

Interesting case (Gastrointestinal vascular malformation)

A 13-year-old boy with chronic anemia

นพ.ศิษุทธิ์ เพ็งสะและ

พญ.วิวิภา บุญวงษ์

ผศ.พญ.ฉัตรต์มณี เลิศอุดมผลวานิช

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

เด็กหญิงไทย อายุ 13 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดปราจีนบุรี

อาการสำคัญ: ชีตเรื้อรังมาตั้งแต่อายุ 6 ปี

ประวัติปัจจุบัน:

7 ปีก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการอ่อนเพลีย เวียนศีรษะ ไปตรวจที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน ตรวจร่างกายพบว่าซีด จึงได้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ Hb 3.6 g/dL, hematocrit 12%, platelets 711,000/cu.mm, MCV 35 fL ส่งตรวจ Hb Typing เพิ่มเติม วินิจฉัย AE Bart's disease เริ่มให้ regular blood transfusion ทุก 4-6 สัปดาห์

3 ปีก่อนมาโรงพยาบาล ยังคงรับเลือด ทุก 4-6 สัปดาห์ เริ่มรับประทานยา deferiprone ปรับขนาดตามค่า ferritin เริ่มรับเลือดถี่มากขึ้นจากเดือนละ 1 ครั้ง เป็นเดือนละ 2 ครั้ง ในบางเดือนที่มีอาการอ่อนเพลียมาก

1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการอ่อนเพลียบ่อยมากขึ้น ต้องได้รับเลือดทุก 3-4 สัปดาห์ จึงได้รับการส่งตัวมารักษาต่อที่โรงพยาบาลจังหวัด เพื่อหาสาเหตุของภาวะซีดเรื้อรัง

ผู้ป่วยได้รับเลือดเป็นระยะ ร่วมกับได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น พบ 3 small erosions ที่ antrum ผลพยาธิวิทยาเป็น mild chronic gastritis และ duodenitis เนื่องจากผลส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น ไม่อธิบายอาการซีดของผู้ป่วย จึงได้รับการส่งต่อมาที่โรงพยาบาลรามาธิบดี

ไม่มีถ่ายดำหรือถ่ายเป็นเลือด ไม่มีอาเจียนเป็นเลือด ไม่ปวดท้อง ไม่มีจุดจ้ำเลือดตามตัว ปฏิเสธประวัติเลือดออกง่ายหยุดยากประจำเดือนมาเฉลี่ยทุก 3 สัปดาห์ สม่ำเสมอ จำนวน 5 วันต่อรอบเดือน ใช้ผ้าอนามัย 3-4 แผ่นต่อวัน ชุ่ม ไม่มีลิ้มเลือด ปฏิเสธประวัติประจำเดือนมากะปริบกะปรอย เริ่มมีประจำเดือนครั้งแรก ตอนอายุ 12 ปี

ประวัติส่วนตัว:

ปฏิเสธโรคประจำตัวอื่นนอกจากธาลัสซีเมีย

ตอนอายุ 6 เดือน มีอาการหายใจเสียงดัง ตรวจพบเป็น venolymphatic malformation at right nasopharynx ทำการรักษาโดย bleomycin injection จากนั้นไม่มีอาการอีก

ตอนอายุ 8 ปี คลำได้ก้อนโตขึ้นบริเวณศีรษะ ตรวจพบเป็น hemangioma at scalp ทำการรักษาโดย excision

บุตรคนที่ 2/2 เกิดครบกำหนด ไม่มีภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์

มีพี่ชายอายุ 25 ปี ไม่มีโรคประจำตัว

ไม่มีประวัติแพ้ยาหรืออาหาร

พัฒนาการปกติ เรียนชั้น ม.1 ผลการเรียนปานกลาง

ประวัติโภชนาการ

กินอาหาร 3 มื้อต่อวัน ครบ 5 หมู่

ประวัติวัคซีน

ครบตาม EPI Program

ประวัติครอบครัว

ปฏิเสธโรคประจำตัวของคนในครอบครัว ปฏิเสธโรคเลือด และโรคเกี่ยวกับลำไส้ของคนในครอบครัว ปฏิเสธประวัติการแต่งงานในเครือญาติ

Physical examination

Vital signs: BT 36.7°C, HR 115/min, RR 16/min, BP 125/73 mmHg

Body weight 44.8 kgs (P₅₀₋₇₅), Height 149.1 cms (P₅₀₋₇₅)

