

A Case Report of Adult Type 2 Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Supatta Chaiprasert¹, Phongpon Sumangin¹

¹Rheumatic Disease Unit, Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand.

บทคัดย่อ

โรค Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) เป็นโรคที่ส่งผลกระทบต่ออวัยวะหลายระบบ แต่การวินิจฉัยโรสดังกล่าวทำได้ยาก ในรายงานฉบับนี้นำเสนอกรณีศึกษาของผู้ป่วยชายอายุ 18 ปี ที่มีอาการไข้ 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล และอาการ เห็นภาพหลอน ร่วมกับตรวจพบความผิดปกติที่ปอด ตับม้ามโต ต่อม น้ำเหลืองโต ระดับเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือดต่ำ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา azathioprine, hydroxychloroquine และ systemic steroid แต่อาการกลับแย่ลง ภายหลังได้รับการสืบหาโรคเพิ่มเติมโดยทีมผู้เชี่ยวชาญ ไม่พบสาเหตุจากโรคมะเร็ง โรคติดเชื้อ โรคทางระบบภูมิคุ้มกัน และตรวจทางพันธุกรรมพบการกลายพันธุ์ของยีน perforin 1 (PRF1) เข้าได้กับโรค Familial HLH ชนิดที่ 2

ผู้ป่วยชายไทยโสด อายุ 18 ปี

อาการสำคัญ : ไข้ 1 เดือน ก่อนมาโรงพยาบาล (รพ.)

ประวัติปัจจุบัน

1 เดือนก่อนมา รพ. : ขณะผู้ป่วยฝึกงานที่โรงงาน เริ่มมีไข้สูงหนาวสั่น อาการไข้เป็นตลอดทั้งวัน ทานยาลดไข้อาการไม่ดีขึ้น ไม่มีผื่น ไม่มีปวดข้อ ไม่มีน้ำมูก ไม่มีเจ็บคอ ไม่มีท้องเสียถ่ายเหลว ไม่ปวดท้อง ทานได้น้อยอ่อนเพลีย เริ่มเหนื่อยมากขึ้นเวลาออกกำลังกาย นอนราบได้ปกติ ไม่บวม ไม่มีเจ็บหน้าอก ไม่มีเลือดออกตามไรฟัน ไม่มีจ้ำเลือดตามตัวมาก่อน ไม่มีเลือดออกผิดปกติบริเวณอื่น ไม่มีค้ำค่อนได้ตามตัว ไม่ได้รักษาที่ไหนมาก่อน

2 สัปดาห์ก่อนมา รพ. : พบแพทย์รพ.ใกล้บ้านด้วยเรื่องไข้ ร่วมกับอาการเบื่ออาหาร และน้ำหนักลด 5 กิโลกรัม ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคติดเชื้อและได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

10 วันก่อนมา รพ. : หลังกลับจากรพ.ยังมีไข้ อ่อนเพลีย ทานได้น้อย มีอาการลูกแล้วหน้ามืดบางครั้ง ออกแรงแล้วเหนื่อยมากขึ้น ไม่มีไอ ไม่มีเจ็บหน้าอก ไม่มีผื่น ไม่มีปวดข้อ

1 วันก่อนมา รพ. : ผู้ป่วยมีไข้สูง ญาตินำส่งรพ.ใกล้บ้าน และส่งตัวมารักษาต่อที่ รพ.พระมงกุฎเกล้า แกร็บที่ห้องฉุกเฉินรพ.พระมงกุฎเกล้า ผู้ป่วยเห็นแพทย์เป็นใจถือปืนจึงโทรแจ้งตำรวจ

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกรับที่ รพ.ใกล้บ้าน

Completed blood count: Hb 9.1 g/dL, Hct 30%, WBC 3,400 cell/uL, PMN 36%, L 54%, Plt 76,000 cell/uL

Coagulogram: ปกติ

Blood chemistry: BUN 32 mg/dL, Cr 1.36 mg/dL, Na 127 mEq/L, K 4.8 mEq/L, Cl 99 mEq/L, CO₂ 18 mEq/L

Liver function test: TB/DB 1.8/1.0 mg/dL, AST/ALT 57/85 U/L, ALP 56 U/L, TP/Alb 6.2/3.1 g/dL

Lactate 1.6 mmol/L

ประวัติอดีตที่สำคัญ

- ปฏิเสธประวัติเข้าป่าลุยน้ำ
- ได้รับวัคซีน SARS-CoV-2: ยี่ห้อ Moderna 2 เข็ม (เข็มสุดท้าย ต.ค. 2564)

ตรวจร่างกาย

Vital signs: BT 39.5°C, PR 122 bpm, RR 20 /min, BP 90/57 mmHg

Height 174 cm., weight 52 kg., BMI 17.2 kg/m²

General appearance: A young Thai man, good consciousness, well cooperated, mild pallor, no jaundice

