

A 65-year-old man with chronic abdominal pain and diarrhea

จิรวีส ศิลาสุวรรณ
นรินทร์ อจลนันธ์

หน่วยโรคทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลรามารินทร์

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 65 ปี อาชีพรับราชการ ภูมิลำเนา จ.กรุงเทพฯ

CC: ปวดแน่นท้อง 3 เดือน PTA

PI: 3 เดือน PTA มีอาการปวดแน่นท้องบริเวณเหนือสะดือ อึดแน่นเหมือนอาหารไม่ย่อย บางครั้งปวดเสบบๆ บีบๆ ร่วมด้วย ไม่มีปวดร้าวไปที่ใด อาการปวดเป็นๆ หายๆ ครั้งหนึ่งประมาณ 2-3 ชั่วโมง แล้วค่อยๆ หายเองได้ อาการปวดไม่สัมพันธ์กับการรับประทานอาหาร แต่ถ้าตีมเบียร์จะปวดมากขึ้น ได้รับการรักษาแบบโรคกระเพาะอาหารแต่อาการไม่ดีขึ้น และต่อมาถ่ายอุจจาระเหลวร่วมด้วยโดยมีอาการเป็นช่วงๆ นานประมาณ 5-6 วันแล้วหายเอง ไม่สัมพันธ์กับอาการปวดท้อง อุจจาระมีลักษณะเป็นน้ำ ไม่มีมูกเลือดปน บางครั้งถ่ายอุจจาระตอนกลางคืนด้วย นอกจากนี้ยังพบผื่นสีน้ำตาลขนาดเล็กที่ขาสองข้างด้วย ซึ่งเป็นๆ หายๆ แต่ไม่คัน

1 เดือน PTA อาการปวดท้องยังเหมือนเดิม แต่ถ่ายเหลวทุกวันๆ ละ 5-6 ครั้งๆ ละประมาณ 2-3 แก้ว ไม่มีไข้ ไม่มีไอ ไม่มีอาการมือสั่นใจสั่น น้ำหนักลดลง 5 กิโลกรัมในเวลา 3 เดือน

PH: แข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ

Personal History:

ตีมเบียร์บางครั้งเวลาสังสรรค์กับเพื่อนแต่ช่วงหลังไม่ได้ตีมเนื่องจากปวดท้อง
ไม่สูบบุหรี่

ไม่รับประทานยาชุด ยาลูกกลอน หรือยาสมุนไพร



ยาที่รับประทานประจำ ได้แก่ buscopan, omeprazole และ antacid

- FH:** บิดาแข็งแรงดี มารดาเป็นโรคความดันโลหิตสูง
- PE:** V/S: BT 37°C, PR 86/min, RR 16/min, BP 135/76 mm Hg
- GA: good consciousness, mild pallor, no jaundice, no cutaneous stigmata of chronic liver disease
- Heart: Normal S1S2, no murmur
- Lung: normal breath sound
- Abdomen: mild distension, surgical scar at RUQ, no superficial vein dilatation, no shifting dullness & fluid thrill, no mass, not tender
- Liver & spleen - not palpable, liver span 10 cm
- Nervous system: unremarkable
- Lymph node: two 0.5-cm-sized lymph nodes at left cervical area
- Skin: No rash
- Rectal examination: normal sphincter tone, no mass, no rectal shelf

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hct 32.8% (MCV 92 fL) WBC 9,200/mm³ (N 42%, L 35%, M 16%, E 6%)
platelets 180,000/mm³

Peripheral blood smear: normochromic normocytic blood picture

BUN 15.1 mg/dL, Cr 0.9 mg/dL

Na 140 mEq/L, K 3.9 mEq/L, Cl 106 mEq/L, CO₂ 28 mEq/L

LFT: TB 0.9 mg/dL, DB 0.5 mg/dL, AST 18 U/L, ALT 48 U/L, AP 179 U/L, GGT 58 U/L, Alb 3.5 g/dL

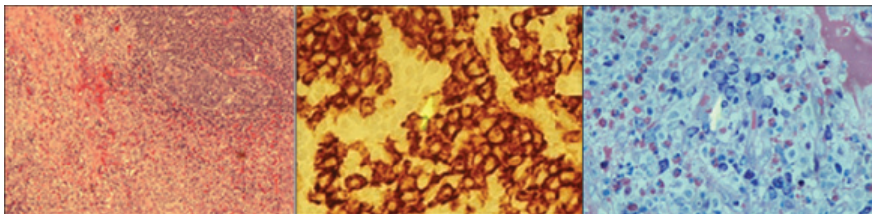
PT 11 sec (10-13), aPTT 26 sec (24-32), LDH 200 U/L

