

# INTERESTING CASE

15/1/2024

R1 Chanakarn / R3 Teeragarn / Staff Charnchai

# Patient profile

- ผู้ป่วยชายไทย 19 ปี
- เชื้อชาติไทย สัญชาติไทย
- สิทธิการรักษา ส่งต่อ 30 บาท ต่างจังหวัด
- ประวัติการรักษาได้จากผู้ป่วย และเวชระเบียน มีความน่าเชื่อถือสูง
- Admit 10/1/67-ปัจจุบัน

# Chief complaint

ไข้ ปวดเมื่อยตามตัว 5 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล

Extern  
R1

History taking

# Present illness

- 5 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้หลังจากเล่นน้ำทะเล ไม่ได้ด้วยไข้ ปวดเมื่อยตามตัว ปวดหลังและปวดขา 2 ข้าง ไม่ปวดศีรษะ ไม่ปวดกระบอกตา ไม่ปวดตามข้อ ไม่ปวดท้อง ไม่ถ่ายเหลว ปัสสาวะไม่เสบขัด ไอแห้งนานๆครั้ง ไม่มีน้ำมูก มีผื่นแดงนูนไม่คัน ผื่นเริ่มขึ้นที่ขา ต่อมมาلامมากทั้งตัว ไปตรวจที่คลินิกใกล้บ้าน ได้ยาแก้แพ้และยาแก้อักเสบฉีด
- 4 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล ผื่นยุบลง ยังมีไข้อุ่นๆ กินยาลดไข้ทุกวัน ปัสสาวะสีเหลืองเข้มข้น กินได้น้อยลง ประมาณ 50%
- 1 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล ยังมีไข้ปวดเมื่อยตามตัว ปวดหลังอยู่ ยังไอแห้งๆพอดีม ไม่มีผื่นแล้ว จึงไปโรงพยายาบาลใกล้บ้าน หลังจากนั้นขอส่งตัวมารักษาต่อที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าเนื่องจากเคยรักษาที่นี่

# Past history

- U/D Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
  - 1st diagnosis June 2016 presented with anemia symptom
  - Lab : CBC : pancytopenia, reticulocyte 8.1%
  - BMBx : normocellular BM
  - BMA flow cytometry : PNH clone detected 92.38% of neutrophil, 72.49% of monocyte, 29.52% of erythrocyte, CD55 and CD59 decreased expression -> PNH type II
  - Current medications
    - Prednisolone(5) 1 tab po bid
    - Ferrous fumarate (200) 1 tab po bid
    - Folic (5) 1 tab po od

# Past history

- Right pulmonary arteriovenous malformation
  - Hemoptysis during 1st admission
  - CXR : RML round-shaped infiltration -> no improvement after ATB
  - CT chest with CM : oval shaped soft tissue mass at basal segment of RUL
  - Lung biopsy -> patho : pulmonary infarction, presence of organized thrombosis in medium size arteries
  - CTA chest : right pulmonary AVM -> conservative treatment

# Past history

- Last admission 28/11-3/12/2018 Dx. Dengue fever with acute hemolytic crisis
  - CBC : Hct 18%, WBC 2,000 cells/mm<sup>3</sup>, platelet 150,000 cells/mm<sup>3</sup>
  - Reticulocyte count 5.2-8.7%
  - Dengue NS1Ag negative, IgM positive, IgG negative
  - Management
    - Pulse methylprednisolone x 3 days
    - LDPRC 1 U

# Personal history

- ประวัติการเดินทาง : เดินทางกลับบ้านไปที่ อำเภอศรีเทพ จังหวัดเพชรบูรณ์ ช่วง 24/12/66-4/12/67 บ้านอยู่ในเขตชนบท มีป้อหลวงสำหรับทำงาน ไปเล่นน้ำในบ่อเป็นประจำเวลากลับเพชรบูรณ์ ปฏิเสธไปเดินป่าที่อื่น/เข้าป่า
- ปฏิเสธประวัติคนในครอบครัวหรือคนใกล้ชิดมีอาการเช่นเดียวกัน
- Peri/Postnatal history : term newborn, no complication
- Nutrition : รับประทานอาหาร 2-3 มื้อต่อวัน ข้าวมื้อละ 2 หัพพี ทานเนื้อสัตว์ เครื่องใน ไข่ ทานผักและผลไม้ได้ทุกชนิด ไม่ดื่มน้ำ
- Vaccination : ไม่ทราบว่าเคยฉีดถึงอายุเท่าไหร่ เนื่องจากสมุดบันทึกหายไปนานแล้ว บิดาไม่เคยพาไปฉีดวัคซีนที่ รพ.

# Personal history

- ปัจจุบันจบชั้นมัธยานักศึกษาปีที่ 6 ไม่ได้เรียนต่อ ทำงานรับจ้างซ่อมหลังคาอยู่สัตหีบ จังหวัดชลบุรี
- สูบบุหรี่ วันละ 4-8 มวนต่อวัน นาน 5 ปี, ดื่มสุราเป็นครั้งคราว (social drinking)
- ปฏิเสธการใช้ยาและสารเสพติดอื่นๆ
- มีคู่นอนเพศหญิง 1 คน ไม่ได้ใช้ถุงยางอนามัยขณะมีเพศสัมพันธ์
- ปฏิเสธแพ้ยา/แพ้อาหาร

# Family history

- บิดา อายุ 39 ปี ไม่มีโรคประจำตัว ทำงานรับจ้าง ภูมิลำเนาจังหวัดเพชรบูรณ์
- มารดา อายุ 37 ปี ไม่มีโรคประจำตัว ภูมิลำเนาจังหวัดศรีษะเกษ
- บิดามารดาแยกทางกันหลังผู้ป่วยเกิดไม่นาน
- อาศัยอยู่กับบิดาและภรรยาใหม่ของบิดา ที่อำเภอสัตหีบ จังหวัดชลบุรี

# Physical examination

- Vital signs :

Body temperature 40.2 °c

Heart rate 118 bpm

Respiratory rate 20 breaths/min

Blood pressure 127/64 mmHg

- Measurement : height 172 cm (P50-75)

weight 50.5kg (P10-25)

BMI 17.1 kg/m<sup>2</sup>

- General appearance : look fatigue, well cooperative

- HEENT : no pale conjunctivae, anicteric sclera, no conjunctivitis, no oral ulcer, no injected pharynx and tonsil, dry lips

- Neck : no cervical lymphadenopathy, no thyroid enlargement, no mass

# Physical examination

- Respiratory : no tachypnea, no retraction, clear breath sound equal both lungs
- Cardiovascular : normal S1S2, no murmur, pulse full, capillary refill less than 2 seconds
- Gastrointestinal : soft, no tenderness, no guarding, no distension, no hepatosplenomegaly
- Back : no CVA tenderness, no tender point
- Skin : no rash, no eschar, no petechiae
- Musculoskeletal : no joint warmth or tenderness, full ROM all joints
- Neurological : E4V5M6, pupil 2 mm RTLBE, full EOM, no facial palsy, motor gr. V all, intact sensory, stiff neck negative

R1

Pertinent findings  
Problem list  
Approach

# Pertinent findings

## Positive findings

- Acute fever with dry cough
- Myalgia
- History of erythematous rash
- History of visiting rural area
- History of unsafe sex
- Underlying PNH on prednisolone

## Negative findings

- No lymphadenopathy
- No hepatosplenomegaly

# **Problem list**

**A 19-year-old Thai male with underlying of  
paroxysmal nocturnal hemoglobinuria  
presented with acute fever for 5 days**

# Differential diagnosis

## Acute fever with unspecified symptoms

- Infection
  - 1. Viral infection
  - 2. Tropical infection : dengue, leptospirosis, rickettsial
  - 3. Bacterial infection : primary bacteremia

