

## Interesting case (Congenital hepatic fibrosis, CHF/ARPKD)

### A 6-year-old boy with upper GI bleeding

พ.ญ. บุศรา เจริญวัฒน์

รศ. เพ็ญศรี ไควสุวรรณ

โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เด็กชายไทย อายุ 6 ปี ภูมิลำเนา จ. ขอนแก่น

**อาการสำคัญ** อาเจียนเป็นเลือดสด มา 1 ชั่วโมง

**ประวัติการเจ็บป่วยปัจจุบัน**

2 สัปดาห์ก่อนมา ร.พ. เป็นไข้หวัด ไอ น้ำมูก ได้ยา amoxicillin, paracetamol (รับประทานเม็ดละ 500 มิลลิกรัม ครั้งละ ½ เม็ด 1-2 เม็ดต่อวัน) ไม่ได้กินยาในกลุ่ม NSAID

1 วันก่อนมา ร.พ. ผู้ป่วยบ่นว่าปวดท้องบริเวณรอบ ๆ สะดือ ไม่มีถ่ายดำ ไม่มีตัวเหลืองตาเหลือง ไม่มีเลือดออกผิดปกติที่ใด

1 ชั่วโมง ก่อนมา รพ. ถ่ายดำ 2 ครั้ง สียางมะตอย ปริมาณ 1 แก้วน้ำต่อครั้ง มีอาการอาเจียนเป็นเลือดสดและลิ่มเลือด ปริมาณ 100 มล. ไม่ปวดท้อง มีคลื่นไส้และเวียนศีรษะ ไป รพ.ชุมชน ได้รับการทำ nasogastric irrigation ยังมีเลือดออกตลอด จึงส่งตัวมา

**ประวัติอดีต**

เกิดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 3,400 กรัม ไม่ได้ใส่สายสวนสะดือ

ปฏิเสธประวัติติดเชื้อทางเดินน้ำดี ติดเชื้อในช่องท้องเป็น ๆ หาย ๆ โรคหัวใจ ประวัติเลือดออกง่าย กลืนอาหารลำบาก กลืนสารกัดกร่อน

ปฏิเสธประวัติแพ้อาหารและโปรตีนนมวัว

ได้รับวัคซีนครบตามเกณฑ์

พัฒนาการปกติ ผลการเรียนปานกลาง

**ประวัติครอบครัว**

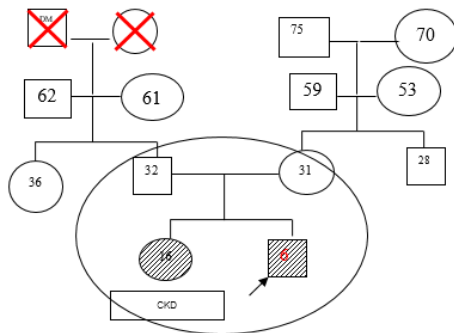
ปู่เป็นวัณโรคปอด รักษาครบ 6 เดือน ขณะนี้แข็งแรงดี

พี่สาวอายุ 16 ปี เป็นไตวายเรื้อรัง รักษาโดยการกินยา ไม่ได้ฟอกไต

ปฏิเสธโรคอื่นๆในครอบครัวและโรคทางพันธุกรรม

ปฏิเสธการแต่งงานในเครือญาติ

## Pedigree



## ตรวจร่างกาย

Vital signs: BT 37.7 °C, PR 150/min, RR 30/min, BP 105/59 mmHg

BW 20 kg (P 50-75), height 115 cm (P 50)

GA: pale conjunctivae, anicteric sclerae

Heart and lungs: normal

Abdomen: palpable liver 3 cm BRCM and 2 cm at epigastrium, firm consistency, spleen 1 cm,  
no superficial vein dilatation, no ascites

Extremities: no petechiae, no ecchymosis

Neurological examination: grossly intact

## Initial investigations

CBC: Hb 7.8 g/dL, Hct 24.4 %, MCV 79.5 fL, RDW 14.7%, WBC 17,620/cu mm (N 77.3, L 15.7, M 5.8, E 0.5, B 0.7%), platelets 251,000/cu mm

Coagulogram: PT 13.3 sec, PTT 35.4 sec, INR 1.12

BUN/ Cr 24.7/0.27 mg/dL; Na 140, K 3.7, Cl 107, HCO<sub>3</sub> 18.7 mmol/L; Ca 8.1, P 4.1, Mg 2 mg/dL,  
lactate 31.2 mg/dL, DTX 97 mg/dL

