

Interesting case (Inflammatory bowel disease)

A two-year-old boy with chronic diarrhea

27 มิถุนายน 2557

พญ.อัจฉริยา จันทร์พ่อง
อาจารย์ นพ.พรเทพ ตันเผ่าพงษ์
โรงพยาบาลรามารินทร์

เด็กชายไทย อายุ 2 ปี 8 เดือน

CC: ถ่ายอุจจาระเหลวมา 5 สัปดาห์

PI: 5 สัปดาห์ก่อนมารพ. มีไข้ ไอ น้ำมูก เป็นอยู่ 3 วัน หลังจากนั้นถ่ายเหลวเป็นน้ำมากกว่าเนื้อ วันละ 5-6 ครั้ง บางครั้งมีมูกแต่ไม่มีเลือดปน เป็นอยู่ 1 สัปดาห์ ไปซื้อยามากินเอง แต่อาการไม่ดีขึ้น จึงไปคลินิกได้ยาชนิดเดิมมากิน อาการไม่ดีขึ้น

2 สัปดาห์ก่อนมารพ. ไปรพ.เอกชน นอนรพ. 3 วัน ยังมีไข้ ได้ยาปฏิชีวนะไม่ทราบชนิด และเปลี่ยนนมเป็นนมถั่วเหลือง มีช่วงที่ถ่ายอุจจาระเป็นเนื้อมากขึ้น 2 วัน หลังจากนั้นถ่ายอุจจาระเป็นน้ำมากกว่าเนื้อตลอด หลังจากนั้นยังถ่ายอุจจาระเหลว และมีไข้ จึงไปรพ.อีกแห่งหนึ่ง นอนรพ. 8 วัน

ตรวจพบ

CBC: WBC 19,800/cu mm, PMN 63, L 29, E 7%; platelets 495,000/cu mm,

Stool exam: WBC 5-10/HPF; stool culture: no pathogenic bacteria

ได้รับ ciprofloxacin, amikacin และ cholestyramine แต่อาการไม่ดีขึ้น ไม่มีแผลในปาก ไม่มีปวด

ข้อ น้ำหนักลด 2 กิโลกรัมใน 5 สัปดาห์ (18 → 16 กิโลกรัม)

PH: - ก่อนหน้านี้สบายดีมาตลอด ไม่เคยต้องนอนรพ.

- ไม่มีประวัติแพ้นมวัวหรืออาหาร
- บุตรคนที่ 1/1 ไม่มีปัญหาเมื่อแรกเกิด
- พัฒนาการสมวัย
- วัคซีนครบตามเกณฑ์
- ไม่ได้สัมผัสหรืออยู่ใกล้คนไอเรื้อรังหรือเป็นวัณโรค
- ไม่มีประวัติปวดท้อง ถ่ายเหลวเรื้อรัง หรือมะเร็งในครอบครัว

Physical examination:

GA: active but appeared fatigue

BW 16.3 kg (P 90), height 93.6 cm (P 50)

V/S: BT 38.3°C, PR 138/min, RR 30/min, BP 96/60 mmHg

HEENT: mild pallor, no jaundice, no oral ulcer, no lymphadenopathy

Lungs and heart: no abnormal findings

Abdomen: soft, no tenderness, no palpable mass, no hepatosplenomegaly

Extremities: no joint swelling

Skin: no rash

Anus: no anal fissure, no skin tag, normal rectal examination

Problem list:

1. Prolonged fever with chronic diarrhea
2. Weight loss

Differential diagnosis:

- Infectious diarrhea: TB, HIV
- Antibiotic-associated diarrhea (*Clostridium difficile*)
- Inflammatory bowel disease
- Eosinophilic gastrointestinal disease

Investigations:

- CBC: WBC 21,220/cu mm (PMN 56, L 33, M 7, E 3%)
Hct 28%, MCV 72 fL, RDW 12.3%, platelets 513,000/cu mm
- Stool exam: numerous WBC/HPF, moderate RBC/HPF
no ova and parasites found
- Blood chemistries: Na 135, K 4.32, Cl 101, CO₂ 17.7 mmol/L
BUN 4, serum creatinine 0.3 mg/dL
- Total protein 69.4, albumin 29.5 g/L
- ESR 72 mm/h, CRP 19.36 mg/L
- Stool for *C. difficile* toxin A & B: negative
- Stool bacterial culture:
 - 1st time: moderate Staphylococcus coagulase-negative and Corynebacterium spp.
 - 2nd time: numerous Staphylococcus coagulase-negative moderate *Escherichia coli*, few *Klebsiella pneumoniae* and *Citrobacter freundii*
- Stool AFB: negative

จากผล work up เพิ่มเติม differential diagnosis ที่ยังเป็นสาเหตุได้คือ:

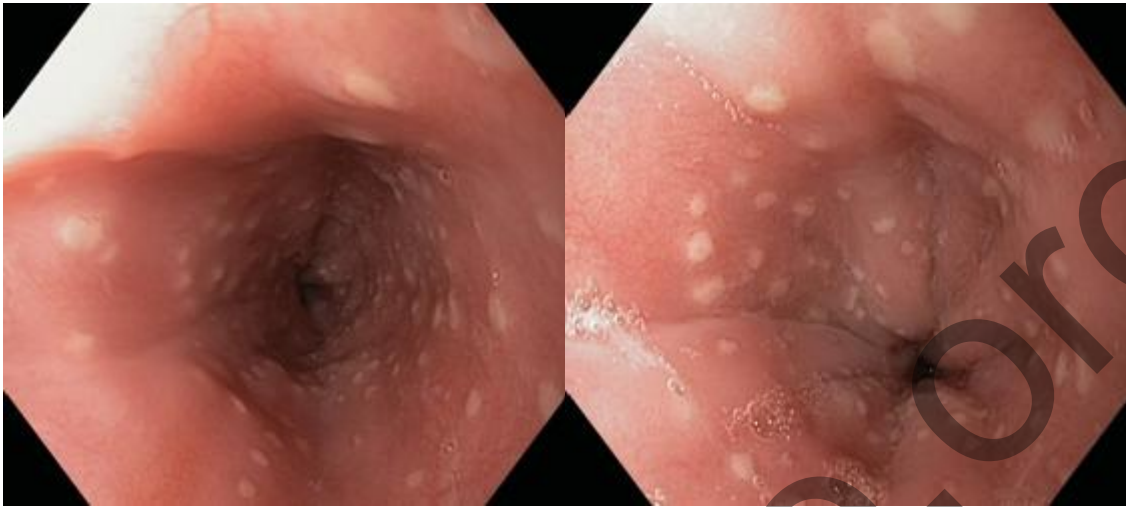
- Infectious diarrhea (other)
- Inflammatory bowel disease
- Eosinophilic gastrointestinal disease

