

Interesting case

Ulcerative colitis and Primary Sclerosing Cholangitis (PSC)

A 6-year-old girl with chronic bloody diarrhea and cholestatic jaundice

รศ.นพ.เสกสิต โอสธากุล

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

เด็กหญิงไทยอายุ 6 ปี

3 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ถ่ายอุจจาระเหลวเป็นน้ำร่วมกับมีมูกเลือด รักษาที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน ได้รับยาปฏิชีวนะ แต่ยังคงถ่ายอุจจาระปนมูกเลือดวันละ 4-5 ครั้ง เป็น ๆ หาย ๆ ผู้ป่วยเบื่ออาหารอย่างมาก และน้ำหนักลด 2 กก.

7 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยปวดข้อเท้า 2 ข้าง ร่วมกับยังถ่ายอุจจาระเป็นมูกเลือดเช่นเดิม แพทย์ที่โรงพยาบาลใกล้บ้านสงสัยสาเหตุจาก vasculitis จึงส่งผู้ป่วยมาโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

ประวัติอื่นๆและครอบครัว: บุตรคนเดียว ปฏิเสธโรคตับและโรคลำไส้อักเสบในครอบครัว

พัฒนาการและผลการเรียนปกติ

ตรวจร่างกาย: BW 16.7 kg, height 116 cm

Normal vital signs, abdomen, anus, and both ankle joints

Initial investigations:

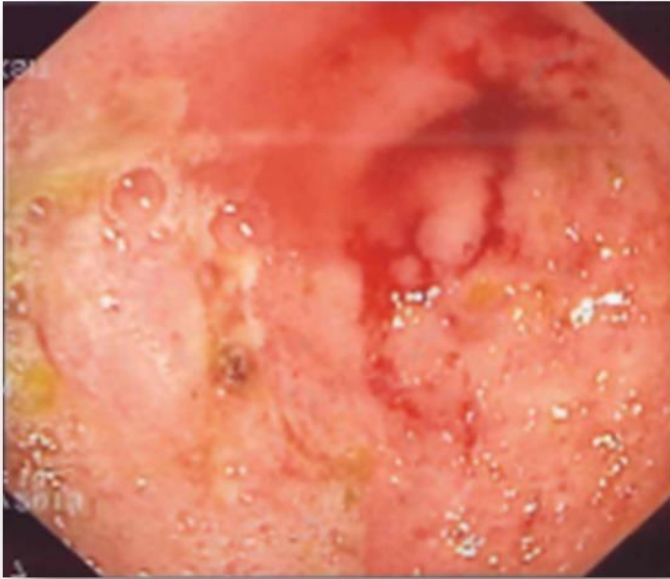
CBC: Hb 9.3 g/dL, WBC 8,720/cu mm (PMN 56, L 34, M 6, E 3%), platelets 692,000/cu mm

Stool exam: mucous bloody stool, numerous WBC and RBC

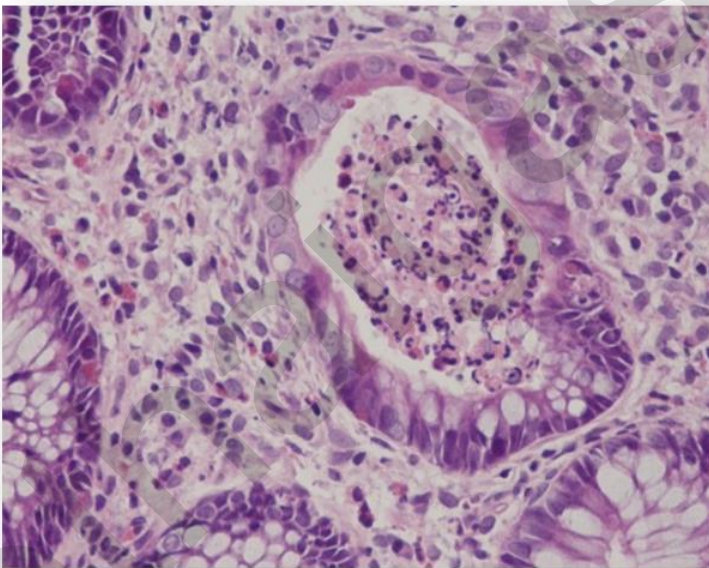
ESR: 93 mm/h

LFT: TB 1, DB 0.5 mg/dL; AST 64, ALT 50, ALP 588 U/L; TP 7.8, albumin 4.3 g/dL

Stool culture: no enteropathogen



รูปที่ 1A การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ (colonoscopy)



รูปที่ 1B Colonic mucosal histology: The colonic mucosa from the rectum up to the caecum showed crypt architectural distortion with plasma cell and lymphocyte infiltration in the lamina propria, and crypt abscesses.

