

Interesting case (Cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis)

A 10-year-old girl with chronic refractory anemia

นายแพทย์ธีร กิจมาตรสสุวรรณ
อาจารย์ นายแพทย์พรเทพ ต้นเฝ้าพงษ์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

เด็กหญิงไทย อายุ 10 ปี ภูมิลำเนา กรุงเทพฯ

Chief complaint : อ่อนเพลียและซีด มา 7 ปี

Present illness : เมื่ออายุ 3 ปี ตรวจพบว่าซีด ไม่มีถ่ายดำ ไม่มีถ่ายเป็นเลือด ไม่มีปวดท้อง รักษาที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน ได้ยาธาตุเหล็กกินมาตลอด

อายุ 7 ปี ซีดมากขึ้น ไปรักษาที่โรงพยาบาล ได้รับเลือดและได้ทำ esophagogastroduodenoscopy (EGD) พบ small duodenal ulcer แต่ไม่พบ *Helicobacter pylori* ผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาพบเป็น organizing ulcer

อายุ 8 ปี ซีดมากและมีอาการเหนื่อย ทำ EGD ซ้ำ และ colonoscopy พบว่าปกติ ผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาพบ mild chronic inflammation ของลำไส้ใหญ่ ได้รับยา omeprazole และธาตุเหล็ก

อายุ 9 ปี มารักษาต่อที่โรงพยาบาลรามาธิบดี พบ iron deficiency anemia ไม่มีอาการปวดท้อง ไม่มีคลื่นไส้อาเจียน อุจจาระเป็นก้อนวันละ 1 ครั้ง สีดำ (กินธาตุเหล็กอยู่) ไม่มีถ่ายเป็นเลือดสดหรือมูกเลือด ไม่เบื่ออาหาร ไม่มีไข้ ไม่มีผื่น ไม่ปวดข้อ

Past medical history

อายุ 6 ปี ruptured appendicitis s/p appendectomy

Personal history

กินอาหาร 3 มื้อ กินข้าวมีธัญ 1 ถ้วย ไม่ค่อยกินเนื้อสัตว์หรือดื่มนม กินไข่ 1-2 ฟองต่อสัปดาห์ ไม่กินขนม หรือ ดื่มน้ำอัดลม

เรียน ป. 4 ผลการเรียนดี สอบได้ที่ 3 ไม่ขาดเรียนบ่อย เข้ากับเพื่อนได้ดี

พัฒนาการสมวัย ปฏิเสธประวัติแพ้ยา หรือ แพ้อาหาร

Physical examination: T 37°C, PR 80/min, RR 18/min, BP 94/68 mmHg

BW 23 kg (P10), height 127 cm (P10)

General appearance : an alert Thai girl, mild pallor, no jaundice

HEENT : pale conjunctivae, no oral ulcer, impalpable lymph nodes

Skin : no rash or nodule, no petechiae or ecchymosis

Abdomen : old surgical scar at lower abdomen, active bowel sound, soft, no tenderness,
no mass, no hepatosplenomegaly

Extremities : no arthritis, no pitting edema

Anus : no perianal lesion, normal rectal examination

Problem lists:

1. Refractory iron deficiency anemia
2. History of duodenal ulcer

Differential diagnoses:

1. Inflammatory bowel disease (IBD): Crohn's disease
2. Infectious colitis : tuberculosis, cytomegalovirus
3. Eosinophilic gastrointestinal disease
4. Other mucosal lesions: non-specific enteritis

Investigations:

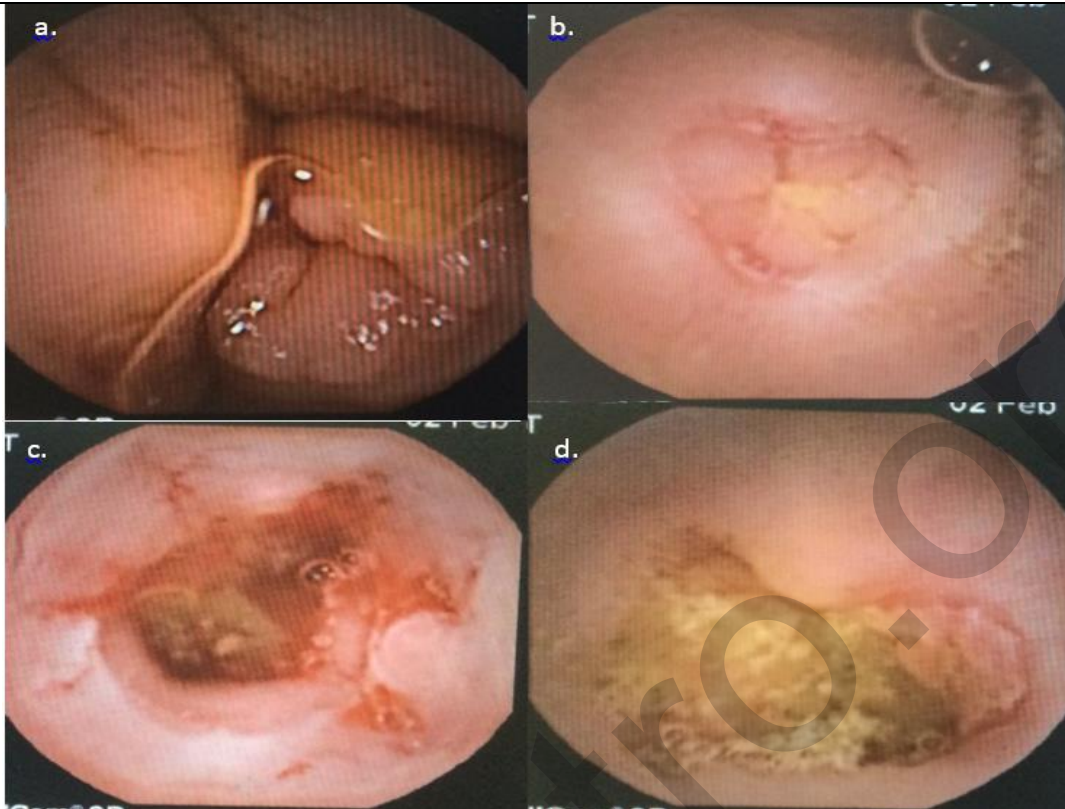
- CBC : Hb 10 g/dL, Hct 32%, MCV 68 fL, RDW 22%; WBC 8,670/cu mm (N 52, L 43, M 5%), platelets 599,000/cu mm; peripheral blood smear: microcytic, hypochromic RBC; anisocytosis 2+
- Reticulocyte count 1.7%
- Hb typing : Hb E trait
- Serum ferritin 21.4 ng/mL, transferrin saturation 2.8 % (iron 6 , TIBC 210)

Investigations (cont.)

- Serum albumin 18.3 g/L, BUN 6, Cr 0.36 mg/dL
- Stool occult blood : positive, stool examination : no WBC or RBC
- Stool concentration for ova and parasites : none found
- Stool for alpha-1 antitrypsin 37.3 mg/dL (N < 5)
- C-reactive protein 2.47 mg/dL (N < 5), ESR 1 mm/h (N < 20)
- UA : sp.gr 1.016, no protein or cells
- LDH 188 U/L
- Anti-nuclear antibody, anti-dsDNA : negative
- C3 : 1,130 mcg/mL (N 900-1800), C4 : 293 mcg/mL (N 100-400)
- PPD skin test : negative
- Sputum AFB : negative
- Stool AFB and modified AFB : negative

ผู้ป่วยไม่มีอาการปวดท้อง แต่รู้สึกเพลียอยู่ตลอด เดินขึ้นบันได 1 ชั้นแล้วมีอาการเหนื่อย และตรวจพบว่าซีด (Hct 24 – 27%) เนื่องจากคิดถึงความผิดปกติดังกล่าวข้างต้นใน differential diagnoses จึงได้พิจารณาทำ EGD และ colonoscopy อีกครั้งซึ่งพบว่าปกติ ผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาพบ non-active chronic gastritis, mild chronic duodenitis, chronic ileitis with mild tissue eosinophilia but no signs of colitis

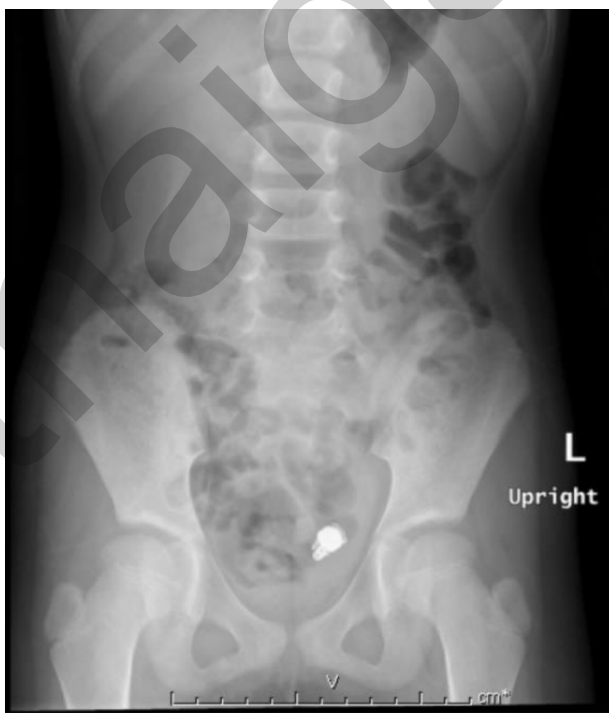
เนื่องจากยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดจากผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา จึงได้ทำการส่งตรวจ video capsule enteroscopy (VCE) เพิ่มเติม พบแผลในลำไส้เล็กส่วน jejunum และ circumferential ulcerations ที่ทำให้เกิดการตีบในลำไส้เล็กอีกหลายจุด (ภาพที่ 1) แต่หลังจากทำมีปัญหา capsule ค้างอยู่ในลำไส้เล็ก (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 1 แผลในลำไส้เล็กจาก video capsule enteroscopy

a. A single ulcer seen in the proximal jejunum

b – d. Circumferential ulcerations causing stricture and bleeding in the mid and distal small bowel

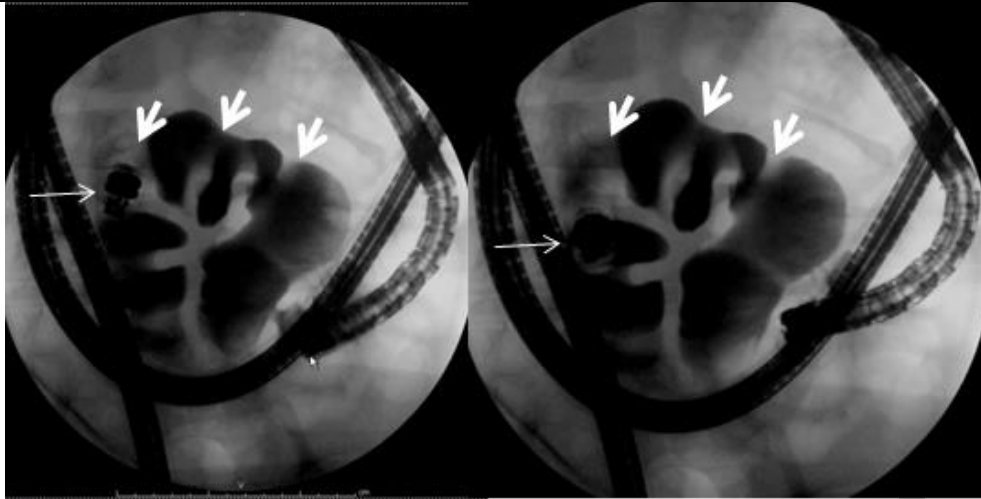


ภาพที่ 2 capsule ค้างในโพรงลำไส้เล็ก

ได้ปรึกษาอายุรแพทย์ทางเดินอาหารซึ่งได้ทำการส่องกล้อง double balloon enteroscopy เพื่อหาสาเหตุเพิ่มเติม พบการบวมและอักเสบดังแสดงในภาพที่ 3 จึงได้ตัดชิ้นเนื้อใน ileum ตรวจเพิ่มเติม พบ focally severe eosinophilia with reactive lymphoid follicles (โดยไม่พบลักษณะของ Crohn's disease เช่น granuloma เป็นต้น) ร่วมกับการฉีดสารทึบรังสีพบการตีบแคบหลายจุดที่อยู่ติดต่อกับ capsule จึงทำให้ไม่สามารถนำ capsule ออกได้ทางการส่องกล้อง (ภาพที่ 4)



ภาพที่ 3 Double balloon enteroscopy : diffuse swelling and inflammation just above the IC valve with two 0.5-1.5 cm (a – b.), 1/4-1/2 circumferential ulcers at 30-40 cm above the IC valve (c.), and a tight stricture site at 50 cm from the IC valve (d.)



ภาพที่ 4 Contrast study พบ capsule (ลูกศรขาว) ติดภายในลำไส้เล็กและพบบริเวณที่ตีบแคบของลำไส้ (ลูกศรหนา)

หลังจากนั้น จึงได้ปรึกษากุมารศัลยแพทย์และเห็นว่าควรลองให้การรักษาด้วย oral prednisolone 2 มก./กก./วัน เป็นเวลา 2-3 สัปดาห์ เพื่อหวังลดการอักเสบและการบวมของลำไส้เล็ก ซึ่งอาจทำให้ capsule ที่ค้างอยู่นั้นหลุดออกมาได้เองโดยไม่ต้องทำการผ่าตัด แต่หลังได้รับยาตามเวลาที่กำหนด พบว่าผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้น ซีดมากขึ้น มีอาการปวดท้องเป็นพัก ๆ และยังมี capsule ออกมาในอุจจาระ จึงได้พิจารณาผ่าตัดนำ capsule ออก

Intraoperative findings:

- Capsule enteroscopy was retained at 50 cm from the ileocecal valve.
- Dilated intestinal wall, intraluminal small ulcer and scar were found.
- Multiple out-pouching lesions, swelling and inflammatory spots were found along the terminal ileum about 45 cm up from the capsule-stricture point.
- Multiple lymph nodes (size 0.5 – 1.2 cm) were noted.

ได้ทำ segmental ileal resection (ประมาณ 7 เซนติเมตร) และ end-to-end anastomosis

Surgical Pathology ของลำไส้เล็กส่วนที่ตัดเพื่อส่งตรวจเพิ่มเติม:

- Ulcerative lesion with acute inflammation
- No specific infection
- No granuloma or picture of IBD
- Special stains (AFB, modified AFB, GMS, PAS) : negative

Final presumptive diagnosis : Cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis

การเกิดแผลและการตีบของลำไส้เล็กในเด็กเกิดได้จากหลายสาเหตุ โดยสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด คือ ภาวะลำไส้อักเสบเรื้อรัง (inflammatory bowel disease, IBD) ลำไส้เล็กอักเสบจากยาในกลุ่ม NSAIDs มะเร็งต่อมน้ำเหลือง การติดเชื้อ cytomegalovirus และการติดเชื้อไวรัสโคโรนาในลำไส้

Progression :

หลังจากผ่าตัดลำไส้ 1 เดือน ผู้ป่วยสบายดี ถ่ายอุจจาระปกติ ไม่มีเหน็ดเหนื่อย Hct 30.7%, MCV 70.5 fL, serum albumin 23.8 g/L, CRP 1.56 mg/L จึงได้เริ่มยา oral prednisolone 2 มก./กก./วัน อีกครั้ง และติดตามอาการทุก 1 เดือน พบว่าอาการผู้ป่วยดีขึ้นตามลำดับ จึงได้เริ่มลดขนาดของยาลงและเริ่มยา azathioprine 1 มก./กก./วัน หลังจากติดตามอาการ 4 เดือน พบว่าน้ำหนักตัวผู้ป่วยเพิ่มขึ้น 2 กก. ไม่มีอาการอื่นๆ ผล Hct 40.1% และ serum albumin 34 g/L

Cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE)

Cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE) เป็นภาวะที่เกิดขึ้นได้ในเด็ก โดยยังไม่ทราบสาเหตุของการเกิดแผลและการตีบของลำไส้เล็ก แต่เชื่อว่าสัมพันธ์กับ X-linked recessive reticulate pigmentary disorder, heterozygosity ของ cytoplasmic phospholipase A2-a gene หรือการสร้าง eicosanoid เช่น prostaglandin E2, thromboxane A2 ลดลงในเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาว ส่วนพยาธิกำเนิดยังไม่ทราบแน่ชัดเช่นกัน แต่คาดว่าเกิดจากการกระตุ้นการสร้างของ fibrous tissue ที่มากเกินไปจาก fibroblast ที่ได้รับการกระตุ้นโดย pro-inflammatory cytokines, fibroblast growth factor, GM-CSF นอกจากนี้ยังคาดว่าเกิดจากการทำลายของ collagen ที่ผิดปกติในหลายจุดของลำไส้เล็ก

อาการแสดงของภาวะนี้มีได้หลากหลาย เช่น ภาวะซีดเรื้อรัง หรือมีภาวะโปรตีนรั่วสู่โพรงลำไส้ (protein losing enteropathy) การวินิจฉัยภาวะนี้ต้องทำการแยกสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดแผลและการอักเสบของลำไส้เล็กออกไปก่อน โดยอาศัยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ซึ่งจะพบลักษณะของการตีบแคบ (stricture) ของลำไส้เล็กในวัยรุ่นหรือผู้ใหญ่ มีแผลที่ชั้นเยื่อหรือใต้เยื่อ (superficial ulceration of mucosa and submucosa) โดยไม่พบการอักเสบทั่วร่างกาย (systemic inflammatory reaction) และมีการดำเนินโรคแบบเรื้อรังหรือกลับเป็นซ้ำ (chronic, relapsing) แม้ได้รับการผ่าตัดแล้ว แต่อาจตอบสนองกับการให้ systemic corticosteroids

