

Interesting Case (Hamartomatous Polyps)
A 5-year-old boy with Recurrent Lower GI Bleeding

นพ. พ.ท.อนันดร วงศ์ธีระสุต
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

เด็กชายชาวพม่า อายุ 5 ปี

อาการนำ: ถ่ายเป็นเลือด เป็นๆ หายๆ มา 3 เดือน

ประวัติปัจจุบัน:

- 3 เดือนก่อน เริ่มมีอาการถ่ายอุจจาระเป็นเลือด เป็นๆ หายๆ ปกติถ่ายวันละ 1-2 ครั้ง อุจจาระไม่แข็ง ไม่มีไข้ ไม่ปวดท้อง รับประทานอาหารได้ตามปกติ ไม่มีน้ำหนักลด ไม่มีคลื่นไส้หรืออาเจียน
- 1 เดือนก่อน มีอาการถ่ายเป็นเลือดปนมากขึ้น มารดาเห็นมีติ่งเนื้อบริเวณรูทวารหนักระหว่างการเบ่งถ่าย ไม่มีอาการอ่อนเพลีย สังเกตว่าชีดลงกว่าปกติ ไม่ซึม ยังเล่นได้ตามปกติ

ประวัติอดีต:

- Known case of Sotos syndrome, global delayed development, communicating hydrocephalus, exotropia, high-arched palate, undescended right testis, subglottic stenosis
- ประวัติการผ่าตัด VP shunt (อายุ 8 เดือน), orchiopexy (อายุ 1 ปี), tracheostomy (อายุ 1-4 ปี)
- ประวัติการคลอด อายุครรภ์ 36 สัปดาห์ไม่ทราบน้ำหนักแรกเกิด
- ไม่มีประวัติการแพ้ยา แพ้อาหาร
- บิดาอายุ 33 ปี มารดาอายุ 34 ปี ไม่มีโรคประจำตัว ไม่มีประวัติการแต่งงานเครือญาติ

Physical examination:

Vital signs: BT 37.1°C, HR 104/min, RR 26/min, BP 101/54 mmHg

GA: active, mild pallor, no jaundice, no tachypnea

HEENT: macrocephaly, exotropia of both eyes, anicteric sclerae, no lymphadenopathy

Lungs and CVS: normal

Abdomen: no distention, no tenderness, no guarding, liver and spleen - not palpable

Anus: no perianal inflammation or ulcer, no anal mass

Genitalia: normal male genitalia

Investigations:

CBC: Hct 33%, Hb 10.7 g/dL, WBC 8,700 (P 48, L 41, M 9, E 2%), platelets 310,000/cu mm

MCV 79 fL, MCH 25 pg, MCHC 32 g/dL, RDW 14.8%

Hemoglobin typing: normal A2A, transferrin saturation: 6%

PT 12.6 (INR 1.07), PTT 22.8 (0.86), TT 12.4 (0.88) sec

Na 141, K 4, Cl 106, CO₂ 20.6 mEq/L, BUN 14.7, Cr 0.39 mg/dL

UA: sp.gr. 1.011, pH 6, protein and sugar: negative, WBC & RBC 0-1/HPF

LFT: TP 7.9, albumin 4.8 g/dL, TB 0.2, DB 0.1 mg/dL, AST 27, ALT 11, ALP 177 U/L

Problem lists:

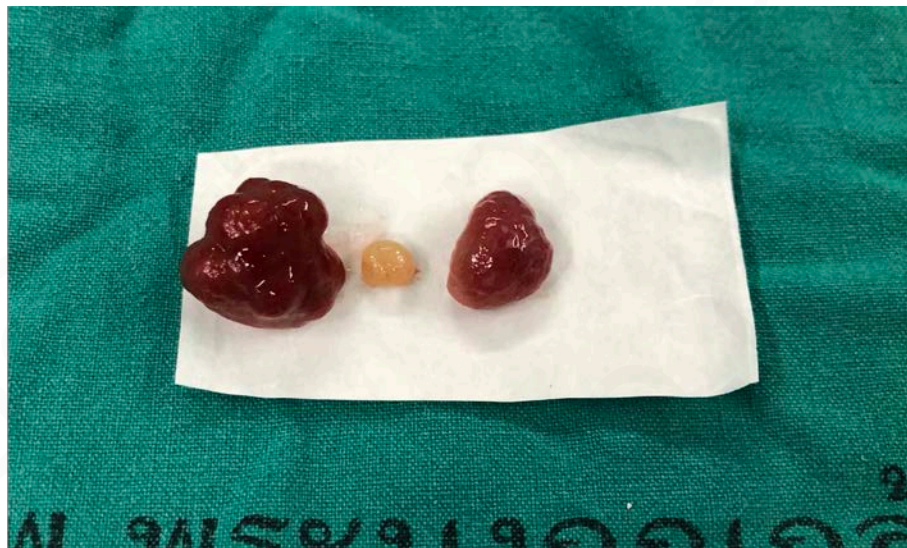
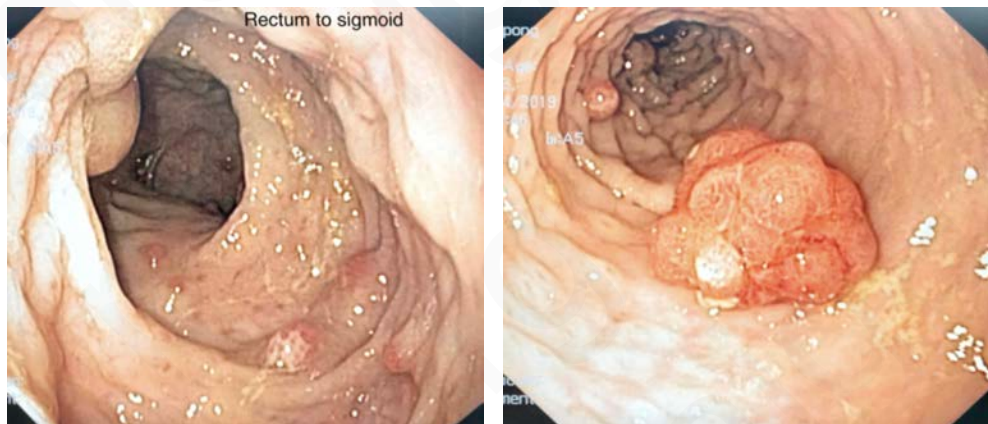
1. Recurrent lower GI bleeding
2. Suspected rectal/anal mass
3. Known case of Sotos syndrome with multiple anomalies (macrocephaly, exotropia, high-arched palate, undescended testis, subglottic stenosis)
4. Previous surgery: ventriculoperitoneal shunt, orchiopexy, tracheostomy
5. Global delayed development

Differential diagnosis of recurrent lower GI bleeding with suspected rectal/anal mass:

1. Rectal/colonic polyps
2. Constipation with anal fissure/skin tag
3. Hemorrhoid with bleeding
4. Intestinal duplication with bleeding

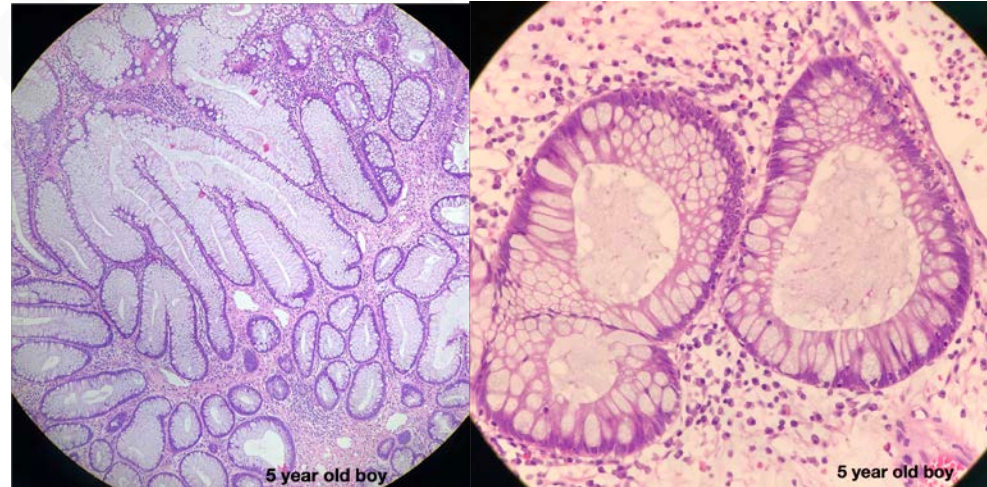
Colonoscopic findings: multiple sessile and pedunculated polyps (about 50-100) extended from the rectum to the terminal ileum

