

กลุ่มอาการ HISTIOCYTOSIS

เปี้ยทิพย์ บุญมงคล พ.บ., ว.ว. (กุมารเวชศาสตร์)*

Abstract : Histiocytosis Syndrome

Boonmongkol P.

Department of Pediatrics, Nakornpathom Hospital, Thailand.

Red 7 Med J 1988 ; 7 : 31-37.

Histiocytosis is a disorder which characterized by proliferation and infiltration of histiocytes into various tissues. This syndrome occurs in infancy period to adolescence period. Clinical manifestations may included fever, anemia, abdominal mass, frequency of urination and hepatosplenomegaly. Definite and confirmative diagnosis are very important. Treatment consist of supportive and specific therapy, such as cytotoxic drugs, corticosteroid and radiation. Between 1973 to 1984, in Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, 25 patients were treated, the result was very poor. However prognosis was depended on type and staging of disease and the cooperation of the patient's parents.

เรื่องย่อ : Histiocytosis syndrome เป็นกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติของ histiocyte โดยมีจำนวนเพิ่มมากขึ้นในอวัยวะต่าง ๆ กลุ่มอาการนี้พบในเด็กตั้งแต่ infancy period จนถึง adolescence period อาการและอาการแสดงพบได้หลายชนิด เช่น ไข้ ซีด คลำก้อนได้ ปัสสาวะบ่อย ตับม้ามโต โรคนี้มีความสำคัญอยู่ที่การวินิจฉัยที่ถูกต้อง เพื่อให้การรักษาที่เหมาะสม การรักษาประกอบด้วยการรักษาตามอาการและการรักษาจำเพาะ เช่นการให้ cytotoxic drug corticosteroid และ radiation ที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ในช่วงเวลา พ.ศ. 2516 ถึง พ.ศ. 2527 รวมเวลา 12 ปี พบผู้ป่วยโรคนี้นี้ 25 ราย ผลการรักษา มีอัตราตายสูง อย่างไรก็ตามการพยากรณ์โรคนั้นกับชนิดและระดับความรุนแรงของโรค รวมทั้งความร่วมมือของบิดามารดาผู้ป่วยด้วย

Histiocytosis syndrome เป็นกลุ่มอาการที่มี histiocyte เพิ่มมากขึ้น อาจเฉพาะที่หรือทั่ว ๆ ไปในร่างกาย ซึ่งแบ่งออกได้ตาม classification ของ Lanzkowsky¹ ดังนี้

1. Malignant histiocytosis without erythrophagocytosis
2. Malignant histiocytosis with erythrophagocytosis (Histiocytic medullary reticulosis)
3. Familial erythrophagocytotic lymphohistiocytosis
4. Sex-linked reticulohistiocytosis with hypergammaglobulinemia
5. Histiocytosis X

1. Malignant histiocytosis without erythrophagocytosis^{1,2} (Malignant histiocytosis) (MH)

เป็นโรคที่เกิดจาก histiocytes ตัวอ่อนที่ไม่กินเม็ดเลือดแดงไปอยู่ตามที่ต่าง ๆ เช่น ผิวหนัง และอวัยวะต่าง ๆ มักพบเซลล์เหล่านี้ในต่อมน้ำเหลืองโดยอยู่ใต้ capsule หรืออยู่ระหว่าง follicular sinusoid อาจพบเซลล์เหล่านี้ร่วมกับ plasma cell หรือ eosinophil พบในชายมากกว่าหญิง และพบในเด็กอายุน้อยเป็นส่วนใหญ่ (รูปที่ 1)

อาการแสดงที่พบมีดังนี้คือ ไข้ ต่อมน้ำเหลืองโต (ซึ่งมักเป็นต่อมเดียว) ตับม้ามโต (รูปที่ 2) ตามผิวหนังพบว่ามีผื่นหรือตุ่มนูนใต้ผิวหนัง หากศึกษาทางเนื้อเยื่อวิทยาในบริเวณดังกล่าวจะพบเซลล์ histiocyte ตัวอ่อนที่ไม่จับกินเม็ดเลือดแดงกระจายอยู่ทั่วไป

โรคนี้มีความรุนแรงมาก ผู้ป่วยจะมีชีวิตอยู่ได้นานเฉลี่ยเพียง 6 ถึง 15 เดือนหลังจากได้รับการวินิจฉัยแล้ว