LFT: TB/ DB 0.2/0.1 mg/dL, AST/ALT 20/38, ALP 148, GGT 23 U/L, albumin/globulin 3/1.6 g/dL

## Problem lists:

1. Upper gastrointestinal bleeding
2. Hepatosplenomegaly
3. Family history of pulmonary tuberculosis and renal disease

การวินิจฉัยแยกโรคที่เป็นสาเหตุของ Upper gastrointestinal bleeding in children<sup>(1)</sup>

1. Peptic ulcer disease
2. Stress induced Gastritis
3. Mallory-Weiss tears
4. Reflux esophagitis
5. Vascular malformation
6. Esophageal/ gastric varices

สาเหตุของ Esophageal/ gastric varices (portal hypertension)<sup>(2)</sup>

Anatomic level	Disorder
Extrahepatic disorders	Venous obstruction Splenic vein thrombosis Portal vein thrombosis/cavernous transformation Budd–Chiari syndrome Inferior vena cava obstruction
Intrahepatic disorders	Biliary tract disease Extrahepatic biliary atresia Cystic fibrosis Choledochal cyst Sclerosing cholangitis Intrahepatic cholestasis syndromes Alagille syndrome Byler disease Bile duct hypoplasia Congenital hepatic fibrosis Caroli disease
Hepatocellular disease	Autoimmune hepatitis Hepatitis B and C Wilson disease

	<p><math>\alpha</math>1-antitrypsin deficiency</p> <p>Glycogen storage disease type IV</p> <p>Toxins</p> <p>Ethanol</p> <p>Methotrexate</p> <p>6-Mercaptopurine</p>
Miscellaneous	<p>Chronic congestive heart failure</p> <p>Arteriovenous fistula</p> <p>Splenomegaly</p>

### Esophagogastroduodenoscopy 1<sup>st</sup> time

#### Finding

Oropharynx: normal

Esophagus: esophageal varices grade 2, 2 sites, EGJ 25 cm from incisor

Stomach: gastric varice at fundus x 1 site (GOV 2), erythema and congested gastric mucosa

Duodenum: no duodenal varice, normal duodenal mucosa

Procedure: glue injection to GV 0.5 mL



**Esophagus**

**Fundus**

**Pylorus**

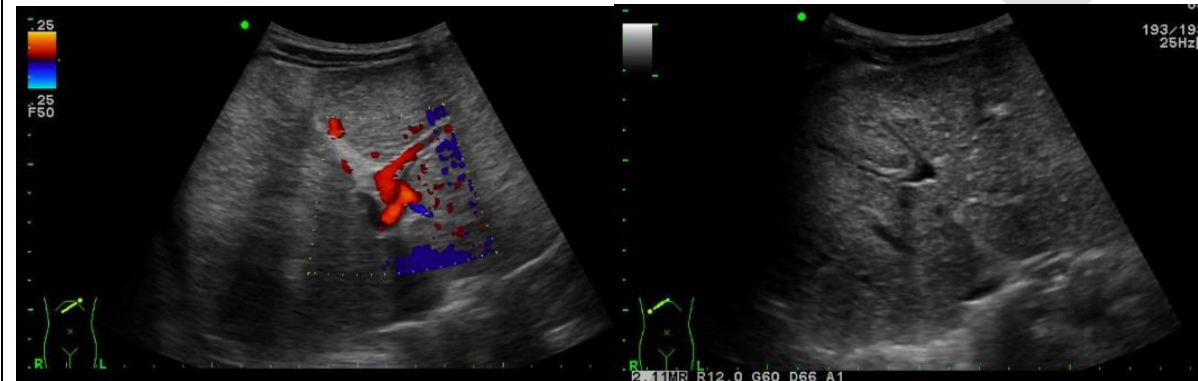
**Duodenum**

### Abdominal color doppler sonography (CDS)

The study reveals atrophy of the right lobe, with hypertrophy of caudate lobe and left lobe of the liver. Coarse heterogenous echo of the liver with increased periportal echogenicity is present.

Overall findings are suggestive of liver cirrhosis. No intra-or extra-hepatic bile duct dilatation is shown. Thick wall gallbladder contains no stone.

CDS of the portal system was performed. The main portal vein, right portal vein and right hepatic vein are patent without filling defect in the CDS study. Reverse flow of the portal vein is detected. Normal respirophasic wave form of the portal vein and triphasic wave form of the hepatic vein are observed. The hepatic artery shows normal waveform, acceleration time and restrictive index.