GA: alert, good consciousness

HEENT: pale conjunctivae, anicteric sclerae, no palpable lymph node

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

Skin: multiple discrete brownish macules at malar area, lips and tongue (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 Skin lesions ของผู้ป่วย

Investigations:

CBC: Hb 3.20 g/dl, hematocrit 10.80 %, MCV 50.9 fL, RDW 47.2 %, WBC 4,580/cu.mm, neutrophil 69 %, lymphocyte 23 %, eosinophil 0 %, monocyte 8 %, platelets 195,000/cu.mm

Peripheral blood smear: hypochromic 3+, microcytic 3+, anisocytosis 3+, poikilocytosis 2+, few pencil cells, normal WBC differentiation, platelet 5-20 cells/OF

: ferritin <1.98 ng/ml (50-200), serum iron 15 ug/dL (50-150), TIBC 331 ug/dL (300-360), TSAT 4.53 % (>16), reticulocyte count 2.1 % (1-2), Hb typing: Heterozygous HbE

Thalassemia profile (PCR for alpha-thal):

Gene for alpha thal 1 (--SEA deletion type): found heterozygous

Gene for alpha thal 2 (-alpha 3.7 deletion type): found heterozygous

ผลตรวจ Hb typing และ Thalassemia profile เข้าได้กับ AE Bart's disease

Problem lists:

1. Chronic refractory iron deficiency anemia since 6-year-old with history of regular blood transfusion
2. Multiple discrete brownish macules at malar area, lips and tongue
3. History of venolymphatic malformation at right nasopharynx s/p bleomycin injection
4. History of hemangioma at scalp s/p excision
5. AE Bart's disease

Differential diagnosis:

จากประวัติและผลการสืบค้นเกี่ยวกับสาเหตุของซีดเรื้อรังในผู้ป่วยรายนี้ เข้าได้กับ chronic refractory iron deficiency anemia มากที่สุด โดย peripheral blood smear ไม่พบลักษณะของ hemolytic blood picture และ ผลการตรวจธาตุซีลีเมียที่เป็น AE Bart's disease ไม่สามารถอธิบายเรื่องซีดของผู้ป่วยได้ทั้งหมด จึงควรนึกถึงสาเหตุที่ทำให้มีเลือดออกเรื้อรังร่วมด้วย เช่น occult GI blood loss เป็นต้น ดังนี้

1. Intestinal polyp
 - Peutz-Jeghers syndrome
 - Juvenile polyposis syndrome
2. Vascular malformation
3. Hemangiomas
4. Peptic ulcer disease

Discussion

สำหรับผู้ป่วยรายนี้ สาเหตุที่ทำให้มี occult GI blood loss ที่นึกถึงได้มากที่สุดคือ กลุ่ม intestinal polyps ได้แก่ Peutz-Jeghers syndrome เนื่องจากตรวจร่างกายพบ multiple hyperpigment macules ที่ริมฝีปาก ลิ้น และ malar area ร่วมกับซีดเรื้อรัง ซึ่งอาจเกิดจาก occult GI blood loss จาก polyps ในลำไส้ซึ่งพบในโรคนี้ได้ ส่วน juvenile polyposis syndrome อื่นๆ ก็ยังมีความเป็นไปได้ ซึ่งจำเป็นต้องตรวจด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน และส่วนล่างเพื่อการวินิจฉัย

สาเหตุอื่นที่นึกถึงได้ ได้แก่ hemangioma และ vascular malformation เนื่องจากผู้ป่วยมีประวัติ hemangioma และ venolymphatic malformation ที่ตำแหน่งอื่น ๆ ในวัยเด็ก ซึ่งอาจพบร่วมกันได้ แต่โดยทั่วไป hemangioma มักมีการดำเนินโรคและอาการอย่างรวดเร็วในช่วงอายุ 1 ปีแรก และหลังจากนั้นอาการจะค่อยๆ ดีขึ้น และสามารถหายได้เอง ซึ่งต่างจากในผู้ป่วยรายนี้ที่ประวัติซีดเมื่ออายุ 6 ปี และมีอาการมากขึ้นเรื่อยๆ จึงทำให้นึกถึง GI vascular malformation มากกว่า hemangioma