2. Malignant histiocytosis with erythrophagocytosis^{1,3} (Histiocytic medullary reticulosis)

เป็นโรคที่เกิดจาก histiocyte ที่เป็นเซลล์แก่เพิ่มมากขึ้นในอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย เช่น ผิวหนัง ต่อมน้ำเหลือง ตับ ม้าม ฯลฯ เซลล์ histiocyte เหล่านี้สามารถกินเม็ดเลือดแดงและเซลล์อื่น ๆ เข้าไปด้วย พบในชายมากกว่า

หญิงโดยมีอัตราส่วน 2 : 1 ส่วนใหญ่พบในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ อายุเฉลี่ย 35 ปี อาการและอาการแสดงที่พบมีดังนี้ ไข้ ซีด ตัวเหลือง ย่อนเพลีย น้ำหนักลด ต่อมน้ำเหลืองโตทั่วไป ตับและม้ามโต มีอาการทางผิวหนังเป็นตุ่มนูนสีแดงปนม่วงที่ผิวหนังหรือในใต้ผิวหนัง

การตรวจทางเนื้อเยื่อวิทยาพบ histiocyte ตัวแก่มี nucleocytoplasmic ratio 1 : 1 มี chromatin จับกันเป็นกลุ่ม ๆ nucleoli ใหญ่ ภายใน cytoplasm มีเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือดที่ถูกจับกิน บางครั้งจะเห็นแต่เศษของเซลล์เหล่านั้นเท่านั้น จะพบเซลล์เหล่านี้ในชั้น dermis ในต่อมน้ำเหลืองใต้ capsule และในชั้น medulla ส่วนในตับพบบริเวณ portal และ sinusoidal area

การพยากรณ์ของโรคโดยเฉลี่ยผู้ป่วยจะเสียชีวิตภายใน 6 เดือนนับตั้งแต่เริ่มมีอาการ

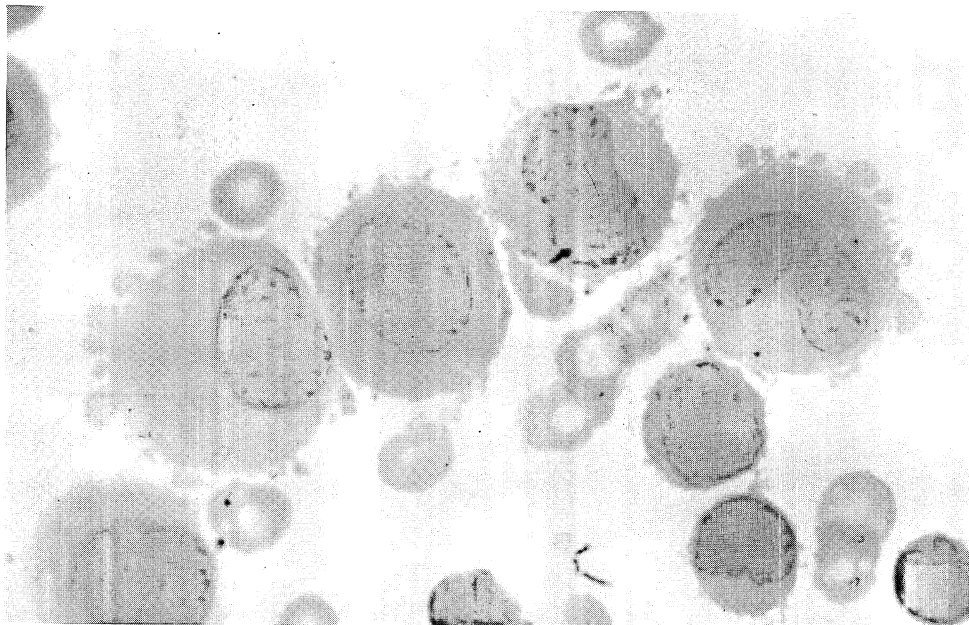
3. Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis^{1,4}

เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์แบบ autosomal recessive ลักษณะของโรคมี histiocyte และ lymphocyte ที่มีการกินเซลล์ต่าง ๆ แทรกอยู่ตามอวัยวะทั่ว ๆ ไป ลักษณะของเซลล์ที่พบเป็น lymphocyte และ mononuclear cell ขนาดใหญ่ที่มี nuclei รูปร่าง irregular มี cytoplasm ดิบสี eosinophilic มาก ภายในมีเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือด จะพบเซลล์เหล่านี้แทรกอยู่ในต่อมน้ำเหลืองต่อม thymus ปอด ตับ ม้าม และ leptomeninges อาการและอาการแสดงที่พบมีดังนี้ ไข้ เบื่ออาหาร อาเจียน ชักเลือดออกง่าย ตับและม้ามโต สำหรับการพยากรณ์ของโรคผู้ป่วยมักเสียชีวิตภายใน 6 สัปดาห์หลังจากมีอาการ