HEENT: mild pale conjunctivae, anicteric sclerae, no malar rash, no discoid rash, no alopecia, no thyroid gland enlargement, no cervical lymphadenopathy, no oral ulcer, no oral thrush, no gingival hypertrophy

Chest and Heart: no adventitious sound, normal S2, S2, no murmur

Abdomen: no superficial vein dilatation, soft, not tender, hepatosplenomegaly, liver span 14 cm. increase

splenic dullness, palpable spleen 4 cm. below Lt. costal margin, faint non-pruritic erythematous macule at trunk

Neurological exams

Mental status: good consciousness, oriented to time place person

Cranial nerves: ปกติ

Motor system: motor power grade V in all extremities, reflex2+ all extremities,

Sensory system: sensory intact by pinprick,

Cerebellar signs: ปกติ

Babinski's sign: absent

การอภิปราย (case discussion)

ผู้ป่วยมาด้วยอาการไข้เรื้อรังโดยที่ไม่มีอาการแสดงจำเพาะที่เป็นสาเหตุของไข้ แต่มีอาการในหลายระบบร่วมกับมีอาการข้างเคียงที่เกิดร่วม (constitutional symptom) เห็นภาพหลอน โดยตรวจร่างกายพบตับม้ามโต ผื่นแดง ข้ออักเสบ และตรวจเลือดพบเซลล์เม็ดเลือดต่ำทุกประเภท (pancytopenia) สามารถวินิจฉัยแยกโรคได้ดังนี้ 1. กลุ่มโรคติดเชื้อ โดยคิดถึง การติดเชื้อแบบแพร่กระจาย (disseminated infection) โดยเชื้อที่สามารถเป็นได้ ได้แก่ กลุ่มไมโคแบคทีเรียทวัณโรค และที่ไม่ใช่วัณโรค (non-tuberculous) เชื้อรา เชื้อไวรัส เช่น โรคติดเชื้อโมโนนิวคลีโอสิส (infectious mononucleosis) และกลุ่มโปรโตซัว เช่น มาลาเรีย ลิชมาเนีย (Leishmania) ถัดมาคือ โรคติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ (infective endocarditis) 2. กลุ่มโรคมะเร็ง ได้แก่ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (acute leukemia) และโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดในหลอดเลือด (intravascular lymphoma)

3. กลุ่มโรคแพ้ภูมิตนเอง ได้แก่ โรคเอสแอลอี (systemic lupus erythematosus, SLE) และโรคสตีลส์ (adult onset still's disease) โดยต้องอาศัยการตรวจเพิ่มเติมเพื่อแยกโรคในการวินิจฉัย

สรุปผลการตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วยรายนี้

ผลเจาะน้ำไขสันหลัง ไม่พบความผิดปกติทั้งจาก meningitis/encephalitis (ME) panel, autoimmune panel และเพาะเชื้อไม่พบทั้งเชื้อแบคทีเรีย ราและวัณโรค

MRI/MRA brain: patchy hyperintense signal intensity on T2W/FLAIR without restricted diffusion or enhancement at both sided pons probably osmotic demyelination

ผลตรวจการติดเชื้อ: anti-HIV, anti-HBs, HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, Scrub Ab, Melioid Ab, serum cryptococcal Ag, RPR: ผลลบทั้งหมด, EBV IgG: ผลบวก และผลเพาะเชื้อไม่พบ แบคทีเรีย ราและไมโคแบคทีเรีย

Echocardiogram: moderate pericardial effusion with impending tamponade

MDCT of chest and abdomen: bilateral pleural effusion, small nodules at apical segment of right upper lobe size up to 0.7 cm., diffused ground-glass opacity scattering in both lungs, moderate pericardial effusion, multiple enlargements of intraabdominal lymph nodes size 1-2 cm., hepatosplenomegaly

Bone marrow biopsy: normocellularity, no excess blast by morphology, immunohistochemical stain: no T-cell and B-cell aberrancies, flow cytometry: no evidence of leukemia and lymphoma, chromosome study: 46, XY [20] normal male karyotype และเพาะเชื้อไม่พบ เชื้อราและไมโคแบคทีเรีย

Skin biopsy: superficial and deep perivascular lymphohistiocytic infiltration

Liver biopsy: cholestatic pattern injury, no evidence of lymphoproliferative disorder, no liver fibrosis

Bronchoscopic biopsy: benign lung tissue with mild chronic inflammation, no granuloma or malignancy

