

รายงานผู้ป่วย

A Boy with Neuroblastoma Presented Initially with Chronic Secretory Diarrhea and Hypokalemia

พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ, ณัฐพงษ์ อัครผล*, เจษฎา สิงห์เวชสกุล**

ภัทรา ธนรัตนกร, สมใจ สิทธิปรีชาชาญ และ ปิยะกุล กุลพงษ์

หน่วยโลหิตวิทยา, *หน่วยโรคทางเดินอาหาร ภาควิชากุมารเวชศาสตร์, **หน่วยกุมารศัลยศาสตร์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ: รายงานผู้ป่วยเด็กชายอายุ 4 ปี มารับการรักษาด้วยอาการถ่ายเหลวเป็นน้ำเรื้อรังมา 3 ปี ร่วมกับเลี้ยงไม่โต และมีอาการอ่อนแรงแขนขาเป็นระยะ จากการตรวจในเบื้องต้นพบว่ามีระดับโปตัสเซียมในเลือดต่ำ ผลการตรวจอิเล็กโทรไลต์ในอุจจาระ พบว่าปริมาณโซเดียมและคลอไรด์สูงขึ้น และเมื่อให้งดอาหารและน้ำทางปากแล้วอาการถ่ายเหลวไม่ดีขึ้น จัดเข้าได้กับ secretory diarrhea จึงได้ตรวจเพิ่มเติมเพื่อค้นหา neurosecretory tumor ที่อาจเป็นสาเหตุ พบว่า urine vanillylmandelic acid (VMA)/creatinine (Cr) ratio มีค่าสูงขึ้น พบก้อนบริเวณเหนือต่อไตด้านขวา จาก CT scan และพบ rosette formation ในไขกระดูก ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเอาก้อนออก อาการถ่ายเหลวหายไปหลังจากผ่าตัด ผลการตรวจชิ้นเนื้อพบว่าเป็น ganglioneuroblastoma รายงานนี้เสนอ paraneoplastic syndrome ที่พบน้อยที่เป็นอาการนำในผู้ป่วย neuroblastoma

Key Words : ● Neuroblastoma ● Chronic secretory diarrhea ● Hypokalemia

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2547;14:195-9.

นิวโรบลาสโตมา (neuroblastoma) เป็นมะเร็งที่พบบ่อยในเด็ก รองจากมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งของต่อมไทรอยด์ อายุเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยคือ 17-22 เดือน นิวโรบลาสโตมา มีต้นกำเนิดจาก neural crest cell จึงจะพบก้อนมะเร็งได้ตั้งแต่บริเวณ adrenal medulla และตลอดแนวของ sympathetic ganglia

ได้รับต้นฉบับ 31 พฤษภาคม 2547 และให้ตีพิมพ์ 30 มิถุนายน 2547 ต้องการสำเนาต้นฉบับ ติดต่อ พญ.พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200 e-mail: pcharoen@mail.med.cmu.ac.th

อาการนำที่พบในผู้ป่วยส่วนใหญ่คือ ก้อนในท้อง อาการของการกดเบียดจากก้อนในทรวงอก หรืออาการจากการแพร่กระจายของโรค เช่น ปวดกระดูก ซีด ไข้ เลือดออก ผิดปกติ ตาโปนและมีรอยช้ำรอบตา (raccoon eyes) ผู้ป่วยส่วนน้อยมาด้วยอาการของ paraneoplastic syndrome เช่น อาการทางระบบประสาท opsomyoclonus หรือถ่ายเหลวเป็นน้ำเรื้อรัง ซึ่งเกิดจาก vasoactive intestinal polypeptide (VIP) ที่หลั่งออกมาจากก้อน¹ คณะผู้เขียนรายงานผู้ป่วยเด็กที่มาด้วยประวัติถ่ายเหลวเป็นน้ำเรื้อรัง ร่วมกับเลี้ยงไม่โต และมีอาการอ่อน

แรงแขนขาเป็นระยะ ตรวจพบระดับโปตัสเซียมในเลือดต่ำ และมีการสูญเสียเกลือแร่และน้ำไปทางอุจจาระที่ไม่ดีขึ้นหลังจากให้ดื่มน้ำและน้ำทางปาก ซึ่งเข้าได้กับภาวะ secretory diarrhea ตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า urine vanillylmandelic acid (VMA)/creatinine (Cr) ratio มีค่าสูงขึ้น ตรวจพบก้อนบริเวณเหนือต่อไตด้านขวาจาก CT scan และพบ rosette formation ในไขกระดูก ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเอาก้อนออก อาการถ่ายเหลวหายไปหลังจากผ่าตัด ผลการตรวจชิ้นเนื้อพบว่าเป็น ganglioneuroblastoma

