

# An Elderly Man with Chronic Diarrhea and Malabsorption

ผญ. เกศินี ยั่งเจริญ

อ.ผญ. อวยพร แก้วสมบัติวัฒนา

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 80 ปี อาชีพเกษตรกร ภูมิลำเนา จ.นครสวรรค์

**CC:** ถ่ายเหลว 2 เดือน

**PI:** ได้รับการวินิจฉัย DM (diet control), HT, DLP 20 ปี

2 เดือนก่อน มีอาการถ่ายเหลว จากเดิมถ่ายอุจจาระเป็นก้อนวันละ 2 ครั้ง เพิ่มขึ้นเป็น 6-8 ครั้ง/วัน ถ่ายอุจจาระกลางคืน 2-3 ครั้ง/คืน อุจจาระปริมาณครึ่งละครึ่งแก้ว ลักษณะเป็นน้ำปนเนื้อ สีน้ำตาลมีมูกไม่มีเลือดหรือมันลอย ไม่ปวดท้อง ไม่คลื่นไส้ อาเจียน ไม่มีไข้ ไปตรวจที่โรงพยาบาล พบโปรตีนในเลือดต่ำ ตรวจอุจจาระพบ WBC 0, RBC 0, parasite not found, FOBT + ได้รับการรักษาด้วย Ciprofloxacin, Metronidazole และ Bifidobacterium นาน 10 วัน อาการไม่ดีขึ้น

1 <sup>1</sup>/<sub>2</sub> เดือนก่อน เข้าบวมสองข้าง แพทย์วินิจฉัย อาการบวมน้ำจากโปรตีนในเลือดต่ำ ได้รับการรักษาด้วย furosemide 20 mg/d นาน 4 วัน

4 วันก่อน ยังถ่ายเหลว อ่อนเพลีย น้ำหนักลด 13 กก.ใน 1 เดือน ตรวจพบความดันโลหิตต่ำ จึงรักษาใน รพ. 4 วัน ได้สารน้ำและโปรตีนไขขาวทางหลอดเลือดดำ อาการอ่อนเพลียดีขึ้น ขอมารักษาต่อที่ รพ.ศิริราช

เดิมผู้ป่วยแข็งแรงดี ไม่มีไข้ ไม่มีไอเรื้อรัง/เหงื่อออกตอนกลางคืน ไม่มีคนใกล้ชิดเป็นวัณโรค ไม่เคยคล้ำได้ก้อนผิดปกติที่ใด ไม่ทานอาหารสุกดิบ ไม่มีปัสสาวะเป็นฟอง ทานอาหารได้น้อยลง ไม่มีหิวผอมหรือขึ้นบันไดลำบาก เห็นชัดเจนในกลางคืน ไม่มีผื่นตุ่มขึ้นตามตัว ไม่มีจุดจ้ำเลือดตามตัว



**PH:** เคยผ่าตัดไส้เลื่อนที่ขาหนีบทั้งสองข้าง

**Personal history:** Ex-smoker 5 pack-year and social drinker quit 20 years

**FH:** ไม่มีคนในครอบครัวเป็นมะเร็งลำไส้

**Current medication:** Losartan, amlodipine, propranolol, simvastatin

**Physical examination:**

**V/S:** T 36.30 C, PR 104 /min, regular BP 100/60 mmHg, RR 20 /min

**GA:** Cachexia, moderately pale, no jaundice, pitting edema 2+

**HEENT:** Alopecia, loss of temporal fat pad, glossitis, angular cheilitis, no Bitot spot, no thyroid enlargement, no sign of hyperthyroidism

**Skin and nails:** Brittle nails, hyperpigmentation at both cheeks (ภาพที่ 1)

**Heart:** Normal S1 S2, no murmur

**Lung:** Normal breath sound, no adventitious sound

**Abdomen:** Normal abdominal contour, surgical scars at both lower abdomen, no visible peristalsis, normoactive BS, soft, not tender, no palpable mass, liver and spleen cannot be palpated, liver span 8 cm, no increased splenic dullness, shifting dullness and fluid thrill negative