Diagnosis: Ulcerative colitis

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา sulfasalazine 500 มก. วันละ 2 ครั้ง อาการของผู้ป่วยดีขึ้น ถ่ายอุจจาระเป็นก้อนปกติ น้ำหนักเพิ่มขึ้น 2 กก. หลังการรักษา 10 เดือน มารดาสังเกตว่าผู้ป่วยมีอาการดีซ่าน

LFT: TB 2.8, DB 2.2 mg/dL; AST 210, ALT 220, ALP 906 U/L; TP 7.8, albumin 4.3 g/dL,

Problems: 1. Ulcerative colitis

2. Abnormal LFT (cholestasis with elevated liver enzymes)

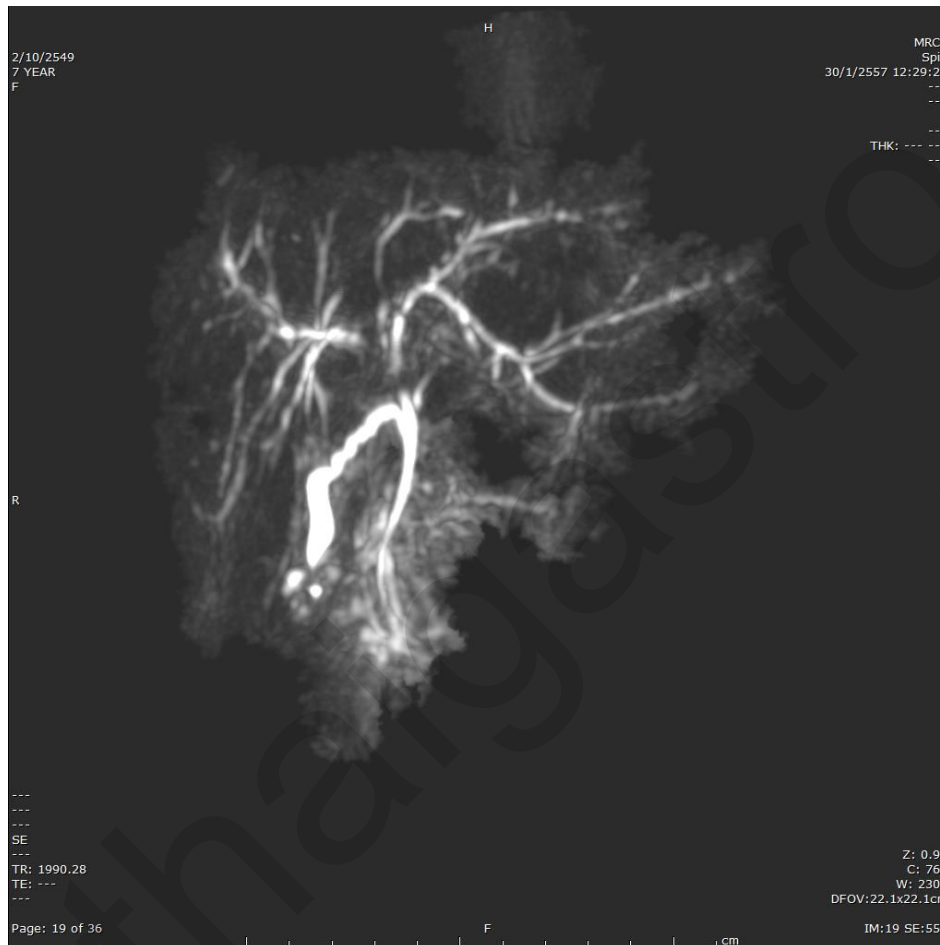
แพทย์ผู้รักษาคิดว่าผู้ป่วยอาจแพ้ยา sulfasalazine ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งในความผิดปกติของผลตรวจการทำงานของตับที่พบในผู้ป่วยโรค inflammatory bowel disease (IBD)¹ (ตารางที่ 1) โดยผู้ป่วย IBD จะมีอาการแพ้ยา sulfasalazine ที่แสดงออกในลักษณะ ไข้ ผื่นตามตัว ตับโต (generalized hypersensitivity) ร้อยละ 0.4 และ cholestasis ร้อยละ 10¹ แต่หลังจากหยุดยาดังกล่าว 2 สัปดาห์ อาการดีซ่านไม่ดีขึ้น ผลตรวจการทำงานของตับ แสดงค่า TB 4.9, DB 3.7 mg/dL, AST 206, ALT 168, ALP 620, GGT (gamma glutamyl transferase) 1,340 U/L; total protein 7.5, albumin 4.3 g/dL

ตารางที่ 1 สาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติของผลตรวจการทำงานของตับที่พบในผู้ป่วยโรค inflammatory bowel disease (IBD)

