

An interesting etiology of pain and fever in chronic pancreatitis with pancreatic head lesion

กาญจนา พรหมนิมวรกิจ, ศิริบุรณ อัทศรัณย์*, **, บัญชา โอวาทผารมร**

*สาขาวิชาโรคทางเดินอาหารและตับ ภาควิชาอายุรศาสตร์

**สถาบันโรคระบบทางเดินอาหารและตับ นันทนา-เกรียงไกร โชติวัฒน์พะพันธุ์

คณะแพทยศาสตร์ ร.พ. สงขลานครินทร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 50 ปี อาชีพ รับราชการตำรวจ ภูมิลำเนา จ. สงขลา

CC: ปวดท้องมากขึ้น 5 ชม.ก่อนมาโรงพยาบาล

PI: 9 เดือน PTA ปวดท้องใต้ลิ้นปี่ เมื่อนอนตะแคงข้าง งอเข่า หรือนั่งจะปวดน้อยลง อาการปวดไม่ร้าวไปที่ใด ลักษณะปวดเป็นแบบจุกแน่นเป็นพักๆ ตลอดคืน ไม่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ไม่มีไข้ สังเกตว่าอุจจาระสีซีดลง และมีอาการถ่ายเหลวเป็นน้ำปนเนื้อ 2-3 ครั้งต่อวัน ไม่มีมูกเลือด หรือถ่ายดำ ไม่มีถ่ายเป็นมัน ไม่มีตัวเหลือง ตาเหลือง บัสสาวะสีปกติ ผู้ป่วยได้รับการตรวจ CT abdomen ซึ่งวินิจฉัยเป็น chronic alcoholic pancreatitis with pancreatic duct stricture at neck แพทย์ส่งตัวมาเพื่อทำ ERCP ได้ใส่ pancreatic duct stent อาการปวดท้องดีขึ้นบ้าง แต่ยังมีอาการปวดมากเป็นพักๆ ต้องรับประทานยาแก้ปวด และบางครั้งต้องฉีดยาทางกล้ามเนื้อและหลอดเลือดดำ

5 วัน PTA ผู้ป่วยมีอาการปวดมากขึ้น ไม่มีไข้ ได้รับการทำ EUS with celiac plexus block และ FNA หลังทำผู้ป่วยมีอาการปวดท้องมากขึ้นจึงรับการรักษาต่อใน ร.พ.



- PH:** ปฏิเสธโรคประจำตัว ไม่แพ้ยา
ดื่มสุราเมื่อเข้าสังคม ไม่สูบบุหรี่
ไม่รับประทานยาชุด ยาลูกกลอน ยาหม้อ ยาสมุนไพร อาหารเสริม
ยาที่รับประทานประจำ ได้แก่ imipramine (25) 1x3, omeprazole (20)
1x2 ac และ tramol (100) prn for pain
- FH:** ปฏิเสธโรคมะเร็งและโรคตับในครอบครัว
- PE:** V/S: BP 130/80 mm Hg, BT 37.3°C, RR 20/min PR 88/min
- GA:** a Thai male, conscious, afebrile
- HEENT:** no pale conjunctivae, no icteric sclerae
no palpable lymph node
- Heart:** normal S1S2, no murmur, PMI at left 5th ICS, MCL
- Lung:** no adventitious sound
- Abdomen:** mild distention, most tender at epigastrium which radiated
to back palpable 4x6-cm-sized, cystic mass at epigastrium
with tenderness but no guarding or rebound tenderness no
ecchymosis around abdominal wall or back liver & spleen
could not be palpated, no superficial vein dilatation, no as-
cites by shifting dullness
- Rectal examination:** normal sphincter tone, no mass, no melena
- Extremities:** No edema
- Nervous system:** normal

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hct 35.2% (MCV 77 fL, RDW 15.4%) WBC 6,120/mm³ (N 80%, L
12.7%, M 6%, E 0.8%, B 0.2%) platelets 277,000/mm³
BUN 19.8 mg/dL, Cr 1.1 mg/dL
Na 141 mEq/L, K 3.7 mEq/L, Cl 109 mEq/L, CO₂ 23 mEq/L

LFT: TB 2.41 mg/dL, DB 1.65 mg/dL, AST 42 U/L, ALT 39 U/L, AP 945 U/L

TP 7.3 g/dL, Alb 4.0 g/dL

amylase 152 (28-100 U/L), lipase 238 (0-60 U/L)

PTT 30.1 sec (22.0-30.5 sec), PT 12.9 sec (9.8-12.0 sec), INR 1.08

EUS: small hypoechoic mass at uncinata process, 1.4x1.8 cm in size

FNA was done and the specimen was sent for cytopathologic study.

อภิปราย

สรุปปัญหาของผู้ป่วย

1. Chronic abdominal pain

2. Elevated alkaline phosphatase with mild elevated total bilirubin, amylase and lipase.

3. History of chronic alcoholic pancreatitis and pancreatic duct stricture S/P pancreatic stent insertion

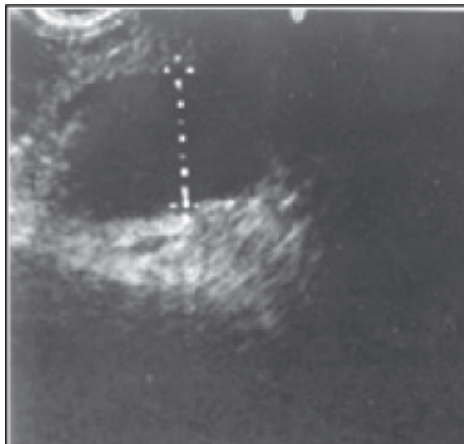
4. New lesion from EUS: 1.4x1.8-cm-sized mass at uncinata process of pancreas

ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องเรื้อรังบริเวณใต้ลิ้นปี่ นอนตะแคงหรืออึดจะดีขึ้น ลักษณะการปวดเป็นแบบจุกๆ แน่นๆ เป็นพักๆ นานเป็นชั่วโมง ได้รับการวินิจฉัยเป็นตับอ่อนอักเสบเรื้อรังร่วมกับมีการตีบของท่อตับอ่อน หลังจากนั้น ได้รับการรักษาโดยการใส่ท่อระบายน้ำย่อยจากตับอ่อน แต่อาการปวดท้องยังไม่ดีขึ้น ได้ทำ celiac plexus block หลังมีอาการปวดท้องมาก ตรวจร่างกายพบว่ คลำได้ก้อนลักษณะ cystic lesion ขนาด 4x6 cm ที่ epigastrium ตรวจพบค่า amylase และ lipase สูง สงสัยว่าน่าจะเป็น acute on top chronic pancreatitis และเกิด pancreatic pseudocyst ตามมา นอกจากนี้ จากการตรวจโดย EUS ยังพบ hypoechoic lesion at uncinata process of pancreas ขนาด 1.4x1.8 cm ผู้ป่วยอาจมีภาวะแทรกซ้อนของ chronic pancreatitis เป็น CA pancreas (ภาพที่

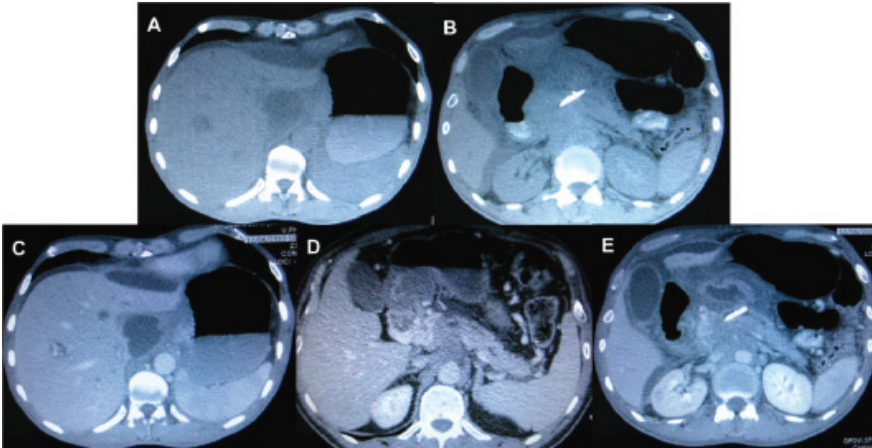
1)

เนื่องจากตรวจพบค่า alkaline phosphatase, bilirubin, AST และ ALT สูงขึ้นทำให้ต้องคิดถึงรอยโรคในตับซึ่งอาจเป็นการแพร่กระจายของมะเร็งของตับอ่อน นอกจากนี้ หลังติดตามการรักษาใน ร.พ. พบว่าผู้ป่วยมีไข้ต่ำๆ จึงต้องนึกถึงภาวะติดเชื้อร่วมด้วย เช่น microabscesses ในตับ หรือดีซ่านอาจเกิดจากการอุดตันของท่อน้ำดีจากการกดของ pancreatic pseudocyst

ผู้ป่วยได้รับการสืบค้นหาสาเหตุเพิ่มเติม โดยส่งตรวจ tumor marker ได้ผลดังนี้ CEA 336 ng/mL, CA 19-9 240 U/mL และ serum for chromogranin A 54.8 U/mL ตรวจ CT pancreatic protocol พบ 5.5x6.5-cm-sized, irregular, thick-walled, fluid collection at gastrohepatic region just above pancreas สงสัยเป็น complicated pseudocyst ร่วมกับพบ leakage และ ascites พบ poorly defined mass at pancreatic head region ร่วมกับ parapancreatic node ขนาด 5.5x4.4 cm ขนาดของ pancreatic duct ประมาณ 0.5 cm ขนาดของท่อน้ำดีปกติ นอกจากนี้ยังพบ thrombosis ของ splenoportal confluence และ nodules ขนาดตั้งแต่ 0.3-1.5 cm ในตับทั้งสองกลีบซึ่งสงสัย metastasis (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 1 EUS: hypochoic lesion at uncinate process of pancreas ขนาด 1.4x1.8 cm

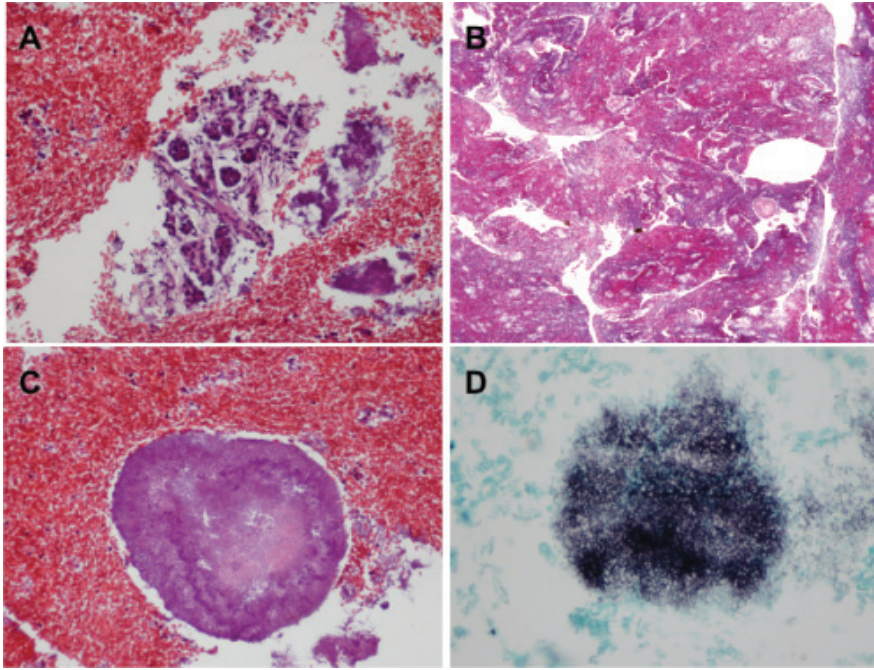


ภาพที่ 2 CT pancreatic protocol plain and contrast study: thick-walled fluid collection at gastrohepatic region, ill-defined mass at pancreatic head, and multiple small nodules in liver

ได้ทำการเจาะตรวจน้ำในช่องท้อง ผลเป็น high SAAG with WBC 4500 cell/mm³ (PMN 61%) ไม่พบเซลล์มะเร็ง และย้อมไม่พบ organism แต่ระหว่างที่นอน ร.พ. ผู้ป่วยมีไข้ต่ำๆ ผลของการตรวจ CBC พบ WBC 23,390/mm³ (PMN 95%, band 2%) ได้ให้ยาปฏิชีวนะเป็น piperacillin/tazobactam ร่วมกับ ampicillin ซึ่งครอบคลุมผลเพาะเชื้อจากน้ำในช่องท้องที่พบ *Klebsiella pneumoniae* (ไม่พบเชื้อในเลือด) อาการปวดท้องของผู้ป่วยดีขึ้น แต่ผู้ป่วยยังมีไข้ต่ำๆ เป็นบางวัน

ผลของ EUS & FNA ตรวจ cytology ไม่พบ malignant cell แต่ผล histopathology พบ chronic inflammation with filamentous bacteria ซึ่งเข้าได้กับ *Actinomyces* (**ภาพที่ 3**) จึงให้ยาปฏิชีวนะ penicillin หลังให้การรักษาอาการปวดท้องดีขึ้น และวางแผนให้ยาต่อเนื่อง 6-12 เดือน

จากผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องพบว่าผู้ป่วยมีก้อนที่ตับด้วย จึงต้องแยกว่า ก้อนที่ตับเป็น abscesses หรือเป็น second primary sites of malignancy เนื่องจากการรักษาจะต่างกัน รวมทั้งการพิจารณาเรื่อง resection หรือ palliative treatment with chemotherapy ผู้ป่วยจึงได้รับการตรวจเพิ่มเติมโดยทำ

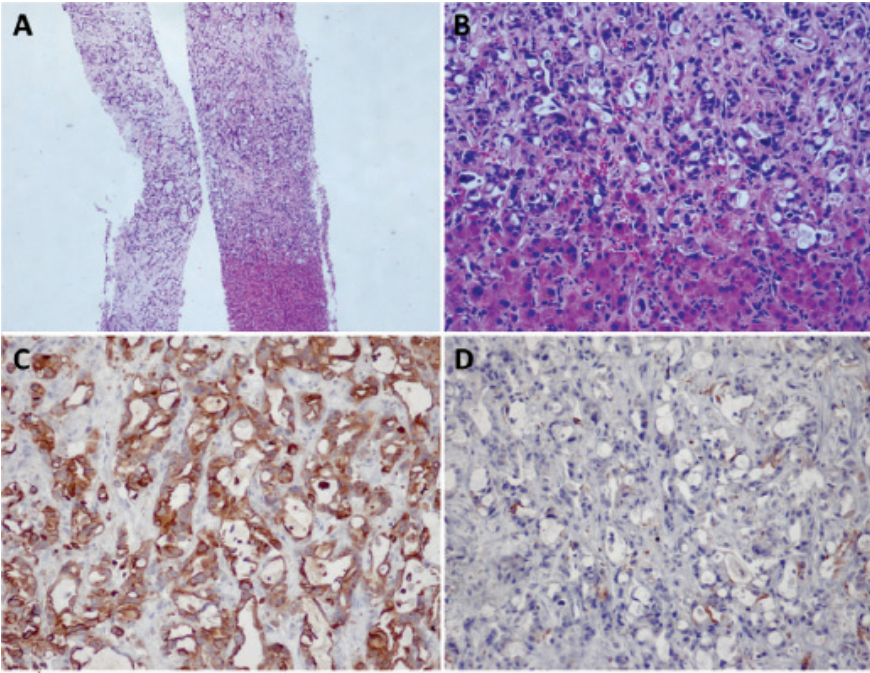


ภาพที่ 3 Histopathology จาก EUS FNA: chronic inflammation with conglomeration with filamentous of bacteria with hallmark “Sulfur granule” compatible with *Actinomyces* (D: ย้อม Giemsa)

MRI พบว่ามี multiple target lesion 0.7-1.9 cm both lobes of liver และ dilated IHD (0.6 cm) and CBD (1.3 cm) with abnormal soft tissue mass (likely metastatic nodes) จากนั้นทำ liver biopsy พบ adenocarcinoma suggestive of metastasis และย้อม immunohistochemistry พบว่า positive for CK 7 แต่ negative for CD 20, CMG, synaptophysin และ NSE (**ภาพที่ 4**)

สรุป ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น

1. Chronic pancreatitis with pancreatic duct stricture, post EUS & FNA with acute on top chronic pancreatitis with pancreatic pseudocyst with SBP



ภาพที่ 4 Liver biopsy: adenocarcinoma suggestive liver metastasis C: immunostaining positive for CK 7 D: negative for CD 20

2. Actinomycosis of pancreas

3. Adenocarcinoma of pancreas with metastasis to liver and intra-abdominal lymph nodes

Review

Actinomycosis

ภาวะ actinomycosis ได้รับการอธิบายครั้งแรกในปี 1878 โดย Israel² เกิดจากเชื้อราฟิวทิกทำลาย มีการสร้าง abscesses ที่มี fistulae หรือ sinuses โดยมี discharge เป็น pus ที่มี sulfur granules ออกมา และบางครั้งอาจให้ลักษณะ



ทางคลินิกคล้ายกับก้อนมะเร็งได้

เชื้อ *Actinomyces* สายพันธุ์ที่ก่อโรคในคน คือ *Actinomyces israelii* เป็น anaerobic gram positive organism ทำให้เกิดการติดเชื้อในช่องปาก ระบบสืบพันธุ์หญิง ทางเดินปัสสาวะ ทางเดินอาหาร และหลอดลม การติดเชื้ออาจเกิดหลังการอักเสบ เช่น เกิดตามหลัง diverticulitis, appendicitis, intestinal perforation หรือหลังการผ่าตัด การใช้ห่วงคุมกำเนิด โดยการติดเชื้อในช่องท้อง พบประมาณ 20% เช่น ที่ตับ ถุงน้ำดี ไต แต่ตำแหน่งที่พบบ่อยคือ ileocecal region ส่วนการติดเชื้อที่ตับอ่อนนั้นพบน้อย^{1,6,7} ในปี 2010 Amalanshu⁸ ได้รวบรวม รายงานผู้ป่วย pancreatic actinomycosis ไว้ **ดังตารางที่ 1**

Harsch⁸ ได้รายงานผู้ป่วย pancreatic actinomycosis ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นตับอ่อนอักเสบเรื้อรังร่วมกับท่อตับอ่อนตีบซึ่งได้รับการรักษาโดยการส่องกล้องและใส่ท่อระบายในท่อตับอ่อน พบว่าผู้ป่วยมีอาการปวดท้องเรื้อรัง มีไข้ต่ำๆ ช่วงการดำเนินโรคนั้นกระทั่งได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้องค่อนข้างนาน ผู้ป่วยรายแรก (October 1999 - February 2000) ติดตามการรักษาโดยการตรวจอัลตราซาวด์ และเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องเป็นระยะๆ จนพบมะเร็งตับอ่อนลุกลามไปตับ และผลชิ้นเนื้อยืนยันภาวะการติดเชื้อ *Actinomyces* ด้วย คล้ายกับผู้ป่วยในรายนี้

การวินิจฉัยโรคนี้อาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งอาจพบภาวะซีด เม็ดเลือดขาวสูง ค่า ESR สูง และ serum alkaline phosphatase สูงได้ การตรวจ imaging เช่น อัลตราซาวด์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องอาจพบ multiple abscesses หรือ mass like lesion ซึ่งเมื่อตรวจทาง histopathology จากการดูเจาะหนองหรือจากชิ้นเนื้อ จะพบ sulfur granules ซึ่งเป็น conglomeration of filamentous bacteria โดยมีเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils จำนวนมาก ล้อมรอบ มี lymphocytes และ macrophages อยู่ในส่วนขอบ และผลเพาะเชื้อได้ positive anaerobic culture

การรักษา^{4,8,9,1,12} ให้ยาฆ่าเชื้อกลุ่ม penicillin อาจเริ่มด้วยรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ หลังจากอาการดีขึ้นสามารถให้รับประทานยาต่อได้ ระยะเวลาของการรักษายังไม่ทราบแน่นอน แต่มักให้นาน 3-6 เดือน จนถึง 1 ปี ยาอื่นๆ ที่ใช้ได้



