

แนวทางปฏิบัติในการรักษาโรค Wilson's Disease และตับอักเสบไวรัส ซี ในเด็ก  
(Guidelines in Management of Wilson's Disease and  
Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children)

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐพงษ์ อัครผล  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

เชื่อว่าหลายท่านคงประทับใจกับเนื้อหาทางวิชาการในงานประชุม GI สัญจร ซึ่งจัดโดยสมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับร่วมกับโรงพยาบาลศูนย์อุดรธานี ผมขอสรุปการบรรยายที่กล่าวถึง guidelines ในการดูแลรักษาโรคตับในเด็ก ลงใน website ของสมาคมฯ เพื่อเผยแพร่สำหรับผู้ที่ไม่ได้มีโอกาสได้เข้าประชุม หรืออาจเก็บรายละเอียดบางอย่างไม่ทัน โดยหวังว่าจะมีประโยชน์แก่ผู้อ่านในการดูแลผู้ป่วย

ในรอบ 2 ปีที่ผ่านมา แพทย์ระบบทางเดินอาหารและตับในเด็ก ได้จัดทำ international clinical practice guideline ออกมามากมาย แต่ผมขอนำเสนอ update management ในโรค Wilson's disease และ chronic hepatitis C virus infection ด้วยเหตุผลเพราะ Wilson's disease เป็นโรคที่สามารถรักษาให้หายขาดได้ แม้ผู้ป่วยจะต้องได้รับยาตลอดชีวิต และหากทราบ index case ยังนำไปสู่การวินิจฉัยสมาชิกในครอบครัวที่เป็นโรคแต่ยังไม่แสดงอาการ (presymptomatic case) และให้การรักษาเพื่อป้องกันการเกิดโรคได้

สำหรับ chronic HCV infection เป็นโรคที่แพทย์ทั่วไป และกุมารแพทย์ควรรู้จัก และตระหนักถึงความสำคัญในการเป็นปัจจัยเสี่ยงของ cirrhosis และ hepatocellular carcinoma (HCC) และควรส่งต่อผู้ป่วย เพื่อรับการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมต่อไป ซึ่งการรักษา chronic HCV infection ในปัจจุบันได้เปลี่ยนแปลงไปจากอดีต เมื่อมีการพัฒนายาในกลุ่ม Direct Antiviral Agents (DAAs) ต่าง ๆ จำนวนมาก จนทำให้มีการปรับปรุง guideline การรักษา chronic HCV infection ในเด็กอย่างที่เรียกว่าเปลี่ยน concept เดิมไปเลยก็ว่าได้ เนื้อหาสำคัญ (highlight) ใน guidelines ของแต่ละโรคเป็นดังนี้

### Wilson's disease<sup>1</sup>

ข้อมูลผู้ป่วยเด็ก Wilson's disease ของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ เมื่อ 19 ปีในอดีต พบว่าลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่มาพบแพทย์บ่อยสุดคือ acute liver failure with hepatic encephalopathy

(ร้อยละ 37) รองลงมาเป็น acute on top chronic liver disease (ACLD) (ร้อยละ 31) และพบเป็น compensated chronic liver disease, neuropsychiatric manifestation, abnormal liver function tests ร้อยละ 14, 10 และ 6 ตามลำดับ สมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับและโภชนาวิทยาแห่งทวีปยุโรป (The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition: ESPGHAN) ได้รวบรวมข้อมูลจนถึงปัจจุบัน และตีพิมพ์ position paper เกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วย Wilson's disease เมื่อ ค.ศ. 2018 โดยเน้นให้แพทย์เพิ่มความตระหนักสงสัยโรค Wilson's disease ในผู้ป่วยเด็กอายุมากกว่า 1 ปีทุกราย ที่มีลักษณะทางคลินิกบ่งชี้โรคตับ รวมถึงในผู้ป่วยวัยรุ่นที่ตรวจพบภาวะทางจิตเวช การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ หรือ impaired cognitive function โดยไม่สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุอื่น ๆ [1A]

