

## Clinicopathological Conference

23 กันยายน 2558

อายุรแพทย์ ผศ.พญ.จันทนา ผลประเสริฐ

รังสีแพทย์ อ.พญ.อริษา อริยะชัยพาณิชย์

Diagnostician : to be announced

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 60 ปี ประกอบอาชีพทำสวนยางพารา เชื้อชาติไทย สัญชาติไทย ภูมิลำเนาและที่อยู่ปัจจุบันจังหวัดสระแก้ว ประวัติได้จากผู้ป่วย ญาติ และเวชระเบียน เชื้อถือได้ รับไว้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นครั้งแรก

CC: ไข้ 3 เดือน ก่อนมาโรงพยาบาล

PI: Previous status แข็งแรงดี ช่วยเหลือตัวเองได้

7 months PTA มีอาการไอแห้งๆ ไม่มีเสมหะ ร่วมกับอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร สังเกตว่ามีไข้ต่ำๆ ไม่หนาวสั่น ไม่มีเหงื่อออก ตอนกลางคืน ไม่มีหอบเหนื่อย

5 months PTA อาการไอเป็นมากขึ้น ยังมีเบื่ออาหาร น้ำหนักลดจาก 48 กิโลกรัม เป็น 38 กิโลกรัม ในสองเดือน ไปตรวจที่โรงพยาบาลรัฐบาลแห่งหนึ่ง ตรวจเสมหะพบเชื้อวัณโรค ผล sputum culture for TB positive for *Mycobacterium tuberculosis*

### CXR



ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา 2HRZE/4HR ทานยาสม่ำเสมอ ไข้ลดลง น้ำหนักขึ้นจาก 38 เป็น 45 กิโลกรัม สามารถกลับไปทำงานได้ตามปกติ

3 months PTA ขณะทานยา HR อยู่ เริ่มมีไข้สูง หนาวสั่น ไข้เป็นวันละ 2-3 ครั้ง มักเป็นเวลาเย็นและกลางคืน ร่วมกับเริ่มมีตุ่มนูนแดงนูนๆ ขนาด 2-3 cm. ขึ้นบริเวณหน้าผากด้านขวา ไม่คัน ไม่เจ็บ 2-3 วันต่อมาเริ่มขึ้นที่บริเวณลำตัว และแขนขา ไม่ไอ ไม่มีปวดท้อง ปัสสาวะและอุจจาระปกติ รับประทานอาหารได้ หยุดไปทำงานเนื่องจากรู้สึกไม่สบาย

2 months PTA ยังคงมีอาการไข้อยู่ลักษณะเดิม ก่อนที่บริเวณหน้าผาก แขนขา ลำตัว และหลัง โตขึ้น เจ็บเล็กน้อย น้ำหนักลดจาก 45 เป็น 43 กิโลกรัม ไปตรวจที่โรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่ง ตรวจร่างกายพบ BT 38 °C ร่วมกับซีดเล็กน้อย ร่วมกับตับม้ามโต (liver 2 FB below right costal margin, splenic dullness positive) แต่ตรวจไม่พบต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติ

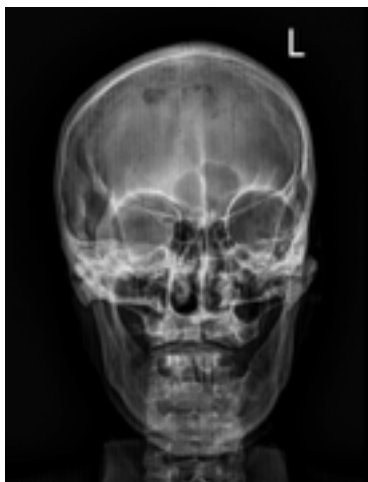
### Investigation

- Bone marrow biopsy: No metastatic tumor, no evidence of lymphoma

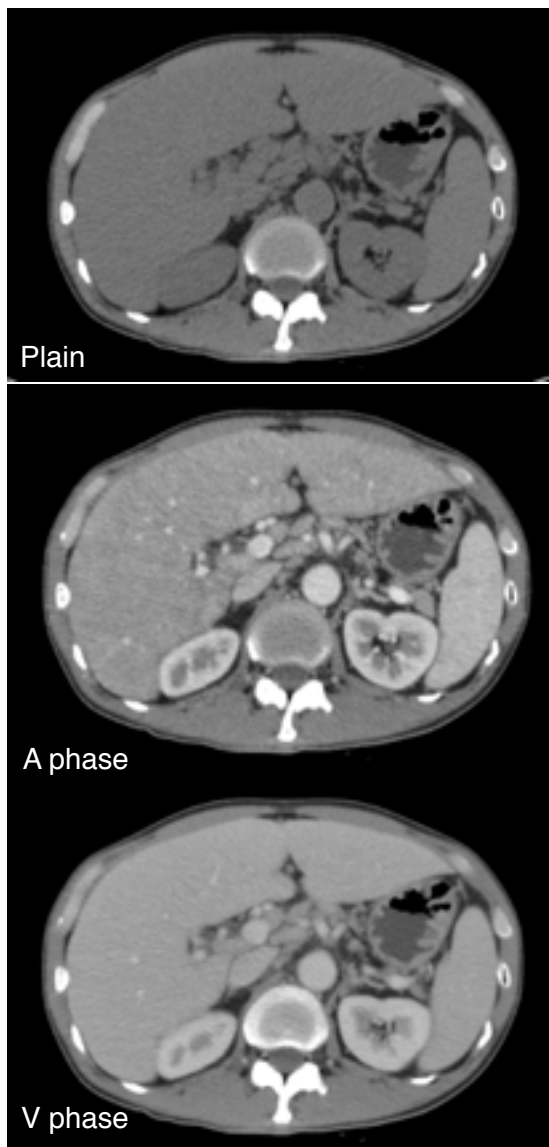
### CXR



### Film skull AP-Lat



## CT whole abdomen



- Diffuse hepatomegaly and mild splenomegaly, multiple lymph nodes noted around the celiac axis, hepatic hilum and upper para-aortic region, 1.7 cm in maximal diameter. These lymph nodes show homogeneous enhancement, no node necrosis

เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 5 วัน อาการไม่ดีขึ้น จึงส่งตัวต่อไปที่โรงพยาบาลรัฐบาลอีกแห่งหนึ่ง

1 month PTA ระหว่างนอนโรงพยาบาลยังมีไข้อยู่ ตุ่มนูนบางตุ่มมีแตกเป็นหนอง เริ่มมีอาการชาสองข้างอ่อนแรง ลูก  
ลำบาก ไม่มีร่องเท้าหลุด ร่วมกับมีแขนสองข้างอ่อนแรงยกแขนขึ้นเหนือศีรษะลำบาก เป็นพร้อมๆกัน ไม่มีชา อูจจะระบัสสาวะ  
ปกติ ร่วมกับมีอาการปวดข้อบริเวณข้อเท้า ข้อเข่า ไหล่ ศอก ทั้งสองข้าง เป็นพร้อมๆกัน ไม่มีบวม แดง หรือร้อน ขยับแล้วปวดมาก  
ขึ้น ไม่มีข้อติด

### Investigations

- CBC: Hb 10 g/dL Hct 29.3% MCV 72.9 fl MCH 24.9 pg MCHC 33.5 g/dl RDW 16.4% WBC 29,500 / $\mu$ L N 83.6%  
L10.2% M2.2% E 3.7% Platelet 281,000/ $\mu$ L
- BUN 10 mg/dL Cr 0.41 mg/dL Na 130 mmol/L, K 3.5 mmol/L, Cl 93 mmol/L, HCO<sub>3</sub> 30 mmol/L, corrected Ca 9.7  
mg/dL, Mg 1.54 mg/dL, PO 4.3 mg/dL

- total protein 6.2 g/dL, Alb 2.3 g/dL TB 2.7 mg/dL DB 1.6 mg/dL SGOT 22 U/L SGPT 15 U/L ALP 216 U/L
- LDH 139 U/L
- Pus from skin: Gram stain negative, AFB negative, mAFB negative, culture for bacteria negative, culture for *Mycobacterium* negative
- Skin biopsy at left thigh:
  - perivascular dermatitis, no dermatomyositis or vasculitis
  - IHC: lymphoid cell cannot rule out malignant, CD3+, CD20-, CD30-, CD56-, few structural polyclonal plasma cell are noted by kappa and lambda light chain, T cell lymphoid is suspected from histology
- Echocardiogram: LVEF 77%, no RWMAs, no thrombus, no pericardial effusion, no vegetation, no valvular abnormality