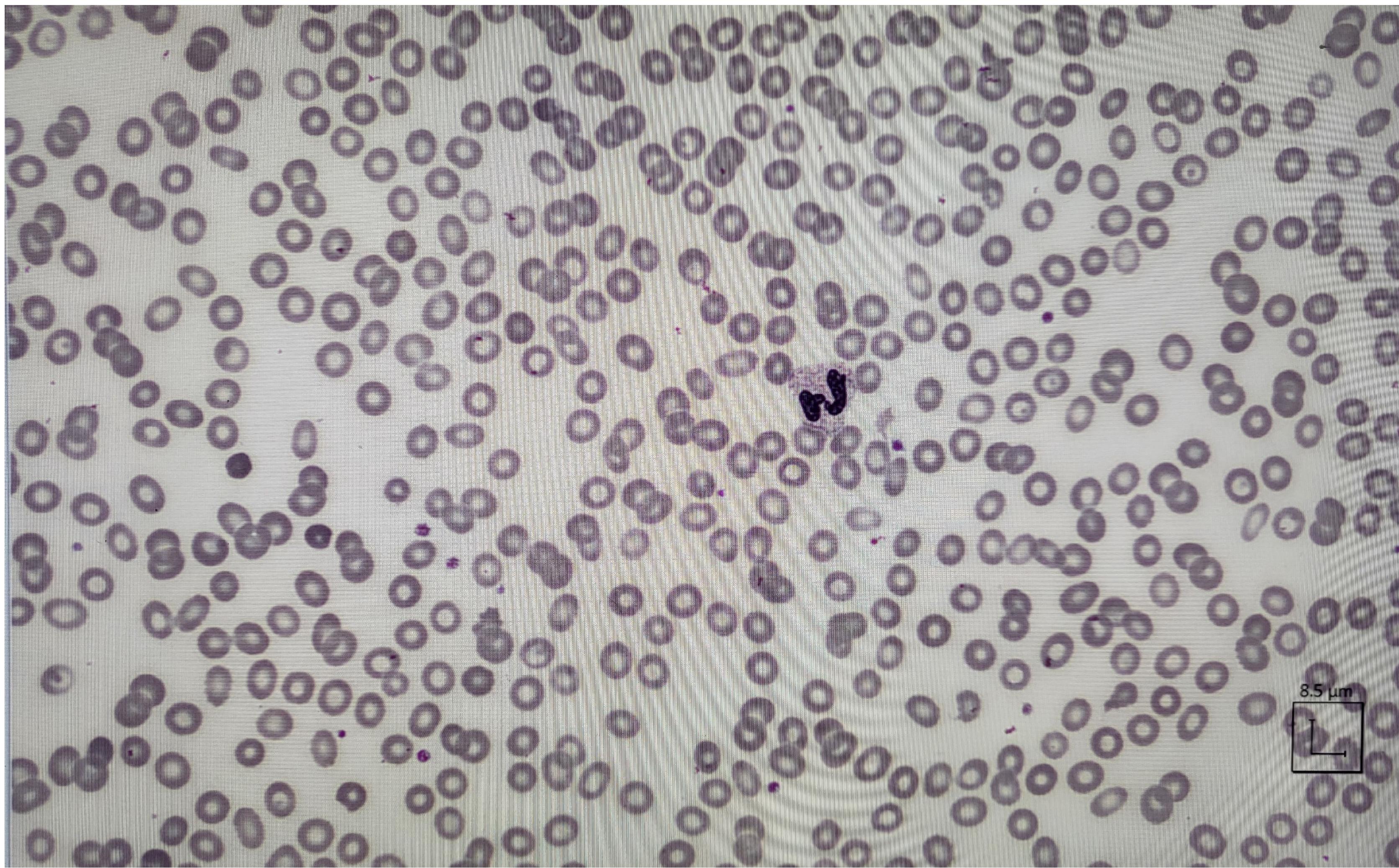
R2

## Investigations Approach

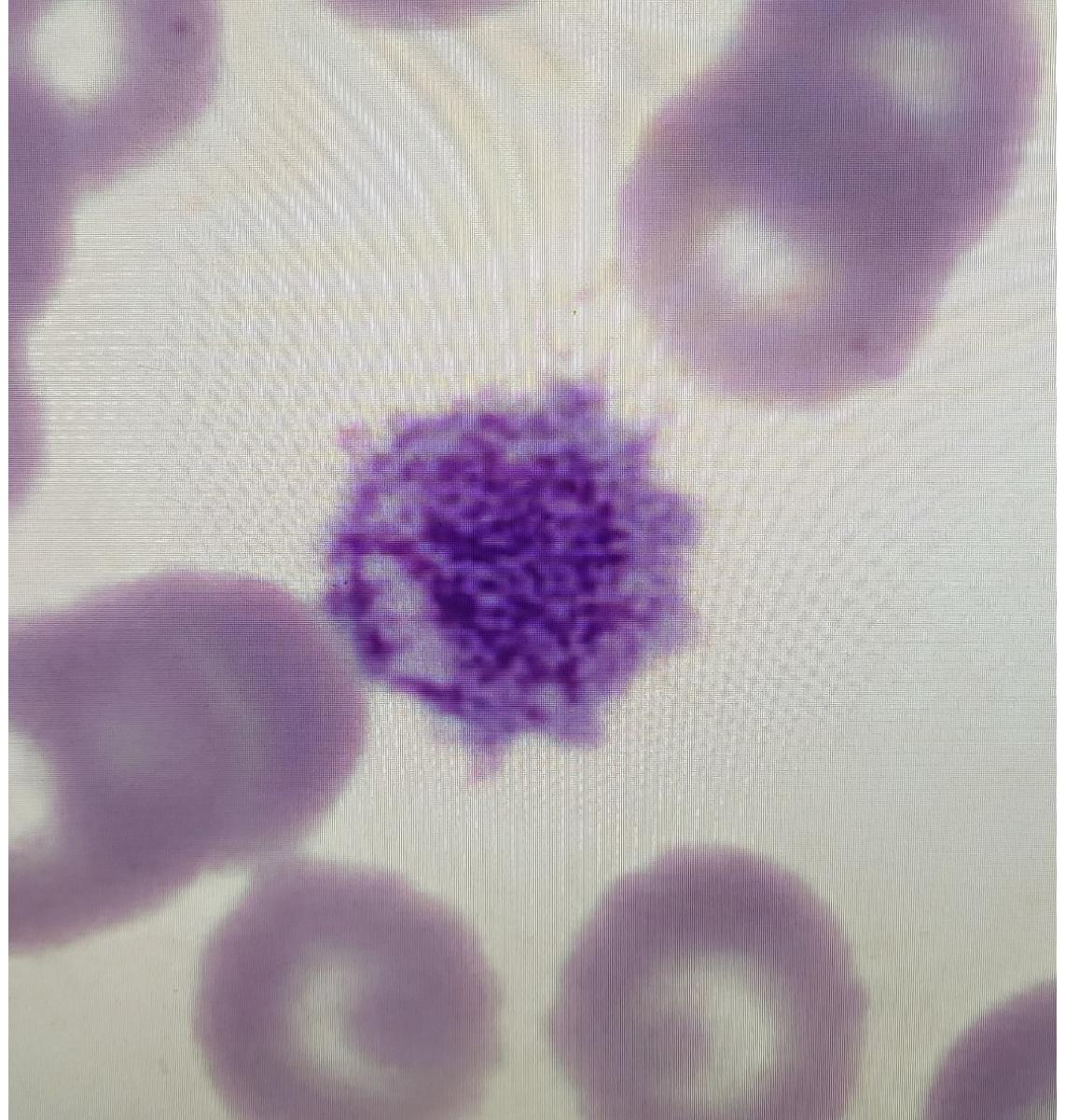
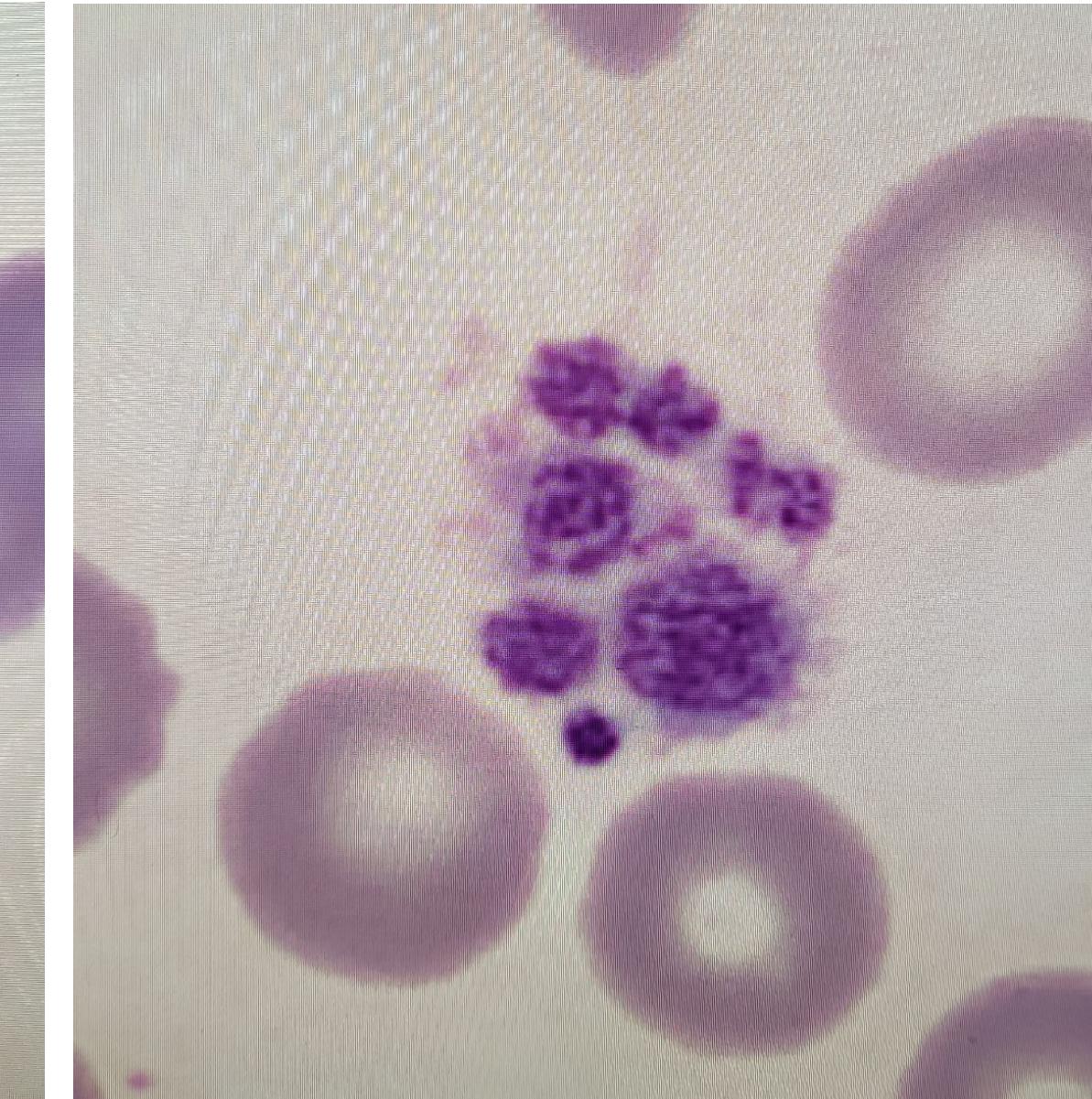
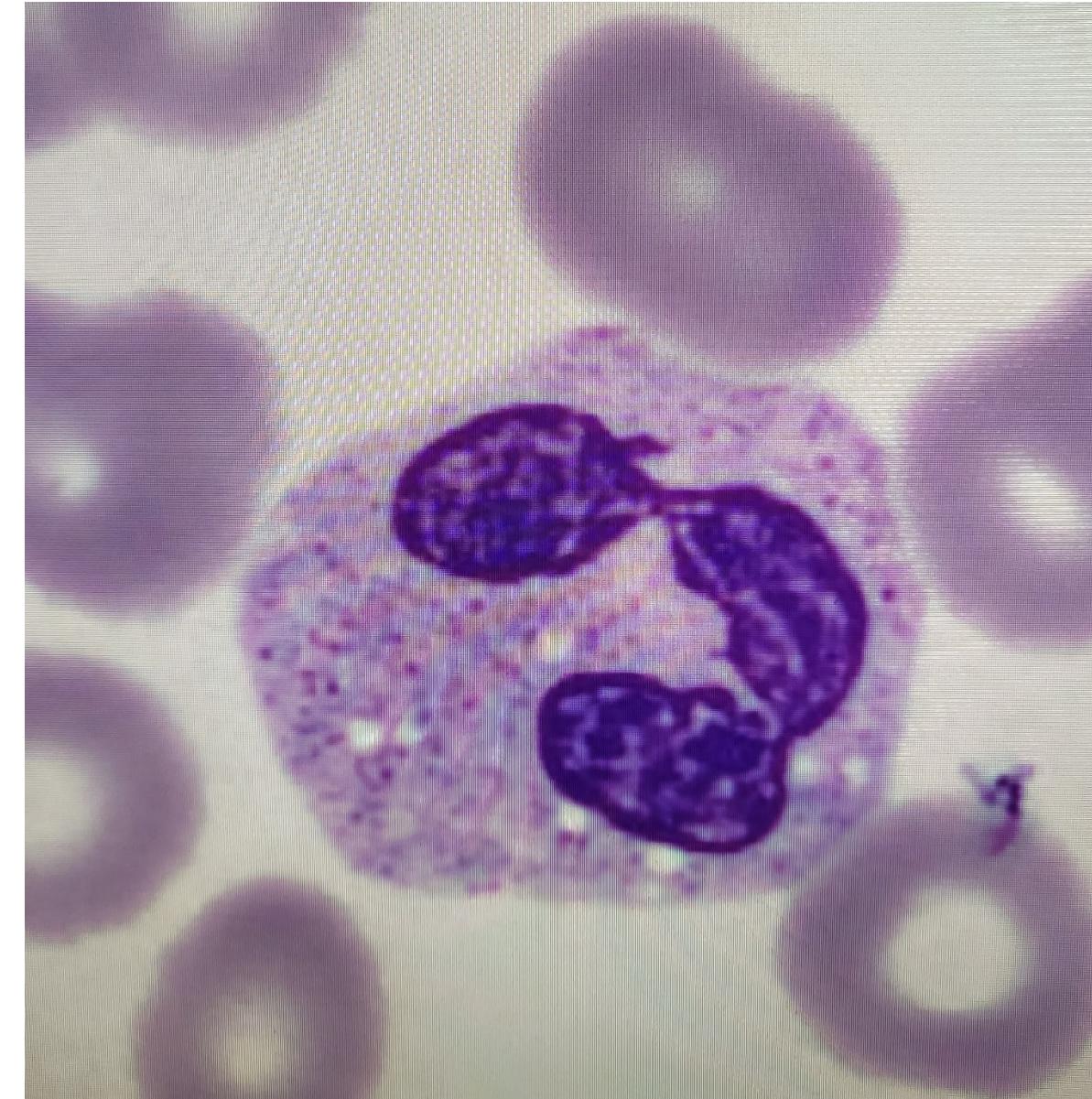
# Investigation