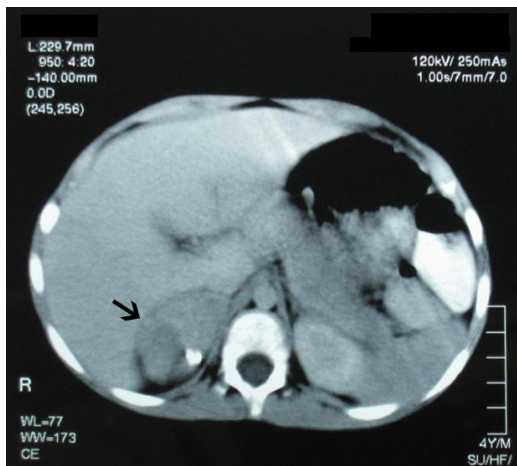
รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายไทย อายุ 4 ปี 1 เดือน ถ่ายเหลวเป็นน้ำปนกากเป็นๆ ท้องอืดตั้งแต่อายุ 1 ปี เมื่ออายุ 2 ปี เริ่มมีอาการแขนขาอ่อนแรงทั้งสองข้างจนเดินไม่ได้ ไปตรวจที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน พบว่าระดับโปตัสเซียมในเลือดต่ำ ได้รับการรักษาด้วยยาปรับสมดุลเกลือแร่ ร่วมกับการให้สารน้ำและโปตัสเซียม อาการอ่อนแรงดีขึ้น หลังจากนั้นยังมีอาการถ่ายเหลวอยู่ตลอด ผู้ป่วยไม่มีไข้ รับประทานอาหารได้ตามปกติ แต่พบว่าน้ำหนักไม่ขึ้นเลยภายใน 2 ปีที่ผ่านมา ต่อมา อาการถ่ายเหลวเป็นถี่ขึ้นถึงมากกว่า 10 ครั้งต่อวัน จึงได้รับการส่งตัวมารักษาต่อ ในครั้งแรกได้หาสาเหตุของการถ่ายเหลว โดยได้ตรวจอุจจาระซึ่งผลปกติไม่พบเซลล์เม็ดเลือดขาว หรือ fat globule ไม่พบไข่พยาธิและเพาะเชื้อไม่ขึ้น ผู้ป่วยได้รับการตรวจ esophagogastroduodenoscopy (EGD) และ colonoscopy พบเพียง lymphoid nodular hyperplasia ที่ลำไส้ใหญ่ ผลชิ้นเนื้อที่ลำไส้ใหญ่พบ eosinophilic infiltration จำนวนมากร่วมกับ erosive colitis ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยในระยะแรกเป็น eosinophilic colitis และได้รับการรักษาด้วย prednisolone ในขนาด 2 มก./กก./วัน และ potassium chloride เป็นเวลา 2 เดือน อาการถ่ายเหลวไม่ดีขึ้น จึงได้เข้ารับการรักษานี้ในโรงพยาบาลอีกครั้ง ตรวจร่างกายพบว่า อุณหภูมิ 37°C ความดัน 92/56 มม.

ปรอท อัตราการหายใจ 24 ครั้งต่อนาที อัตราการเต้นของหัวใจ 110 ครั้งต่อนาที น้ำหนัก 10 กก. (น้อยกว่า percentile ที่ 3) ส่วนสูง 83 ซม. (น้อยกว่า percentile ที่ 3) รูปร่างผอม ไม่ซีด ไม่เหลือง ต่อมไทรอยด์บริเวณคอ รักแร้ และขาหนีบไม่โต ตรวจปอดและหัวใจได้ปกติ ท้องนิ่ม เสียงลำไส้เป็นแบบ hyperactive คลำตบและม้ามไม่ได้ คลำไม่ได้ก้อนในท้อง ไม่มีกดเจ็บ ตรวจร่างกายทางระบบประสาทอยู่ในเกณฑ์ปกติ ตรวจร่างกายอื่นๆ ปกติ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC: Hb 13.0 g/dL, Hct 40.6%, WBC 7,700/mm³, Platelet 477,000/mm³, N 42%, L 48%, Mono 10%, Electrolytes: Na 140 mEq/L, K 1.7 mEq/L, Cl 113 mEq/L, HCO₃ 15 mEq/L, BUN 7 mg/dL, Cr 0.3 mg/dL, LFT: albumin 4.3 g/dL, globulin 2.7 g/dL, AST 30 U/L, ALT 2 U/L, AP 300 U/L, total bilirubin 0.4 mg/dL, direct bilirubin 0.09 mg/dL, LDH 209 U/L ผลการตรวจจลโคโทรไลต์ในอุจจาระพบ Na 121 mEq/L, K 28.3 mEq/L, Cl 64 mEq/L

