

## Clinicopathological Conference

18 เมษายน 2556

Clinician: อ.นพ.ยุทธชัย ลิขิตเจริญ

Radiologist: อ.พญ.เจนจิรา ปรีक्षाดี

Diagnostician: To be announced

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 59 ปี อาชีพวิศวกร ภูมิลำเนาและที่อยู่ปัจจุบัน กทม.

ประวัติได้จากผู้ป่วย และเวชระเบียน เชื่อถือได้

**Chief Complaint:** ชาฝ่ามือฝ่าเท้าสองข้าง นาน 1½ ปี ก่อนมา ร.พ.

**Present Illness:**

2 ปี ก่อนมา ร.พ. มีอาการชาลักษณะเป็นแบบรู้สึกเย็นและรู้สึกหนาว บริเวณปลายเท้าขาตั้งแต่ metatarsophalangeal joint ลงไปจนถึงปลายนิ้วเท้าทุกนิ้ว ไม่มีอาการอ่อนแรง เดินขึ้นบันได ลูกนั่งได้ตามปกติ หลังจากนั้น 2-4 สัปดาห์ เริ่มมีอาการแบบเดียวกันที่ปลายเท้าด้านซ้าย และที่มือทั้งสองข้าง ด้านขวาเป็นมากกว่าด้านซ้าย ชาเป็นลักษณะหนาๆบริเวณฝ่ามือ หลังมือ นิ้วโป้ง นิ้วชี้ นิ้วกลาง ของมือทั้งสองข้าง ไม่มีอาการเสียวแปลบเวลางอมือ ไปพบแพทย์ที่ ร.พ. แห่งหนึ่ง แพทย์ทำการผ่าตัดบริเวณข้อมือขวา อาการไม่ดีขึ้น ยังมีอาการชาเท่าๆเดิม จึงไปตรวจกับแพทย์เฉพาะทางระบบประสาท ร.พ.เดิม แพทย์ทำ Nerve conduction study แต่ไม่ได้แจ้งผล ให้ Vitamin B1-6-12 มากินนาน 5-6 เดือน อาการชาไม่ดีขึ้น

1½ ปี ก่อนมา ร.พ. อาการชาเป็นมากขึ้น จากบริเวณปลายเท้าด้านขวา ขึ้นมาถึงบริเวณข้อเท้า เท้าซ้ายชาจากปลายเท้ามาถึงกลางฝ่าเท้า อาการชามือเป็นพอเดิม มีเดินขึ้นบันไดแล้วปลายเท้าปัดขึ้นบันไดเป็นบางครั้ง ยังไปทำงานได้ตามปกติ เริ่มมีอาการบวมที่ขาทั้งสองข้างตั้งแต่ต้นขาถึงปลายเท้า เป็นเท่ากันทั้งสองข้าง บวมกดบุ๋ม อาการบวมมักเป็นช่วงบ่าย ไม่มีน้ำหนักรลด ไม่เหนื่อย ไม่ไอ ปัสสาวะปกติ ท้องไม่โตขึ้น ไปตรวจ ร.พ. ใกล้บ้าน แพทย์แจ้ง ค่าไต ค่าตับปกติ ทำ Doppler ultrasound ขาทั้งสองข้างปกติ อาการชาที่มือและเท้าทั้งสองข้างไม่ดีขึ้น ไปตรวจ ร.พ. เอกชนแห่งหนึ่ง

**Nerve conduction study (NCS):** evidence of generalized sensorimotor polyneuropathy, mixed axonal and demyelinating features

**Nerve and muscle biopsy:**

Microscopic description

- Muscle, Left quadriceps: H&E shows variation of fiber size. Large groups of angulated atrophic fibers are scattered among hypertrophic fibers. Few necrotic and regenerating fibers are occasionally seen. Few internal nuclei are seen. Inflammatory cells are not observed. The endomysial, perimysial tissue are not striking. On modified Gomori trichrome (mGT) stain, ragged red fibers, nemaline bodies, vacuoles are not seen. Intramuscular nerve bundle is not seen. On oxidative enzyme stains (nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase tetrazolium reductase and succinate dehydrogenase, NADH-TR and SDH), intermyofibrillary networks are well-organized. Strong SDH reactive vessels (SSV) are not observed. On cytochrome c oxidase (COX) COX negative fiber are not seen. On ATPase, there is fiber type grouping. Atrophic fibers are of both types (predominantly type 2). Other stains including PAS, oil red O, acid phosphatase, alkaline phosphatase, neuron-specific enolase (NSE), show no additional abnormalities.

- Left sural nerve: Epon embedded one micron section of the nerve reveals markedly depleted large myelinated fibers, increased endoneurial fibrosis. No lymphocytes, no onion bulb formation are seen. Few myelinated fibers show myelin thinning. Few myelin spheroids are seen. Marked crush artifacts are also noted.

**DIAGNOSIS**

-Muscle, left quadriceps – neurogenic atrophy

-Nerve, left sural nerve – chronic axonal and demyelinating neuropathy

Start prednisolone 60 mg/day และค่อยๆปรับลดครั้งละ 5 mg ทุก 2 สัปดาห์ หลังได้รับการรักษาด้วย prednisolone 2 เดือน อาการชาและอ่อนแรงดีขึ้น แต่ต่อมาเริ่มมีอาการเดินขึ้นบันไดลำบาก เวลานั้นขย่งๆแล้วลุกลำบาก ยังยกมือหัวผมได้แต่รู้สึกหนักต้นแขนมากขึ้นกว่าปกติ ติดกระดุมเสื้อได้ปกติ อาการชาเป็นเท่าๆเดิม อาการบวมยุบหายไป

16 เดือน ก่อนมา ร.พ. repeat Nerve conduction study

**Nerve conduction study (NCS):** evidence of distal slightly asymmetrical sensorimotor polyneuropathy in both upper and lower limbs, evidence of both axonal and demyelinating changes. Some improvement in both median and sural nerve. Unchanged in both tibial nerve and slightly worse in peroneal nerve

10 เดือน ก่อนมา ร.พ. แพทย์ให้ยา mycophenolate mofetil 500 mg/day และค่อยๆปรับลด prednisolone ลงอีกจนเหลือ 30 mg/day วันเว้นวัน หลังได้ยาอาการไม่ดีขึ้น ซาเท่าๆเดิม แพทย์จึงให้หยุดยา mycophenolate mofetil จึงขอมารักษาคู่ ร.พ.จุฬาลงกรณ์

น้ำหนักลดลง 8 กิโลกรัม จาก 68 กิโลกรัม เป็น 60 กิโลกรัม ในช่วงเวลา 1 ปี ไม่มีไข้

Physical examination: BT 36.7 °C, BP 122/72 mmHg, no orthostatic hypotension, PR 80/min regular, RR 16/min

HEENT, heart & lung: normal, no neck vein engorgement

LN: bilateral posterior cervical lymphadenopathy, 0.4-1 cm in size

Abdomen: no hepatosplenomegaly

Extremities: no edema

Neurological exam:

Cranial nerves: intact

Motor: decreased muscle tone, no muscular atrophy, no fasciculation

Motor power	Rt.	Lt.
<u>Upper limb</u>		
Deltoid	IV+	IV+
Elbow: flexion/extension	IV/IV	IV/IV
Wrists: flexion/extension	V/V	V/V
Pronator/supinator	V/V	V/V
Handgrip	V	V
<u>Lower limb</u>		
	Rt.	Lt.