1. Hepatotoxicity of the agents used to treat IBD e.g. sulfasalazine, mesalamine, thiopurines (azathioprine, 6-MP, 6-TG), TNF-alpha antagonists, methotrexate, antibiotics
2. IBD associated with primary sclerosing cholangitis (PSC), autoimmune hepatitis (AIH)
3. Reactivation of viral hepatitis due to immunosuppression
4. Liver diseases associated with IBD therapy e.g. hepatosplenic T-cell lymphoma, hepatocellular carcinoma

ดังนั้นจึงดำเนินการส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุ ได้แก่

1. การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ: anti-HAV Ig M - ผลลบ, HBs Ag - ผลลบ, anti-HBs - ผลบวก และ anti-HCV - ผลลบ
2. Antinuclear antibody: 1: 80
3. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) showed hepatic nodular surface, multiple segmental stricture involving both sides of the intrahepatic bile ducts. The cystic duct and common bile duct were normal. (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 การตรวจ MRI ของตับและท่อน้ำดีในผู้ป่วย

4. Liver biopsy: Mild portal inflammation with lymphocytes and plasma cells, focal piecemeal necrosis.

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยโรคร่วมคือ primary sclerosing cholangitis (PSC) และ autoimmune hepatitis (AIH) จากการพบรูปร่างท่อน้ำดีมีความผิดปกติด้วยการตรวจ MRCP ร่วมกับผลตรวจพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อตับ ซึ่งเข้าได้กับโรค AIH

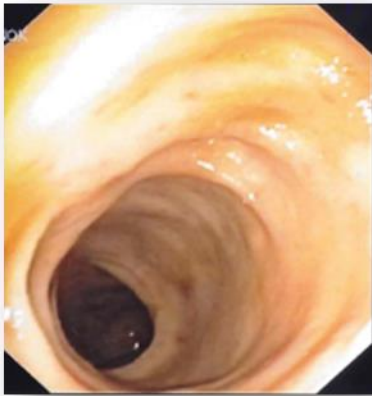
Final diagnosis: Ulcerative colitis associated with primary sclerosing cholangitis / autoimmune hepatitis overlap syndrome

การดำเนินโรคของผู้ป่วย

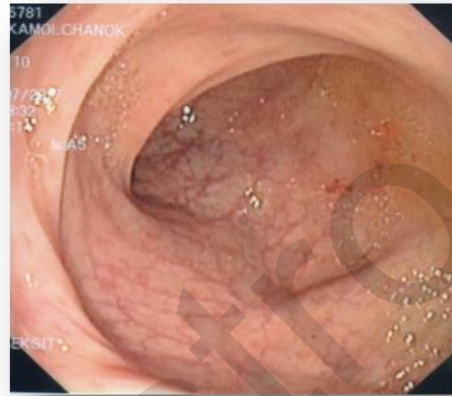
ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา prednisolone 40 มก./วัน ร่วมกับ azathioprine ขนาด 2 มก./กก./วัน และ ursodeoxycholic acid (UDCA) ขนาด 15มก./กก./วัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ เพื่อลดการอักเสบในตับ แต่ไม่ดีขึ้น ผลตรวจการทำงานของตับแสดงค่า TB 1.7, DB 1.3 mg/dL; ALT 331, AST 128 U/L; TP 6.8, albumin 4.2 g/dL จึงเปลี่ยนเป็นยา mycophenolate mofetil (MMF) ขนาด 40 มก./กก./วัน ร่วมกับ UDCA ตลอดการรักษา 1 ปี ระดับ bilirubin ในเลือดของผู้ป่วยลดลงเป็นปกติ แต่ระดับ ALT ยังคงสูงระหว่าง 2-5 เท่าของค่าปกติ จึงพิจารณาหยุดยา MMF และเปลี่ยนเป็นการรักษาด้วยยา vancomycin กินในขนาด 500 มก. วันละ 3 ครั้ง พบว่า ผลตรวจการทำงานของตับดีขึ้น โดยระดับ ALT ในเลือดของผู้ป่วยอยู่ที่ระดับไม่เกิน 1.5 เท่าของค่าปกติ ระดับ total bilirubin และ albumin ในเลือดปกติ ผู้ป่วยเคยขาดยา vancomycin 1 เดือน พบว่า ALT และ AST ในเลือดเพิ่มขึ้นเป็น 134 และ 187 U/L ตามลำดับ แต่หลังจากให้ยา vancomycin แก่ผู้ป่วย ผลตรวจการทำงานของตับดีขึ้น ในขณะที่เขียนบทความนี้ ยังคงรักษาผู้ป่วยด้วยยา vancomycin ร่วมกับ UDCA เป็นเวลา 2 ปี 6 เดือน ผลตรวจการทำงานของตับแสดงค่า TB 1.5, DB 0.7 mg/dL; AST 77, ALT 52 U/L; TP 7.3, albumin 3.9 g/dL

