

อะไมลอยโดสิสกระจายเข้ากระเพาะอาหารและปอด : รายงานผู้ป่วย 1 ราย

ลิขสิทธิ์ แสงลู่ทอง พ.บ.*, สมชาย จินทรศิริพงษ์ พ.บ.** , นพวรรณ วิภาตกุล พ.บ.** , ดารารัตน์ เอกสมบัติชัย พ.บ.** , นฤดา จิรกาลวสาน พ.บ.***
*แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์, **กลุ่มงานอายุรกรรม, ***กลุ่มงานพยาธิวิทยากายวิภาค, โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา อำเภอเมือง จังหวัดนครราชสีมา 30000

Systemic Amyloidosis Involving the Stomach and the Lung : A Case Report

Sanglutong L*, Insiripong S**, Wipatagoon N**, Akhesombutchai D**, Jiragalwasan N***

*Medical Resident, **Department of Medicine, ***Department of Anatomical Pathology, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Mueang Nakhon Ratchasima, Nakhon Ratchasima, 30000

(E-mail : lickhasit1986@gmail.com)

บทนำ

โรคอะไมลอยด์ หรือ อะไมลอยโดสิส (amyloidosis) เป็นภาวะที่มีการสะสมสารจำพวกอะไมลอยด์ที่เรียงตัวแบบไฟบริล ดัดแปลงมาจากโปรตีนหลากหลายชนิดตามเนื้อเยื่อต่างๆ โดยอยู่แค่ภายนอกเซลล์ ส่วนใหญ่จะมีน้ำหนักอณูประมาณ 5-25 กิโลดาลตัน ในปัจจุบันพบว่ามียาอย่างน้อย 25 ชนิด เช่น immunoglobulin, beta₂ microglobulin, apolipoprotein A-1, atrial natriuretic peptide เป็นต้น ทำให้โรคอะไมลอยด์มีอาการแสดงทางคลินิกหลากหลาย ขึ้นกับโปรตีนที่เป็นสารตั้งต้นและอวัยวะที่สูญเสียการทำงานจากการมีสารนั้นไปสะสม อวัยวะที่แสดงอาการได้บ่อย ได้แก่ ไต หัวใจ และ ตับ เป็นต้น แต่อะไมลอยโดสิสชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดในทางคลินิก คือ อะไมลอยโดสิส ซึ่งเกิดตามหลังการมี light chain ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ immunoglobulin จำนวนมากที่พบได้ในภาวะเนื้องอกของพลาสมาเซลล์ ที่พบประมาณร้อยละ 80.0 ของผู้ป่วย¹⁻²

การสะสมสารอะไมลอยด์ที่ทางเดินอาหารพบประมาณร้อยละ 3.2 ของโรคอะไมลอยด์ทั้งหมด ซึ่งถือว่าน้อยมาก โดยร้อยละ 79.0 เป็น systemic amyloidosis³ ส่วนน้อยจะมี

รอยโรคเฉพาะที่ในทางเดินอาหารอย่างเดียว ตำแหน่งที่พบมากที่สุดได้แก่ duodenum รองลงมาได้แก่ กระเพาะอาหาร, colo-rectum, และหลอดอาหาร⁴ โดยอาการที่พบได้บ่อย ได้แก่ กรดไหลย้อน ท้องผูก คลื่นไส้ ปวดท้อง ท้องเสีย น้ำหนักลด เบื่ออาหาร⁵ ส่วนอะไมลอยด์ที่เข้าปอดก็พบได้น้อยมากเช่นกันไม่ถึงร้อยละ 1.0 โดยครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเป็นส่วนของ systemic amyloidosis และส่วนมากผู้ป่วยไม่มีอาการ⁶ ในรายงานนี้เป็นการศึกษาโรคอะไมลอยด์ที่กระจายเข้ากระเพาะอาหารและปอด

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 48 ปี มาพบแพทย์ด้วยอาการกลืนลำบากมากขึ้นเรื่อยๆ เป็นเวลา 1 เดือน ร่วมกับอาการอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ไม้ใช้ ไม้ปวดท้อง ตรวจร่างกายพบว่ามีไข้ และขาบวมเล็กน้อยทั้งสองข้าง

ผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ : Hemoglobin 8.5 กรัม%, Hematocrit 26.3 %, White Blood Cell 4,700/มม³, Platelet 251,000/มม³, Mean Corpuscular Volume 79.2

เฟมโตลิตร Mean Corpuscular Hemoglobin 25.7 พิโคกรัม
Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration 32.5 กรัม%,
Red Cell Distribution Width 16.0%

Blood Urea Nitrogen 8.9 มก%, creatinine 0.67 มก%,
Calcium 7.6 มก%, Phosphate 3.7 มก%, albumin 3.4 กรัม%,
globulin 2.1 กรัม%, cholesterol 171 มก%, direct
bilirubin 0.1 มก%, total bilirubin 0.5 มก%, Aspartate
aminotransferase 19 U/L, Alanine aminotransferase 16
U/L, alkaline phosphatase 60 U/L, Hepatitis B surface
antigen, anti-Hepatitis C Virus ให้ผลลบ

ตรวจปัสสาวะไม่พบโปรตีน และไม่มี Bence-Jones
protein

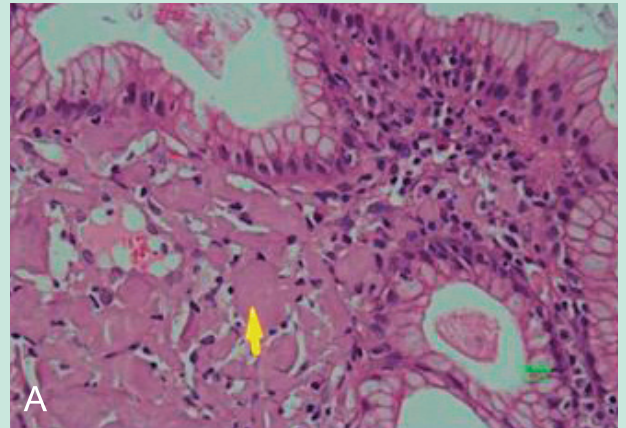
เอกซเรย์ทรวงอก bilateral diffuse reticular infiltration
ตรวจหัวใจด้วยเครื่องสะท้อนคลื่นเสียงความถี่สูงพบหัวใจ
ปกติทั้งทางกายวิภาคและการทำงานหลอดเลือดใหญ่ปกติ
ตรวจช่องท้องด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง พบ
increased echogenicity-liver parenchymal disease

High resolution computed topography ของทรวงอก:
reticular opacities, traction bronchiectasis, focal ground
glass opacities, and consolidation at periphery of both
lower lungs, minimal bilateral pleural effusion. Differential
diagnosis-usual and non-specific interstitial pneumonia

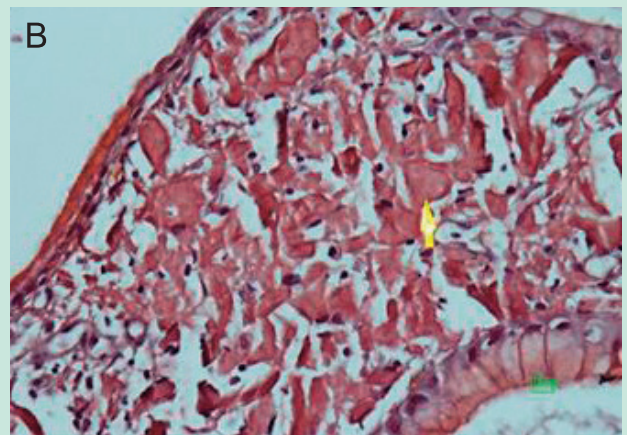
ส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น : หลอดอาหาร-multiple
discrete yellowish plaques on erythematous mucosa at
22 centimeter from incisor, marked inflammatory mucosa
at Esophagogastric junction. กระเพาะอาหาร-diffuse
erythematous nodular gastritis with some small ulcers at
the cardia, fundus, body, antrum, pylorus, 0.5 cm at
duodenum. Impression: acute Gastric Ulcer without
bleeding, acute hemorrhagic gastritis, acute Duodenal
Ulcer, candida esophagitis, positive urease test