Anti-nuclear antibody: 1:80 fine speckle, spindle fiber, Anti-extractable nuclear antigen: Anti-Scl-70: borderline

erythrocyte sedimentation rate: 14 mm/hr. (0-15),

C reactive protein: 27.79 mg/L, ferritin 3,258 ng/ml

เบื้องต้นผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น โรคเอสแอลอี (SLE) จาก serositis, arthritis, bicytopenia (leukopenia, thrombocytopenia), anemia of inflammation, visual hallucination และ ANA 1:80 fine speckle, spindle fiber และได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เทียบเท่า prednisolone ขนาด 1 มก./กก./วัน hydroxychloroquine 200 มก./วัน และ azathioprine 50 มก./วัน โดยระหว่างติดตามการรักษาขณะที่มีการลดยา prednisolone และเพิ่มยากดภูมิต้านทาน ผู้ป่วยมีอาการไข้กลับมาใหม่ร่วมกับมีอาการม้ามโต ต่อมน้ำเหลืองโต รอยโรคในปอดเป็นมากขึ้น และมีเซลล์เม็ดเลือดต่ำทุกประเภท จึงทำการสรุปปัญหาในผู้ป่วยรายนี้ใหม่คือ relapsing and remitting fever with simultaneous pancytopenia with splenomegaly with generalized lymphadenopathy with multiple small lung nodules ซึ่งไม่ตอบสนองต่อยากดภูมิต้านทาน และปรึกษาแพทย์โลหิตวิทยาพร้อมประเมินโดยคิดถึงภาวะ HLH ชนิดปฐมภูมิ เนื่องจากเข้าเกณฑ์วินิจฉัยตาม HLH-2004 ได้แก่ 1. ไข้ 2. เม็ดเลือดต่ำทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และ เกล็ดเลือด 3. ม้ามโต 4. ระดับเฟอร์ริติน 3,258 นก./มล. 5. ระดับไตรกลีเซอไรด์ 384 มก./ดล. และระดับไฟบริโนเจน 76.4 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ (ส่งตรวจเพิ่มเติม) โดยไม่พบเหตุทุติยภูมิ (secondary cause) จึงได้มีการส่งตรวจวิเคราะห์หาลำดับพันธุกรรมด้วย whole exome sequencing พบการกลายพันธุ์ที่ยีน PRF1 โดยพบความผิดปกติที่ Heterozygous C -> T substitution at chromosome 10:72360547 [V38M], chr 10:72348819 [G220S] ทำให้เกิดความผิดปกติของ protein translation ที่ยีน PRF1 บนกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 38,220 การกลายพันธุ์แบบ missense mutation

ผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis-2 (FHL2)

1. Main findings: variant(s) identified in PRF1

1.1 Details about V38M (NM_001083116.3) [Recessive Compound HET] - Relevance: High - Likely Pathogenic

The Heterozygous C->T substitution at chr10:72360547 is predicted to result in abnormal protein translation of the PRF1 protein at amino acid position 38.

Predicted effect(s) on the protein: Missense

The quality and reliability of the variant calling is high and the severity of the impact on the protein is medium.

The maximal allele frequency of this specific variant in healthy control population was found in the and is 7.31e-5.

This variant is annotated in ClinVar as: UncertainSignificance.

Condition	Clinical Significance	Accession
Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis 2	Uncertain significance	RCV000644564

1.2 Details about G220S (NM_001083116.3) [Recessive Compound HET] - Relevance: High - Likely Pathogenic

The Heterozygous C->T substitution at chr10:72358819 is predicted to result in abnormal protein translation of the PRF1 protein at amino acid position 220.

Predicted effect(s) on the protein: Missense

The quality and reliability of the variant calling is high and the severity of the impact on the protein is high.

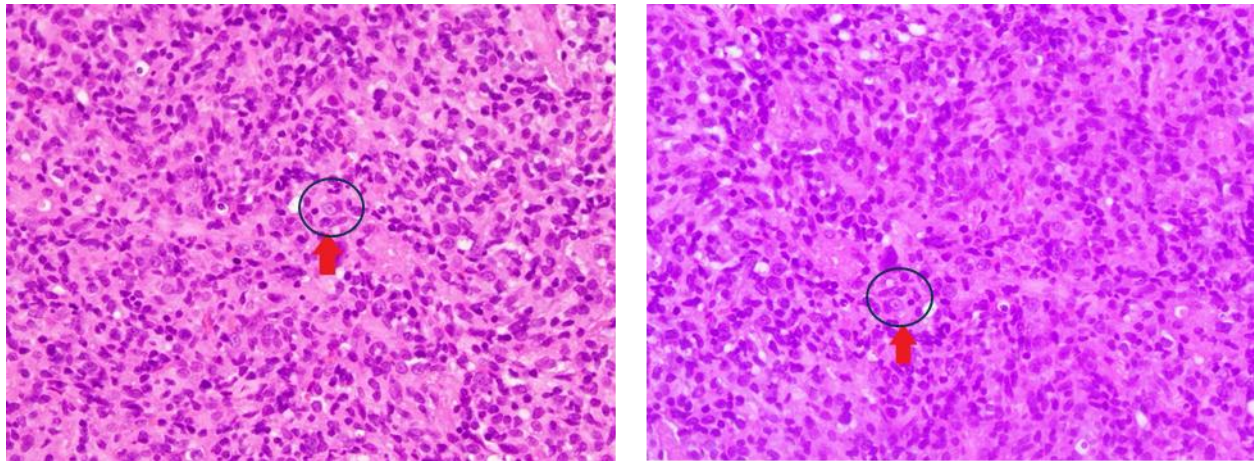
The maximal allele frequency of this specific variant in healthy control population was found in the and is 1.20e-5.

