"Mysterious Cause of Gastric and Colonic Submucosal Hemorrhage"

รภัส พิทยานนท์
รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร

สาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

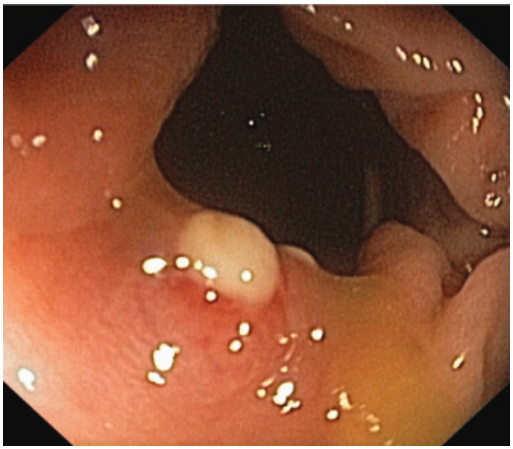
ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 57 ปี
ไม่ได้ประกอบอาชีพ ภูมิลำเนา สมุทรปราการ ศาสนาอิสลาม

อาการสำคัญ

ปวดท้องมากขึ้น 2 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน

10 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการปวดจุกท้องบริเวณลิ้นปี่และปวดบีบๆ รอบสะดือ ไม่ร้าวไปที่ใด ไม่สัมพันธ์กับมื้ออาหาร มักเป็นเวลากลางคืนหลังจากนอนหลับไปแล้ว หรือตื่นนอนตอนเช้า เวลาถูกอากาศเย็น หรือเวลาอาบน้ำเย็น คลื่นไส้ ไม่อาเจียน มีท้องผูกสลับท้องเสีย เป็นๆ หายๆ ไม่มีมูกเลือดปน น้ำหนักลดจาก 95 กก.เป็น 89 กก. ใน 2 เดือน เบื่ออาหาร มารพ. ได้รับการตรวจ EGD พบ subepithelial hemorrhge at gastric fundus, rapid urease test ได้ผลบวก ได้รับการรักษา *Helicobacter pylori* ด้วย standard triple therapy ได้ทำ colonoscopy พบ healed ulcer at sigmoid colon with pustule on top, scar retraction (**รูปที่ 1**) ผลชิ้นเนื้อพบเป็น organizing ulcer with increased



รูปที่ 1 Colonoscopy แสดง healed–ulcer with pustule on top ที่ sigmoid colon

eosinophils หลังกินยา อาการดีขึ้นเล็กน้อยแต่ไม่หายสนิท

7 เดือนก่อน มีอาการบวมที่หนังตา หน้า ขาบวมกดบุ๋มทั้งสองข้าง ได้รับการตรวจและวินิจฉัยว่าเป็น nephrotic-nephritis syndrome สงสัย membranoproliferative glomerulonephritis หรือ diabetic nephropathy แต่ผู้ป่วยปฏิเสธการทำ kidney biopsy

4 เดือนก่อน มีอาเจียนเป็นเศษอาหารสีดำ ไม่มีถ่ายดำ ตรวจร่างกายพบว่าซีด nasogastric lavage ได้ coffee ground content ตรวจเพิ่มเติมพบ Hct 19.9%, Cr 1.85 mg/dL, albumin 1.6 g/dL, globulin 4.3 g/dL ทำ EGD พบ edematous mucosa with subepithelial hemorrhage and clearly-demarcated 2 x 6 cm healing ulcer (**รูปที่ 2**) ผลชิ้นเนื้อพบเป็น chronic active gastritis

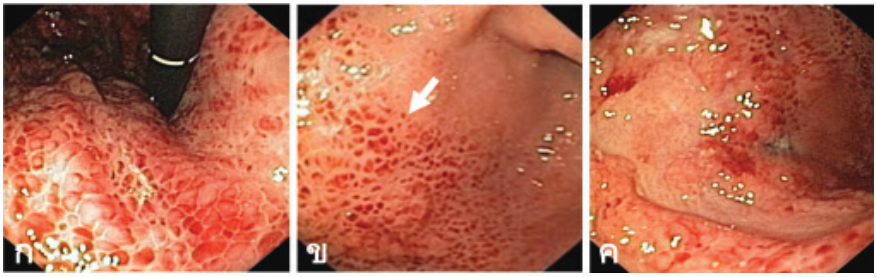
2 เดือนก่อน ไปต่างประเทศ จึงไม่ได้มาตรวจติดตาม