Lab	10/1/67	Lab	10/1/67
Hb (g/dL)	11.1	WBC (cells/mm3)	2,400
Hct (%)	32.6	PMN (%)	66
MCV (fL)	93.7	Lymphocyte (%)	26
MCH (pg)	31.9	Monocyte (%)	8
MCHC (g/dL)	34	Eosinophil (%)	0
RDW	14.4	Basophil (%)	0
Platelet (cells/mm3)	68,000	ANC (cells/mm3)	1,584

# Peripheral blood smear



# Peripheral blood smear



# Investigation

Lab	10/1/67
Reticulocyte (%)	0.5

LDH (U/L)	413
C3 (g/L)	1.36 (0.9-2.1)

C4 (g/L)	0.39 (0.1-0.4)
----------	----------------

Lab	10/1/67
PT (sec)	12.7

INR	1.06
aPTT (sec)	28.2

TT	15.1
----	------

# Investigation

Lab	10/1/67
Na (meq/L)	133.8
K (meq/L)	3.27
Cl (meq/L)	96.9
HCO <sub>3</sub> (meq/L)	26.2
BUN (mg/dL)	9.4
Creatinine (mg/dL)	0.7

Lab	10/1/67
Total protein (g/dL)	6.91
Albumin (g/dL)	3.63
Total bilirubin (mg/dL)	1.25
Direct bilirubin (mg/dL)	1.09
AST (U/L)	25
ALT (U/L)	38
ALP (U/L)	210

# Investigation

Lab	10/1/67
Dengue NS1Ag	Negative
Dengue IgM	Negative
Dengue IgG	Positive
NP swab for COVID-19	Negative
NP swab for Flu	Negative
Leptospirosis IgM	Negative
Leptospirosis IgG	Negative

Lab	10/1/67
Mycoplasma IgM	Pending
Mycoplasma IgG	Pending
Hemoculture	Pending
ESR (mm/hr)	74
CRP (mg/L)	267

# Investigation

Lab	10/1/67	Lab	10/1/67
Color	Yellow	Glucose	Normal
Transparency	Clear	Ketone	Negative
Sp. gr.	1.005	Urobilinogen	3+
pH	7	WBC	0-1
Nitrite	Negative	RBC	0-1
Protein	Negative	Epithelium	0-1

# Differential diagnosis

## Acute fever with Pancytopenia

### Infection-induced pancytopenia

- Malaria
- Sepsis with DIC
- IAHS : EBV, CMV, dengue
- Parvovirus B19, HBV, HCV
- HIV

### Infection-induced leukopenia and thrombocytopenia with Acute PNH hemolysis

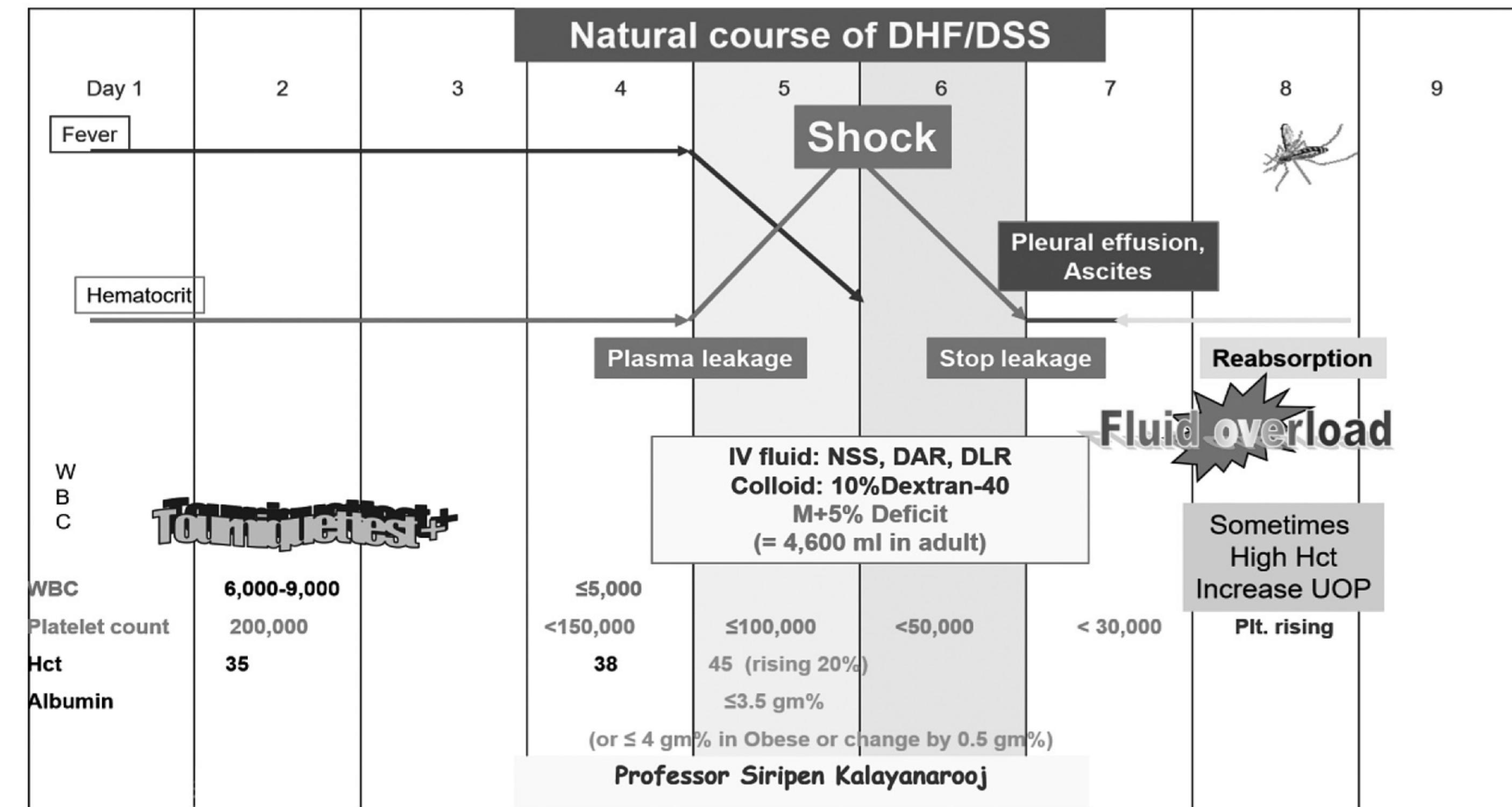
1. Viral infection
2. Tropical infection
  - Dengue
  - Leptospirosis
  - Rickettsial
3. Bacterial infection
  - Primary bacteremia

### Active PNH

- PNH with hypocellular marrow

IAHS : Infection-associated hemophagocytic syndrome

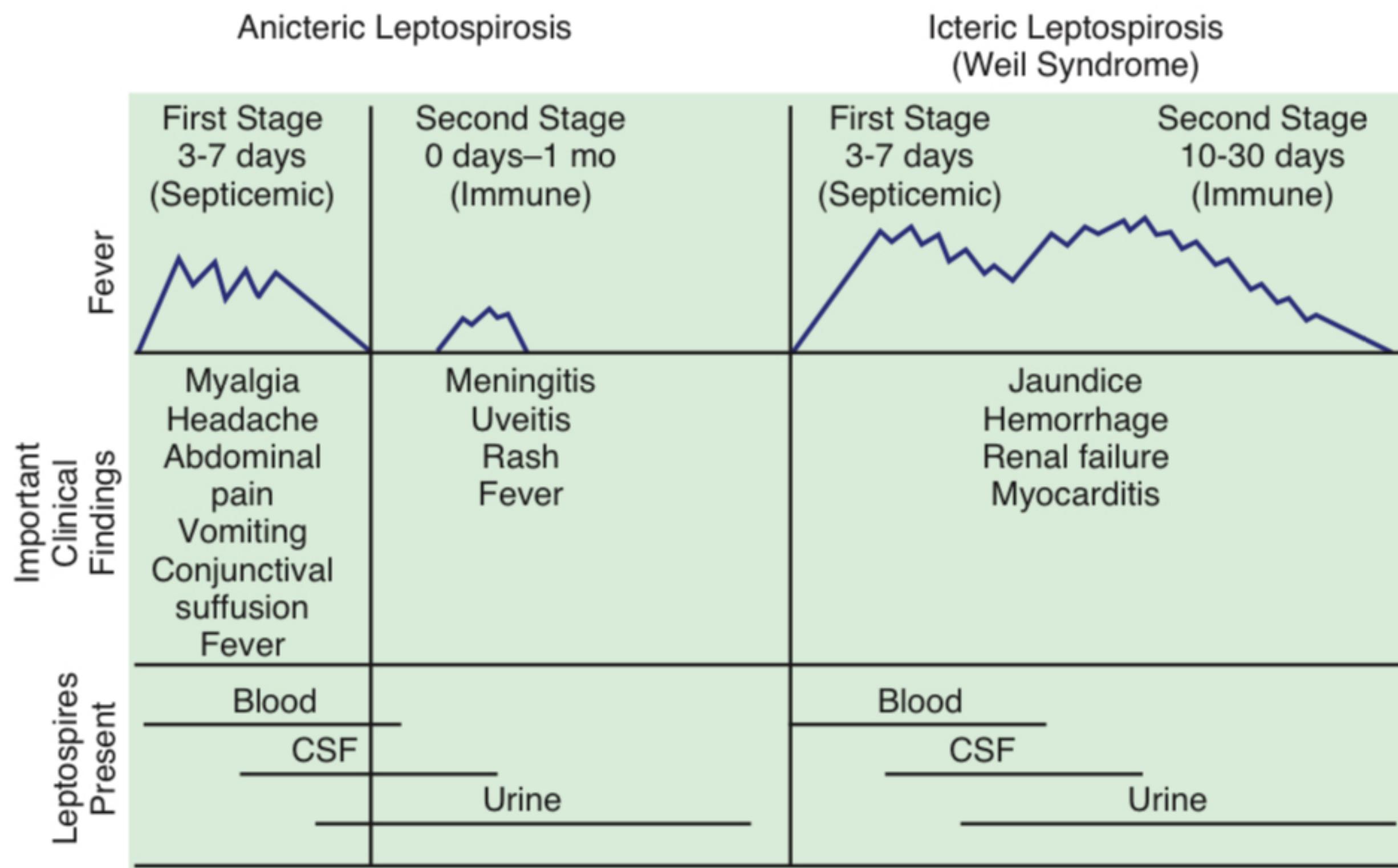
# Dengue infection



Dengue infection with decrease Hct

- Improvement of DHF (Hct at baseline + looked well)
- Bleeding (Hct below baseline or unstable)