### Renal ultrasonography

- Relatively enlarged size and multiple small cystic lesions which vary in size scattered at cortex and medulla of both kidneys are shown.

- Loss of normal corticomedullary junction of bilateral kidneys is seen.

- The right and left kidney are measured 9.9x4.5x5.1 cm and 9.4x4.3x4.8 cm, respectively.

- No renal calculi or hydronephrosis is observed. No perirenal fluid is shown.

All of the findings are suggestive of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)

## Right side



## Left side

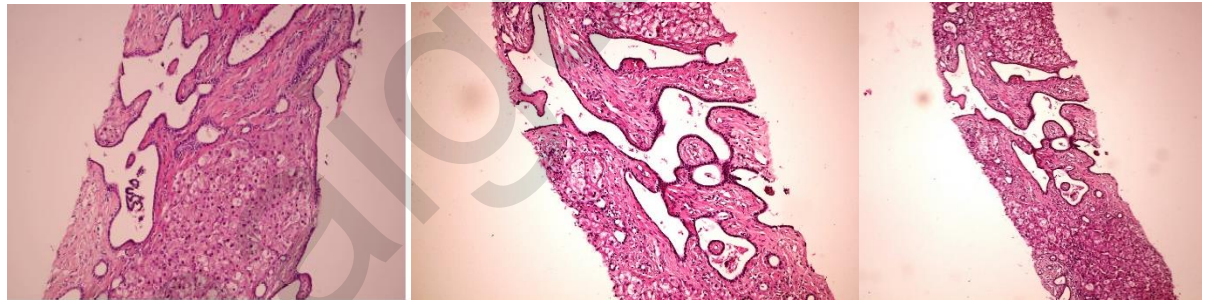


## MRCP

- Mild intrahepatic duct dilatation at both hepatic lobes

## Liver pathology:

- Communicating biliary ectasia, suggestive of remodeling of ductal plate of intrahepatic bile duct in fibrotic background.



## Esophagogastroduodenoscopy 2<sup>nd</sup> time



Esophagus

Body

Pylorus

Duodenum

## Congenital hepatic fibrosis

### and autosomal recessive polycystic kidney disease (CHF/ARPKD)

CHF/ARPKD เป็นโรคในกลุ่ม fibrocystic liver diseases<sup>(2)</sup> หรือ hepatorenal fibrocystic diseases<sup>(3)</sup> โดยพบประมาณ 1: 20,000 ต่อการเกิดมีชีพ<sup>(4)</sup> เป็นความผิดปกติของ cilia (ciliopathy) โดยเกิดจาก mutation ของยีน *PKHD1* ซึ่งแสดงออกทั้งที่ตับและไต<sup>(5)</sup> เป็นตัวโรคและอาการแสดงเช่น

**อาการทางไต** ทำให้เกิด fusiform dilatations of the renal collecting duct เกิดเป็นโรคที่พบบ่อยได้แก่ autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) และ autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)

**อาการทางตับ** ทำให้เกิดโรค เช่น

- Isolated CHF (iCHF) เกิดจาก ductal plate malformation (DPM) ทำให้ตรวจพบลักษณะทางพยาธิตับที่มีลักษณะจำเพาะได้แก่ bland portal fibrosis, hyperproliferation of interlobular bile ducts within the portal areas with variable shapes and sizes of bile ducts โดยที่เนื้อตับโดยรวมยังปกติอยู่ ไม่มีความผิดปกติของอวัยวะอื่นร่วมด้วย
- CHF/ARPKD เป็น CHF ที่พบร่วมกับ ARPKD
- Caroli disease จะพบ multiple segmental cystic dilatations of the intrahepatic bile ducts
- Caroli syndrome เป็นโรคที่พบ Caroli's disease ร่วมกับ CHF

โดยทั้ง Caroli disease และ Caroli syndrome มักจะพบความผิดปกติของไตร่วมด้วย โดยส่วนใหญ่เป็น ARPKD และ ADPKD

#### การตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาการทางตับ สรุปดังตาราง<sup>(6, 7)</sup>

Physical examination	Investigations
<ul style="list-style-type: none"><li>• Liver: enlarged and firm with a prominent left lobe</li><li>• Portal hypertension: splenomegaly</li><li>• Cholangitis: jaundice</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• CHF (uncomplicated): normal liver function test</li><li>• Portal hypertension: thrombocytopenia, neutropenia</li><li>• Cholangitis: elevated TB/DB, GGT and ALP</li><li>• Renal: BUN/ Cr</li></ul>