ผู้ป่วยได้รับการรักษาภาวะถ่ายเหลวด้วยการงดอาหารและน้ำทางปาก และให้สารน้ำและเกลือแร่ทางเส้นเลือดดำ ซึ่งหลังจากนั้นพบว่าจำนวนครั้งของการถ่ายเหลวและปริมาณอุจจาระไม่ลดลง เมื่อพิจารณาพร้อมกับผลการตรวจจลโคโทรไลต์ในอุจจาระที่พบว่ามีความเข้มข้นโซเดียมและคลอไรด์สูงกว่าปกติ (ระดับโซเดียมมากกว่า 70 mEq/L) จึงจัดเข้าได้กับภาวะ secretory diarrhea และได้ตรวจหาสาเหตุที่อาจพบได้จากกลุ่ม VIP secreting tumor โดย ตรวจเก็บปัสสาวะตรวจ 24-hour urine VMA ได้ผล 41.19 มก./ก. ของ creatinine ซึ่งมีค่าสูงขึ้นเมื่อเทียบกับอายุ จึงได้ตรวจ abdominal CT scan พบก้อนขนาด 4 X 3.5 X 2.8 ซม. ที่ตำแหน่ง superomedial ต่อไตข้างขวาทำให้เบียดไต่ลงด้านล่าง และมี punctuate calcification ภายในก้อน (รูปที่ 1) chest CT ผลปกติ และตรวจ bone marrow smear



รูปที่ 1 CT scan ของช่องท้อง พบว่ามีก้อนขนาด 4x3.5x2.8 ซม. ซึ่งมี punctuate calcification ร่วมด้วย อยู่เหนือไตด้านขวา

พบ normal cellularity, normal megakaryocytes, myeloid and erythroid series, M:E ratio 2:1, presence of clumps of large primitive cells with high nuclear/cytoplasmic ratio in rosette formation ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเอาก้อนบริเวณเหนือไตด้านขวาออก หลังผ่าตัดอาการถ่ายเหลวหายไป ได้ผลชิ้นเนื้อของก้อนบริเวณเหนือไตเป็น ganglioneuroblastoma, stromal-rich และบริเวณที่ติดกับ liver capsule เป็น neuroblastoma จึงได้รับการวินิจฉัยเป็น neuroblastoma ระยะที่ 4 หลังผ่าตัด ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย cisplatin, adriamycin, etoposide และ cyclophosphamide หลังจากเริ่มการรักษา 1 ปี ผู้ป่วยน้ำหนักขึ้นมา 3 กิโลกรัม อาการดี ไม่มีถ่ายเหลวอีก

วิจารณ์

ผู้ป่วยมีภาวะ chronic secretory diarrhea, failure to thrive และ hypokalemia ซึ่งในรายนี้ นึกถึงสาเหตุจากโรคไม่ติดเชื้อมากกว่าการติดเชื้อ เนื่องจากเคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะแล้วอาการไม่ดีขึ้น และ

เพาะเชื้อจากอุจจาระแล้วไม่พบเชื้อที่เป็นสาเหตุ โรคไม่ติดเชื้อที่ทำให้เกิด secretory diarrhea ได้แก่ 1) ภาวะ intestinal transport defect เช่น congenital chloride diarrhea และ congenital sodium diarrhea ซึ่งเมื่อเสียเกลือแร่ออกจากเยื่อลำไส้แล้วจะทำให้สูญเสียน้ำตามไปด้วย 2) microvillus inclusion disease ซึ่งทำให้เกิด intestinal hypersecretion และ 3) VIP secreting tumors ที่พบได้ในผู้ป่วยเด็กคือ neuroblastic tumor ซึ่งรวมถึง ganglioneuroblastoma และ ganglioneuroma สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้นจะประกอบด้วย pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma และ squamous cell carcinoma เมื่อพิจารณาจากการตรวจพบก้อนบริเวณเหนือไต urine VMA ที่เพิ่มขึ้น ร่วมกับได้ผลชิ้นเนื้อเป็น ganglioneuroblastoma และอาการถ่ายเหลวที่หายดี หลังการผ่าตัดเอาก้อนออก จึงสรุปได้ว่า ganglioneuroblastoma น่าจะเป็นสาเหตุของ chronic secretory diarrhea ดังกล่าว อย่างไรก็ตามภาวะดังกล่าวไม่สามารถอธิบาย lymphoid nodular hyperplasia และ eosinophilic infiltration ที่พบในลำไส้ในผู้ป่วยรายนี้ ซึ่งลักษณะที่พบดังกล่าวอาจเป็นผลจากการแพ้อาหารบางชนิด หรือภาวะ colonic lymphonodular hyperplasia ที่พบร่วมด้วยได้ เมื่อทำการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ซ้ำพบว่าความผิดปกติดังกล่าวหายไปหลังจากได้รับ prednisolone ถึงแม้ว่าอาการอุจจาระร่วงยังคงเป็นอยู่ก็ตาม