ผู้ป่วยเริ่มมีภาวะ portal hypertension โดยตรวจร่างกายพบม้ามโตขนาด 1 ซม. ได้ฉายาโครงข่ายที่เวลา 1 ปี และโตขึ้นเป็น 5 ซม. ที่เวลา 4.5 ปี หลังการวินิจฉัยโรคร่วม PSC และ AIH ซึ่งยืนยันภาวะดังกล่าว โดยส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบน (esophagogastroduodenoscopy) พบหลอดเลือดขนาดใหญ่ว่าที่หลอดเลือดอาหารส่วนปลาย ผู้ป่วยได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อตับ เพื่อติดตามการดำเนินโรคพบพยาธิสภาพตับแข็ง (cirrhosis), ductular proliferation, mild portal inflammation with lymphocyte infiltration

สำหรับการดำเนินโรค UC ของผู้ป่วย อยู่ในระยะโรคสงบโดยตลอดระหว่างการรักษาด้วยยา sulfasalazine นาน 10 เดือน และหลังหยุดยา โดยผลการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ (colonoscopy) 2 ครั้ง เพื่อติดตามการดำเนินโรค ที่เวลา 2 ปีและ 4 ปีหลังวินิจฉัยโรค UC พบว่าเยื่อบุลำไส้ใหญ่รวมทั้งผลตรวจทางพยาธิวิทยาของชั้นเนื้อเยื่อบุลำไส้ใหญ่ตั้งแต่กระพุ้งลำไส้ใหญ่ (caecum) จนถึงไส้ตรง (rectum) ปกติทั้ง 2 ครั้ง (รูปที่ 4)



4A



4B

รูปที่ 4 การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ภายหลังการรักษาโรค ulcerative colitis ภายหลังรักษา 2 ปี (A) และ 4 ปี (B)

โรค Primary Sclerosing Cholangitis (PSC)

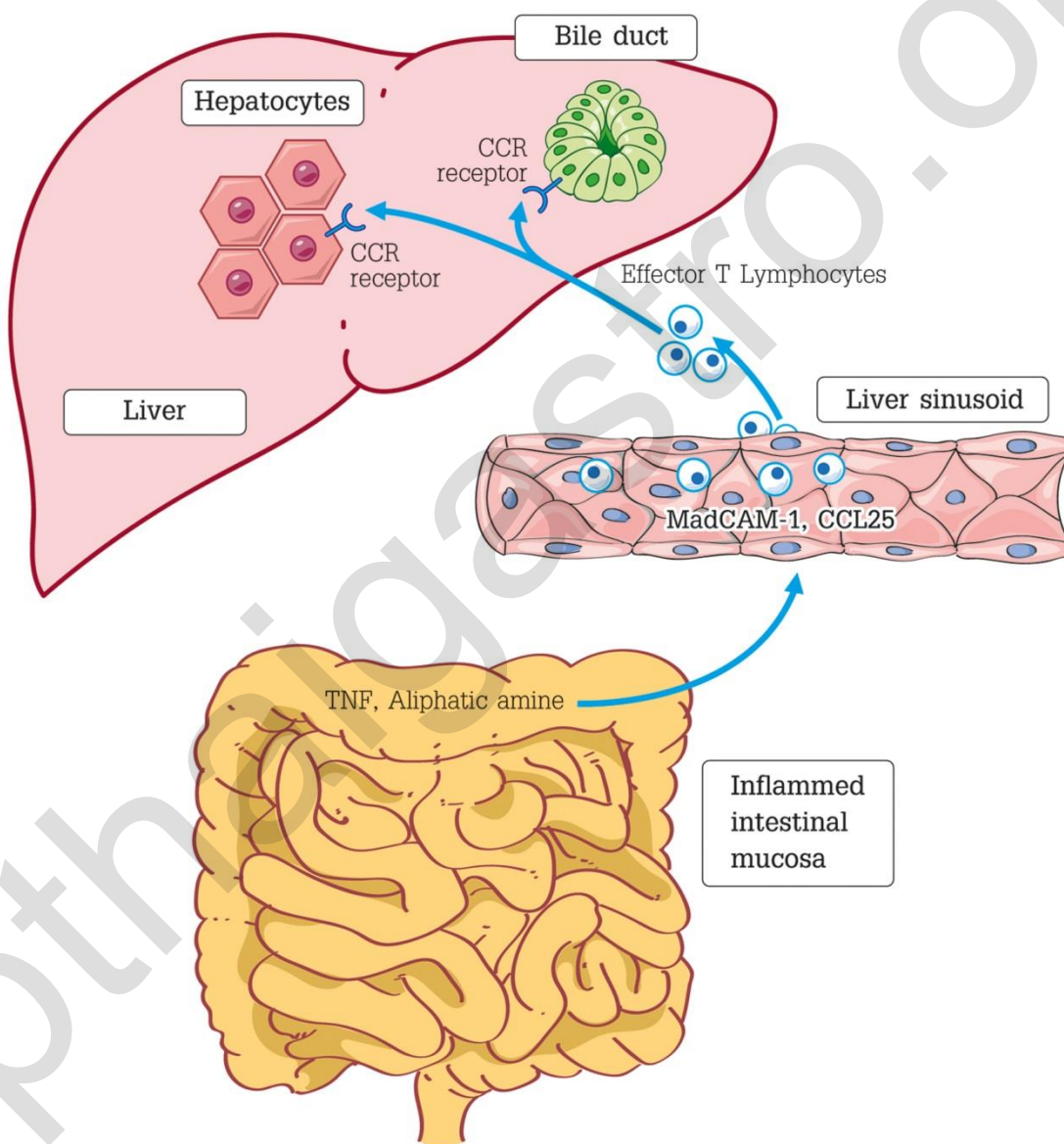
โรค PSC คือ โรคตับที่เกิดจากการอักเสบที่ท่อน้ำดี (sclerosing cholangitis) โดยไม่ทราบสาเหตุ และทำให้เกิดพังผืด (fibrosis) รัศมีท่อน้ำดีตีบเป็นช่วงๆ จนท่อน้ำดีมีลักษณะคล้ายสร้อยลูกประคำ (bead-liked)² ภาวะ sclerosing cholangitis อาจเกิดจากสาเหตุต่างๆ (secondary sclerosing cholangitis) เช่น ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง Langerhans cell histiocytosis (LCH), psoriasis, cystic fibrosis, reticulum cell sarcoma โรค PSC พบน้อยในเด็กและมีอุบัติการณ์ 0.2-0.23 ต่อประชากรเด็ก 100,000 ราย^{3,4}