Stool: no WBC, no RBC, no parasite

Anti HIV - negative

อภิปราย

ผู้ป่วยมาด้วยอาการปวดแน่นท้องบริเวณเหนือสะดือ ร่วมกับท้องเสีย ต่อมน้ำเหลืองที่คอโต ทำให้คิดถึงกลุ่มโรคที่เป็น systemic involvement เช่น TB lymph node, lymphoma, fungal infection ซึ่งสามารถมีอาการในทางเดินอาหารและมีต่อมน้ำเหลืองโตได้ จากการตรวจ CT abdomen เพิ่มเติมพบว่ามี multiple intra-abdominal lymphadenopathy ด้วย ได้ทำ lymph node biopsy ที่ cervical area แต่ผลชิ้นเนื้อปกติ ไม่มีลักษณะของ TB lymph node หรือ Lymphoma ได้ทำการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหารและลำไส้ใหญ่ ร่วมกับ random biopsy แต่ไม่พบรอยโรคที่สำคัญ ต่อมาตรวจร่างกายพบว่าต่อมน้ำเหลืองที่คอโตขึ้นอีก จึงได้ทำ lymph node biopsy ซ้ำที่ supraclavicular area ตรวจ H&E stain พบ abnormal cell infiltration (**ภาพที่ 1**) ซึ่งติดสี CD 117 (**ภาพที่ 2**) และเมื่อย้อมด้วย Giemsa stain พบเซลล์ที่อัดแน่นด้วย bright purple granules (**ภาพที่ 3**) ร่วมกับตรวจ serum tryptase >200 ng/mL (1.9-13.5 ng/mL) จึงวินิจฉัยเป็น systemic mastocytosis



ภาพที่ 1 (ซ้าย) Supraclavicular lymph node H&E stain พบ abnormal cell infiltration
(กลาง) Immunohistochemistry study: Positive for CD117
(ขวา) Giemsa stain: Mast cells with bright purple granules packed in the cytoplasm



Review

Systemic mastocytosis

เป็นโรคที่เกิดจากการเพิ่มจำนวนและการสะสมของ mast cells ผิดปกติ โดยอาการทางคลินิกแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับการสะสมของ mast cells ในอวัยวะที่ต่างกัน และผลของ mediators ที่หลั่งจาก mast cells (**ตารางที่ 1**) อาการของโรคนี้จะพบมากที่สุดที่ผิวหนัง นอกจากนี้อาจมีอาการทางกระดูก ไช้กระดูก ระบบทางเดินอาหาร และระบบประสาทส่วนกลางได้

อาการทางระบบทางเดินอาหารและตับได้แก่

1. อาการปวดท้อง เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด คือประมาณ 50% โดยเกิดได้ 2 แบบ ได้แก่ dyspeptic pain ซึ่งเกิดจากการที่กรดในกระเพาะอาหารหลั่ง

ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดงของ systemic mastocytosis

Cutaneous manifestations	Mast-cell mediator – related
Skin lesions:	Prolonged episodes of flushing
urticarial pigmentosa	Intermittent gastrointestinal complaints e.g.
diffuse infiltrative papules and plaques	diarrhea, abdominal pain, nausea, vomiting
Pruritus	Palpitations/tachycardia
Dermatographism	Hypotension
Urticaria	Headache
Organ infiltration (in systemic mastocytosis)	Lightheadedness, dizziness, syncope
Hepatomegaly	Anaphylaxis
Splenomegaly	Respiratory symptoms
Skeletal lesions	Altered cognitive functions e.g.
Arthralgias	poor attention, irritability, impaired memory,
Bone marrow infiltration	personality change
Lymphadenopathy	Peptic ulcer disease, gastritis, duodenitis,
	malabsorption
	Fever

มากขึ้นไป และ cramping pain (ปวดท้องแบบบีบๆ) ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากผนังลำไส้

2. อาการท้องเสียเป็นอาการแสดงที่พบบ่อยเป็นอันดับสอง โดยพบประมาณ 43% เกิดจากการดูดซึมสารอาหารในลำไส้เล็กลดลง ลำไส้เคลื่อนไหวน้อยลง กรดเพิ่มขึ้น มีการหลั่งสาร prostaglandins มากขึ้น และมีการแทรกซึมของ mast cells ในเนื้อเยื่อของผนังลำไส้

3. อาการคลื่นไส้ อาเจียน พบประมาณ 28%

4. แผลในกระเพาะอาหารและมีเลือดออกในทางเดินอาหาร พบได้ประมาณ 11% เนื่องจากภาวะ histamine สูงในเลือดกระตุ้นการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร นอกจากนี้ยังกระตุ้นการหลั่ง heparin ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติด้วย

