



## Clinicopathological conference

เดือน พฤศจิกายน 2567

อายุรแพทย์: พญ. ธนินี ประสพโกการ

รังสีแพทย์: -

Diagnostician: concealed identity

### Patient identification

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 62 ปี เชื้อชาติไทย สัญชาติไทย ศาสนาพุทธ เจ้าของกิจการรถบรรทุกคู่สิ่งปฏิกูล ภูมิลำเนา จังหวัดหนองคาย ที่อยู่ปัจจุบัน จังหวัดปทุมธานี ประวัติได้จากผู้ป่วย ญาติ และเวชระเบียน เชื่อถือได้มาก

### Chief complaint

เหนื่อยอ่อนเพลียไม่ดีขึ้น 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล

### Present illness

Previous status: able to perform basic ADLs without limitation

**5 เดือนก่อนมารพ.** ผู้ป่วยเริ่มมีอาการไข้ต่ำๆ โดยมักมีอาการช่วงเย็น ไม่ได้วัดอุณหภูมิ ไม่มีหนาวสั่น มีอาการเหงื่อออก ร่วมกับอ่อนเพลีย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ไม่มีอาการอ่อนแรงหรือปวดข้อ ผู้ป่วยกินยาพาราเซตามอล 2 เม็ดอาการไข้และอาการร่วมจะดีขึ้น ตอนเช้าผู้ป่วยไม่มีไข้และสามารถไปทำงานได้ปกติ อาการเป็นลักษณะนี้ทุกวัน ผู้ป่วยเริ่มกินอาหารได้น้อย (ประมาณ 50% จากปริมาณเดิม) หลังจากเริ่มมีไข้ประมาณ 1 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีอาการสะอึกเป็นๆหายๆตลอดเวลาทั้งวัน บางวันเป็นมากตอนเช้า แต่บางวันเป็นมากตอนเย็น ไม่แน่นอน ไม่สัมพันธ์กับการกลืนอาหาร ไม่มีอาการไอ ไม่มีเสียงแหบ ไม่มีอาการหอบเหนื่อยหายใจลำบาก ไม่มีอาการปวดท้อง ไม่มีท้องผูกหรือท้องเสียผิดปกติ ไม่ได้ไปพบแพทย์ เนื่องจากอาการเป็นพอดิมาจึงไม่ได้กินยาพาราเซตามอล

**3 เดือนก่อนมารพ.** ยังมีอาการไข้ สะอึก และกินอาหารได้น้อยพอดิมา แต่อาการอ่อนเพลียเป็นมากขึ้น และเดินได้ระยะทางสั้นลงเนื่องจากมีอาการเหนื่อย ไม่มีอาการแขนขาอ่อนแรง ผู้ป่วยไปทำงานไม่ไหวต้องพักอยู่ที่บ้าน ผู้ป่วยและญาติเริ่มสังเกตว่ามีอาการตัวเหลืองตาเหลือง ปัสสาวะเหลืองเข้ม อุจจาระสีปกติไม่ซีดลง ไม่คันตามตัว ไม่มีอาการปวดท้อง ผู้ป่วยซื้อ วานปลาไหลเผือก กิน 2 เม็ดต่อวันเป็นเวลา 2 สัปดาห์

**2.5 เดือนก่อนมารพ.** หลังจากกิน วานปลาไหลเผือก อาการไม่ดีขึ้น จึงไปโรงพยาบาลใกล้บ้าน ตรวจพบค่าตับผิดปกติ แพทย์จึงให้หยุดยาสมุนไพร และมีผลการตรวจร่างกายและทางห้องปฏิบัติการดังนี้

### Physical examination



Vital signs: BP 123/69 mmHg, PR 74 beats/min (regular rhythm), RR 18/min, BT 36.7°C

HEENT: not pale conjunctivae, anicteric sclerae

Respiratory system: no crepitation, no wheezing

Cardiovascular system: full pulse, regular rhythm, apical impulse at fifth ICS at left MCL, no LV nor RV heave, no thrill, normal S1S2, no murmur

Abdomen: no distension, normoactive bowel sound, no tenderness, no guarding, impalpable liver and spleen

MSK: no deformity, no pitting edema, no arthritic joints, no joint contracture

### Laboratory investigations

CBC: Hb 12.7 g/dL, Hct 39.1% (MCV 83.2 fL, MCH 27 pg, MCHC 32.5 g/dL, RDW 17.9%), WBC 5,670/cu.mm. (N 64%, L 27%, M 5%, E 3%, B 1%), platelet 169,000/cu.mm.

Blood chemistry: Cr 0.77 mg/dL

LFT: TB 3.2 mg/dL, AST 238 U/L, ALT 168 U/L, ALP 2,572 U/L, GGT 1,397 U/L

Anti HEV IgG and IgM: negative, HBsAg: negative (antiHbc and antiHBs: not available), anti-

HCV: negative, anti-HAV IgM: negative, anti-HAV IgG: positive

Anti-mitochondrial antibody (AMA): negative, anti-smooth muscle antibody: negative

IgG4 2.755 (0.0392-0.864) g/dL

ANA: positive for homogenous pattern (unknown value)