คำแนะนำใน guidelines ปัจจุบัน ที่ต่างไปจากความรู้เดิมเป็นอย่างมาก คือ การแนะนำให้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยโรค Wilson's disease ในผู้ป่วยที่อายุลดลงที่เพียง 1 ปี ซึ่งถ้านึกย้อนกลับไปในอดีต เมื่อผู้เขียนเป็นนักศึกษาแพทย์ มีคำแนะนำให้ส่งตรวจที่อายุ 5 ปี และ ลดอายุผู้ป่วยมาที่ 3 ปี เมื่อผู้เขียนเป็นอาจารย์แพทย์ใหม่ ๆ นั้นอาจเป็นเพราะเราให้ความสำคัญและพยายามมองหาโรค Wilson's disease มากขึ้น จึงวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยได้เร็วขึ้น การวินิจฉัยโรคแต่เนิ่นๆ ย่อมนำไปสู่การลดความเสี่ยงของอวัยวะถูกทำลายจากการสะสมของทองแดงได้เร็วขึ้นเช่นกัน

ESPGHAN ได้แนะนำการส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคนี้เป็น 3 ขั้นตอน คือ ขั้นตอนแรก เริ่มจากการประเมินทางคลินิก ร่วมกับการส่งตรวจ LFT, PT, INR และส่งตรวจ ceruloplasmin ในเลือด, วัดระดับ 24-h urine Cu, และตรวจตาหา KF ring [1A] ในรายที่ยังไม่ได้รับคำตอบด้วยขั้นตอนที่ 1 อาจพิจารณาส่งตรวจ mutation ของยีน [1A] ที่ควบคุมสมดุลของทองแดงในตับ เป็นขั้นตอนที่ 2 อย่างไรก็ตามอาจตรวจไม่พบความผิดปกติได้ ถ้าผู้ป่วยมียีนที่เป็น mutation ใหม่และไม่เคยพบมาก่อน ในกรณีเช่นนี้ แนะนำให้ส่งตรวจตามขั้นตอนที่ 3 คือ การเจาะชิ้นเนื้อตับและวัดปริมาณทองแดง [1C]

ในบทความนี้ ESPGHAN ได้นำเสนอวิธีการวินิจฉัยและรักษาโรค Wilson's disease โดยอาศัยเกณฑ์การให้คะแนน (clinical scoring) (รูปที่ 1) หากผู้ป่วยมีผลรวมของคะแนนได้มากกว่าหรือเท่ากับ 4 แนะนำให้รักษา presymptomatic Wilson's disease ด้วย Zinc acetate และถ้าผู้ป่วยมีโรคตับที่รุนแรงมากขึ้น เช่น cirrhosis ให้รักษาด้วยยาขับทองแดงจากร่างกาย (chelators) แต่ถ้าโรคตับรุนแรงในระดับ decompensated liver cirrhosis หรือ ตับวายเฉียบพลัน ควรส่งต่อผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่สามารถผ่าตัดปลูกถ่ายตับได้ โดยแพทย์อาจให้การรักษาด้วย chelators ร่วมกับ Zinc acetate ในผู้ป่วยก่อนส่งต่อ

ขนาดยา วิธีการให้ การติดตาม และข้อบ่งชี้ในการเปลี่ยนยา ได้สรุปในรูปที่ 2 จากประสบการณ์ของผู้เขียนพบว่า ผู้ป่วยโรค Wilson's disease บางราย ที่มีคะแนนมากกว่า 11 ซึ่งถือเป็นเกณฑ์ตัดสิน (cut off) ของการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ สามารถรักษาให้ดีขึ้นได้ด้วยยา

ตามที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น ปัจจุบันมีการเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษา chronic HCV infection ไปอย่างมาก หลังจากที่มีการพัฒนายาในกลุ่ม DAAs ซึ่งมักมีชื่อลงท้ายด้วยคำว่า 'vir' โดยทั่วไปยาในกลุ่มนี้จะออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง genetic materials และ โปรตีนที่จำเป็นสำหรับการแบ่งตัวของ virus ด้วยประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ทำให้แนวทางการรักษา chronic HCV infection เปลี่ยนเป็น รักษาผู้ป่วยทุกรายที่พบว่ามี การติดเชื้อ แม้ liver enzymes ยังคงปกติ เพื่อป้องกันการเกิด cirrhosis และ HCC การใช้ยา กลุ่ม DAAs อาจทำให้การใช้ PEG-IFN ลดลงอย่างมาก อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดในการรักษาด้วย DAAs ในเด็ก คือการศึกษาถึงความปลอดภัยและขนาดของยายังมีจำกัดมาก ดังนั้นปัจจุบันแนะนำให้ใช้ยา กลุ่มนี้ได้อย่างปลอดภัยในเด็กที่อายุมากกว่า 12 ปี และน้ำหนักมากกว่า 35 กิโลกรัม โดยพิจารณาจาก genotype ของเชื้อ HCV เพื่อเลือก combination ขนาดยา และระยะเวลาในการให้ยา ได้อย่างเหมาะสม (รูปที่ 3)