4. Sex - linked reticulohistiocytosis with hypergammaglobulinemia¹

เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์โดย X - linked recessive ลักษณะทางเนื้อเยื่อวิทยา พบมี mononuclear cell รูปร่างผิดปกติร่วมกับ plasma cell ที่เป็นตัวแก่ ไม่พบการกินเม็ดเลือดแดง อาการแสดงมีไข้ ตับและม้ามโต ต่อมน้ำเหลืองโต ตัวเหลือง มีจ้ำเลือดตามตัว และมี

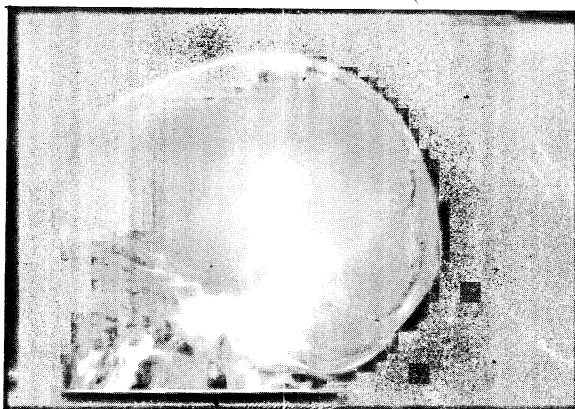
กลุ่มอาการ histiocytosis



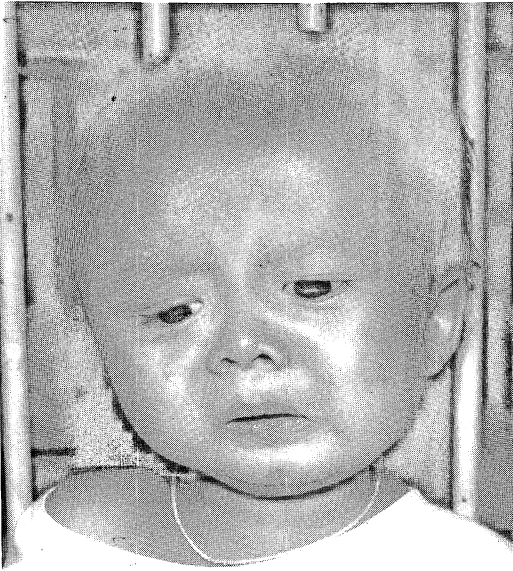
รูปที่ 1 ลักษณะ *cell histiocyte* ตัวอ่อน ใน *ascitic fluid*



รูปที่ 2 ผู้ป่วย *malignant histiocytosis* มีอาการ
ช็อค ตับ ม้ามโต จำเลือดตามขา



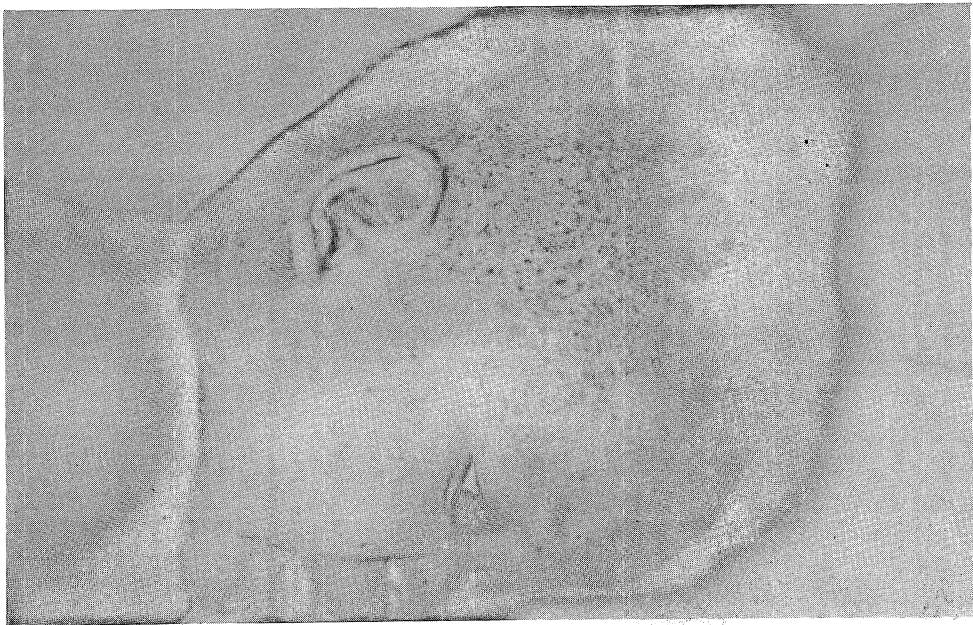
รูปที่ 3 ภาพรังสีกระโหลกศีรษะของผู้ป่วย *eosinophilic granuloma* จะเห็นลักษณะ *punched out lesion*