8 วันก่อน ยังปวดท้องอยู่ลักษณะเดิม ถ่ายเป็นเลือดสดประมาณ 10 มล.ปนกับอุจจาระสีดำเป็นก้อน หลังถ่ายอาการปวดท้องดีขึ้น ไม่มีอาการวิงเวียนศีรษะ ไม่ได้มาพบแพทย์

2 ชั่วโมงก่อน ปวดท้องมากจนต้องตื่นขึ้น ไปห้องน้ำถ่ายเป็นเลือดสดปนอุจจาระสีดำแยกกัน หลังถ่ายยังปวดท้องอยู่ อาเจียนเป็นเศษอาหาร 4-5 ครั้ง ญาติจึงพาส่งโรงพยาบาล

ใน 12 เดือนที่ผ่านมา น้ำหนักลด 33 กก. จาก 95 กก. เป็น 62 กก.

ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเป็น type 2 DM วินิจฉัยมา 8 ปี HbA1C 6.1% ขณะนี้



รูปที่ 2 **ก.** และ **ข.** EGD แสดง edematous mucosa with subepithelial hemorrhage ที่มี clear demarcation line (ลูกศร) **ค.** แผลขนาด 2 x 6 ซม. ที่ gastric body

รักษาโดยคุมอาหาร, hypertension และ dyslipidemia วินิจฉัยมา 3 ปี, obesity ปกติน้ำหนัก 93-95 กก. BMI เดิม 37.1 กก./ม^2

ยาที่ได้อยู่ในปัจจุบัน: furosemide 20 มก./วัน, enalapril 20 มก./วัน, ferrous sulfate และ folic acid

ตรวจร่างกาย

Vital signs:	BT 38°C, RR 20 /min, PR 102 /min full, BP 140/80 mm Hg
BW 62 kg, HT 160 cm	BMI 24.2 kg/m^2
General appearance:	An elderly Thai woman, looked chronically ill
Skin:	No skin lesion
HEENT:	Mildly pale, no icteric sclerae, no oral thrush, no oral hairy leukoplakia
CVS:	Normal
RS:	Normal
Abdomen:	No distention, normoactive bowel sound, soft, mild tender at epigastrium
	Liver and spleen not palpable, no shifting dullness, bimanual palpation negative

Rectal exam:	Hematochezia, external hemorrhoid, no thrombosed / bleeding, no rectal shelf, no mass
Extremities:	No clubbing of fingers, genu varus, crepitus both knees
NS:	Intact
LN:	No lymphadenopathy

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC:	Hb 10.3 g/dL, Hct 34% (MCV 64 fL, RDW 17%), WBC 7,390/mm^3 (N 52%, L 40%), platelets 169,000 /mm^3

BUN 32 mg/dL, creatinine 2.55 mg/dL

PT 9.9 sec. (9.5-12.5), INR 0.9, PTT 33.5 sec. (28-32)

Sodium 139, potassium 3.4, chloride 109, HCO_3 23 mmol/L

LFT:	TB 0.16 mg/dL, DB 0.04 mg/dL, AST 27 U/L, ALT 12 U/L, ALP 100 U/L, albumin 2.1 g/dL, globulin 5 g/dL
UA:	Sp.gr 1.015, protein 3+, glucose 1+, WBC 2-3/HPF, RBC 30-50/HPF, no RBC cast, squamous epithelium 3-5/HPF

Problem list

1. Intermittent intestinal colic with recurrent GI bleeding
2. Nephrotic-nephritis syndrome
3. Hyperglobulinemia

การอภิปราย

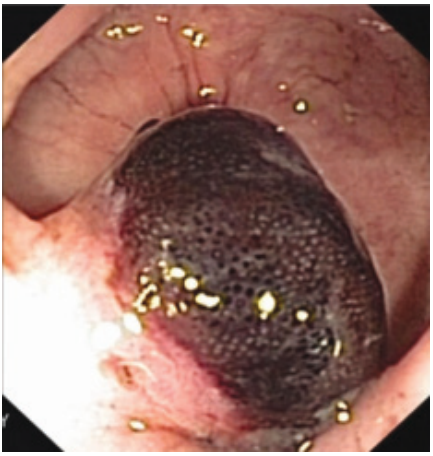
ผู้ป่วยรายนี้มีปัญหาปวดท้องเรื้อรังมานาน โดยตำแหน่งการปวด อยู่ที่ลิ้นปี่และรอบสะดือ ซึ่งลักษณะการปวดรอบสะดือเป็นแบบ intestinal colic บ่งบอกว่าความผิดปกติอยู่ที่ foregut และ midgut โดยที่สาเหตุน่าจะเป็นจากกระเพาะอาหารลงมาถึงลำไส้เล็กมากที่สุด นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีปัญหาท้องเสียและเลือดออกทางเดินอาหารร่วมด้วย

