Figure 1 Patient at diagnosis

การวินิจฉัยโรค

โดยสรุปในผู้ป่วยรายนี้คิดถึงโรคในกลุ่ม histiocytic disorders มากที่สุดเนื่องจากผลย้อม immunohistochemistry ให้ผลลบต่อ S-100 และ CD1a ซึ่งพบได้ใน non-Langerhans

cell histiocytic disorder ย่อมพิเศษเพิ่มเติมคือ Factor XIIIa และ Fascin ซึ่งผลเป็นบวก ผู้ป่วยจึงได้รับการวินิจฉัยโรคเป็น Juvenile Xanthogranuloma ที่มี multiple organ involvement (Figure 3)^{3,4}



Figure 2 Bone survey revealed multiple osteolytic lesions involve the whole skeletal body.

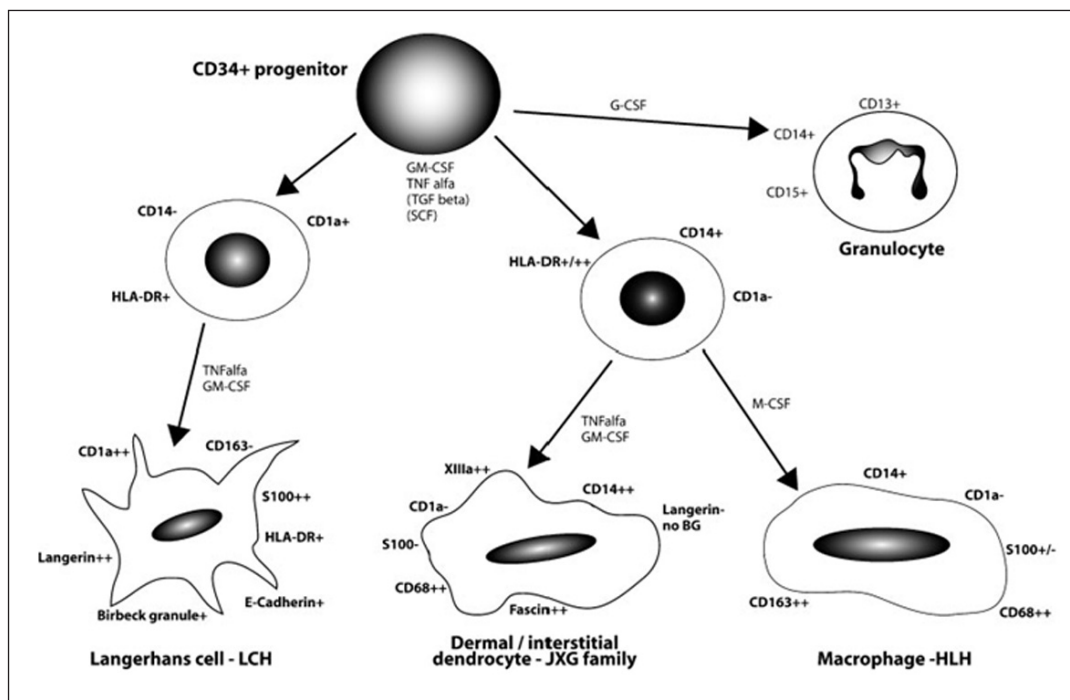


Figure 3 Schematic representation of histiocyte developmental pathway

การดำเนินของโรค

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย vinblastine 6 mg/m²/dose weekly total 6 doses + prednisolone 40 mg/m²/day (Thai POG Protocol for LCH Induction phase 1-2⁵) เป็นเวลา 8 สัปดาห์หลังได้รับการรักษา ก้อนยุบลงตบและม้ามขนาดเท่าเดิม bone survey: stable osteolytic lesions แต่มีปัญหาลำไส้ไม่ สามารถลดขนาดยา prednisolone ได้โดยยังมีไข้เป็นๆ หายๆ โดยไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ จึงได้เปลี่ยนการรักษาเป็น cytarabine 100 mg/m²/day x 5 days หลังจากนั้นไข้เริ่มลงสามารถ ลดและหยุด prednisolone ได้หลังจากเริ่มการรักษาด้วย cytarabine 2 เดือนผู้ป่วยมีอาการไข้และมีก้อนขึ้นใหม่บริเวณศีรษะ และขาซ้าย ตรวจพบ liver 2 FB BRCM, spleen 1 FB BLCM ผลการตรวจ bone survey และ abdominal ultrasound พบ ลักษณะคล้ายเดิม ในขณะที่วินิจฉัยแยกโรคคิดถึงตัวโรคเดิม เป็น refractory JXG และคิดถึงภาวะการติดเชื้ออื่นๆ ที่อาจพบ ร่วมด้วยเช่น Mycobacterium infection จึงพิจารณาทำ bone biopsy ซ้ำอีกครั้งพบเป็น chronic and acute inflammation with necrotizing granulomatous inflammation ผล AFB stain และ PCR for TB complex: positive จึงได้ทำ Mycobacterium work up เพิ่มเติมได้แก่

Gastric content: AFB stain- positive, PCR TB complex: positive, culture for TB: *Mycobacterium bovis* (sense I,R,E,S, resist Z), pus from abscess at scalp: AFB stain- positive, PCR TB complex: positive, culture for TB : *Mycobacterium bovis*

