

## Diagnostic Dilemma in Neonatal Hepatitis

วิชัย บุญยเสาร์สุข\*

เมื่อปี ค.ศ. 1952 Craig และ Landing<sup>3</sup> ได้อธิบายอาการแสดงทางคลินิกของโรคตับอักเสบในระยะแรกเกิด (Neonatal hepatitis) หรือที่พยาธิแพทย์นิยมเรียกกันว่า Giant cell hepatitis นั้น แพทย์ส่วนมากเข้าใจว่าโรคนี้ก็คือโรคตับอักเสบที่เกิดจากเชื้อไวรัส (Viral hepatitis) ที่พบในเด็กโต แต่โดยความจริงแล้ว ทั้ง 2 โรคมีความแตกต่างกันในด้านสมมุติฐาน พยาธิสภาพการดำเนินโรค และการพยากรณ์โรค กล่าวคือตับอักเสบในระยะแรกเกิดเป็นโรคที่เรายังไม่ทราบสาเหตุแน่นอน มีผู้รายงานว่าเชื้อไวรัส เช่น Cytomegalic inclusion, rubella, herpes simplex, hepatitis B หรือ listeria monocytogenous, toxoplasma gondii, syphilis<sup>8,11</sup> สามารถทำให้เกิดโรคตับอักเสบในระยะแรกเกิดได้ นอกจากนี้ยังมีผู้พบว่าโรคนี้มักเกิดกับผู้ป่วยที่ขาด Alpha-I-antitrypsin<sup>1,10</sup>

พยาธิสภาพของตับในโรคนี้ที่พบคือ มีการตายเฉพาะที่ของเซลล์ในตับ มี Giant cell

transformation, disorganization of liver cell cords with varying degree of cellular infiltration ในบางรายน้ำดีคั่งมากจนคล้ายกับโรคหลอดน้ำดีตีบตัน (Biliary atresia) (ดังรูป)



ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้จะมีประวัติอาการตัวเหลืองในเดือนแรกภายหลังคลอด แต่บางรายอาจมี

\* แผนกกุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อาการในเดือนที่สอง อาการตัวเหลืองเป็นแบบ  
หลอดน้ำคุดตัน (obstructive jaundice) เด็ก  
ส่วนมากมีตับและม้ามโต การตรวจทางห้องปฏิบัติ  
การพบว่า มีน้ำดีในปัสสาวะ urobilinogen ใน  
ปัสสาวะอาจให้ผลบวกหรือลบก็ได้ การทดสอบ  
การทำงานของตับ (Liver function tests) พบ  
ว่ามี hyperbilirubin, alkaline phosphatase  
และ serum transaminase สูง ส่วน cholesterol  
อยู่ในปริมาณปกติ เด็กประมาณร้อยละ 60 อาการ

ตัวเหลืองจะหายไปในระยะเวลา 2 เดือน ร้อยละ  
20 จะกลายเป็นโรคตับแข็ง ส่วนที่เหลือมักจะตาย  
ในระหว่างที่เป็นโรคนั้นจะเห็นว่าพยากรณ์ของโรค  
นี้เร็วกว่าโรคตับอักเสบจากเชื้อไวรัสมาก โรคนั้น  
บางรายมีอาการตัวเหลืองอยู่เป็นเวลานาน ทำให้  
แยกจากโรคหลอดน้ำคุดตันได้ลำบาก ผู้รายงาน  
ได้รวบรวมประวัติของผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบ  
ในระยะแรกเกิดจำนวน 4 รายไว้โดยสังเขปดังใน  
ตารางที่ 1

อายุ/ เดือน	อาการตัว เหลืองก่อน มา ร.พ./ วัน	ตับ/ ชม.	ม้าม/ ชม.	สีอุจจาระ	urobilinogen ในปัสสาวะ	T.B.	SGOT	A.P.	Percutaneous liver biopsy	Explore laparo- tomy	การวินิจฉัย ขั้นสุดท้าย
						D.B.	SGPT				
8	4	4	10	ซีด	ไม่พบ	29/9.9	380/156	5.1	No	No	Giant cell hepatitis with cir- rhosis
2	21	4	1	เทา	ไม่พบ	30.8/11.6	580/340	19.5	No	yes	Giant cell hepatitis
1	10	2	4	เทา	ไม่พบ	14/3.1	720/400	11.5	Cholestasis, compatible with biliary atresia	yes	Giant cell hepatitis with early cirrhosis
2	60	2	2	เทา	ไม่พบ	21.9/6.0	485/425	9.9	Severe cholestasis, compatible with biliary atresia	No	Neonatal hepatitis

TB = total bilirubin

DB = Direct bilirubin

SGOT = Serum glutamic oxaloacetic transaminase

SGPT = Serum glutamic pyruvic transaminase

A.P. = Alkaline phosphatase

## วิจารณ์

ผู้ป่วยรายแรกมาหาแพทย์ด้วยอาการตัวเหลืองเป็นเวลาเพียง 4 วัน แต่จากการตรวจร่างกายพบว่ามึนตับ และม้ามโตมาก ระดับ bilirubin ในเลือดขึ้นสูงร้อยละ 29 มก. คล้ายกับอาการตัวเหลืองที่เกิดจากหลอดน้ำตีตันจากภายนอกตับ (Extrahepatic biliary atresia) ต่อมาผู้ป่วยเกิดมีน้ำในช่องท้องและภาวะตับวาย ผู้ป่วยถึงแก่กรรมเมื่ออยู่โรงพยาบาลได้ 14 วัน ผู้รายงานเข้าใจว่าผู้ป่วยรายนี้น่าจะมีประวัติของอาการตัวเหลืองมาหลายเดือนแล้ว แต่เหลืองไม่มาก บิดามารดาจึงไม่ทราบ

ผู้ป่วยรายที่สองมาหาแพทย์ด้วยอาการของตัวเหลืองและเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ในระหว่างอยู่โรงพยาบาล ฉายอจจาเรสีซาวซีด การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าปริมาณ bilirubin ขึ้นสูงถึงร้อยละ 30.8 มก. และมีปริมาณ alkaline phosphatase ขึ้นสูงมาก เมื่อผู้ป่วยมีอายุได้สองเดือนเศษ จึงส่งไปทำการผ่าตัด เพราะอาการคล้ายหลอดน้ำตีตัน

ผู้ป่วยรายที่สามมาหาแพทย์ด้วยอาการของหลอดน้ำตีตัน (obstructive jaundice) ได้ให้การรักษาด้วย corticosteroid เป็นเวลาประมาณสองเดือน อาการตัวเหลืองไม่ทุเลา ตับและม้ามโตขึ้นกว่าเดิมมาก ทำให้คิดถึงโรคหลอดน้ำตีตัน จึงได้ทำ percutaneous liver biopsy

และพยาธิสภาพของตับแสดงลักษณะ cholestasis เข้าได้กับภาวะหลอดน้ำตีตัน จึงได้ส่งผู้ป่วยไปทำการผ่าตัด จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยรายนี้แม้ว่าจะได้ทำการตรวจหาสาเหตุด้วยวิธีการต่าง ๆ เช่นตัดชิ้นเนื้อตับมาตรวจ ยังไม่สามารถทำการวินิจฉัยได้ถูกต้อง

ผู้ป่วยรายสุดท้ายน่าสนใจมาก การทำ percutaneous liver biopsy ครั้งแรกได้ผลว่าเป็น severe cholestasis เข้าได้กับภาวะหลอดน้ำตีตัน ผู้รายงานไม่ได้ส่งไปผ่าตัดเพราะผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นภายหลังให้ corticosteroid ประมาณหนึ่งเดือนต่อมาได้ตัดเนื้อตับออกตรวจอีกครั้ง ผลพยาธิวิทยาเหมือนครั้งแรก และผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นเรื่อยๆ นอกจากนั้นยังได้ประวัติทางครอบครัวด้วยว่าพี่ชายของผู้ป่วยคนหนึ่งก็เป็นโรคที่มีประวัติคล้ายกัน จากการศึกษาของ Hsia<sup>6</sup> พบว่าโรคตับอักเสบในระยะแรกเกิดมีความสัมพันธ์กับประวัติทางครอบครัวสูงกว่าโรคหลอดน้ำตีตันมาก จึงได้ทำการรักษาทางยาจนผู้ป่วยหาย

จากประสบการณ์ที่ได้จากผู้ป่วยดังกล่าวข้างต้นผู้รายงานมีความเห็นว่าโรคตับอักเสบในระยะแรกเกิด บางรายนั้นวินิจฉัยโรคได้ยากมาก สิ่งที่แพทย์ต้องลำบากใจมากที่สุดคือจะต้องแยกโรคนี้ออกจากโรคหลอดน้ำตีตัน จากภายนอกตับให้ได้ เพราะว่าการรักษาแตกต่างกัน สิ่งที่แพทย์ต้อง

