

# โรคอัมัยลอยโดซิสทั่วกาย โรคที่มักถูกข้ามและมองข้าม ในเวชปฏิบัติ : รายงานผู้ป่วย 1 ราย

ลิ่งสิทธ์ แสงอุททอง พ.บ., สมชาย อินทร์สิริพงษ์ พ.บ., จุรี บุญคำรงค์กุล พ.บ., นฤดา จิรกาลวสาน พ.บ.  
โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา อำเภอเมือง จังหวัดนครราชสีมา 30000

## Systemic Amyloidosis, an Easily Ignored and Overlooked Disease in Clinical Practice: A case Report

Sangluthong L, Insiripong S, Boondumrongsagul J, Jiragalwasan N  
MaharatNakhonRatchasima Hospital, NakhonRatchasima 30000  
(E-mail:lickhasit1986@gmail.com)

### บทคัดย่อ

โรคอัมัยลอยโดซิสทั่วกาย (systemic amyloidosis) เป็นกลุ่มของโรคที่มีสาเหตุจากการสะสมของสารไฟบริลแลนออกเซลล์ แบ่งเป็นชนิดย่อยๆ ได้แก่ primary AL amyloidosis, secondary amyloid A (AA) amyloidosis, familial amyloidosis, and B2-microglobulin-related amyloidosis<sup>1</sup> ในปัจจุบันมีโปรตีนของมนุษย์มากกว่า 25 ชนิดที่ถูกพบให้ผิดปกติ และกลายเป็นสารอัมัยลอยด์ไฟบริลแลนในร่างกายมนุษย์ ประมาณ 15 ชนิดของโปรตีนดังกล่าว นำไปสู่โรค โรคอัมัยลอยโดซิสตามระบบต่างๆในร่างกาย และมักจะมีอาการรุนแรง<sup>2</sup> อุบัติการณ์ของโรคอยู่ที่ 5 - 9 รายต่อประชากร 1 ล้านคนต่อปี<sup>1</sup> การวินิจฉัยโรคอัมัยลอยโดซิสจะใช้อาการของอวัยวะร่วมกับผลทางพยาธิที่ปรากฏว่ามีสารอัมัยลอยโดซิสสะสมอยู่ในอวัยวะนั้นๆ โดยทั่วไปผู้ป่วยจะมาด้วยอาการตามอวัยวะที่มีสารอัมัยลอยโดซิสสะสมเป็นหลัก แต่ก็มีผู้ป่วยจำนวนมากเช่นกันที่มาพบแพทย์ด้วยอาการที่ไม่เฉพาะเจาะจง เช่น อ่อนเพลีย ไม่มีแรง<sup>3</sup> หรือมาด้วยอาการประสาทส่วนปลายทำงานผิดปกติ มีการสูญเสียความรู้สึกร่อนเย็น ตามมาด้วยปัญหาอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ พบได้ประมาณร้อยละ 10 - 20<sup>1</sup> และมีผู้ป่วยที่มาด้วยกลุ่มอาการกดทับเส้นประสาทบริเวณข้อมือ (Carpal Tunnel Syndrome) ร้อยละ 20 ของผู้ป่วย<sup>1</sup> ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยมาด้วยโรคดังกล่าว โดยเฉพาะเมื่อเป็นทั้ง 2 ข้าง ต้องพยายามหาสาเหตุซึ่งเป็นโรคทางระบบอายุรกรรมด้วยเสมอ โดยสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดได้แก่ ภาวะอ้วน การตั้งครรภ์ ข้ออักเสบ ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ โรคเบาหวาน โรคอัมัยลอยโดซิส ชาร์คคอยโดซิส มะเร็งไขกระดูก มะเร็งเม็ดเลือดขาว<sup>4</sup> อะโครเมกะลี การใช้อายากลุ่มสเตียรอยด์ หรือยาฮอร์โมนเอสโตรเจน หรือเมื่อผ่าตัดรักษา carpal tunnel syndrome ควรส่งชิ้นเนื้อเพื่อหาสาเหตุเสมอ

### รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 71 ปี มีโรคประจำตัว ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไตเสื่อมเรื้อรังระยะ 3 และต่อมลูกหมากโต ยาที่ใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ Doxazocin (2) 2 x hs, Amlodipine(5) 2 x 1, Propranolol (40) 1 x 2, Sodamint 1 x 2 รักษาที่โรงพยาบาลชุมชน ได้รับการส่งต่อมาตรวจที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ตั้งแต่ปีที่แล้ว ด้วยอาการเดินลำบาก ปวดสะโพกมาก 9 เดือน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Neglected closed fracture of neck of right femur ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดทำ Total Hip Arthroplasty ต่อด้วยการทำกายภาพบำบัด

แปดเดือนก่อน ผู้ป่วยมาพบแพทย์อีกครั้งด้วยการมีก้อนเนื้อที่ริมฝีปากบน โตช้าๆ ไม่เจ็บ และชามือทั้ง 2 ข้าง เป็นมาพร้อมๆ กันเป็นด้านขวามากกว่าด้านซ้าย เป็นมา 1 เดือน อาการชาที่มือ 2 ข้าง แพทย์ศัลยกรรมกระดูกและข้อ ตรวจร่างกายพบ Tinel's sign ให้ผลบวก จึงวินิจฉัยว่าเป็น Bilateral Carpal Tunnel Syndrome with Thenar Hypotrophy ให้การรักษาด้วยการผ่าตัด open carpal tunnel release ไม่ได้ส่งชิ้นเนื้อผู้ป่วยอาการดีขึ้น

ส่วนก้อนที่ริมฝีปากบน ถูกส่งไปตรวจแผนกศัลยกรรมตกแต่ง แพทย์ตัดชิ้นเนื้อออกเนื่องจากสงสัยว่าจะเป็นเนื้อร้าย ผลตรวจชิ้นเนื้อ Upper lip biopsy: focal invagination of squamous epithelium into the stroma with minimal atypia, recommend repeated biopsy/excisional of the mass for definite diagnosis ผู้ป่วยมาตามนัดแพทย์ศัลยกรรมตกแต่งทุกเดือน แพทย์ให้ความเห็นว่าก้อนไม่ได้โตขึ้น จึงใช้วิธีเฝ้าระวังอาการ ติดตามการรักษาทุกเดือน

สามเดือนก่อนผู้ป่วยสังเกตว่า มีก้อนเนื้อขึ้นที่กระพุ้งแก้มด้านขวา (Right buccal mucosa): incisional biopsy: acanthotic squamous epithelium, pink amorphous material deposition at the subepithelial stroma (figure), compatible with amyloid deposition, no definite malignancy seen และผลชิ้นเนื้อที่ลิ้น (Tongue mass incisional biopsy): acanthotic and parakeratotic squamous epithelium with mild and acute and chronic inflammation, pink amorphous material deposition at the subepithelialstroma, apple-green birefringence under polarized light on the Congo red stained, compatible with amyloid deposition, no definite malignancy seen) วินิจฉัยว่าเป็นโรคอัมัยลอยโดซิส จึงส่งตัวมาปรึกษาแพทย์อายุรกรรมเพื่อการรักษาต่อ

ตรวจร่างกาย มีความดันโลหิตสูงเล็กน้อย ลิ้นโต มีรอยฟันด้านข้าง พบรอยผ่าตัดที่บริเวณข้อมือทั้ง 2 ข้าง นอกนั้นอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผลการตรวจเลือด Hb 11.4 กรัม%, Hct 36.3%, WBC 4,700/มม<sup>3</sup>, platelet 251,000/มม<sup>3</sup>, MCV 73.9 เฟมโตลิตร, MCH 23.3 พิโคกรัม, MCHC 31.5 กรัม%, RDW 15.5%