จึงได้วินิจฉัยเป็น Systemic JXG with *Mycobacterium bovis* infection ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย Anti TB drugs ด้วย IRZE เป็นเวลา 9 เดือนและพิจารณาหยุดยาเคมีบำบัด

หลังการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคอาการของผู้ป่วยค่อยๆ ดีขึ้น ไม่มีไข้ ก้อนบริเวณศีรษะยุบลง ก้อนบริเวณขาแตกเป็นหนอง และยุบแห้งไปในที่สุด ปัจจุบันผู้ป่วยสบายดี ไม่มีก้อนใหม่ ไม่มีไข้ ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็นเวลา 10 เดือน

วิจารณ์

Juvenile Xanthogranuloma เป็นโรคในกลุ่ม histiocytic disorder ที่พบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเด็ก เล็ก อายุน้อยกว่า 2 ปี อาการและอาการแสดงอาจมีเพียงระบบ เดียว เช่น ก้อนใต้ผิวหนังบริเวณศีรษะ คอ หรือลำตัว หรือหลาย ระบบได้เช่นในผู้ป่วยรายนี้ การวินิจฉัยนอกจากประวัติและการ ตรวจร่างกาย การตรวจทางรังสีพบลักษณะ osteolytic การตรวจ ขึ้นเนื้อเป็นการตรวจที่สำคัญเพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้อง โดยจะพบ ลักษณะ granulomatous with foam cells ร่วมกับ Touton giant cells, histiocytes, lymphocytes, and eosinophils

การติดเชื้อในกลุ่มวัณโรคสามารถมาด้วยอาการนำของก้อน บริเวณต่างๆ ซึ่งให้ผลตรวจทางพยาธิวิทยาเป็นลักษณะของ granu- loma นอกจากนี้อาจจะมีอาการทางระบบอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ไข้ ตับม้ามโต ซึ่งเป็นอาการแสดงคล้ายกับโรคในกลุ่ม histiocytic disorder ได้ ทำให้อาจจะวินิจฉัยโรคผิดพลาดเป็น refractory JXG ซึ่งเป็นโรคเดิมได้ ถ้าไม่ได้คิดถึงการติดเชื้อวัณโรคมาก่อน ในผู้ป่วยรายนี้ ดังนั้นเราจึงควรมองหาโรคนิยแยกโรคอื่นๆ ที่ เป็นไปได้ด้วยเสมอ

การติดเชื้อ *Mycobacterium bovis* ที่ต่อมน้ำเหลือง พบ รายงานในผู้ป่วยทารกที่มีภูมิบกพร่อง เช่น HIV infection^{6,7} ใน ผู้ป่วยรายนี้เริ่มรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและ steroid ตั้งแต่อายุ 10 เดือน ภูมิคุ้มกันอาจโดนกดจากการรักษา การเจ็บป่วยที่เรื้อรัง หรือบกพร่องแต่กำเนิด จึงได้รับการตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยา พบ ว่ามี impaired T cell function โดยการตรวจ PHA-stimulated whole-blood cultures พบผลผิดปกติ แม้ว่าการตรวจซ้ำหลัง การหยุดยาเคมีบำบัดไปแล้วเป็นเวลา 4 เดือน จึงเป็นประเด็นที่ น่าสนใจว่าผู้ป่วยรายนี้ มีภาวะ primary immune deficiency เดิมอยู่ก่อน หรือภาวะนี้เกิดขึ้นภายหลังการเจ็บป่วยที่เรื้อรังและ ได้รับการกดภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตามการตรวจเพื่อหาหลักฐานการ ติดเชื้อ mycobacterium ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดไม่พบการติด เชื้อ ซึ่งต้องอาศัยการตรวจติดตามผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Azorin D, Torrelo A, Lassaletta A, de Prada I, Colmenero I, Contra T, et al. Systemic juvenile xanthogranuloma with fatal outcome. *Pediatr Dermatol* 2009;26:709-12.
2. Dolken R, Weigel S, Schroder H, Hartwig M, Harms D, Beck JF. Treatment of severe disseminated juvenile systemic xanthogranu- loma with multiple lesions in the central nervous system. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:95-7.
3. Sonoda T, Hashimoto H, Enjoji M. Juvenile xanthogranuloma. Clinicopathologic analysis and immunohistochemical study of 57 patients. *Cancer* 1985;56:2280-6.
4. Stinco G, Patriarca M, Di Loreto C, Patrone P. A histiocytic disorder that does not easily fit into the classification of the juvenile xanthogranuloma family. *Int J Dermatol* 2013;52:849-55.
5. National protocol for treatment of childhood cancer 2016, The Thai Pediatric Oncology group: ThaiPOG, The Thai Society of Hematology, National Health Security Office.
6. Hong DN, Huyen MN, Lan NT, Duong NH, Ngo VV, Ngoc DT, et al. Rifampin-resistant *Mycobacterium bovis* BCG-induced disease in HIV-infected infant, Vietnam. *Emerg Infect Dis* 2013;19: 1168-70.
7. Marks K, Amitai Y, Engelhard D, Kori M, Maayan S. *Mycobacte- rium bovis* lymphadenitis complicating BCG immunization in an infant with symptomatic HIV-1 infection. *Isr J Med Sci* 1993;29: 381-2.