ส่องกล้องตรวจหลอดลม น้ำล้างหลอดลมส่งตรวจ
Polymerase chain reaction for tuberculosis ให้ผลลบทั้ง
Mycobacterium tuberculosis. tuberculosis และ
Nontuberculous Mycobacteria

ผลจุลพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อ หลอดอาหาร: acute
esophagitis, the presence of the clusters of fungal
hyphae, with scant yeast formed organisms, histo-
morphologically and clinically favored Candida spp.
(positive Giemsa Stain), กระเพาะอาหาร: antrum biopsy:
chronic gastritis with moderate activity, presence of
Helicobacter pylori, pink amorphous deposition, favor
amyloidosis, focally positive for Congo red stain with apple
green birefringence under the polarized light



รูป A แสดง Gastric biopsy: The gastric mucosa shows pink amyloid deposition (arrow) with chronic inflammation in the lamina propria (hematoxylin-eosin, original magnification x100)

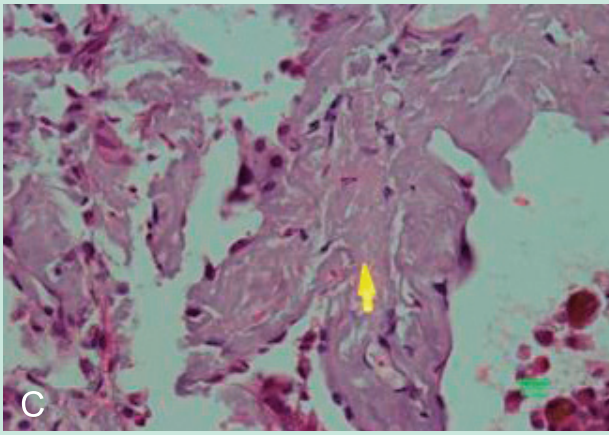


รูป B แสดง Gastric biopsy showing amyloid deposition (arrow) in the lamina propria (congo red stain, original magnification x400)

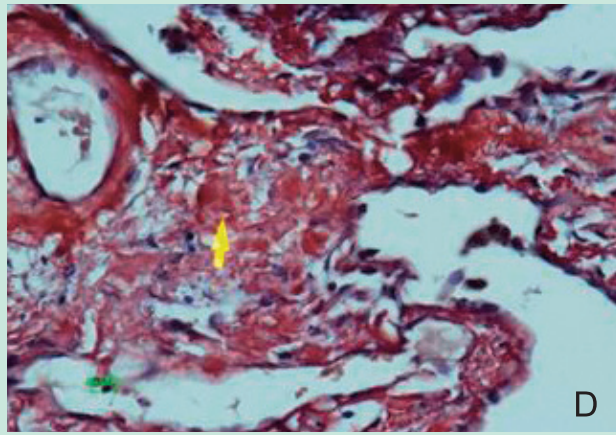
ผลจุลพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไขกระดูก: marked hyper-
cellularity (95%), mainly comprising small lymphocytes
and plasma cells. They mark with Cluster of
Differentiation138, lambda light chain, cyclin D1 and do
not mark with CD3, CD5, CD10, CD20, Cd23 and
kappa light chain. Impression: plasma cell myeloma

ผลจุลพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อปอด: right middle lobe
transbronchial biopsy: pink amorphous deposition in the
alveolar septa (insterstitium of lung), Congo red stain
shows focally and equivocally positive for apple green
birefringence under the polarized light, no granuloma,
no malignancy

ให้การวินิจฉัยขั้นสุดท้ายว่าเป็น โรคอะไมลอยด์แบบ
กระจาย หรือ systemic amyloidosis เข้ากระเพาะอาหาร
และปอดได้ให้การรักษาตามอาการ เช่น ให้เลือดสำหรับภาวะ
โลหิตจาง ยาฆ่าเชื้อราสำหรับหลอดอาหารอักเสบ สำหรับ
multiple myeloma ให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร
Vincristine, Adriamycin, Dexamethasone (VAD) ผู้ป่วย
ทนยาได้ดี