FBS 98 มก%, BUN 8.0 มก%, creatinine 1.98 มก%, Ca 8.9 มก%, P 3.15 มก%, albumin 3.5 กรัม%, globulin 3.1 กรัม%, cholesterol 166 มก%, direct bilirubin 0.2 มก%, total bilirubin 0.7 มก%, AST 20 U/L, ALT 18 U/L, alkaline phosphatase 336 U/L,

Na 140 mEq/L, K 3.74 mEq/L, Cl 110 mEq/L, CO<sub>2</sub> 19 mEq/L, HBsAg ให้ผลลบ, anti-HCV ให้ผลลบ, HIV antigen/antibody ให้ผลลบ ตรวจปัสสาวะ pH 5.0 มีโปรตีน 2+, น้ำตาล 1+, urine Bence-Jones protein ไม่ได้ส่งตรวจ, ตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เก็บปัสสาวะได้ 3 ลิตร พบโปรตีน 6.62 กรัม

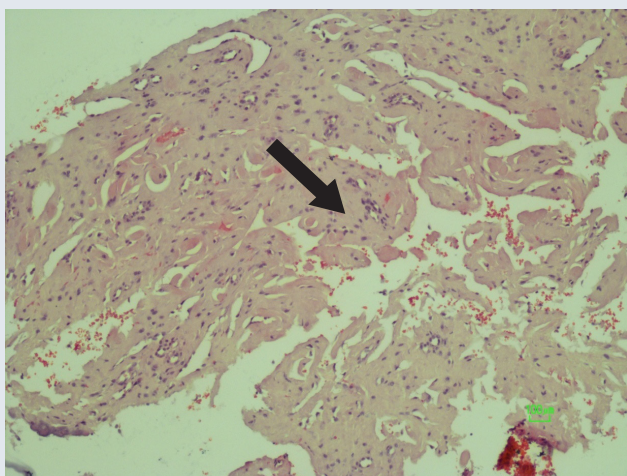
B2-Microglobulin (serum) 6.41 มก/ลิตร (ค่าปกติ 0 - 3), Kappa 5, 960.0 มก/ลิตร, Lambda 1.07 มก/ลิตร, Kappa/ Lambda 5570.09, Immunoglobulins A 1, 740 มก/เดซิลิตร (ค่าปกติ 70 - 400), Immunoglobulins G 310 มก/เดซิลิตร (ค่าปกติ 700 - 1,600), Immunoglobulins M 17.20 มก/เดซิลิตร (ค่าปกติ 40 - 230)

เอกซเรย์ทรวงอก เจริญร่า และกะโหลกศีรษะ ไม่พบรอยแหง้งของกระดูก นอกส่วนคอที่หักของกระดูกต้นขาขวา

## วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการประสาทข้อมือถูกกดทับทั้งสองข้างโดยอาการและอาการแสดงเป็นหลัก<sup>5</sup> ส่วนการวินิจฉัยโรคอัมัยลอยอาศัยการตรวจพบชิ้นเนื้อที่ติดสี Congo red และเมื่อพบ apple-green birefringence เมื่อส่องด้วยแสง polarized light<sup>6-7</sup> ส่วนการวินิจฉัยโรคเนื้องอกไขกระดูกนั้นอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อไขกระดูกแล้วพบว่า plasma cell มากกว่าร้อยละ 10 ที่ย้อมติดสี CD138 และ light chain restriction เฉพาะ kappa เท่านั้น<sup>8</sup>

ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะได้รับการวินิจฉัยโรคอัมัยลอยหลายครั้ง เช่น การตรวจพบภาวะไตเสื่อมตั้งแต่ 7 ปีก่อน แต่ผู้ป่วยยังไม่เคยได้รับการส่งตรวจปัสสาวะเลยไม่ได้หาสาเหตุของภาวะไตเสื่อม รวมทั้งยังไม่เคยได้ตรวจอัลตราซาวด์เพื่อดูขนาดของไต ผู้ป่วยอัมัยลอยอาจจะแสดงอาการทางไตได้ เช่น ถ้าสารอัมัยลอยสะสมที่ glomerulus จะมีโปรตีนหลักๆ คือ albumin รั่วทางปัสสาวะ อาจจะออกได้มากถึง 30 กรัมต่อวัน ถ้าสะสมที่ tubulointerstitium ไตจะทำงานน้อยลง และอาจจะมีเบาเจ็ดจากตัวไตได้ ถ้าสะสมที่เนื้อเยื่อรอบ collecting duct ถ้าสะสมที่ proximal tubular cell ก็เกิด Fanconi's syndrome ได้<sup>9</sup> ผู้ป่วยรายนี้ มีผลตรวจปัสสาวะ protein 1+ sugar 1+ มีภาวะเป็นกรด pH 5.0 ผลเลือดมีค่าโพแทสเซียมและฟอสฟอรัสต่ำ โพแทสเซียมในปัสสาวะมีมาก แสดงถึงการสูญเสียโพแทสเซียมออกทางไต จึงเข้าได้กับ Fanconi's syndrome ซึ่งสามารถ



ภาพที่ 1 Microscopy of amyloid deposit in subepithelial stroma of buccal mucosa. (H&E, original magnification x 100)

ตรวจหัวใจด้วยเครื่องสะท้อนคลื่นเสียงความถี่สูง พบชั้นกล้ามเนื้อหัวใจหนาชนิด concentric การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ (LVEF 75%) ตรวจช่องท้องด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงพบว่า ไม่มีขนาดเล็ก 2 ข้าง ไตขวา 4.8\*8 ซม<sup>2</sup> ไตซ้าย 4.2\*7.7 ซม<sup>2</sup> มีต่อมลูกหมากโตขนาด 4\*4\*3.8 ซม<sup>3</sup> นอกนั้น ตับ ตับอ่อน ถุงน้ำดี ทางเดินน้ำดี ม้ามปกติ (ไม่เคยมีผลอัลตราซาวด์ก่อนหน้านี้)

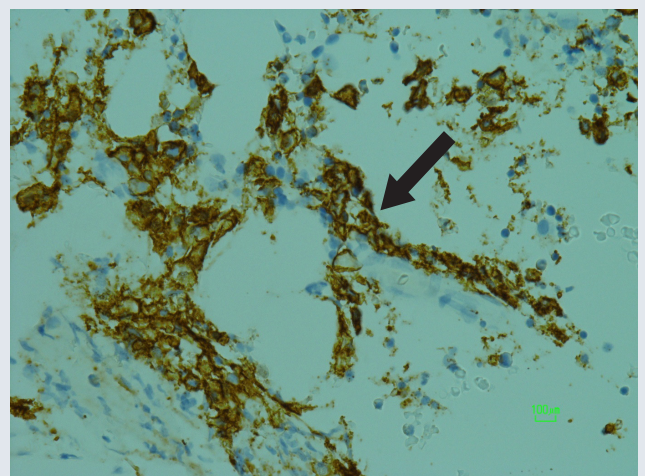
ผลจุลพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไขกระดูก: moderate hypercellularity (50%), comprising abundant CD138 positive plasma cells with evidence of kappa light chain restriction. Impression plasma cell neoplasm

ให้การวินิจฉัยสุดท้ายว่าเป็น โรคอัมัยลอยตามระบบ ตามหลังโรคเนื้องอกไขกระดูก (plasma cell neoplasm)

พบได้ทั้งในผู้ป่วยที่เป็น Amyloidosis และ multiple myeloma<sup>10</sup> และผู้ป่วยยังมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะเกินเกณฑ์ของกลุ่มอาการ nephrotic เนื่องจากการสะสมสาร จึงทำให้ไตไม่เล็ก การวินิจฉัยโรคอัมัยลอยที่เข้าไตโดยการตัดตรวจชิ้นเนื้อไตเท่านั้น แต่ผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ทำ และเมื่อผ่าตัดแก้ไขการกดทับเส้นประสาทข้อมือก็ไม่ได้ส่งตรวจชิ้นเนื้อ ที่อาจจะพบรอยโรคอัมัยลอยก็ได้<sup>11</sup>