**PR:** Greasy yellowish stool, normal sphincter tone, no mass

**Lymph nodes:** No superficial lymphadenopathy

**Nervous system:** Alert, CN intact, motor power grade V all

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

**CBC:** Hb 7.8 g/dl, Hct 23.7% MCV 110.7 fl, Wbc 11,370 /ul (N 82%, L 13.5%, E 0.1%)

Plt 206,000/ul



**ภาพที่ 1** Physical examination ใต้แก่ alopecia (A), cutaneous hyperpigmentation and glossitis (B) and dystrophic finger and toe nails (C, D)

BUN 8.9 mg/dl, Cr 0.56 mg/dl Na 137 mmol/L, K 3.3 mmol/L, Cl 98 mmol/L, HCO<sub>3</sub> 29 mmol/L,

Total Ca 5.7, PO<sub>4</sub> 2.3, Mg 1.4 ng/ml

TB/DB 0.4/0.2 mg/dl, AST/ALT 35/14 U/L, ALP 47 U/L, Alb/Glob 2.1/1.6 g/dl

Stool exam: Greasy yellowish stool, wbc 0 cell/HD, rbc 0 cell/HD, stool fat positive, stool concentration for parasite found Blastocystis hominis vacuolated form



Urinalysis: Sp.gr. 1.010, wbc 5-10/HP, rbc 0-1/HP, Prot neg, Sugar neg

Anti HIV: Negative

Serum iron 10.1 umol/L (9-29), TIBC 12.2 umol/L (45-70), Transferrin saturation 82.8%(30-50)

Ferritin = 939.2 ng/ml (30 - 400), Reticulocyte count = 4.34%

Serum B12 1,551 pg/ml (197-771), Folate 16.13 ng/ml (3.1-17.5), Vit D < 3.0 ng/ml (> 30)

PBS: RBC : NCNC RBC, polychromasia 1+, no microspherocyte, no macroovalocyte, no schistocyte, no basophilic striping

WBC : normal, no hypersegmented neutrophil

Platelet : 10-15/ HPF

## สรุปปัญหาของผู้ป่วย

80-yr-old male, underlying DM, HT and DLP, presented with

1. Chronic watery diarrhea for 2 months with signs of mixed malabsorption (Edema, loss of temporal fat pad, glossitis/chelitis)
2. Alopecia, hyperpigmentation at both cheeks and dystrophic nails
3. Megaloblastic Anemia
4. Hypoalbuminemia
5. Hypokalemia and hypophosphatemia
6. Significant weight loss

## อภิปราย

ผู้ป่วยชายไทยอายุมาก มาด้วยอาการท้องเสียเรื้อรัง 2 เดือน ลักษณะอุจจาระเป็นน้ำปนเนื้อ ไม่มีมูกเลือดปน ตรวจร่างกายพบ sign of malnutrition ได้แก่



edema, loss of temporal fat pad, glossitis, cheilitis และ brittle nail และตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ anemia, hypoalbuminemia และ hypokalemia ทำให้นึกถึงรอยโรคบริเวณลำไส้เล็กมากที่สุด พยาธิสภาพ ควรเป็น diffuse lesion เนื่องจากมีอาการของ malnutrition มาก ไม่มีอาการปวดท้องหรือถ่ายเป็นเลือด จึงไม่ควรเป็นแผลหรือการอักเสบที่รุนแรง

จึงคิดถึงสาเหตุของรอยโรคที่บริเวณลำไส้เล็กดังนี้

1. Parasitic/protozoa infection โดยเชื่อก่อนโรคที่คิดถึง ได้แก่ *Capillaria philippinensis*, *Strongyloides stercoralis* และ *Giardia lamblia* เนื่องจากเป็น parasitic infection ที่พบได้ใน immunocompetent host โดยคิดถึง *Capillaria philippinensis* infection มากที่สุดเนื่องจากเด่น malabsorptive features ซึ่งใน *Capillaria philippinensis* infection จากการศึกษา Limsrivilai et al.<sup>1</sup> พบว่ามาด้วยอาการบวม ร้อยละ 97 น้ำหนักลดมาก ร้อยละ 92 โลหิตจาง ร้อยละ 50 ซึ่ง ร้อยละ 85% มีระดับ serum albumin < 2 g/dL ส่วนการไม่พบ peripheral eosinophilia นั้นไม่เป็นข้อค้ำเนื่องจากพบเพียงร้อยละ 8% ส่วนข้อค้ำนี้ได้แก่ ไม่ได้ประวัติทานอาหารสุกดิบ โดยเฉพาะก้อยปลาที่เป็นปัจจัยเสี่ยง และไม่อธิบายการเปลี่ยนแปลงของเล็บและผิวหนังในผู้ป่วยรายนี้