Hip: flexion/extension	IV/IV	IV/IV
Hip: abduction/adduction	IV/IV	IV/IV
Knee: flexion/extension	IV+/IV+	IV+/IV+
Ankle:		
Plantar flexion/extension	V/V	V/V
Inversion/eversion	V/V	V/V
Extensor hallucis longus	IV+	IV+

Neck flexor: grade V

Deep tendon reflex: absent all

BBK: Plantar response both sides, Clonus: absent both sides

Sensory:

Lower extremities: decreased pinprick sensation from toes to lower 1/3 of pretibial areas of both legs Upper extremities: decreased pinprick sensation from fingers up to wrists of both hands

Proprioception:

Joint position sensation

Upper extremities: Normal

Lower extremities: Impairment both sides

Vibration:

Upper extremities: Normal

Lower extremities: Loss of vibration at toes up to medial malleolus both sides

### **Laboratory investigations**

CBC: Hb 14.3 g/dl, Hct 42.7%, MCV 101.7 fl, MCH 34.0 pg, RDW 13.5%, WBC 5,860/ $\mu$ l (PMN 86.9%, Lym 11.6%, mono 1.5%, eo 0%, baso 0%), Plt 223,000/ $\mu$ l

Electrolytes = Na 138 mmol/L, K = 4.4 mmol/L, Cl 98 mmol/L, HCO<sub>3</sub> = 31 mmol/L

BUN 13 mg/dL, creatinine 0.77 mg/dL, uric acid 7 mg/dL, LDH=500 U/L (230-460)

LFT: TB/DB = 0.64/0.21 mg/dl, AST/ALT = 35/46 U/L, ALP = 62 U/L, TP = 6.3 g/dl, Alb = 4.5 g/dl, Glob = 1.8 g/dl

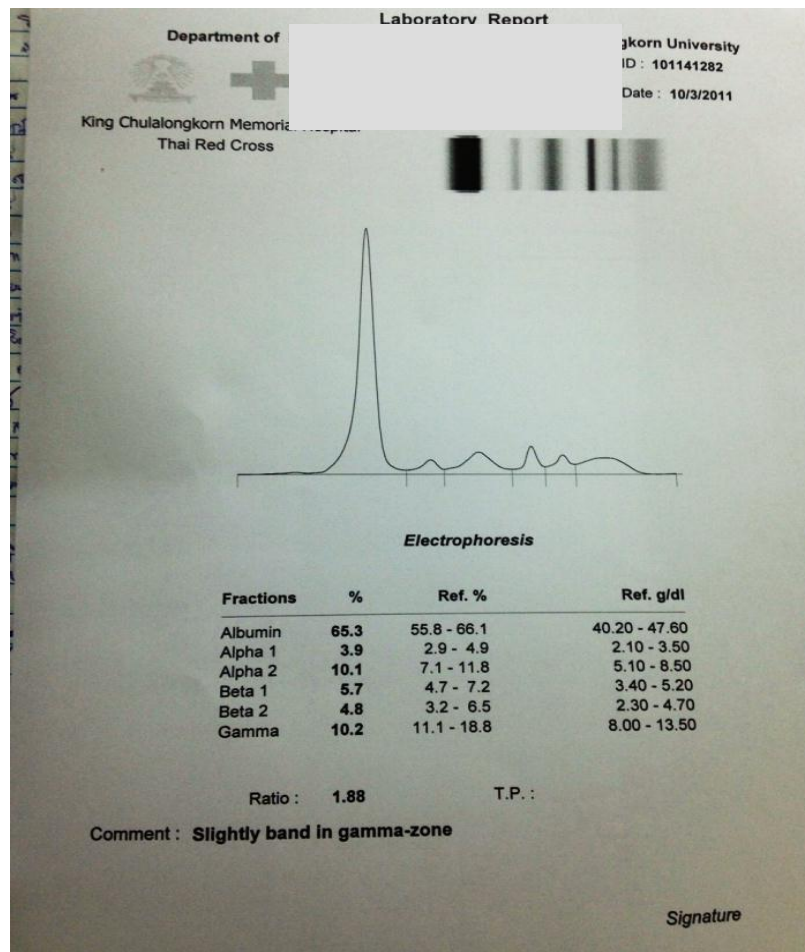
FBS 118 mg/dL, CPK 208 U/L, Ca 9.5 mg/dl, Phosphate 3.5 mg/dl, Mg 1.06 mmol/L

Rheumatoid factor < 10.5 IU/mL (< 15), cryoglobulin: negative

Coombs' tests both DCT and ICT: negative

IgG 665 mg/dL (700-1600), IgM 86.8 mg/dL (40-230), IgA 192 mg/dL (70-400), Serum free light chain- kappa: 8.89 mg/L (3.30-19.40); serum free light chain- lambda: 8.77 mg/L (5.71-26.30)

### Serum protein electrophoresis



- Slightly band in gamma-globulin zone; Gamma zone 10.2% (Ref. % 11.1-18.8)

- Immunofixation: normal

B12 level 1203 pg/ml (20-950)

Lead (blood) 2 µg/dL (< 20)

CEA 3.32 ng/ml (0.00-5.00), PSA 1,490 ng/ml (0.00-4.00)

anti ANNA-1: negative, anti ANNA-2: positive

Anti SS-A < 20 U/mL (negative: < 20 RU/mL), Anti SS-B < 20 U/mL (negative: < 20 RU/mL)

FT4 1.5 ng/dl (0.80-1.80), FT3 1.90 pg/ml (1.60-4.00), TSH 0.562 mU/ml (0.30-4.10)

#### CT chest and whole abdomen

- No discrete pulmonary nodule
- Few subcentimeter nodes at right paratrachea, subaortic and subcarina areas
- Several well-defined non enhancing hypodense lesions in right and left hepatic lobes, size up to 1.1 cm in diameter, probable liver cysts
- Diffuse haziness of intraperitoneal and subcutaneous fat of the abdomen

9 เดือน ก่อนมา ร.พ. นัดผู้ป่วยนอน ร.พ. Impression: chronic immune mediated neuropathy ได้  
IVIg 20 g IV x 3 days → 30 g IV x 2 days รวมได้ 5 วัน total dose 120 g (2 mg/kg, BW 61 kg) ไม่มี  
complication ขณะได้รับยา Home medication: prednisolone 30 mg/day วันเว้นวัน, losartan 50  
mg/day, CaCo3 1 g/day

หลังได้รับยาอาการไม่ดีขึ้น มีชาตามฝ่ามือและเท้าสองข้างเป็นเท่าๆเดิม เวลาเดินหรือเวลาสัมผัสมีอาการ  
เจ็บบริเวณเท้าทั้งสองข้างมาก ไม่มีแผล เริ่มมีชาบวมทั้งสองข้างกดนุ่ม ไม่มีอาการปวดบวมแดงร้อน รู้สึกท้อง  
โตขึ้น นอนราบได้ ตรวจร่างกายพบ JVP engorged 15 cm (ตรวจในท่านั่ง 90 องศา), LN: bilateral  
posterior cervical lymphadenopathy, 0.4-1 cm in size, axillary lymphadenopathy 2 cm 1 nodes at  
right sides, Abdomen: shifting dullness: positive, soft, not tenderness, no hepatosplenomegaly,  
Extremities: pitting edema 2+ both legs จึงส่งตรวจเพิ่มเติม

#### **Laboratory investigations**

ครั้งที่ 1 Antinuclear Ab 80 (Homogeneous type, fine speckled type)

Repeat ครั้งที่ 2 ที่ 2 เดือนต่อมา: Antinuclear Ab ≥ 1280 (Homogeneous type, fine speckled type)

### ANA profile

Anti RNP/Sm: negative

Anti Sm: negative

Anti SS-A native: positive

Anti Ro-52 recombinant: weakly positive

Anti SS-B: negative

Anti Scl-70: negative

Anti Jo-1: negative

Anti Centromere protein: negative

Anti dsDNA: negative

Anti Nucleosomes: negative

Anti Histone: negative

Anti Ribosome P-protein: negative

UA: sp.gr 1.014, pH 6.5, protein: neg, glucose: neg, WBC 2-3, RBC 0-1

Spot urine protein = 5.2 mg/dL, spot urine creatinine = 56.6 mg/dL, UPCI = 0.09

LFT: TB/DB = 0.88/0.48 mg/dl, AST/ALT = 40/38 U/L, ALP = 126 U/L, TP = 6.3 g/dl, Alb = 4.0 g/dl, Glob = 2.3 g/dl, Gamma GT = 287 U/L (7-50)

C-reactive protein = 0.898 mg/L

### **ECHOCARDIOGRAPHY REPORT**

1. All cardiac valvular structures are thickened without restriction.
2. Markedly increased LV wall thickness, measured about 20-21 mm, without dilated LV cavity. The LV systolic function is fair (LVEF = 57%) without RWMA. The mitral inflow study is compatible with restrictive pattern (E/A = 2.79, DT = 158 msec.).
3. Markedly increased RV wall thickness, measured about 9 mm at lateral free wall, without dilated RV (RVD1 = 36 mm, RVD2 = 22 mm, RVD3 = 71 mm). The RV systolic function is impaired (TAPSE 12.5 mm).

4. Dilated both atria with thickened interatrial septum are observed. IVC is borderline dilated with inspiratory collapsed less than 50%
5. Doppler and color flow studies showed trivial MR, positive PR, and moderate TR with mild pulmonary hypertension (estimated RVSP = 49 mmHg, mPAP = 35 mmHg)
6. Small amount of pericardial effusion is observed.
7. No intracardiac thrombus is detected.

### **Impression**

Infiltrative cardiomyopathy with restrictive physiology. Fair LV systolic function and impaired RV systolic function. Moderate TR with mild pulmonary hypertension.

### **Cervical lymph node biopsy**

The tissue cervical lymph node shows two pieces of adipose tissue which contains various-sized, dilated, distorted and irregularly thick-wall vessels. Some vascular walls disclose lymphoid follicles. No architecture of lymph node is present. The surrounding fat cells display necrosis.

### **DIAGNOSIS**

Cervical lymph node; Lymphangioma

Repeat immunofixation: normal

Serum free light chain- kappa: 6.2 mg/L (3.30-19.40)

Serum free light chain- lambda: 6.07 mg/L (5.71-26.30)

อาการไม่ดีขึ้น แพทย์จึงนัดมานอน ร.พ. เพื่อหาสาเหตุเพิ่มเติม

### **Past history**

HT: Diagnosis: 10 ปีก่อน ร.พ.รัฐ ตามสิทธิการรักษา ตรวจพบจากการตรวจสุขภาพประจำปี Treatment: Losartan 50 mg/day

### **Personal/Social history**

Social drinking, ไม่สูบบุหรี่



## Physical examination

A middle-aged Thai male, good consciousness

BP 122/72 mmHg, PR 80 /min, regular, no orthostatic hypotension

T 36.7 c, RR 16/min, PR 80/min regular

HEENT: not pale conjunctivae, no icterus, eye ground: no exudate

LN: bilateral posterior cervical lymphadenopathy, 0.4-1 cm in size

Heart: 5 cm engorged JVP with giant V wave, apical beat at 5<sup>th</sup> ICS, MCL, no LV nor RV heave, no palpable P2, normal S1, no increased S2, no murmur

Lungs: decreased breath sound & dullness on percussion at right lower lung

Abdomen: Soft, no distension, normoactive bowel sound, no hepatosplenomegaly

Ext: pitting edema 1+ both legs

Neuro Exam: good consciousness

Cranial nerves: intact

Motor: decreased muscle tone, no muscular atrophy, no fasciculation

Motor power	Rt.	Lt.
<u>Upper limb</u>		
Deltoid	IV+	IV+
Elbow: flexion/extension	IV/IV	IV/IV
Wrists: flexion/extension	V/V	V/V
Pronator/supinator	V/V	V/V
Handgrip	V	V
<u>Lower limb</u>		
Hip: flexion/extension	IV-/IV-	IV-/IV-
Hip: abduction/adduction	IV-/IV-	IV-/IV-

Knee: flexion/extension	IV/IV	IV/IV
-------------------------	-------	-------

Ankle:

Plantar flexion/extension	V/V	V/V
---------------------------	-----	-----

Inversion/eversion	V/V	V/V
--------------------	-----	-----

Extensor hallucis longus	IV+	IV+
--------------------------	-----	-----

Neck flexor: grade V

Deep tendon reflex: absent all

BBK: Plantar response both sides, Clonus: absent both sides

Sensory:

Lower extremities: decreased pinprick sensation from toes to lower 1/3 of pretibial areas of both legs Upper extremities: decreased pinprick sensation from fingers up to wrists of both hands

Proprioception:

Joint position sensation

Upper extremities: Normal

Lower extremities: Impairment both sides

Vibration:

Upper extremities: Normal

Lower extremities: Loss of vibration at toes up to medial malleolus both sides

Cerebellar signs: No nystagmus, finger to nose: normal, no dysdiadokokinesia

Stiff neck: negative

### **Laboratory investigations**

CBC: Hb 11.4 g/dl, Hct 35.7 %, MCV 101 fl, MCH 32.3 pg, MCHC 32.1 g/dl, RDW 15.3 %, WBC 3,250 /µl(PMN 53.2%, Lym 27.9 %, mono 10.2%, eo 3.3%, baso 1.2%), Plt 128,000/µl

UA: sp.gr 1.010, pH 6.0, protein: neg, glucose: neg, WBC 0-1, RBC 0-1

Electrolytes = Na 130 mmol/L, K 4.3 mmol/L, Cl 100 mmol/L, HCO<sub>3</sub> 21 mmol/L

BUN 12 mg/dL, creatinine 0.7 mg/dL

LFT: TB/DB = 0.79/0.46 mg/dl, AST/ALT = 39/30 U/L, ALP = 105 U/L, TP = 6.5 g/dl, Alb = 3.7 g/dl, Glob = 2.8 g/dl

Ca 8.3 mg/dl, Phosphate 3.4 mg/dl

C-reactive protein 0.278 mg/L

Troponin T = 0.084 ng/mL (0.013-0.025), NT-pro BNP 2093 pg/mL

Beta 2-microglobulin 2,560 ug/L (700-1800)

### **Virology**

Anti EBV IgG (by ELISA test): positive U/ml (69.00 NTU), EBV-IgG cut off 11 Units

Anti EBV IgM (by ELISA test): negative U/ml (1.46 NTU), EBV-IgG cut off 11 Units

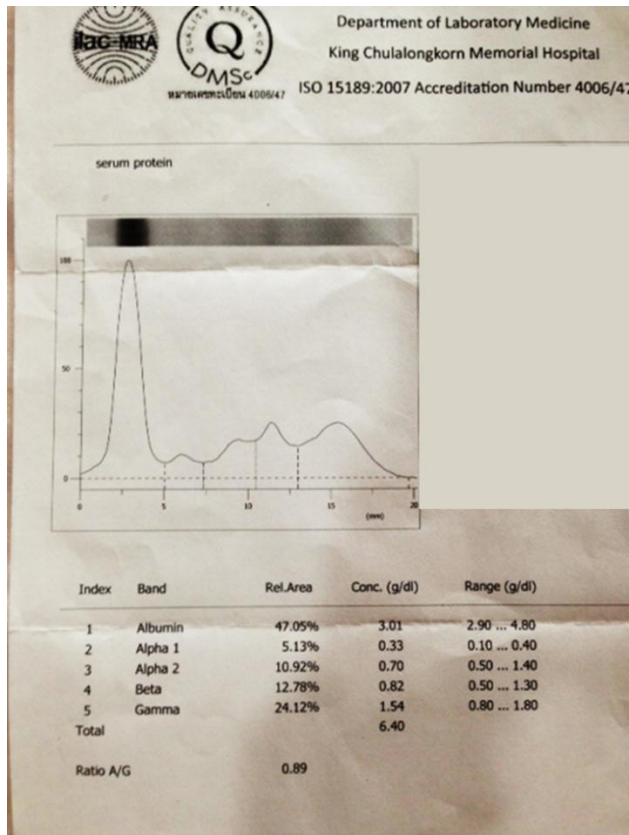
EBV-IgA  $\geq$  1:640

EBV (EBNA)-IgG: positive Unit (59.96 Unit), EBV (EBNA)-IgG cut off 3 Unit

EBV viral load < 600 copies/mL (Log equivalence < 2.78 copies/mL)

CSF: clear, Open pressure/closed pressure = 12/10, WBC 0 cell, RBC 0 cell, protein 40 mg/d, glucose 60/107 mg/dL

## Protein electrophoresis ครั้งที่ 2



**Lower lip biopsy:** minor salivary tissue without obvious inflammation

Schirmer's test: negative

### **Bone marrow biopsy**

Cellularity: 30:70 of cell: fat ratio

Megakaryocyte:

Amount: Appropriate for cellularity

Morphology: normal

M:E = 3:1

Myeloid cell: normal maturation

Erythroid cell: normal appearance

Lymphocyte: focal minute intertrabecular lymphoid aggregation consisting of predominant small mature lymphocytes

Plasma cell, histiocytes: no increase

Background: no fibrosis

**DIAGNOSIS:**

- Mildly hypocellular trilineage marrow
- No histologic evidence of plasma cell neoplasm

**CXR**



Total protein 7 g/dL (6.4-8.3), albumin 4.6 g/dl (3.5-5.0), LDH 521 U/L (230-460)

Right pleural effusion: protein 3.1 g/dL, albumin 2.4 g/dl, LDH 215 U/L, sugar 104 mg/dl

Pleural fluid: WBC 220 cell/cumm, RBC 600 cell/cumm, polynuclear cell 8 %, mononuclear cell 92 %

Pleural fluid cytology: Pleural fluid shows high cellularity composed mainly of macrophages and small lymphocytes with moderate amount of reactive mesothelial cells in a clean background. No atypical cell seen.

**Right pleural biopsy:** Microscopic examination: The slide displays fragments of pleural tissue composed of fibro-adipose tissue, and striated muscle bundles. There are few floating clusters of histiocytes and reactive mesothelial cells. No definite malignant cell is observed.

DIAGNOSIS: negative for malignant cell

## Electrodiagnosis consultation report

### Sensory NCS

Nerve	
R. median – digit II	NR
L. median – digit II	NR
R. ulnar – digit V	NR
L. ulnar –digit V	NR
R. superficial radial – snuff box	NR
L. superficial radial – snuff box	NR
R. sural – lateral malleolus	NR
R. ulnar – digit V ortho	NR

### Motor NCS

Nerve	Latency (ms)	Conduction velocity (m/s)	Amplitude (mv)
R. median – APB	6.50 (<4.2)		5.0 (>4)
wrist			
wrist-elbow		44.9 (>48)	4.8
elbow-axilla		49.0 (>48)	4.0
axilla-EP		57.1 (>48)	4.5
R. ulnar – ADM	4.00 (<3.5)		2.9
wrist			
wrist-below elbow		47.8 (>49)	2.5
above elbow		40.0 (>49)	2.4

axilla		55.6 (>49)	2.2
L. tibial AH			
ankle	5.80 (<5.50)		2.9 (>4)
ankle-knee		32.6 (>39)	1.3
R. tibial AH			
Aankle	6.00 (<5.50)		1.7 (>4)
Ankle-knee		30.0 (>39)	1.1

### F wave latency

Nerve	ms
R. median	34.45 (<32)
R. ulnar	33.75 (<34)
L. tibial	65.25 (<54)
R. tibial	65.80 (<54)

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