

Interhospital GI Conference

A 5-year-old girl with dysphagia

พญ.สิวลี สิดาฟอง
พญ.บุญญาณุกษ์ สีหาคลัง
ผศ.พญ.ฉัตรตมณี เลิศอุดมผลวณิช
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

เด็กหญิงไทย อายุ 5 ปี 10 เดือน ภูมิลำเนาจังหวัดสระแก้ว

อาการสำคัญ กลืนลำบากมา 3 เดือน

ประวัติปัจจุบัน

3 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการไอ เจ็บคอ หอบเหนื่อย ไป
โรงพยาบาลใกล้บ้าน ได้รับการวินิจฉัยเป็นหลอดลมอักเสบ
มารดาให้ประวัติเพิ่มเติมว่า มีอาการกลืนลำบาก กินข้าวแล้วต้อง
หยุด 1-2 นาที เพราะติดที่บริเวณลำคอ กินน้ำได้ปกติ ไม่มีกลืนเจ็บ ไม่มีไอ
หรือสำลักเวลากิน ไม่อาเจียน ไม่มีไข้ อาการเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ จึงได้รับ
การส่งตัวมารักษาต่อที่โรงพยาบาลรามธิบดี

1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล มารดาสังเกตว่ากินได้น้อยลง ไม่มีน้ำหนัก
ลด

ประวัติส่วนตัว

โรคประจำตัว: หอบหืด ไม่ได้รับการรักษาต่อเนื่อง ไม่มียาพ่นประจำ ไป
โรงพยาบาลได้พ่นยาเวลามีอาการ เฉลี่ยทุก 3 - 4 เดือน
เป็นบุตรคนที่ 2/2 เกิดครบกำหนด ไม่มีปัญหาหลังเกิด
มีพี่ชายอายุ 9 ปี ไม่มีโรคประจำตัว

ไม่มีประวัติแพ้ยาหรืออาหาร ไม่มียาที่ใช้เป็นประจำ
พัฒนาการสมวัย

Physical examination

- V/S BT 36.2°C, HR 100/min, RR 20/min, BP 108/66 mmHg
- Body weight 16.2 kg (P₂₅), height 111.3 cm (P₅₀)
- GA: alert, good consciousness
- HEENT: no pallor, anicteric sclerae, no palpable lymph node, normal oral mucosa
- CVS: normal S1, S2, no murmur
- RS: normal breath sound, no adventitious sounds
- Abdomen: no distension, normoactive bowel sound, soft, not tender, liver and spleen not palpable, no palpable mass
- Neuro: grossly intact

Problem list

1. Progressive esophageal dysphagia
2. Underlying disease: asthma

Differential diagnosis

ตารางที่ 1 การวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยรายนี้

Structural obstruction	Inflammation	Motility disorder
<ul style="list-style-type: none"> - Esophageal stricture - Esophageal mass - Esophageal duplication - Esophageal web/ring 	<ul style="list-style-type: none"> - Eosinophilic esophagitis - Gastroesophageal reflux disease - Pill-induced esophagitis 	<ul style="list-style-type: none"> - Achalasia - Diffuse esophageal spasm

Discussion

ภาวะ dysphagia โดยทั่วไปควรพิจารณาแยกจากความผิดปกติที่ขึ้นที่ oropharyngeal phase หรือ esophageal phase ผู้ป่วยรายนี้ ให้อาหารบริเวณ retrosternal area ไม่มีกลืนแล้วติดที่คอ ไม่มีอาหารค้างที่คอหรือสำลัก จึงคิดถึงความผิดปกติของ esophageal phase มากกว่าและพบว่ามีอาการเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ลักษณะเป็น progressive esophageal dysphagia โดยสาเหตุที่คิดถึง ได้แก่ structural obstruction, inflammation และ motility disorder (ตารางที่ 1)

จากประวัติเรื่องกลืนของแข็งติดมากกว่าของเหลว ทำให้คิดถึงสาเหตุในกลุ่ม structural obstruction มากที่สุด โดยโรคที่นึกถึงได้แก่