CA 19-9: 135 (0-37) U/mL

### Chest X-ray:





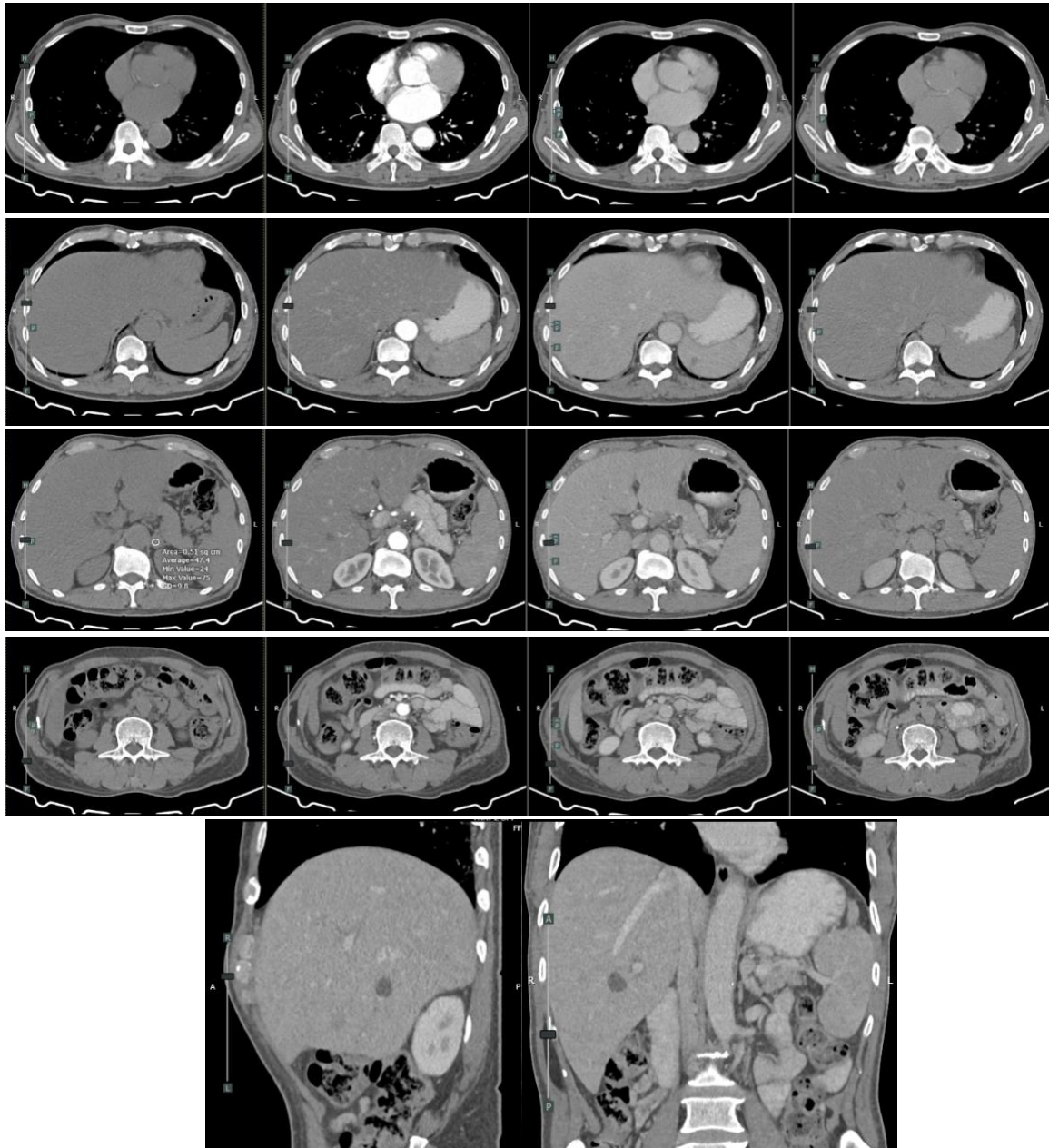
### Upper abdominal CT with contrast:

Non-contrast phase

Arterial phase

Venous phase

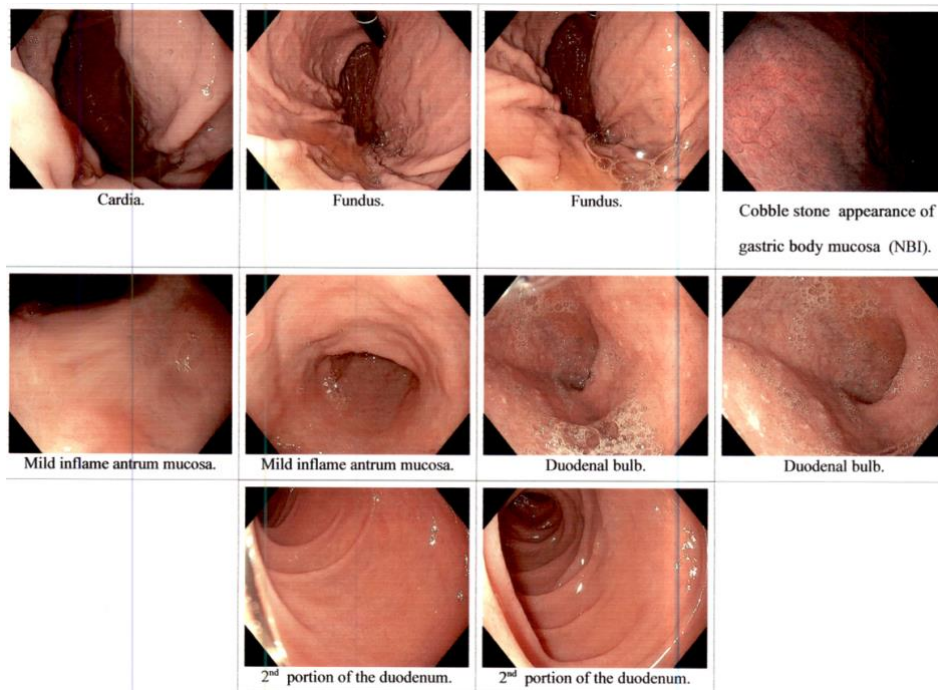
Delayed phase



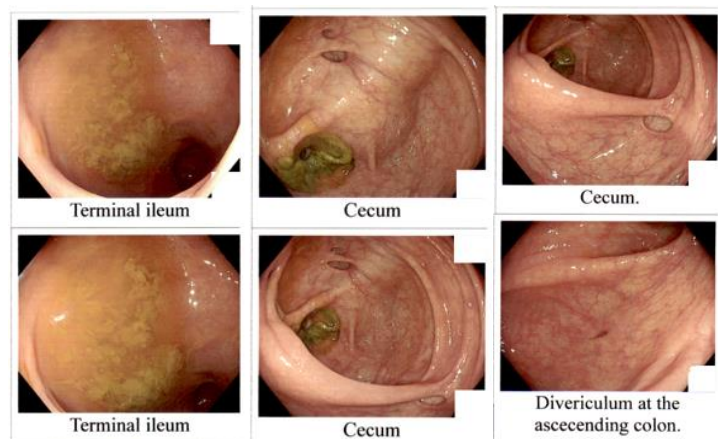
Hepatomegaly with mild fatty liver. An ill-defined 1.2x1.2x1.0 cm hypoenhancing lesion at the subcapsular region of the hepatic segment V, indeterminate lesion. A 1.2x1.8 cm lobulated cyst in the hepatic segment VI and a 0.3 cm hypodense lesion in the hepatic segment II/III. A few gallstones, without sign of acute cholecystitis, up to 0.3 cm. Splenomegaly with a few splenic infarctions at the posterior aspect. A 1.8x1.6 cm nodule at the genu of left adrenal gland, with density about 47.4 HU on pre-contrast study and absolute washout about 73.6%, probably adrenal adenoma.