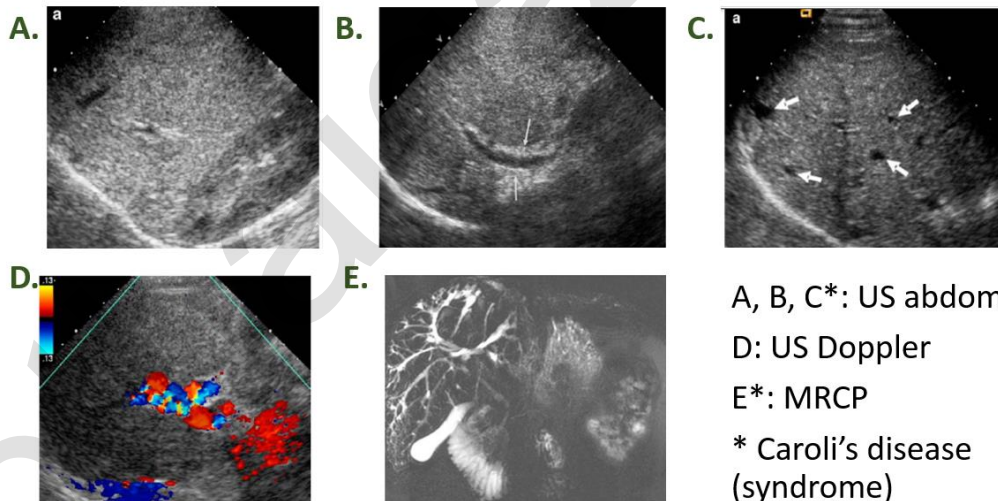
## อาการและอาการแสดงของ CHF ได้แก่ <sup>(5,6,8)</sup>

- Portal hypertensive CHF ซึ่งพบได้บ่อยที่สุด ผู้ป่วยจะมีอาการอาเจียนเป็นเลือดจากเส้นเลือดชดบริเวณหลอดอาหาร (esophageal varices) ม้ามโต (splenomegaly) แล้วทำลายเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด (hypersplenism, leukopenia, and thrombocytopenia) โดยภาวะ portal hypertension นี้เกิดจาก fibrous band ไปกดเบียด portal vein รวมถึงความผิดปกติของ portal vein เองด้วย (anomaly in the branching pattern of the portal vein)
- Cholangitis CHF มักจะมาด้วย น้ำดีคั่งตับ (cholestasis) และติดเชื้อทางเดินน้ำดีซ้ำ ๆ (recurrent cholangitis)
- Mixed type จะพบทั้ง portal hypertension และ cholangitis

## การวินิจฉัยทำได้โดย <sup>(4, 6, 9)</sup>

### 1. Imaging studies

- Hepatobiliary system: ultrasonography (US) / color doppler US, MRI / MRCP



A, B, C\*: US abdomen  
D: US Doppler  
E\*: MRCP  
\* Caroli's disease (syndrome)

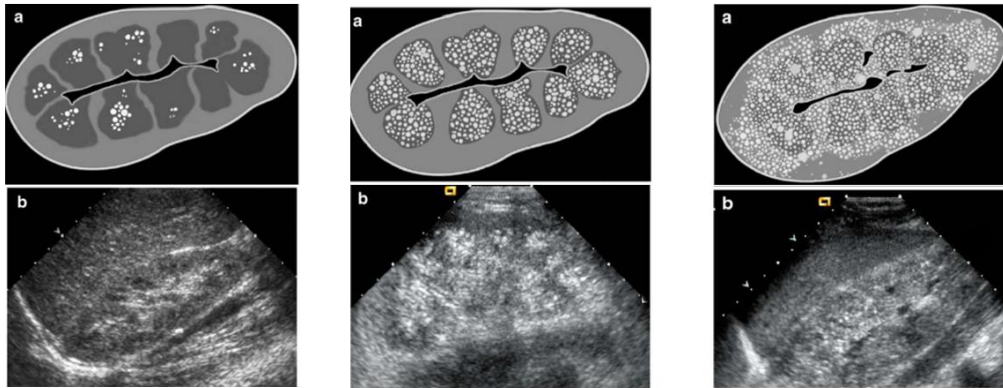
Ultrasonography (US) จะพบลักษณะ (A) coarsened liver parenchymal echotexture, (B) thickened periportal space (fibrosis), and (C) hepatic cyst

US Doppler (D) จะพบลักษณะ เส้นเลือดจำนวนมากที่บริเวณ porta hepatis คล้ายกับ cavernomatous transformation