5. ตับและม้ามโต

หากทำการส่องกล้องตรวจในระบบทางเดินอาหารอาจพบความผิดปกติต่างๆ ได้แก่ หลอดอาหารอักเสบ แผลในกระเพาะอาหาร เยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้ บวมหรือพบ urticarial lesions (ตารางที่ 2) ส่วนการวินิจฉัยโรคนี้อาศัย criteria ขององค์การอนามัยโลก (ตารางที่ 3)

การรักษา

1. สำหรับอาการที่เกิดจาก mast cell mediators

ตารางที่ 2 สิ่งตรวจพบจากการส่องกล้องทางเดินอาหารในโรค systemic mastocytosis

Esophagus	Stomach and Duodenum	Small Intestine	Colon and Rectum
esophagitis	peptic ulcers	thickened jejunal folds	nodular lesions
esophageal stricture	thickened gastric or	with edema	urticarial lesions in
varices	duodenal folds	dilated small bowel	the rectum
	nodular mucosal lesions		multiple polypoid lesions
	urticarial lesions		diffuse intestinal
			telangiectasias



ตารางที่ 3 การวินิจฉัย systemic mastocytosis ตาม WHO criteria

Major criterion	Minor criteria
Multifocal, dense aggregates of mast cells (15) detected in sections of bone marrow and confirmed by tryptase immunohistochemistry or other special stains	<ul style="list-style-type: none"> a. In biopsy section, >25% of the mast cells in the infiltrate have atypical morphology, or, of all the mast cells in the aspirate smear, >25% are immature or atypical b. Mast cells co-express CD117 with CD2 and/or CD25 c. Detection of KIT point mutation at codon 816 in bone marrow, blood, or other extracutaneous organs d. Serum total tryptase persistently >20 ng/mL (not a valid criteria in cases of systemic mastocytosis with associated clonal hematologic non-mast-cell lineage disease)

Diagnosis may be rendered if one major plus one minor or three minor criteria are fulfilled.

1.1 ยากลุ่มที่ยับยั้งการหลั่งของ mediators ได้แก่ anti-histamine (H₁) ตัวอย่างเช่น ยา hydroxyzine, diphenhydramine, fexofenadine, cetirizine, chlorpheniramine และ anti-histamine (H₂) เช่น ยา ranitidine, famotidine ใช้รักษาอาการคัน ปวดท้อง หน้าแดง

1.2 ยา cromolyn sodium ใช้รักษาอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง

1.3 ยา corticosteroids ใช้รักษาภาวะความดันโลหิตสูงที่เป็นซ้ำแต่ละครั้ง อาการท้องมาน (ascites) และอาการท้องเสียเนื่องจากการดูดซึมสารอาหารในลำไส้บกพร่อง

2. การรักษาจำเพาะสำหรับโรค systemic mastocytosis ใช้ยา alpha-interferon เป็น first-line และอาจใช้ยาอื่น เช่น cladribine และ imatinib mesylate



เอกสารอ้างอิง

1. Lee JK, Whittaker SJ, Enns RA, Zetler P. Gastrointestinal manifestations of systemic mastocytosis. *World J Gastroenterol* 2008;14:7005-8.
2. Golkar L, Bernhard JD. Mastocytosis. *Lancet* 1997; 349:1379-85.
3. Ammann RW, Vetter D, Deyhle P, Tschen H, Sulser H, Schmid M. Gastrointestinal involvement in systemic mastocytosis. *Gut* 1976;17:107-12.
4. Johnson MR, Verstovsek S, Jorgensen JL, Manshour T, Luthra R, Jones DM, et al. Utility of the World Health Organization classification criteria for the diagnosis of systemic mastocytosis in bone marrow. *Mod Pathol* 2009;22:50-7.
5. Pardanani A, Akin C, Valent P. Pathogenesis, clinical features, and treatment advances in mastocytosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:595-615.
6. Marone G, Spadaro G, Granata F, Triggiani M. Treatment of mastocytosis: pharmacologic basis and current concepts. *Leuk Res* 2001;25:583-94.
7. Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Arock M, Lechner K, et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. *Br J Haematol* 2003;122: 695-717.
8. Hennessy B, Giles F, Cortes J, O'brien S, Ferrajoli A, Ossa G, et al. Management of patients with systemic mastocytosis: review of M. D. Anderson Cancer Center experience. *Am J Hematol* 2004;77:209-14.
9. Tharp MD, et al. Mastocytosis. *Curr Probl Dermatol* 1998;10:177-210.