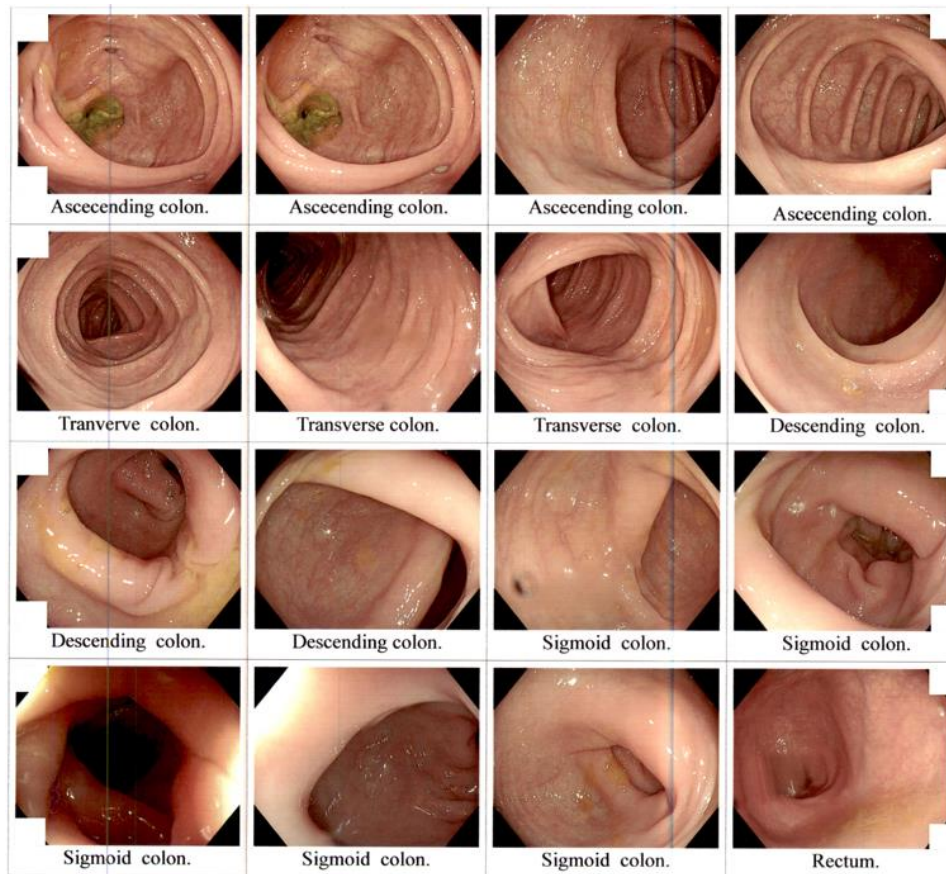
**Esophagogastroduodenoscopy (EGD):** antral gastritis with positive urease test. No tumor or ulcer seen.



**Colonoscopy:** normal mucosa; no polyp or tumor; and colonic diverticulosis at the ascending colon.







วินิจฉัยเป็น drug-induced liver injury (DILI) ได้รับ omeprazole 20 มก./วัน, silymarin 70 มก./วัน และ ursodeoxycholic acid (UDCA) 750 มก./วัน ร่วมกับหยุดกิน ว่านปลาไหลเผือก หลังจากนั้น อาการตัวเหลืองตาเหลืองไม่ดีขึ้นเริ่มกินได้น้อยลง มีไข้และส่ออีกลักษณะเดิม

**1 เดือนก่อนมารพ.** กินได้น้อยลงมาจาก มื้อละ 1.5 ทัพพีเหลือ 4-5 คำ ผู้ป่วยน้ำหนักลดจาก 62 เป็น 53 กก. ในระยะเวลา 4 เดือน อาการไข้และส่ออีกยังมีพอเดิม ผู้ป่วยเริ่มมีอาการเท้าบวมสองข้าง นอนราบได้ ไม่มี ตื่นมาหอบเหนื่อยกลางคืน ไปติดตามอาการที่โรงพยาบาลเดิม มีผลการตรวจร่างกายและทางห้องปฏิบัติการ ดังนี้

### Physical examination

Vital signs: BP 124/70 mmHg, PR 70 beats/min (regular rhythm), RR 16/min, BT 36.5°C

HEENT: not pale conjunctivae, icteric sclerae

Respiratory system: no crepitation, no wheezing

Cardiovascular system: full pulse, regular rhythm, apical impulse at fifth ICS at left MCL, no LV nor RV heave, no thrill, normal S1S2, no murmur

Abdomen: no distension, normoactive bowel sound, no tenderness, no guarding, palpable liver and spleen (ไม่มีข้อมูล liver span)

MSK: no deformity, no pitting edema, no arthritic joints, no joint contracture

### Laboratory investigations

CBC: Hb 12.7 g/dL, Hct 39.6% (MCV 90 fL, MCH 28.9 pg, MCHC 32.1 g/dL, RDW 19.9%), WBC 5,840/cu.m.m. (N 57%, L 37%, M 6%, E 0%, B 0%), platelet 234,000/cu.m.m.