#### HRCT chest



- Minimal interlobular septal thickening, peribronchovascular interstitial thickening, few parenchymal band in both upper lobe

ขณะรักษาที่โรงพยาบาลได้รับยาปฏิชีวนะ ceftazidime 2 g IV q 8 hours เป็นเวลา 5 วัน ยังมีไข้อยู่ตลอด อ่อนเพลียมากขึ้น ก่อนที่บริเวณใบหน้า แขน ขา และลำตัว ยังไม่ยุบลง จึงส่งตัวมารักษาต่อที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วง 3 เดือน น้ำหนักลดจาก 45 --> 40 กิโลกรัม

#### **Past history**

- ปฏิเสธโรคประจำตัว

#### **Personal history/social history/familial history**

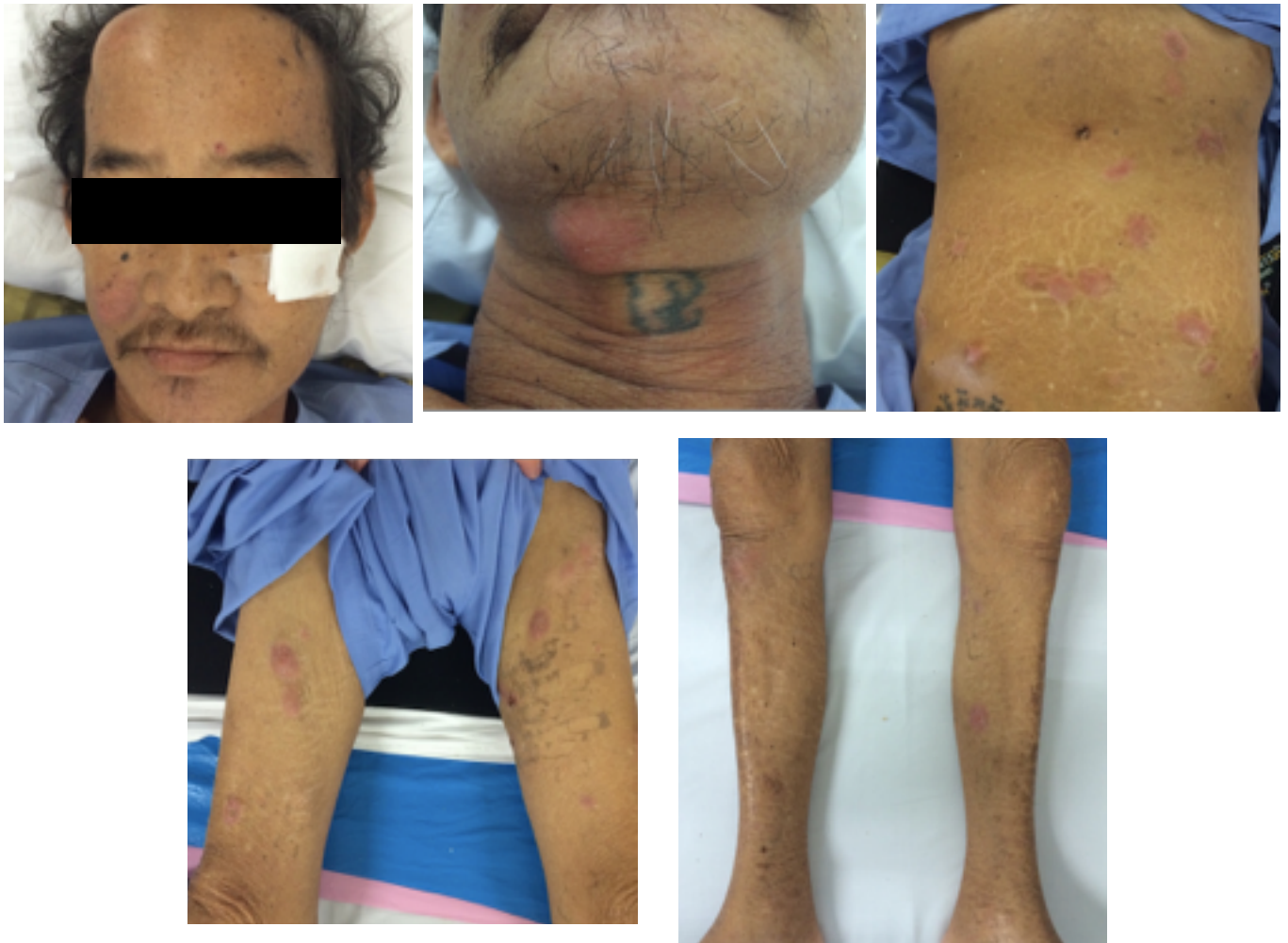
- สูบบุหรี่ 1 ซองต่อวัน เป็นเวลา 40 ปี เลิกมา 7 เดือน
- social alcohol drinking
- ปฏิเสธประวัติการแพ้ยา
- ไข้ยาสมุนไพรนานๆครั้ง (ปีละ 3-4 ครั้ง) แก้ปวดเมื่อย แต่ช่วง 6 เดือนที่ผ่านมาไม่ได้ใช้
- ปฏิเสธประวัติมะเร็งในครอบครัว
- ปฏิเสธประวัติสัมผัสผู้ป่วยวัณโรค