สาเหตุอื่น ๆ ที่อาจเป็นไปได้ ได้แก่ peptic ulcer disease ซึ่งอาจร่วมกับ Helicobacter Pylori infection หรือไม่ก็ได้ แต่เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีอาการปวดท้อง หรือมีปัจจัยเสี่ยง เช่น ทานยาแก้ปวดกลุ่ม

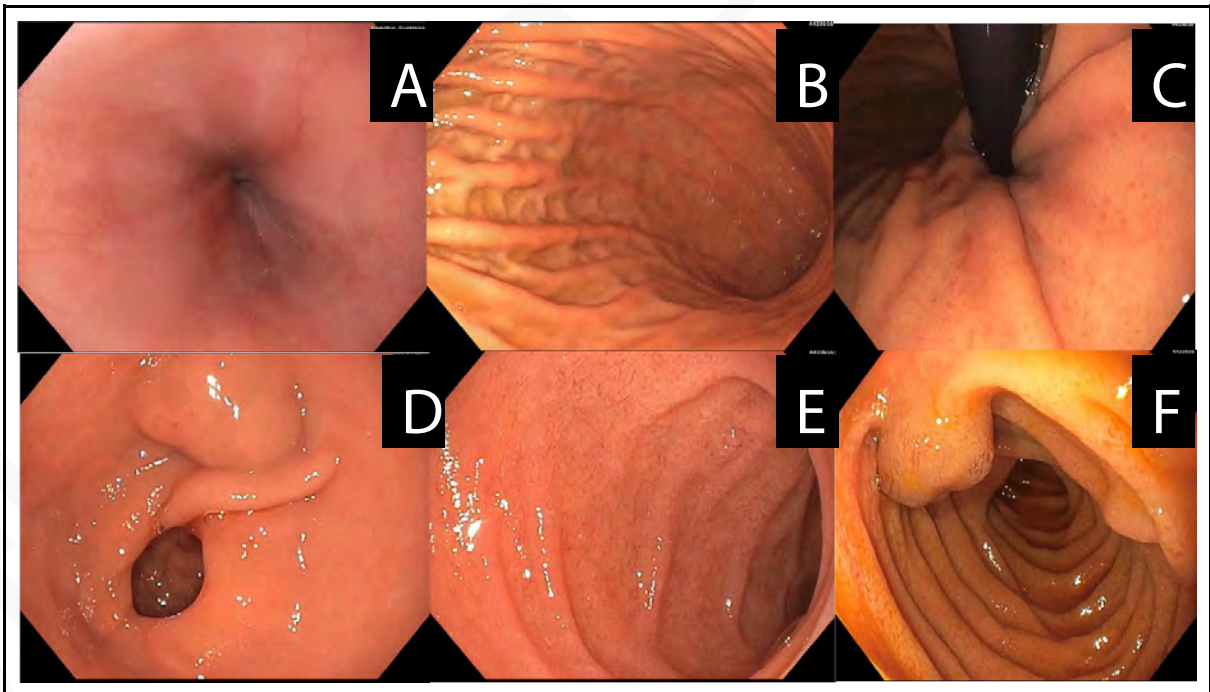
NSAIDs, steroid หรือ aspirin รวมทั้งผู้ป่วยได้รับการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหารมาแล้วไม่พบลักษณะแผลหรือเชื้อที่อธิบายได้ จึงทำให้นึกถึงน้อย