รูปที่ 4 ผู้ป่วย *Hand Schüller Christian disease*
จะเห็น กระดุกสีระโปนบริเวณหน้าผาก



รูปที่ 5 ผู้ป่วย *Letterer Siwe Disease*
มีตุ่มน้ำมโต และจุดเลือดออกตามลำตัว



รูปที่ 6 ผู้ป่วย *LSD* แสดงให้เห็นอาการทางผิวหนังที่เป็น *seborrhea* บริเวณหนังศีรษะและหลังหู

กลุ่มอาการ histiocytosis

hypergammaglobulinemia การพยากรณ์ของโรคมักเสียชีวิตเร็วจากการติดเชื้อ

5. Histiocytosis X^{1,2}

เป็นกลุ่มอาการของโรคที่มีการสะสมของ histiocyte ที่ผิดปกติและมีเซลล์ eosinophil เพิ่มมากขึ้นร่วมกับอุบัติการณ์พบว่าเป็นในชายมากกว่าหญิง อัตราส่วน 2 : 1 ลักษณะเนื้อเยื่อมีการเพิ่มมากขึ้นของ histiocyte ลักษณะเซลล์มี cytoplasm สีซีด nucleus รูปวงรี nucleolus ขนาดเล็ก มีการกินเซลล์อื่นรวมทั้งไขมันด้วย ในต่อมน้ำเหลืองจะพบเซลล์เหล่านี้ได้ capsule และ intranodal sinusoid ในผิวหนังจะพบเซลล์เหล่านี้ที่ epidermis ในไขกระดูกก็อาจพบเซลล์พวกนี้ได้แต่มีจำนวนน้อย ลักษณะทางคลินิกจากโรคนี้แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือ

5.1 Eosinophilic granuloma^{1,5} (EG)

เป็นโรคที่มีความรุนแรงน้อยที่สุด อาจพบเป็นตำแหน่งเดียวหรือหลายตำแหน่ง อาจพบเป็นที่กระดูกต่อมน้ำเหลือง หรือปอดก็ได้ อาการและอาการแสดงขึ้นกับตำแหน่งที่เป็น ถ้าเป็นที่กระดูกซึ่งพบได้บ่อยจะมีอาการปวด บวม หรือกระดูกหัก ถ้าเป็นที่ปอดจะมีอาการไอ หอบ เขียว ในภาพรังสีจะพบพยาธิสภาพเป็นการทำลายแบบ punched out ขอบของกระดูกจะขรุขระเว้าแหว่งแต่ชัดเจน ไม่มี sclerosis⁶ (รูปที่ 3)

5.2 Hand - Schüller - Christian disease^{1,5} (HSC)

เป็นโรคที่มีความรุนแรงมากกว่า EG อายุที่พบมักอยู่ระหว่าง 2-4 ปี ลักษณะอาการ มีตาโปน มีอาการของโรคเบาใจและมีพยาธิสภาพที่กระดูกกระดูกศีรษะ (รูปที่ 4) ซึ่งพบว่าคนไข้ที่มีครบทั้ง 3 ลักษณะมีประมาณร้อยละ 10 อาการตาโปนอาจพบข้างเดียวหรือสองข้างก็ได้ คนไข้มีอาการทางการมองเห็นผิดปกติและตรวจพบความผิดปกติในลูกตา อาการเบาใจอาจพบในผู้ป่วยบางรายเท่านั้นและเมื่อถ่ายภาพรังสีบริเวณ sella turcica อาจจะไม่พบความผิดปกติในบริเวณนี้ก็ได้ สำหรับความผิดปกติของกระดูกจะพบกระดูกแหว่งซึ่งมักพบที่กระดูกศีรษะ กรามด้านล่างหรือด้านบนกระดูก mastoid เป็นต้น