# Leptospirosis



- Leptospira organisms : excreted in animal urine
- Incubation period : 1-2 weeks
- Biphasic : septicemic phase, immune phase
- Most of patients : asymptomatic, self-limited systemic febrile illness
- CBC
  - Thrombocytopenia, lymphopenia
  - Rare pancytopenia
- Gold standard test = **microscopic agglutination**
- Antibodies
  - Develop by day 5-7
  - Usually can be detected after day 10

# Rickettsial disease

## Scrub typhus

- *Orientia tsutsugamushi*
- Vector = chigger-mite

## Murine typhus

- *Rickettsia typhi*
- Vector = rat flea

- Incubation period : 1-2 weeks
- Clinical manifestation
  - Fever, rash, headache, myalgia
  - Respiratory symptoms
  - Eschar (30%)
  - In severe case : systemic small vessel endothelial damage
- CBC
  - Thrombocytopenia, leukopenia
  - Rare pancytopenia
- Gold standard test = **indirect fluorescent antibody (IFA) assay**
  - Antibodies peak at 4 weeks after onset
  - Confirm Dx by 4-fold rising

R3

Management

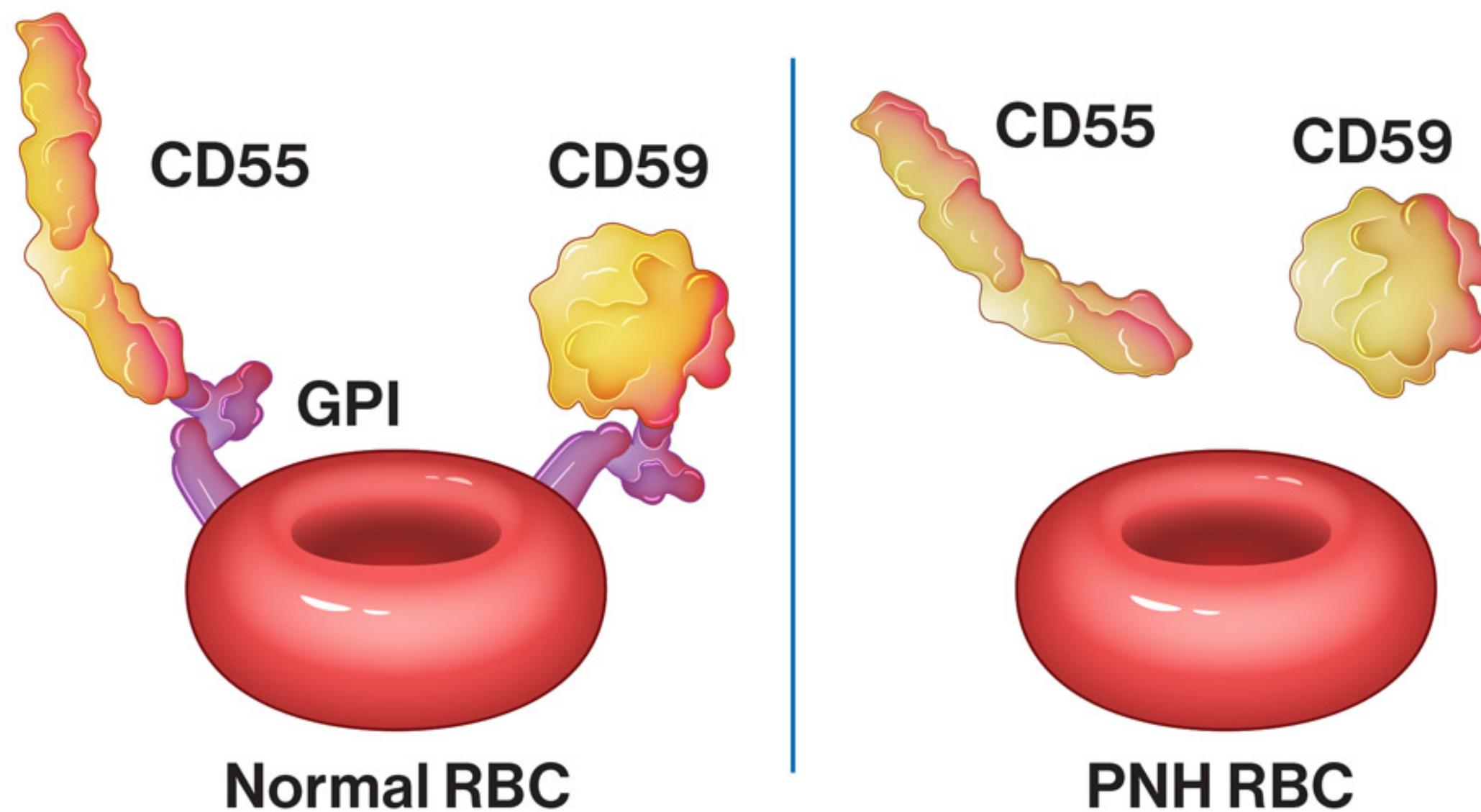
# Management

- Specific treatment
  - Ceftriaxone 2 g IV OD (for cover leptospirosis and bacteremia)
- Supportive treatment
  - IV hydration 5%DNSS rate 40 ml/hr (for suspected dengue fever)
- Monitoring
  - Record V/S, I/O q 4 hr
  - Record urine sp. gr. q 8 hr
  - Serial Hct q 8 hr
  - Bleeding precaution

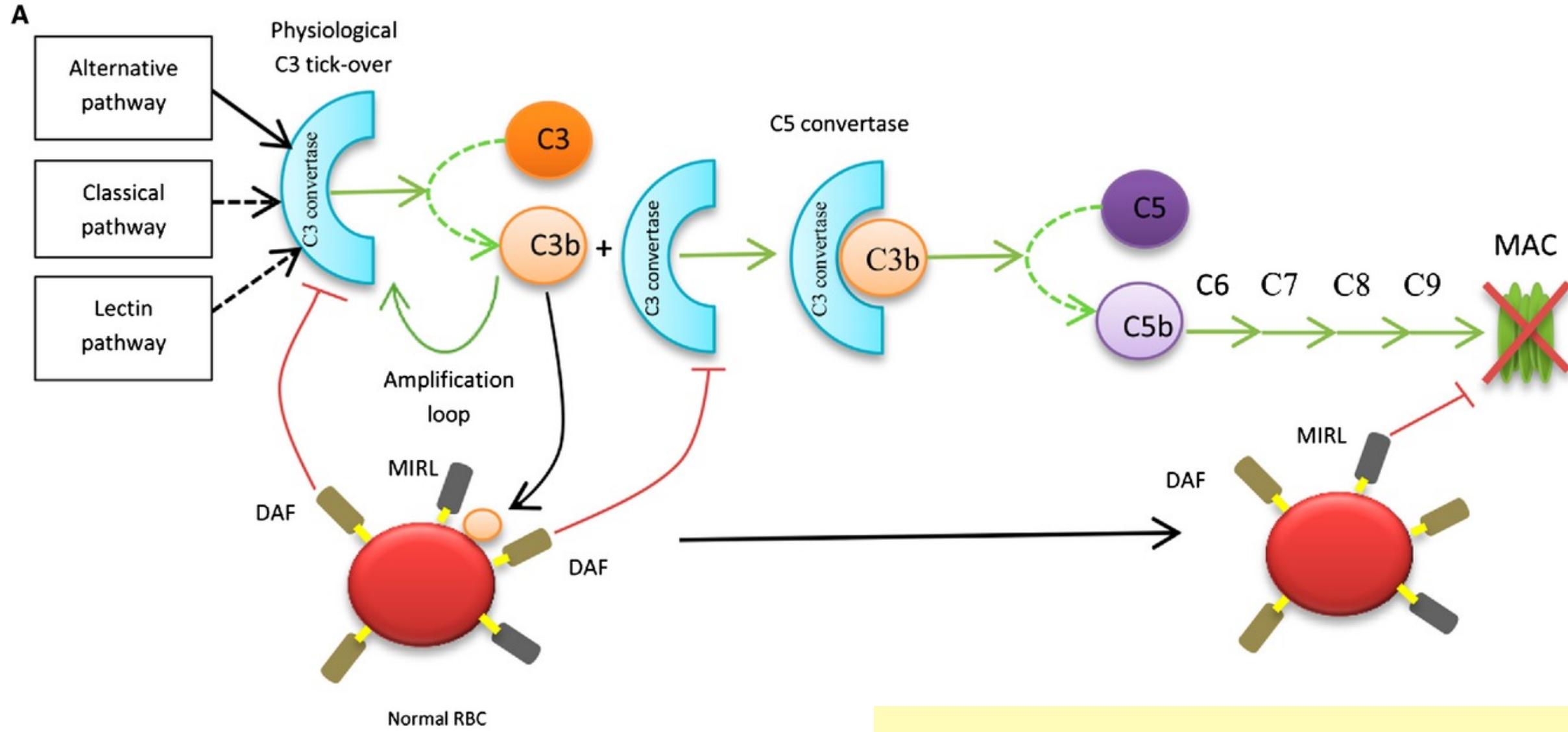
# Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

# Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

- Somatic mutation in the PIG-A gene in hematopoietic stem cells
- GPI (glycosylphosphatidylinositol) anchor proteins
  - Complement regulatory surface proteins
  - Protects the blood cells from immune system proteins
- Deficiency of GPI anchor -> increasing sensitivity to complement-induced hemolysis



- Prevalence 15.9 individuals per million worldwide
- Common age group 30-40 years old
- Very rare in children