การรักษาในขณะนั้น: Trial of oral metronidazole 7 วัน

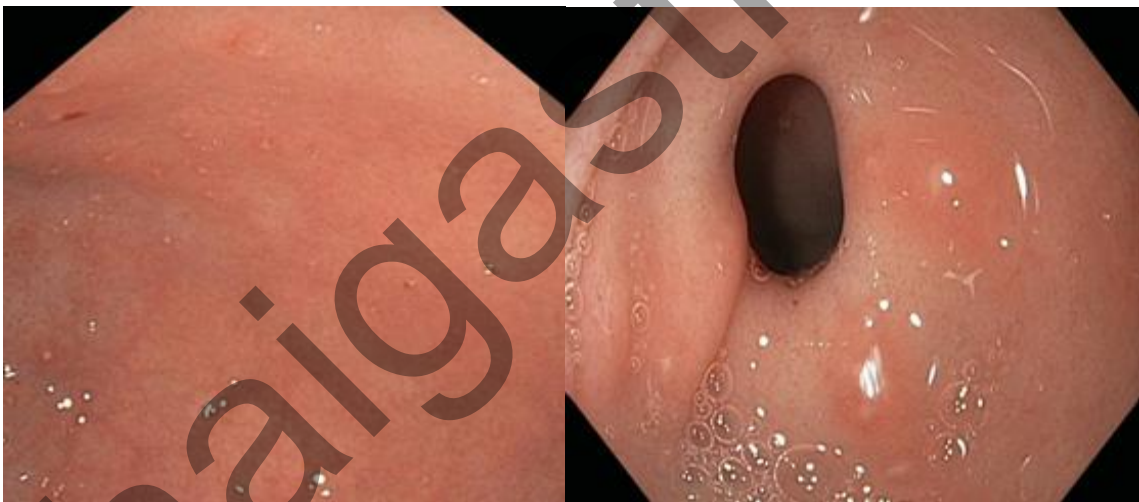
อาการยังไม่ดีขึ้น ไข้สูงตลอดและยังมีอุจจาระร่วง จึงพิจารณาส่งกล้องทางเดินอาหาร

Gastroscopy:

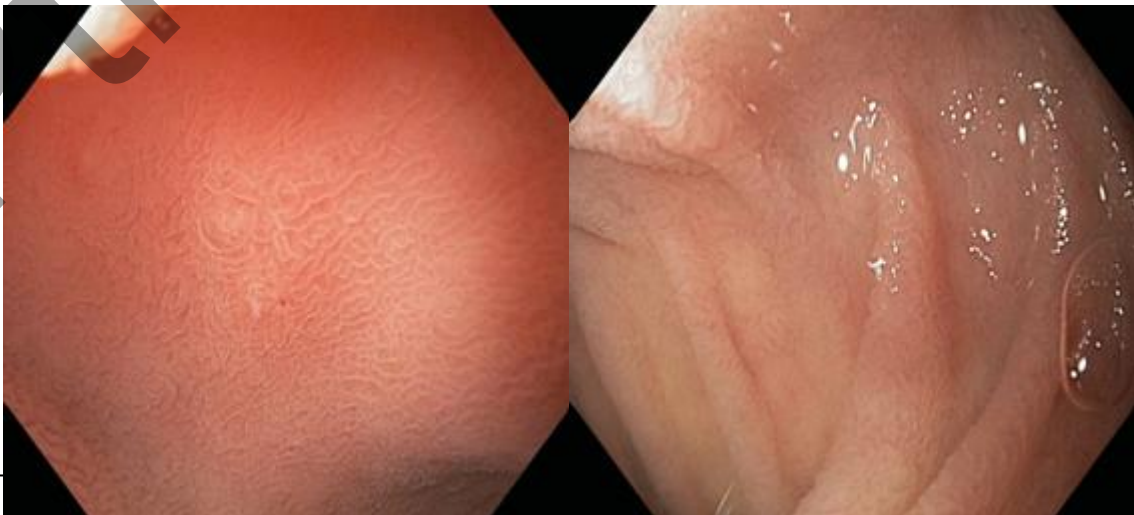
- **Esophagus:** multiple whitish nodules along the entire esophagus



- **Stomach:** multiple erosions with erythematous base at the gastric antrum and body