#### **Physical examination**

GA: an adult Thai male, alert, well co-operative, Weight 40 kg, Height 160 cm, BMI 15.62 kg/m<sup>2</sup>

Vital signs: BP 117/700 mmHg, PR 110 /min, RR 18 /min, BT 38.3 °C

Skin: multiple fluctuated erythematous skin nodule size 2 cm at face, neck, extremities, trunk, maximum 5x5 cm at right side of forehead, no tenderness on palpitation, no PPE, no Janeway lesion, no Osler's node, no splinter hemorrhage, no spider nevi, no palmar erythema



HEENT: mildly pale conjunctivae, no icteric sclerae, no oral thrush, no oral hairy leukoplakia, oropharynx normal appearance, thyroid gland not enlarged

Lymph node: palpable lymph nodes at bilateral posterior cervical, bilateral epitrocheal regions, 1-2.5 cm in size, soft-to-firm consistency, movable, no tenderness

Respiratory system: normal chest contour, equal breath sound, no adventitious sound

Heart: JVP 2 cm above sternal angle, full and regular pulses, apical impulse at 5th ICS/MCL, no heave, no thrill, normal S1S2, no murmur

Abdomen: no distension, normoactive bowel sound, no tenderness, liver 2 FB BRCM, liver span 10 cm, splenic dullness positive, shifting dullness negative

PR: normal sphincter tone, no rectal shelf

Extremities: pitting edema 1+ at both feet, swelling of right 4<sup>th</sup> PIP with crepitus on motion, mild tenderness of both shoulder, no erythema, no swelling, mild limit ROM due to pain

Neurological examination:

Consciousness: alert, orientated to time-place-person

CN:

CN II: pupils 3 mm RTLBE

CN III, IV, VI: full EOM, no nystagmus

CN V: normal muscle of mastication, no impair facial sensation

CN VII: no facial weakness, normal facial expression

CN VIII: normal hearing

CN IX, X: uvula in midline, normal gag reflex

CN XI: normal power of sternocleidomastoid and trapezius muscle

CN XII: no tongue deviation

Motor:

Mass: no muscle atrophy

Tone: normal muscle tone

Power:	right	left
neck flex/extend	V/V	V/V
deltoid	III	III
biceps	IV	IV
brachioradialis	IV	IV
triceps	IV	IV
wrist flex/extend	IV/IV	IV/IV
finger abduct/adduct	IV/IV	IV/IV
hand grip	IV	IV
hip flex/extend	III/IV+	III/IV+
knee flex/extend	IV/IV	IV/IV
ankle dorsiflex/plantarflex	V/IV+	V/IV+
EHL	III	III

Reflex: DTR 2+ all except 1+ at ankle jerks

Long tract signs: BBK plantar flexion both, clonus negative

Sensory: intact PPS, normal proprioception

Cerebellum:

Vermis: no truncal ataxia, Romberg sign negative

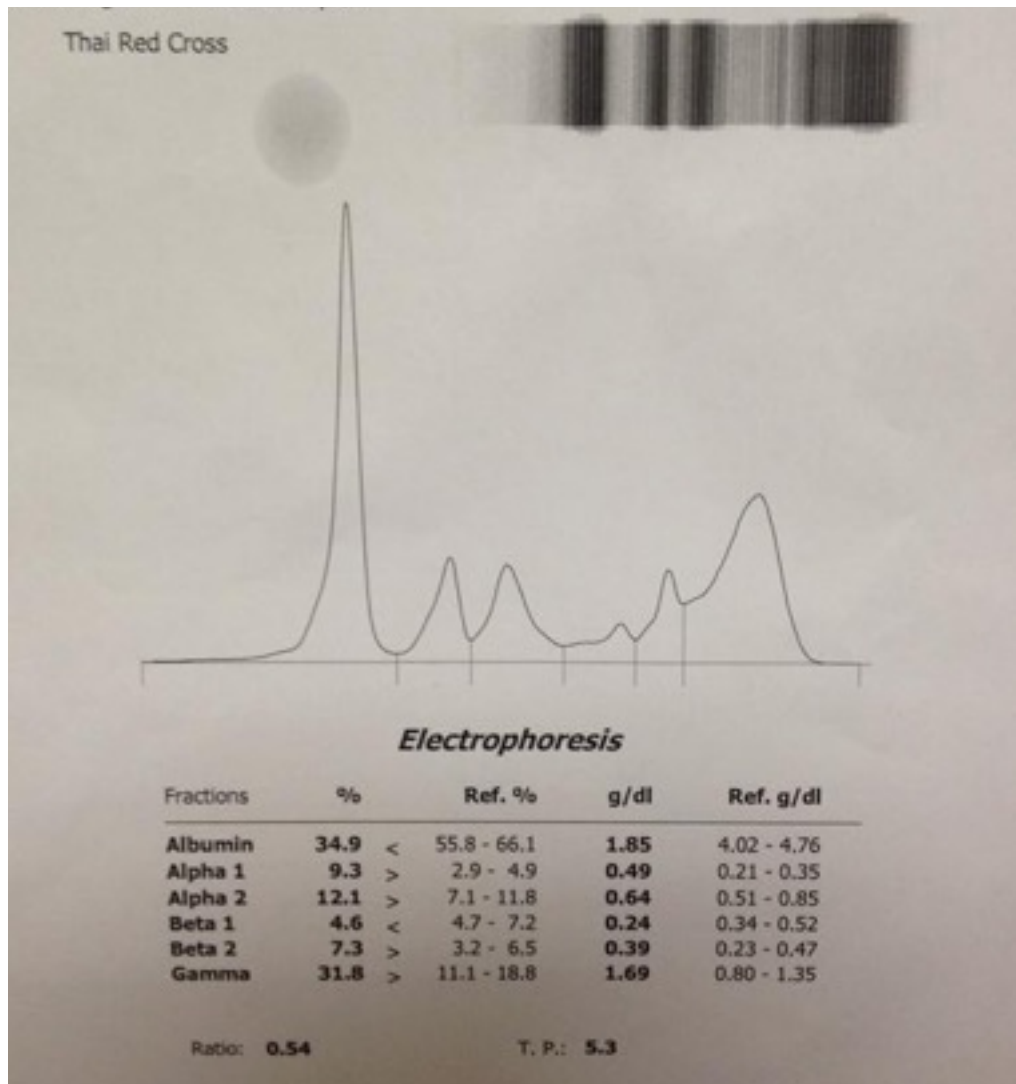
Hemisphere: intact finger to nose and heel to knee, no dysidiadokokinesia

Meningeal irritation signs: no neck stiffness

## Investigations

- CBC: Hb 8.2 g/dL Hct 25.8% MCV 83.7 fL MCH 26.4 pg MCHC 31.6 g/dL RDW 22.7% WBC 28,570 / $\mu$ L N 85.2% L 9.6% M 1.8% E 2.7% Platelet 349,000/ $\mu$ L
- PBS: normochromic normocytic anemia, anisocytosis 1+, normal wbc count, PMN predominate, no abnormal lymphoid cell, normal platelet, no clumping
- PT 14/12.2 sec INR 1.17 PTT 28.6/26.1 sec
- BUN 11 mg/dL Cr 0.72 mg/dL Na 135 mmol/L, K 3.3 mmol/L, Cl 100 mmol/L, HCO<sub>3</sub> 21 mmol/L, corrected calcium 10.94 mg/dL, P 4 mg/dL, Mg 0.62 mg/dL, LDH 310 U/L
- Total protein 6.1 g/dL, Alb 2.2 g/dL TB 0.97 mg/dL DB 0.69 mg/dL SGOT 13 U/L SGPT 9 U/L ALP 277 U/L
- iPTH 4.8 pg/ml(5-65), Vitamin D (25 OH) 10.6 ng/ml(30)
- FT4 1.07 ng/dL(0.8-1.8), FT3 1.18 pg/ml(1.6-4.0), TSH 1.82  $\mu$ IU/ml(0.3-4.1)
- 8.00 am Cortisol 18.6  $\mu$ g%
- C-Reactive protein 180 mg/L(<5)
- PSA 0.171 ng/ml(0-4)