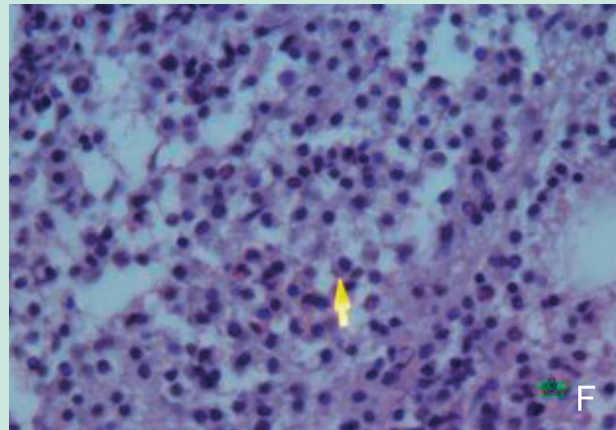
รูป C Lung biopsy : The interstitium is expanded due to extracellular amyloid infiltration (arrow) (hematoxylin-eosin, original magnification)



รูป D Lung biopsy : The interstitium is expanded due to extracellular amyloid infiltration (arrow) (Congo red stain, original magnification x400)



รูป E แสดง Chest x-ray



รูป F แสดง Bone marrow biopsy: The marrow shows numerous plasma cells (arrow), some of which display Dutcher bodies.

วิจารณ์

การวินิจฉัยโรคอะไมลอยด์อาศัยการตรวจชิ้นเนื้อ และ ย้อมสีพิเศษ เช่น Congo red แล้วจะพบลักษณะจำเพาะที่บ่งบอกถึงโรคอะไมลอยด์ เนื่องจากตำแหน่งที่ก่อโรคในผู้ป่วยรายนี้ คือเนื้อเยื่อของพลาสมาเซลล์ (plasma cell myeloma หรือ plasmacytoma) ในไขกระดูก ส่วนอวัยวะที่มีสารอะไมลอยด์ไปสะสม คือกระเพาะอาหารและปอด ฉะนั้นจึงวินิจฉัยได้ว่าเป็น systemic amyloidosis ที่แสดงอาการทางกระเพาะอาหาร และปอด ซึ่งไม่ได้เกี่ยวข้องกันกับไขกระดูก จึงไม่ใช่ localized amyloidosis⁵

ผู้ป่วยมีอาการกลืนลำบากซึ่งเป็นอาการที่พบน้อยมากในผู้ป่วยโรคอะไมลอยด์ที่เข้าระบบทางเดินอาหาร ที่ส่วนใหญ่มาด้วยอาการ คลื่นไส้ อาเจียน ตกเลือดในทางเดินอาหาร การดูดซึมอาหารเสียหาย และอาการอุดกั้นในทางเดินอาหาร⁶ อย่างไรก็ตาม อาการกลืนลำบากของผู้ป่วย น่าจะเป็นจากหลอดอาหารอักเสบจากเชื้อส่า ซึ่งพบจากการตรวจชิ้นเนื้อของหลอดอาหาร แม้ผู้ป่วยจะไม่มีปัจจัยส่งเสริมอื่นๆ ให้มีการติดเชื้อส่า เช่น มะเร็งหลอดอาหาร เบาหวาน การรับยา steroid และยาปฏิชีวนะก็ตาม⁹ และไม่พบว่า มีสารอะไมลอยด์สะสมในเนื้อเยื่อหลอดอาหารที่อาจจะ

แสดงอาการแบบ achalasia ได้¹⁰ และผู้ป่วยของเราก็อาการดีขึ้นหลังการรักษาด้วยยาต้านเชื้อส่า