Diagnosis

การวินิจฉัยภาวะนี้ต้องใช้อาการและอาการแสดงร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ภาพถ่ายทางรังสีวิทยา การส่องกล้องทางเดินอาหาร และผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาในตำแหน่งที่มีแผลและการอักเสบของลำไส้เล็ก โดยลำไส้เล็กบริเวณที่เกิดโรคมักเป็นใน jejunum และ duodenum ทำให้ EGD หรือ colonoscopy อาจมีข้อจำกัดในการวินิจฉัย มีการศึกษาของ Yao และคณะ ซึ่งได้ทำการจัดตั้งเกณฑ์การวินิจฉัยและได้มีการปรับปรุงโดย Masumoto และคณะ ในปี 2007 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 Revised clinical criteria for diagnosis of CMUSE

1. Persistent and occult blood loss from the GI tract (except during bowel rest or post-operatively)
2. Confirmation of characteristic of small intestinal lesions by macroscopy, radiography, or enteroscopy
 1. Circular or oblique in alignment
 2. Sharply demarcated from surrounding normal mucosa
 3. Geographic or linear in shape
 4. Multiplicity in number with less than 4-cm distance from each other
 5. Ulcers not reaching the muscularis propria layer, including scarred ulcers presumed to be the healing stage in cases treated by bowel rest

การวินิจฉัยแยกโรค CMUSE

ต้องแยกโรคออกจากโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังโดยเฉพาะ Crohn's disease (ตารางที่ 2) นอกจากนี้ยังต้องไม่มีประวัติการได้รับยาในกลุ่ม NSAID และไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ เช่น วัณโรค cytomegalovirus เป็นต้น การตรวจชิ้นเนื้อจึงมีความสำคัญในการวินิจฉัยภาวะนี้โดย CMUSE จะมีลักษณะผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาดังแสดงใน ตารางที่ 2

ตารางที่ 2 Differentiation of CMUSE from Crohn's disease

- No clinical or laboratory features of inflammatory syndrome
- No small intestinal transmural process or ulceration
- No small intestinal giant-cell granulomatous process
- No fistula formation despite recurrent disease
- No disease in other parts of GI tract (i.e., colon)
- Absence of most extra-intestinal features of Crohn's disease (e.g. skin manifestations)

ตารางที่ 3 Histologic findings of CMUSE

- Depth and the healing process of small intestinal ulcers
- Ulcer depth is restricted to the mucosa or the submucosa, and it never reaches the muscular layer
- The ulcer is clearly demarcated by surrounding villous mucosa, and only “nonspecific” chronic inflammatory cell infiltrates are found
- In the healing process of the ulcer, submucosal fibrosis is restricted to the area of the mucosal defect with minimal epithelial repair and restitution

การรักษา

ยังไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจงในภาวะนี้ มีการศึกษาพบว่าการได้รับยาในกลุ่ม systemic corticosteroids อาจมีประโยชน์ในการยับยั้งการเกิดแผลและการตีบแคบได้ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีขนาดยาที่แนะนำ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่สามารถหยุดยาในกลุ่มนี้ได้ เนื่องจากเกิดการตีบหรือเกิดแผลในลำไส้ซ้ำ การรักษาแบบประคับประคองเช่น การให้สารอาหารที่เพียงพอรวมทั้งการเสริมธาตุเหล็กในผู้ป่วยที่มีภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก เป็นต้น การรักษาโดยการผ่าตัดหรือขยายบริเวณที่ตีบโดยใช้บอลูนอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีภาวะตีบของลำไส้

เอกสารอ้างอิง

1. Kohoutová D, Bártová J, Tachecí I, et al. Cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis: a review of literature. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 91: 8031.
2. Chung SH, Park SU, Cheon JH, et al. Clinical characteristic and treatment outcomes of cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis in Korea. *Dig Dis Sci*. 2015; 60: 2740-5.
3. Esaki M, Umeno J, Kitazono T, Matsumoto T. Clinicopathologic features of chronic nonspecific multiple ulcers of small intestine. *Clin J Gastroenterol*. 2015; 8: 57-62.
4. Perlemuter G, Guillevin L, Legman P, et al. Cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis: an atypical type of vasculitis or a disease mimicking vasculitis. *Gut*. 2001; 48: 333-8.
5. Matsumoto T, Iida M, Matsui T, Yao T. Chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine: a proposal of the entity from Japanese gastroenterologists to Western enteroscopists. *Gastrointest Endosc*. 2007; 66: S99-107.