- UA: yellow color, sp.gr 1.013, pH 6.5, protein: negative, glucose: negative, ketone: negative, RBC 0-1 cell/HPF, WBC 2-3 cell/HPF
- Fasting Blood sugar 109 mg/dL
- 8.00 am Cortisol 21.6 µg%
- Ferritin 1,094 ng/ml, Serum iron 43 µg/dL, TIBC 169 µg/dL
- SPEP: polyclonal gammopathy



- Immunofixation: polyclonal gammopathy
- Serum free light chain-kappa: 88.7 mg/L(3.3-19.4)
- Serum free light chain-lambda: 129 mg/L(5.71-26.3)
- Beta 2-microglobulin 8,230 µg/L(700-1800)

#### Lumbar puncture

- Opening pressure 21 cmH<sub>2</sub>O, closing pressure 15 cmH<sub>2</sub>O
- CSF clear, colorless, cell count: wbc 3 cells/cu.mm (mono 100%)
- CSF protein 40.2 mg/dL, sugar 47 mg/dL
- CSF Gram & Wright stains no organism, culture no growth
- CSF cytology negative
- CSF cryptococcal Ag negative, PCR TB negative

### Serology

- Anti-HIV: non-reactive
- HBsAg-negative, AntiHBc-positive, AntiHBs-positive (23.330), AntiHCV-negative, Treponemal Ab(CMIA)-non reactive

### Microbiology

- Sputum AFB negative, mAFB negative, PCR for TB negative, culture for TB negative
- Hemoculture for bacterial: no growth
- Hemoculture for *Mycobacterium*: no growth
- Hemoculture for fungus: no fungal growth
- Pus from skin: gram stain-negative, AFB-negative, modified AFB-negative, Wright stain-negative, KOH-negative, PCR for mycobacterium-negative, C/S aerobe-no growth, C/S for mycobacterium-negative
- Serum cryptococcal antigen: negative