Blood chemistry: Cr 0.77 mg/dL

LFT: TB 7.1 mg/dL, DB 5.6 mg/dL AST 190 U/L, ALT 150 U/L, GGT 714 U/L, ALP 986 U/L

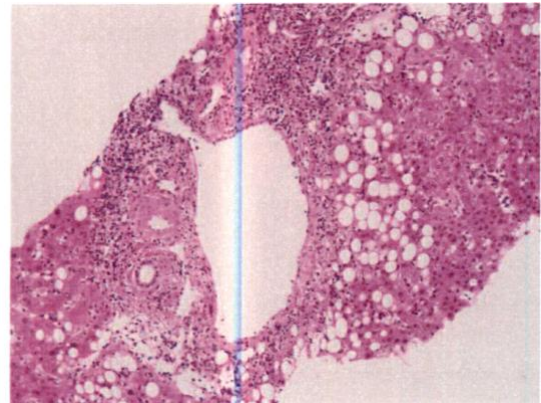
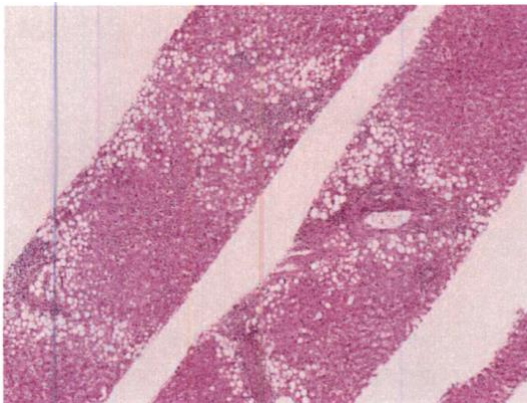
ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น IgG-4 related disease และได้รับ prednisolone 20 มก./วัน เพิ่ม

**2 สัปดาห์ก่อนมารพ.** อาการไม่ดีขึ้น ยังมีไข้กลางคืน อ่อนเพลีย และตัวเหลืองตาเหลืองพอเดิม ไปติดตามอาการที่ รพ. เดิมได้รับการทำ liver biopsy ผลดังนี้

### Laboratory investigations

LFT: TB 2.7 mg/dL, DB 1.4 mg/dL, AST 278 U/L, ALT 437 U/L, GGT 1,245 U/L, ALP 1,328 U/L

**Liver biopsy:** 4 pieces of pale brown tissue, ranging from 0.3 to 1.5 cm., increased inflammatory cell infiltration, both in the lobules and portal areas. No striking fibrosis seen.



**Chest CT without contrast:** hypoinflated lungs with minimal pulmonary atelectasis at posterior both lower lobes. No recent pulmonary infiltration or mass seen. No definite pleural fluid detected. A 3 cm new hyperdense lesion at right hepatic lobe, suspected hematoma. A 1.6 cm left adrenal mass unchanged.

ได้รับ omeprazole 20 มก./วัน, silymarin 70 มก./วัน และ ursodeoxycholic acid (UDCA) 750 มก./วัน ตามเดิม แต่เนื่องจากอาการไม่ดีขึ้นจึงตัดสินใจมารักษาต่อที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ในระหว่างไม่สบาย น้ำหนักลดจาก 62 เป็น 50 กก.

### Past history

- ปฏิเสธประวัติโรคประจำตัว

### Personal and social histories

- ประวัติสูบบุหรี่ 15 pack-year สูบ 10 มวน/วัน 30 ปี เลิกสูบ 3 เดือนก่อน เนื่องจากป่วย



- ประวัติดื่มเบียร์วันละ 1 กระป๋อง, ล่าสุด 2 เดือนก่อน เนื่องจากป่วย
- ประวัติการใช้วานปลาไหลเผือก กิน 2 เม็ดต่อวันเป็นเวลา 2 สัปดาห์ 3 เดือนก่อนมารพ. ดังใน present illness
- มีประวัติกินอาหารสุกๆดิบๆ เช่น หมูดิบ เนื้อวัวดิบ และปลาดิบ
- ประวัติรอยสักตามตัว 30 ปีก่อนมารพ.
- ปฏิเสธประวัติแพ้ยา แพ้อาหาร
- ปฏิเสธประวัติการใช้สารเสพติด
- ปฏิเสธประวัติการรับเลือด

#### Current medications

- Ursodeoxycholic acid 750 มก.ต่อวัน
- Silymarin 210 มก.ต่อวัน
- Prednisolone 20 มก.ต่อวัน ล่าสุด 1 เดือนก่อนมารพ.

#### Family history

- บิดาเสียชีวิตด้วยโรคชราเมื่ออายุ 75 ปี
- มารดาเป็นโรคเกี่ยวกับถุงน้ำดีเสียชีวิตเมื่ออายุ 80 ปี
- ผู้ป่วยมีพี่สาว 3 คน พี่สาวคนโตเป็น มะเร็งปอด เมื่ออายุ 56 ปี
- ผู้ป่วยมีพี่ชาย 2 คน ไม่มีโรคประจำตัว
- อาศัยอยู่กับภรรยา ไม่มีลูก

#### Physical examination:

**General appearance:** a middle-aged Thai male, with good consciousness and good cooperation; height 165 cm, weight 53 kg, BMI 19.47 kg/m<sup>2</sup>

**Vital signs:** BP 139/71 mmHg, PR 98 beats/min (regular), RR 18/min, BT 38°C

**Skin and appendages:** no rash, no petechiae, no ecchymosis, mild jaundiced skin, tattooing on chest/trunk area, no PPE, no umbilicated papules

**HEENT:** no puffy eyelid, mildly pale conjunctivae, moderately icteric sclerae, no oral ulcers, no dry lips, no thyroid gland enlargement (15 g), no OC, no OHL, no glossitis, no dental caries nor gingivitis, no paranasal sinus tenderness



**Cardiovascular system:** JVP of 3 cm above sternal angle, regular rhythm, apical impulse at fifth ICS at left MCL, no LV nor RV heave, no thrill, normal S1S2, no murmur, no S3 nor S4 gallop

**Respiratory system:** trachea in midline, normal thoracic contour, equal chest expansion, normal tactile fremitus and vocal resonance, equal breath sound both lung, no crepitation, no wheezing, negative egophony

**Abdomen:** no distension, no surgical scar, normoactive bowel sound, soft, no tenderness, no guarding; palpated liver of 6 cm BRCM with no tenderness nor negative fist test, sharp edge, smooth surface, soft consistency and no thrill, liver span at right MCL and xiphoid of 22 and 14 cm; impalpable spleen, negative splenic dullness

**Extremities:** no edema

**MSK:** no limb deformity, no arthritic joints, no joint contracture

**Lymph nodes:** multiple palpable subcentimeter nodes at left lower posterior cervical area and impalpable supraclavicular/epitrochlear/axillary/inguinal lymph nodes

**Neurological examination:**

Consciousness: alert, orientated to time/place/person

Speech: no dysarthria, intact fluency, comprehension, repetition, and naming

Frontal lobe and parietal lobe signs: negative

Cranial nerves: grossly intact

Motor: normal tone, no fasciculation, no pronator drift, motor power grade V all; DTR: upper and lower extremities 2+ except ankle jerks of 1+; plantarflexion of Babinski's sign, negative ankle clonus, no asterixis