กลไกการเกิดโรค

โรค PSC ไม่เหมือนโรคในกลุ่ม autoimmune ทั่วไป เพราะพบบ่อยในเพศชาย ตรวจไม่พบ autoantibody ก่อโรค และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทาน จนถึงปัจจุบันยังไม่สามารถอธิบายกลไกการเกิดโรค PSC ได้ เชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติในการตอบสนองของภูมิต้านทานของร่างกาย ต่อสิ่งกระตุ้นจากภายนอกโดยมีพันธุกรรมเป็นปัจจัยเสริม พบว่า haplotype ใน HLA class II เช่น DRB1*0301-DRB*0101-DQA1*0501-DQB1*0201 เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรค ในขณะที่ haplotype DRB1*0401-DRB4*0103-DQA1*03-DQB1*0302 เป็นปัจจัยลดความเสี่ยง⁵ นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติของยีนในผู้ป่วยโรค PSC ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการควบคุมปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน⁶ มีข้อสังเกตว่าโรค PSC มีความสัมพันธ์กับโรค inflammatory bowel disease (IBD)⁷ จึงมีคำอธิบายกลไกการเกิดโรค PSC ที่เกี่ยวข้องกับแบคทีเรียบนเยื่อบุลำไส้ร่วมกับปฏิกิริยาตอบสนองของร่างกายต่อการอักเสบ ดังนี้⁸

1. ผู้ป่วยโรค PSC บางรายสร้าง autoantibody ต่อ antigen ของเซลล์ท่อน้ำดี (cholangiocyte)⁹ ซึ่งเป็น antigen ที่พบร่วมกับ β -tubulin isotype 5 และ protein FTsZ ของแบคทีเรียบนเยื่อบุลำไส้¹⁰
2. เกิดจากเซลล์ท่อน้ำดีสัมผัสกับ lipopolysaccharide และ lipoteichoic acid ของแบคทีเรียบนเยื่อบุลำไส้ โดยผ่านทางหลอดเลือดดำ portal โดย lipopolysaccharide จะทำอันตรายต่อ tight junction ของเซลล์ท่อน้ำดีจนกรดน้ำดี (bile acid) สามารถซึมผ่าน tight junction และทำลายเซลล์ท่อน้ำดี^{11,12} นอกจากนี้เชื่อว่าผู้ป่วยโรค PSC มีความผิดปกติในกลไกควบคุมการอักเสบที่เกิดจาก lipopolysaccharide สัมผัสเซลล์ท่อน้ำดี เพราะพบปริมาณของ IL-8, interferon gamma และ TNF- α เพิ่มมากกว่าปกติ¹³
3. การเกาะของ effector T-lymphocyte กับผนังหลอดเลือด sinusoid ในตับโดยอาศัย MadCAM-1 (mucosal addressin cell-adhesion molecule-1) และ chemokine CCL 25¹⁴ ในภาวะปกติจะไม่พบสารทั้งสองชนิดในตับ แต่ผู้ป่วยโรค PSC สามารถสร้างสารสองชนิดนี้ได้ เพราะ TNF- α และ aliphatic amine ซึ่งสร้าง