Further investigations

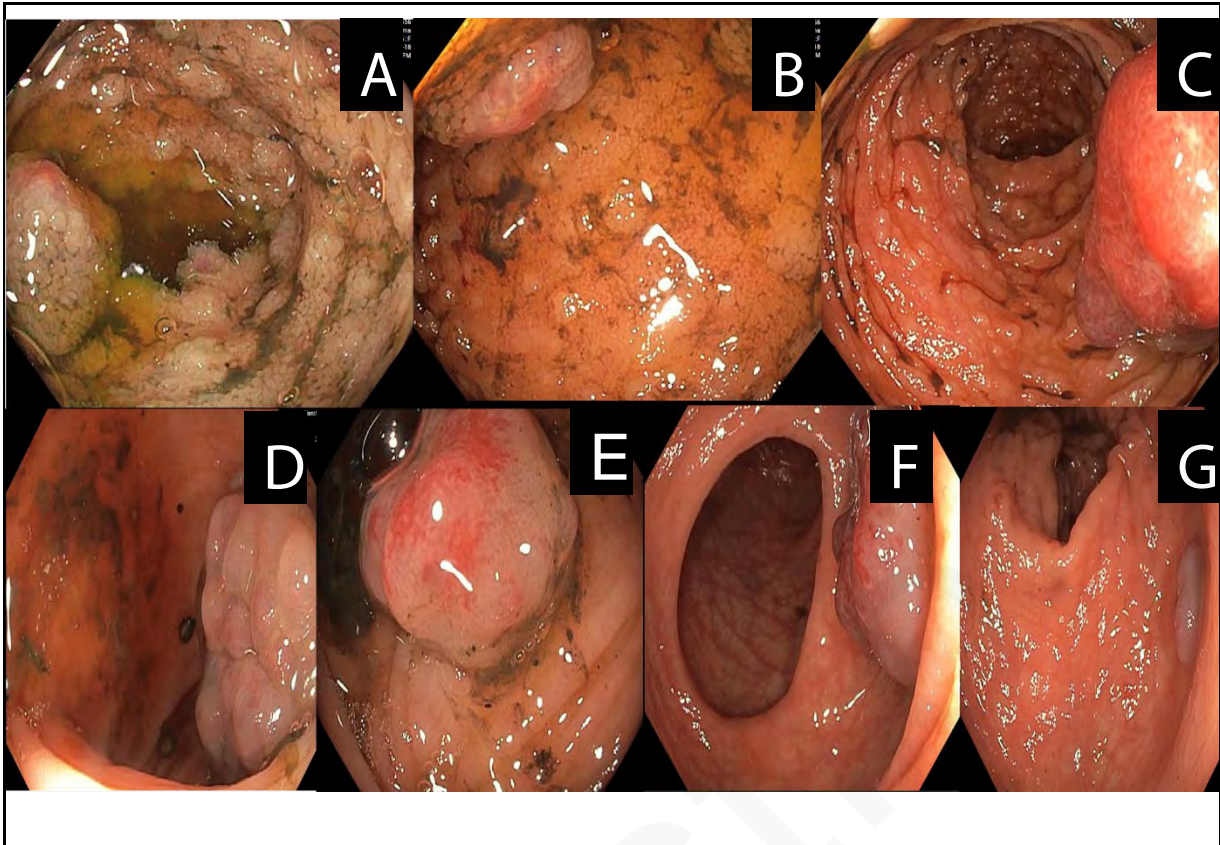
จากการวินิจฉัยแยกโรคดังกล่าวข้างต้น ผู้ป่วยจึงได้รับการตรวจเพิ่มเติมโดยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นและลำไส้ใหญ่

Esophagogastroduodenoscopy: พบ single oval submucosal lesion at pylorus (รูปที่ 2D) และ polypoid-like mass ที่ second part of duodenum (รูปที่ 2F) ส่วน esophagus, gastric body และ fundus มีลักษณะ mucosa ปกติ (รูปที่ 2A-C, D ตามลำดับ)

Colonoscopy: พบ pedunculated polyps/polypoid lesions ที่ terminal ileum (รูปที่ 3A-C), cecum (รูปที่ 3D) ascending colon (รูปที่ 3E), descending colon (รูปที่ 3F) และ sessile polyp ที่ rectum (รูปที่ 3G) จึงได้ทำ tissue biopsy ที่ polyp บริเวณ terminal ileum เพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