- esophageal stricture ซึ่งอาจเกิดตามหลัง inflammation process ได้ เช่น gastroesophageal reflux disease (GERD) หรือ esophagitis จากสาเหตุต่างๆ
- esophageal mass แต่พบได้น้อยมากในเด็ก
- esophageal duplication และ esophageal web นึกถึงน้อยเนื่องจาก มักจะเป็นตั้งแต่ congenital อาการควรจะดำเนินมาตั้งแต่อายุน้อย อาจมี

อาการตลอดเวลาหรือเป็น intermittent และมักเป็น non progressive symptom

กลุ่มที่ 2 ที่พบได้บ่อยกว่าคือ inflammation ได้แก่ eosinophilic esophagitis, GERD, pill-induced esophagitis โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจจะพบอาการกลืนลำบากหรือเจ็บร่วมด้วยได้จาก mucosal inflammation หรือหากเป็นมากขึ้นก็อาจเกิด esophageal stricture ได้และสุดท้ายคือกลุ่ม motility disorder แต่เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอาการกลืนของแข็งหรือของเหลวลำบากไม่ได้ต่างกันชัดเจนจึงนึกถึงน้อยลง โดยใน achalasia อาจจะมีประวัติเด่นเรื่อง regurgitation หรือ diffuse esophageal spasm อาจจะมี chest pain ร่วมด้วยได้

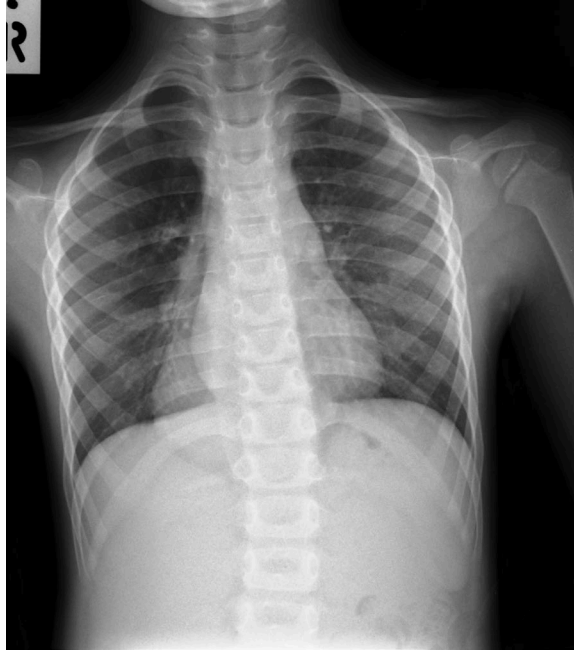
Initial investigations

CBC: Hb 11.8 g/dL, hematocrit 36 %, WBC 11,070/cumm, neutrophils 58 %, lymphocytes 35 %, eosinophils 2.1 %, platelets 465,000/cumm

Electrolyte: Na 141, K 4.95, Cl 108, HCO₃ 20.9 mmol/L

BUN 10, Cr 0.22 mg/dL

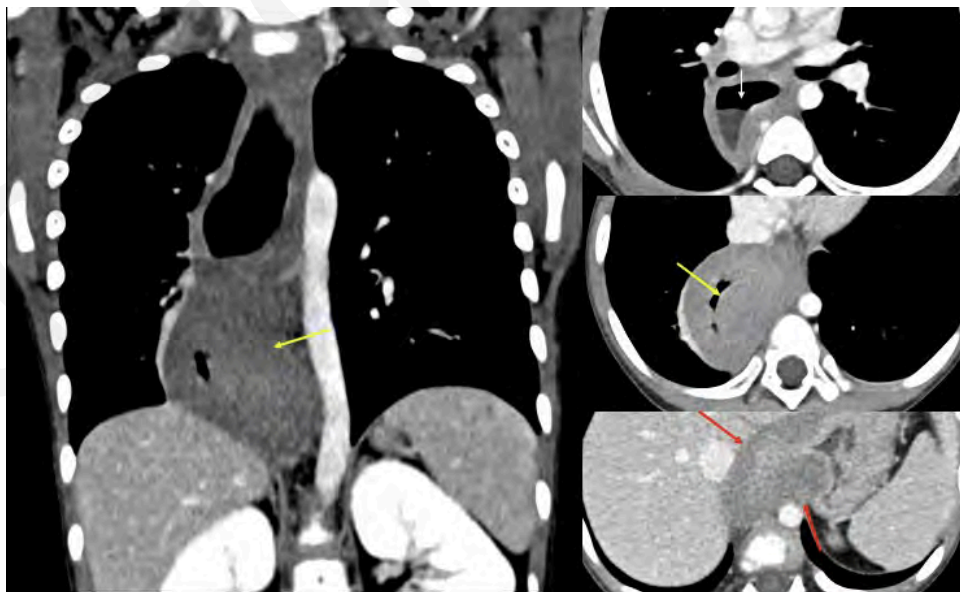
UA: Sp.gr 1.009, pH 5, protein-negative, blood-negative, glucose-negative, WBC 3-5 cells/HPF, RBC 15-20 cells/HPF



รูปที่ 1 Chest x-ray: soft tissue density mass at right hemithorax, not silhouette to right heart border



Figure 2 Esophagogram: relatively stasis of barium mixture in the dilate mid to lower thoracic esophagus and delayed barium mixture passing through the caliber tapering and stretching of distal esophagus (about hiatal level) and EG junction. External compression at left-sided of the thoracic esophagus at T7-8 level and suspected filling defect at gastric fundus; probably due to the surround hypoattenuate lesion.



รูปที่ 3 Computed tomography (CT) of the chest and abdomen: long segment circumferential wall thickening mass involving entire esophagus-gastric cardia.

การตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ ได้แก่

- chest x-ray พบ soft tissue density mass at right hemithorax, not silhouette to right heart border ทำให้สงสัยกลุ่ม posterior mediastinal mass (รูปที่ 1)
- esophagogram พบ relatively stasis of barium mixture in the dilate mid to lower thoracic esophagus and delayed barium mixture passing through the caliber tapering and stretching of distal esophagus (about hiatal level) and EG junction ร่วมกับพบ external compression at left-sided of the thoracic esophagus at T7-8 level and suspected filling defect at gastric fundus (รูปที่ 2) จึงสงสัย mass lesion ที่อาจกดเบียด esophagus
- CT chest with abdomen พบ long segment circumferential wall thickening mass involving entire esophagus-gastric cardia (รูปที่ 3) จึงนึกถึงกลุ่ม esophageal tumor

ผู้ป่วยได้รับการส่องกล้อง esophagoduodenoscope พบลักษณะ dilatation and tortuous esophagus ที่ตำแหน่ง middle to lower esophagus โดยไม่พบ submucosal tumor ที่ชัดเจน จึงได้พิจารณาทำ endoscopic ultrasound พบลักษณะ hypoechoic layer in esophagus, thickness varied in position, no definite capsule or endpoint และได้ทำ fine needle aspiration (FNA) เพื่อส่งตรวจพยาธิวิทยา

ผล histological finding จาก esophageal FNA พบว่าเข้าได้กับ benign smooth muscle cell โดย immunohistochemical study พบ positive-SMA และ h-caldesmon ในขณะที่ไม่พบการติดสีของ CD117, DOG1 และ S100 (รูปที่ 5) ที่ใช้ในการแยกโรค leiomyomatosis จาก smooth muscle cell ชนิดอื่นๆ คือ gastrointestinal stromal tumor (GIST) และ nerve sheath tumor จึงเข้าได้กับการวินิจฉัย diffuse leiomyomatosis

Diagnosis: Esophageal leiomyomatosis

Management: Partial esophagectomy for tumor removal with gastric pull-up procedure

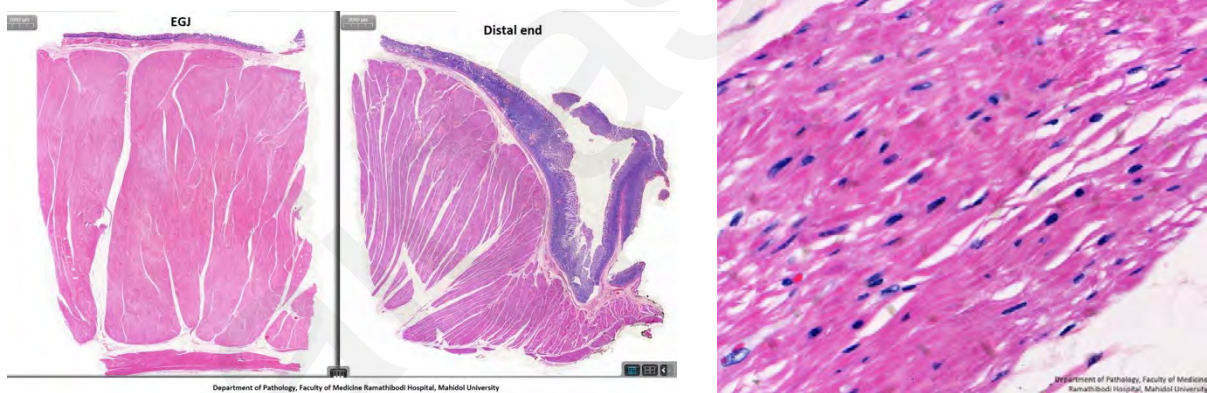
Gross esophagus

- Diffuse circumferential muscular wall thickening
- No mucosal lesion or distinct mass lesion
- Prominent inner circular muscle wall thickening



Surgical histopathological report (Esophagus with EGJ and part of stomach, partial esophagectomy)

- Diffuse muscular hypertrophy involves entire length of specimen from lower esophagus to cardia of stomach (12 cm in length and 2.3 cm in maximal thickness)
- No dysplasia or malignancy



Clinical course

ขณะเตรียมผ่าตัด ได้ตรวจปัสสาวะ พบว่า มี microscopic hematuria และ proteinuria

UA: Sp.gr 1.009, protein 1+, WBC 3-5/HPF, RBC 15-20/HPF, dysmorphic RBC และพบว่าหลังผ่าตัด 3 วัน มีไข้ ปัสสาวะเป็นสีน้ำตาลอ่อน ส่งตรวจปัสสาวะพบ Sp.gr 1.010, protein 4+, WBC 2-3/HPF, RBC >100/HPF, dysmorphic RBC

และ ไม่พบเชื้อแบคทีเรียจากการเพาะเชื้อในปัสสาวะจากผลดังกล่าวบ่งบอกถึงความผิดปกติของ glomerulus จึงได้ส่งตรวจผลเลือดเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของ hematuria และ proteinuria ดังนี้

- C3, C4: normal
- ANA: negative
- ASO titer <20
- UPCR 5 mg/mmol
- Serum albumin 2.75 g/dL
- Hearing test: normal
- Eye examination: normal
- Family history (ซึ่งพบความผิดปกติได้ในโรคทางพันธุกรรม เช่น Alport syndrome)
 - ปฏิเสธโรคไต การได้ยิน หรือการมองเห็นผิดปกติในครอบครัว
 - ผลตรวจปัสสาวะของ บิดา มารดาและพี่ชาย ปกติ

จากผลการตรวจข้างต้น ไม่พบสาเหตุที่อธิบายได้จึงได้ส่งตรวจ kidney biopsy พบว่า

- 9 glomeruli, no glomerular sclerosis
- unremarkable capillaries, mesangium, tubules, interstitium, artery, no crescent
- Electron microscopy: thin and focal thickened basement membrane with foci of duplication, diffuse foot process effacement of podocytes

โดยลักษณะดังกล่าวบ่งบอกถึงความผิดปกติของ glomerular basement membrane ที่มีความจำเพาะต่อกลุ่มอาการอัลพอร์ต (Alport syndrome) ที่เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีความผิดปกติของ collagen type 4 และสามารถพบร่วมกับ diffuse esophageal leiomyomatosis ได้บ่อย