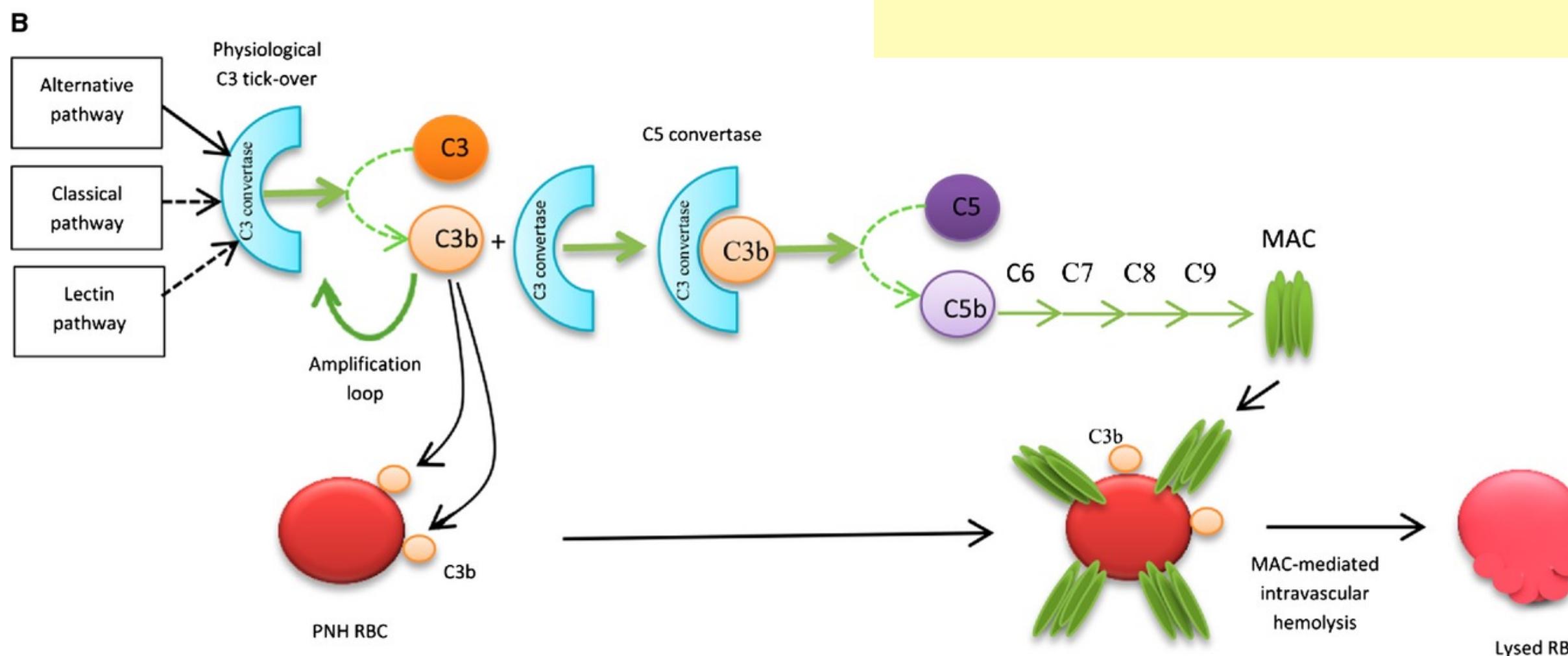


### Presence of MIRL (CD59) and DAF (CD55)

- Protected normal RBC from complement activation

Complement system activation by stress due to surgery, trauma, or other triggers for inflammation

Acute ontop chronic hemolysis



### MIRL (CD59) and DAF (CD55) deficiency

- RBC sensitive to complement attack then hemolysis

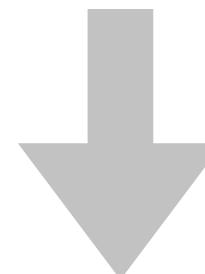
MAC : membrane attack complex, DAF : decay-accelerating factor

# Clinical manifestations

## 3 main clinical features of PNH

### Hemolysis

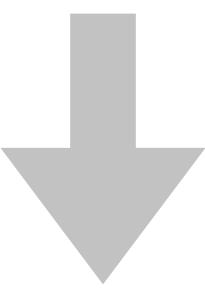
- Deposition of complement factors on RBC due to CD55, CD59 deficiency



- Intravascular hemolysis (more frequent at night)
- Hemoglobinuria
- Non-typical hemolysis

### Hypocellular marrow

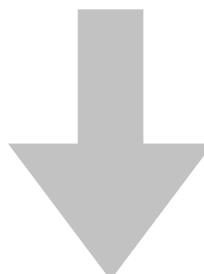
- Suppression of normal stem cells by PNH cells



- Macrocytosis
- Pancytopenia
- MDS
- Aplastic anemia

### Venous thrombosis

- Increased procoagulant activity of the platelets due to complement deposition
- Impaired fibrinolysis due to lack of urokinase plasminogen activator



- Portal/hepatic/splenic vein
- SVC/IVC
- Peripheral vein

# Clinical manifestations

## Classic form

- Chronic intravascular hemolytic anemia
- Hemoglobinuria (mostly in morning due to pH and osmolarity change)
- Worsening of hemolysis during infection

## PNH associated with aplastic anemia

- Express only small PNH clone (<10%)
- Hemolysis with two or three cytopenia
- Bone marrow failure = dominant clinical feature

## Subclinical PNH

- PNH clone <1%
- No hemolysis
- PNH clone in up to 60% in AA, 20% in MDS

# Management

## HSCT

- Only curative treatment
- fully matched family donor = treatment of choice

## Eculizumab

- Humanized monoclonal antibody
- Block complement activation at C5
- Reduces hemolysis and thromboembolism

## Immunosuppressive therapy

- CSA & Anti-TG : improvement in AA but not in hemolysis
- Prednisone : reduce hemolysis

## G-CSF

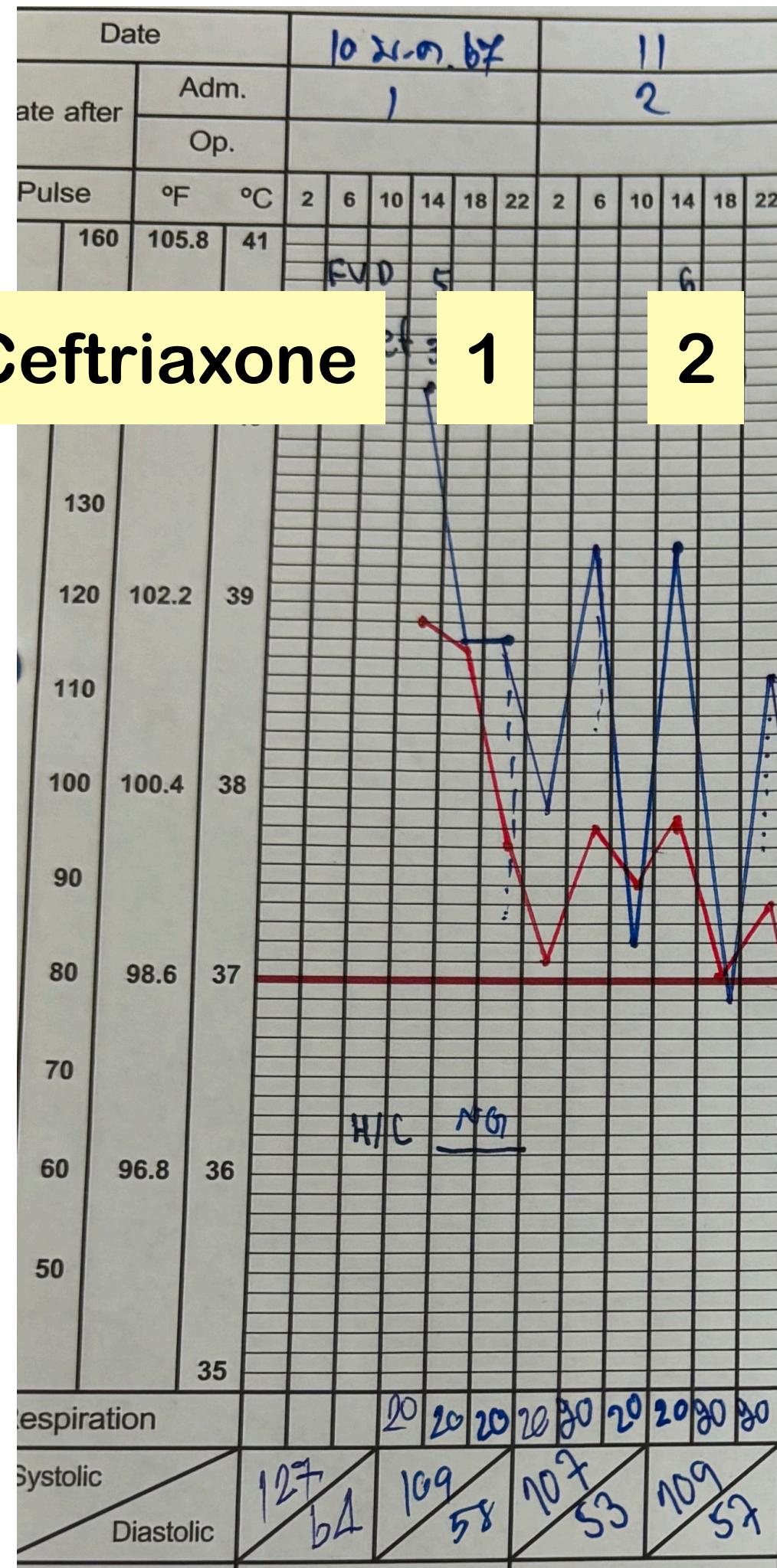
- Use in the setting of a clinically significant neutropenia

