



ภาวะน้ำดีคั่งในทารก (Neonatal Cholestasis)

*สุรา เอี่ยมกุลบุตร
ชมชนัท กับเจริญ
วรบุษ จงศรีสวัสดิ์*

บทนำและระดับวิทยา

ภาวะน้ำดีคั่งในทารก (neonatal cholestasis) คือ ภาวะที่มีการสร้างหรือการไหลของน้ำดีผิดปกติ จึงเกิดการคั่งของสารตัวกลางในตับ เช่น บิลิรูบินหรือกรดน้ำดี ส่งผลให้แสดงอาการตัวตาเหลือง หรือตรวจเลือดพบระดับ direct bilirubin สูงกว่าปกติ รายงานความชุกของภาวะน้ำดีคั่งในทารกพบประมาณ 1 ใน 2,500 ของทารกเกิดมีชีพ¹ ภาวะน้ำดีคั่งในทารกเกิดได้จากหลายสาเหตุ โดยสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด คือ โรคท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia, BA) พบร้อยละ 25-45² ส่วนที่พบบ่อยรองลงมา ได้แก่ โรคตับพันธุกรรม (ร้อยละ 25) และโรคตับเมแทบอลิก (ร้อยละ 20)³ ในอดีตภาวะตับอักเสบในทารกโดยไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic neonatal hepatitis, INH) พบบ่อยที่สุด โดยมีรายงานอุบัติการณ์ถึง 1 ใน 4,800 ถึง 1 ใน 9,000 ของทารกเกิดมีชีพ⁴ แต่ปัจจุบันมีความก้าวหน้าในการตรวจทางพันธุศาสตร์ เช่น whole-exome sequencing, next-generation DNA sequencing ทำให้วินิจฉัยโรคได้แม่นยำขึ้น และการวินิจฉัย INH ลดน้อยลง

คำนิยาม^{1,2}

หากทารกยังคงมีภาวะตัวเหลืองเมื่ออายุมากกว่า 2 สัปดาห์ ควรได้รับการตรวจเลือดเพื่อประเมินภาวะน้ำดีคั่งโดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยจากระดับบิลิรูบิน คือ

- ระดับ direct bilirubin (DB) มากกว่า 1 มก./ดล. หาก total bilirubin (TB) น้อยกว่า 5 มก./ดล. หรือ
- ระดับ DB มากกว่าร้อยละ 20 ของ TB หาก TB มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก./ดล.

อย่างไรก็ตามมีผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้วินิจฉัยภาวะน้ำดีคั่งในกรณีที่มีระดับ DB มากกว่า 1 มก./ดล. ทุกราย โดยไม่ขึ้นกับระดับ TB รวมทั้งในทารกอายุน้อยกว่า 5 วัน ที่มีระดับ DB มากกว่า 0.3-0.5 มก./ดล. หรือมีระดับ DB มากกว่าร้อยละ 10 ของ TB

สาเหตุ

สาเหตุของภาวะน้ำดีคั่งในทารกเกิดจากความผิดปกติของทางเดินน้ำดี (biliary tract) เนื้อตับ (hepatocellular) และโรคที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะหลายระบบ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะน้ำดีคั่งในทารก