Sensation: intact both PPS and joint's position

Cerebellar function: no truncal ataxia, negative dysdiadokokinesia

Meningeal irritation signs: no neck stiffness

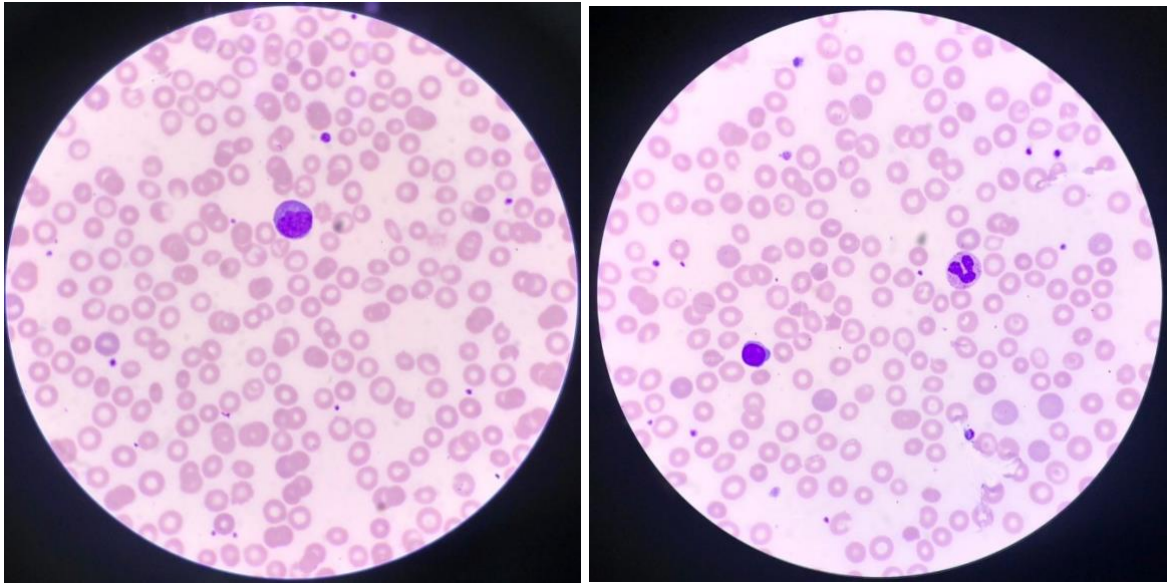




### Laboratory investigations

CBC: Hb 8.9 g/dL, Hct 25.7% (MCV 84.5 fL, RDW 17.8%) WBC 5,100/cu. mm. (N 65.5%, L 28.8%, M 5.5%, Eo 0%, B 0.2%), platelet counts 129,000/cu. mm.

**Peripheral blood smear:** normochromic normocytic red blood cells with 2+ anisocytosis and poikilocytosis, 2+ microspherocyte, no schistocyte, 1+ polychromasia; predominated polymorphonuclear cells; and adequate platelet with normal staining, no platelet clumping



Reticulocyte counts 2.7%, absolute reticulocyte counts 86,000/uL

Haptoglobin <8.0 (14-258) mg/dL

Direct and indirect Coombs' test (DCT and ICT): positive DCT (2+ anti-IgG and negative anti-C3d) and negative ICT

PT 14.6 sec., INR 1.30, aPTT 30.7 sec.

Iron study: ferritin 3,858.16 (21.81-274.66) ng/mL, serum iron 112 (65-175) mcg/dL, TIBC 141 (250-400) mcg/dL

Blood chemistry: BUN 23 mg/dL, Cr 0.57 mg/dL, Na 129 mmol/L, K 4 mmol/L, Cl 99 mmol/L, CO<sub>2</sub> 23 mmol/L, Ca 8.0 mg/dL, PO<sub>4</sub> 3.0 mg/dL, Mg 0.77 mmol/L, albumin 2.1 g/dL, globulin 3.0 g/dL, TB/DB 7.77/6.16 mg/dL, AST 196 U/L, ALT 104 U/L, ALP 1,154 U/L, GGT 583 U/L, LDH 545 (125-220) U/L

Urinalysis: sp gr 1.022, pH 6.5, 1+ protein, bilirubin 3+, normal urobilinogen, negative glucose, WBC 0-1 cells/HPF, RBC 0-1 cells/HPF

Urine chemistry (spot): Na 34 mmol/L, K 45.1 mmol/L, Cr 91.2 mg/dL, osmolarity 695 mOsm/Kg



### Serology and virology:

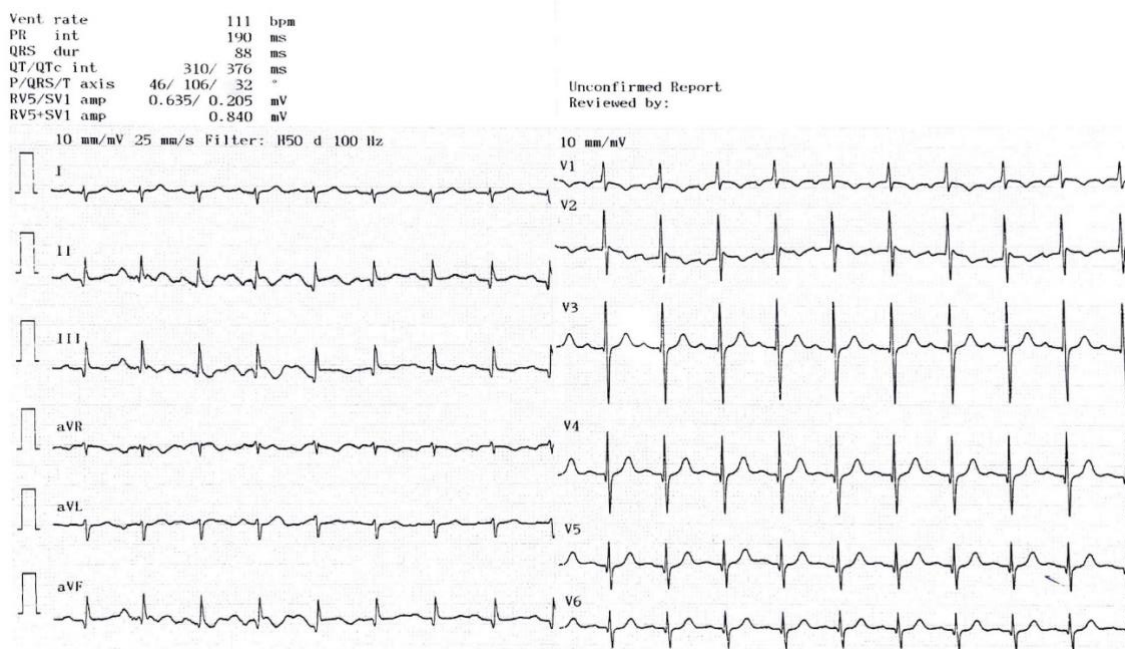
Anti-HIV: negative, anti-HBc: positive, anti-HBs: negative, HBsAg: negative, anti-HCV: negative, anti-HAV IgM: negative, anti-HAV IgG: positive, HEV viral load (RT-PCR): negative, anti EBV VCA IgM: negative, anti EBV VCA IgG: negative, CMV VL: <34.5 IU/mL