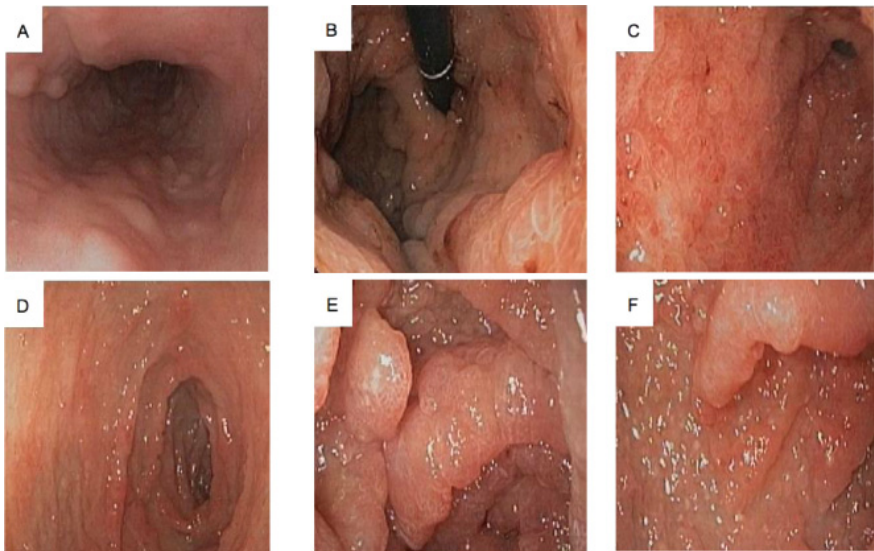
2. Malignancy: ภาวะที่มีลักษณะ malabsorption เด่น โดยไม่มีอาการของเลือดออกหรือก้อนในท้อง ได้แก่ IPSID (Immunoproliferative small intestine disease) แต่อย่างไรก็ตามโรคนี้นักมีการดำเนินโรคช้า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นชายอายุน้อย ตรวจร่างกายประมาณครึ่งหนึ่งมี clubbing of fingers และ serum globulin มักจะสูงซึ่งไม่พบในผู้ป่วยรายนี้ ส่วน lymphoma ที่ลำไส้เล็ก มักมีอาการอื่นร่วมด้วยนอกจากอาการถ่ายเหลวอย่างเดียว เช่น ใช้ปวดท้อง ถ่ายเป็นเลือด คลำพบตับม้ามโต มีก้อนในท้อง

3. TB ileitis คิดถึงเนื่องจากประเทศไทยเป็น endemic area of TB ร่วมกับมีประวัติ significant weight loss แต่มีข้อค้ำคือภาวะนี้ malabsorption ไม่เด่น ผู้ป่วยไม่มีประวัติ contact TB และไข้เรื้อรัง

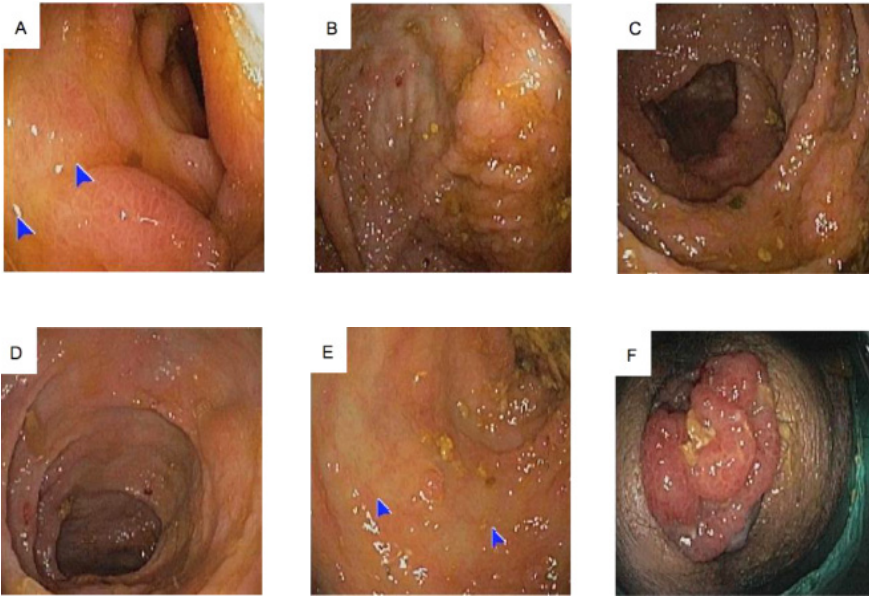
4. SIBO (Small bowel bacterial overgrowth) คิดถึงเนื่องจากผู้ป่วย

