

Interesting case (Neonatal cholestasis with liver mass)

A 21-day-old male infant with cholestasis

9 ตุลาคม 2558

พ.ท. นพ. อนันดร วงศ์ธีระสุด
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ทารกเพศชาย อายุ 21 วัน ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร

อาการนำ : ตัวเหลือง มา 3 สัปดาห์

ประวัติปัจจุบัน

- แรกเกิดปกติ อายุครรภ์ 35 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิด 2,700 กรัม น้ำหนัก 970 กรัม

หลังเกิดได้รับการรักษาภาวะ transient neonatal hypoglycemia และ transient tachypnea of the newborn (TTNB) ได้รับ ampicillin และ gentamicin สังเกตว่ามีอาการตัวเหลืองมากขึ้นที่อายุ 17 ชั่วโมง ค่า microbilirubin 14 mg/dL ได้รับการรักษาโดยการส่องไฟนาน 4 วัน ผลเลือดก่อนออกจากโรงพยาบาล Hct 46%, TB/DB 12.6/6.92 mg/dL, AST/ALT 59/22 U/L รวมได้รับการรักษาในโรงพยาบาลนาน 7 วัน

- นัดติดตามอาการที่อายุ 3 สัปดาห์ พบว่ายังมีตัวเหลือง ไม่มีไข้ ไม่ซึม ดูคนมมารดาเพียงอย่างเดียว ปัสสาวะปกติ อุจจาระสีเหลือง มารดาจึงขอมารับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ประวัติการตั้งครรภ์

- มารดาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลเอกชนสม่ำเสมอ ระหว่างตั้งครรภ์ไม่มีภาวะแทรกซ้อน ไม่เคยมีไข้ ออกผื่น ไม่มีตุ่มน้ำใส ไม่เคยมีประวัติได้รับเลือดมาก่อน ผลเลือด VDRL, HBsAg, anti-HIV : negative

ประวัติครอบครัว

เป็นบุตรคนที่ 2 / 2 มารดาอายุ 34 ปี ปฏิเสธโรคประจำตัว บิดาอายุ 38 ปี ปฏิเสธโรคประจำตัว พี่ชายอายุ 5 ปี แข็งแรงดี ไม่มีประวัติแต่งงานในเครือญาติ

Physical examination

HC 31.5 (<P3), length 46 (<P3), CC 30.5 cm

BT 36.7 °C, RR 48/min, PR 130/min, BP 75/48 mmHg

Active, alert, no pallor, mild jaundice, no rash or petechiae

HEENT : AF 2x2 cm, no pale conjunctivae, mild icteric sclerae, no cataract, no eye discharge

Heart and lungs : no abnormal finding

Abdomen : mild distention, soft, liver 4 cm below RCM(span 7 cm), spleen 2 cm below LCM

Stool ดังรูป



รูปที่ 1 แสดงลักษณะอุจจาระของผู้ป่วยที่อายุ 3 สัปดาห์

Pertinent findings

- Preterm 35 weeks with history of transient hypoglycemia, TTNB, neonatal sepsis and jaundice
- Neonatal cholestatic jaundice
- Placentomegaly
- Microcephaly
- Hepatosplenomegaly

การวินิจฉัยแยกโรคในช่วงต้น

1. Extrahepatic cholestasis เช่น

Extrahepatic biliary atresia, choledochal cyst, inspissated bile syndrome

2. Intrahepatic cholestasis :

Infection : TORCHs infection, sepsis

Metabolic liver disease : galactosemia, tyrosinemia

Genetic : Alagille syndrome, progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)

Endocrine : hypothyroidism, panhypopituitarism

3. Others : TPN/drug-induced cholestasis, hepatic tumor, idiopathic neonatal hepatitis (INH) เป็นต้น

การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม

- CBC : Hct 34.6%, WBC 11,000/cu mm (P 43, L 52, M 3, E 2%), platelets 219,000/cu mm
- BUN 4, serum creatinine 0.3 mg/dL; Na 140, K 4.71, Cl 101.2, HCO₃ 22.4 mmol/L
- LFT : TP/albumin 5/3.6 g/dL, TB/DB 10.1/7.8 mg/dL, AST/ALT 203/165, ALP 423, GGT 159 U/L
- Urinalysis : protein and sugar-negative, WBC 0-1, RBC 0-1, bilirubin 2+, urobilinogen-negative
- PT 13.2 sec, INR 1.1, PTT 32.5 sec (ratio 1.22), TT 15.4 sec (ratio 1.34)
- Thyroid function test : normal
- Alpha-fetoprotein (AFP) : 119,873 ng/mL

การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม (ต่อ)

- Urine reducing sugar : negative
- Plasma amino acid : normal profile
- TORCHs titer : negative
- Urine/blood PCR for CMV : negative
- Urine VMA, NSE (neuron-specific enolase) : normal

จากผลการตรวจเบื้องต้นยังไม่สามารถสืบค้นสาเหตุของภาวะตัวเหลืองในผู้ป่วยรายนี้ได้ จึงพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมดังต่อไปนี้

Abdominal sonography

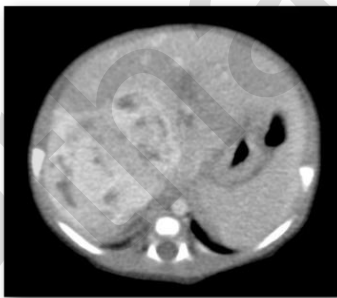
Liver: slightly increase in size, normal shape and parenchymal echogenicity, a heterogeneous mixed hyper/hypo echogenic mass with ill-defined border and internal calcification, 3.3x3.4x5.3 cm in size at the right hepatic lobe.

Right adrenal gland is not visualized

Abdominal CT scan

Liver : enlarged size (span 8.3 cm) with a large lobulated heterogeneous enhancing mass at the right hepatic lobe (5.8x4.9x5.6 cm) with few tiny calcifications and area of hemorrhage. There is mass effect to the right hepatic vein without definite vascular invasion.

Adrenal glands : normal



รูปที่ 2 แสดงเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องของผู้ป่วย

ให้การวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วยทารกที่มีก้อนเนื้อที่ตับได้ดังต่อไปนี้

1. Benign liver tumor เช่น
hemangioma, hemangioendothelioma, hepatic cyst, mesenchymal hamatoma of liver, teratoma, hepatic adenoma, focal nodular hyperplasia (FNH)
2. Malignant liver tumor เช่น
hepatoblastoma, hepatocellular carcinoma, choriocarcinoma
3. Metastatic liver tumor เช่น
neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, rhabdoid tumor, leukemia

ได้ปรึกษาศัลยแพทย์ เพื่อทำการเก็บชิ้นเนื้อตับโดยวิธี laparotomy and needle biopsy ซึ่งผลชิ้นเนื้อตับพบเป็นเนื้อเยื่อของตับที่ปกติ

นัดติดตามอาการที่อายุ 5 เดือน ผู้ป่วยปกติดี ไม่เหลือง อุจจาระสีเหลือง การเจริญเติบโต และพัฒนาการ เป็นไปตามปกติ

Physical examination : BW 6.7 kg (P 50)

Abdomen : no distension, soft, liver 1 cm below RCM, spleen-just palpable

LFT: TP/alb 6.5/4.3 g/dL, TB/DB 0.2/0.1 mg/dL, AST/ALT 35/38, ALP 335 U/L

AFP ที่อายุ 2 และ 5 เดือน เท่ากับ 13,743 และ 54.8 ng/mL ตามลำดับ

Abdominal sonography : an ill-defined heterogenous hyperechoic mass at the right hepatic lobe, 3.0x4.2x2.9 cm in size

ในผู้ป่วยรายนี้ ยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยสาเหตุที่แท้จริงได้ เนื่องจากไม่สามารถเก็บชิ้นเนื้อจากก้อนเนื้อในตับได้ แต่จากการตรวจติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง พบว่าผู้ป่วยมีอาการที่ดีขึ้น ไม่มีอาการของภาวะทางเดินน้ำดีอุดตันหรืออาการอื่น ๆ ที่เกิดจากการกดเบียดของก้อนเนื้อ จากการตรวจร่างกายพบว่าตับมีขนาดเล็กลง ร่วมกับผลตรวจของห้องด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงพบว่า ขนาดของก้อนเนื้อในตับเล็กลง จึงคาดว่าก้อนเนื้อออกภายในตับที่พบในผู้ป่วยรายนี้น่าจะเป็นเนื้องอกชนิด benign ซึ่งจะต้องตรวจติดตามอาการและการตรวจเพิ่มเติมต่อไป

Fetal and neonatal liver tumor

เนื้องอกของตับเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก โดยเฉพาะผู้ป่วยวัยทารก พบประมาณร้อยละ 5 ของโรคเนื้องอกทั้งหมดในช่วงอายุนี้¹ ผู้ป่วยมักมารับการรักษาเนื่องจากมีอาการได้หลายประการ เช่น คลำพบบก้อนในช่องท้อง ตัวเหลือง อุจจาระซีด อาการที่เกิดจากการกดเบียดอวัยวะภายในช่องท้อง ในบางรายได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจตั้งแต่อายุอยู่ในครรภ์มารดา