IgG 1,267.2 (548-1,768) mg/dL, IgG4 288 (5-125) mg/dL

Antinuclear Ab: negative, antismooth muscle Ab: negative, Antimitochondrial Ab: negative

Hormone: free T3 <1.5 (1.6-4.0) pg/mL, free T4 0.75 (0.7-1.48) ng/dL, TSH 0.501 (0.35-4.94) uIU/mL, morning cortisol 7.1 ug/dL

### 12-lead EKG





Chest X-ray:





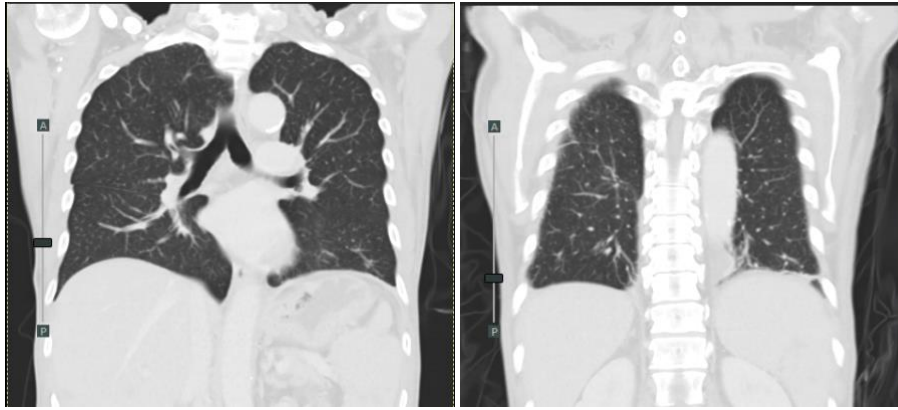
# Chest CT with contrast:

Lung window

Contrast phase







No suspicious pulmonary mass. A few micronodules in the RUL and RML, indeterminate nodules. Several enlarged right hilar, subcarinal, and right paratracheal nodes, size up to 1.2 cm. Small amount of bilateral pleural effusion.

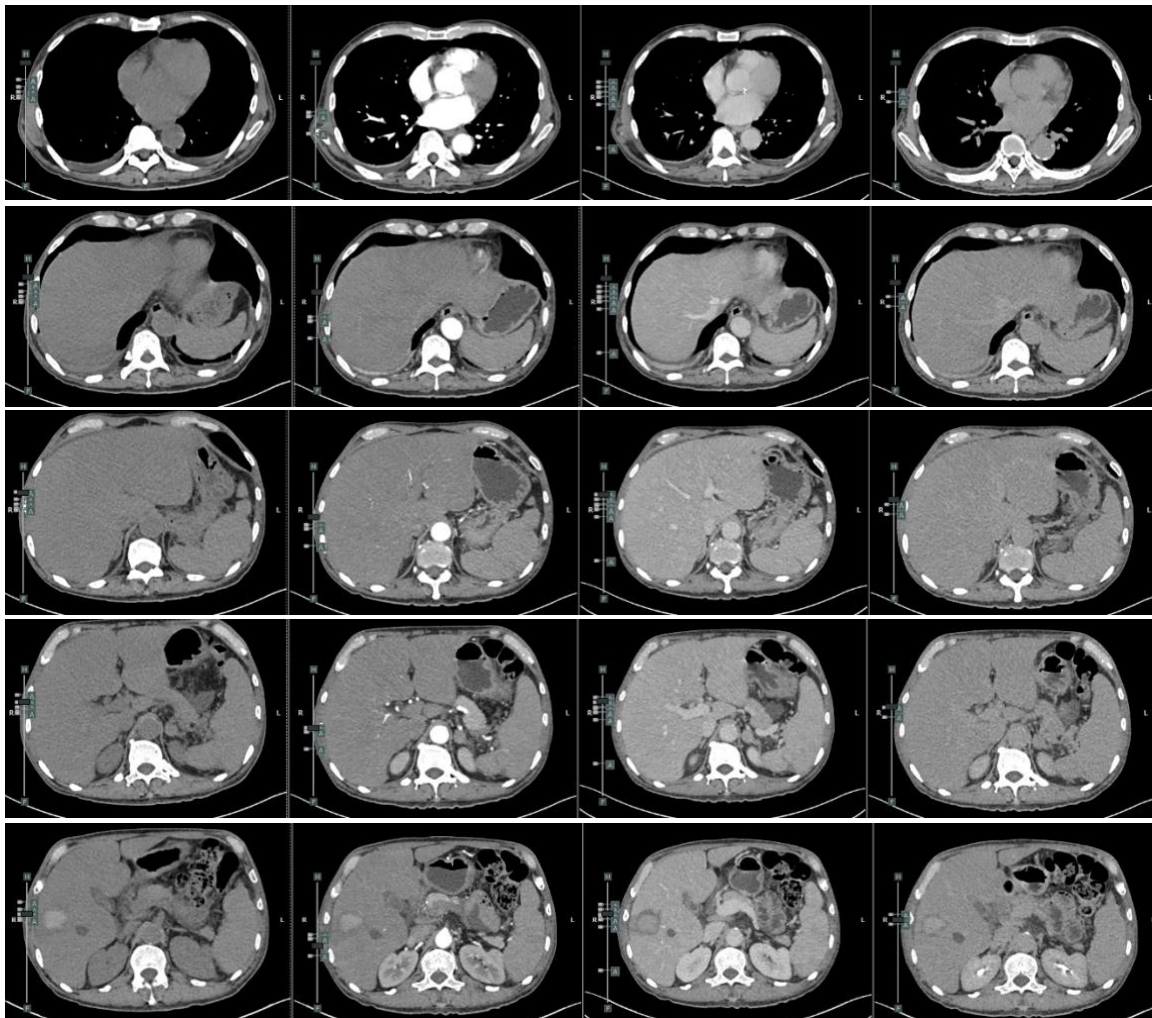
#### Whole abdomen CT with contrast:

Non-contrast phase

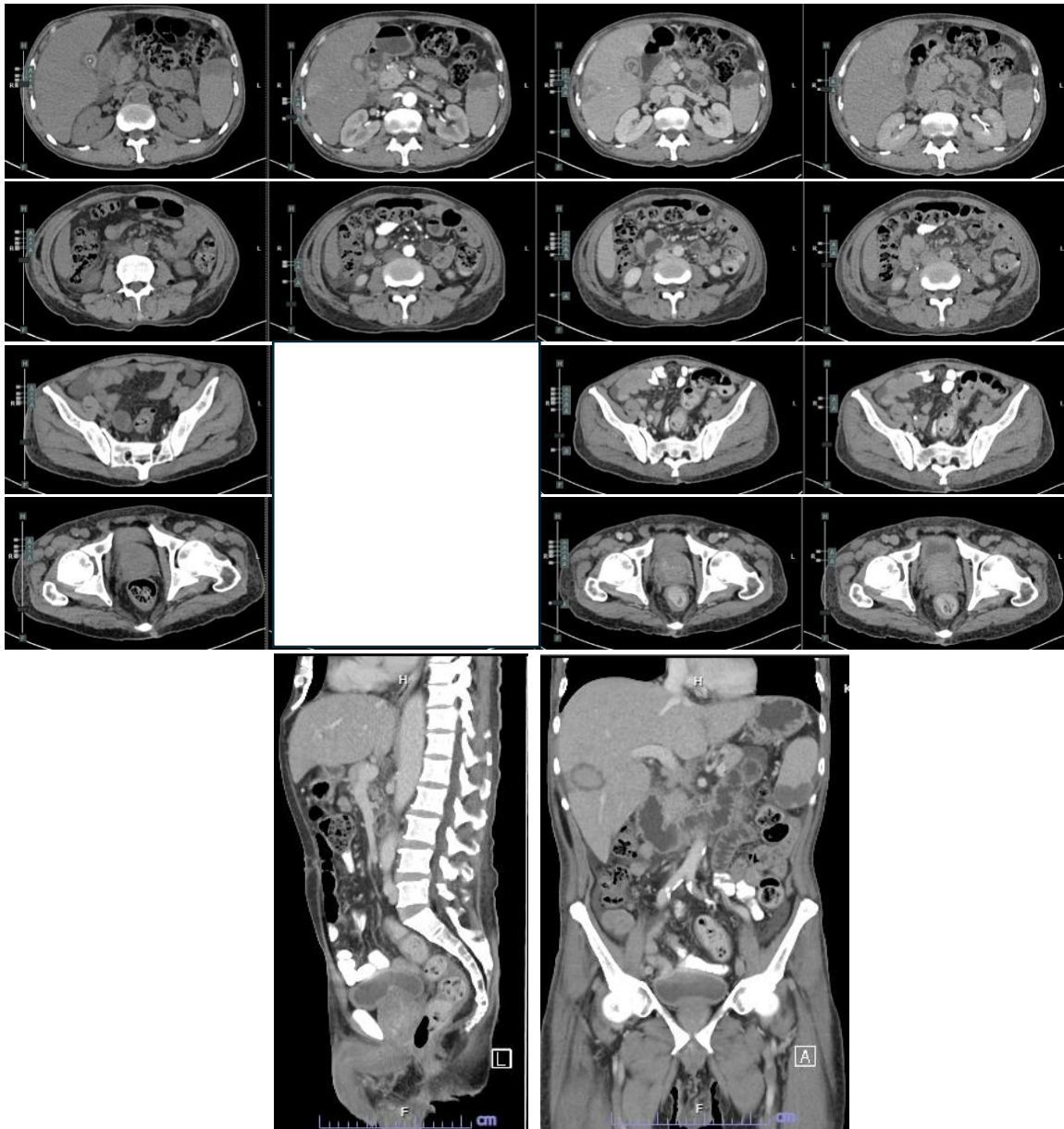
Arterial phase

Venous phase

Delay phase



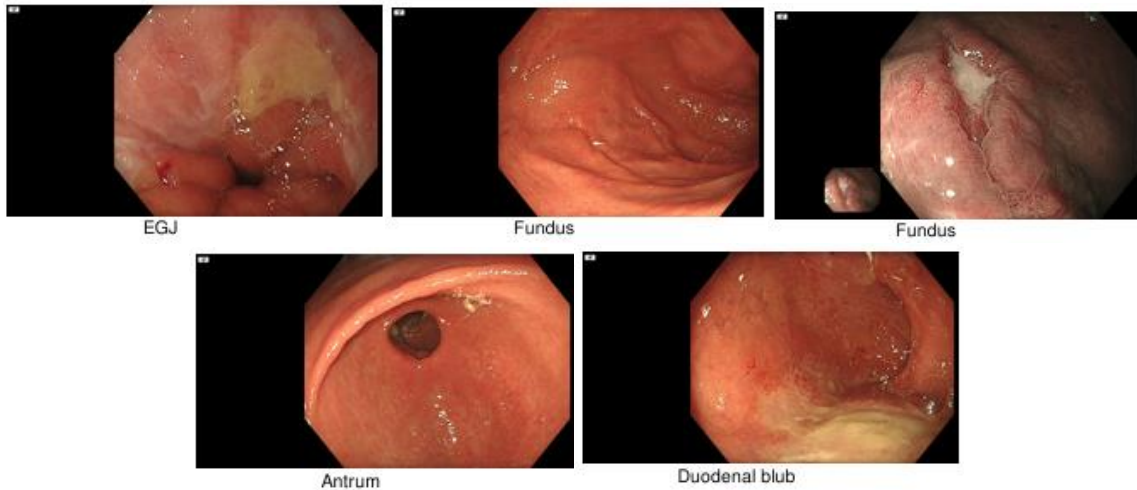




Hepatomegaly, about 20 cm in length. A 2.7x3.2x2.6-cm suspected hematoma surrounded by hepatic parenchymal edema in the hepatic segment V, probably related to prior procedure (post liver biopsy). Fundal adenomyomatosis of the gallbladder with a few gallstones. Splenomegaly with several subcapsular wedge-shaped hypodense lesions. A 2.4x4.0x2.8-cm non-enhancing hypodense lesion in the anteroinferior aspect of the spleen. A 2.0x1.5-cm enhancing nodule in the left adrenal gland. Enlarged prostate gland with lobulated contour, about 84 mL in volume, causing indentation to bladder base. Diffuse bladder wall thickening, probably due to chronic bladder outlet obstruction. Small amount of ascites. No intraabdominal lymphadenopathy. A 4.5x1.2x6.3-cm fat-containing mass at the

intermuscular plane between right external oblique muscle and internal oblique muscle overlying right 11th rib level. Diffuse subcutaneous fat tissue edema.

**Esophagogastroduodenoscopy (EGD):** a 0.4 cm round clean-based ulcer at distal part of esophagus. Hemicircumferential clean based ulcer at duodenal bulb. Round clean-based ulcer with lymphangiectasia at second part duodenum.





## Pathology

**Gastric biopsy:** 2 pieces of light brown tissue, measuring 0.2 and 0.3 cm in the greatest dimension. Two pieces of gastric oxyntic mucosal tissue with foveolar hyperplasia and focal ulcer. The lamina propria is moderately infiltrated by lymphocytes, plasma cells, neutrophils and eosinophils. No *H. pylori* is seen. No intestinal metaplasia is noted. No dysplasia or malignancy is present on the plane of examination. **Diagnosis:** moderate chronic active gastritis with ulcer. Positive CD3 and equivocal to negative CD5 of lymphocytes.

**Duodenum biopsy:** three pieces of light brown tissue, measuring 0.3, 0.3 and 0.4 cm in the greatest dimension. Three pieces of duodenal tissue with ulcer and reactive epithelial change. Gastric foveolar metaplasia is observed. Brunner's gland hyperplasia is seen. The lamina propria reveals moderate amount of acute and chronic inflammatory cell infiltration. No definite viral inclusion, parasite and granuloma are seen. No dysplasia or malignancy is identified on the plane of examination.

CMV immunohistochemistry: negative.