ตารางที่ 1 Reported Cases of Pancreatic Actinomycosis in Literature

Author	Presentation	Initial Suspicion	Believed Cause	Part Involved	Diagnosed by	Treatment	Alive
Parson [21]	Obstipation, Sepsis, Peritonism	Pancreatic necrosis	Pancreatitis	Whole pancreas	Surgery – Final diagnosis by bacteriology of wound draining sulfur granules	Sodium iodide, Copper sulfate, Colloidal copper	Died 3 months later
Ma [8]	Abdominal pain, CT showing 3 cm mass in pancreatic head, 9 years post PJ ^a for chronic pancreatitis	Malignancy of pancreatic head	Chronic alcoholic pancreatitis Prior PJ ^a for pain (9yrs ago)	Head	EUS guided FNA	1 year course of Amoxicillin	Yes
Harsch [18]	Pain, fever, night sweats, CT Pancreatic head lesion and hepatic lesion	Malignancy initially	Chronic pancreatitis, Chronic PD ^b stenting	Head	USG guided percutaneous aspiration of liver lesion	Penicillin G – Clindamycin	Yes
Harsch [18] (2nd Patient)	Pain, fever, sepsis with pancreatic head lesion on CT	Malignancy initially,	Chronic pancreatitis Chronic PD ^b stenting	Head	Stent bacteriology, percutaneous CT guided liver abscess culture	Imipenem Clindamycin, vancomycin	Yes
Jun-Te Hsu [9]	2 years after PD ^c for periampullary carcinoma, mass at PJ ^a site	Recurrent periamp ^a carcinoma	Prior Whipple's procedure	PJ ^a site	Surgery – resection of anastomotic mass and reconstruction of PJ ^a	Penicillin	Yes
Halevy [22]	Right hypochondrial pain, fever, weight loss, palpable mass RUQ	Pancreatic carcinoma	Reflux to PD ^b / ?post appendicitis contiguous spread	Head	Laparotomy	Penicillin 600 mg & TMP-SMX ^e	Yes
Our patient	Epigastric pain, recurrent IPMN in tail of pancreas, 5 years after Whipple	Recurrent IPMN	Prior Whipple's procedure, Chronic pancreatitis	Tail and splenic hilum	Surgery, distal pancreatectomy and splenectomy	Penicillin – Amoxicillin	Yes

^apancreaticojejunostomy, ^bpancreatic duct, ^cpancreaticoduodenectomy, ^dperiampullary, ^eTrimethoprim Sulfamethoxazole

ได้แก่ clindamycin, vancomycin, amoxicillin, tetracycline (ตารางที่ 1) ถ้าโพรงหนองมีขนาดใหญ่มาก ควรทำ percutaneous drainage

เอกสารอ้างอิง

1. Yamada H, Kondo S, Kamiya J, Nagino M, Miyachi M, Kanai M, Hayata A, et al. Computed tomographic demonstration of a fish bone in abdominal actinomycosis.



- sis: Report of a case. *Surg Today* 2006;36:187-9.
2. Israel J. Neue Beobachtungen auf dem Gebiet der Mycosen des Menschen. *Virchows Arch Pathol Anat* 1878;47:15-20.
 3. Alamillos-Granados FJ, Dean-Ferrer A, Garcia-Lopez A, Lopez-Rubio F. Actinomycotic ulcer of the oral mucosa: An unusual presentation of oral actinomycosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38:121-3.
 4. Somsouk M, Shergill AK, Grenert JP, Harris H, Cello JP, Shah JN. Actinomycosis mimicking a pancreatic head neoplasm diagnosed by EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2008;68:186-7.
 5. Hsu JT, Lo HC, Jan YY, Chen HM. Actinomycosis mimicking recurrent carcinoma after Whipple's operation. *World J Gastroenterol* 2005;11:1722-4.
 6. Russo TA. Agents of Actinomycosis. In: Mandell, Bennett & Dolin: Principles of Infectious Diseases, 6th ed. Churchill Livingstone, 253.
 7. Bennhoff DF. Actinomycosis: diagnostic and therapeutic considerations and a review of 32 cases. *Laryngoscope* 1984;94:1198-217.
 8. Amalanshu J, et al. Actinomycosis of the Pancreas: A Case Report and Review. *Gastroenterology Research* 2010;3:134-8.
 9. Harsch IA, Benninger J, Niedobitek G, Schindler G, Schneider HT, Hahn EG, Nusko G. Abdominal actinomycosis: Complication of endoscopic stenting in chronic pancreatitis? *Endoscopy* 2001;33:1065-9.
 10. Parsons HH. Actinomycosis of Pancreas: Report of Case. *Cal West Med* 1931;35:452.
 11. Halevy A, Blenkharn JI, Christodouloupoulos J, Blumgart LH. Actinomycosis of the pancreas. *Br J Surg* 1987;74:150.