มีปัจจัยเสี่ยงของ SIBO คือ เป็น DM มานาน อาจทำให้เกิด small bowel hypomotility เกิด SIBO ได้ง่าย อาการและอาการแสดงของ SIBO เป็นได้หลากหลาย ในรายที่อาการเป็นมากจะมี malabsorption เด่น ส่วนข้อค้ำน คือ มักพบในคนไข้ DM ที่ poor-controlled DM มี peripheral neuropathy ผู้ป่วยรายนี้รักษาเบาหวานด้วยการคุมอาหารอย่างเดียว

ผู้ป่วยจึงได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม คือ push enteroscopy เพื่อประเมินรอยโรคที่ลำไส้เล็กส่วนต้น (ภาพที่ 2) พบลักษณะ diffuse edematous mucosa with carpet-like polyposis ที่กระเพาะอาหารและดูโอดีนัม ส่วนหลอดอาหารปกติ และ colonoscopy เพื่อประเมินรอยโรคที่ terminal ileum (ภาพที่ 3) พบลักษณะ shortening villi with focal denuded mucosa on background diffuse edematous mucosa at terminal ileum ที่ลำไส้ใหญ่พบ diffuse edematous mucosa with nodularity และ rectal prolapse จากลักษณะ



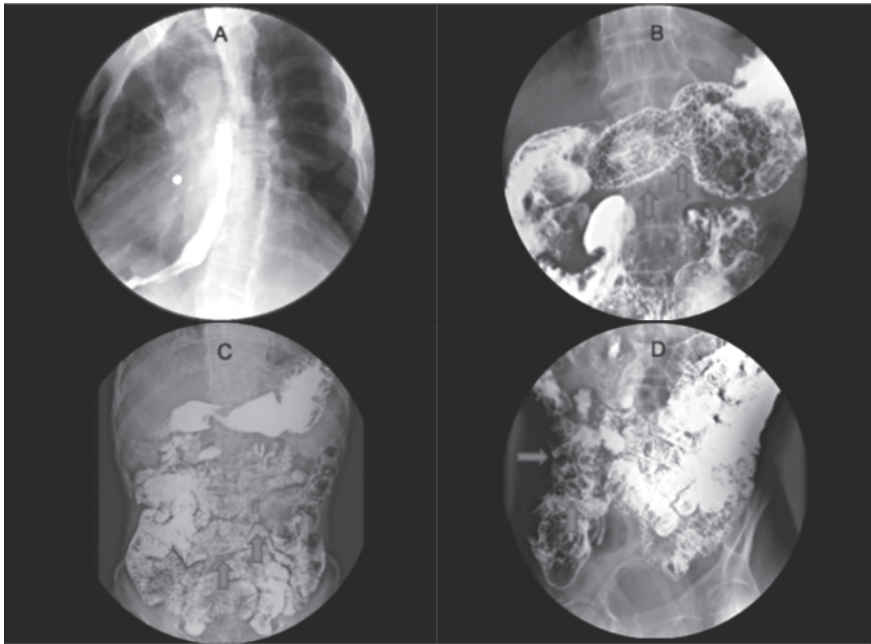
ภาพที่ 2 Push enteroscopy: esophagus(A), cardia(B), antrum(C), duodenal bulb(D), 2nd part duodenum(E), 3rd part duodenum(F)