โรคต้นกำเนิดของอะไมลอยด์ของผู้ป่วยรายนี้คิดว่าน่าจะเป็น plasmacytoma ซึ่งเป็นโรคเนื้องอกชนิดโคลนเดี่ยวของพลาสมาเซลล์ โดยเริ่มต้นภายในไขกระดูก เพราะพบ plasma cell มากกว่าร้อยละ 10.0¹¹ แม้ total serum globulin ในเลือดจะไม่เพิ่มขึ้นก็ตาม แต่ก็ยังพบ lambda light chain ด้วย¹² ซึ่งสามารถเป็นสารตั้งต้นของสารอะไมลอยด์ได้¹³ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยของเราไม่ได้ตรวจ serum free light chain และ Bence-Jones protein ซึ่งเป็นผลจาก light chain ในปัสสาวะให้ผลลบ

อาการของโรคอะไมลอยด์ที่เข้าระบบทางเดินอาหาร นอกจากอาการที่เกี่ยวข้องกับกระเพาะอาหารโดยตรง⁵ และการตกเลือดในทางเดินอาหารแล้ว⁷ อาจจะมีอาการที่ผ่านมาทางกลไกอื่นๆ ก็ได้ เช่น autonomic neuropathy, small bowel bacterial overgrowth หรือ cardiac cachexia⁵ autonomic neuropathy อาจจะทำให้เกิดอาการกลืนลำบากได้แต่ไม่น่าใช่ ผู้ป่วยรายนี้ ส่วนอาการโรคอะไมลอยด์ที่เข้าปอดนั้น ส่วนใหญ่มักจะไม่มีอาการใดๆ หรืออาจจะมีอาการหายใจไม่อิ่มก็ได้¹⁴

ผู้ป่วยของเราก็ไม่มีอาการทางปอดเช่นกัน แต่พบความผิดปกติกระจายเต็มปอดโดยบังเอิญจากการเอกซเรย์ปอด

การส่องกล้องทางเดินอาหารในผู้ป่วย amyloidosis ที่กระเพาะอาหาร มีรอยโรคได้หลายแบบ ที่บ่อยที่สุดคือ ปกติ ร้อยละ 35.0, รอยแดงร้อยละ 33.0, ถลอกร้อยละ 18.0, เป็นก้อนนูนเล็กๆ ร้อยละ 15.0¹⁵ ส่วนน้อยมากๆ อาจจะมีก้อนเดี่ยว¹⁶⁻¹⁷ เลือดออกในชั้นเยื่อบุ¹⁸ เป็นรอยนูน¹⁹ หรือมีแผล⁶ ผู้ป่วยเรามีทั้งการอักเสบของกระเพาะอาหารและมีแผลหลายแผลทั้งในกระเพาะและลำไส้เล็กส่วนต้น ซึ่งเป็นอาการแสดงที่พบได้น้อย ส่วนอะไมลอยด์ที่ปอด จากผู้ป่วย 43 ราย 3 รายมีรอยโรคที่หลอดลม 13 รายเป็นที่เนื้อปอด 33 รายเป็นที่เยื่อหุ้มปอด 8 รายเป็นที่ mediastinum เอกซเรย์ปอดธรรมดาพบว่าปกติเป็นส่วนใหญ่ แต่เอกซเรย์คอมพิวเตอร์จะพบความผิดปกติได้มากกว่า เช่น ผนังหลอดลมหนา มีหินปูนจับ หรือ พบเงาเนื้อเยื่ออ่อนในทางลมหายใจได้ อาจพบ multiple nodules, patch shadows, reticular

opacities มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือเยื่อหุ้มปอดหนา มีก้อนออกจากซี่ปอด²⁰ และ diffuse interstitial infiltration²¹ ผู้ป่วยของเราเป็นแบบ bilateral diffuse reticular infiltration เห็นได้ชัดแม้จะเป็นเอกซเรย์ธรรมดา และไม่มีอาการทางปอดก็ตาม