This variant is annotated in ClinVar as: Pathogenic.

Condition	Clinical Significance	Accession
Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis 2	Pathogenic	RCV001235359

รูปที่ 1 ผลตรวจ whole exome sequencing ในผู้ป่วยรายนี้

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาจากแพทย์โลหิตวิทยาด้วยยา cyclosporin และยา steroid โดยมีการดำเนินโรคที่ดื้อต่อการรักษา(refractory) โดยมีรอยโรคในปอดที่เป็นมากขึ้นและส่งกล้างหลอดลมพบ hemophagocytic activity จากรอยโรคในปอด ผู้ป่วยได้รับการยกระดับการรักษาสู่เคมีบำบัดสูตร HLH-94 treatment protocol (Etoposide, dexamethasone, and cyclosporine A) และเตรียมรับการปลูกถ่ายไขกระดูก (Hematopoietic stem cell transplantation) (HSCT) ต่อไป



รูปที่ 2 ชิ้นเนื้อจากโรคในปอดแสดงถึง hemophagocytic activity

บททวนวรรณกรรม

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยไข้เรื้อรัง ตรวจร่างกายพบตับม้ามโต ความสมบูรณ์ของเลือดพบระดับเม็ดเลือดแดง, เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือดต่ำ ต่อมาน้ำเหลืองโต ร่วมกับการตรวจทางพันธุกรรมพบการกลายพันธุ์ของ perforin 1 gene (PRF1) เข้ากับโรค Familial HLH type 2

แนวทางการแยกโรค

โรค HLH มาด้วยอาการที่สำคัญ ได้แก่ ไข้เรื้อรัง, เม็ดเลือดต่ำ ≥ 2 ใน 3 สาย, ม้ามโต¹ อย่างไรก็ตาม อาจมีความคล้ายคลึงกับโรคทางภูมิคุ้มกัน เช่น systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA), adult onset still disease (AOSD) และ Macrophage activation syndrome (MAS) ซึ่งสามารถแยกบางลักษณะตามตารางข้างต้น^{2,3}

	SJIA	AOSD	MAS	HLH
ลักษณะของไข้	ลักษณะไข้สูงเป็นพักๆ (quotidian fever*)		ไข้ต่อเนื่อง (unremitting)	
ลักษณะผื่น	ผื่นแดงขณะมีไข้และจางลงเมื่อไข้ลด (Evanescent rash) และ ผื่นนูนแบน (maculopapular rash)		จุดเลือดออก (Petechial/ purpuric)	

- c. ระดับเม็ดเลือดต่ำ ≥ 2 ใน 3 สาย ของการตรวจเลือด ได้แก่
- ระดับฮีโมโกลบิน ต่ำกว่า 90 กรัม/ลิตร
 - ระดับเกล็ดเลือด ต่ำกว่า 100×10^9 /ลิตร
 - ระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ต่ำกว่า 1×10^9 /ลิตร
- d. ระดับไตรกลีเซอไรด์ ≥ 265 มก/ดล. และ/หรือ ระดับไฟบริโนเจน ≤ 1.5 กรัม/ลิตร
- e. พบกระบวนการจับกินเซลล์เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดโดยแมคโครฟาจที่ถูกกระตุ้น (hemophagocytosis) ในกระดูสันหลัง หรือ ม้าม หรือ ต่อม้ำน้ำเหลือง โดยไม่พบหลักฐานของโรคมะเร็ง
- f. ระดับการทำงานของเซลล์ชนิด Natural Killer ต่ำ หรือ ไม่พบการทำงานของเซลล์ชนิด Natural Killer
- g. ระดับเฟอร์ริติน ≥ 500 ไมโครกรัมต่อลิตร
- h. ระดับของ CD25 ที่ละลายได้ $\geq 2,400$ ยูนิตต่อมิลลิลิตร

ชนิดของโรค HLH

แบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่ ชนิดปฐมภูมิ (primary) และ ชนิดที่เกิดภายหลัง (acquired)

- ชนิดปฐมภูมิ

เป็นหนึ่งในโรคที่รุนแรง และนำไปสู่การเสียชีวิต โดยพบผู้ป่วยประมาณ ร้อยละ 70 เสียชีวิต ก่อนได้ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด มีการถ่ายทอดพันธุกรรมแบบความผิดปกติที่เกิดจากยีนด้อย (autosomal recessive) โดยการกลายพันธุ์ที่ perforin 1 gene (PRF1) เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบบ่อยสุดในผู้ใหญ่ที่เป็นกลุ่มโรคนี้⁵