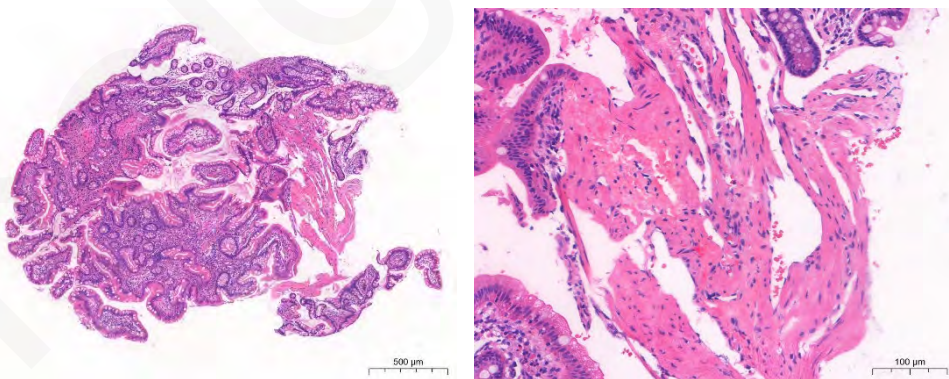


รูปที่ 2 ภาพแสดงการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น



รูปที่ 3 ภาพแสดงการส่องกล้องลำไส้ใหญ่

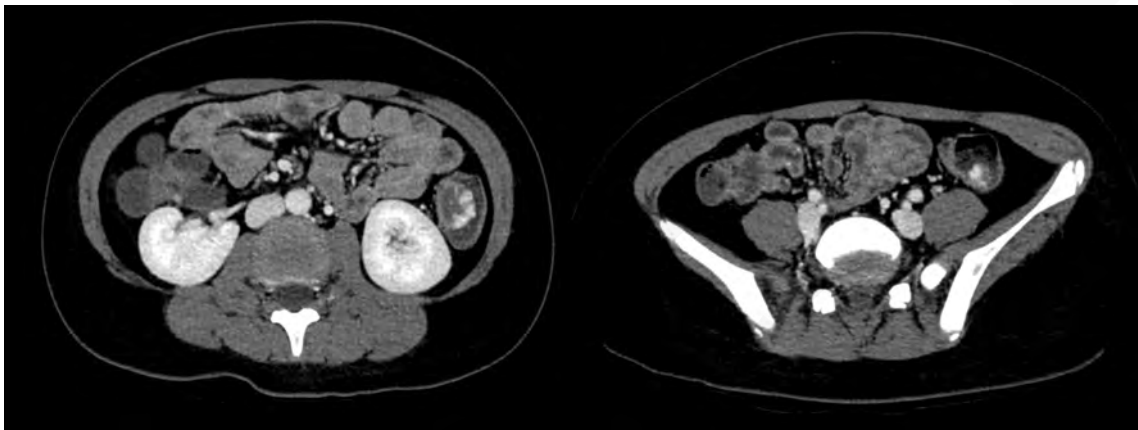
ผลตรวจทางพยาธิวิทยาพบลักษณะของ benign vascular proliferation, suggestive of hemangioma (รูปที่ 4) จากผลตรวจพยาธิวิทยาดังกล่าว เข้าได้กับ GI vascular malformations มากที่สุด จึงได้ส่งตรวจ CT enterography เพิ่มเติมเพื่อประเมินรอยโรคในลำไส้เล็กซึ่งสามารถพบร่วมด้วยได้



รูปที่ 4 ภาพแสดงจุลพยาธิวิทยาของก้อนบริเวณลำไส้เล็กส่วนปลาย

CT enterography:

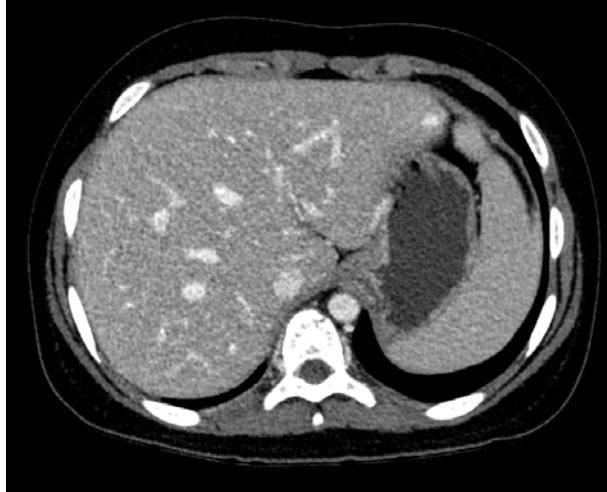
- Multiple hypervascular polypoid lesions in small bowel and colon, measuring up to 2.2 cm (รูปที่ 5, 6)
- A 1.0-cm arterial enhancing round-shaped soft tissue lesion at mesenteric region; possible another vascular malformation
- Arterial enhancing lesions at hepatic segment II and IVa; probably hemangioma or other arterial enhancing lesion (รูปที่ 7)



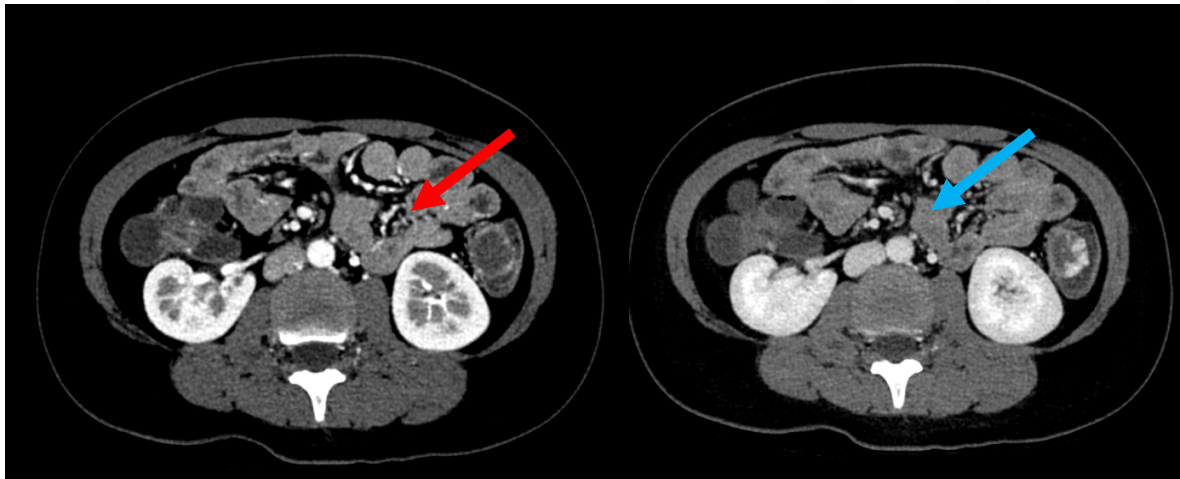
รูปที่ 5 ภาพ Axial view แสดง hypervascular polypoid lesions ในลำไส้ใหญ่ (ลูกศรสีแดง)



รูปที่ 6 ภาพ Coronal view แสดง hypervascular polypoid lesions ในลำไส้ใหญ่ (ลูกศรสีแดง)



รูปที่ 7 ภาพแสดง Arterial enhancing lesion ที่สงสัย hepatic hemangioma (ลูกศรสีขาว)



รูปที่ 8 ภาพ Axial view แสดง arterial phase ของ lesion (ลูกศรสีแดง) เมื่อเปรียบเทียบกับ venous phase (ลูกศรสีฟ้า) จะพบลักษณะที่เรียกว่า peripheral arterial enhancement with progressive filling in ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะที่เข้ากับ vascular malformation

Case progression

Diagnosis: Gastrointestinal vascular malformations at colon and small bowel

หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา Sirolimus ขนาดยา 0.7 mg/m²/dose ร่วมกับให้ยาธาตุเหล็ก อาการของผู้ป่วยดีขึ้น โดยไม่มีอาการอ่อนเพลีย ไม่มีเหนื่อยง่าย ค่า Hct เพิ่มขึ้นจาก 19% เป็น 27.2% transferrin saturation เพิ่มขึ้นจาก 4.53% เป็น 18.2% โดยที่ไม่ได้รับเลือด ใดๆก็ตาม ต้องติดตามการรักษาในระยะยาวและพิจารณาการปรับหรือหยุดยาต่อไป

Investigations	Before start sirolimus	2 weeks after start sirolimus	4 weeks after start sirolimus	8 weeks after start sirolimus
● CBC				
WBC	3,980	5,850	5,370	8,600
Hct	19.1	26	27.1	27.2
Hb	6.2	8.2	8.9	9
PLT	271,000	208,000	199,000	228,000
Neu/ Lymph	62/32	62/29	60/30	80.6/14.7
● Serum iron	15	33	39	47
● TIBC	331	339	278	258
● % TSAT	4.53	9.73	14.02	18.2
● Ferritin	< 1.98	42.3	50	22.6

Gastrointestinal vascular malformation

Vascular malformation เกิดจากการผิดปกติโครงสร้างของหลอดเลือด ทำให้เกิดเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดเพิ่มจำนวนขึ้น พบความชุกของโรคได้ 1: 10,000 ซึ่งตำแหน่งที่พบบ่อยโรคสามารถพบได้ตลอดทางเดินอาหาร แต่บริเวณที่พบได้บ่อยที่สุดคือ ลำไส้เล็ก โดยสามารถพบ GI vascular malformation ได้ร้อยละ 10 เทียบจากจำนวนผู้ป่วยที่มีเนื้องอกในลำไส้เล็กทั้งหมด¹ โดยมีลักษณะที่แตกต่างจาก hemangioma ดังตารางที่ 1 และ Morphologic Classification ของ Vascular Malformations ในทางเดินอาหาร ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 : จำแนกความแตกต่างระหว่าง hemangioma และ GI vascular malformation²