5.3 Letterer - Siwe disease^{1,5} (LSD)

เป็น acute disseminated form ของ histiocytosis X มักมีอาการก่อนอายุ 3 ปี พบมากที่สุดในช่วงปีแรก อาการและอาการแสดงมี ไข้ น้ำหนักลด ร้องกวน ซีด ต่อมน้ำเหลืองโต ตับและม้ามโต เลือดออกง่าย มีจุดเลือดออกตามตัว (รูปที่ 5) หน้าที่หนักกว่าภาพถ่ายทางรังสีของกระดูกอาจพบว่าเว้าแหว่ง อาการแสดงทางผิวหนังมี seborrhea เกล็ดมัน หรือจุดเลือดออกบริเวณหนังศีรษะ หลังหู รักแร้ และตามลำตัว (รูปที่ 6) ผู้ป่วยมักจะมีถึงแก่กรรมอย่างรวดเร็วภายใน 6 เดือน หลังจากได้รับการวินิจฉัยโรค

ในกลุ่มอาการ histiocytosis นี้ต้องแยกจากโรคที่มี histiocyte เพิ่มมากขึ้นจากสาเหตุอื่น เช่น จาก virus associated hemophagocytic syndrome จากเชื้อแบคทีเรียต่างๆ เช่น typhoid brucellosis และ tuberculosis รวมทั้งจากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองด้วย เพราะการรักษาโรคดังกล่าวแตกต่างกัน

ความรุนแรงของโรค

แบ่งความรุนแรงของโรคโดยวิธี Lanzkowsky¹ ดังตาราง ซึ่งอาศัยหลักเกณฑ์ดังนี้

1. อายุผู้ป่วย
2. การกระจายของโรคไปยังอวัยวะต่าง ๆ ว่ามีกี่อวัยวะ
3. ความผิดปกติในหน้าที่ของอวัยวะต่าง ๆ เช่น ปอด ตับ ระบบการสร้างเลือด

การรักษา

1. การรักษาตามอาการ ถ้าผู้ป่วยมีอาการซีดก็ให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้น ถ้ามีอาการเลือดออกมากจากจำนวนเกร็ดเลือดต่ำก็ให้เกร็ดเลือดเข้มข้น ถ้ามีอาการติดเชื้อก็ให้ยาปฏิชีวนะ ถ้ามีก้อนบริเวณต่าง ๆ ควรรักษาโดยการผ่าตัดออกหรือใช้วิธีให้รังสีรักษา ถ้ามีอาการเบาใจก็ให้ไฮอร์โมน pitressin หรือยา chlorpropamide แล้วแต่กรณี

2. การรักษาจำเพาะ โดยการให้ยา corticosteroid และยาต้านมะเร็ง (cytotoxic drug) เช่น vincristine

ตาราง Staging of histiocytosis syndrome

Factor	Points assigned
อายุ	
มากกว่า 2 ปี	0
น้อยกว่า 2 ปี	1
การกระจายของโรค	
มากกว่า 4 อวัยวะ	0
น้อยกว่า 4 อวัยวะ	1
ความผิดปกติในหน้าที่ของอวัยวะ	
ไม่มี	0
มี	1
Stage	Total points
I	0
II	1
III	2
IV	3

vinblastine methotrexate cyclophosphamide และ 6-mercaptopurine (สำหรับขนาดและระยะเวลาของยาที่ให้ดูได้จากเอกสารอ้างอิง¹⁾)

ผลการรักษา

ขึ้นอยู่กับความรุนแรง (staging) ของผู้ป่วย ถ้าผู้ป่วยมีความรุนแรงมากผลการรักษาจะไม่ดี รวมถึงชนิดของโรคที่ผู้ป่วยเป็นด้วย เช่น ถ้าเป็น MH หรือ LSD ทั้ง 2 ชนิดนี้ผลการรักษาไม่ดีเท่า EG และ HSC

ในภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2516 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2527 พบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคนี้นี้รวม 25 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ malignant histiocytosis และ histiocytosis - X ผู้ป่วย MH มี 7 ราย (ร้อยละ 28) พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงเป็นอัตราส่วน 2.5 : 1 อายุที่พบตั้งแต่ 8 เดือนถึง 10 ปี ผู้ป่วยร้อยละ 85.5 มีอายุน้อยกว่า 3 ปี มีอาการและอาการแสดง