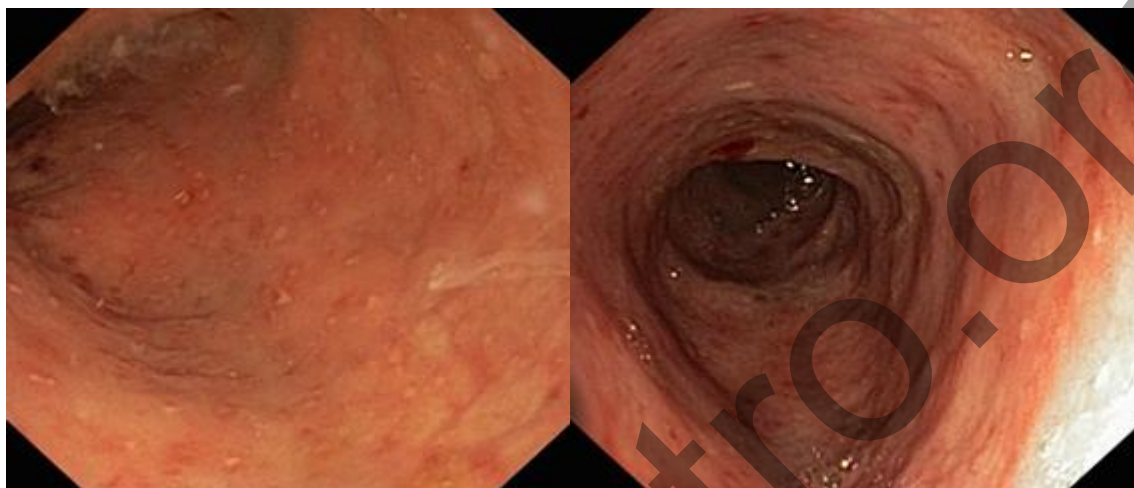
- **Duodenum:** few erosions in the duodenum



Colonoscopy: multiple umbilicated ulcers and erosions along the entire colon (more prominent at the rectosigmoid colon), and terminal ileum showed mucosal fragility