เนื้องอกที่พบในตับอาจเป็นเนื้องอกที่แพร่กระจายมาจากอวัยวะอื่นทั้งในและนอกช่องท้อง เช่น neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, rhabdoid tumor, leukemia เป็นต้น หรือจะเป็นเนื้องอกที่เกิดจากเนื้อเยื่อภายในตับซึ่งเป็นที่ตั้งเนื้องอกชนิด benign หรือ malignant ดังที่แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงตัวอย่างเนื้องอกของตับชนิดต่าง ๆ ทั้งชนิด benign และ malignant

Malignant	Benign
<ul style="list-style-type: none">• Hepatoblastoma (HB)• Hepatocellular carcinoma (HCC)• Rhabdoid tumor• Choriocarcinoma• Undifferentiated sarcoma• Rhabdomyosarcoma	<ul style="list-style-type: none">• Infantile hemangioendothelioma / cavernous hemangioma• Mesenchymal hamartoma• Teratoma• Adenoma• Focal nodular hyperplasia (FNH)• Hepatic cysts• Liver abscess• Inflammatory pseudotumor

ผู้ป่วยบางกลุ่มโรคจะมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดเนื้องอกของตับได้มากขึ้น เช่น extreme prematurity, perinatal transmission of hepatitis B virus, Beckwith-Wiedemann syndrome, familial adenomatous polyposis, biliary atresia และ Alagille syndrome เป็นต้น² จึงควรมีการตรวจติดตามผู้ป่วยเหล่านี้เพื่อค้นหาเนื้องอกของตับที่อาจเกิดขึ้นได้

ในกลุ่มผู้ป่วยวัยทารกพบว่า เนื้องอกที่มีเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อหลอดเลือด (hemangioma / hemangioendothelioma) เป็นชนิดของเนื้องอกที่พบได้บ่อยที่สุดคือพบมากกว่าครึ่งหนึ่งจากผู้ป่วยทั้งหมด³ นอกจากนี้ Issacs และคณะ⁴ รายงานเนื้องอกของตับในผู้ป่วยทารกอายุน้อยกว่า 2 เดือนว่า ส่วนใหญ่เกิดจากเนื้องอกชนิด benign มากกว่า โดยชนิดของเนื้องอกที่พบได้บ่อยที่สุด 3 ลำดับแรก ได้แก่

- Hemangioendothelioma / hemangioma พบได้ร้อยละ 60
- Mesenchymal hamartoma พบได้ร้อยละ 23
- Hepatoblastoma พบได้ร้อยละ 16

ส่วนผู้ป่วยเด็กทั้งหมดพบเนื้องอกตับชนิด malignancy มากกว่าคือพบรวมกันเป็นสองในสามจากผู้ป่วยทั้งหมด⁵ โดยแบ่งเป็น hepatoblastoma (HB), hepatocellular carcinoma (HCC) และ sarcoma เป็นร้อยละ 37, 21 และ 8 ตามลำดับ ดังที่แสดงในรูปที่ 3

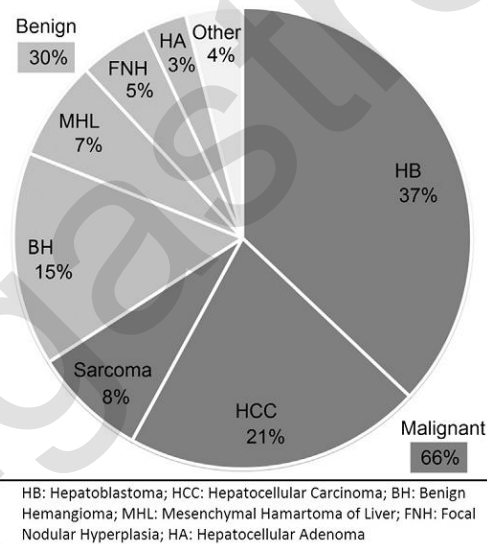
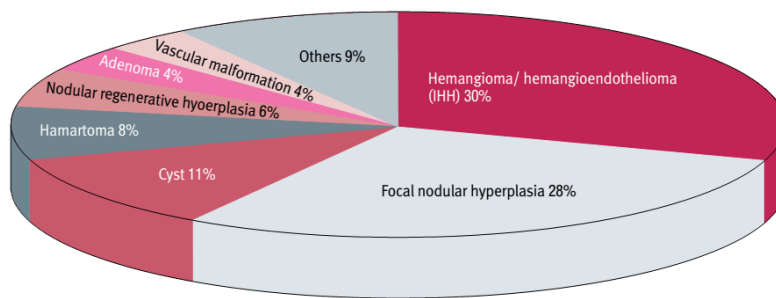