แต่ในกรณีการติดเชื้อในเด็กที่อายุน้อยกว่า 12 ปี แนะนำให้กุมารแพทย์ทั่วไปส่งต่อผู้ป่วยแก่ผู้เชี่ยวชาญ เพื่อพิจารณารักษาด้วยยา PEG-IFN ร่วมกับ ribavirin โดยขึ้นกับ genotype ของเชื้อ ความรุนแรงของโรคตับ ความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงของยา การมีโรคประจำตัวร่วมด้วยที่อาจเป็นข้อห้ามในการใช้ยา รวมถึงโอกาสในการตอบสนองต่อการรักษา เหตุผลที่ไม่แนะนำให้รักษาด้วยยา PEG-IFN ร่วมกับ ribavirin ในผู้ป่วยเด็กที่อายุน้อยกว่า 12 ปี ทุกราย เพราะพิจารณาจากเหตุผลที่ผู้ป่วยยังอายุน้อย ซึ่งตามธรรมชาติของการดำเนินโรค การเกิด cirrhosis และ HCC จาก inflammation/fibrosis ในเนื้อตับ ต้องใช้เวลานาน และคำนึงถึงผลข้างเคียงจากยา PEG-IFN ร่วมกับ ribavirin อย่างไรก็ตาม ในกรณีจำเป็นมาก อาจพิจารณาใช้ DAAs regimen ในลักษณะ off-labeled (รูปที่ 4)

สรุปโดย

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธีรพงษ์ อัครผล  
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

#### เอกสารอ้างอิง

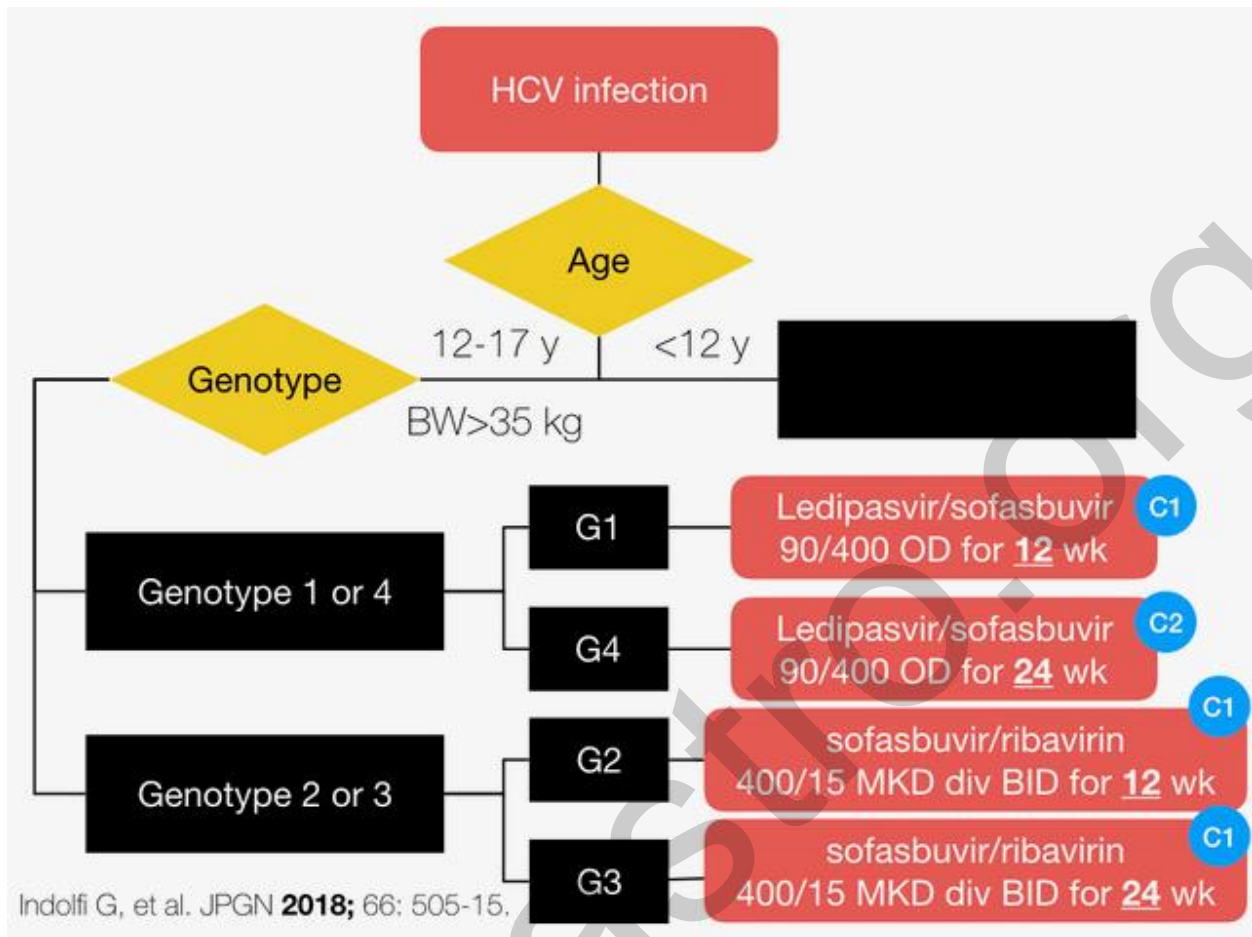
1. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's disease in children: a position paper by the hepatology committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 66: 334-44.
2. Indolfi G, Hierro L, Deszsofi A, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the hepatology committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 66: 505-15.