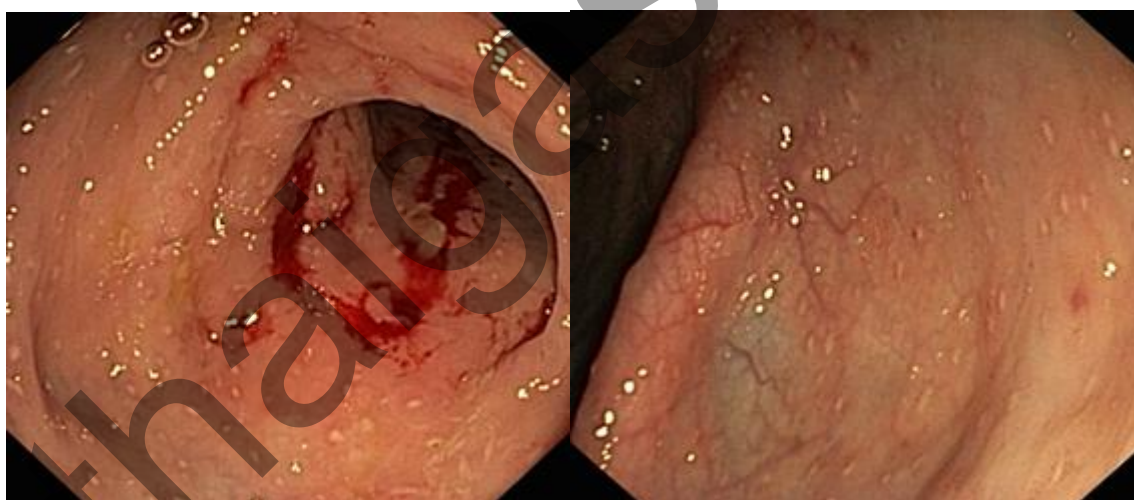
Rectosigmoid colon

Left sided colon



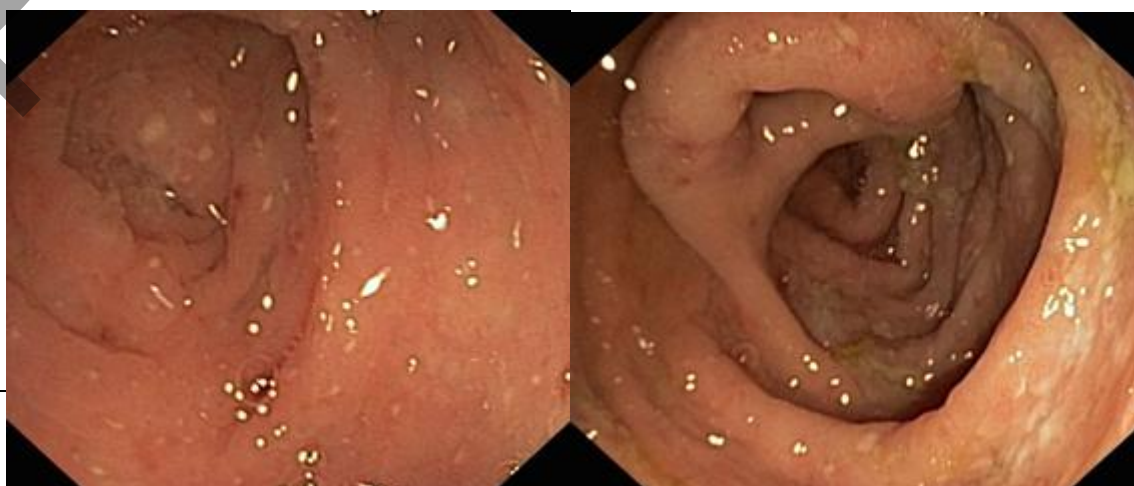
Transverse colon

Right sided colon



Cecum

Terminal ileum



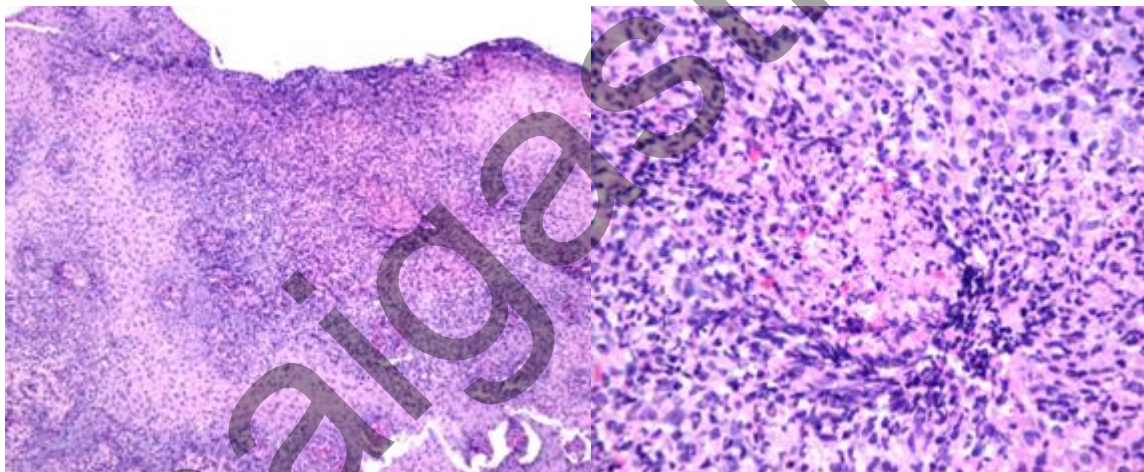
หลังการส่องกล้องทางเดินอาหารและรพผลทางพยาธิวิทยา ผู้ป่วยยังมีไข้ 38-39.5°C กินยาลดไข้ทุก 4 ชั่วโมง ถ่ายเหลวเป็นน้ำมากกว่าเนื้อ 3-4 ครั้งต่อวัน มีมูกแต่ไม่มีเลือดปน น้ำหนักลด 0.8 กิโลกรัม ใน 2 สัปดาห์

Investigations เพิ่มเติม:

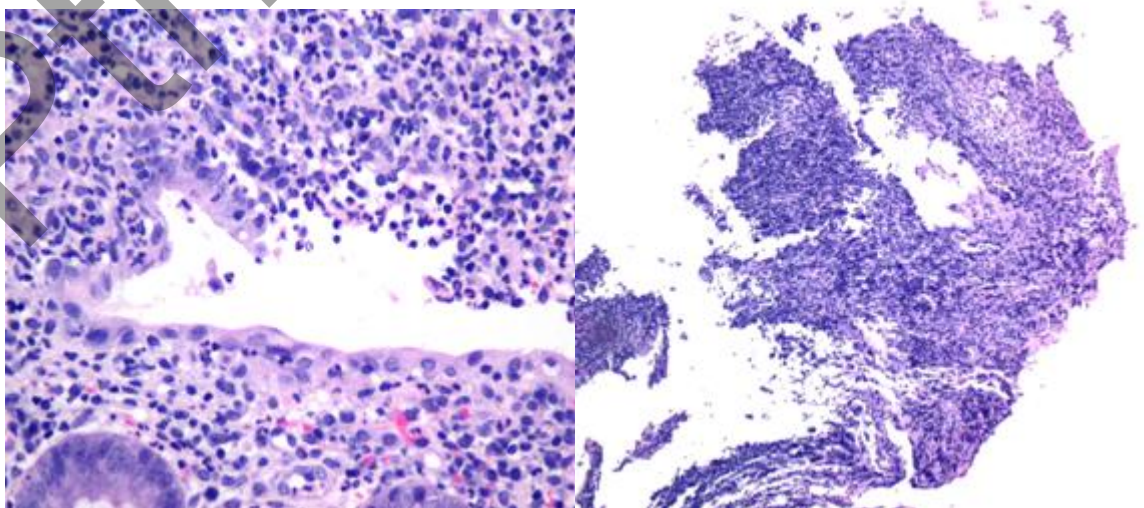
- Chest radiography: no infiltration
- PPD test: 0 mm at 48 and 72 h
- Quantiferon TB gold test: negative
- Stool exam for parasites: negative for 3 days
- CMV viral load: < 20 copies/mL
- Esophageal brushing for fungal culture: negative
- Anti-HIV: negative

Pathology results:

- **Esophagus:** active esophagitis in the distal esophagus

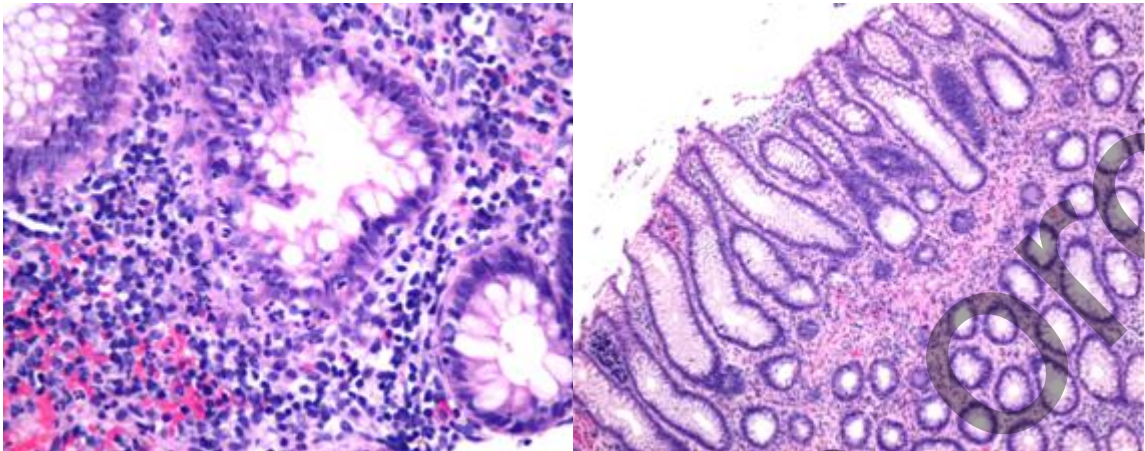


- **Rectosigmoid colon:** crypt abscess and ulcer

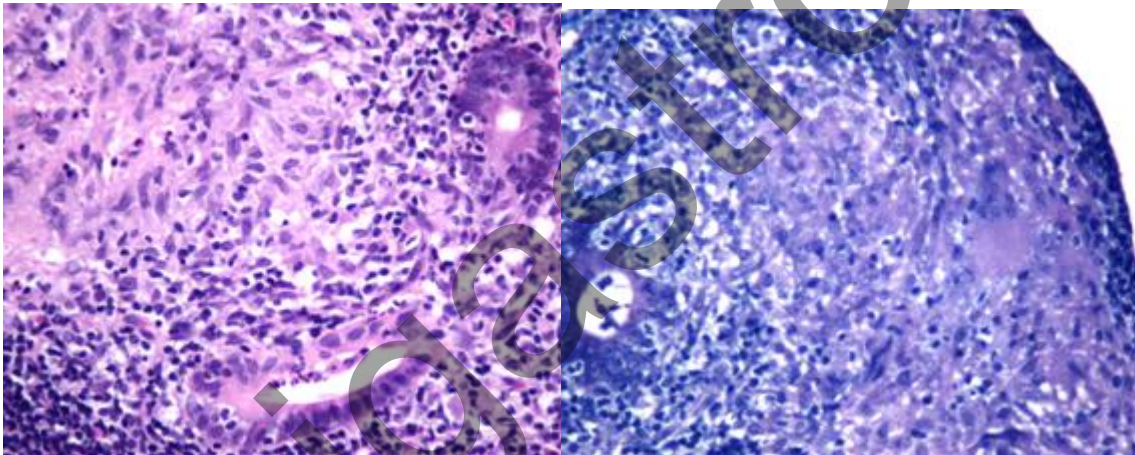


Pathology results:

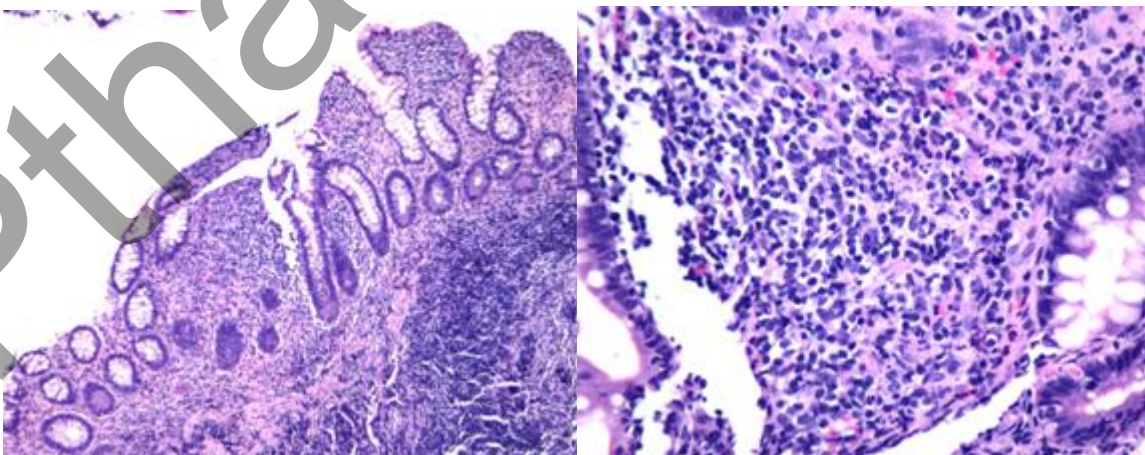
- **Left and right-sided colon:** active inflammation, cryptitis and crypt abscess



- **Cecum:** non-caseous granuloma adjacent to the ruptured crypt



- **Ileum:** moderate active inflammation with focal erosion



จากผล pathology พบ active colitis มี differential diagnosis:

- Ulcerative colitis in an active phase
- Crohn's colitis in an active phase
- Infectious colitis / acute self-limiting colitis

แต่มีผลการศึกษาว่าผู้ป่วยที่มีอาการถ่ายเหลวมากกว่า 2 สัปดาห์โดยที่ยังไม่สามารถหา

สาเหตุได้ อาจทำให้นึกถึง IBD มากยิ่งขึ้น

แนวทางการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่คิดถึง IBD

Ileocolonoscopy and upper GI endoscopy with histology
of multiple biopsies from all segments

CD

UC

if diagnosis of UC
is uncertain or is IC

Radiology - small bowel follow through (SBFT)

Upper GI study and small bowel follow through:

- Evidence of mucosal thickening with mild nodularity in the gastric antrum, compatible with erosions in the endoscopy
- Duodenal bulb and other parts of duodenum demonstrated good distensibility
- Jejunum and ileum showed no significant mucosal thickening, obstruction, abnormal dilatation or fistulous tract
- Multiple nodular filling defects and mucosal thickening in the terminal ileum, probably lymphoid hyperplasia with ileitis
- Small bowel transit time was about 2 hours

Final presumed diagnosis: Inflammatory bowel disease-unclassified (IBD-U)

ผู้ป่วยยังมีไข้ 38-39.5°C กินยาลดไข้ทุก 4 ชั่วโมง ถ่ายเหลวเป็นน้ำมากกว่าเนื้อ 3-4 ครั้ง/วัน มีมูกแต่ไม่มีเลือดปน

Lab:

- CBC: Hct 28.9%, WBC 21,950, platelets 659,000/cu mm
- ESR 30 mm/h, CRP 79 mg/L
- Normal thiopurine methyltransferase (TPMT) enzyme activity

Management (11/3/57):

- Azathioprine (50 mg) 0.5 tab PO OD (1.4 mg/kg/day)
- Prednisolone (5 mg) 3 tab PO BID
- Continue ZnSO₄, ferrous sulfate, MTV supplement