### CXR

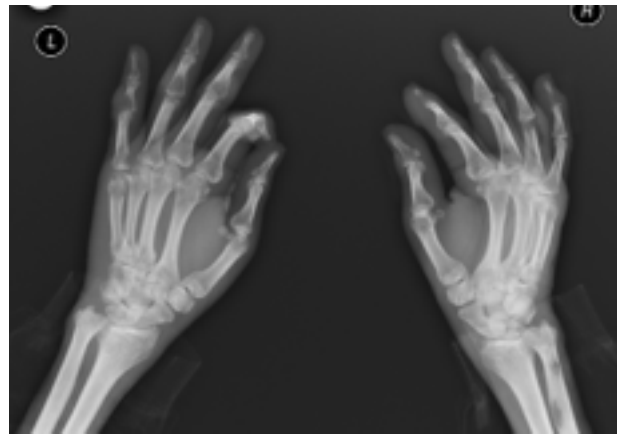


### Film skull series





Film both hands AP

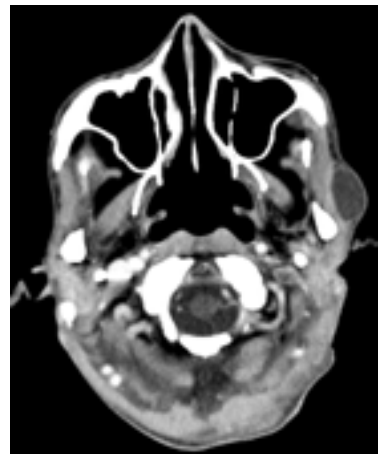
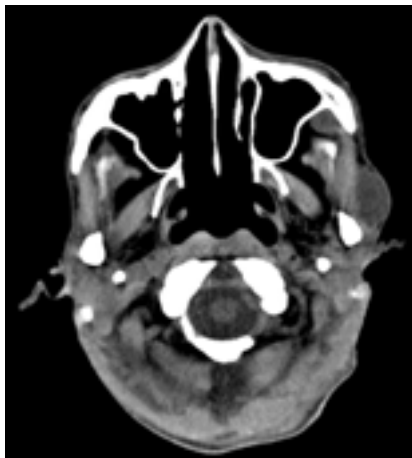
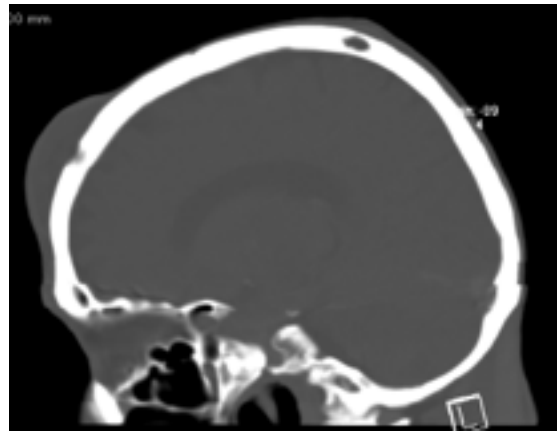
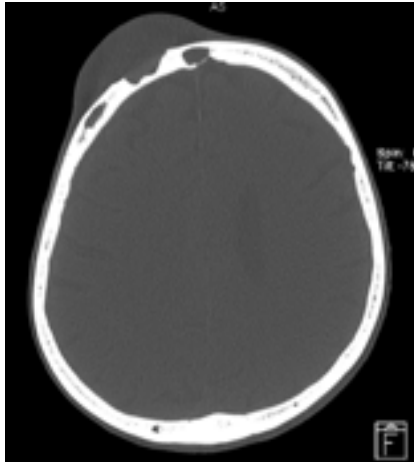


- Multiple well-defined osteolytic lesions with adjacent soft tissue nodules scattering in both hands and right distal ulnar, more severe at right 4th proximal phalangeal neck
- Mild periarticular osteopenia

Film both knees

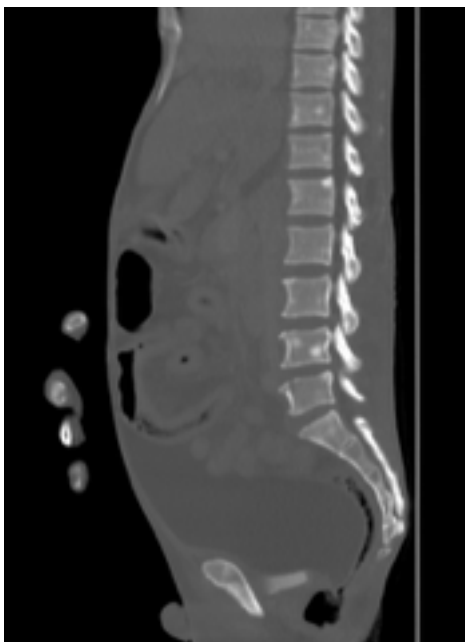
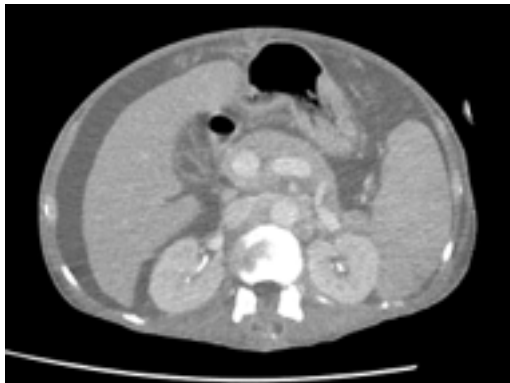


CT brain



- Multiple well-defined geographic and ill-defined osteolytic lesions at bilateral frontal, bilateral parietal, squamosal portion of bilateral temporal bone, greater wing of left sphenoid bone and right occipital bone. Some associated with cortical destruction and adjacent soft tissue mass
- A 1.3x2.2 cm well-defined cystic lesion at left masticator space, superficial to left master muscle

CT whole abdomen



- Hepatosplenomegaly
- Several enlarged lymph node along portocaval and peripancreatic and multiple subcentimeter nodes along aortocaval and parametric region
- Much ascites
- Diffuse osteoblastic lesions along thoracolumbar and sacral spine and multiple osteolytic lesions along bilateral pelvic bones and ribs
- Bilateral pleural effusion