IgG and IgG4 immunohistochemistry: highlighting plasma cells and IgG4-positive plasma cells approximately of 20 and 4 cells/HPF, respectively.

**Diagnosis:** severe chronic active duodenitis with ulcer with no evidence of IgG4-related disease.

**Liver biopsy:** a piece of tan-green core needle tissue, measuring 2.2 cm in length. Section shows core liver tissue moderately infiltrated by lymphoid cells in sinusoid and portal tracts. Mild periportal inflammation is noted. Mild macrovesicular steatosis is identified, approximately 10% of liver parenchyma. No striking fibrosis is noted in Masson trichrome stain.

## Bone marrow aspiration:

BM cellularity: moderate hypercellularity

M: E ratio: 1: 1

Iron: 3+

Ringed sideroblasts: negative

Megakaryopoiesis: adequate, Morphology normal



Granulopoiesis: normal, myeloblast 0%, promyelocyte 7%, myelocyte 5%, metamyelocyte 5%, PMN/band 30%, eosinophil 7%

Erythropoiesis: normal, 41%

Lymphopoiesis: normal, 5%

Histiocyte: normal

Plasma cell: 1%

Abnormal cell: increased histiocyte, no hemophagocytic activity

Conclusion: reactive BM

### **Bone marrow biopsy:**

Cellularity: 80%

M: E ratio: 2: 1

Erythroid: normal appearance

Myeloid: normal maturation

Megakaryocyte: appropriate for cellularity

Megakaryocyte morphology: unremarkable

Lymphoid cell: no increase

Plasma cell: no increase

Fibrosis: not seen

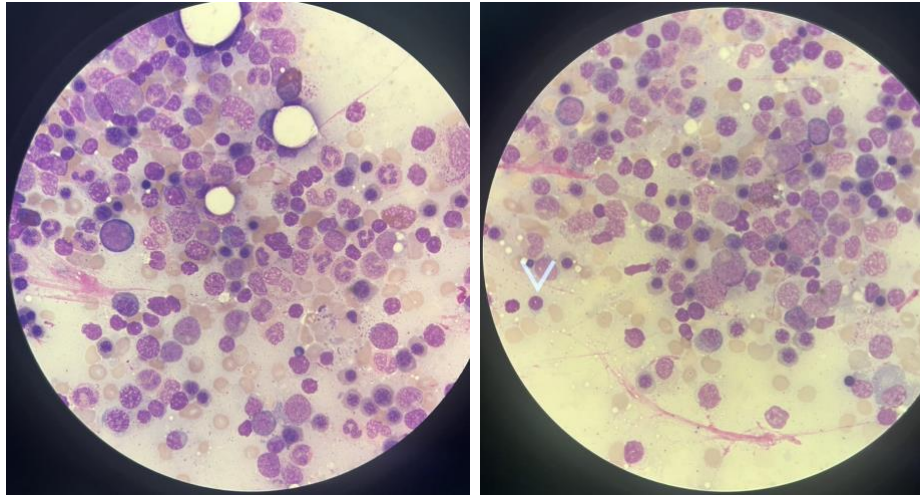
Granuloma: not seen

Others: presence of interstitial hemosiderin pigment

CD 3: scattering small cells (7%)

CD20: rare small cells (2%)

Impression: hypercellular trilineage marrow, no distinct feature of lymphoma



**Transthoracic echocardiography:** normal LV size. Concentric LV remodeling. Normal LV systolic function (LVEF= 79% by Biplane method). No RWMA. Grade 1 diastolic dysfunction. Normal RV size. Normal RV systolic function. Mildly enlarged LA. Normal size RA. Mild calcified trileaflet aortic valve. No AS/AR. Mild MR. Inable to estimate pulmonary pressure due to unable to obtain complete spectral Doppler of TR/PR. No pericardial effusion. No vegetation seen.

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