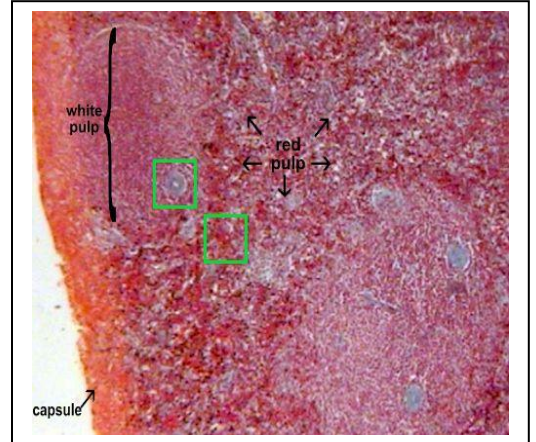


ภาวะม้ามโต (Splenomegaly)

โครงสร้างและหน้าที่ของม้าม

ม้ามจัดเป็น large lymphoid tissue ในร่างกาย ซึ่งประกอบไปด้วยส่วนที่เรียกว่า white pulp และ red pulp 1. White pulp แบ่งได้เป็น 2 ส่วน คือ germinal center และ follicle area โดย germinal center มีหน้าที่ในการผลิตหรือสร้าง lymphoid cells สำหรับ follicle area เป็นบริเวณที่ประกอบด้วย T- หรือ B- lymphoid cells, accessory cells และ plasma cells หน้าที่หลักของ white pulp คือ immunological function ซึ่งมีหน้าที่ในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาในร่างกายไม่ว่าจะเป็น microorganism หรือ other antigen ในกระแสเลือด (blood stream)

2. Red pulp ประกอบด้วย sinuses และ sinusoid ซึ่งมีหน้าที่ในการ phagocyte เม็ดเลือดแดงที่มีอายุมาก (old red blood cells) โดยอาศัย macrophage ในการทำลายเม็ดเลือดแดง ดังนั้นม้ามจึงจัดเป็นอวัยวะที่สำคัญในร่างกาย คนปกติไม่ควรตรวจพบม้ามโต ดังนั้นการตรวจหาสาเหตุของม้ามโตจึงเป็นสิ่งสำคัญซึ่งสามารถช่วยให้ผู้ป่วยสามารถได้รับการรักษาอย่างถูกต้อง



สาเหตุของม้ามโต

1. Infection เช่น viral infection (EBV), bacterial infection (infective endocarditis), parasitic infection (malaria) และ fungal infection (penicillosis)
2. Congestive splenomegaly : cirrhosis with portal hypertension และ portal vein thrombosis
3. Hyperplastic splenomegaly : removal of abnormal blood cells (extravascular hemolysis), lymphoproliferative disorder (Non Hodgkin's Lymphoma, Hodgkin's disease และ chronic lymphocytic leukemia) หรือ extramedullary hematopoiesis (myeloproliferative disorder)
4. Infiltrative : gaucher's disease, amyloidosis และ acute leukemia

จากการศึกษาของ Robert A. และคณะ พบว่าสาเหตุอันดับหนึ่งของการเกิดม้ามโต(splenomegaly) ในผู้ป่วยที่มีม้ามโตทั้งหมด 1,435 คน ในช่วงปี 1937-1962 ของ 5 Medical Faculties ในประเทศอเมริกา คือ hematological disorders (leukemia, lymphoproliferative disorder, myeloproliferative disorder และ extravascular hemolysis) คิดเป็นร้อยละ 67 รองลงมา คือ liver disease ร้อยละ 11, infection

ร้อยละ 8, congestive หรือ inflammatory process ร้อยละ 9¹ สำหรับรายละเอียดของตัวโรคที่ก่อให้เกิดม้ามโตมีดังนี้

1. โรคในกลุ่ม myeloproliferative disorders

1.1. Myelofibrosis myeloid metaplasia (MMM) เดิมเรียกว่า agnogenic myeloid metaplasia เป็นโรคที่มีความผิดปกติของ clonal pluripotent stem cell โดยมี hallmark คือ การที่มี marrow fibrosis และมี myeloid metaplasia (extramedullary hematopoiesis) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุมากกว่า 50 ปี พบเพียงร้อยละ 11 ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 46 ปี อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยประมาณ 3.5-5.5 ปี ความผิดปกติของโครโมโซมในผู้ป่วย MMM ในช่วงแรกวินิจฉัยพบประมาณร้อยละ 15 แต่พบมีความผิดปกติของโครโมโซมได้ถึงร้อยละ 90 ในผู้ป่วย MMM ที่มี leukemic transformation สำหรับม้ามโต (splenomegaly) ในผู้ป่วย MMM พบได้ประมาณร้อยละ 85 – 100 , ตับโต (hepatomegaly) ร้อยละ 60 , ต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) ร้อยละ 10 , portal hypertension ร้อยละ 7 และพบว่าร้อยละ 50–70 ของผู้ป่วย MMM มักตรวจพบมี anemia ร่วมด้วย MMM แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ 1. Cellular phase ซึ่งพบได้ประมาณ 20 – 30 % ลักษณะผิดปกติที่พบใน CBC ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ leukocytosis, thrombocytosis และมี leukoerythroblastic blood picture (left shift ของ myeloid cell line และมี nucleated red cells ใน peripheral blood smear), teardrop erythrocytes และ giant with pale staining platelets 2. Hypocellular phase เป็น advance stage ของ MMM โดย hypocellular phase จะมีลักษณะของ CBC ที่แตกต่างจาก cellular phase ตรงที่เป็น pancytopenia และมี lymphocyte predominant การวินิจฉัย MMM จะต้องไม่พบสาเหตุของ secondary causes of myelofibrosis ใน bone marrow เช่น acute megakaryoblastic leukemia, myelodysplastic syndrome with myelofibrosis, โรคในกลุ่ม myeloproliferative disorder อื่นๆ, metastatic carcinoma, hairy cell leukemia, non hodgkin's lymphoma, granulomatous infections (TB, histoplasmosis), paget disease หรือ autoimmune disorders (SLE, Sjogren syndrome, psoriatic arthritis และ primary autoimmune)²

1.2. Chronic myeloid leukemia (CML) เป็นโรคที่มีความผิดปกติของ clonal pluripotent stem cell ซึ่งเกิดจากการที่มีการ fusion gene ของตำแหน่ง q34 บนโครโมโซมคู่ที่ 9 กับตำแหน่ง q11 ของโครโมโซมคู่ที่ 22 เกิดเป็น Philadelphia chromosome อุบัติการณ์ของ CML พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงคิดเป็นอัตราเฉลี่ย 1.3:1 และอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในประเทศไทยประมาณ 36-38 ปี ส่วนในต่างประเทศอายุเฉลี่ยประมาณ 45 ปี CML แบ่งออกเป็น 3 phase ดังตารางที่ 1 โดยพบว่าประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยแรกวินิจฉัย CML อยู่ในระยะ chronic phase ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ค่อยมีอาการผิดปกติในระยะแรก สำหรับอาการผิดปกติอื่นที่พบได้ในผู้ป่วย CML คือ splenomegaly พบประมาณร้อยละ 50–90, painless hepatomegaly ร้อยละ 50, thrombotic and hemorrhagic complication ร้อยละ 5, hypercatabolic stage และ priapism ซึ่งเกิดจากการที่มี leukocytosis

และมี leukostasis ลักษณะผิดปกติที่พบได้ใน CBC คือ leukocytosis โดยพบ wbc counts $>100,000/\mu\text{L}$ มากกว่าร้อยละ 50, ผู้ป่วยบางรายอาจตรวจไม่พบภาวะ anemia ได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ chronic phase, ร้อยละ 15-35 ของผู้ป่วย CML สามารถพบมี platelet counts $>700,000/\mu\text{L}$ นอกจากนี้ยังพบมี basophilia, high LDH และ hyperuricemia ได้

1.3. Polycythemia vera (PV) เป็นโรคที่มีความผิดปกติของ clonal pluripotent stem cell โดยกลุ่มอายุที่พบบ่อย คือ 60 – 65 ปี มีเพียงร้อยละ 5 ที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี อาการผิดปกติของผู้ป่วย PV พบได้ถึงร้อยละ 80 ซึ่งอาการผิดปกติที่พบได้มีดังตารางที่ 2 อาการม้ามโต (splenomegaly) ในผู้ป่วย PV พบได้ร้อยละ 50-80 ดังนั้นผู้ป่วยที่มาด้วยอาการม้ามโตควรต้องนึกถึง polycythemia vera ด้วยเช่นกัน ส่วนรายละเอียดสามารถอ่านได้ในบทความเรื่อง polycythemia vera

1.4. Essential thrombocythemia (ET) เป็นโรคที่มีความผิดปกติของ clonal pluripotent stem cell โดยพบในผู้หญิงมากกว่าชายประมาณ 1.5 ถึง 2.0 เท่า อายุเฉลี่ยของ ET คือ 60 ปี แต่พบว่าผู้ป่วย ET ประมาณร้อยละ 20 – 25 มีอายุน้อยกว่า 50 ปี ผู้ป่วย ET ร้อยละ 50 มักไม่มีการผิดปกติแต่ตรวจพบ ET จากการตรวจ CBC สำหรับอาการผิดปกติในผู้ป่วย ET มีดังตารางที่ 3 ม้ามโต (splenomegaly) จากการคลำพบร้อยละ 25, thromboembolic ร้อยละ 10-25 และพบเลือดออกผิดปกติ (hemorrhage) ร้อยละ 6 ในผู้ป่วย ET โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี platelet counts มากกว่า $1,500,000/\mu\text{L}$ ลักษณะผิดปกติที่พบได้ใน CBC คือ leukocytosis พบได้ประมาณร้อยละ 50, thrombocytosis โดยต้องมี platelet counts $>600,000/\mu\text{L}$ และจาก peripheral blood smear พบ abnormal clumping of platelets และมีลักษณะของ giant และ pale staining platelets นอกจากนี้อาจพบ microcytic anemia ในรายที่มีเลือดออกผิดปกติและมี iron deficiency anemia, พบ clumping of platelet ใน (PBS) เกณฑ์การวินิจฉัย ET (WHO Criteria) มีดังนี้ 1. platelet counts $>600,000/\mu\text{L}$ 2. bone marrow pathology พบมี increased numbers of enlarged และ mature megakaryocytes โดยที่ ต้องไม่พบลักษณะของ polycythemia vera (normal red cell mass or hemoglobin, normal MCV, ระดับ ferritin และ stainable iron ใน bone marrow อยู่ในเกณฑ์ปกติ), ไม่พบลักษณะของ CML และ ไม่พบ Philadelphia chromosome และ BCR-ABL fusion gene, ไม่พบลักษณะของ chronic idiopathic myelofibrosis (ไม่พบ collagen fibrosis), ไม่พบลักษณะ dysplasia ของ hematopoietic cells และสุดท้ายต้องไม่มีสาเหตุอื่นที่สามารถทำให้เกิด thrombocytosis ได้เช่น infection, inflammation, malignancy, iron deficiency anemia, blood loss หรือ splenectomy²

ตารางที่ 1 Clinical features of chronic myeloid leukemia (CML)

Symptoms	WHO Classification
1. Chronic phase	
Fatigue,Weight loss,Nocturnal sweats, Left upper quadrant abdominal pain, Early satiety,Palpitations and /or dyspnea, Bleeding / bruising, Priapism	
2. Accelerated phase	
Progressive splenomegaly ± infarcts	Blasts10-19% of WBC sib peripheral blood and/or nucleated bone marrow
Progressive weight loss and sweats	cells, blood basophils=20%, Persistent thrombocytopenia Tissue chloromas
Peripheral Unexplained fever or bone pain	(<100×10 ⁹ /L), unrelated to therapy, or persistent , thrombocytosis
Increasing spleen size and increasing	(>1000×10 ⁹ /L) unresponsive to WBC count, therapy, unresponsive to therapy, Cytogenetic evidence of clonal evolution, Megakaryocytic proliferation?
3. Blast phase	
Bleeding, bruising , Infections	Blasts≥20% or peripheral blood white cells or of nucleated bone marrow cells
marrow biopsy, Massive splenomegaly, Tissue	Extramedullary blast proliferation, Large foci or clusters of blasts in the bone
manifestations of extramedullary disease	Prominent constitutional symptoms

ตารางที่ 2 Clinical feature of polycythemia vera (PV)

Symptoms*: Headache, pruritus, weakness, dyspnea, dizziness, visual change, weight loss, epigastric pain, excessive sweating, paresthesias (erythromelalgia), large vessel thrombosis (arterial or venous), epistaxis, gastrointestinal bleeding

Clinical signs*: Splenomegaly, plethora, hypertension, hepatomegaly, cutaneous ulcers, gouty features, pulmonary hypertension

Additional laboratory abnormalities*: Elevated LAP score, elevated LDH, elevated uric acid

ตารางที่ 3 Clinical feature of essential thrombocythemia (ET).

Vasomotor: Vascular headaches, visual disturbances, dizziness, burning dysesthesia of the palms and Soles (erythromelalgia), acrocyanosis, paresthesias, cutaneous ulcers, cognitive or psychiatric Deficits, seizures

Thrombotic: Arterial: cerebral (TIA,CVA), coronary, ophthalmic, distal/extremities
Venous: deep extremities, pelvic, mesenteric, hepatic, portal

Hemorrhagic: Gastrointestinal, mucosal, epistaxis, urogenital, deep hematoma, hemarthrosis

Obstetric: First trimester abortion

2. Acute leukemia ผู้ป่วย acute leukemia สามารถตรวจพบม้ามโต(splenomegaly) ได้โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วย acute lymphoblastic leukemia (ALL) ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 40ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ และพบม้ามโตได้ถึงร้อยละ 70ในผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วย acute leukemia มักมาด้วยอาการไข้ ชีต และมีเลือดออกผิดปกติหรือมีจุดเลือดออกตามลำตัวภายในระยะเวลา 3 สัปดาห์ อาการผิดปกติอื่นที่พบได้ในผู้ป่วย acute leukemia คือ ตับโต, ต่อม้ำเหลืองโต โดยพบได้บ่อยในผู้ป่วย ALL สำหรับผู้ป่วย acute myeloid leukemia สามารถพบตับและม้ามโต หรือต่อมน้ำเหลืองโตได้แต่น้อยกว่าร้อยละ 15-20

3. Lymphoproliferative disorders เป็นสาเหตุอันดับต้นๆที่ทำให้เกิดม้ามโต โดยผู้ป่วยในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มักมีต่อมน้ำเหลืองโตร่วมด้วย และจากการซักประวัติอาจพบว่ามี B symptom ร่วมด้วย คือ เบื่ออาหาร และมีน้ำหนักลด, เหงื่อออกตอนกลางคืน และมีไข้ สำหรับรายละเอียดของ lymphoproliferative disorders สามารถอ่านได้ในบทความเรื่อง lymphadenopathy

4. Extravascular hemolysis สาเหตุของ extravascular hemolysis มีดังต่อไปนี้ thalassemia, autoimmune hemolytic anemia, hereditary spherocytosis (HS), hereditary elliptocytosis (HE), pyropoikilocytosis และ delay hemolytic transfusion reaction อาการแสดงของ acute hemolytic crisis คือ มีอาการซีดหรือซีดมากขึ้น เหลือเฟีย ตัวและตาเหลืองมากขึ้นและส่วนใหญ่จะมีไข้เป็นตัวกระตุ้นให้เกิด hemolytic crisis Thalassemia เกิดจากมีความผิดปกติของ globin chain โดยผู้ป่วย thalassemia มักจะมีประวัติโลหิตจางตั้งแต่วัยเด็กยกเว้นกรณีที่เป็น thalassemia ที่ไม่รุนแรงเช่น HbH ซึ่งมีความรุนแรงได้ตั้งแต่เล็กน้อยจนกระทั่งรุนแรงมากจนกระทั่งต้องได้รับเลือดเป็นประจำ นอกจากนี้อาจมีประวัติตัวและตาเหลือง ร่างกายเจริญเติบโตช้า ตัวเตี้ยแคระแกร็น โครงสร้างใบหน้าเปลี่ยนแปลงผิดปกติ (Thalassemia facies)และมีประวัติโลหิตจางในครอบครัว ความผิดปกติที่พบในCBC คือ anemia และมี MCV < 80 fl และพบ hypochromia, microcytosis, anisocytosis, poikilocytosis, target cell, micospherocyte, numerous polychromasia, positive of nucleated red blood cell (NRC)และ basophilic stippling ใน peripheral blood smear การวินิจฉัยสามารถทำได้โดยการส่งตรวจ Hb typing สำหรับสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด extravascular hemolysisที่พบได้บ่อย คือ hereditary spherocytosis และ autoimmune hemolytic anemia

1. Hereditary spherocytosis (HS) เป็นโรคที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ทั้ง autosomal dominant (AD) และ autosomal recessive (AR) โดยส่วนใหญ่จะเป็น AD พยาธิสภาพของ HS เกิดจากการที่มีความผิดปกติของ spectrin (ส่วนใหญ่เป็น β spectrin มากกว่า α spectrin), ankyrin molecule หรือ protein band 3 หรือ 4.2 ซึ่งอยู่ในชั้น cytoskeletal layer ของ red blood cell เมื่อขาด protein เหล่านี้จะทำให้ lipid bilayer ของ red blood cell เกิด instability ทำให้เกิดการสูญเสียของ membrane lipid ทำให้เกิดเป็น spherocyte ตามมา ความรุนแรงของ HS มีตั้งแต่รุนแรงน้อยจนกระทั่งรุนแรงมาก โดยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงน้อยมักจะไม่มีอาการผิดปกติ แต่มักตรวจพบความผิดปกติเนื่องจากผู้ป่วยมีน้ำในถุงน้ำดีหรือมาตรวจสุขภาพ หรือฝากครรภ์แล้วพบว่ามีโลหิตจาง แต่ในผู้ป่วยที่เป็นชนิดรุนแรงพบว่ามักจะมีตัวเหลืองตาเหลืองและโลหิตจางตั้งแต่แรกคลอด การวินิจฉัย จาก CBC พบ normal MCV และพบค่าของ MCHC > 36 g/dl ร่วมกับพบ spherocyte มากกว่าร้อยละ 60-70 จากการดู peripheral blood smear

2. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) พบอุบัติการณ์การเกิด AIHA ได้บ่อยในผู้หญิงและพบได้ทุกลุ่มอายุแต่ส่วนใหญ่พบในกลุ่มที่มีอายุน้อย โดยผู้ป่วยมักจะมาด้วยอาการของโลหิตจางเฉียบพลัน (acute anemia) และอาจได้ประวัติการใช้ยาหรือการติดเชื้อก่อนที่จะมีอาการโลหิตจางหรือมีประวัติปวดข้อและผื่นแพ้แสง AIHA แบ่งเป็นชนิดของ warm type reactive AIHA, cold type และ mixed type โดยชนิดของ AIHA ที่พบบ่อยในผู้ใหญ่ทั้งคนไทยและชาวต่างชาติ คือ mixed type (ร้อยละ 40-50)³ สาเหตุของ 1. Warm autoantibody type คือ 1. ไม่ทราบสาเหตุ 2. สาเหตุทุติยภูมิ (secondary) เช่น autoimmune disorder, immunodeficiencies, lymphoproliferative disorder, non hematologic malignancies หรือ การติดเชื้อไวรัส

2. Cold agglutinin disease คือ 1. ไม่ทราบสาเหตุ 2. สาเหตุทุติยภูมิ (secondary) เช่น ติดเชื้อ mycoplasma pneumonia หรือ infectious mononucleosis, lymphoproliferative disorders และ non hematologic malignancies

การวินิจฉัย จาก CBC พบ anemia, normal MCV และพบ microspherocyte, polychromasia และอาจพบ NRC ใน peripheral blood smear นอกจากนี้อาจพบลักษณะของ autoagglutination ในกรณีที่เป็น cold agglutinin disease ในกรณีที่เป็น warm type จะไม่พบลักษณะของ autoagglutination มากกว่าร้อยละ 95 จะตรวจพบ direct coombs' test ให้ผลบวก (positive) และในกรณีที่เป็น cold agglutinin disease จะตรวจพบ cold agglutinin titer > 1 : 64

สำหรับ delay hemolytic transfusion reaction เกิดจากการที่ผู้ป่วยได้รับเลือดที่มีความไม่เข้ากันกับเลือดของผู้ป่วย (incompatible blood) ซึ่งเป็นกลุ่มของ minor blood group ไม่ใช่ ABO หรือ Rh group เช่น กลุ่มของ anti Mi^a, anti P, Kell, duffy เป็นต้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอาการโลหิตจางมากขึ้นหลังได้รับเลือดอย่างน้อย 3 วัน, มีอาการตัวตาเหลืองและม้ามโตได้ ม้ามโตในผู้ป่วย AIHA ที่ไม่ได้มีสาเหตุจาก lymphoproliferative disorders, HS และ delay hemolytic transfusion reaction ส่วนใหญ่มักจะไม่ใช่ huge spleen เหมือนในกรณีที่เป็น thalassemia

5. Amyloidosis เป็นโรคที่มีความผิดปกติของ protein metabolism ทำให้มีการสะสมของ fibrillar proteins ในอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย การวินิจฉัย amyloidosis ต้องอาศัยการทำ tissue biopsy ส่องย้อม congo red ซึ่งจะพบลักษณะของ apple green birefringence โดยดูจากกล้อง polarized light microscope ตำแหน่งของ tissue biopsy ในการวินิจฉัย systemic amyloidosis คือ rectal biopsy และ abdominal fat pad นอกจากนี้อาจตรวจจาก bone marrow หรือ biopsy บริเวณตำแหน่งที่มีความผิดปกติ

amyloidosis แบ่งออกเป็น idiopathic amyloidosis, acquired systemic amyloidosis, familial amyloidosis และ localized amyloidosis ตามตารางที่ 4

5.1. Acquired primary systemic amyloidosis ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่เป็น multiple myeloma หรือ waldenstöm macroglobulinemia โดยพบอุบัติการณ์การเกิด amyloidosis ประมาณร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วยที่เป็น multiple myeloma^{4,5} สำหรับอวัยวะที่พบความผิดปกติได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ kidney (nephrotic syndrome) พบร้อยละ 65, cardiac (congestive heart failure) ร้อยละ 33, peripheral nerve (sensorimotor peripheral neuropathy) ร้อยละ 30-40, skin involvement ร้อยละ 30-40

5.2. Secondary systemic amyloidosis พบร้อยละ 45 ของผู้ป่วย systemic amyloidosis โดยส่วนใหญ่เกิดจากการที่มี chronic inflammatory disease โดยส่วนใหญ่มักจะเป็น amyloid A fibril protein ความผิดปกติได้พบได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ splenomegaly, hepatomegaly, nephrotic syndrome และ adrenal insufficiency จาก adrenal gland involvement จากการศึกษาของ F. Serhan และคณะได้ทำการศึกษาลักษณะของผู้ป่วย secondary amyloidosis ในประเทศตุรกี ทั้งหมด 287 คน พบว่าเป็นผู้ชายร้อยละ 65 อายุเฉลี่ยประมาณ 29 ปี, ร้อยละ 28 เป็นผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 16 ปี การศึกษานี้ได้ทำการวินิจฉัย amyloidosis จากการทำ kidney biopsy ร้อยละ 89, rectal biopsy ร้อยละ 11 จากผลการศึกษาพบว่าสาเหตุอันดับแรกของ secondary amyloidosis คือ familial mediterranean fever (FMF) พบถึงร้อยละ 64 อันดับ 2 คือ tuberculosis พบร้อยละ 10 ส่วน bronchiectasis and chronic obstructive lung disease, rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, chronic osteomyelitis พบได้ร้อยละ 6, 4, 3 และ 2 ตามลำดับ และจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมีอาการ edema ร้อยละ 88 , hepatomegaly ร้อยละ 17 , splenomegaly ร้อยละ 11 และ hypertension ร้อยละ 12⁵ แต่จากการศึกษาของ Dutch series พบว่าสาเหตุส่วนใหญ่ของการเกิด amyloid A amyloidosis คือ rheumatoid arthritis รองลงมาคือ recurrent pulmonary infection ร้อยละ 11, chron's disease ร้อยละ 5, ankylosing spondylitis ร้อยละ 5, tuberculosis ร้อยละ 3, FMF ร้อยละ 2 , Hodgkin disease ร้อยละ 2 สำหรับประเทศไทยนอกจากกลุ่มของ autoimmune แล้วควรต้องนึกถึง tuberculosis เป็นอันดับต้นๆ ส่วน FMF พบน้อยมาก

5.3. Familial amyloidosis ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant แต่ในกรณีของ familial mediterranean fever (FMF) จะถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ชนิดของ fibril type คือ amyloid transthyretin ซึ่ง transthyretin จะสร้างที่ตับ อาการผิดปกติของ FMF คือ การที่มี periodic episodes ของ fever โดยพบ recurrent fever ร้อยละ 96, peritonitis ร้อยละ 75-95, splenomegaly ร้อยละ 30-50, hepatomegaly ร้อยละ 54, pleurisy ร้อยละ 14, rashes (erysipelas like lesion) ร้อยละ 7-40 หรือ พบมี arthritis จากการตรวจร่างกาย⁷ สำหรับอาการผิดปกติอื่นๆของ amyloidosis มีดังตารางที่ 5

ตารางที่ 4 CLASSIFICATION OF AMYLOIDOSIS

CLINICAL TYPE	ASSOCIATED CONDITIONS	FIBRIL TYPE	PRECURSOR PROTEIN
Acquired systemic Amyloidosis			
Primary amyloidosis	Multiple myeloma	AL*	Light chains (κ or λ)
Secondary amyloidosis	Chronic inflammation: tuberculosis, crohn's disease, rheumatoid arthritis	AA†	Serum amyloid A
	Cancer: Hodgkin's disease	AA	Serum amyloid A
	Dialysis amyloid	β_2 -microglobulin	β_2 -microglobulin
Familial Amyloidosis	Familial Mediterranean fever	ATTR‡	Transthyretin
Localized Amyloidosis			
Cardiovascular	Senile cardiac amyloidosis	ATTR	Transthyretin
Bladder or bronchus	-	AL	Light chains (λ)
Brain	Alzheimer's disease : Down syndrome	A β §	Amyloid P (pentagonal)

ตารางที่ 5 COMMON CLINICAL MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC AMYLOIDOSIS

ORGAN INVOLVEMENT	CLINICAL MANIFESTATION
Kidney	nephrotic syndrome, renal failure
Heart	congestive heart failure, cardiomegaly
Liver, spleen	hepatomegaly, splenomegaly
Bone marrow	plasmacytosis/ multiple myeloma
Skin	waxy papules, periorbital purpura (พบน้อยกว่าร้อยละ 20)
Mouth	macroglossia: petechiae/ecchymosis, xerostomia
Autonomic failure	alternating diarrhea and constipation, pseudoobstruction with vomiting, orthostatic hypotension, and impotence
Neurology	sensorimotor peripheral neuropathy: both axonal and demyelinating (primarily in lower extremities)
other	shoulder pad sign , acquired factor X deficiency พบน้อยกว่าร้อยละ 20

6. Portal vein thrombosis เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้มี portal hypertension และมีม้ามโตตามมาได้ จากการวินิจฉัยต้องอาศัยการทำ Doppler ultrasonography⁸ หรือ MRI และ MRV จากการศึกษาก่อนของ Kirstine K Sogaard และคณะซึ่งได้ทำการศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงในการเกิด PVT ของผู้ป่วยทั้งหมด 67 ราย พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด PVT มากที่สุด คือ prothrombotic disorder และ abdominal inflammation นอกจากนี้ยังมีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด PVT ดังต่อไปนี้ 1.Prothrombotic disorder (28%) :

hyperhomocysteinemia, antiphospholipid syndrome, hormone replacement therapy , factor V Leiden mutation, protein C deficiency , polycythaemia vera , myeloproliferative syndrome, protein S deficiency , antitrombin III deficiency , essential thrombocythosis, disseminated coagulation

2.Abdominal inflammation (19%) : chronic pancreatitis, cholangitis, acute pancreatitis, liver abscesses, umbilical vein catheterization, cholelithiasis, polycystic liver disease 3.Cirrhosis

(13%) 4.Cancer (11%) : neuro-endocrine tumor , hepatocellular carcinoma, pancreatic cancer, unknown primary tumour, angiomyxoma 5.Abdominal intervention (8%) : splenectomy , cholecystectomy, billroth II, radiofrequency ablation, gastropancreatic cystotomy 6.Abdominal infection (8%) : bacteremia, portal vein phlebitis, intestinal tuberculosis, sepsis, tuberculosis in psoas abscess 7.Idiopathic (13%)⁹

ผู้ป่วยที่ตรวจพบ acute หรือ chronic PVT มักมาด้วยอาการของ (abdominalia) ร้อยละ 60-70, abdominalia คือ การที่มี abdominal pain, loss of appetite, nausea, vomiting หรือ diarrhea, มีอาการม้ามโต (splenomegaly) ร้อยละ 60-75, ไข้ (fever) ร้อยละ 30-40, น้ำในช่องท้อง (ascites) ร้อยละ 30-40, น้ำหนักลด (weight loss) ร้อยละ 15-35, เลือดออก (hemorrhage) ร้อยละ 20, hemorrhage พบได้ถึงร้อยละ 60 ในผู้ป่วยที่มี cirrhosis หรือ cancer และมี PVT สำหรับ portal hypertension สามารถเกิดจากการที่มี portal vein thrombosis หรือ cirrhosis ได้ อาการแสดงของ cirrhosis with portal hypertension คือ spider angiomas, palmar erythema, testicular atrophy, gynecomastia, , dupuytren's contractures ซึ่งเป็นอาการแสดงของ chronic liver disease และตรวจพบ ascites, splenomegaly, rectal hemorrhoid และ caput medusae ซึ่งเป็นอาการแสดงของ portal hypertension สำหรับสาเหตุของ portal hypertension มีดังนี้ 1. Prehepatic : splenic AV fistula , splenic or portal vein thrombosis, massive splenomegaly 2. Intrahepatic: sarcoidosis, schistosomiasis, nodular regenerative hyperplasia, congenital hepatic fibrosis, idiopathic portal fibrosis, early primary biliary cirrhosis, chronic active hepatitis, myeloproliferative disorders, graft-vs-host disease, established cirrhosis , alcoholic hepatitis alcoholic terminal hyaline sclerosis, veno-occlusive disease 3. Post hepatic : budd-chiari syndrome, membranous IVC web, right side heart failure, constrictive pericarditis¹⁰

7. Infection การติดเชื้อโรคบางชนิดสามารถทำให้เกิดม้ามโตได้ เช่น malaria, fungal infection, tuberculosis หรือ infective endocarditis (IE) จากรายงานการศึกษาของ Mathieu และคณะที่ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย malaria ทั้งหมด 614 คนในประเทศไทย พบว่ามีผู้ป่วย malaria ที่มีม้ามโตจำนวน 156 คน จากทั้งหมด 614 คนคิดเป็นร้อยละ 25¹¹ สำหรับม้ามโตในผู้ป่วย(IE) พบได้ร้อยละ 15-30 และร้อยละ 15-20 ในผู้ป่วย EBV infection, ร้อยละ 15 ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ penicillosis, ร้อยละ 30-40 ในผู้ป่วย histoplasmosis นอกจากนี้ยังสามารถพบม้ามโตได้ในผู้ป่วย tuberculosis อาการแสดงของ malaria มักจะมาด้วยอาการไข้ ชัด และมีอาการปัสสาวะดำ (intravascular hemolysis) สำหรับผู้ป่วยที่เป็น IE จะตรวจพบ murmur หรือ clinical signs ของ IE เช่น linear subungual “splinter” hemorrhages of the lower or middle nail bed, osler node, janeway lesions และ roth's spots, การตรวจพบ jaundice,

tonsils enlargement, lymphadenopathy, hepatomegaly หรือ pulmonary disease/symptom ในผู้ป่วย EBV infection, การตรวจพบ weight loss, skin lesions lymphadenopathy, hepatomegaly, pulmonary disease/ symptom, diarrhea และ oral lesions ในผู้ป่วย AIDS และมีการติดเชื้อ penicilliosis¹² หรือ histoplasmosis¹² ส่วนการติดเชื้อ cryptococcosis มีรายงานว่าม้ามโตได้เช่นกัน

8. Gaucher's disease เป็นโรคที่มีความผิดปกติของ glucocerebrosidase enzyme ซึ่งเป็นenzyme ที่ช่วยในการย่อย glucocerebroside การที่มีความผิดปกติของ glucocerebrosidase enzyme ทำให้เกิดการสะสมของ glucocerebroside ที่ม้าม, ตับ , ต่อมน้ำเหลืองและ กระดูก เป็นต้น อาการที่พบได้ในผู้ป่วยเหล่านี้ คือ ม้ามโต, เพลิซ, โลหิตจาง, เกร็ดเลือดต่ำ, มีอาการปวดกระดูกหรือมี aseptic necrosis บริเวณกระดูก สะโพก, ไหล่ หรือ กระดูกสันหลัง, มีpulmonary fibrosis, pulmonary arterial hypertensionโดยอาจมี respiratory failure ได้, มีอาการทางสมอง เช่น dementia, epilepsy และมีความผิดปกติในการควบคุม eye movement เป็นต้น การวินิจฉัย คือสังตรวจ glucocerebrosidase activity โดยจะพบว่าผู้ป่วยที่เป็น gaucher disease จะมีระดับของ glucocerebrosidase activity < 15%

สำหรับแนวทางการวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการม้ามโตมีดังตารางข้างล่าง

แนวทางการวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการม้ามโต

สาเหตุ	onset	symptom	clinical signs	laboratory abnormalities
Infection	acute: malaria, IE, EBV subacute: IE chronic:malaria TB,fungus,EBV	malaria: ไข้ มีประวัติเข้าป่าที่เป็น endemic area ปัสสาวะดำ และ มีซึมหรือชักในกรณีที่เป็น severe malaria IE: ไข้ ปวดข้อ เหนื่อยเพลีย อาจมีอาการชักได้ TB: ไข้ ไอเรื้อรัง ไอเป็นเลือด มีประวัติคลุกคลีกับผู้ป่วยที่เป็นวัณโรค เมื่ออาหาร นน..ลด อาจต่อมน้ำเหลืองโต fungus: ไข้ เมื่ออาหาร นน. ลด อาจต่อมน้ำเหลืองโต มีฝ้าขาวในปาก กลืนเจ็บ มีผื่น มีประวัติเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HIV หรือ อาศัยอยู่ทางภาคเหนือของไทย (penicilliosis) EBV: ไข้ เมื่ออาหาร นน. ลด ต่อมน้ำเหลืองโต เจ็บคอ อาจมีตัวและตาเหลือง	malaria : jaundice, hepatomegaly หรือ splenomegaly IE : osler node, janeway lesions, splinter hemorrhage, roth's spots, new aortic diastolic murmur อาจพบ splenomegaly Penicilliosis : popular eruptions, oral thrush, central umbilicated papules หรือ hepatosplenomegaly Tuberculous,fungus,EBV infection: lymphadenopathy, hepatomegaly หรือ splenomegaly EBV : enlarged tonsils , jaundice	Malaria: thick smear: trophozoite, gametocyte หรือ schizont (PV) IE:Positive blood culture Echocardiography:oscillating structures, abscess formation, new partial dehiscence of prosthetic valve, new valvular regurgitation TB: sputum หรือ tissue : positive for AFB หรือ PCR หรือ C/S ขึ้นเชื้อ TB Fungus: C/S ขึ้นH.capsulatum, smear พบ yeast like organism with thin capsule หรือ C/S ขึ้น penicillium, mear พบ yeast like organism with binary fission and thin capsule ส่วน cryptococcosis จะเป็น thick capsule EBV: PCR หรือ in situ hybridization : positive