# Management

## Supportive therapy

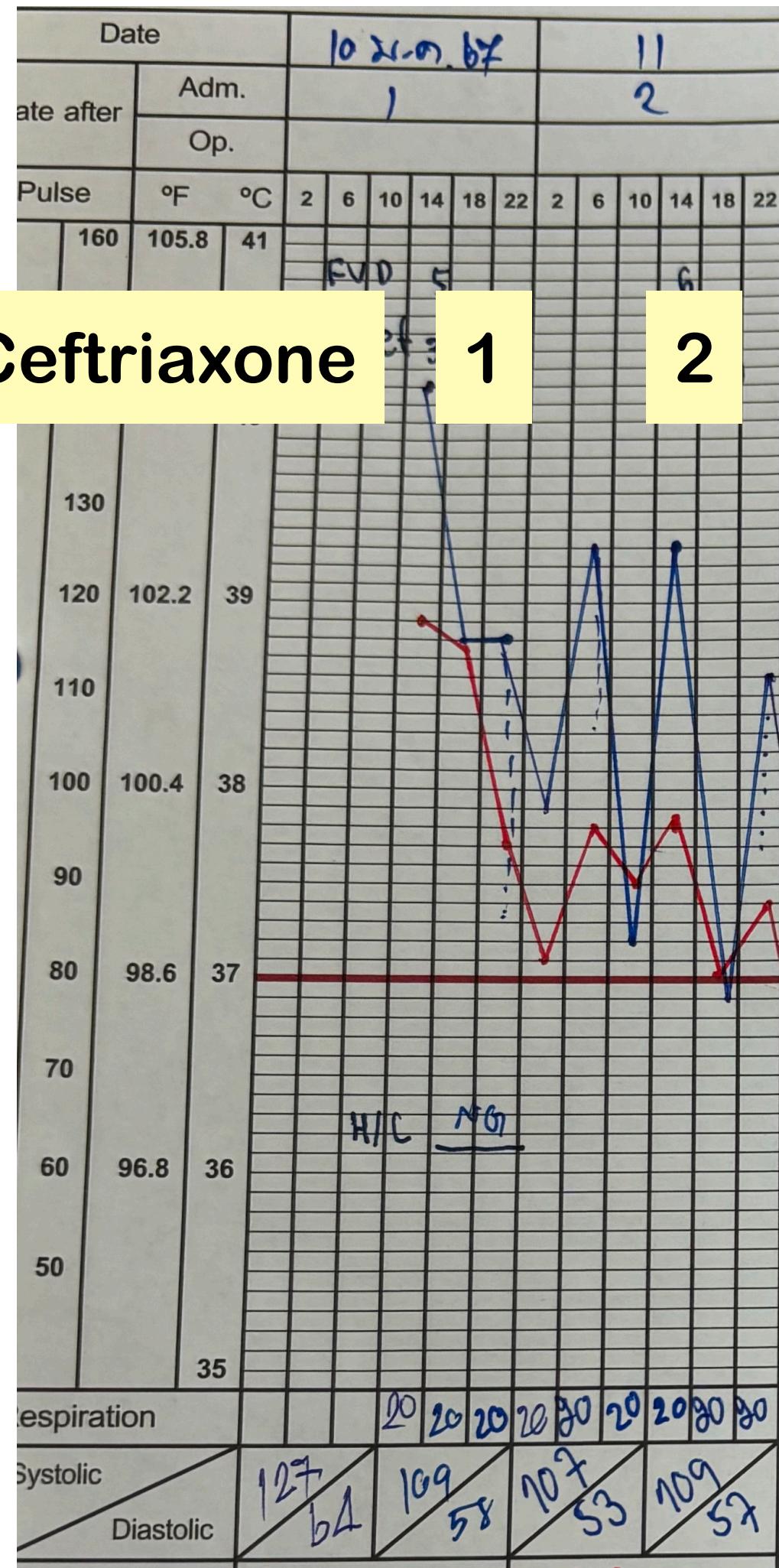
- Long-term anticoagulant therapy
  - Warfarin or low-molecular-weight heparin
  - Indicated for patients with venous thrombosis
- Iron and folate supplements
  - Chronic hemoglobinuria accompanied by iron loss
  - Chronic hemolysis with increased erythroid marrow activity requiring additional folate
- Sildenafil
  - May be effective in treating dysphagia and intestinal spasm and impotence, which are the consequence of decreased nitric oxide secondary to consumption by plasma-free hemoglobin
- Red blood cell transfusion
  - As needed for symptomatic anemic patients

# Day 2 : 11/1/67



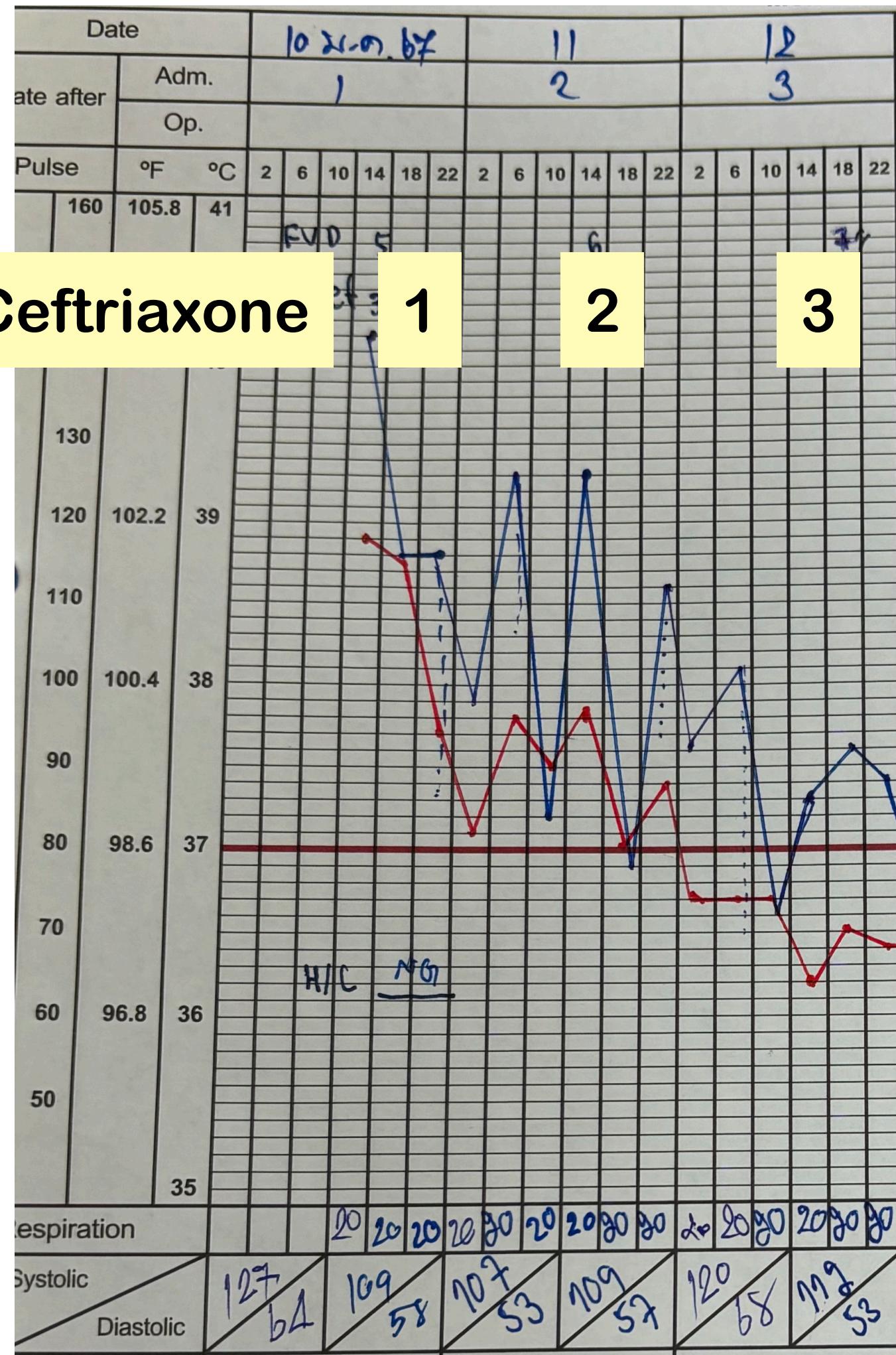
- ยังมีไข้ ปวดเมื่อยตัว เริ่มปวดน่องทั้ง 2 ข้าง ปวดมากขึ้นเวลาเดิน ปัสสาวะสีเหลืองใส กินได้น้อยพอเดิม ไม่มีผื่นขึ้นหรือคันตามตัว
- Serial Hct 32-34%, urine sp.gr. 1.010-1.026, I/O 724/400
- V/S : BT 39.2 C, RR 20/min, HR 88 bpm, BP 107/58 mmHg
- GA : less fatigue, active
- HEENT : no dry lips, icteric sclera, no pale conjunctiva
- RS : clear breath sound both lung, no retraction
- CVS : normal S1S2, no murmur, pulse full
- Abdomen : soft, not tender, no hepatosplenomegaly
- Skin : no rash, no muscle pain, no joint tenderness

# Day 2 : 11/1/67



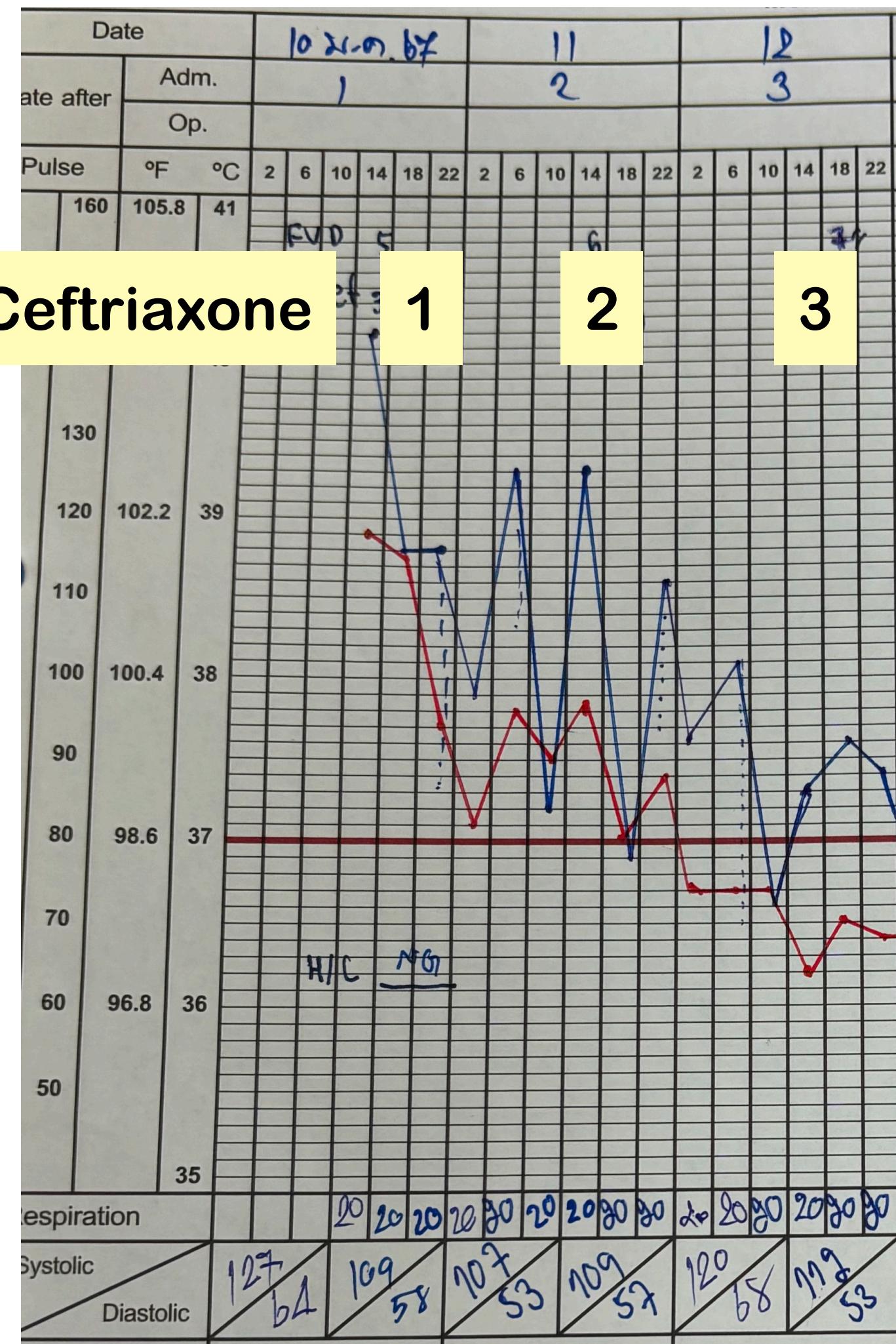
Lab	10/1/67	11/1/67
Hb (g/dL)	11.1	8.9
Hct (%)	32.6	25.8
WBC (cells/mm3)	2,400	1,700
PMN (%)	66	68
ANC (cells/mm3)	1,584	1,156
Lymphocyte (%)	26	25
Monocyte (%)	8	6
Platelet (cells/mm3)	68,000	75,000
Reticulocyte (%)	0.5	0.2
Albumin (g/dL)	3.63	2.7
TB (mg/dL)	1.25	0.55
DB (mg/dL)	1.09	0.50
AST (U/L)	25	44
ALT (U/L)	38	41
ALP (U/L)	210	181