ที่มา	ความถี่การกลายพันธุ์ (ร้อยละ)	PRF1 bi/mo	อายุ, จำนวน
Zhang et al ⁶	14	7/11	≥ 18 , 25 ราย
Sieni et al ⁷	n/a	6/0	23 [18-43], 11 ราย

Wang et al ⁸	7	6/3	20 [13-56], 18 ราย
Cetica et al ⁹	25	-	≥18, 44 ราย
Chen et al ¹⁰	32	1 / 2	≥18, 22 ราย

โรค HLH ชนิดปฐมภูมิมักพบในอายุน้อยกว่า 16 ปี โดยเฉพาะน้อยกว่า 2 ปี (จากการศึกษา HLH ชนิดปฐมภูมิ ในเด็กพบ ร้อยละ 12 (ร้อยละ 3-46)¹¹ ขณะที่ในผู้ใหญ่มีน้อยมาก¹²) อย่างไรก็ตาม ความรุนแรงและอายุที่แสดงอาการต่างกันไปตามความหลากหลายในการกลายพันธุ์ของยีน

จากการศึกษา มีรายงานโรค HLH ปฐมภูมิในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ ครั้งแรกในปี คศ.2001 โดย Allen et al.¹³ 4 ราย อายุ 9-17 ปี ต่อมา Clementi et al¹⁴ ได้รายงานผู้ป่วย Familial HLH ชนิดที่ 2 ในลูกพี่ลูกน้อง 2 ราย อายุ 21, 22 ปี สำหรับกรณีผู้ป่วยอายุมากที่สุดที่มีรายงาน พบในชาวสเปนอายุ 49 ปี¹⁵ มีความผิดปกติ homozygous ของ PRF1A91V และ ชาวญี่ปุ่นอายุ 62 ปี¹⁶ มีความผิดปกติ compound heterozygous ของ PRF1 missense และการกลายพันธุ์แบบ non-sense mutation นอกจากนี้ พบว่าผู้ป่วย HLH อายุมากกว่า 18 ปี (18-43 ปี) 197 รายที่ลงทะเบียนในประเทศอิตาลี¹⁷ มี 11 (ร้อยละ 6) รายมีความผิดปกติทางพันธุกรรม และ FHL2 เป็นชนิดย่อยที่พบบ่อยสุด นอกจากนี้ ผู้ป่วยเกือบครึ่งมี atypical manifestations ช่วงเริ่มต้น ทำให้การวินิจฉัยและการรักษาล่าช้า

จากข้อมูลโรค HLH ปฐมภูมิในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ทุกรายมีความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบการกลายพันธุ์ missense mutation แต่ไม่มีรายใดที่มีการกลายพันธุ์แบบ biallelic disruptive mutations^{18,19} ซึ่งการมีการกลายพันธุ์ลักษณะ Hypomorphic mutation ทำให้คงเหลือโปรตีนที่มีความบกพร่องช่วยให้เซลล์ Natural Killer, และ เซลล์ T-cell มีความสามารถในการทำงานพอที่จะรับมือกับสารก่อโรคซึ่งเป็นตัวกระตุ้นของ FHL เป็นเวลาหลายปี^{6, 20}

ข้อมูลดังกล่าวเข้ากับผู้ป่วยรายนี้ซึ่งผิดปกติที่ Heterozygous substitution แบบ missense mutation โดยการกลายพันธุ์แบบ missense อาจเกิดเองตามธรรมชาติหรือจากสารก่อกลายพันธุ์ เช่น รังสียูวี การติดเชื้อไวรัส ซึ่งในรายนี้อาจเกิดจากเคยติดเชื้อ EBV มาก่อนเนื่องจากตรวจพบ EBV IgG

- ชนิดที่เกิดภายหลัง โดยในผู้ใหญ่^{1, 11} มักเกิดร่วมกับ
 - โรคมะเร็ง ร้อยละ 46 โดยเฉพาะมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

- การติดเชื้อ ร้อยละ 27 โดยเฉพาะเชื้อไวรัส (EBV, HIV, CMV) แต่สามารถเกิดจากแบคทีเรียพยาธิ เชื้อรา
- โรคทางภูมิคุ้มกัน ร้อยละ 8 ได้แก่ AOSD, SLE, systemic JIA
อย่างไรก็ตามในผู้ใหญ่ พบชนิดที่เกิดภายหลังมากกว่า จึงควรมีการสืบหาสาเหตุก่อนเสมอ

ตารางเปรียบเทียบโรค HLH ชนิดปฐมภูมิ และชนิดที่เกิดขึ้นภายหลัง^{5, 21}

	HLH ชนิดปฐมภูมิ	HLH ชนิดที่เกิดขึ้นภายหลัง
ไข้ (ร้อยละ)	100	100
ม้ามโต (ร้อยละ)	70-95	40-87
ตับโต (ร้อยละ)	95	14-72
ความผิดปกติระบบประสาท (ร้อยละ)	33-60	9-25
	ชัก, เปลี่ยนแปลงการรับรู้	
	ร้อยละ 37	
	ผล CSF ผิดปกติ ร้อยละ 52	
ลักษณะอื่น ๆ	ผื่น ร้อยละ 65, ต่อมน้ำเหลืองโต ร้อยละ 67 ผิดปกติระบบทางเดินหายใจ การบวม ร้อยละ<40, ปวดข้อ, ตัวเหลือง	ต่อมน้ำเหลืองโต [ร้อยละ<33] ผื่น ผิดปกติระบบทางเดินหายใจ [ร้อยละ 42]
เม็ดเลือดต่ำ ≥ 2 สาย (ร้อยละ)	100	85
ไตรกลีเซอไรด์ > 265 มก/ดล. (ร้อยละ)	40-85	22-89
ไฟบริโนเจน < 150 มก/ดล. (ร้อยละ)	53-79	24-93
เฟอริติน > 500 นาโนกรัม/มล. (ร้อยละ)	100	77-100
การเพิ่มของระดับ CD25 ที่ละลายได้ (ร้อยละ)	100	76-100
ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ (ร้อยละ)	69	86-97
ค่าการทำงานของไตผิดปกติ (ร้อยละ)	9	16-61
ความผิดปกติค่าการทำงานของตับ (ร้อยละ)	76	63-98

กระบวนการกลืนกินเม็ดเลือดโดยแมคโครฟาจ (Hemophagocytic) (ร้อยละ)	92	53-100
ระดับการทำงานของ Natural Killer ต่ำ (ร้อยละ)	22-100	28-86

อาการแสดงของการกลายพันธุ์ของยีน PRF1

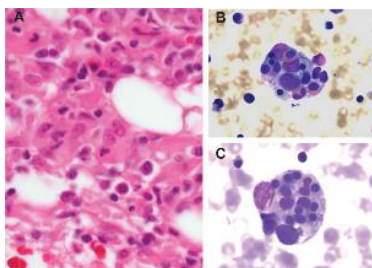
โรค HLH ปฐมภูมิ ชนิดที่ 2 (OMIM 603553)

- ลักษณะเด่น: มักมีอาการทางระบบประสาท^{19,22} เช่น ชี้น ชัก หน้าเบี้ยว การทรงตัวไม่คงที่ ทั้งนี้สามารถมาด้วยอาการทางระบบประสาทอย่างเดียว หรือมีอาการระบบอื่นร่วม และเป็นอาการนำได้
- สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส Epstein-Barr (CAEBV) แบบเรื้อรัง²³
- ข้อมูล meta-analysis²⁴ พบว่าความผิดปกติที่ PRF1 Ala91Val polymorphism เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด HLH

นอกจากนี้ความผิดปกติของยีนดังกล่าว ยังสัมพันธ์กับโรค familial non-Hodgkin (OMIM 605027) และ aplastic anemia (OMIM 609135)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

I. การตรวจชิ้นเนื้อไขกระดูก²⁵



- พบการแทรกแซงของ histiocyte, histiocyte hyperplasia และเซลล์ cytotoxic T-cells.
- พบกระบวนการจับกินเซลล์เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด และ เซลล์ตั้งต้น (precursor cells) โดยแมคโครฟาจที่ถูกกระตุ้น (hemophagocytosis)

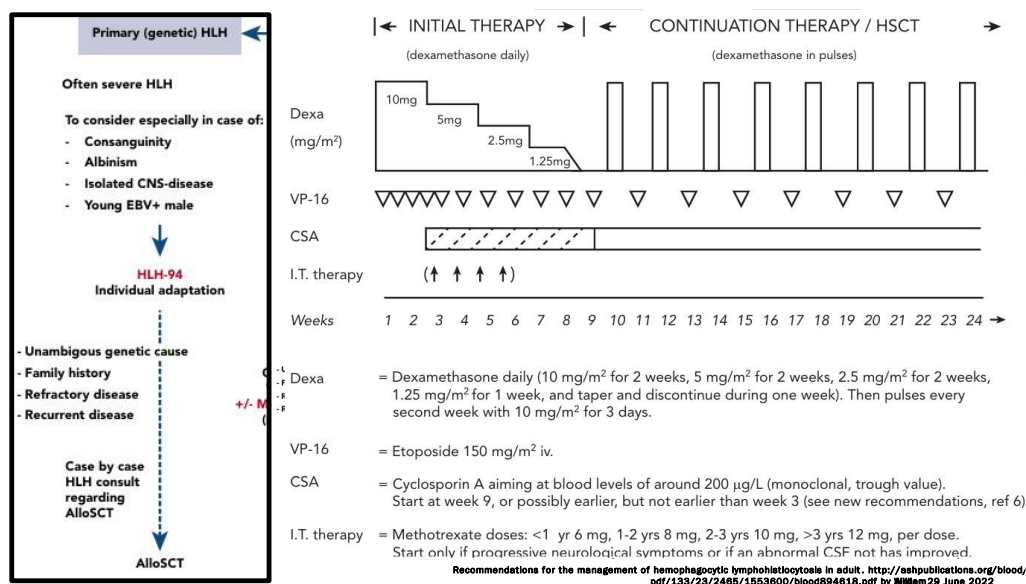
ซึ่งกระบวนการกระบวนการกลืนกินเม็ดเลือดโดยแมคโครฟาจ (Hemophagocytic) พบ ร้อยละ 92 ในโรค HLH ชนิดปฐมภูมิ และ ร้อยละ 53-100 ในโรค HLH ชนิดที่เกิดภายหลัง