สรุป

ชายไทย อายุ 48 ปี มีอาการกลืนลำบาก 1 เดือน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น systemic amyloidosis จากการตรวจชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหารและปอด และ esophageal candidiasis โดยมี plasmacytoma จากไขกระดูกที่อาจจะเป็นสาเหตุได้ เช่นเดียวกับรายงานผู้ป่วยรายอื่นๆ ที่มักพบว่าโรคอะไมลอยด์ในกระเพาะอาหารหรือปอดมักเป็นส่วนหนึ่งของโรค systemic amyloidosis ดังนั้นการพบอะไมลอยด์ที่กระเพาะอาหาร หรือปอด จึงมักต้องหารอยโรคที่อื่นๆ ด้วยเสมอ

References

1. Gillmore JD, Hawkins PN. Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 574-86.
2. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1924-33.
3. Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, Berk JL, Lichtenstein DR, O'Hara CJ, et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience. *Haematologica* 2013; 98: 141-6.
4. Tada S, Iida M, Iwashita A, Matsui T, Fuchigami T, Yamamoto T, et al. Endoscopic and biopsy findings of the upper digestive tract in patients with amyloidosis. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 10-4.
5. Blancas-Mejía LM, Ramirez-Alvarado M. Systemic amyloidosis. *Annu Rev Biochem* 2013; 82: 745-74.
6. Scala R, Maccari U, Madioni C, Venezia D, La Magra LC. Amyloidosis involving the respiratory system: 5-year's experience of a multi-disciplinary group's activity. *Ann Thorac Med* 2015; 10: 212-6.
7. Gorevic PD. An overview of amyloidosis. In: *UpToDate*, Basow DS (Ed), *UpToDate*, Waltham MA; 2008.
8. Camilleri M. Gastrointestinal amyloidosis. In: *UpToDate*, Basow DS (Ed), *UpToDate*, Waltham MA; 2008.
9. Yakoob J, Jafri W, Abid S, Jafri N, Islam M, Hamid S, et al. Candida esophagitis: risk factors in non-HIV population in Pakistan. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2328-31.
10. Estrada CA, Lewandowski C, Schubert TT, Dorman PJ. Esophageal involvement in secondary amyloidosis mimicking achalasia. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 447-50.
11. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3-9.
12. Jimenez C, Vital C, Merlio JP, Deminière C, Dupon M, de Mascarel A, Lacut JY. Plasmacytoma and gastric amyloidosis associated with nodular pulmonary amyloidosis. *Ann Pathol* 1988; 8: 155-7.

References

13. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2016; 91: 947-56.
14. Suzuki H, Matsui K, Hirashima T, Kobayashi M, Sasada S, Okamoto N, et al. Three cases of the nodular pulmonary amyloidosis with a longterm observation. *Internal Med* 2006; 45: 283-6.
15. Said SM, Grogg KL, Smyrk TC. Gastric amyloidosis: clinicopathological correlations in 79 cases from a single institution. *Hum Pathol* 2015; 46: 491-8.
16. Rivera R, Kaul V, DeCross A, Whitney-Miller C. Primary gastric amyloidosis presenting as an isolated gastric mass. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 186-7.
17. Losanoff JE, Antaki F, Salwen WA, Edelman D, Reddy A, Levi E, et al. Amyloid tumor of the stomach simulating an obstructing gastric carcinoma: case report and review of the literature. *Endoscopy* 2009; 41 Suppl 2: E45-6.
18. Fossmark R, Skarsvåg E, Aarset H, Hjorth-Hansen H, Waldum HL. Symptomatic primary (AI) amyloidosis of the stomach and duodenum. *Case Rep Gastrointest Med* 2013; 2013: 525439.
19. Kagawa M, Fujino Y, Muguruma N, Murayama N, Okamoto K, Kitamura S, et al. Localized amyloidosis of the stomach mimicking a superficial gastric cancer. *Clin J Gastroenterol* 2016; 9: 109-13.
20. Xu L, Cai BQ, Zhong X, Zhu YJ. Respiratory manifestations in amyloidosis. *Chin Med J (Engl)* 2005; 118: 2027-33.
21. Ege E, Uzaslan E, Ursavaş A, Güçlü M, Ozkalemkaş F, Tolunay S. Primary pulmonary amyloidosis associated with multiple myeloma. *Tuberk Toraks* 2006; 54: 65-70. ●