จากแบคทีเรียบนเยื่อบุลำไส้ จะผ่านจากลำไส้สู่ตับได้มากกว่าปกติจากการอักเสบของเยื่อบุลำไส้ในโรค IBD โปรตีน VAP-1 (vascular adhesion protein-1) ที่เซลล์หลอดเลือด (endothelial) ของ sinusoid จะเปลี่ยนโครงสร้าง aliphatic amine เป็นสารที่กระตุ้นการสร้าง MadCAM-1 และ CCL 25 จากเซลล์หลอดเลือด sinusoid เมื่อ effector T-lymphocyte เกาะผนังหลอดเลือด sinusoid จะเคลื่อนผ่านผนังหลอดเลือดไปสู่เซลล์ตับ และเซลล์ท่อน้ำดีโดยอาศัย CCR receptor ของ effector T-lymphocyte และทำให้ท่อน้ำดีเกิดการอักเสบตามมา (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 กลไกการเกิดโรค PSC ที่เกี่ยวข้องกับโรค IBD

ลักษณะทางคลินิก

จากรายงานผู้ป่วยเด็กโรค PSC 120 ราย¹⁵ พบว่าเกิดโรคในเพศชาย (ร้อยละ 60) บ่อยกว่าเพศหญิง อายุเฉลี่ยเมื่อวินิจฉัยโรคประมาณ 14 ปี โดยพบในกลุ่มอายุ 12-18 ปี บ่อยที่สุดร้อยละ 52 และร้อยละ 3 พบในเด็กอายุน้อยกว่า 3 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 64 ไม่มีอาการ แต่มาพบแพทย์เพราะตรวจเลือดพบการทำงานของตับผิดปกติ ร้อยละ 27 มีอาการปวดท้องหรืออาการคัน ร้อยละ 6 มีอาการดีซ่านจากภาวะน้ำดีคั่ง และร้อยละ 3 ตรวจร่างกายพบตับโต ในการตรวจการทำงานของตับ ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยของ GGT 221, ALT 125 U/L และ total bilirubin 0.4 mg/dL ผู้ป่วยร้อยละ 41 พบพยาธิสภาพพังผืดในตับ และร้อยละ 10 พบตับแข็งตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยโรค พบโรค autoimmune hepatitis (AIH) ร่วมร้อยละ 26 (ผู้ป่วย PSC กลุ่มนี้อาจมีชื่อเรียกเฉพาะว่า autoimmune sclerosing cholangitis⁵) และพบโรค IBD ร่วมร้อยละ 81 ซึ่งส่วนใหญ่ร้อยละ 70 เป็น ulcerative colitis ความสัมพันธ์ระหว่างโรค PSC และ IBD มี 2 ลักษณะ กล่าวคือผู้ป่วยร้อยละ 41 เป็นโรค IBD ก่อนเกิดโรค PSC และร้อยละ 59 ผู้ป่วยเป็นโรค PSC ก่อนเกิด IBD¹⁵ การศึกษาหนึ่งพบว่าผู้ป่วยเด็กโรค IBD ร้อยละ 1.6 จะเกิดโรค PSC หรือ AIH หรือ โรคร่วม PSC และ AIH ตามมาภายใน 1 ปีหลังวินิจฉัยโรค IBD¹⁶

การวินิจฉัยโรค

โรค PSC วินิจฉัยโดยการตรวจ cholangiography ซึ่งจะพบท่อน้ำดีมีรอยตีบสลับกับท่อน้ำดีปกติเป็นช่วงๆ ต่อเนื่องคล้ายสร้อยลูกประคำ (bead-liked) โดยไม่เกิดจากสาเหตุใด ๆ² การตรวจ cholangiography อาจใช้วิธี MRCP หรือการตรวจด้วยวิธี ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography) โดยทั่วไปจะเลือก MRCP เป็นการส่งตรวจอันดับแรก เพราะเป็นการตรวจที่ไม่รุกราน (invasive) แต่จะใช้วิธี ERCP เมื่อต้องการวินิจฉัยพร้อมกับรักษาท่อน้ำดีตีบ โดยการใส่สายถ่าง (stent) หรือขยายรอยตีบโดยลูกโป่ง (balloon dilatation) การวินิจฉัยโรค PSC ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound) ไม่แม่นยำเพราะสามารถตรวจพบความผิดปกติของท่อน้ำดีได้เพียงร้อยละ 50¹⁵ โดยทั่วไปการเจาะชิ้นเนื้อตับส่งตรวจทางพยาธิวิทยา ไม่มีความจำเป็นในการวินิจฉัย ยกเว้นกรณีสงสัย small duct PSC ซึ่งมีการอักเสบและพังผืดเกิดที่ท่อน้ำดีขนาดเล็ก จึงไม่พบความผิดปกติจากการตรวจ cholangiography ในผู้ป่วยเด็กโรค PSC พบ small duct PSC ร้อยละ 13-24^{15,17} อาจตรวจพบ antinuclear antibody ร้อยละ 29 และ smooth muscle antibody ร้อยละ 46¹⁵