#### Skin biopsy

- Solar elastotic material, dilated vessels, and diffuse mixed inflammatory infiltrate, predominantly neutrophils, lymphohistiocytes, and multinucleated giant cells. The overlying epidermis is unremarkable
- AFB, modified AFB, PAS, GMS stained sections fail to reveal organisms
- Diagnosis: Dermatohepatosis with mixed inflammatory infiltrate
- Immunohistochemistry:
  - CD3: Highlighting interstitial small T-cells without atypia
  - CD20: Highlighting interstitial small T-cells without atypia
  - CD5: No aberrant loss of T-cells
  - CD30: Abnormal cells cannot be highlighted
  - CD56: Abnormal cells cannot be highlighted
  - CD68(PGM): Highlighting interstitial histiocytes
  - CD4: Highlighting interstitial histiocytes
  - Diagnosis:
    - No histologic and immunohistological evidences of lymphoma
  - EBER: Highlighting some interstitial small medium-sized and large cells, less than 1%, without atypia
  - Polyclonal results of PCR-based detection of TCR B gene rearrangement
  - Polyclonal results of PCR-based detection of TCR G gene rearrangement
  - Polyclonal results of PCR-based detection of TCR D gene rearrangement
- Tissue bacterial culture: no growth
- Tissue PCR for mycobacterium-negative, culture for mycobacterium-negative

#### Bone marrow aspiration

- Fe 3+, ring sideroblast negative
- Hypercellularity, normal megakaryocyte, increase histiocyte, no phagocytic activity
- M:E ratio = 5:1(promyelocyte 14%, myelocyte 15%, metamyelocyte 13%, lymphocyte 1%, plasma cell 4%, erythroid 15%, PMN/Band 38%)
- Bone marrow PCR for *Mycobacterium*: negative
- Bone marrow culture for bacteria & *Mycobacterium*: negative

#### Bone marrow biopsy

- Markedly hypercellular trilineage marrow with prominent myeloid hyperplasia
- Nodular lymphohistiocytic proliferation of undetermined nature
- In situ hybridization
  - EBER: Positive in few intersitital small to medium-sized cells
- Immunohistochemistry:
  - Mild T-cell lymphoproliferation, small mature cells with focal aggregation of epithelioid histiocytes (suggestive of granuloma)
    - CD3 positive, CD4 positive, CD8 negative, BF-1 positive
    - CD30 negative, EBER negative, ALK-1 negative
    - CD56 negative, TIA-1 negative, CD10 negative, PD1 negative
    - CD21 negative (no FDCs), CD23 (inconclusive)
    - CD34 positive, MUM-1 negative, CD15 (inconclusive)
    - PD20 negative, PAX-5 negative, BOB1 negative, OCT-2 negative
    - Polyclonal results of PCR-based detection of TCR B gene rearrangement
    - Polyclonal results of PCR-based detection of TCR G gene rearrangement

- Monoclonal (on polyclonal) results of PCR-based detection of TCR D gene rearrangement
- There is no supportive evidences of malignant lymphoma

#### Bone biopsy (at right index finger)

- Marked neutrophilic infiltrations throughout the tissue, some of which forming abscess. Granulation tissue is noted, composed of neovascularization and fibrous proliferation. No granuloma, organism or malignancy is observed
- Diagnosis:
  - Acute inflammation with abscess
  - No granuloma or organism observed
  - No malignancy seen
- Bone imprint: Gram stain-no organism, AFB-negative, modified AFB-negative, Wright stain-negative, GMS-negative
- Bone tissue bacterial culture: *Staphylococcus aureus*
- Bone tissue PCR for *Mycobacterium*: negative
- Bone tissue culture for fungus: negative

#### Lymph node biopsy (at posterior neck)

- Acute suppurative necrotising inflammation
- Proliferation of large round cells of undetermined nature
- Immunohistochemistry
  - Organizing abscess with proliferation of active histiocytes
    - CD4 positive, CD68 positive, Vimentin positive, SMA negative
    - CD30 negative, ALK-1 negative, CD3 negative
    - CD20 negative, AE1/AE3 negative
  - No immunohistochemical evidence of malignancy
- Tissue: Gram stain-negative, AFB-negative, modified AFB-negative, Wright stain-negative
- Tissue culture: no growth
- Tissue PCR for *Mycobacterium*: negative, culture for *Mycobacterium*: no growth

#### Questions

1. What are the diagnostic investigations leading to final diagnosis?
2. What is the most likely diagnosis?