# Day 3 : 12/1/67



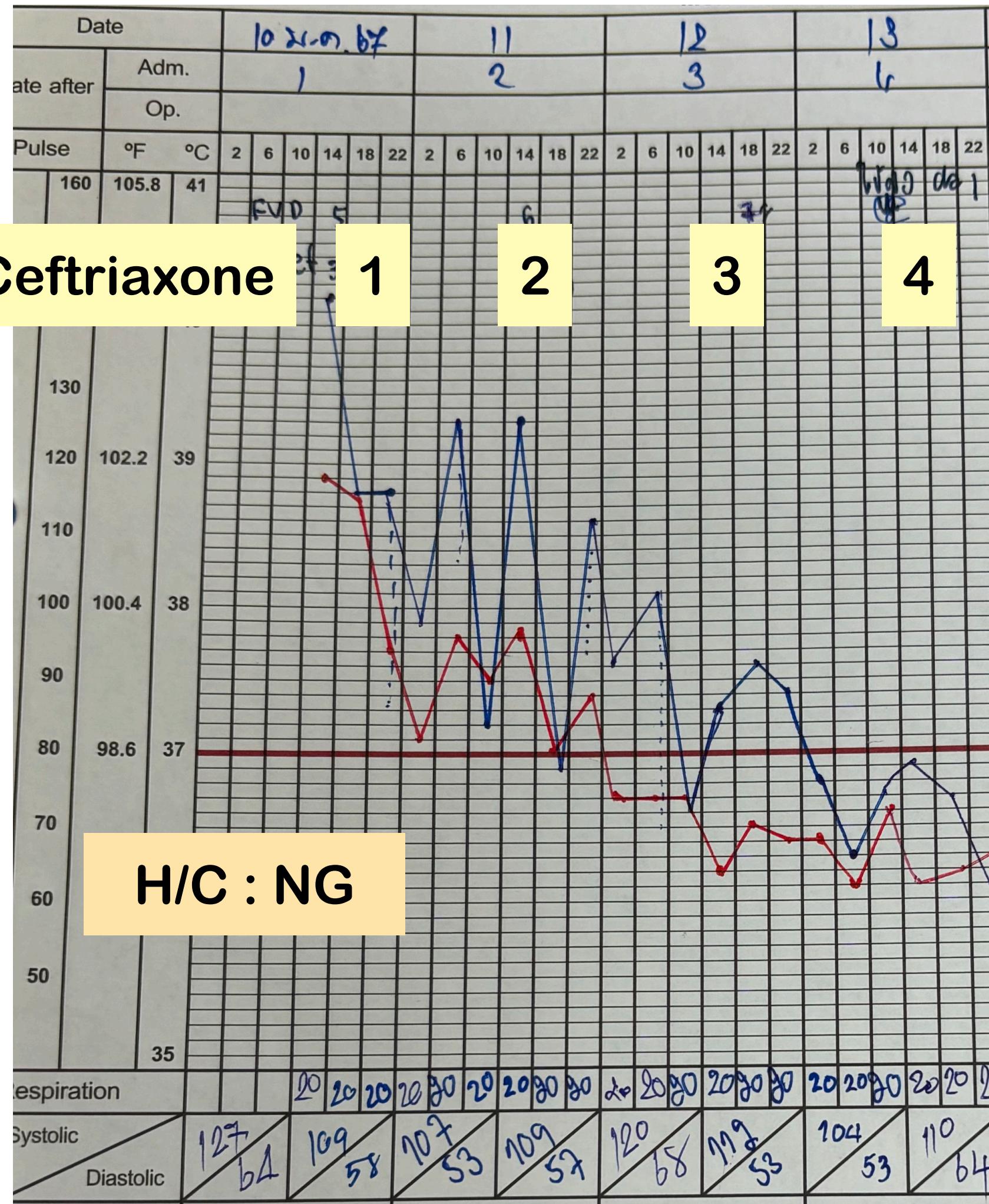
- ยังมีไข้ 38 แต่แนวโน้มดูลง ปวดเมื่อยตัว ปวดน่องพอเดิม เดินได้ดีขึ้น ปัสสาวะลีบ จำกัด ริมกินได้มากขึ้น ไม่มีผื่นขึ้นหรือคันตามตัว
- V/S : BT 38 C, RR 20/min, HR 82 bpm, BP 109/57 mmHg
- GA : well, active
- HEENT : no dry lips, **icteric sclera**, no pale conjunctiva
- RS : clear breath sound both lung, no retraction
- CVS : normal S1S2, no murmur, pulse full
- Abdomen : soft, not tender, no hepatosplenomegaly
- Skin : no rash, no muscle pain, no joint tenderness

# Day 3 : 12/1/67



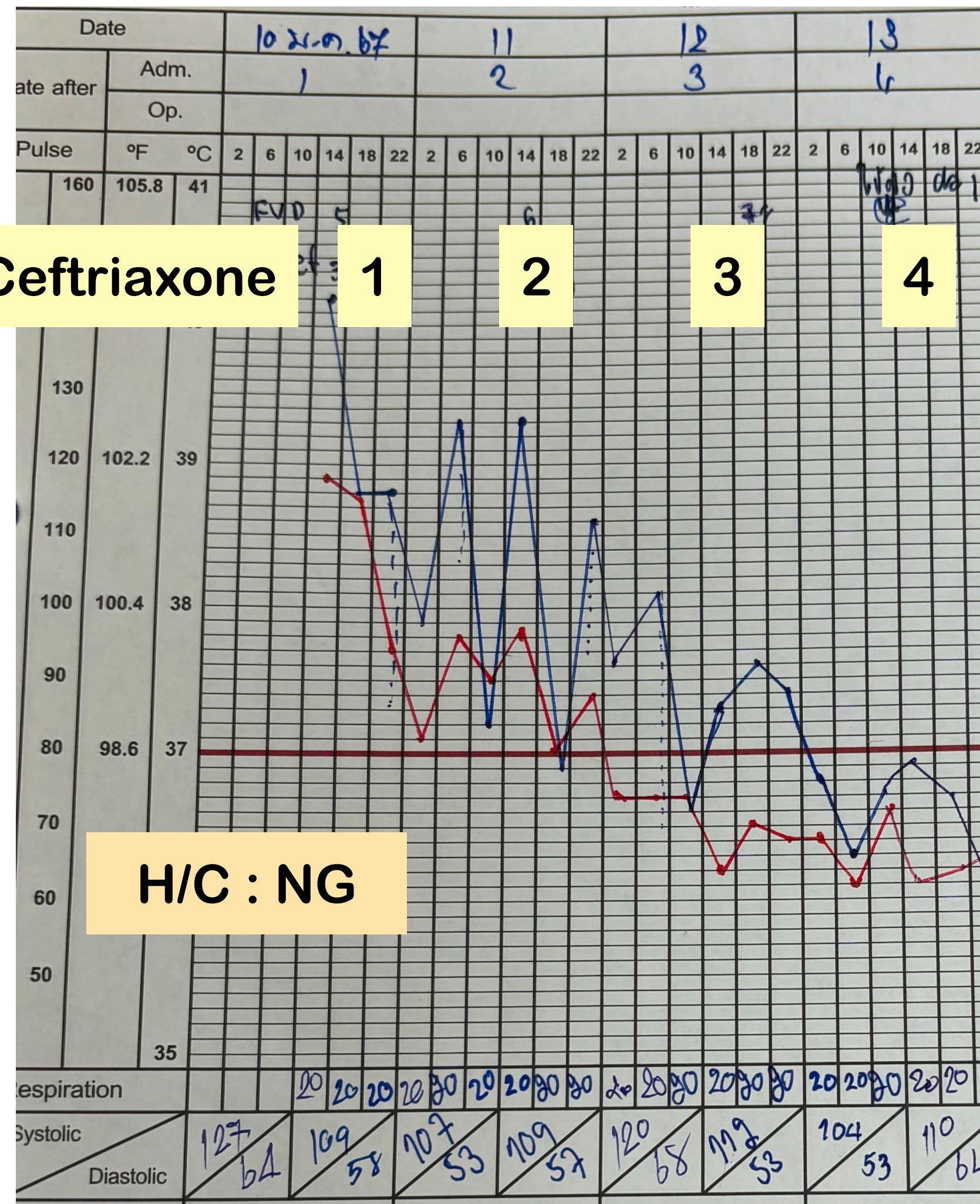
Lab	10/1/67	11/1/67	12/1/67
Hb (g/dL)	11.1	8.9	9.5
Hct (%)	32.6	25.8	26.9
WBC (cells/mm3)	2,400	1,700	3,100
PMN (%)	66	68	49
ANC (cells/mm3)	1,584	1,156	1,029
Lymphocyte (%)	26	25	44
Monocyte (%)	8	6	4
Platelet (cells/mm3)	68,000	75,000	67,000
Reticulocyte (%)	0.5	0.2	-
Albumin (g/dL)	3.63	2.7	2.88
TB (mg/dL)	1.25	0.55	-
DB (mg/dL)	1.09	0.50	-
AST (U/L)	25	44	-
ALT (U/L)	38	41	-
ALP (U/L)	210	181	-
LDH (U/L)	413	-	433