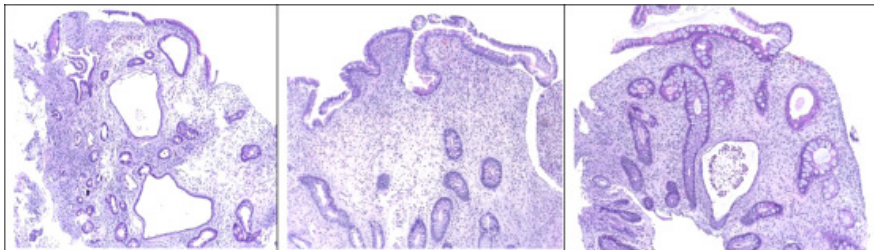
**ภาพที่ 3** Colonoscopy: terminal ileum(A), cecum(B), ascending colon(C), descending colon(D), sigmoid colon(E), anus(F)

endoscopic findings ข้างต้นไม่เหมือนภาวะ parasitic infestation แต่เป็นลักษณะ polyposis-like mucosa ร่วมกับผู้ป่วยเป็นชายสูงอายุและมีความผิดปกติของ ผิวหนังเล็บและผมร่วมด้วย จึงให้การวินิจฉัยเป็น Cronkhite-Canada syndrome นอกจากนี้เพื่อประเมินลำไส้เล็กส่วนที่เหลือ ได้ส่ง GI follow through (ภาพที่ 4) พบว่ามี multiple confluent small filling defects (ลูกศรชี้) compatible with polyps along stomach, small bowel and colon(carpet-like polyposis), sparing esophagus

ผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา (ภาพที่ 5) ของติ่งเนื้อกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก ส่วนต้น และลำไส้ใหญ่ พบลักษณะ sessile, hyperplastic, cystically dilated glands และมี edema and eosinophilic inflammation ของชั้น lamina propria ซึ่งลักษณะดังกล่าวมีความจำเพาะกับ Cronkhite-Canada syndrome



ภาพที่ 4 GI follow through: esophagus (A), stomach (B), small bowel (C,D)



ภาพที่ 5 Histopathology: gastric mucosa (Left), duodenum (Middle), colon (Right)

## Review: Cronkhite-Canada syndrome(CCS)

Cronkhite-Canada syndrome เป็นหนึ่งในกลุ่มโรคติ่งเนื้อในทางเดินอาหาร (GI polyposis syndrome) ที่ไม่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ค้นพบครั้งแรกโดย Leonard W. Cronkhite, Jr. และ Wilma Jeanne Canada รายงานผู้ป่วย 2



รายที่มั่วด้วย GI polyposis, pigmentation, alopecia และ onychodystrophy ในปี ค.ศ.1955<sup>3</sup> โดย pathogenesis ของตัวโรคขณะนึ่งยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

## Etiology and risk factors

พยาธิกำเนิดของตัวโรคขณะนึ่งยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด มีรายงานในช่วงหลังที่พบว่าโรค Cronkhite-Canada syndrome มีความเกี่ยวข้องกับ 2 สาเหตุ คือ autoimmune และ infectious association โดยในกลุ่ม autoimmune association พบว่ามีรายงานร่วมกับ high serum titer of ANA<sup>4</sup>, IgG4 plasma cell infiltration<sup>5</sup> และ พบการเพิ่มขึ้นของ immunostaining of IgG4 Ab ใน CCS polyps<sup>6</sup> แต่บางรายงานกลับไม่พบลักษณะดังกล่าว<sup>7</sup> ในส่วนของ infectious association มีรายงานร่วมกับ Helicobacter pylori-associated gastritis โดยมีหลักฐานสนับสนุนจากการหายของ CCS หลังจาก HP eradication<sup>8,9</sup> แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ได้ข้างต้นมาจากการศึกษาที่เป็น case report, case series และ retrospective study เท่านั้น

## Clinical manifestation

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเป็นเพศชาย สัดส่วนเพศชายต่อเพศหญิงประมาณ 1.8 : 1 พบในอายุเฉลี่ย 63 ปี (31-86 ปี)<sup>7,11</sup> มาด้วยอาการท้องเสียเรื้อรัง หรือ protein-losing enteropathy เ่น มักถ่ายเหลวเป็นน้ำ ไม่มีเลือดปน แต่มีรายงานถ่ายเป็นเลือดออกจากติ่งเนื้อในกระเพาะอาหารหรือมะเร็งที่พบร่วมกันได้ อาการปวดท้องหรือการเกิดลำไส้ลื่นกันพบไม่บ่อย ผู้ป่วยจะมีน้ำหนักลดมาก ร่วมกับมักพบการเปลี่ยนแปลงของ ectoderm ซึ่งแสดงออกเป็น extra-intestinal manifestation ที่สำคัญคือ alopecia, cutaneous hyperpigmentation ที่เป็น macule สีน้ำตาลพบในบริเวณใบหน้า ลำคอ หน้าอก แขนขา ฝ่ามือฝ่าเท้า และ dystrophic fingernails ส่วนอาการรับรสเสียไป (dysgeusia) อธิบายจาก zinc and copper deficiencies<sup>12</sup> โดยจากการศึกษาจากประเทศญี่ปุ่นของ Watanabe C et al.<sup>10</sup> รายงานความชุกของอาการและอาการแสดงดังตารางที่ 1