ที่สำคัญคือ มีไข้ ชีต ตับโต ม้ามโต พบ histiocyte ตัวอ่อนตามอวัยวะดังกล่าว การรักษาที่ให้มามีหลายวิธีโดยให้ corticosteroid และ cytotoxic drugs อาจให้เพียงอย่างเดียวหรือหลายอย่างร่วมกัน ผลการรักษาเมื่ออัตราตายสูงถึงร้อยละ 42.8 ส่วนผู้ป่วยที่เป็น histiocytosis X พบจำนวน 18 ราย แบ่งได้เป็น 3 กลุ่มตามลำดับความรุนแรงของโรคคือ EG 1 ราย (ร้อยละ 4) HSC 6 ราย (ร้อยละ 24) และ LSD 11 ราย (ร้อยละ 44) พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายเป็นอัตราส่วน 2 : 1 ซึ่งในรายงานอื่นมีอัตราส่วน 1 : 2^{1,5} อายุที่พบตั้งแต่ 2 เดือนถึง 6 ปี อาการแสดงขึ้นกับชนิดของโรค เช่น EG พบว่ามีก้อนที่แขน HSC พบมีก้อนที่ศีรษะ ตาโปนและมีอาการของโรคเบาจัด แต่ไม่พบผู้ป่วยที่มีอาการครบทั้ง 3 อย่าง ซึ่งในรายงานของ Avery พบร้อยละ 7.5¹ ส่วนในรายงานของ Takahashi พบร้อยละ 5.6⁵ LSD อาการแสดงที่พบมีไข้ ตับและม้ามโต มีจุดเลือดออก ตัวเหลือง ชีต ผิวหนังมีลักษณะ seborrhea ตามบริเวณหนังศีรษะ หลังหู และรักแร้ สำหรับการรักษahistiocytosis X ก็เช่นเดียวกับ MH ยกเว้น EG ซึ่งให้การรักษาโดยการผ่าตัดเอาก้อนออก ซึ่งได้ผลดี ส่วน HSC และ LSD นั้น ผลการรักษา HSC ไม่พบอัตราเสียชีวิต แต่ LSD พบอัตราเสียชีวิต ร้อยละ 81.8 จากการไม่ตอบสนองต่อยาและมีโรคแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ

จะเห็นได้ว่ากลุ่มอาการ histiocytosis นี้สามารถพบได้ในเด็ก ประกอบด้วยชนิดที่ไม่รุนแรง เช่น EG และ HSC และที่รุนแรง เช่น MH และ LSD ผลการรักษาและการพยากรณ์โรคในแต่ละชนิดขึ้นอยู่กับ staging ของโรคขณะที่ได้รับการวินิจฉัย วิธีการรักษา รวมทั้งผลแทรกซ้อนจากการทำลายอวัยวะต่าง ๆ ดังนั้นกลุ่มอาการ histiocytosis นี้จึงเป็นกลุ่มอาการที่สำคัญ ซึ่งกุมารแพทย์ควรคำนึงถึงไว้เสมอ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ถูกต้อง

กิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย สุวัตติ แห่งภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำในการเขียนและตรวจทานบทความฉบับนี้ รวมทั้งได้กรุณาให้เยี่ยมภาพประกอบบทความอีกด้วย

กลุ่มอาการ histiocytosis

เอกสารอ้างอิง

1. Lanzkowsky P. Pediatric oncology. 1st ed. New York : Mc Graw - Hill Book Company, 1983 : 310-350.
2. พงษ์จันทร์ หัตถ์รัตน์. Histiocytosis. J Med Ass Thailand 1975 ; 58 : 601-602.
3. Abele D, Griffin T, Hill C. Histiocytic medullary reticulosis, report of two cases and review of the literature. Arch Derm 1972 ; 106 : 319-329.
4. Groopman J, Golde D. The histiocytic disorder : a patho-physiologic analysis. Annals of Internal Medicine 1981 ; 94 : 95-107.
5. Stanley Poster F. Hematology. 3rd ed. New York : Mc Graw - Hill Book Company, 1983 : 874-879.
6. Takahaski M, Mortel W, Oberman HA. The variable roentgenographic appearance of idiopathic histiocytosis. Clin Radiol 1966 ; 17 : 48-53.
7. Avery M, Mc Afee J, Guild H. The course and prognosis of reticuloendotheliosis (eosinophilic granuloma, Schüller - Christian disease and Letterer - Siwe disease) A study of forty cases. Am J Med 1975 ; 22 : 636-652.

ด้วยอภินันทนาการ

จาก

THAI MEIJI