# Day 4 : 13/1/67



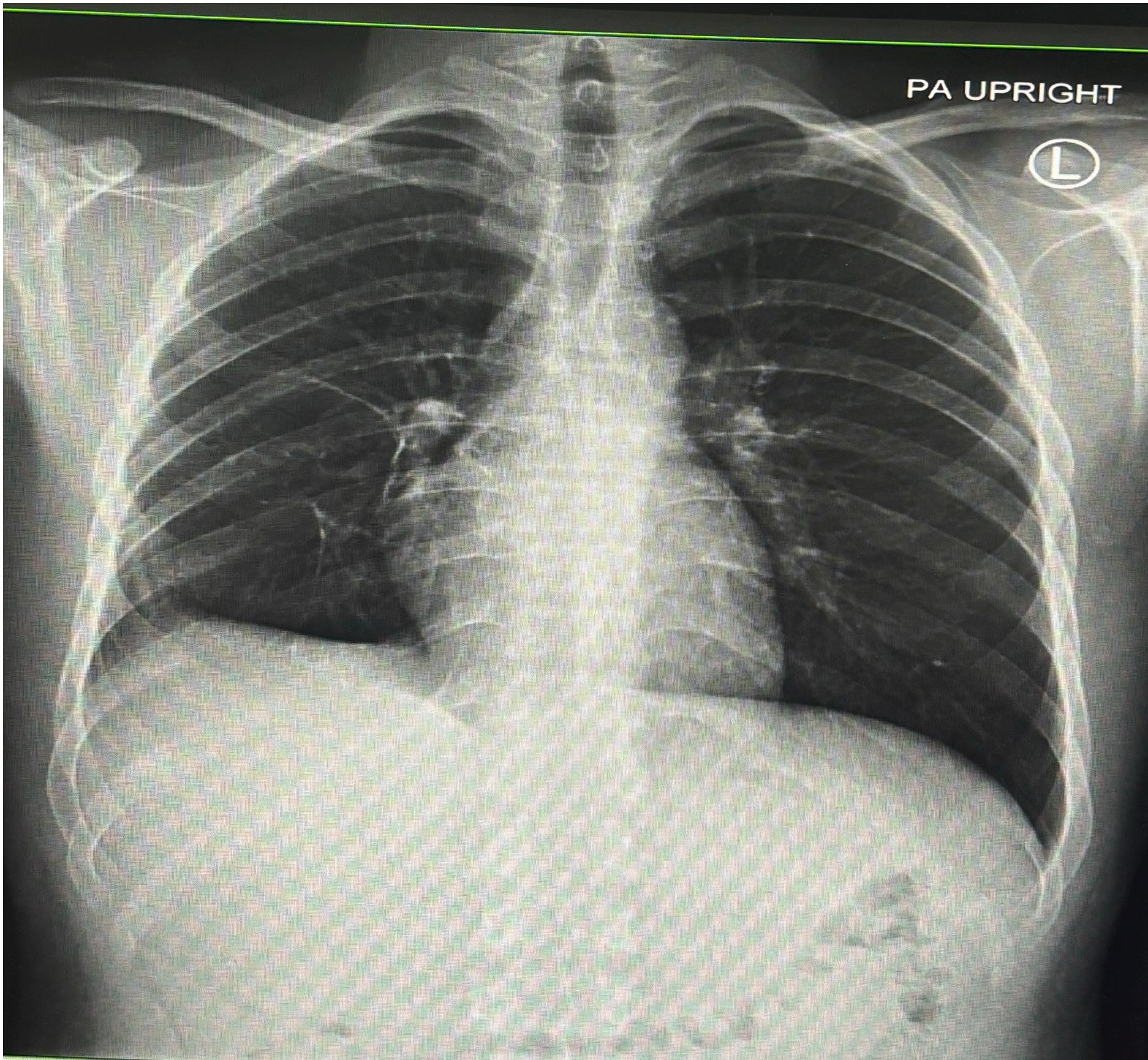
- ไม่มีไข้ ไม่ค่อยปวดน่องแล้ว กินได้ปกติ ไม่คื่นไส้ ไม่ปวดท้อง ปัสสาวะเหลืองใส กลับมาไอเล็กน้อย ไม่หอบเหนื่อย ไม่มีไอปนเลือด
- V/S : V/S BT 36.8 C, RR 20/min, HR 72bpm, BP 104/53mmHg
- GA : well, active
- HEENT : no dry lips, no pale conjunctiva
- RS : clear breath sound both lung, no retraction
- CVS : normal S1S2, no murmur, pulse full
- Abdomen : soft, not tender, no hepatosplenomegaly
- Skin : no rash, no muscle pain, no joint tenderness

# Day 4 : 13/1/67

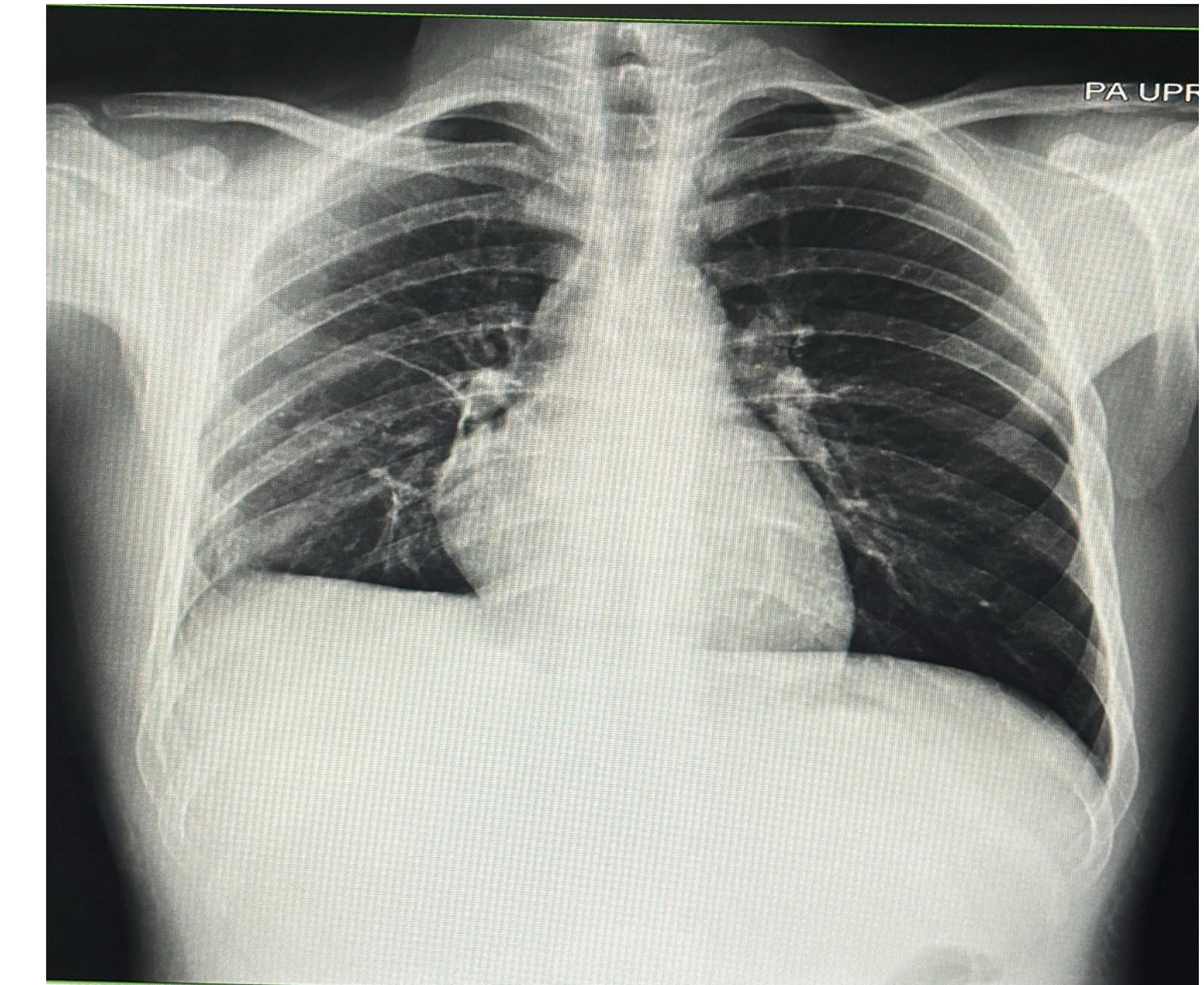


Lab	10/1/67	11/1/67	12/1/67	13/1/67
Hb (g/dL)	11.1	8.9	9.5	10.4
Hct (%)	32.6	25.8	26.9	29.6
WBC (cells/mm3)	2,400	1,700	3,100	2,500
PMN (%)	66	68	49	26
ANC (cells/mm3)	1,584	1,156	1,029	650
Lymphocyte (%)	26	25	44	64
Monocyte (%)	8	6	4	3
Platelet (cells/	68,000	75,000	67,000	88,000
Reticulocyte (%)	0.5	0.2	-	-
Albumin (g/dL)	3.63	2.7	2.88	3.35
TB (mg/dL)	1.25	0.55	-	0.38
DB (mg/dL)	1.09	0.50	-	0.32
AST (U/L)	25	44	-	404
ALT (U/L)	38	41	-	434
ALP (U/L)	210	181	-	384
LDH (U/L)	413	-	433	428

# CXR



13/11/66



13/1/67

# Role for Bone marrow biopsy ??

Lab	10/1/67	11/1/67	12/1/67	13/1/67
Hb (g/dL)	11.1	8.9	9.5	10.4
Hct (%)	32.6	25.8	26.9	29.6
WBC (cells/mm <sup>3</sup> )	2,400	1,700	3,100	2,500
PMN (%)	66	68	49	26
ANC (cells/mm <sup>3</sup> )	1,584	1,156	1,029	650
Lymphocyte (%)	26	25	44	64
Monocyte (%)	8	6	4	3
Platelet (cells/mm <sup>3</sup> )	68,000	75,000	67,000	88,000
Reticulocyte (%)	0.5	0.2	-	-

Aplastic anemia : cytopenia > 2/3

- Hemoglobin (Hb) < 10 g/dL
- ANC <  $1.5 \times 10^9/L$
- Platelet count <  $50 \times 10^9/L$

# Take Home Message

- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is a rare acquired-hematologic disease in children.
- The three main clinical features of PNH are hemolysis, hypocellular marrow and thrombosis.
- There 3 clinical forms of PNH
  1. Classical PNH : Chronic intravascular hemolytic anemia with hemoglobinuria
  2. PNH associated with aplastic anemia : hemolysis with bone marrow failure
  3. Subclinical PNH : no hemolysis, associate with AA or MDS
- Treatment of PNH includes HSCT, eculizumab, immunosuppressive therapy, and G-CSF but only curative treatment for PNH is HSCT.
- Infection should always be exclude in PNH patient presented with acute fever because it can aggravate PNH hemolytic crisis.
- History taking and serial physical examination are important things to identify cause of fever even no specific symptoms and sign at 1st visit.

# THANK YOU