Intraoperative treatment: Polypectomy of 8 colonic polyps



Surgical histopathological report: mucous-filled glands with retention cysts, prominent stroma, chronic cellular infiltration of eosinophils, mature epithelium with normal number of goblet cells

Diagnosis: Hamartomatous polyps



เนื่องจากการตรวจพบ hamartomatous polyps ภายในลำไส้ใหญ่ของผู้ป่วยเป็นจำนวนมาก ในเบื้องต้นจึงให้การวินิจฉัยว่าเป็น juvenile polyposis syndrome ตามเกณฑ์การวินิจฉัยเมื่อมีการตรวจพบ juvenile polyps มากกว่าหรือเท่ากับ 5 จุด⁽¹⁾ แต่เนื่องจากเป็นผู้ป่วยที่มีอาการแสดงหรือความผิดปกติอื่นของร่างกายจึงได้ทำการตรวจวินิจฉัยทางพันธุกรรมต่อไปและพบความผิดปกติของยีน BMPR1A และ PTEN

Genetic testing (Cytogenomics microarray): 3.516 Mb interstitial deletion on the long arm of chromosome 10 within bands q23.1-q23.31 (LDB3, BMPR1A, GLUD1, MINPP1, PAPSS2, ATAD1, KLLN, PTEN), heterozygous mutations and deletions of BMPA1A and PTEN

Clinical interpretation: 10q23 deletion syndrome

การวินิจฉัย Hamartomatous polyposis syndrome (juvenile polyposis syndrome with PTEN hamartomatous tumor syndrome: PHTS)

การตรวจพบความผิดปกติของยีนดังกล่าวร่วมกับ hamartomatous polyps เป็นความผิดปกติที่พบใน juvenile polyposis syndrome (JPS) และ PTEN-related hamartomatous tumor syndrome (PHTS) ที่ประกอบไปด้วย Cowden syndrome (CS) และ Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS) ซึ่งการวินิจฉัย CS จะเป็นไปตามเกณฑ์การวินิจฉัยดังต่อไปนี้⁽²⁾ เช่น การตรวจพบความผิดปกติของผิวหนังชนิด trichilemmoma หรือ hamartoma, acral keratosis ศีรษะโต (macrocephaly) พัฒนาการล่าช้า ตรวจพบเนื้องอกของ cerebellum ชนิด gangliocytoma การตรวจพบเนื้องอกหรือมะเร็งของต่อมไทรอยด์ เต้านม มดลูก ไต ผิวหนัง เป็นต้น (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1: เกณฑ์การวินิจฉัย Cowden syndrome⁽²⁾

เกณฑ์การวินิจฉัย	ความผิดปกติ
Pathognomonic criteria	facial trichilemmoma, acral keratosis, papillomatous papules, Lhermitte-Duclos disease
Major criteria	breast adenocarcinoma, thyroid carcinoma, endometrial carcinoma, macrocephaly
Minor criteria	fibrocystic breast cancer, thyroid multinodular goiter, thyroid adenoma, uterine leiomyoma, bicornuate uterus, developmental delay, lipoma, fibroma, renal cell carcinoma, melanoma

วินิจฉัย CS เมื่อตรวจพบลักษณะดังต่อไปนี้

- (1) พบอาการเฉพาะของโรค (pathognomonic)
- (2) พบเกณฑ์การวินิจฉัยหลัก (major criteria) มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ข้อ
- (3) พบเกณฑ์การวินิจฉัยหลักมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ข้อ ร่วมกับเกณฑ์การวินิจฉัยรอง (minor criteria) มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อ
- (4) พบเกณฑ์การวินิจฉัยรองมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ข้อ

ส่วนการวินิจฉัย BRRS ยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยเฉพาะ แต่มีลักษณะอาการที่เข้าได้ดังต่อไปนี้ เช่น ศีรษะโต การพัฒนาการล่าช้า การเจริญมากกว่าปกติของกระดูก metacarpal หรือ first/middle phalange มีภาวะ joint hyper-flexibility, pectus excavatum, scoliosis, genital pigmentation, lipomas, hemangiomas หรือมีภาวะ lipid storage myopathy⁽³⁾