การรักษา

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาโรค PSC ที่ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ ที่ผ่านมามีการใช้ยารักษาได้แก่ ursodeoxycholic acid (UDCA) ยากรดภูมิต้านทาน ยาปฏิชีวนะและยา anti-TNF ยา UDCA เป็นยาที่ถูกนำมาใช้มากที่สุด พบว่าการใช้ยา UDCA รักษาโรค PSC ในผู้ใหญ่ช่วยให้ผลตรวจการทำงานของตับ รวมทั้งพยาธิสภาพของตับดีขึ้น แต่ไม่เปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคของผู้ป่วย เพราะไม่ลดอัตราการตายและการปลูกถ่ายตับ รวมทั้งไม่ช่วยป้องกันการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี ที่สำคัญคือ การใช้ยา UDCA ในขนาดสูง 28-30 มก./กก./วัน กลับเพิ่มอัตราการเสียชีวิตและการปลูกถ่ายตับ¹⁸ การใช้ยา UDCA รักษาโรค PSC ในเด็กมีข้อมูลน้อยมากและไม่มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) การศึกษาโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยเด็กโรค PSC 9 ราย พบว่ายา UDCA ช่วยทำให้ alkaline phosphatase, transaminase และ GGT ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญ¹⁹ ปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปได้ว่ายา UDCA มีบทบาทในการรักษาโรค PSC ในเด็กมากนักน้อยเพียงใด

การใช้ยา prednisolone และ azathioprine อาจมีประโยชน์เฉพาะผู้ป่วย PSC ที่มีโรค AIH ร่วมด้วย แต่ยาทั้งสองรวมทั้ง methotrexate, tacrolimus, cyclosporine, anti-TNF ไม่ได้ผลในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรค PSC อย่างเดียว⁵ การใช้ยาปฏิชีวนะรักษาผู้ป่วย PSC มีจุดประสงค์เพื่อกำจัดแบคทีเรียในลำไส้ เพื่อลดการสัมผัสของแบคทีเรียกับเซลล์ท่อน้ำดีที่อาจมีส่วนในการเกิดโรค²⁰ ดังนั้นการใช้ยาปฏิชีวนะจึงอาจเหมาะกับผู้ป่วยโรค PSC ที่มีโรค IBD ร่วมด้วย การศึกษาการใช้ยา vancomycin กินในขนาด 50 มก./กก./วัน (ไม่เกิน 1,500 มก./วัน) ในผู้ป่วยเด็ก PSC ที่มีโรค IBD ร่วม พบว่า vancomycin สามารถลดระดับ transaminase และ GGT ของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรักษา นอกจากนี้พบว่ายา vancomycin มีฤทธิ์เพิ่มปริมาณ regulatory T-lymphocyte ซึ่งอาจช่วยลดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย^{21,22} ปัจจุบันมียาชนิดใหม่ใช้รักษาผู้ป่วยโรค PSC ได้แก่ 24 nor UDCA (homologous C23 UDCA), nuclear receptor ต่อบิลิแอด FXR, ยายับยั้ง sodium-dependent bile acid transporter protein และ vedolizumab ซึ่งเป็น monoclonal antibody จับกับ integrin subunit ของ $\alpha 4\beta 7$ บนเม็ดเลือดขาว effector T-lymphocyte ซึ่งใช้เกาะกับ MadCAM-1 ของเซลล์หลอดเลือด sinusoid ในตับ ดังนั้น vedolizumab จึงช่วยป้องกันการเกาะของ effector T-lymphocyte กับหลอดเลือด sinusoid ในตับได้²³

ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีขนาดท่อน้ำดีร่วมนอกตับ (common bile duct) ตีบ ขนาดตั้งแต่หรือต่ำกว่า 1.5 มม. หรือท่อน้ำดีที่ตีบมากขึ้นร่วมกับผู้ป่วยมีอาการเฉื่อย เป็นข้อบ่งชี้ในการทำ ERCP เพื่อรักษาโดยใส่สายถ่าง