MRCP (E) พบลักษณะ ท่อน้ำดีในและนอกตับ โป่งพองคล้ายสร้อยไข่มุก



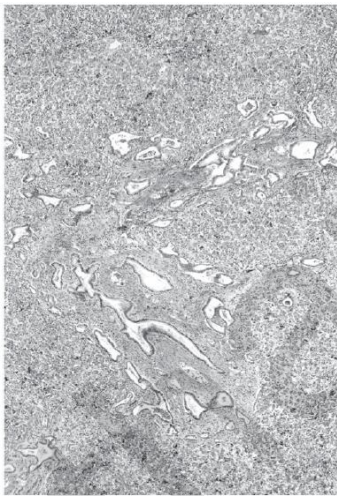
### Kidneys: US/ CT/ MRI



US ไตมีขนาดโตขึ้น พบ cyst ขนาดเล็ก (microcyst) ที่บริเวณ renal medulla จนกระทั่งถึงบริเวณ renal cortex ในกรณีที่ตัวโรคเป็นรุนแรง

### 2. Liver pathology

จะพบลักษณะที่จำเพาะคือ dilated irregularly branching bile ducts, ductal plate malformation, and prominent portal fibrosis โดยเนื้อตับบริเวณรอบ ๆ มีลักษณะปกติ



### 3. Genetic mutation analysis: *PKHD1* gene mutations and polymorphism

## การรักษา แบ่งตามลักษณะอาการ ได้แก่<sup>(8)</sup>

### Portal hypertension

- Medical: non-selective beta blocker (propranolol)
- Endoscopic ligation, sclerotherapy
- Portosystemic shunt

### Cholangitis and sepsis

- Antibiotics and biliary drainage

### Transplantation

- Single organ/ combined transplantation

## ประวัติครอบครัว

(เพิ่มเติม)

พี่สาว 26/6/57 (13 ปี) มีอาการปวดจุกแน่นท้อง ตรวจร่างกายพบตับโต

- Hb 10.8 g/dL, Hct 34.4 %, WBC 9,800/cu mm (N 44, L 40, M 6%), platelets 504,000/cu mm
- BUN/ Cr 23/0.9 mg/dL
- TB/DB 0.8/0.7 mg/dL, AST/ALT 32/16, ALP 253 U/L, albumin/globulin 4.2/4.2 g/dL

US abdomen 26/6/57 (13 ปี)

- Heterogenous echogenicity of liver parenchyma without abnormal focal lesion. IHD and CBD are not dilated. Numerous intraparenchymal hyperechoic foci and multiple cystic lesions in both kidneys.

- 15/9/2557 (15 ปี)

- ARPKD with CKD stage 3, GFR 32 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

- 1/8/60 (16ปี)

- BUN/ Cr 28/2.1 mg/dL, GFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

- US abdomen and KUB

- บิดา (32 ปี): normal liver parenchyma

- มารดา (31 ปี): normal liver parenchyma

## เอกสารอ้างอิง

1. Gilger MA, Whitfield KL. Upper gastrointestinal bleeding. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Meili-vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL, editors. Walker's Pediatric Gastrointestinal disease: Physiology, Diagnosis, Management. 5<sup>th</sup> ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2008 P 1285-90.
2. Shneider BL. Portal hypertension. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. Liver Disease in Children. 4<sup>th</sup> ed. Bell and Bain; 2014 P 68-87.
3. Park E, Lee JM, Ahn YH, Kang HG, Ha, II, Lee JH, et al. Hepatorenal fibrocystic diseases in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 113-9.
4. Turkbey B, Ocak I, Daryanani K, Font-Montgomery E, Lukose L, Bryant J, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis (ARPKD/CHF). *Pediatr Radiol* 2009;39:100-11.
5. Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, Tuchman Gerstein M, Piwnica-Worms K, Choyke P, et al. Characteristics of congenital hepatic fibrosis in a large cohort of patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Gastroenterol* 2013; 144: 112-21.e2.
6. Ronen A, Rosenberg HK and Suchy FJ. Caroli Disease, Caroli Syndrome, and Congenital Hepatic Fibrosis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver Disease in Children*. 4<sup>th</sup> ed. Bell and Bain; 2014. P 331-57.
7. Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's syndrome. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1934-7.
8. Srinath A, Shneider BL. Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 580-7.
9. Ronen A, Jonas MM, Perez- Atayde AR and Suchy FJ. Fibrocystic liver disease. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver Disease in Children*. 4<sup>th</sup> ed. Bell and Bain; 2014. P 710-27.