Definite diagnosis: Alport syndrome with diffuse esophageal leiomyomatosis

Progression

หลังผ่าตัดผู้ป่วยสามารถกินอาหารได้ตามปกติ ไม่มีกลืนติด ไม่อาเจียน 2 เดือนหลังผ่าตัดมีอาการคลื่นไส้อาเจียน หลังกินอาหารไปประมาณ 15-20 นาที ตื่น น้ำแล้วจุกแน่นที่คอ มีอาการทุกๆ 1-2 วัน จึงได้ส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดได้หลังการผ่าตัด

Esophagogram

- Focal luminal narrowing of anastomosis, lumen 1 x 0.7 cm with mild delayed passage of contrast



จากผล esophagogram พบว่ามี stricture ของ esophagogastric anastomosis จึงได้รับการส่องกล้อง esophagoduodenoscope พบ esophagogastric anastomosis stricture จึงได้รับการรักษาโดย CRE™ (controlled radial expansion) Balloon Dilatation หลังจากนั้นได้นัดติดตามอาการ และผลข้างเคียงจากการผ่าตัดหลอดอาหาร รวมถึงนัดตรวจตา หู เป็นประจำทุกปี และนัดติดตามปีสภาวะเป็นระยะ เพื่อประเมินอาการของ Alport syndrome



Diffuse esophageal leiomyomatosis

เป็นลักษณะของเนื้องอกของกล้ามเนื้อเรียบบริเวณหลอดอาหาร ซึ่งมักพบบริเวณ 2 ใน 3 ของส่วนล่างของหลอดอาหารโดยจะทำให้เกิดอาการผิดปกติของหลอดอาหาร เช่น กลืนติด อาเจียนหลังกินอาหาร ปวดท้องบริเวณใต้ลิ้นปี่ เป็นต้น นอกจากนี้ยังทำให้เกิดอาการผิดปกตินอกหลอดอาหารได้ เช่น หลอดลมอักเสบเรื้อรัง หายใจลำบาก ไอ หายใจเสียงดัง เป็นต้น โดยมีพบร่วมกับอาการแสดงอื่น ที่ไม่ได้เกิดจาก diffuse esophageal leiomyomatosis เช่น ปัสสาวะเป็นเลือด ร้อยละ 62 ปัสสาวะเป็นฟอง ร้อยละ 40 และวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการอัลพอร์ต (Alport syndrome) ประมาณร้อยละ 58⁽¹⁾

กลุ่มอาการอัลพอร์ต เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีความผิดปกติของ collagen type 4 ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ basement membrane เกิดจากความผิดปกติของ

ยีน *COL4A3*, *COL4A4*, และ *COL4A5* ซึ่งมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ทั้งแบบ X-linked recessive ที่สัมพันธ์กับยีน *COL4A5* และ autosomal recessive และ autosomal dominant ซึ่งสัมพันธ์กับยีน *COL4A3* และ *COL4A4*⁽²⁾ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าสามารถพบ de novo mutations ได้ โดยพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายอย่างมีนัยสำคัญ โดยผู้ป่วยที่พบ diffuse leiomyomatosis ร่วมด้วยไม่ได้บ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่แย่ลงกว่าผู้ป่วยที่ไม่พบ⁽³⁾ โดยจะมีอาการที่พบบ่อยตั้งแต่อายุน้อยคืออาการทางไต เช่น ปัสสาวะเป็นเลือด หรือปัสสาวะเป็นฟอง แต่อย่างไรก็ตามสามารถพบความผิดปกติของระบบอื่นๆ⁽²⁾ ได้ดังแสดงในตารางที่ 2

ตาราง 2 Clinical manifestations of Alport syndrome⁽²⁾

Organs	Clinical manifestations	Median age onset (years)
Kidneys	Recurrent hematuria	4.5
	Proteinuria	6
	Chronic kidney disease or end-stage renal disease	25
Eyes	Anterior lenticonus	11
	Maculopathy	
	Corneal endothelial vesicles	
	Bilateral posterior subcapsular cataracts	
Ears	Bilateral sensory neural hearing loss	11
Vessels	Aneurysms of the thoracic and abdominal aorta	Male < 40
Esophagus	Diffuse leiomyomatosis	3