สำหรับผู้ป่วยรายนี้มีความผิดปกติที่เข้าได้ คือ ศีรษะโตและพัฒนาการล่าช้า ยังไม่สามารถจัดให้เข้า กับเกณฑ์การวินิจฉัยของ CS และอาการที่พบได้บ่อยของ BRRS แต่พบว่าความผิดปกติของกลุ่มอาการ ดังกล่าวอาจตรวจพบได้มากขึ้นตามอายุ จึงต้องติดตามอาการเหล่านี้ต่อไป

ทั้งนี้การรักษาและการติดตามผู้ป่วยรายนี้มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง เนื่องจากเป็นผู้ที่มีความเสี่ยง ต่อการเกิดเนื้องอกหรือมะเร็งในระบบทางเดินอาหารและนอกระบบทางเดินอาหาร โดยผู้ป่วย JPS จะมีความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (colorectal cancer) ร้อยละ 38-68 ที่อายุ 34-44 ปี ส่วนผู้ป่วย CS จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่เท่ากับร้อยละ 9-16 ที่อายุ 44-48 ปี⁽⁴⁾ ส่วนรายละเอียดของ โรคมะเร็งนอกระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วย JPS และ CS แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2: ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งนอกระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วย JPS และ CS⁽⁴⁾

	ความเสี่ยงของ ประชากรปกติ (%)	ความเสี่ยงของ กลุ่มอาการ (%)	อายุเฉลี่ยที่ ได้รับการ วินิจฉัย (ปี)
Juvenile polyposis syndrome (JPS):			
ระบบทางเดินอาหารส่วนต้น (กระเพาะ อาหาร ตับอ่อน ลำไส้เล็ก)	ไม่ทราบ	21	50
Cowden syndrome (CS):			
เต้านม	12.4	25-85	38-46
ทวารอภัย	1.1	3-38	31-38
เยื่อบุโพรงจมูก	2.7	5-28	25
ไต (renal cell carcinoma)	1.6	15-34	40
ผิวหนัง (melanoma)	2	6	3

ดังนั้นจึงต้องทำการตรวจติดตามความผิดปกติดังกล่าวโดยการตรวจร่างกาย การส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนและทางเดินอาหารส่วนล่าง การตรวจโดยใช้ capsule endoscopy และการตรวจทางรังสีวินิจฉัยดังรายละเอียดตามคำแนะนำในตารางที่ 3⁽⁴⁾

ตารางที่ 3: แสดงระยะเวลาที่แนะนำในการตรวจติดตามทั้งในและนอกระบบทางเดินอาหารสำหรับผู้ป่วย juvenile polyposis syndrome และ Cowden syndrome⁽⁴⁾

Site	Age to begin surveillance (years)	Surveillance interval (years)	Surveillance procedure and comments
Juvenile polyposis syndrome (JPS):			
colon	12-15	1-3	Colonoscopy
Stomach	12-15	1-3	EGD
Small intestine	late teenage years	-	Rare, undefined lifetime risk. Periodic enterostomy, capsule endoscopy, and/or CT enterography
Pancreas	-	-	Rare, undefined lifetime risk. No screening recommendation given
HHT (hereditary hemorrhagic telangiectasia)	within first 6 months of life	-	Undefined lifetime risk. In individuals with SMAD4 mutations, screen for vascular lesions associated with HHT

ตารางที่ 3 (ต่อ)	Age to begin surveillance	Surveillance interval	Surveillance procedures and comment
Site	(years)	(years)	
Colon	15	1-2	Colonoscopy, intervals may increase or decrease, depending on findings
Upper GI and small bowel	15	2-5	EGD, if duodenal polyposis is present, repeat depending on number of the polyps
Thyroid	Adolescent	1	Thyroid exam and baseline U/S
Breast	25	monthly	Self-breast exam Mammography and breast MRI
Uterine	30-35	1	Annual endometrial sampling or vaginal U/S
Renal cell	18	1	UA with cytology and possibly renal U/S
Melanoma	by 18	1	Physical cutaneous examination

References:

1. Jass JR, Williams CB, Bussey HJ, Morson BC. Juvenile polyposis - a precancerous condition. *Histopathology*. 1988;13(6):619-30.
2. Manfredi M. Hereditary hamartomatous polyposis syndromes: understanding the disease risks as children reach adulthood. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010;6(3):185-96.
3. Yehia L, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
4. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223-62.