	-1	0	1	2	4
KF ring		Absent		Present	
Neuropsychiatric symptoms suggestive of WD or typical MRI brain		Absent		Present	
Coombs negative hemolytic anemia + high serum Cu		Absent	Present		
24-h urine copper (in absence of acute hepatitis)		Normal (<40 µg)	1-2 X ULN (40-100)	>2 X ULN (>100) or normal but >5 X ULN 1 day after challenge w/ 2x0.5 g penicillamine	
Liver copper quantitative	Normal		<5 X ULN (<250 µg/g)	>5 X ULN (>250 µg/g)	
Rhodanine positive hepaticytes		Absence	Present		
Ceruloplasmin (mg/dL)		>20	10-20	<10	
Mutation detected		None	1		2

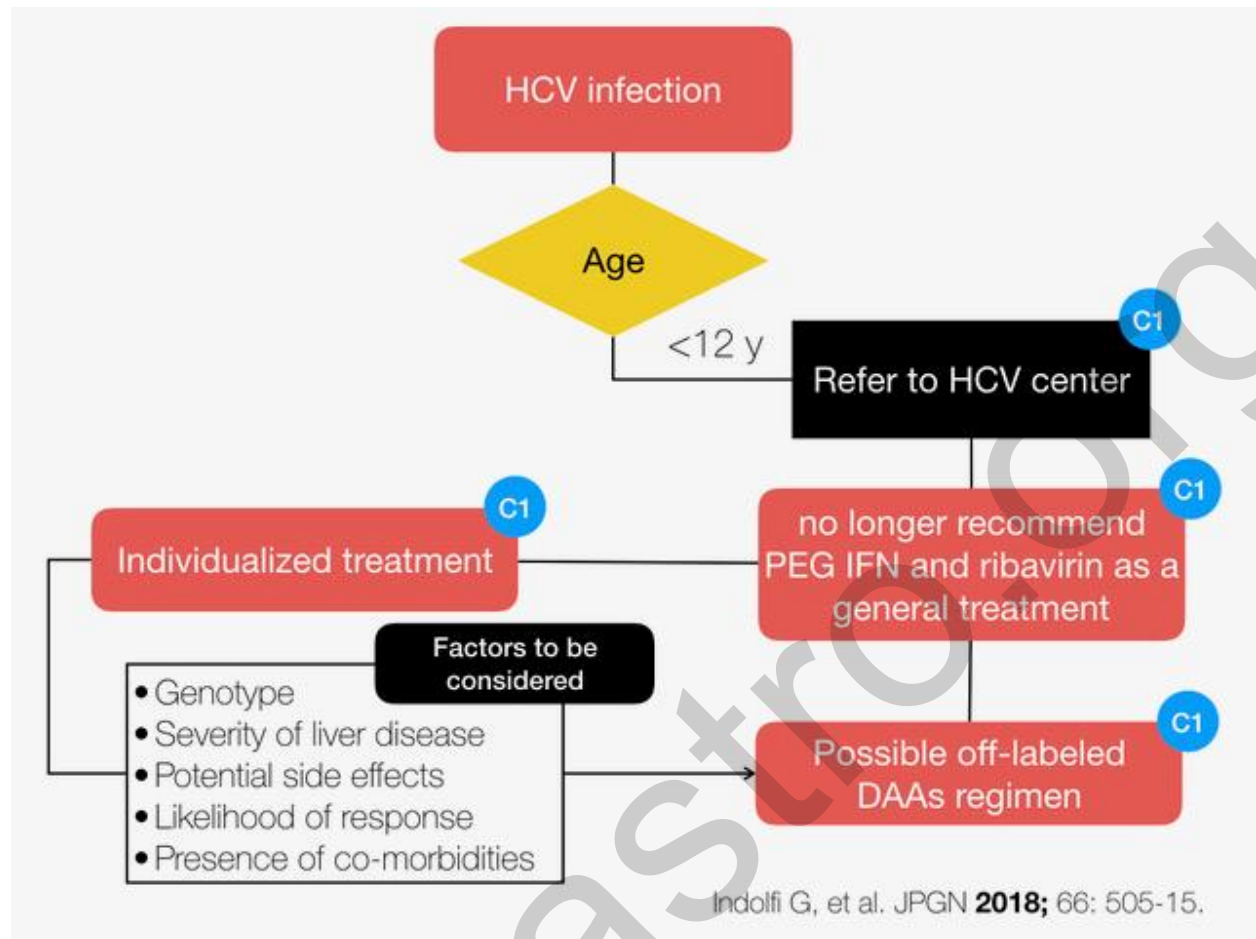
รูปที่ 1 การวินิจฉัยโรค Wilson's disease โดยเกณฑ์การให้คะแนน

	<b>Zn salts (acetate/sulphate)</b>	<b>D-penicillamine</b>	<b>Trientine</b>
Dosage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;16 y and BW&gt;50 kg: 150 mg elemental zn/day div. 3 doses</li> <li>• 6-16 y and BW&lt;50 kg: 75 mg elemental zn/day div. 3 doses</li> <li>• &lt;6 y: 50 mg elemental zn/day div. 2 doses</li> </ul>	Starting 150-300 mg/day gradually increasing once a week up to 20 mg/kg/day in 2-3 div. doses (max 1,000 mg/day)	Starting 20 mg/kg/day (max 1,500 mg) in 2-3 div. doses
Administration	1 h b/f or 2 h a/f meal	1 h b/f or 2 h a/f meal	1 h b/f or 3 h a/f meal
Monitoring	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24-h Urine Cu 30-75 µg on MT Rx</li> <li>• Serum Zn &gt;125 µg/dL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24-h Urine Cu 200-500 µg on MT Rx</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24-h Urine Cu 200-500 µg on MT Rx</li> </ul>
I/C for a drug change	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistent ALT&gt;3X ULN and/or INR&gt;1.5</li> <li>• Poor tolerance: N/V, abdominal pain, gastric ulceration</li> </ul>	Poor tolerance or SE e.g. hypersensitivity, fever, neutropenia, thrombocytopenia, proteinuria, lymphadenopathy	Poor tolerance or SE e.g. allergic reactions, arthralgia, sideroblastic anemia

รูปที่ 2 ยารักษาโรค Wilson's disease



รูปที่ 3 แนวทางการรักษา chronic HCV infection ในผู้ป่วยเด็กอายุมากกว่า 12 ปี



รูปที่ 4 แนวทางการรักษา chronic HCV infection ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี