

Interesting case (Autoimmune sclerosing cholangitis) A 7-year-old Thai boy with prolonged fever and jaundice

พว. พลฤต โลจนานกร
พว. วิทยาธร พรศิริประภาณ
อ.พว. ทรงพล เกษสุวรรณ
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

เด็กชายไทย อายุ 7 ปี 3 เดือน

อาการสำคัญ: มีไข้มา 1 เดือน

ประวัติปัจจุบัน:

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้ต่ำๆ ตอนกลางคืน ปวดท้องบิบบ ๗ บริเวณสะดือ เป็น ๗ หาย ๗ ประมาณ 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ ปวดนานประมาณครึ่งละ 1 ชั่วโมง มักปวดหลังกินอาหารเย็น ไม่มีปวดร้าว ไบที่ใด หายปวดได้เองโดยไม่ได้รับการรักษาหรือกินยา ถ่ายอุจจาระประมาณ 1-2 ครั้งต่อวัน ลักษณะไม่เหลว และไม่มีมูกเลือด ไม่ถ่ายอุจจาระช่วงกลางคืน หลังจากนอนไปแล้ว บางครั้งมีถ่ายแข็ง ไม่ปวดเบ่ง ไม่อาเจียน กินยา paracetamol ยังมีไข้ต่ำ ๗ มาตลอด

5 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้สูงขึ้น ร่วมกับมีอาการไอแห้ง ๗ มารดาสังเกตเห็นผู้ป่วยซีดลง ไม่มีตัวเหลือง แต่มีปัสสาวะสีเหลืองเข้มขึ้น จึงไปตรวจและได้รับการรักษาในโรงพยาบาลใกล้บ้าน 2 วัน

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการswu **CBC:** Hb 7.7 g/dL, Hct 26.1%, WBC 17,310/cu mm (N 66, L 20%), platelets 702,000/cu mm, MCV 85 fL, reticulocyte count 5.7%, direct anti-globulin test: weakly positive. **LFT:** ALP 668, AST 104, ALT 76, GGT 453 U/L; TB 2.35, DB 2 mg/dL; albumin 28 g/L

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย ceftriaxone และ doxycycline เป็นเวลา 2 วัน แต่ยังมีไข้ จึงได้รับการส่งต่อมาที่โรงพยาบาลรามาธิบดีเพื่อหาสาเหตุของโรคเพิ่มเติม

ปฏิเสธประวัติตัวเหลืองตาเหลือง ไม่มีประวัติไอเรื้อรัง ไม่เบื่ออาหารหรือน้ำหนักลด ไม่มีผื่นแพ้แสง ไม่มีปวดข้อ ไม่มีแผลในปาก

ประวัติอดีต: ไม่มีโรคประจำตัว พัฒนาการปกติตามวัย ไม่มีประวัติสัมผัสสัตว์โรคหรือเข้าป่าลุยน้ำ

ประวัติยา: ไม่มีประวัติแพ้ยาหรืออาหาร ไม่ได้กินยาอื่น ๗ หรือสมุนไพร

ประวัติโภชนาการ: กินอาหาร 3 มื้อต่อวัน กินข้าวประมาณ 1 ถ้วยต่อมื้อ ไม่ชอบกินไข่ หรือเนื้อสัตว์

spherocyte,

no bite cell, no schistocyte

Corrected reticulocytes count: 3.6%

Iron study: serum iron 14 mcg/dL (N 50-120), TIBC 145 mcg/mL (N 250-450),
transferrin saturation 9.6%, serum ferritin 225 ng/mL (N 7-140)

Direct & indirect anti-globulin tests: negative

G6PD screening: deficiency

LFT: ALP 589, AST 86, ALT 68, GGT 429 U/L; TB 1.6, DB 1.1 mg/dL; total protein
96.9 and

albumin 18.72 g/L

Coagulogram: PT 14.8 sec, PTT 31.4 sec, INR 1.24

ESR 123 mm/h (N 1-10)

CRP 62 mg/L (N <5)

Urinalysis: pH 5.0, sp gr 1.018, protein & blood-negative, WBC 2-3, RBC 0-1/HPF;
urobilinogen: positive 68 micromole/L (N <17)

Problem lists:

1. Prolonged fever with jaundice
2. Intermittent abdominal pain
3. Iron deficiency anemia with G6PD deficiency
4. Hypoalbuminemia

Differential diagnoses:

1. **Inflammatory disorders**

- Autoimmune liver disease (autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune sclerosing cholangitis)
- Inflammatory bowel disease

2. Infection

- Viral hepatitis
- HIV, CMV, EBV
- Tuberculosis
- Parasites

3. Extrahepatic cholestasis

- Choledochal cyst, choledocholithiasis

4. Wilson disease

Further investigations:

HBsAg: negative, **anti-HBs antibody:** positive (79.52 mIU/mL),

Anti-HCV antibody: negative

Anti-HAV IgM antibody: negative

Anti-HIV antibody: negative

PPD skin test: negative

CMV viral load: < 150 copies/mL

EBV viral load: < 210 copies/mL

Serum ceruloplasmin: 53 mg/dL (N 18-45)

Autoimmune markers: **ANA:** negative, **A-SMA:** positive (titer 1:400), **anti-LKM:** negative

Serum IgG: 32.07 mg/mL (N 10.51–22.41)

Stool concentration for parasites: negative for 3 days, **stool occult blood:** negative

Stool alpha-1 antitrypsin: <0.795 mg/dL (negative)

Upper abdominal ultrasound:

- Mild hepatomegaly with mild parenchymatous liver disease and mild increased periportal echogenicity, probably hepatitis
- Minimal gallbladder sludge and dilated CBD containing sludge (0.6 cm in diameter), no intrahepatic ductal dilatation

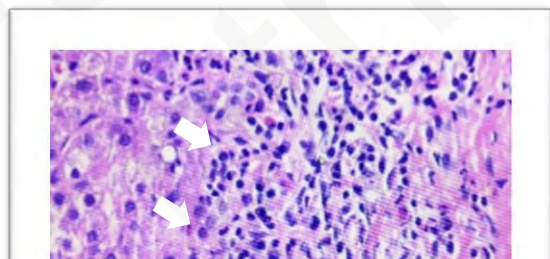
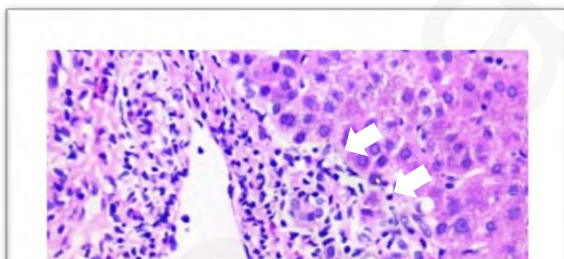
Discussion:

จากประวัติพบว่า ผู้ป่วยมีอาการไข้ ชัด อ่อนเพลียมากขึ้นมา 1 เดือน ตรวจร่างกายพบว่าซีดและเหลืองเล็กน้อยโดยไม่มี signs of chronic liver disease ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นพบค่าการทำงานของตับผิดปกติโดยเป็นรูปแบบ cholestatic pattern เด่น (TB, DB, GGT และ ALP สูงผิดปกติ) ร่วมกับมี hepatocellular injury (AST และ ALT สูงผิดปกติเล็กน้อย) และพบว่ามียะดับ serum globulin สูงผิดปกติ ร่วมกับมี serum albumin ต่ำ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมี inflammatory markers ที่สูงอีกด้วย

โดยเบื้องต้นได้ส่งตรวจเพื่อหาสาเหตุจากโรคติดเชื้อ เช่น viral hepatitis, CMV, EBV, HIV และ tuberculosis ซึ่งไม่พบความผิดปกติ รวมทั้งผล serum ceruloplasmin อยู่ในเกณฑ์ปกติ ทำให้นึกถึง Wilson disease น้อย เมื่อพิจารณาผล autoimmune hepatitis markers พบว่า A-SMA เป็นบวก (1:400) และมีระดับ IgG ที่สูง จึงทำให้คิดถึงกลุ่มโรค autoimmune liver disease มากที่สุด

ผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัย โดยการเจาะชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) ซึ่งพบความผิดปกติร่วมกันระหว่างพยาธิสภาพที่เซลล์ตับและท่อน้ำดี (mixed hepatitis and cholangiopathic pattern) ได้แก่ interface hepatitis คือพบเม็ดเลือดขาว ลิมโฟไซต์ (lymphocytes) และเซลล์พลาสมา (plasma cells) เพิ่มมากขึ้นบริเวณ portal triad และกระจายไปยังเนื้อตับ (hepatic lobules) ร่วมกับการอักเสบบริเวณ portal tract (portal inflammation) นอกจากนี้ ยังพบลักษณะ bile duct proliferation และ periductal edema อีกด้วย **ดังภาพที่ 1**

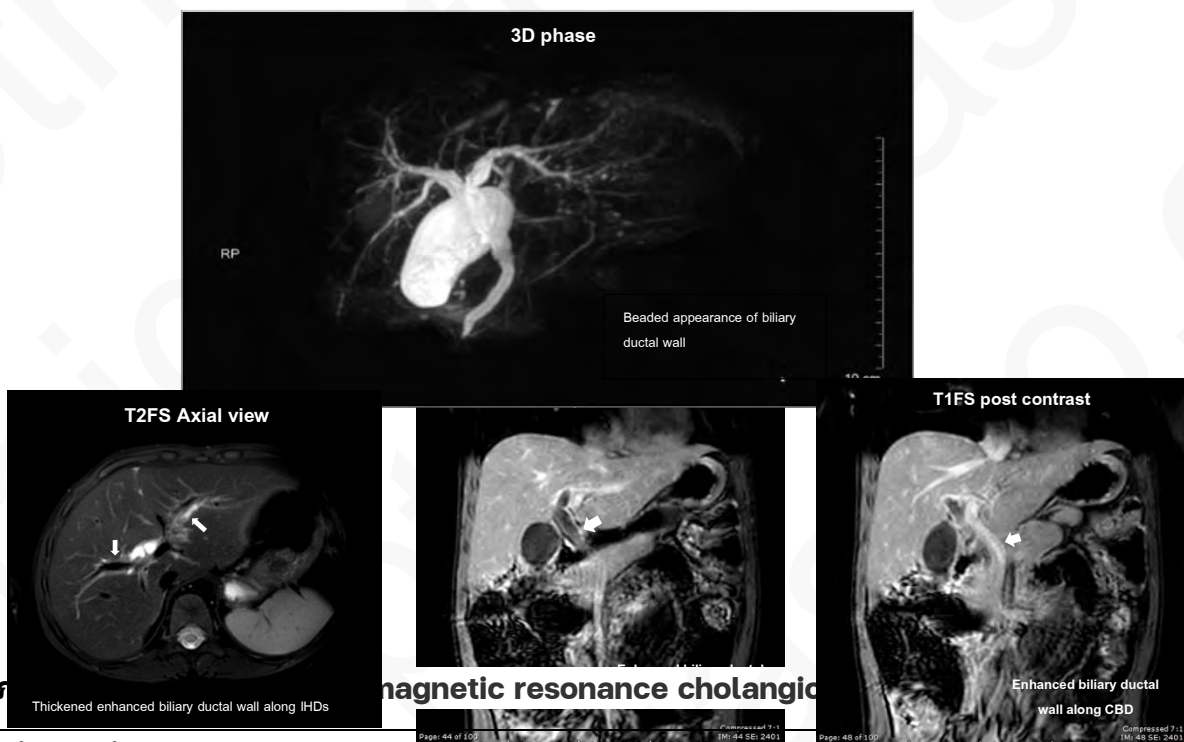
นอกจากนี้ได้ส่งตรวจ magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) เพื่อประเมินลักษณะของทางเดินน้ำดีซึ่งพบความผิดปกติของท่อน้ำดีที่ตีบและโป่งพองเป็นช่วงๆ คล้ายลูกปัด (beaded appearance) และมีผนังท่อน้ำดีที่ไม่สม่ำเสมอ (irregularity of biliary ductal wall) **ดังภาพที่ 2**



ภาพที่ 1 แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาจากการเจาะชิ้นเนื้อตับ

ผลการตรวจ MRCP

- Periductal edema with thickened and enhanced biliary ductal wall along the common bile duct, common hepatic duct, and intrahepatic ducts, representing active cholangitis
- Evidence of some short segmental luminal narrowing alternating with mild dilatation of the intrahepatic ducts, dilated common bile duct and common hepatic duct
- **Compatible with primary sclerosing cholangitis**



Discussion:

เมื่อพิจารณาข้อมูลทั้งหมดตามเกณฑ์การวินิจฉัย juvenile autoimmune liver disease ของ European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) ดังตารางที่ 1 พบว่า ผู้ป่วยรายนี้ได้คะแนนรวม 9 คะแนน จึงทำให้

วินิจฉัย definite autoimmune sclerosing cholangitis (ASC) มากที่สุด

ตารางที่ 1 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัย juvenile autoimmune liver disease*

เกณฑ์การวินิจฉัย	ระดับเกณฑ์	คะแนน	
		AIH	PSC
ANA และ/หรือ SMA	มากกว่าหรือเท่ากับ 1:20**	1	1
	มากกว่าหรือเท่ากับ 1:80	2	2
Anti-LKM-1 หรือ	มากกว่าหรือเท่ากับ 1:10**	1	1
	มากกว่าหรือเท่ากับ 1:80	2	1
Anti-LC-1	ผลเป็นบวก	2	1
Anti-SLA	ผลเป็นบวก	2	2
pANNA	ผลเป็นบวก	1	2
IgG	มากกว่าขีดบนค่าปกติ	1	1
	มากกว่า 1:20 ของขีดบนค่าปกติ	2	2
ผลการตรวจชิ้นเนื้อตับ***	ปกติ		
	เข้าได้กับ (compatible) AIH	1	1
	ตรงกัน (typical) AIH	2	2
Viral hepatitis (A, B, E, EBV), NASH, Wilson disease หรือการใช้ยาที่ทำให้เกิดตับอักเสบ	ไม่พบ	2	2
Extrahepatic autoimmunity	ไม่พบ	1	1
ประวัติครอบครัวเกี่ยวกับ autoimmune disease	มีประวัติ	1	1
ผล cholangiography	ปกติ	2	-2
	ไม่ปกติ	-2	2

หมายเหตุ * สามารถให้การวินิจฉัยได้ดังนี้

- Probable AIH กรณีคะแนนรวมมากกว่าหรือเท่ากับ 7
- Definite AIH กรณีคะแนนรวมมากกว่าหรือเท่ากับ 8
- Probable ASC กรณีคะแนนรวมมากกว่าหรือเท่ากับ 7
- Definite ASC กรณีคะแนนรวมมากกว่าหรือเท่ากับ 8

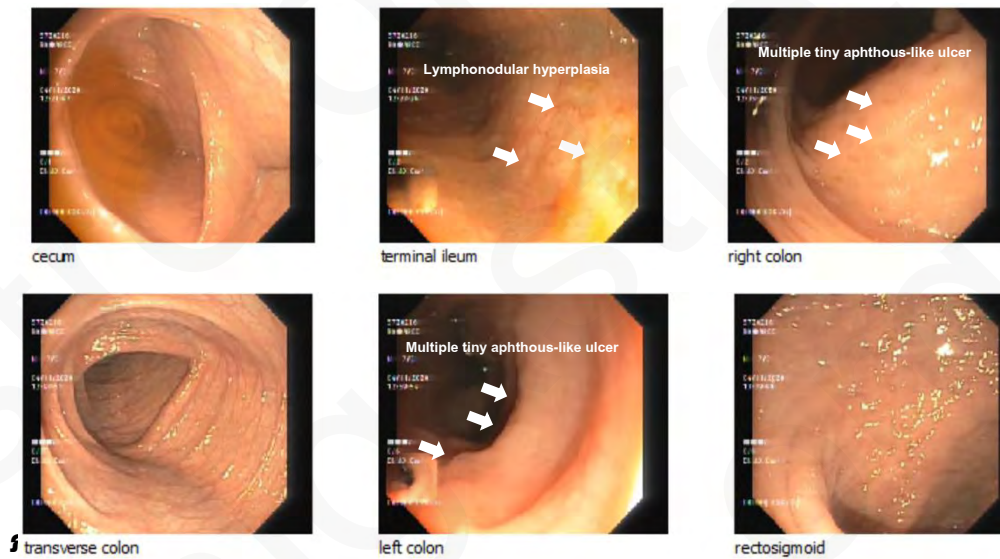
** คะแนนสำหรับ ANA, SMA, anti-LKM-1, anti-LC-1 หรือ anti-SLA รวมแล้วไม่ควรเกิน 2 คะแนน

*** ลักษณะของผลการตรวจชิ้นเนื้อตับที่ตรงกัน (typical) AIH ได้แก่ การตรวจพบ interface hepatitis, emperipolesis ร่วมกับ hepatic rosette formation ส่วนผลการตรวจชิ้นเนื้อตับที่ถือว่าเข้าได้กับ (compatible) AIH คือตรวจพบลักษณะของ chronic hepatitis และมี lymphocytic infiltration ร่วมกับมีความผิดปกติแต่ไม่ครบทั้ง 3 อย่างของ typical of AIH⁸

AIH: autoimmune hepatitis, ANA: anti-nuclear antibody, anti-LC-1: anti-liver cytosol type 1, anti-LKM-1: anti-liver kidney microsomal antibody type 1, anti-SLA: anti-soluble liver antigen, ASC: autoimmune sclerosing cholangitis, EBV: Epstein-Barr virus, NASH: nonalcoholic steatohepatitis, pANNA: peripheral anti-nuclear neutrophil antibodies, SMA: anti-smooth muscle antibody, IgG: immunoglobulin G

ผู้ป่วยรายนี้มีอาการปวดท้องเป็น ๆ หาย ๆ ร่วมกับมีภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก และมีระดับ albumin ในเลือดต่ำโดยไม่มีการรั่วจากทางปัสสาวะ จึงได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนและส่วนล่าง **ดังภาพที่ 3** เนื่องจากโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังไม่ทราบสาเหตุ (inflammatory bowel disease) มักพบร่วมกับโรค autoimmune sclerosing cholangitis ได้ แต่พบว่ารอยแผลที่พบและผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของผู้ป่วยรายนี้ยังไม่เข้ากับโรคดังกล่าว อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยรายนี้จำเป็นต้องได้รับการติดตามอย่างต่อเนื่อง

เพราะโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังอาจเกิดภายหลัง ASC ได้



ผลการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนพบว่าปกติ แต่การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนล่าง (colonoscopy) พบลักษณะ lymphonodular hyperplasia ที่ terminal ileum และ WU mild erythematous and swollen mucosa, multiple tiny aphthous-like ulcers ที่ right และ left colon ส่วน cecum, transverse colon และ rectosigmoid area พบว่าปกติ ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่า terminal ileum ปกติและพบลักษณะ mildly active colitis โดยไม่มีรูปแบบการอักเสบ แบบเรื้อรัง (chronicity) ที่ cecum, right colon, transverse colon, left colon และ rectosigmoid

การรักษาและการดำเนินโรค

ผู้ป่วยรายนี้ได้เริ่มการรักษาด้วย prednisolone, ursodeoxycholic acid และ azathioprine โดยได้ตรวจระดับเอนไซม์ thiopurine methyltransferase (TPMT) ก่อนเริ่ม azathioprine ซึ่งพบว่า ผลอยู่ในเกณฑ์ปกติ ทั้งนี้ อาการไข้และปวดท้องของผู้ป่วยดีขึ้น ภายใน 1 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา และ มีแนวโน้มค่าการทำงานของตับที่ดีขึ้นดังแสดงในตารางที่ 2 นอกจากนี้ หลังให้การรักษาด้วยธาตุเหล็กพบว่าภาวะซีดของผู้ป่วยดีขึ้น

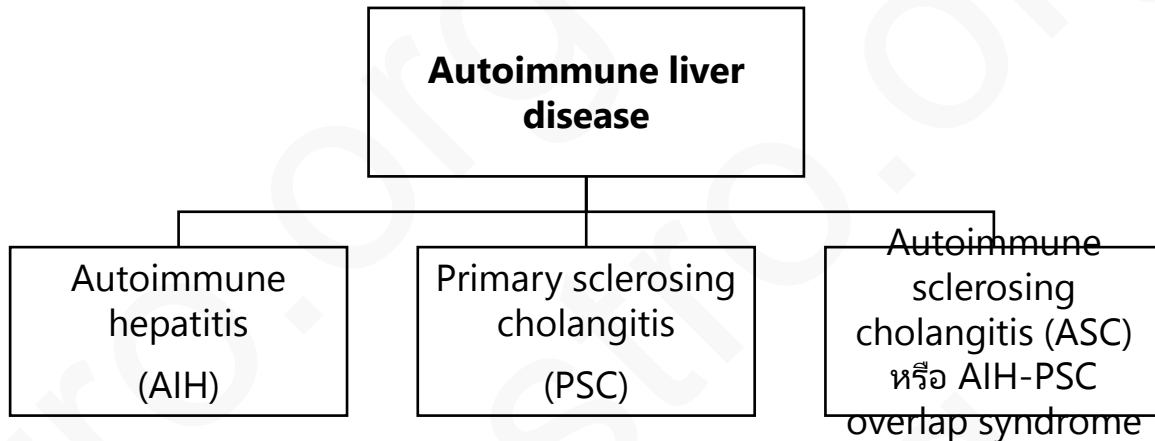
ตารางที่ 2 แสดงการดำเนินโรคของผู้ป่วย

สัปดาห์ที่	1	3	6	10
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ				

ALP (U/L)	538	324	181	249
AST (U/L)	61	20	33	27
ALT (U/L)	40	20	31	13
GGT (U/L)	352	269	72	17
TB/DB (mg/dL)	0.9/0.5	0.6/0.3	0.6/0.3	1.4/0.5
Albumin (g/L)	27.1	30.4	31.7	38.9
Globulin (g/L)	71	59.4	46.7	40.5
IgG (mg/ml)	32.07			17.27
Hb (g/dL)	10.5	11.6	12.3	12.9
Hct (%)	34	37.3	39.3	39.4
MCV (fL)	80	81	88	91
การรักษา				
Prednisolone (mg/kg/day)	2	1.5 (1 สัปดาห์) 1 (1 สัปดาห์) 0.8 (2 สัปดาห์)	0.6 (1 สัปดาห์) 0.5 (1 สัปดาห์) 0.4 (2 สัปดาห์)	0.2
Azathioprine (mg/kg/day)	1.2	1.2	1.2	2
Ursodeoxycholic acid (mg/kg/day)	15	15	15	15

โรคท่อน้ำดีอักเสบตีตันจากภูมิคุ้มกันตนเอง (Autoimmune sclerosing cholangitis)