ลำบากใจอีกอย่างก็คือมีเวลาจำกัดในการทำการตรวจต่าง ๆ เพื่อให้ได้ผลการวินิจฉัยที่แน่นอน ถ้าสงสัยว่าผู้ป่วยเป็นหลอดน้ำดีตีบตันนอกตับ จะต้องส่งผู้ป่วยไปทำการผ่าตัดเมื่อผู้ป่วยมีอายุประมาณ 2 เดือน ทั้งนี้จะต้องมีความมั่นใจว่า การวินิจฉัยโรคถูกต้อง เพราะถ้าทำผ่าตัดผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบในระยะแรกเกิด จะทำให้ผู้ป่วยมีการพยากรณ์โรคเลวลง จากการศึกษาของ Thaler กับ Gellis<sup>12</sup> พบว่าผู้ป่วยตับอักเสบในระยะแรกเกิดที่ได้รับยาสลบมาแล้ว มีโอกาสเกิดโรคตับแข็งเพิ่มขึ้น 3 เท่า

ในระยะ 20 ปีที่ผ่านมา มีผู้พยายามคิดหาวิธีแยกโรคทั้งสองดังกล่าวข้างต้น จะขอล่าวแต่เพียงย่อ ๆ เช่น การหา urobilinogen ในปัสสาวะพบว่าได้ผลลบในผู้ป่วยหลอดน้ำดีตีบตันนอกตับ แต่ประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบในระยะแรกเกิดก็ให้ผลลบเช่นเดียวกัน การหาระดับของ leucine aminopeptidase<sup>11</sup> พบว่ามีระดับสูงในโรคหลอดน้ำดีตีบตันนอกตับ แต่ร้อยละ 10 ของโรคตับอักเสบในระยะแรกเกิดก็มีระดับสูงเช่นเดียวกัน นอกจากนี้ยังมีผู้หาค่าของ lipoprotein<sup>11</sup> ในน้ำเหลือง การหาระดับของ Alpha-I-fetoprotein<sup>14</sup> การทำ red cell peroxide hemolysis test<sup>2</sup> เมื่อไม่นานมานี้ Javitt<sup>7</sup> พบว่าผู้ป่วยที่เป็นหลอดน้ำดีตีบตันนอกตับ มีปริมาณของ chenodexoycholic

acid เพิ่มขึ้น ส่วนโรคตับอักเสบในระยะแรกเกิดมี cholic acid เพิ่มขึ้น ค่าของ bile acid ทั้งสองในน้ำเหลืองจะเพิ่มมากขึ้นถ้าผู้ป่วยได้รับ cholestyramine มาก่อน ผลของการศึกษานี้ น่าสนใจมาก แต่จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษามีจำนวนน้อย เมื่อปี ค.ศ. 1972 Yeung<sup>13</sup> ได้รายงานเบื้องต้นเกี่ยวกับการหาระดับของ 5'-nucleotidase สำหรับใช้แยกโรคทั้งสอง เขาพบว่าผู้ป่วยที่เป็นหลอดน้ำดีอุดตันนอกตับ ส่วนมากมีปริมาณของ 5'-nucleotidase มากกว่าพวกโรคตับอักเสบแรกเกิด ในปี ค.ศ. 1974 Sass-Kortash<sup>9</sup> ทำการศึกษาผู้ป่วยที่เป็นหลอดน้ำดีตีบตันนอกตับ 25 ราย พบว่า 23 ราย มีปริมาณของ 5'-nucleotidase มากกว่า 30 ยูนิต ส่วนผู้ป่วยตับอักเสบในระยะแรกเกิด 35 ราย มีปริมาณของเอนไซม์ตัวนี้น้อยกว่า 30 ยูนิต

การทำ percutaneous liver biopsy เพื่อช่วยวินิจฉัยโรคนั้น มีประโยชน์พอสมควรแต่อาจมีความผิดพลาดได้ เช่นผู้ป่วยในรายงานนี้ จากการศึกษาของ Hays<sup>5</sup> ในผู้ป่วย 137 ราย พบว่า percutaneous liver biopsy นั้น ให้การวินิจฉัยโรคได้ถูกต้องร้อยละ 60 ส่วนการทำ open liver biopsy อย่างเดียว ให้การวินิจฉัยโรคถูกต้องร้อยละ 61 ถ้าทำ operative cholangiogram จะช่วยการวินิจฉัยได้ถูกต้องร้อยละ 79 แต่ถ้าทำ open liver biopsy ร่วมกับ operative

cholangiogram จะทำให้การวินิจฉัยโรคถูกต้องมากขึ้นถึงร้อยละ 98 จะเห็นว่าการทำการวินิจฉัยร่วมกันมีประโยชน์มากแต่มีผลเสียต่อผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบในระยะแรกเกิดอย่างมากเนื่องจากได้รับยาสลบ