(stent) หรือขยายด้วยลูกโป่ง (balloon dilatation)² ปัจจุบันไม่มีการกำหนดข้อบ่งชี้ในการใช้ ERCP รักษาท่อน้ำดีตีบในผู้ป่วยเด็ก PSC อย่างชัดเจน ผู้ป่วยโรคตับวายระยะสุดท้ายหรือมีภาวะแทรกซ้อนโรคมะเร็งท่อน้ำดีเป็นข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายตับ

การดำเนินโรค

เมื่อติดตามผู้ป่วยเด็กโรค PSC จำนวน 781 รายในระยะยาวโดยเฉลี่ย 12 ปี¹⁷ พบภาวะแทรกซ้อนคือภาวะ portal hypertension สูงร้อยละ 38 ผู้ป่วยร้อยละ 14 ต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับภายในระยะเวลาติดตามนานเฉลี่ย 4 ปี เมื่อติดตามที่เวลา 5 และ 10 ปี ผู้ป่วยมีชีวิตโดยไม่ต้องปลูกถ่ายตับร้อยละ 88 และ 70 ตามลำดับ พบโรคมะเร็งท่อน้ำดีร้อยละ 1 และมีอัตราตายร้อยละ 1.4 โดยครึ่งหนึ่งเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนภายหลังปลูกถ่ายตับ พบว่าอายุ เพศและการพบโรค AIH ร่วมไม่มีผลต่อการพยากรณ์โรค แต่ผู้ป่วยโรค PSC ที่มีท่อน้ำดีในลักษณะ small duct PSC และมีโรค IBD ร่วมจะมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่า¹⁷

เอกสารอ้างอิง

1. Khokkar OS, Lewis JH. Heatotoxicity of agents used in the management of inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2010; 28:508-18.
2. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660-78.
3. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, Urbanski SJ, Lee SS. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1042-9
4. Deneau M, Jensen MK, Holmen J, Williams MS, Book Ls, Guthery SL. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology* 2013; 58: 1392-400.
5. Gidwaney NG, Pawa S, Das KM. Pathogenesis and clinical spectrum of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2459-69.
6. Eksteen B. The gut-liver axis in primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 1-14.
7. Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 31-41.
8. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013; 145: 521-36.
9. Xu B, Broome U, Ericzon BG, Sumitran-Holgersson S. High frequency of autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis that bind biliary epithelial cells and induce expression of CD4 and production of interleukin 6. *Gut* 2002; 51: 120-7.
10. Terjung B, Sohne J, Lechtenberg B, et al. p-ANCAs in autoimmune liver disorders recognize human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. *Gut* 2010; 59: 808-16.
11. Sheth P, Delos Santos N, Seth N, LaRusso NF, Rao RK. Lipopolysaccharide disrupts tight junctions in cholangiocyte monolayers by a c-Src-, TLR4-, and LBP-dependent mechanism. *Am J Physiol Gastroenterol Liver Physiol* 2007; 293: G308-18.

12. Fickert P, Fuchsbichler A, Wagner M, et al. Regurgitation of bile acids from leaky bile ducts causes sclerosing cholangitis in Mdr 2 (Abcb 4) knockout mice. *Gastroenterology* 2004; 127: 261-74.
13. Mueller T, Beutler C, Pico AH, et al. Enhanced innate immune responsiveness and intolerance to intestinal endotoxins in human biliary epithelial cells contributes to chronic cholangitis. *Liver Int* 2011; 31: 1574-88.
14. Trivedi PJ, Adams DH. Gut-liver immunity. *J Hepatol* 2016; 64: 1187-9.
15. Valentino PL, Wiggins S, Harney S, Raza R, Lee CK, Jonas MM. The natural history of primary sclerosing cholangitis in children: a large single-center longitudinal cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63: 603-9.
16. Goyal A, Hyams JS, Lerer T, et al. Liver enzymes within 3 months of diagnosis of inflammatory bowel disease and likelihood of liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 321-3
17. Deneau MR, El-Matary W, Valentino PL, et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: a multicenter international collaboration. *Hepatology* 2017; 66: 518-27.
18. Nayagam JS, Pereira SP, Devlin J, Harrison PM, Joshi D. Controversies in the management of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2016; 8: 265-72.
19. Gilger MA, Gann ME, Opekun AR, Gleason WA. Efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 136-41.
20. Williamson KD, Chapman RW. New therapeutic strategies for primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2016; 36: 5-14.
21. 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.
22. Abarbanel DN, Seki SM, Davies Y, et al. Immunomodulatory effect of vancomycin on Treg in pediatric inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *J Clin Immunol* 2013; 33: 397-406.

23. Cardile S, Alterio T, Candusso M, et al. Autoimmune liver disease and inflammatory bowel disease in children: current issues and future perspectives. Scand J Gastroenterol 2017; 52: 662-7.

bthaiгаastro.org