ตารางแสดง clinical course ของผู้ป่วยรายนี้

Parameter	9/3/57	25/3/2557	17/4/2557	25/4/2557
Stool	4-5/d, loose	1-3/d	1-2/d	1/d, formed
BW (kg)	16.3	17	17.8	17.9
Hct (%)	28.2	35.5	40	40
WBC /cu mm	21,220	14,300	9,200	7,800
Plt. /cu mm	513,000	365,000	498,000	426,000
CRP (mg/L)	72	<1	<1	1.6
ESR (mm/h)	19.4	21	11	14
Albumin (g/L)	29.5	34.5	-	-
Prednisolone (mg/d)	30	10	Off in 2 weeks	-
Azathioprine (mg/kg/d)	1.4	1.4	1.4	1.4

Inflammatory bowel disease (IBD)

เป็นโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง โดยไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด มีลักษณะการแสดงออกและการดำเนินโรคได้ 3 แบบหลักๆคือ

- Crohn's disease (CD)
- Ulcerative colitis (UC)
- Inflammatory bowel disease unspecified (IBD-U) หรือ indeterminate colitis

ระบาดวิทยา

ปัจจุบันอุบัติการณ์การเกิดโรคเพิ่มขึ้นในช่วงวัยเด็ก หรือวัยรุ่น และพบเพิ่มขึ้นในชาวเอเชีย โดยพบว่า 25% ของผู้ป่วย IBD อยู่ในช่วงวัยเด็ก หรือวัยรุ่น ส่วนใหญ่พบในช่วงวัยรุ่นตอนต้นอายุ 11-12 ปี แต่สามารถพบในเด็กที่อายุน้อยกว่า 5 ปีประมาณ 5%

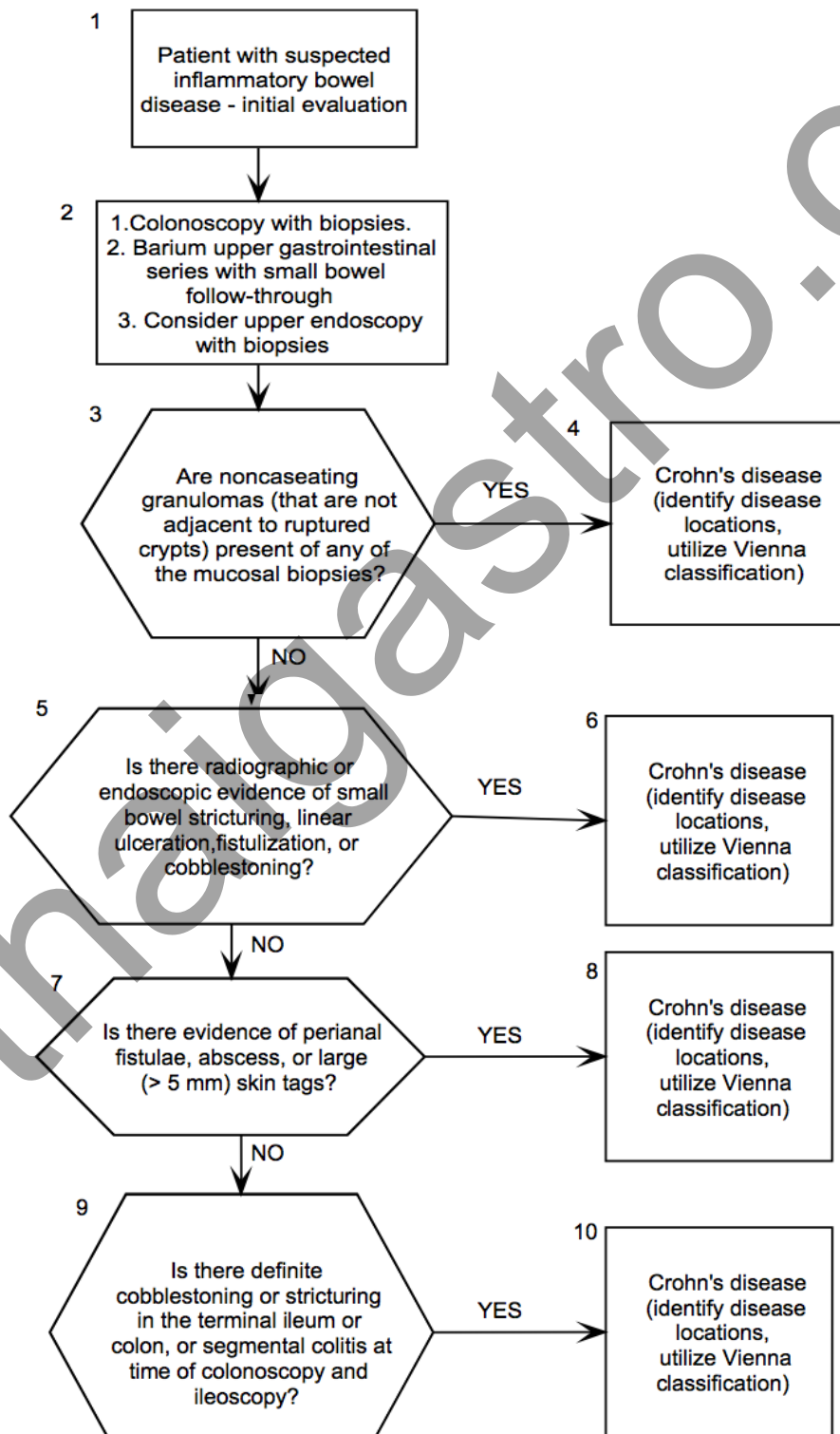
จากการศึกษาทางระบาดวิทยาเกี่ยวกับลักษณะการดำเนินโรคของ IBD ที่มี onset ก่อนอายุ 8 ปี ในประเทศญี่ปุ่นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541-2551 พบผู้ป่วยเด็กที่เป็น IBD จำนวน 71 ราย (24 CD, 47 UC) มีผู้ป่วย 62.5% ที่มี onset น้อยกว่า 1 ปี และพบอัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิงเป็น 1.67:1 ในกลุ่มที่เป็น CD และพบว่าผู้ป่วยที่เป็น IBD ตั้งแต่วัยทารกใช้เวลาในการวินิจฉัยนานกว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 1 ปี

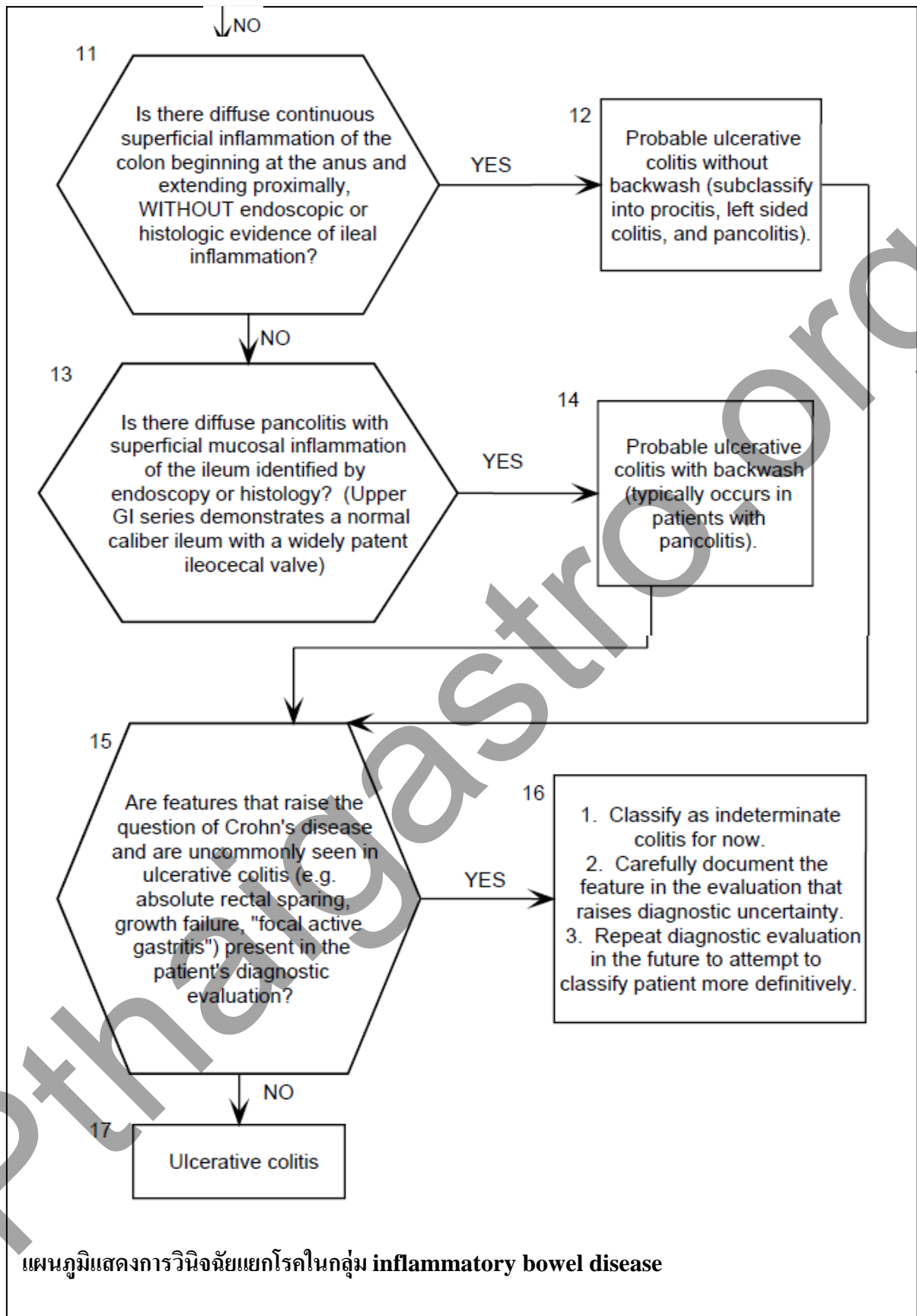
Esophageal IBD

จากการศึกษาของ Ammourey RF และคณะ ในผู้ป่วยเด็กอายุ 1-18 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CD จำนวน 401 คน พบว่ามี esophageal CD (ECD) จาก endoscopic และ/หรือ histological finding ประมาณ 20% โดยผู้ป่วยมี upper GI symptoms เพียง 36% ซึ่ง ECD มักพบร่วมกับ ileocolonic CD ประมาณ 60% โดยมีลักษณะที่พบบ่อยจาก endoscopy ได้แก่ aphthous ulcers, superficial erosions, stage development of stricture, and cobblestoning of the mucosa และพบ chronic deep inflammatory infiltration in lamina propria without basal cell hyperplasia และ epithelioid granuloma ในการตรวจทางพยาธิวิทยา

การวินิจฉัยแยกโรค

เนื่องจาก CD และ UC มีความเหมือนและแตกต่างกันอยู่หลายประการ จำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคออกจากกัน เพราะแนวทางการรักษาแตกต่างกัน โดยส่วนใหญ่จะแยกโรค UC ออกจาก CD และในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกและการดำเนินโรคก้ำกึ่งไม่สามารถแยกได้แน่ชัดว่าเป็น UC หรือ CD จะอยู่ในกลุ่ม IBD-U ดัง algorithm (เอกสารอ้างอิง 1)





แผนภูมิแสดงการวินิจฉัยแยกโรคในกลุ่ม inflammatory bowel disease

Typical macroscopic findings of CD:

- Mucosal aphthous ulcers
- Linear or serpentine ulceration
- Cobblestoning
- Stenosis/stricturing of bowel with prestenotic dilatation
- Imaging or surgical-bowel wall thickening with luminal narrowing
- Perianal lesions-fistula(s), abscesses, anal stenosis, anal canal ulcers, large and inflamed skin tags
- Skip lesions
- Jejunal or ileal ulcers

Nonspecific macroscopic findings of CD:

- Edema
- Erythema
- Friability
- Granularity

Exclude:

- Loss of vascular pattern
- Isolated aphthous ulcers
- Perianal lesions-midline anal fissures, small skin tags

Typical microscopic findings of CD:

- Noncaseating granuloma(s)- remote from ruptured crypt
- Focal chronic inflammation, transmural inflammatory infiltrate, submucosal fibrosis

Nonspecific microscopic findings of CD:

- Granuloma adjacent to ruptured crypt
- Mild nonspecific inflammatory infiltrate in lamina propria
- Mucosal ulceration/erosion
- Signs of chronicity (eg, crypt architectural changes, colonic Paneth cell metaplasia and goblet cell depletion)

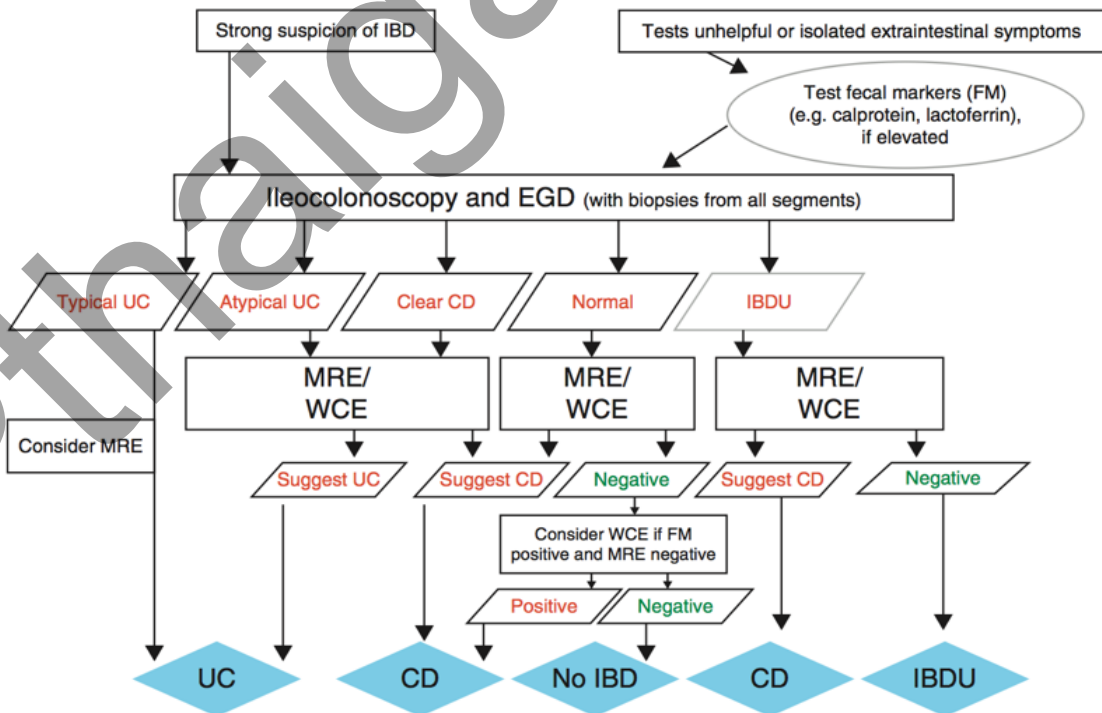
Diagnose as IBD-U, if at least 1 feature exists

- Duodenal or esophageal ulcers, not explained by other causes (e.g., *Helicobacter pylori*, NSAIDs and celiac disease)
- Multiple aphthous ulcerations in the stomach, not explained by other cause (e.g., *Helicobacter pylori*, NSAIDs)
- Reverse gradient of mucosal inflammation; proximal > distal (except rectal sparing)

Diagnose as IBD-U, if at least 2-3 features exist

- Severe scalloping of the stomach or duodenum, not explained by other causes (eg, celiac disease and *H. pylori*)
- Focal chronic duodenitis on multiple biopsies or marked scalloping of the duodenum, not explained by other causes (e.g., celiac disease and *H. pylori*)
- Focal active colitis on histology in more than 1 biopsy from macroscopically inflamed site
- Non-bloody diarrhea
- Aphthous ulcerations in the colon or UGI tract

ปัจจุบันมีเครื่องมือที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคมมากขึ้น นอกเหนือจากการส่องกล้องทางเดินอาหารและ small bowel follow through (SBFT) ได้แก่ magnetic resonance enterography (MRE), wireless capsule endoscopy (WCE) และ fecal markers ต่างๆ ดัง algorithm (เอกสารอ้างอิง 2)



แผนภูมิแสดงการประเมินผู้ป่วยเด็กมีอาการเข้าได้กับ IBD

เอกสารอ้างอิง

1. NASPGHAN/CCFA Working group. Differentiating ulcerative colitis from crohn disease in children and young adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44: 653-74.
2. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, Ridder L, et al. ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 795-806.
3. Maisawa S, Sasaki M, Ida S, Uchida K, Kagimoto S, Shimizu T, et al. Characteristics of inflammatory bowel disease with an onset before eight years of age: A multicenter epidemiological survey study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 499-504.
4. Ammourey RF, Pfefferkorn MD. Significance of esophageal crohn disease in children. *JPGN* 2011; 52: 291-4.
5. Rabizadeh S, Hyams JS, Dubinsky M. Crohn's disease. In: Wyllie R, Hyams JS, editors. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011. p.472-89.
6. Griffirks AM, Hugot JP. Crohn's disease. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, editors. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease Physiology, Diagnosis, Management*. 5th ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc; 2008. p. 519-39.