	Hemangiomas	Vascular malformation
History	High endothelial cell turnover	Normal endothelial cell turnover
Presence at birth	Usually absent	Present (not always apparent)
Clinical	Apparent 6-8 weeks after birth. Proliferative phase for 1-2 years then spontaneous involution	Grows in proportion with person
Diagnosis	Clinical history, appearance	Imaging (MRI, CT, US, angiography)
Treatment	Observation if not fully involuted minor surgical correction. If large or in anatomically sensitive area, steroids or interferon gamma or surgical correction	Depending on site, size, symptoms, etc. <ul style="list-style-type: none"> - Conservative management if small size and asymptomatic - Laser for capillary malformations - Sclerotherapy with or without excision

		- Surgery
--	--	-----------

ตารางที่ 2 : Morphologic Classification of Vascular Malformations of the Gastrointestinal tract³

<ul style="list-style-type: none"> ● Capillary ● Arterial ● Venous ● Lymphatic ● Mixed

อาการแสดงของ GI vascular malformation ขึ้นกับตำแหน่งที่พบรอยโรค เช่น กลืนลำบาก, ปวดท้อง, คลื่นไส้ อาเจียน, ชีตเรื่อรัง, ถ่ายเป็นเลือด, ลำไส้กลืนกัน หรือ ลำไส้อุดตัน เป็นต้น เนื่องจากพบรอยโรคบ่อยที่สุด บริเวณลำไส้เล็ก ซึ่งอาจทำให้เกิดลำไส้กลืนกัน และลำไส้อุดตันตามมาได้ รองลงมาคือบริเวณลำไส้ใหญ่ จากรายงานของ de la Torre L และคณะ ในผู้ป่วยเด็ก 18 ราย พบว่าใน ส่วนของลำไส้ใหญ่ ซึ่งพบรอยโรคได้มากที่สุดคือส่วน sigmoid, rectum และ descending colon ตามลำดับ³

การวินิจฉัย

ทำโดยส่องกล้องทางเดินอาหาร (GI endoscopy) เพื่อหารอยโรค และมีประโยชน์ในการทำหัตถการหยุดเลือด (หากจำเป็น) โดยลักษณะที่พบได้ เช่น mucosal edema, nodularity, vascular congestion, polypoid lesion, mass like lesion เป็นต้น

การตรวจทางรังสีวิทยา

Abdominal radiograph มักพบ phlebolith พบได้ร้อยละ 50 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด เกิดจาก perivascular inflammation ทำให้เกิด blood flow stasis จนทำให้เกิด calcification ลักษณะดังกล่าว พบในผู้ใหญ่มากกว่าในเด็ก นอกจากนี้อาจจะพบ soft tissue mass ได้

Barium enema ลักษณะที่พบ ได้แก่ nodular filling defect, mucosal irregularity, polypoid intraluminal mass, circumferential lesion หรือ luminal narrowing เหมาะสำหรับการประเมินรอยโรคที่สงสัยลำไส้อุดตันจากที่มี polypoid lesions แต่มีข้อจำกัดสำหรับการวินิจฉัย GI vascular malformation

CT abdomen พบลักษณะของ soft tissue density mass with enhancement, transmural enhancing bowel wall thickening, vascular engorgement within the adjacent mesentery and enhancement สามารถใช้ในการวินิจฉัย GI vascular malformation ร่วมด้วยได้ แต่ถ้าในกรณีที่ bowel collapse อาจจะไม่สามารถพบรอยโรคได้

เนื่องจากพบรอยโรคในลำไส้เล็กร่วมด้วยได้ จึงแนะนำให้ตรวจประเมินรอยโรคในลำไส้เล็กด้วย ทุก
รายยังสามารถทำได้หลายวิธี โดยมีความไว ความจำเพาะต่อการวินิจฉัย และข้อจำกัดต่าง ๆ กัน ดัง
แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3: การประเมินรอยโรคในลำไส้เล็ก⁵

	Magnetic Resonance Enterography	Video Capsule Endoscopy
Characteristic	Mural lesion, perienteric and extraenteric lesion	Mucosal lesion
Sensitivity (%)	71.4	92.9
Specificity (%)	60	80
Examination time	30 min	9-10 hours
Limitation	Suboptimal bowel distension	Capsule retention, capsule coverage incomplete
Widely available	Yes	No

การรักษา^{1,4}

1. รักษาด้วยยากลุ่ม steroid, interferon alpha หรือ mTOR inhibitor

Steroid สามารถยับยั้ง vascular endothelial growth factor (VEGF) โดยขนาดยาที่ใช้ 2 mg/kg/day และ Interferon alpha ช่วยในการยับยั้ง endothelial cell growth ซึ่งมักจะตอบสนองได้ดีต่อการรักษา โดยเฉพาะ diffuse lesion

mTOR inhibitor เป็นยาที่มีการศึกษาเพิ่มขึ้นเพื่อนำมาใช้รักษา vascular malformation โดยกลไก ช่วยลดกระบวนการ angiogenesis และยับยั้งการเพิ่มเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด โดยมีข้อบ่งชี้ใช้ในการรักษา diffuse unresectable vascular anomaly และ vascular anomaly

ขนาดยาเริ่มต้น 0.8 mg/m²/dose ทุก 12 ชั่วโมง ปรับตามระดับยา trough level: 5-15 ng/mL ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ เช่น coagulopathy, cardiac dysfunction หรือ recurrent cellulitis

จากการศึกษาของ Salloum R. และคณะ พบว่าการรักษาด้วย Sirolimus โดยเริ่มต้นที่ขนาดยาดังกล่าว ส่งผลให้ขนาดก้อนในทางเดินอาหารเล็กลง โดยใช้ระยะเวลาน้อยกว่า 3 เดือน (trough level 10-13 ng/mL) อีกทั้งรายงานของ Ozgonenel B. และคณะ ยังพบความเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นของ Hb จาก 5 gm/dL เป็น 14 gm/dL โดยปรับตามระดับยา trough level 10-15 ng/mL เป็นต้น^{5,6} จากรายงานของ Ugochi O. Ogu และคณะ พบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา หลังจากที่ได้เริ่มยา sirolimus ภายใน 1-6 เดือน⁵ การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาดังตารางที่ 4

2. Endoscopic therapeutic intervention

- Argon plasma coagulation เหมาะกับ capillary malformation lesion
- Sclerotherapy เหมาะกับ venous หรือ lymphatic malformation lesion

3. Surgical resection พิจารณาในเคสดังต่อไปนี้

- ไม่ตอบสนองด้วยยาหรือจาก therapeutic intervention
- มีก้อนขนาดใหญ่
- มีภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ เลือดออกทางเดินอาหาร เป็นต้น

ตารางที่ 4: ประเมินการตอบสนองต่อการรักษา¹

Response	Description
Good	Improvement in radiologic imaging findings of > 70% or remnant lesion in radiologic imaging but no gross lesion identified
Intermediate	Improvement in radiologic imaging findings of $\leq 70\%$ and > 30% or self-reported improvement of gross lesion
Poor	Improvement in radiologic imaging findings of < 30%, stable disease status, or self-reported worsening of gross lesion

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผศ. พญ. ธิติพร ชุณหสวัสดิกุล ภาควิชาศัลยศาสตร์วิสัญญีวิทยา ภาควิชาศัลยศาสตร์วิสัญญีวิทยา และอาจารย์นายแพทย์ ธนธิป ประเสริฐชัย ภาควิชาพยาธิวิทยา ที่ให้คำแนะนำในการจัดเตรียมข้อมูลและภาพประกอบ

เอกสารอ้างอิง

1. Cho YJ, Kwon H, Kwon YJ, et al. Effects of sirolimus in the treatment of unresectable infantile hemangioma and vascular malformations in children: A single-center experience. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2021;9:1488-1494.
2. Yoo S. GI-Associated Hemangiomas and Vascular Malformations. Clin Colon Rectal Surg 2011;24:193-200.
3. de la Torre L, Carrasco D, Mora MA, et al. Vascular malformations of the colon in children. J Pediatr Surg 2002;37:1754-1757.

4. Hu PF, Chen H, Wang XH, et al. Small intestinal hemangioma: Endoscopic or surgical intervention? A case report and review of literature. *World J Gastrointest Oncol* 2018;10:516-521.
5. Ogu UO, Abusin G, Abu-Arja RF, et al. Successful Management of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome (BRBNS) with Sirolimus. *Case Rep Pediatr* 2018;2018:7654278.
6. Özgönenel B, Martin A. Low-dose sirolimus controls recurrent iron deficiency in a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:2054-2055.