ซึ่งบ่งบอกถึง mucosal involvement ดังนั้นพยาธิสภาพของความผิดปกตินี้น่าจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดปัญหาทั้งที่ mucosa และ muscular layer ซึ่งอาจเป็นจาก vascular supply ผิดปกติ หรือมีแผลที่เกิดที่เยื่อบุลำไส้เองก็ได้ แต่ในรายนี้ ได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารและพบความผิดปกติในกระเพาะอาหาร ซึ่งมีลักษณะเป็น clear demarcation line ของเยื่อบุกระเพาะอาหารที่ปกติ ซึ่งบ่งบอกถึง vascular supply ผิดปกติ

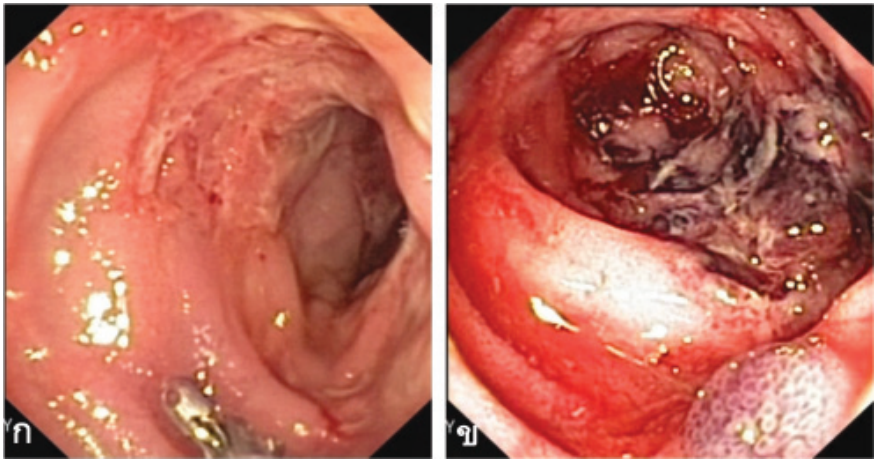
ในระหว่างการตรวจติดตามผู้ป่วยมีปัญหาทางโรคไตโดยมีความผิดปกติเป็นแบบ glomerular disease ร่วมกับอาการปวดท้องไม่หายไป น่าจะอธิบายได้จากเส้นเลือดที่มาเลี้ยงที่ไตผิดปกติด้วย

เป็นที่น่าสังเกตุว่าอาการปวดท้องมักเป็นตอนกลางคืนหรือช่วงที่อาการเย็น ทำให้นึกถึง cryoglobulinemia เป็นอันดับแรก ส่วนโรคอื่นๆ ที่นึกถึงคือ SLE เพราะผู้ป่วยเป็นผู้หญิง ถึงแม้อายุค่อนข้างมากและไม่มีอาการอื่นที่บ่งบอกถึง autoimmune disease แต่โรคที่จะพบความผิดปกติ ที่เส้นเลือดหลายๆ ตำแหน่งก็ยังมีโอกาสเป็นจาก SLE ได้ นอกจากนี้อาจเป็นจาก small to medium vasculitis อื่นๆ เช่น Behcet disease, polyarteritis nodosa, Churg-Strauss syndrome (CSS), Henoch-Schonlein purpura (HSP) และ Wegener granulomatosis โดยในขณะนี้ยังไม่พบหลักฐานอื่นๆ ที่บ่งชี้โรคเหล่านี้ และ Wegener granulomatosis ไม่ค่อยพบอาการทางทางเดินอาหาร อย่างไรก็ตามคงต้องนึกถึง amyloidosis ด้วย เนื่องจากสามารถเกิดความผิดปกติที่เส้นเลือดได้ และมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สนับสนุนว่าอาจจะเกิดจาก amyloidosis ที่มีสาเหตุจาก multiple myeloma คือระดับโกลบูลินที่สูงมาก แต่การตรวจที่ผ่านมายังไม่สามารถบอกสาเหตุของความผิดปกติที่เกิดขึ้นได้

ครั้งนี้ผู้ป่วยมาด้วยอาการปวดท้องมากขึ้น โดยมี lower GI bleeding ร่วมด้วย จึงได้รับการส่องกล้องทางลำไส้ใหญ่ใหม่เพื่อหาความผิดปกติและตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา โดยพบ submucosal hematoma in colon and terminal ileum, well demarcated-multiple shallow ulcers with some exudative discharge on top at terminal ileum (**รูปที่ 3** และ **4**) ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพบ acute organizing ulcer with deposition of eosinophilic material ทำให้นึกถึง amyloidosis หรือภาวะ fibrosis โดย trichrome stain แสดงถึง fibrotic change แต่ย้อม congo red ไม่ได้ผลบวก จึง



รูปที่ 3 Colonoscopy revealed submucosal hematoma in colon



รูปที่ 4 **ก.** Colonoscopy revealed well demarcated–multiple shallow ulcers with some exudative discharge on top **ข.** Multiple submucosal hematoma at terminal ileum

ได้ปรึกษาอายุรแพทย์โรคไตเพื่อทำการตรวจ kidney biopsy พบผลทางพยาธิวิทยาเป็น focal segmenal glomerulosclerosis with cresents and positive congo red staining in the mesangium and vascular wall, consistent with amyloidosis

ผู้ป่วยได้รับการตรวจไขกระดูกพบว่า มี mature plasma cell ร้อยละ 16-20 และตรวจ serum protein electrophoresis (SPEP) พบ monoclonal gammopathy,

M-spike presented ตรวจ urine immunoelectrophoresis พบ IgG, IgM, kappa/Lambda: thin band, not found IgA จึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น **systemic (AL) amyloidosis secondary to multiple myeloma (MM)**

Systemic AL amyloidosis with GI involvement

ภาวะ systemic AL (amyloid light chain) amyloidosis หรือ primary amyloidosis เป็น amyloidosis ชนิดที่พบมากที่สุด แสดงอาการในระบบทางเดินอาหารมากที่สุด[1,2] มีสาเหตุจากความผิดปกติในเซลล์ต้นกำเนิดของพลาสมาเซลล์หรือบีลิมโฟไซต์[2,3] ซึ่งพบว่าร้อยละ 15 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้รับการวินิจฉัยเป็น MM[4] และในกรณีที่ความผิดปกติเกิดจากพลาสมาเซลล์จะสามารถตรวจพบ circulating light-chain protein ที่เรียกว่า Bence-Jones protein ได้ด้วย[3]

ผู้ป่วย systemic AL amyloidosis มักมีอาการแสดงแตกต่างกันไปตามอวัยวะที่ amyloid light chain ไปสะสมอยู่ โดยอาการที่พบมักเป็นหลายๆระบบร่วมกัน เช่น 1) ระบบไต มักมาด้วย proteinuria และการทำงานของไตลดลง 2) ระบบหัวใจ มีอาการของ restrictive cardiomyopathy, ภาวะหัวใจล้มเหลวหรือเต้นผิดจังหวะ 3) ระบบผิวหนัง อาจพบ plethora ที่รอบดวงตาหรืออาจมีอาการของ carpal tunnel syndrome 4) ระบบข้อ มีอาการปวดตามข้อ 5) ระบบประสาทส่วนปลาย มาด้วยอาการ peripheral neuropathy เป็นต้น[2,3]

สำหรับอาการแสดงในระบบทางเดินอาหาร สามารถพบได้ตลอดทางเดินอาหารตั้งแต่ในช่องปาก จนถึงเรคตัม รวมทั้งตับและม้าม โดยมีอาการแสดงดังใน **ตารางที่ 1** ถึงแม้จะพบได้บ่อย แต่มักวินิจฉัยได้ยาก เนื่องจากอาการแสดงที่ไม่เฉพาะเจาะจง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น multiple myeloma มาก่อน[1,2,5]

อาการเลือดออกในทางเดินอาหารในผู้ป่วย systemic AL amyloidosis ที่เกิดจาก MM ถือว่าเป็นอาการนำที่พบได้น้อยมาก เพราะปกติผู้ป่วยจะมีอาการของระบบอื่นๆก่อนที่จะมีปัญหาเลือดออกทางเดินอาหาร[5] ผู้ป่วยอาจพบความผิดปกติจากการส่องกล้องได้โดยที่ยังไม่มีอาการผิดปกติใดๆ โดยที่ความผิดปกติดังกล่าวไม่มีลักษณะที่เฉพาะเจาะจงกับ amyloidosis เช่นกันจึงทำให้ยากในการวินิจฉัยโรค ถ้าไม่ได้ทำการส่งชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา[6]

ตารางที่ 1 อาการแสดงในระบบทางเดินอาหารของ systemic AL amyloidosis[1,2,5]

อวัยวะ	ลักษณะความผิดปกติที่พบ	ร้อยละ
ช่องปาก	ลิ้นโต (macroglossia)	10–20
	ผื่น papules, vesicles, bullous lesion หรือแผล (ulcer)	อาจพบได้
	ปากแห้ง (xerostomia จาก submandibular gland involvement)	อาจพบได้
	Swelling of the floor of the mouth	อาจพบได้
	Hardening of the soft tissues in the perioral region	อาจพบได้
	Loss of facial expression	อาจพบได้
	อ้าปากลำบาก (difficulty in opening the mouth)	อาจพบได้
หลอดอาหาร	กลืนลำบาก (จาก motility disorder คือ atonic esophagus)	22
	แสบร้อนอก แน่นหน้าอก (จาก low LES pressure)	
	ถ่ายเป็นเลือด (varices จากสาร amyloid สะสมในตับ)	พบได้น้อยมาก
กระเพาะอาหาร	คลื่นไส้ อาเจียน อิ่มเร็ว (จาก gastroparesis)	
	เลือดออกทางเดินอาหาร (จาก Dieulafoy's, submucosal hematoma or gastric ulcer)	12 (มีอาการร้อยละ 1)
	Gastric outlet obstruction (จาก submucosal tumor, polyp, plasmacytoma or thickened gastric folds)	
ลำไส้เล็ก	เลือดออก (จาก amyloid infiltrate, ischemia หรือ infarction)	25–45
	ท้องเสีย (จาก small bowel bacterial overgrowth, malabsorption)	13
	Steatorrhea (จาก bile salt malabsorption, dysmotility)	<5
	ลำไส้กลืนกัน ลำไส้ทะลุ หรือ pseudo-obstruction	อาจพบได้
ลำไส้ใหญ่	Motility disorder (ท้องผูก ท้องเสีย กลั้นอุจจาระไม่ได้)	-
	Pseudo-obstruction (จากสาร amyloid สะสมในชั้นกล้ามเนื้อ)	-
	เลือดออกจากเรคตัม, submucosal hemorrhage, volvulus, ลำไส้ขาดเลือด หรือลำไส้ทะลุ	-
ตับ, ม้าม	ตับโต	57–83
	ม้ามโต	15–31
	ดีซ่าน	5
	Portal hypertension / sign of chronic liver disease	พบได้น้อยมาก
	Cholestasis	พบได้น้อยมาก

ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารในผู้ป่วย systemic AL amyloidosis ที่เกิดจาก MM เกิดได้จากหลายกลไก ได้แก่[6]

1. ภาวะลำไส้ขาดเลือด จากการสะสมของสาร amyloid ในผนังของลำไส้ หรือสะสมในผนังของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้

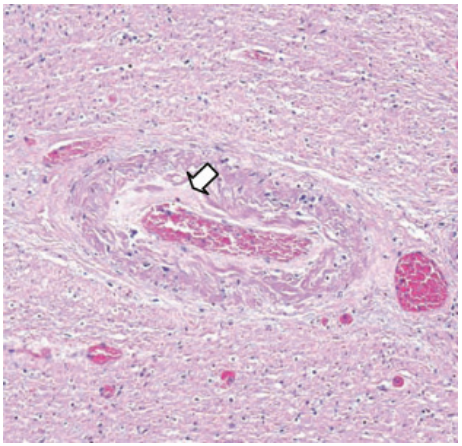
2. แผล ที่เกิดจากการสะสมของสาร amyloid

3. เส้นเลือดเปราะ (vascular fragility) จากสาร amyloid ไปสะสมในผนังของเส้นเลือดในชั้น submucosa ของลำไส้ ทำให้เกิด submucosal hematoma เมื่อแตกออกจึงเกิดเลือดออกทางเดินอาหารในที่สุด (ลักษณะเหมือนกับ**รูปที่ 3**)

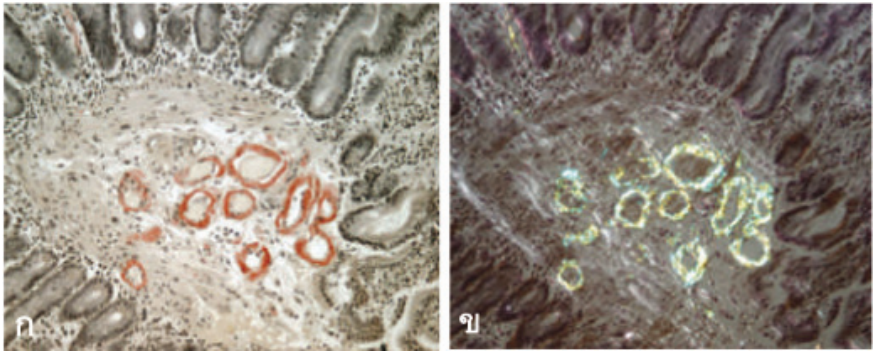
4. ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดบกพร่อง จาก amyloid fibrils ไปจับกับ factor X และถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดอย่างรวดเร็ว[7]

สำหรับผู้ป่วยที่นำเสนอข้างต้น กลไกการเกิดเลือดออกทางเดินอาหารน่าจะเกิดจากกลไกที่ 3 เป็นกลไกหลัก เนื่องจากลักษณะอาการที่มาโรงพยาบาลที่มีเลือดออกมากเป็นช่วงๆ และเห็น submucosal hematoma จากการทำ colonoscopy

การวินิจฉัยภาวะนี้ทำได้โดยการตัดชิ้นเนื้อในบริเวณที่สงสัยส่งตรวจทางพยาธิวิทยา จะพบ amorphous amyloid deposition in blood vessels and/or submucosal layer (**รูปที่ 5**) เมื่อนำมาย้อม Congo red จะเห็นสีชมพูชัดขึ้น (**รูปที่ 6 ก**)[1] และถ้านำไปดูผ่านกล้อง polarized light จะเห็นลักษณะที่เป็น pathognomonic ของ amyloidosis คือ apple



รูปที่ 5 Amorphous eosinophilic material within the media (amyloid, arrow) in vessel wall[1]



รูปที่ 6 **ก.** Congo red staining of amyloid deposits in submucosal vessels[2] **ข.** Under polarized light, apple green birefringence[2]

green birefringence (**รูปที่ 6 ข**)[2]

การรักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของเลือดที่ออกและอวัยวะที่สาร amyloid ไปสะสม โดยถ้าเลือดออกมาก การส่องกล้องทางเดินอาหารมักไม่สามารถหาตำแหน่งที่เลือดออกได้ แนะนำให้ทำ intra-operative enteroscopy เพื่อหาตำแหน่งที่เลือดออก และทำการผ่าตัดลำไส้ในตำแหน่งนั้นออก[6] และผู้ป่วยต้องได้รับยาเคมีบำบัดต่อเพื่อลดปริมาณของ paraprotein และพลาสมาเซลล์ ยาเคมีบำบัดที่ให้มีหลายชนิดซึ่งอาจเลือกใช้เพียงตัวเดียว เช่น melphalan หรือ dexamethasone หรือสูตรยาหลายตัว เช่น pulse melphalan with prednisolone, velcade with dexamethaxone หรือ thalidomide with dexamethasone เป็นต้น ทั้งนี้ขึ้นกับสภาพของผู้ป่วย นอกจากนี้ในปัจจุบันยังสามารถทำการปลูกถ่ายไขกระดูก (stem cell transplantation, SCT) ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดเพื่อรักษา MM with amyloidosis ได้ ซึ่งผลการรักษาค่อนข้างดี คืออัตราการรอดชีพที่ 1 ปี ประมาณร้อยละ 60-70[8]

ในผู้ป่วยรายนี้ ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง การรักษาจึงเน้นที่รักษาโรคที่เป็นสาเหตุเป็นหลัก ซึ่งปกติจะให้ยาเคมีโดยเลือกสูตรที่ไม่มีผลต่อการทำ SCT แต่เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีข้อห้ามของการทำ SCT คือ มีภาวะไตวาย (มีค่า creatinine >1.7 มก./ดล.[9]) และร่วมกับอาการเด่นของผู้ป่วยคือ amyloid deposition ดังนั้นยาเคมีที่ผู้ป่วยรายนี้ได้คือ melphalan