**ตารางที่ 1** Clinical manifestation of GI polyposis syndrome and distribution of polyps<sup>2</sup>

	FAP	PJS	JP	CD	CCS
Age	15-20	23-26	< 10	9-20	50-60
Transmission	AD	AD	AD	AD	Sporadic
Initial presentation	Nonspecific GI symptom	SB obstruction Intussusception	GIB,obstruction Intussusception	GI symptoms uncommon	Chronic diarrhea
PLE					
Polyps					
-Stomach	30-100%	25%	14%	20%	100%
-Small bowel	10%	64-96%	<10%	20%	50%
-Large bowel	100%	25-35%	100% (rectum)	30%	100%
Histology	Adenoma	Hamartoma Adenoma (LB)	Hamartoma	Hamartoma	Hamartoma
Extra-intestinal manifestation	- Mandibular osteoma - Gardner : CHRPE thyroid tumor Desmoids - Turcot : CHRPE brain tumor	Mucocutaneous melanosis : 95% (lips, nose and buccal mucosa)	-	-Facial trichilemmomas eye, nose, mouth - Orocutaneous hamartomas - Cancers (breast, uterus, thyroid)	- Alopecia - Cutaneous hyperpigmentation - Dystrophic fingernails

Note: AD=Autosomal dominant, CCS=Cronkhite-Canada syndrome, CD= Cowden's disease, CHRPE=Congenital hypertrophy of retinal epithelium, FAP=Familial adenomatous polyposis, GI=Gastrintestinal, GIB=Gastrointestinal bleeding, JP=Juvenile polyposis, LB=Large bowel, PJS=Peutz-Jeghers syndrome, PLE=Protein-losing enteropathy, SB=Small bowel

## Endoscopic and histologic findings

รอยโรค ใน CCS จะพบบ่อยที่กระเพาะอาหาร ดูโอดีนัมและ ลำไส้ใหญ่ พบน้อยที่ลำไส้เล็กส่วนเจริญนมและอิลีเยม ส่วนหลอดอาหารพบได้น้อยมาก โดยตั้งเนื้อในกระเพาะอาหารและลำไส้ใหญ่จะมีลักษณะฐานกว้างเป็นขนาดประมาณ 0.2-4 ซม. มักอยู่ต่อเนื่องกันเต็มพื้นที่โดยเฉพาะในกระเพาะอาหาร ทำให้วินิจฉัยยาก

เนื่องจากมีลักษณะเหมือนเยื่อบุมีความหนา บวมจ้ำและอักเสบ มากกว่าจะเห็นเป็นเหมือนติ่งเนื้อ ขณะที่ติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่และลำไส้เล็กจะกระจายตัวมากกว่า<sup>10</sup>


ลักษณะทางพยาธิวิทยาของกระเพาะอาหารที่พบ ได้แก่ hyperplasia ของ foveolar epithelium มีการหนาตัวอย่างมากของ lamina propria และมักมี focal dilated cystic glands ลักษณะจำเพาะคือมีเซลล์อักเสบมาแทรกอยู่โดยเฉพาะ eosinophils จำนวนมาก ซึ่งบางครั้งวินิจฉัยผิดเป็น eosinophilic gastroenteritis ได้<sup>13</sup>

## Diagnosis

การวินิจฉัย Cronkhite-Canada syndrome ทำโดยอาศัยลักษณะทางคลินิก คือมีอาการท้องเสียเรื้อรังที่มี malabsorption เด่น ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของผิวหนัง ผม เล็บ การส่องกล้องทางเดินอาหารพบรอยโรคที่มีลักษณะดังกล่าว และผลการตรวจทางพยาธิวิทยาที่เข้าได้กับภาวะนี้<sup>2</sup> จะเห็นได้ว่าการวินิจฉัยค่อนข้างยาก เนื่องจากเป็นโรคที่พบบ่อย บางรายงานพบว่าการวินิจฉัยใช้เวลาตั้งแต่ 2-20 เดือน โรคหรือภาวะที่ต้องวินิจฉัยแยกโรคได้แก่ ภาวะที่มีติ่งเนื้อในทางเดินอาหารอื่นๆ ดังแสดง**ตารางที่ 2** ในทางพยาธิวิทยา CCS จะมีลักษณะ hamartomatous polyp ที่คล้าย juvenile polyposis มาก นอกจากอาการทางคลินิก แล้วจุดที่ช่วยแยก 2 ภาวะนี้ คือ เยื่อบุทางเดินอาหารใน CCS จะผิดปกติคือพบเป็น edema, conges-

**ตารางที่ 2** อาการและอาการแสดงของ Cronkhite-Canada syndrome<sup>10</sup>

Symptoms and signs	At initial diagnosis (%)	Overall frequency (%)
Diarrhea	70	78
Dysgeusia	65	81
Alopecia	49	80
Onychodystrophy	64	89
Hyperpigmentation	49	70
Bleeding	1.5	10
Intussusception	1	5



tion และมีการอักเสบ lamina propria ในขณะที่ juvenile polyposis จะพบเป็นเยื่อที่ปกติ<sup>14</sup>

## Treatment

จุดประสงค์ของการรักษาคือ ทำให้เกิด regression ของ polyp ซึ่งจะช่วยให้ไขภาวะขาดสารอาหาร และป้องกันการเกิดมะเร็งทางเดินอาหาร แนวทางการรักษาจึงประกอบด้วย nutritional support การใช้ยา และ endoscopic หรือ surgical treatment Nutritional support เพื่อแก้ไขภาวะ malnutrition ของผู้ป่วยโดยอาจให้ในรูปของ parenteral nutrition หรือ formula diet ในส่วนของ standard treatment เนื่องจากเป็นโรคที่พบน้อย จากการศึกษานี้ยังไม่มี evidence-based treatment ที่ชัดเจน มีการพยายามศึกษาและใช้ยาหลายชนิด ยาที่ใช้เป็นหลัก คือ corticosteroids ซึ่งขนาดที่ใช้รักษาส่วนใหญ่เริ่มด้วย prednisolone 40 mg/day ในสัปดาห์แรก หลังจากนั้นลดลง 5 mg/สัปดาห์ จนหมดอาการผู้ป่วยมักดีขึ้นภายใน 3 เดือน แต่การตอบสนองในระยะยาวพบประมาณร้อยละ 60 ขณะที่ร้อยละ 40 มีอาการกลับซ้ำได้บ่อยในระหว่างปรับลด prednisolone จึงมีคำแนะนำให้ลดยาช้าๆหลังจากยืนยันด้วยการส่องกล้องแล้วพบว่าตั้งเนื้อมีการลดจำนวนลง การทดลองใช้ยา steroid-sparing drugs ได้แก่ azathioprine 2 mg/kg/day พบว่าตอบสนองดี ส่วนยาอื่นๆที่มีการศึกษา ได้แก่ mesalazine, calcineurin inhibitor, octreotide, antiTNF- $\alpha$  agent และ HP eradication ส่วนบทบาทของการผ่าตัด ใน CCS ยังไม่ทราบชัดเจน<sup>6</sup>

เนื่องจาก CCS มีความสัมพันธ์ในการเกิดมะเร็งทางเดินอาหาร จึงมีคำแนะนำให้ส่องกล้องกระเพาะอาหารและลำไส้ใหญ่หลังจากตั้งเนื้อลดจำนวนลงแล้วทุกปี เพื่อเฝ้าระวังมะเร็งที่อาจวินิจฉัยได้ยากขณะที่มีการอักเสบของตั้งเนื้อมากๆ อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาดังกล่าวทำในประเทศญี่ปุ่น ซึ่งมีอุบัติการณ์ของมะเร็งกระเพาะอาหารสูงอยู่แล้ว การนำมาประยุกต์ใช้ในประเทศไทยจึงยังไม่มีความเพียงพอ

## Prognosis

ผู้ป่วย CCS มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ประมาณร้อยละ 55 สาเหตุการเสียชีวิต



ชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากภาวะทุพโภชนาการ การติดเชื้อ และภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรค เช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร ลำไส้กลืนกัน และการเกิดมะเร็งทางเดินอาหาร การศึกษาใหญ่ที่สุดในประเทศญี่ปุ่นจากผู้ป่วย CCS 203 ราย พบมะเร็งกระเพาะอาหาร 19 รายและมะเร็งลำไส้ใหญ่ 41 ราย ทั้งระหว่างและหลังการวินิจฉัยภาวะ CCS<sup>11</sup> โดยเฉลี่ย พบประมาณร้อยละ 14-25 เชื่อว่าผ่านทาง serrated-adenoma-carcinoma sequence<sup>15</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. Limsrivilai J, Pongprasobchai S, Apisarnthanarak P, Manatsathit S. Intestinal capillariasis in the 21 st century: clinical presentations and role of endoscopy and imaging. *BMC Gastroenterology*. 2014;14(1):207.
2. Seshadri D, Karagiorgos N, Hyser MJ. A case of Cronkhite-Canada syndrome and a review of gastrointestinal polyposis syndromes. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2012;8(3):197-201.
3. Cronkhite Jr LW, Canada WJ. Generalized gastrointestinal polyposis: an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophy. *N Engl J Med*. 1955;252(24):1011-5.
4. Takeuchi Y, Yoshikawa M, Tsukamoto N, Shiroy A, Hoshida Y, Enomoto Y, et al. Cronkhite-Canada syndrome with colon cancer, portal thrombosis, high titer of antinuclear antibodies, and membranous glomerulonephritis. *J Gastroenterol*. 2003;38(8):791-5.
5. Riegert-Johnson DL, Osborn N, Smyrk T, Boardman LA. Cronkhite-Canada syndrome hamartomatous polyps are infiltrated with IgG4 plasma cells. *Digestion*. 2007;75(2-3):96-7.
6. Sweetser S, Ahlquist DA, Osborn NK, Sanderson SO, Smyrk TC, Chari ST, et al. Clinicopathologic features and treatment outcomes in Cronkhite-Canada syndrome: support for autoimmunity. *Dig Dis Sci* 2012;57(2):496-502.
7. Bettington M, Brown IS, Kumarasinghe MP, De Boer B, Bettington A, Rosty C. The challenging diagnosis of Cronkhite-Canada syndrome in the upper gastrointestinal tract: a series of 7 cases with clinical follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(2):215-23.



8. Kim MS, Jung HK, Jung HS, Choi JY, Na YJ, Pyun GW, et al. A case of Cronkhite-Canada syndrome showing resolution with *Helicobacter pylori* eradication and omeprazole. *The Korean journal of gastroenterology= Taehan Sohwagi Hakhoe chi.* 2006;47(1):59-64.
9. Okamoto K, Isomoto H, Shikuwa S, Nishiyama H, Ito M, Kohno S. A case of Cronkhite-Canada syndrome: remission after treatment with anti-*Helicobacter pylori* regimen. *Digestion.* 2008;78(2-3):82-7.
10. Kato K, Ishii Y, Mazaki T, Uehara T, Nakamura H, Kikuchi H, et al. Spontaneous regression of polyposis following abdominal colectomy and *helicobacter pylori* eradication for Cronkhite-Canada syndrome. *Case Rep Gastroenterol.* 2013;7(1):140-6.
11. Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Hokari R, Tanaka M, Hirata I, et al. Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite-Canada syndrome: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2016;51(4):327-36.
12. Daniel ES, Ludwig SL, Lewin KJ, Ruprecht RM, Rajacich GM, Schwabe AD. The Cronkhite-Canada syndrome: an analysis of clinical and pathologic features and therapy in 55 patients. *Medicine.* 1982;61(5):293-309.
13. Berzin TM, Greenberger NJ, Levy BD, Loscalzo J. Worth a second look. *N Engl J Med.* 2012;366(5):463-8.
14. Kopáčová M, Urban O, Cyrany J, Laco J, Bureš J, Rejchrt S, et al. Cronkhite-Canada syndrome: review of the literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013.
15. Burke AP, Sobin LH. The Pathology of Cronkhite-Canada Polyps: A Comparison to Juvenile Polyposis. *Am J Surg Pathol.* 1989;13(11):940-6.
16. Goto A. Cronkhite-Canada syndrome: epidemiological study of 110 cases reported in Japan. *Nihon Geka Hokan Archiv fur Japanische Chirurgie.* 1995;64(1):3-14.