II. การตรวจทางพันธุกรรม²⁶

- Whole Genome Sequencing (WGS): สามารถเข้าถึงรหัสจีโนมทั้งหมด และ ยังสามารถระบุตัวแปรบนโครงสร้างสายพันธุกรรม (DNA) ซึ่งอาจเป็นสิ่งแปลกใหม่ หรือเกิดระดับหายาก
- Gene panel sequencing: ตรวจชุดยีนที่สัมพันธ์กับกลุ่มโรคที่สงสัย โดยการตรวจ PRF1 gene ประกอบในชุดตรวจต่าง ๆ เช่น HLH Disorders Panel, Inborn errors of immunity and cytopenia panel, Primary immunodeficiency panel, Autoinflammatory and Autoimmunity Syndromes Panel และ Leukodystrophy and Genetic Leukoencephalopathy Panel เป็นต้น

การรักษา

1. เคมีบำบัดตาม HLH-94 treatment protocol ซึ่งประกอบด้วยยา etoposide, cyclosporine และ dexamethasone ซึ่งขนาดยาที่ใช้ อ้างอิงตามคำแนะนำสมาคมโลหิตวิทยาแห่งอเมริกา (American society of hematology) ปี คศ.2022 ดังแสดงในแผนภาพ¹
2. Methotrexate ทางไขสันหลัง กรณีที่มีอาการระบบประสาททูลกลามหลังรักษา 2 สัปดาห์/ ผลน้ำไขสันหลังผิดปกติ
3. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (hematopoietic stem cell transplantation) (HSCT): เพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีในผู้ป่วย FHL (ร้อยละ 50 ในกลุ่ม HSCT และไม่พบผู้รอดชีวิตในกลุ่มไม่ได้ทำ HSCT)²⁷ นอกจากนี้ prospective study ขนาดใหญ่ 134 รายที่อายุน้อยกว่า 18 ปี²⁸ พบว่า 5-year overall survival ร้อยละ 71 และ event-free survival ร้อยละ 62



รูปที่ 3 แผนภาพการรักษาโรค HLH แบบปฐมภูมิ⁽¹⁾

บทสรุป HLH

- เป็นโรคที่พบไม่บ่อยในผู้ใหญ่ แต่ก่อให้เกิดอาการรุนแรง ควรได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็ว
- มีอาการแสดงหลายระบบ โดยเฉพาะ ไข้เรื้อรัง ตับม้ามโต เม็ดเลือดต่ำมากกว่า 2 สาย ซึ่งจำเป็นต้องหาสาเหตุอื่น และวินิจฉัยแยกจากโรคทางระบบภูมิคุ้มกันอื่น
- กรณีที่ไม่พบสาเหตุจากการติดเชื้อ โรคมะเร็ง และโรคทางภูมิคุ้มกันที่อธิบาย ควรส่งตรวจทางพันธุกรรม เพื่อสืบหาสาเหตุทางปฏิมภูมิ

To cite: Chaiprasert S., Sumangin P.

Thai J Rheum. 2025;2(2):37-54. Available from: <https://he04.tci-thaijo.org/index.php/tjr>

เอกสารอ้างอิง

1. Paul La Rosée, Jan-Inge Henter et al; Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 133 (23): 2465–2477. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2018894618>
2. Grom, A., Horne, A. & De Benedetti, F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol* 12, 259–268 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.179>
3. Ruscitti P, Ravelli A. et al; Disparities in the prevalence of clinical features between systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Oct 6;61(10):4124-4129. doi: 10.1093/rheumatology/keac027. PMID: 35078234; PMCID: PMC9536787.
4. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: 'diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-131
5. McClain KL, Bigenwald C, Collin M, Haroche J, Marsh RA, Merad M, Picarsic J, Ribeiro KB, Allen CE. Histiocytic disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Oct 7;7(1):73. doi: 10.1038/s41572-021-00307-9. PMID: 34620874; PMCID: PMC10031765.
6. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult onset familial HLH. *Blood*. 2011;118(22):5794-5798.
7. Sieni E, Cetica V, Piccin A, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis may present during adulthood: clinical and genetic features of a small series. *PLoS One*. 2012;7(9):e44649.
8. Wang Y, Wang Z, Zhang J, et al. Genetic features of late onset primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adolescence or adulthood. *PLoS One*. 2014;9(9):e107386.