โรคท่อน้ำดีอักเสบตีตันจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune sclerosing cholangitis, ASC) หรือ autoimmune hepatitis-primary sclerosing cholangitis (AIH-PSC) overlap syndrome¹ เป็นโรคที่จัดอยู่ในกลุ่มโรคตับที่อิมมูนทำงานผิดปกติ (autoimmune liver disease)² โดยมีภาวะท่อน้ำดีอักเสบตีตันแบบปฐมภูมิ (primary sclerosing cholangitis, PSC) ร่วมกับมีภาวะตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune hepatitis, AIH) การจำแนกกลุ่มโรคตับที่อิมมูนทำงานผิดปกติ **ดังภาพที่ 4**



ภาพที่ 4 แสดงกลุ่มโรคตับที่อิมมูนทำงานผิดปกติ (autoimmune liver disease)

ระบาดวิทยา

โรคนี้เป็นสาเหตุประมาณร้อยละ 2-3 ของการปลูกถ่ายตับในเด็กในประเทศสหรัฐอเมริกา² อายุเฉลี่ยขณะได้รับการวินิจฉัยประมาณ 11.8 ปี โดยมีรายงานพบได้ตั้งแต่ อายุ 2.3 ปี โรคนี้พบอุบัติการณ์ ในเพศชายใกล้เคียงกับเพศหญิง

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยมักมีอาการและอาการแสดงที่ไม่จำเพาะ โดยผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ด้วยอาการ คล้ายกลุ่มโรคไวรัสตับอักเสบ อาการที่พบบ่อยได้แก่ ตัวเหลือง (ร้อยละ 56) ปวดท้อง (ร้อยละ 30) อ่อนเพลีย (ร้อยละ 22) เบื่ออาหาร (ร้อยละ 18) อาเจียน (ร้อยละ 18) น้ำหนักลด (ร้อยละ 11) ค้นตามตัว (ร้อยละ 7) ความผิดปกติจากการตรวจร่างกายที่อาจพบได้ ได้แก่ ตับโต (ร้อยละ 56) ม้ามโต (ร้อยละ 52) ผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูง (portal hypertension) ตรวจพบทั้งตับและม้ามโต (ร้อยละ 33) หลอดเลือดฝอยโป่งพองที่ ผิวน้ำ (spider nevi) (ร้อยละ 18) และพบอาการท้องมาน (ascites) (ร้อยละ 7) ทั้งนี้มี รายงานของอาการใช้ในผู้ป่วย PSC ประมาณร้อยละ 13-17^{3, 4}

ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 48 พบโรคภูมิคุ้มกันตนเองทำงานผิดปกติ (autoimmune disease) ชนิดอื่นๆ ร่วมด้วย บางรายอาจมีประวัติโรคดังกล่าวในครอบครัว นอกจากนี้ ผู้ป่วยหลายรายอาจมีอาการถ่ายเหลวร่วมด้วย (ร้อยละ 37) และสามารถพบโรคลำไส้อักเสบ เรื้อรังไม่ทราบสาเหตุ (inflammatory bowel disease, IBD) ร่วมด้วยได้ถึงร้อยละ 44

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

Liver function test มักพบความผิดปกติแบบ cholestatic pattern (total bilirubin, direct bilirubin, ALP, GGT ที่สูงขึ้น) ร่วมกับ hepatocellular injury (AST และ ALT สูงขึ้น โดยมีพบ ALT สูงเด่นกว่า)

Autoantibodies ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 74 ตรวจพบผลบวกของ anti-nuclear antibody (ANA) และประมาณร้อยละ 74 ตรวจพบผลบวกต่อ anti-smooth muscle antibody (anti-SMA) ผู้ป่วยบางส่วนอาจตรวจพบผลบวกต่อ anti-liver kidney microsomal type 1 antibody (anti-LKM-1) (ประมาณร้อยละ 3.7)⁵

Serum Immunoglobulin G (IgG) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ถึงร้อยละ 90 มักมีระดับ serum IgG สูงผิดปกติ²

การตรวจเพิ่มเติม

การตรวจชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) มักพบความผิดปกติคล้ายคลึงกับ AIH ผู้ป่วยบางรายที่มีการอักเสบของท่อน้ำดีขนาดเล็กในตับ อาจตรวจพบความผิดปกติคล้าย PSC เช่น onion skin fibrosis หรือการอักเสบที่บริเวณท่อน้ำดี

การตรวจทางรังสีวิทยา การตรวจประเมินทางเดินน้ำดีมีบทบาทสำคัญในการแยกภาวะ ASC ออกจาก AIH เนื่องจากทั้งสองภาวะอาจมี ประวัติ การตรวจร่างกาย ผลตรวจ autoantibodies และผลการตรวจชิ้นเนื้อตับที่คล้ายคลึงกัน ทั้งนี้ การทำ abdominal ultrasound มีความไว (sensitivity) ต่ำในการตรวจพบความผิดปกติของ ASC ในเด็ก จึงแนะนำให้ตรวจด้วย MRCP เนื่องจากมีความแม่นยำในการวินิจฉัยไม่ต่างจาก endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)⁶ และเป็น การตรวจ ที่ไม่ลุกล้ำ (non-invasive) ไม่ต้องสัมผัสสารรังสี และสามารถทำได้ง่ายกว่า โดยความผิดปกติที่พบ ได้แก่ ท่อน้ำดีอักเสบและตีบแคบเป็นหย่อม ๆ สลับกับส่วนที่ปกติหรือขยายเล็กน้อย ดูคล้ายเม็ดลูกปัดเรียงตัวต่อกัน (beaded appearance) ซึ่งอาจพบที่บริเวณท่อน้ำดีขนาดเล็กในตับ (intrahepatic bile duct) หรือที่ท่อน้ำดีขนาดใหญ่นอกตับ เช่น common bile duct ก็ได้⁷

การวินิจฉัย

อ้างอิงตามเกณฑ์การวินิจฉัย juvenile autoimmune liver disease ของ European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) ดังตารางที่ 2 ดังที่กล่าวไปข้างต้น

การตรวจคัดกรองหาโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังไม่ทราบสาเหตุ (inflammatory bowel

disease)

ผู้ป่วย ASC ประมาณร้อยละ 44 ได้รับการวินิจฉัย IBD ร่วมด้วย ซึ่งพบ ulcerative colitis ได้บ่อยกว่า Crohn disease⁵ โดยผู้ป่วยส่วนหนึ่งสามารถตรวจพบได้ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัย ASC ดังนั้นจึงอาจพิจารณาส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (colonoscopy) เพื่อคัดกรอง IBD ในผู้ป่วยที่วินิจฉัย ASC โดยเฉพาะหากผู้ป่วยมีประวัติปวดท้องเรื้อรัง ถ่ายอุจจาระเหลวเรื้อรัง หรือถ่ายอุจจาระมีมูกหรือเลือดปน แม้ว่าในปัจจุบันจะยังไม่มีแนวทางการตรวจคัดกรองหาโรค IBD ที่ชัดเจนในผู้ป่วยเด็กกลุ่มนี้ แต่หลายสถาบันในต่างประเทศพิจารณาส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อคัดกรองโรค IBD ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัย ASC ทุกรายแม้ไม่มีอาการผิดปกติของลำไส้⁹

การรักษา

1. การให้ยากดภูมิ (immunosuppressive agents)

ยาที่แนะนำใช้เป็นตัวแรก ได้แก่ prednisolone และอาจพิจารณาให้ยา azathioprine ร่วมด้วย

การบริหารยา prednisolone ให้เริ่มที่ขนาด 2 mg/kg/day (ขนาดสูงสุด 60 mg/day) หลังจากนั้นให้ตรวจติดตามค่าการทำงานของตับเป็นระยะ โดยแนะนำให้ตรวจทุก 1 สัปดาห์ในช่วง 6-8 สัปดาห์แรก หากค่าการทำงานของตับดีขึ้น ให้พิจารณาค่อย ๆ ลดขนาดยาลง จนเหลือเป็น maintenance dose ขนาด 2.5-5 mg/day ภายใน 4-8 สัปดาห์

การบริหารยา azathioprine มีจุดประสงค์เพื่อช่วยให้โรคสงบ และช่วยให้สามารถลดยา prednisolone ได้ ซึ่งแนวทางการเริ่มให้ยา azathioprine ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดและมีความหลากหลายในแต่ละสถาบัน โดยอาจพิจารณาให้ไปพร้อมกับยา prednisolone ตั้งแต่ช่วงแรก หรืออาจพิจารณาให้เฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา prednisolone อย่างเดียว หรือมีผลข้างเคียงรุนแรงจากยา prednisolone ก็ได้²

2. การให้ยา ursodeoxycholic acid (UDCA)

พบว่า การให้ยา UDCA สามารถช่วยให้ GGT และ ALT ลดลง แต่ยังไม่พบว่าสามารถช่วยชะลอการดำเนินโรค¹⁰

การบริหารยา UDCA แนะนำให้ขนาดไม่เกิน 15 mg/kg/day² เนื่องจากพบว่า การให้ยาในขนาดสูง (28-30 mg/kg/day) สัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่แยงลงจากการศึกษาในผู้ใหญ่¹¹

3. การรักษาอื่นๆ ได้แก่ การเฝ้าระวังการติดเชื้อ เนื่องจากการกินยากดภูมิระยะยาว การให้ยาลดอาการคันเมื่อมีอาการ นอกจากนี้ยังมีการรักษาที่อาจพิจารณาในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน เช่น การเปลี่ยนไปใช้ยากดภูมิชนิดอื่นๆ² การให้ยา vancomycin ชนิดกิน¹² การขยายท่อน้ำดีผ่านการส่องกล้อง (ERCP with balloon

dilation)¹³ และการปลูกถ่ายตับ (liver transplantation)^{2, 9, 13}

การพยากรณ์โรค

การรักษาด้วยยากดภูมิสามารถช่วยรักษาและควบคุมการอักเสบของเซลล์ตับ แต่อาจไม่มีผลต่อการอักเสบและตีตันของท่อน้ำดี⁹ ดังนั้นโดยทั่วไป การพยากรณ์โรคของ ASC จึงแย่กว่า AIH การศึกษาเกี่ยวกับการดำเนินโรคระยะยาวนานเฉลี่ย 13 ปี ของเด็กที่เป็น ASC จำนวน 27 คน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 22 จำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายตับ ในขณะที่เด็กที่เป็น AIH ร้อยละ 7 จำเป็นต้องรักษาโดยการปลูกถ่ายตับ นอกจากนี้ การศึกษานี้ยังพบว่า ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย ASC ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับมีโรคกลับเป็นซ้ำภายในระยะเวลาไม่กี่ปี และจำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายตับซ้ำ¹⁴

ส่วนการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย ASC เมื่อเปรียบเทียบกับ PSC นั้น ผลการศึกษายังไม่ชัดเจน โดยบางการศึกษาพบว่าผู้ป่วย ASC มีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า¹⁵ แต่บางการศึกษาพบว่า มีการพยากรณ์โรคที่ไม่แตกต่างกัน¹⁶ จากศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่เป็น PSC จำนวน 781 ราย พบว่าเมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลา 10 ปีหลังจากเริ่มวินิจฉัย ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 38 จะมีภาวะแทรกซ้อนจากความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลสูงและมีค่า median survival time เพียง 2.8 ปีหากไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วย PSC ประมาณร้อยละ 25 จะมีภาวะแทรกซ้อนของท่อน้ำดีตีตัน (biliary complications) โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะมีค่า median survival time ประมาณ 3.5 ปีหากไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ¹⁶

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ศ.พญ.สุพร ตรีพงษ์ภรณา รศ.นพ.พรเทพ ตันเผ่าพงษ์ และ ผศ. พญ.ฉัตรตัมณี เลิศอุดมผลวณิช สาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ที่ให้คำแนะนำในการจัดเตรียมข้อมูล และขอขอบพระคุณ อ.พญ.ธิตีพร ชุณหสวัสดิกุล ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี และ ผศ.นพ.ณภัทร อังครัญกุล ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลที่ให้คำแนะนำเกี่ยวกับภาพประกอบ รวมทั้งฝ่ายประชาสัมพันธ์ สมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับ อ.พญ.อมรพรรณ แก่นสาร และ รศ.พญ. พรพิมล พิวประดิษฐ์ ที่ตรวจทบทวนบทความ

เอกสารอ้างอิง

1. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020; 72: 671-722.
2. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsöfi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 345-60.
3. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33: 544-53.
4. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2003; 38: 210-7.
5. Miloh T, Arnon R, Shneider B, Suchy F, Kerkar N. A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 239-45.
6. Vitellas KM, El-Dieb A, Vaswani KK, Bennett WF, Tzalonikou M, Mabee C, et al. MR cholangiopancreatography in patients with primary sclerosing cholangitis: interobserver variability and comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 399-407.
7. Kerkar N, Miloh T. Sclerosing cholangitis: pediatric perspective. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 195-202.
8. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-76.
9. Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing Cholangitis in Children and Adolescents. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 99-111.
10. Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Auth M, et al. Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatol Commun* 2018; 2: 1369-78.
11. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50: 808-14.
12. Davies YK, Cox KM, Abdullah BA, Safta A, Terry AB, Cox KL. Long-term treatment of primary sclerosing cholangitis in children with oral vancomycin: an immunomodulating antibiotic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 61-7.
13. Laborda TJ, Jensen MK, Kavan M, Deneau M. Treatment of primary sclerosing cholangitis in children. *World J Hepatol* 2019; 11: 19-36.

14. Scalori A, Heneghan A, Hadzic D, et al. Outcome and Survival in Childhood onset Autoimmune sclerosing cholangitis and Autoimmune hepatitis; A 13 years follow-up study. *Hepatology* 2007; 46: 555A.
15. Smolka V, Karaskova E, Tkachyk O, Aiglova K, Ehrmann J, Michalkova K, et al. Long-term follow-up of children and adolescents with primary sclerosing cholangitis and autoimmune sclerosing cholangitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016; 15: 412-8.
16. Deneau MR, El-Matary W, Valentino PL, Abdou R, Alqoer K, Amin M, et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology* 2017; 66: 518-27.