Figure 1 Percentages of primary liver tumors in children.²

รูปที่ 3 แสดงร้อยละของเนื้องอกตับที่พบในเด็กทั้งหมด

ส่วนเนื้องอกตับชนิด benign ทั้งหมดพบว่า⁶ hemangioma และ hemangioendothelioma เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดคือร้อยละ 30 รองลงมาได้แก่ focal nodular hyperplasia และ hepatic cyst พบได้ร้อยละ 28 และ 11 ตามลำดับ ดังที่แสดงในรูปที่ 4

Figure 1. Pie-chart illustrating the etiology of benign liver lesions



Diagnosis	n (%)	Diagnosis	n (%)
IHH	16 (30)	Nodular regenerative hyoerplasia	3 (6)
Focal nodular hyperplasia	15 (28)	Adenoma	2 (4)
Cyst	6 (11)	Vascular malformation	2 (4)
Hamartoma	4 (8)	Others	5 (9)
		Total benign	53 (100)

IHH = infantile hepatic hemangioma/hemangioendothelioma, FNH = focal nodular hyperplasia, NRH = nodular regenerative hyperplasia, Others = one each of polyarteritis nodosa, granuloma, hepatic hematoma, lymphangioma, and infarction

รูปที่ 4 แสดงร้อยละของเนื้องอกชนิด benign ในผู้ป่วยเด็ก

การตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยเนื้องอกเหล่านี้มีความจำเป็นต่อการพิจารณาแผนการรักษาในอนาคต การตรวจเบื้องต้น ได้แก่ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น complete blood count, liver function test, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), alpha-fetoprotein (AFP), lactate dehydrogenase (LDH), beta-human chorionic gonadotrophin (beta-hCG), catecholamine metabolite, neuron-specific enolase (NSE) ส่วนการตรวจ ultrasound, CT หรือ MRI ช่องท้อง เป็นการตรวจเพื่อให้ได้ข้อมูลของเนื้องอกและอวัยวะอื่นในช่องท้องให้มากยิ่งขึ้น ผู้ป่วยเหล่านี้ในบางรายอาจไม่สามารถให้การวินิจฉัยโรคที่แน่นอนจากการตรวจข้างต้นและต้องทำการตรวจเพิ่มเติมโดยการเก็บชิ้นเนื้อซึ่งสามารถทำการเก็บชิ้นเนื้อได้หลายวิธีเพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคต่อไป

สรุป

เนื้องอกตับในผู้ป่วยวัยทารกเป็นโรคที่พบน้อย สาเหตุเป็นได้ทั้งเนื้องอก benign และ malignant ซึ่งมีการรักษาที่แตกต่างกัน การวินิจฉัยในบางรายเป็นไปได้ยาก อาจต้องได้รับการตรวจเพิ่มเติม ทั้งทางห้องปฏิบัติการ การตรวจทางรังสีวินิจฉัย รวมถึงการเก็บชิ้นเนื้อในรายที่จำเป็น เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แท้จริง

เอกสารอ้างอิง

1. Isaacs H. Tumors of the fetus and newborn Philadelphia: W.B. Saunders, 1997.
2. Lopez-Terrada D, Finegold MJ: Tumors of the liver. In: Suchy FJ, Sokol RJ (eds): Liver Disease in Children (ed 4). Cambridge, UK, Cambridge University Press, pp. 728-729, 2014.
3. Von Schweinitz D. Neonatal liver tumours. *Semin Neonatol* 2003; 8: 403–10.
4. Isaacs Jr H. Fetal and neonatal hepatic tumours. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1797–803.
5. Rozell JM, Catanzano T, Polansky SM, Rakita D, Fox L. Primary liver tumors in pediatric patients: proper imaging technique for diagnosis and staging. *Semin Ultrasound CT MR* 2014; 35 (4): 382-93.
6. Kochin IN, Miloh TA, Arnon R, Iyer KR, Suchy FJ, Kerkar N. Benign liver masses and lesions in children: 53 cases over 12 years. *Isr Med Assoc J* 2011; 13 (9): 542-7.