Tang KT และคณะ³ ได้รายงานว่ามีร้อยละ 3.8 ของผู้ป่วย neuroblastoma มีปัญหาถ่ายเหลวเรื้อรัง และได้รายงานผู้ป่วย 3 รายที่มาด้วยอาการดังกล่าว ผู้ป่วย 2 รายได้ผลชิ้นเนื้อเป็น ganglioneuroblastoma และอีก 1 รายเป็น neuroblastoma ทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและการผ่าตัด และทั้งหมดมีอาการถ่ายเหลวหายไปหลังจากการผ่าตัด Al-Muhim I และคณะ⁴ ได้รายงานลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย neuroblastoma 20 ราย และพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 5 มีอาการถ่ายเหลวเป็น

อาการนำ ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาของ Tang KT นอกจากนี้ มีผู้รายงานผู้ป่วยที่มาด้วยอาการถ่ายเหลวเรื้อรังอีกหลายรายงาน^{5,15} ซึ่งพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการดำเนินโรคนาน รอยโรคมักอยู่ที่ตำแหน่งเดียว ผลชิ้นเนื้อส่วนใหญ่เป็น ganglioneuroblastoma หรือ ganglioneuroma และมักตอบสนองดีต่อการรักษา

ระดับของ VIP ในเนื้อเยื่อมีความสัมพันธ์กับระดับการเจริญของเซลล์ (cellular differentiation) ของ neuroblastoma ซึ่งระดับที่เพิ่มขึ้นและการเจริญของเซลล์ในระดับที่มากขึ้นเป็น ganglioneuroblastoma และ ganglioneuroma ตามลำดับ จะสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ดีด้วย¹⁶ ได้มีการวัดระดับ VIP ในเลือดของผู้ป่วยพบว่าระดับ VIP ในเลือดจะสูงก่อนการผ่าตัด และลดลงหลังจากการผ่าตัด พร้อมกับที่อาการถ่ายเหลวดีขึ้น^{5,8,13,15} ซึ่งยืนยันบทบาทของ VIP ในพยาธิกำเนิดของการถ่ายเหลว

ผู้ป่วยในรายงานนี้ได้ผลชิ้นเนื้อเป็น ganglioneuroblastoma สามารถผ่าตัดเอาก้อนออกได้ และได้ให้ยาเคมีบำบัดต่อ เนื่องจากโรคกระจายไปที่ไขกระดูก ผู้ป่วยได้รับยาสม่ำเสมอ อาการปกติดีมาตลอด ได้ตรวจ CT abdomen ขั้วระหว่างให้ยาไม่พบก้อนหลงเหลือที่ตำแหน่งของก้อนเดิม

สรุป

ได้รายงานผู้ป่วยเด็กโรคนิวโรบลาสโตมา 1 ราย ที่มาด้วยปัญหา chronic secretory diarrhea ซึ่งพบได้ไม่บ่อย อาการถ่ายเหลวเรื้อรังของผู้ป่วยหายดีหลังจากผ่าตัดเอาก้อนออก กลุ่ม neurosecretory tumor เป็นสาเหตุหนึ่งของ chronic secretory diarrhea ที่ควรคำนึงถึง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยเด็ก