สำหรับการทดสอบที่ใช้ได้ผลดีและนิยมทำกันอยู่ขณะนี้คือ การทำ radioactive Rose-Bengal excretion test<sup>4</sup> โดยการฉีด I<sup>131</sup> Rose-bengal เข้าหลอดเลือดดำจำนวนหนึ่ง สารดังกล่าวจะถูกดูดซึมเข้าเซลล์ของตับ และถูกขับออกมาทางท่อหน้าดีดลงสู่ลำไส้ผ่านทางอุจจาระ เมื่อตรวจหาจำนวน I<sup>131</sup> Rose-Bengal ในอุจจาระที่เก็บไว้เป็นเวลา 3 วัน ว่ามีปริมาณเท่าไร จากการศึกษาของ Sass-Kortask<sup>9</sup> พบว่าผู้ป่วยที่เป็นหลอดน้ำดีตีตันนอกตับ ตับจะขับสาร I<sup>131</sup> Rose-Bengal ออกมาน้อยกว่าร้อยละ 10 ส่วนผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบในระยะแรกเกิดนั้นตับจะขับสารนี้มากกว่าร้อยละ 10 วิธีการนี้สามารถให้การวินิจฉัยโรคได้ถูกต้องยิ่งขึ้นถึงร้อยละ 85 และนิยมทำกันมากในต่างประเทศ แต่เป็นที่น่าเสียดายว่าเรายังทำทดสอบวิธีนี้ไม่ได้ จึงทำให้กุมารแพทย์ที่ทำการรักษาคนไข้ประเภทนี้อยู่ในสภาพของ "Diagnostic Dilemma"

## เอกสารอ้างอิง

1. Aagenaes Ø, Matlary A, Elgjo K, et al: Neonatal cholestasis in alpha-1-antitrypsin deficient children. Acta Paediatr Scand 61: 632-42, 72.
2. Lubin BH, Baehner RL, Schwartz E, et al: Red cell peroxide hemolysis test in differential diagnosis of obstructive jaundice in the newborn period. Pediatrics 48: 562-5, 71.
3. Craig JM, Landing BH: Form of hepatitis in neonatal period simulating biliary atresia. Arch Pathol 54: 321-33, 52.
4. Ghadimi H, Sass-Kortsak A: Evaluation of the radioactive rose-bengal test for the differential diagnosis of obstructive jaundice in infants. N Engl J Med 265: 351-8, 61.
5. Hays DM, Woolley MM, Synder WH: Diagnosis of biliary atresia: Relative accuracy of percutaneous liver biopsy, open liver biopsy and operative cholangiography. J Pediatr 71: 598-607, 67.
6. Hsia DY-Y, Boggs JD, Driscoll SG, et al: Prolonged obstructive jaundice in infancy V. The genetic components in neonatal hepatitis. Am J Dis Child 95: 485-91, 58.
7. Javitt NB, Morrissey KP, Seigal E, et al: Cholestatic syndromes in infancy; diagnostic value of serum bile acid pattern and cholestyramine administration. Pediatr Res 7: 119-25, 73.
8. Kattamis CA, Demetrios D, Matsaniotis NS: Australia antigen and neonatal hepatitis syndrome. Pediatrics 54: 157-64, 74.
9. Sass-Kortsak A: Management of young infants presenting with direct-reacting hyperbilirubinemia. Pediatr Clin North Am 21: 777-99, 74.

10. Sharp HL, Bridges RA, Krivit W: Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: A previously unrecognized inherited disorder. J Lab Clin Med 73:934-9, 69.
11. Silverman A, Roy CC, Cozzetto FJ: Pediatric clinical gastroenterology. St. Louis, C.V. Mosby Co., 1971 p. 281.
12. Thaler MM, Gellis SS: Studies in neonatal hepatitis and biliary atresia I-IV. Am J Dis Child 116:257-84, 68.
13. Yeung CY: Serum 5'-nucleotidase in neonatal hepatitis and biliary atresia: Preliminary observations. Pediatrics 50:812-4, 72.
14. Zeltzer PM, Neerhout RC, Eonkalsrud EW: Differentiation between neonatal hepatitis and biliary atresia by measuring serum-alpha-fetoprotein. Lancet 1:373-5, 74.

## กำหนดการอบรมวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร

(28 มิย. - 9 กค. 2519)

จัดโดยสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหาร แห่งประเทศไทย

สำหรับแพทย์ทั่วไปเพื่อฟื้นฟูความรู้เดิม เสนอความรู้ใหม่ แลกเปลี่ยนความคิดเห็นเกี่ยวกับวิธีการวินิจฉัยและรักษาโรคของระบบทางเดินอาหารที่สำคัญ และดูงานเพิ่มเติมตามความต้องการของแพทย์แต่ละท่าน

ผู้สนใจโปรดติดต่อได้ที่ สำนักเลขานุการ สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหาร ๓ ตึกพร้อมพันธุ์ (36) ร.พ. จุฬาลงกรณ์ โทร. 528676 ภายในวันที่ 15 มิย. 2519  
รับจำนวนจำกัด (30 ท่าน) ค่าสมัครท่านละ 300 บาท