สาเหตุ	โรค
ความผิดปกติของทางเดินน้ำดี	Biliary atresia, choledochal cyst, cholelithiasis, inspissated bile plug syndrome, non-syndromic paucity of bile duct, Caroli disease, congenital hepatic fibrosis, neonatal sclerosing cholangitis
โรคติดเชื้อ	TORCHs (toxoplasma, rubella, CMV, herpes simplex, syphilis) ไวรัส (HIV, adenovirus, coxsackie, HBV, parvovirus B19) แบคทีเรีย
ชีวพิษ (toxin)	ยา, total parenteral nutrition, endotoxin
โรคต่อมไร้ท่อ	Hypothyroidism, panhypopituitarism
โรคตับพันธุกรรม	Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC), Alagille syndrome, alpha-1-antitrypsin deficiency, Nieman-Pick disease type C, Gaucher disease, peroxisomal disease, mitochondrial disorders, cystic fibrosis
โรคตับเมแทบอลิก	Tyrosinemia type 1, galactosemia, neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD), hereditary fructose intolerance, bile acid synthesis defects, bile acid conjugation defects, glycogen storage disease type IV, fatty acid oxidation defect, urea cycle defects, lipid storage disease
ความผิดปกติของการขนส่งบิลิรูบิน	Rotor syndrome, Dubin-Johnson syndrome
อื่นๆ	ตับอักเสบในทารกโดยไม่ทราบสาเหตุ, shock, neonatal lupus erythematosus, hemophagocytic lymphohistiocytosis, arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome, trisomy 21/13/18

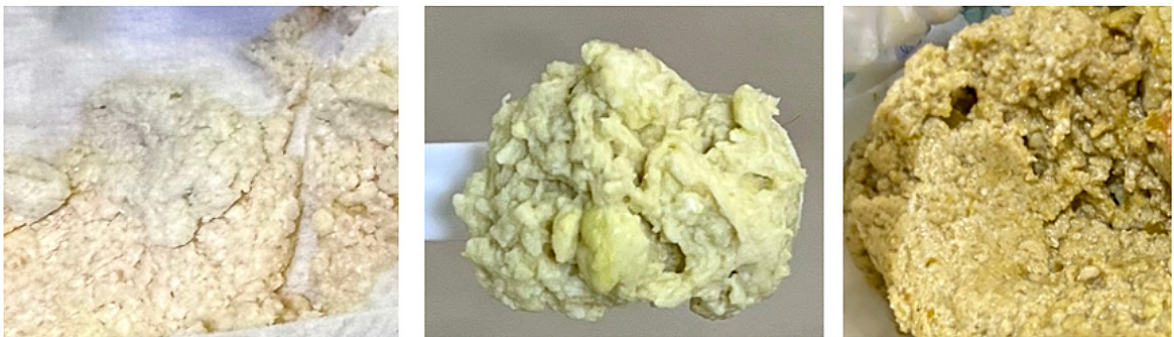
อาการและอาการแสดงของโรคที่ทำให้เกิดภาวะน้ำดีคั่งในทารก

ทารกที่มีตัวเหลืองที่อายุ 2 สัปดาห์ พบได้ประมาณร้อยละ 2.4-15 ของทารกแรกเกิดทั้งหมด^{6,7} ทั้งนี้การสังเกตเห็นได้ด้วยตาเปล่านั้น ทารกต้องมีระดับ total bilirubin เกิน 2.5-3.0 มก./ดล.¹ ซึ่งไม่สามารถแยก indirect หรือ direct hyperbilirubinemia ได้ อย่างไรก็ตามพบว่าผู้เลี้ยงดูอาจไม่สามารถสังเกตได้ว่าทารกนั้นมีตัวเหลือง

ในทารกอายุ 2 สัปดาห์ที่กินนมแม่ ไม่มีปัสสาวะสีเข้มหรืออุจจาระสีซีด ร่วมกับตรวจร่างกายปกติ สามารถสังเกตอาการและนัดติดตามอาการอีก 1 สัปดาห์ หากยังมีภาวะตัวเหลืองอยู่ให้พิจารณาตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม กลไกของ breast milk jaundice ซึ่งเป็นชนิด indirect hyperbilirubinemia ยังไม่ทราบชัดเจน สันนิษฐานว่าอาจเกิดจากเอนไซม์ beta-glucuronidase ในนมแม่เปลี่ยน conjugated bilirubin เป็น unconjugated bilirubin ทารกมี enterohepatic circulation เพิ่มขึ้น และสาร pregnane-3 α , 20 β -diol ในนมแม่ยับยั้งเอนไซม์ uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) ซึ่งใช้ในกระบวนการ conjugation ของบิลิรูบินในเซลล์ตับ⁸

ถึงแม้ว่าทารกแรกเกิดที่มีตัวเหลืองมักเป็นชนิด indirect hyperbilirubinemia แต่ทารกที่ยังมีตัวเหลืองเมื่ออายุมากกว่าหรือเท่ากับ 2 สัปดาห์ ควรได้รับการตรวจค่า total และ direct bilirubin ร่วมกับการพิจารณา “สัญญาณเตือน” จากการซักประวัติและตรวจร่างกาย (ตารางที่ 2 และ 3) โดยเฉพาะในรายที่มีปัสสาวะสีเข้ม อุจจาระสีซีดหรือไม่มีสี (acholic stool) (รูปที่ 1) ซึ่งบ่งบอกถึงภาวะน้ำดีคั่ง

อาการอื่น ๆ ที่อาจพบร่วมด้วยได้ เช่น ไข้ อาเจียน ซึม ชัก ไม่กินนม ค้น หรือเลือดออกผิดปกติ เป็นต้น ซึ่งอาการดังกล่าวอาจเกิดจากการติดเชื้อ โรคตับเมแทบอลิก โรคตับวายเฉียบพลัน หรือโรคต่อมไร้ท่อ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจเพิ่มเติม ส่งปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ และให้การดูแลเบื้องต้นอย่างเหมาะสมให้ทันเวลาที่



รูปที่ 1 ลักษณะอุจจาระซีดในโรคท่อน้ำดีตีบตัน
(ถ่ายภาพโดย พญ.จิตรวี ฉัตรทอง)

ตารางที่ 2 ประวัติที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคในทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่ง

1. ประวัติทารก	
เกิดก่อนกำหนด น้ำหนักตัวแรกเกิดต่ำกว่าเกณฑ์	มีความเสี่ยงต่อ neonatal hepatitis หรือการติดเชื้อแต่กำเนิด
เลือดจางจากเม็ดเลือดแดงแตก	โรคพร่องเอนไซม์ G-6PD, autoimmune hemolytic anemia, hereditary spherocytosis, red cell membrane disorder อื่น ๆ หรือ hydrops fetalis
การติดเชื้อ	การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะหรือกระแสเลือด การติดเชื้อ CMV, HIV, syphilis
การคัดกรองทารกแรกเกิด	Fatty acid oxidation defects [#] , panhypopituitarism, galactosemia, cystic fibrosis
แหล่งของสารอาหารที่ได้รับ	นมแม่ นมผงดัดแปลง สารอาหารทางหลอดเลือดดำ เพื่อหาโรค galactosemia, hereditary fructose intolerance, Intestinal Failure-Associated Liver Disease (IFALD)
การเจริญเติบโตผิดปกติ	โรคทางพันธุกรรมและเมแทบอลิก
อาเจียน	โรคทางเมแทบอลิก
การขับถ่ายอุจจาระ	- ขับถ่ายได้ช้า อาจสัมพันธ์กับโรค cystic fibrosis, panhypopituitarism - ถ่ายเหลว อาจสัมพันธ์กับการติดเชื้อหรือโรคทางเมแทบอลิก
สีอุจจาระ	สีเหลืองอ่อนหรือซีดขาวสัมพันธ์กับการอุดตันของทางเดินน้ำดี
กลิ่นปัสสาวะ	Maple syrup urine disease
เลือดออกผิดปกติ	ขาดวิตามินเคหรือตับวาย
ร้องกวน ซึม	โรคทางเมแทบอลิก, panhypopituitarism, การติดเชื้อ
ได้รับการผ่าตัดในช่องท้อง	โรค necrotizing enterocolitis, intestinal atresia
2. ประวัติก่อนเกิด	
การตรวจ ultrasonography ก่อนเกิด	Choledochal cyst, cholelithiasis, bowel anomalies หรือ syndrome ที่สงสัยต่าง ๆ
มารดามีตัวเหลืองขณะตั้งครรภ์	Heterozygotes for PFIC gene mutations หรือ mitochondrial disorder
มารดามี fatty liver เฉียบพลันขณะตั้งครรภ์	Neonatal long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) deficiency
การติดเชื้อของมารดา	การติดเชื้อ TORCH
3. ประวัติครอบครัว	
การแต่งงานในเครือญาติ (consanguinity)	เพิ่มความเสี่ยงในกลุ่มโรค autosomal recessive
ตัวเหลืองในครอบครัว	Cystic fibrosis, α -1-antitrypsin deficiency, PFIC, Alagille syndrome
มารดาแท้งซ้ำซาก	Gestational alloimmune liver disease
เลือดจางจากการทำลายเม็ดเลือดแดง	Spherocytosis เพิ่มภาวะ conjugated hyperbilirubinemia