ผู้ป่วยรายนี้แม้ว่าอายุ 71 ปี ก็เป็นคนสุขภาพแข็งแรง การที่มีอาการปวดสะโพกด้านขวา แล้วผลเอกซเรย์มีกระดูกสะโพกหักเองจึงเป็นสิ่งที่น่าสงสัยว่ามีรอยโรคของกระดูกเดิมอยู่แล้วหรือไม่ (pathologic fracture) จึงควรหาสาเหตุเพิ่มเติม และเมื่อผ่าตัดก็ควรส่งผลชิ้นเนื้อเพื่อพยายามหาสาเหตุของกระดูกหักเองนั้น ซึ่งทั้งโรคอัมัยลอย<sup>12</sup> และเนื้องอกของไขกระดูกก็อาจจะเป็นสาเหตุของกระดูกหักเองได้<sup>13</sup>

Plasma cell dyscrasia ในผู้ป่วยรายนี้ น่าจะเป็น multiple myeloma เพราะมี plasma cell ที่ให้ผลบวกต่อการย้อม CD138 จำนวนมากในไขกระดูก ร่วมกับมีอาการอื่นได้แก่ โลหิตจาง ไตเสื่อม และมี light chain, kappa type จำนวนมากในเลือด ร่วมกับมี pathological fracture of neck of femur ลำพังโรคอัมัยลอยจะไม่มี การเพิ่มขึ้นของ plasma cell ในไขกระดูก<sup>8</sup>



ภาพที่ 2 CD138 immunostained slide of bone marrow (x 40)

## สรุป

ผู้ป่วยชายไทย 71 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น amyloidosis ร่วมกับเนื้องอกไขกระดูก โดยมีอาการนำที่ควรจะวินิจฉัย amyloidosis ได้ก่อนหน้านี้ คือ อาการเส้นประสาทบริเวณข้อมือถูกกดทับทั้งสองข้าง แต่เนื่องจากแพทย์ไม่ได้สงสัย จึงผ่าตัดแก้ไขโดยไม่ได้สังขื้นเนื้อ นอกจากนี้ผู้ป่วยรายนี้มีไตเสื่อมมานาน โดยไม่มีการตรวจขื้นเนื้อหาสาเหตุ ทำให้การวินิจฉัยโรคได้ช้ากว่าที่ควร

## References

1. Pepys MB. Amyloidosis. *Annu Rev Med* 2006; 57: 223-41.
2. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2010; 17: 101-4.
3. Sattianayagam PT, Lane T, Fox Z, Petrie A, Gibbs SD, Pinney JH, et al. A prospective study of nutritional status in immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica* 2013; 98: 136-40.
4. LeBlanc KE, Cestia W. Carpal tunnel syndrome. *Am Fam Physician* 2011; 83: 952-8.
5. Sucher BM, Schreiber AL. Carpal tunnel syndrome diagnosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2014; 25: 229-47.
6. Khurana R, Uversky VN, Nielsen L, Fink AL. Is Congo red an amyloid-specific dye? *J Biol Chem* 2001; 276: 22715-21.
7. Howie AJ, Brewer DB, Howell D, Jones AP. Physical basis of colors seen in Congo red-stained amyloid in polarized light. *Lab Invest* 2008; 88: 232-42.
8. Kumar S, Kimlinger T, Morice W. Immunophenotyping in multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010; 23: 433-51.
9. Dember LM. Amyloidosis - associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3458-71.
10. Heher EC, Goes NB, Spitzer TR, Raje NS, Humphreys BD, Anderson KC, et al. Kidney disease associated with plasma cell dyscrasias. *Blood* 2010; 116: 1397-404.
11. Nestle FO, Burg G. Bilateral carpal tunnel syndrome as a clue for the diagnosis of systemic amyloidosis. *Dermatology* 2001; 202: 353-5.
12. DiRaimondo CR, Casey TT, DiRaimondo CV, Stone WJ. Pathologic fractures associated with idiopathic amyloidosis of bone in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 1986; 43:22-7.
13. Nau KC, Lewis WD. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2008; 78: 853-9.