เอกสารอ้างอิง

1. Brodeur GM, Marris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002:895-937.
2. Ghishan FK. Chronic diarrhea. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2004:1276-81.
3. Tang KT, Lee HC, Liang DC, Chen SH, Liu HC, Sheu JC. Neural-crest tumor presenting with chronic diarrhea: a report of three cases. *J Formos Med Assoc* 2002;101:864-7.
4. Al-Mulhim I. Neuroblastoma in children: a 10-year experience in Saudi Arabia. *J Trop Pediatr* 1998;44: 77-80.
5. Bourgois B, Boman F, Nelken B, Bonneville M, Turck D. Intractable diarrhoea revealing a neuroblastoma hypersecreting the vasoactive intestinal peptide. *Arch Pediatr* 2004;11:340-3.
6. Wildhaber B, Niggli F, Bergstrasser E, Stallmach T, Sacher P. Paraneoplastic syndromes in ganglioneuroblastoma: contrasting symptoms of constipation and diarrhoea. *Eur J Pediatr* 2003;162:511-3.
7. Lofthouse CM, Akobeng AK, Adamski J, Brennan B. A 2-year-old boy with diarrhoea and failure to thrive. *Lancet* 2003;361:1012.
8. Rodriguez MM, Regalado JJ, Zaleski CG, Thomas C, Tamer AM. Chronic watery diarrhea in a 22-month-old girl. *J Pediatr* 2000;136:262-5.
9. Joseph VT, Raj JP. Experiences in the treatment of neuroblastoma. *Ann Acad Med Singapore* 1988;17: 145-51.
10. Carlsen NL, Schroeder H, Christensen IJ, et al. Signs, symptoms, metastatic spread and metabolic behavior of neuroblastomas treated in Denmark during the period 1943-1980. *Anticancer Res* 1987;7:465-73.

11. El Shafie M, Samuel D, Klippel CH, Robinson MG, Cullen BJ. Intractable diarrhea in children with VIP-secreting ganglioneuroblastomas. *J Pediatr Surg* 1983; 18:34-6.
12. Scheibel E, Rechnitzer C, Fahrenkrug J, Hertz H. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in children with neural crest tumours. *Acta Paediatr Scand* 1982;71: 721-5.
13. Hansen LP, Lund HT, Fahrenkrug J, Sogaard H. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-producing ganglioneuroma in a child with chronic diarrhea. *Acta Paediatr Scand* 1980;69:419-24.
14. Williams TH, House RF, Jr., Burgert EO, Jr., Lynn HB. Unusual manifestations of neuroblastoma: chronic diarrhea, polymyoclonia-opsoclonus, and erythrocyte abnormalities. *Cancer* 1972;29:475-80.
15. Kaplan SJ, Holbrook CT, McDaniel HG, Buntain WL, Crist WM. Vasoactive intestinal peptide secreting tumors of childhood. *Am J Dis Child* 1980;134:21-4.
16. Qualman SJ, O'Dorisio MS, Fleshman DJ, Shimada H, O'Dorisio TM. Neuroblastoma. Correlation of neuro-peptide expression in tumor tissue with other prognostic factors. *Cancer* 1992;70:2005-12.

A Boy with Neuroblastoma Presented Initially with Chronic Secretory Diarrhea and Hypokalemia

Pimlak Charoenkwan, Nuthapong Ukarapol*, Jesda Singhavejsakul, Pattri Thanaratanakorn, Somjai Sittipreechacharn, Panja Kulapongs**

*Division of Hematology; * Division of Gastroenterology, Department of Pediatrics;*

*** Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Chiang Mai University*

Abstract: A 4 year-old boy presented with a 3-year history of chronic watery diarrhea, failure to thrive and periodic weakness. The initial investigation revealed low serum potassium level. The stool electrolytes showed high sodium and chloride contents and the diarrhea continued after being fasted, all of which led to a diagnosis of secretory diarrhea and a search for neurosecretory tumor. The urine vanillylmandelic acid (VMA)/creatinine (Cr) ratio was high. The abdominal CT disclosed a right suprarenal mass. Clumps of large primitive cells in rosette formation were found in the bone marrow aspiration smear. The patient underwent a laparotomy in which the suprarenal tumor was removed. The diarrheal symptom disappeared after the operation. The pathologic study confirmed that the excised tumor was a ganglioneuroblastoma. This is an illustrative case of neuroblastoma with the uncommon paraneoplastic syndrome as a presenting symptom.

Key Words : ● Neuroblastoma ● Chronic secretory diarrhea ● Hypokalemia

Thai J Hematol Transf Med 2004;14:195-9.

ศศิธรรวมน้ำกำขี้ตมุดอ๋อน
ปล่อยแล้วจะว่าง ว่างแล้วจะเหา
เหาแล้วจะหนัก (จิต)

พระครูปริยัติปัญญาวุธ
วัดโคกงาม อ.ด่านซ้าย จ.เลย