Myeloproliferative disorder	chronic	CML: มีอาการแน่นท้อง อาจมี priapism PV, ET: ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ แขนขาอ่อนแรง(stoke) ชาตามปลายนิ้ว (erythromelalgia) คันหลังอาบนํ้าอุ่น (PV)	PV and ET: thrombosisหรือมี hemorrhage หรือ hemiparesis และตรวจพบ plethora face หรือ plethora conjunctivae ในผู้ป่วย PV CML: priapism และอาจพบตับโต AMM: อาจมี portal HT และตรวจพบ hepatomegaly ได้	BM: hypercellular marrow, left shift of myeloid serie, basophilia, absent iron stain(CML), clumping of megakaryocytes(ET), fibrosis (AMM), panmyelosis and absent iron stain (PV)
Lymphoproliferative disorders	chronic	เบื่ออาหาร นน. ลด ต่อมท่อน้ำเหลืองโต หรือมีก้อนตามร่างกาย มีเหงื่อออกตอนกลางคืน อาจมีไข้ร่วมด้วย	lymphadenopathy, enlarged tonsils hepatosplenomegaly, อาจตรวจพบ mass	LN. หรือ tissue pathology: non hodgkin's lymphomaหรือ hodgkin's disease
Acute leukemia	acute	ซีด เหนื่อยง่าย มีเลือดออกผิดปกติ เช่น ตามไรฟัน หรือมีจุดเลือดออกตามร่างกาย อาจมีไข้ร่วมด้วย	lymphadenopathy(ALL), petechiae hepatosplenomegaly, หรือตรวจพบ ecchymosis กรณีส APL (M 3)	bone marrow: lymphoblast >20% (ALL), blast (myeloid cell line) >20% (ANLL)
Extravascular hemolysis	-acute -chronic: hereditary disorders	มีประวัติโลหิตจางแต่เด็ก หรือโลหิตจางในครอบครัว มีตัวและตาเหลือง กรณีที่เป็น mild severity ของ Hb H หรือ HS อาจมีซีดและตัวตาเหลืองเฉพาะเวลามีไข้ หรือมีประวัติซีดหลังซัวยามารับประทาน (AIHA)	anemia, jaundice, hemic murmur, thalassemic face, splenomegaly, hepatosplenomegaly (พบบ่อยในผู้ป่วย thalassemia ที่เป็น severe type)	Thalassemia:microcytosis,hypochromia, anisocytosis, poikilocytosis, positive of NRC or polychromasia, abnormal Hb typing HS:spherocyte > 60% MCHC > 36 AIHA: cold agglutination, DCT positive
Amyloidosis	chronic	นน. ลด บวม จ้ำเลือดตามร่างกาย เหนื่อย(CHF) ปวดกระดูก (MM), ปวดตามข้อ (autoimmune disease)	edema, periorbital purpura, waxy skin , macroglossia, shoulder pad sign , ecchymosis	abdominal fat pad, BM, rectal tissue ย้อม congo red: apple green birefringence, BM. plasma cells < 5%, serum immunofixation assay: monoclonal gammopathy (กรณีที่เป็น light chain หรือ heavy chain)
Portal vein thrombosis	acute or chronic	ไข้ ปวดท้อง มีท้องโตขึ้น หรือ แน่นท้อง ขาบวม	splenomegaly, testicular atrophy spider angiomas, palmar erythema, dupuytren's contractures, ascites gynecomastia, caput medusae	Doppler ultrasonography : clot Ascite SAAG >11g/l, U/S abdomen : cirrhosis (กรณีเป็น cirrhosis) EGD: esophageal and gastric varices, WU hypercoagulable stage
Gaucher's disease	chronic	ม้ามโต, เฟลีย, โลหิตจาง, แกร็ดเลือดต่ำ, มีอาการปวดกระดูก, ชัก หรือ หลงลืม	splenomegaly, hepatomegaly, anemia , abnormal lung signs	Serum glucocerebrosidase activity < 15%

References

1. Robert A, O'Reilly. Splenomegaly in 2,505 patients at large university medical center From 1937 to 1962. WJM Aust 1998;169:78-87.
2. David P, Steensma and Robert E. Richard. Myeloproliferative disorders. ash-sap 2007;08:172-227.
3. มงคล เจริญตราฐ. Autoimmune hemolytic anemia. จุลสารสมาคมโลหิตวิทยา 2533;3:22-117.
4. Simma RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and amyloidosis. Baillieres Clin Rheumatol 1994; 8:627-34.

5. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis. Clinical and laboratory features in 494 cases. *Semin Hematol* 1995;32(1):45-59.
6. Serhan Tuglylar, Fatos Yalcinkaya, Saime Paydas, Ayse Oner Cengiz Utas, Semra Bozfakigly, et. Al. A retrospective analysis for etiology and clinical finding of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2003-2005.
7. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997;337:898-909.
8. Cohen J, Edelman PR, Chopra S. Portal vein thrombosis: a review. *Am J Med* 1992;92:173-182.
9. Kirstine K Sogaard, Lone B Astrup, Hendrik Vilstrup, Henning Gronbaek. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterology* 2007;34:1-6.
10. S.S.Lee. Portal hypertension. *Gastroenterology*; Chapter 14:525-529
11. Mathieu Nacher, Pratap Singhasivanon, Sombat Treeprasertsuk, Yupa Chantachum, Suparp Vamapham, et al. Association of splenomegaly with cerebral malaria and decreased concentrations of reactive nitrogen intermediates in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*;65(5):639-643.
12. Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, Nelson KE, Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in southeast Asia. *Lancet*. 1994 ;344(8915):110-3.
13. D. Randall Radin. Disseminated histoplasmosis: abdominal CT finding in 16 patients. *AJR* 1191;157:955-958.
14. T.M. Cox. Gaucher's disease-an exemplary monogenic disorder. *Q J Med* 2001;94:399-402.