Tracheobronchial

tree

Clitoris

อาการแสดงของกลุ่มอาการอัลพอร์ด ในแต่ละระบบ อาจไม่สามารถตรวจพบได้ตั้งแต่แรก (ตารางที่ 2) โดยอาการทางไตจะพบได้บ่อยที่สุด โดยมีอายุเฉลี่ยที่จะตรวจพบปัสสาวะเป็นเลือด และปัสสาวะเป็นฟองที่อายุ 4.5 ปี และ 6 ปีตามลำดับ และพบภาวะไตวายได้ที่อายุเฉลี่ย 25 ปี ที่พบร่วมกับ diffuse leiomyomatosis เป็นอาการที่พบได้น้อยมาก โดยสามารถพบได้ตั้งแต่อายุน้อยคือ 3 ปี และมักไม่พบในเด็กที่อายุมากกว่า 13 ปีขึ้นไป (3)

ทั้งนี้การรักษาและการติดตามผู้ป่วยมีความสำคัญเป็นอย่างมาก โดยวิธีการรักษาหลักคือการทำ esophageal resection ร่วมกับการทำ reconstruction method เช่น gastric transposition, gastric tube reconstruction หรือ colonic loop bypass เป็นต้น ทั้งนี้จะต้องติดตามอาการใกล้เคียง เนื่องจากพบอาการแทรกซ้อนหลังผ่าตัดได้ โดยพบ esophageal stricture ร้อยละ 20, esophageal leakage ร้อยละ 16 และพบว่ากลับมามีอาการซ้ำจนต้องได้รับการผ่าตัดซ้ำ ประมาณร้อยละ 16 นอกจากนี้ อาจพบอาการแทรกซ้อนอื่นรวมด้วย ร้อยละ 4-8 เช่น gastric outlet syndrome, colonic herniation through the hiatus, esophageal perforation, new esophagogastric fistula, new esophageal diverticulum และ dumping syndrome เป็นต้น(1)

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผศ.พญ.พรศรี ธนะฉัตรชัยรัตน์ สาขาวิชากุมารศาสตร์
ภาควิชาศัลยศาสตร์

ผศ.นพ.ม.ล.ทยา กิตติยากร สาขาวิชาโรคทางเดินอาหารและตับ ภาควิชา
อายุรศาสตร์ อ.พญ.ธิติพร ชุณหสวัสติกุล

สาขารังสีวิทยาวินิจฉัย ภาควิชารังสีวิทยา และ อ.พญ.บัณฑิตา พฤฒินารากร
ภาควิชาพยาธิวิทยา ที่ให้คำแนะนำในการจัดเตรียมข้อมูลและภาพประกอบ

References

1. Ziogas, I., Mylonas, K., Tsoulfas, G., Spartalis, E., Zavras, N., Nikiteas, N. and Schizas, D., 2018. Diffuse Esophageal Leiomyomatosis in Pediatric Patients: A Systematic Review and Quality of Evidence Assessment. *European Journal of Pediatric Surgery*, 29(06), pp.487-494.
2. Nozu, K., Nakanishi, K., Abe, Y., Udagawa, T., Okada, S., Okamoto, T., Kaito, H., Kanemoto, K., Kobayashi, A., Tanaka, E., Tanaka, K., Hama, T., Fujimaru, R., Miwa, S., Yamamura, T., Yamamura, N., Horinouchi, T., Minamikawa, S., Nagata, M. and Iijima, K., 2018. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clinical and Experimental Nephrology*, 23(2), pp.158-168.
3. Nozu, K., Nakanishi, K., Abe, Y., Udagawa, T., Okada, S., Okamoto, T., Kaito, H., Kanemoto, K., Kobayashi, A., Tanaka, E., Tanaka, K., Hama, T., Fujimaru, R., Miwa, S., Yamamura, T., Yamamura, N., Horinouchi, T., Minamikawa, S., Nagata, M. and Iijima, K., 2018. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clinical and Experimental Nephrology*, 23(2), pp.158-168.