9. Cetica V, Sieni E, Pende D, et al. Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: report on 500 patients from the Italian registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):188-196.e4.
10. Chen X, Wang F, Zhang Y, et al. Genetic variant spectrum in 265 Chinese patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular analyses of PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, SH2D1A, and XIAP. *Clin Genet*. 2018;94(2): 200-212.
11. Shakoory B, Geerlinks A, Wilejto M HLH/MAS task force, et al. The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis /macrophage activation syndrome (HLH/MAS) *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023; 82:1271-1285.
12. Otrock ZK, Hock KG, Riley SB, et al. Elevated serum ferritin is not specific for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Hematol* 2017; 96:1667–72.
13. Allen M, DeFusco C, Legrand F, Clementi R, Conter V, Danesino C, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: how late can the onset be? *Haematologica* (2001) 86:499–503.
14. Clementi R, Emmi L, Maccario R, Liotta F, Moretta L, Danesino C, et al. Adult onset and atypical presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in siblings carrying PRF1 mutations. *Blood* (2002) 100(6):2266–7. doi:10.1182/blood-2002-04-1030
15. Mancebo E, Allende L M, Guzmán M, Paz-Artal E, Gil J, Urrea-Moreno R, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in an adult patient homozygous for A91V in the perforin gene, with tuberculosis infection. *Haematologica* (2006)91(9):1257–60.
16. Nagafuji K, Nonami A, Kumano T, Kikushige Y, Yoshimoto G, Takenaka K, et al. Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* (2007)92(7): 978-81. doi:10.3324/haematol.11233

17. Sieni E, Cetica V, Piccin A, Gherlinzoni F, Sasso FC, Rabusin M, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis may present during adulthood: clinical and genetic features of a small series. *PLoS One* (2012) 7(9): e44649. doi: 10.1371/journal.pone.0044649
18. Trizzino A, zur Stadt U, Ueda I, Risma K, Janka G, Ishii E, et al. Genotype-Phenotype study of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis due to perforin mutations. *J Med Genet* (2008) 45:15–21. doi:10.1136/jmg.2007.052670.
19. Bi SH, Jiang LL, Dai LY, Wang LL, Liu GH, Teng RJ. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 2 in a female Chinese neonate: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2021 Jul 26;9(21):6056-6066. doi: 10.12998/wjcc.v9.i21.6056. PMID: 34368327; PMCID: PMC8316947.
20. Sumegi J, Nestheide SV, Barnes MG, Villanueva J, Zhang K, Grom AA, et al. Gene-expression signatures differ between different clinical forms of familial Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* (2013)121: e14–24.doi:10.1182/ blood-2012-05-425769
21. Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2022 Apr 1;146(4):507-519. doi: 10.5858/arpa.2020-0802-RA. PMID: 34347856.
22. Zhou XH, Luo JM, Bin Q, Huang XH. [Expression of perforin and granzyme B in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis] *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2016; 37:227–232. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.03.010
23. Cohen, J.I., Niemela, J.E., Stoddard, J.L. et al. Late-Onset Severe Chronic Active EBV in a Patient for Five Years with Mutations in STXBP2 (MUNC18-2) and PRF1 (Perforin 1). *J Clin Immunol* 35, 445–448 (2015). <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0168-y>
24. Zhu GH, Zhang LP, Li ZG, Wei A, Yang Y, Tian Y, Ma HH, Wang D, Zhao XX, Zhao YZ, Li N, Liu W, Wang TY, Zhang R. Associations between PRF1 Ala91Val polymorphism and risk of hemophagocytic lymphohistiocytosis: a meta-analysis based on 1366 subjects. *World J*

- Pediatr. 2020 Dec;16(6):598-606. doi: 10.1007/s12519-020-00351-7. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32198610.
25. Paolino J, Berliner N, Degar B. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as an etiology of bone marrow failure. *Front Oncol.* 2022 Oct 27; 12:1016318. doi: 10.3389/fonc.2022.1016318. PMID: 36387094; PMCID: PMC9647152.
26. Chinnici A, Beneforti L, Sieni E, et al; (2023) Approaching hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front. Immunol.* 14:1210041. doi: 10.3389/fimmu.2023.1210041
27. Trottestam H, Horne A, Aricò M, et al; Histiocyte Society. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood.* 2011;118(17):4577-4584.
28. Elisabet Bergsten, AnnaCarin Horne, Jan-Inge Henter, et al Stem cell transplantation for children with hemophagocytic lymphohistiocytosis: results from the HLH-2004 study. *Blood Adv* 2020; 4 (15): 3754–3766. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002101>