CMV, cytomegalovirus; HIV, Human Immunodeficiency Virus; PFIC, progressive familial intrahepatic cholestasis

ปัจจุบันประเทศไทยตรวจคัดกรองเฉพาะ fatty acid oxidation defects

(เรียบเรียงโดย พญ.สุธา เอี่ยมกุลบุตร ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

การซักประวัติ

ควรซักประวัติการตั้งครรภ์และการคลอดของมารดา ประวัติครอบครัว และประวัติของผู้ป่วย เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคต่าง ๆ โดยซักระยะเวลาที่เริ่มมีอาการตัวเหลือง สีอุจจาระและปัสสาวะ อย่างไรก็ตามการสอบถามสีอุจจาระจากผู้เลี้ยงดูอาจผิดพลาดได้ จึงมีการใช้เครื่องมือในการเทียบสีอุจจาระที่ผิดปกติโดยในปี พ.ศ. 2537 Matsui และคณะนำ stool color card เพื่อใช้คัดกรองโรคท่อน้ำดีตีบตันเข้าไปอยู่ในสมุดสุขภาพแม่และเด็ก พบว่ามีความไวในการคัดกรองร้อยละ 76.5 และความจำเพาะร้อยละ 99.9 และช่วยให้ทารกได้รับการทำ Kasai operation เร็วขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ⁹ ทำให้มีการใช้ stool color card ในการคัดกรองเบื้องต้นแพร่หลายมากขึ้น เนื่องจากสะดวกและราคาไม่แพง

ประวัติขณะตั้งครรภ์และคลอดของมารดา เช่น ไข้ ผื่น ต่อม้ำเหลืองโต บ่งบอกการติดเชื้อไวรัส แบคทีเรีย และปรสิตบางชนิดได้ มารดาที่มีประวัติแท้งซ้ำซากบ่งบอกโรค gestational alloimmune liver disease (GALD) ในมารดาที่มีอาการคันหรือการทำงานของตับผิดปกติขณะตั้งครรภ์ บ่งบอกโรค PFIC1 โดยประวัติที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคในทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่งแสดงในตารางที่ 2

การตรวจร่างกาย

ควรตรวจให้ครอบคลุมทุกระบบ เช่น หน้าตาผิดปกติ (dysmorphic features) การเจริญเติบโตช้า เสียงหัวใจ ระบบประสาท ลักษณะอวัยวะเพศ เป็นต้น การตรวจทางหน้าท้อง หากพบตับแข็งและโต โดยเฉพาะ middle หรือ left lobe อาจบ่งบอกถึงโรค BA ซึ่งอาจพบภาวะม้ามโตร่วมด้วยหลังจากผ่านช่วงทารกแรกเกิดไป หากตรวจพบม้ามโตที่อายุน้อยกว่า 2-4 สัปดาห์ อาจบ่งบอกโรค storage หรือ hematologic disorder ต่าง ๆ ได้ ดังแสดงในตารางที่ 3

การวินิจฉัย

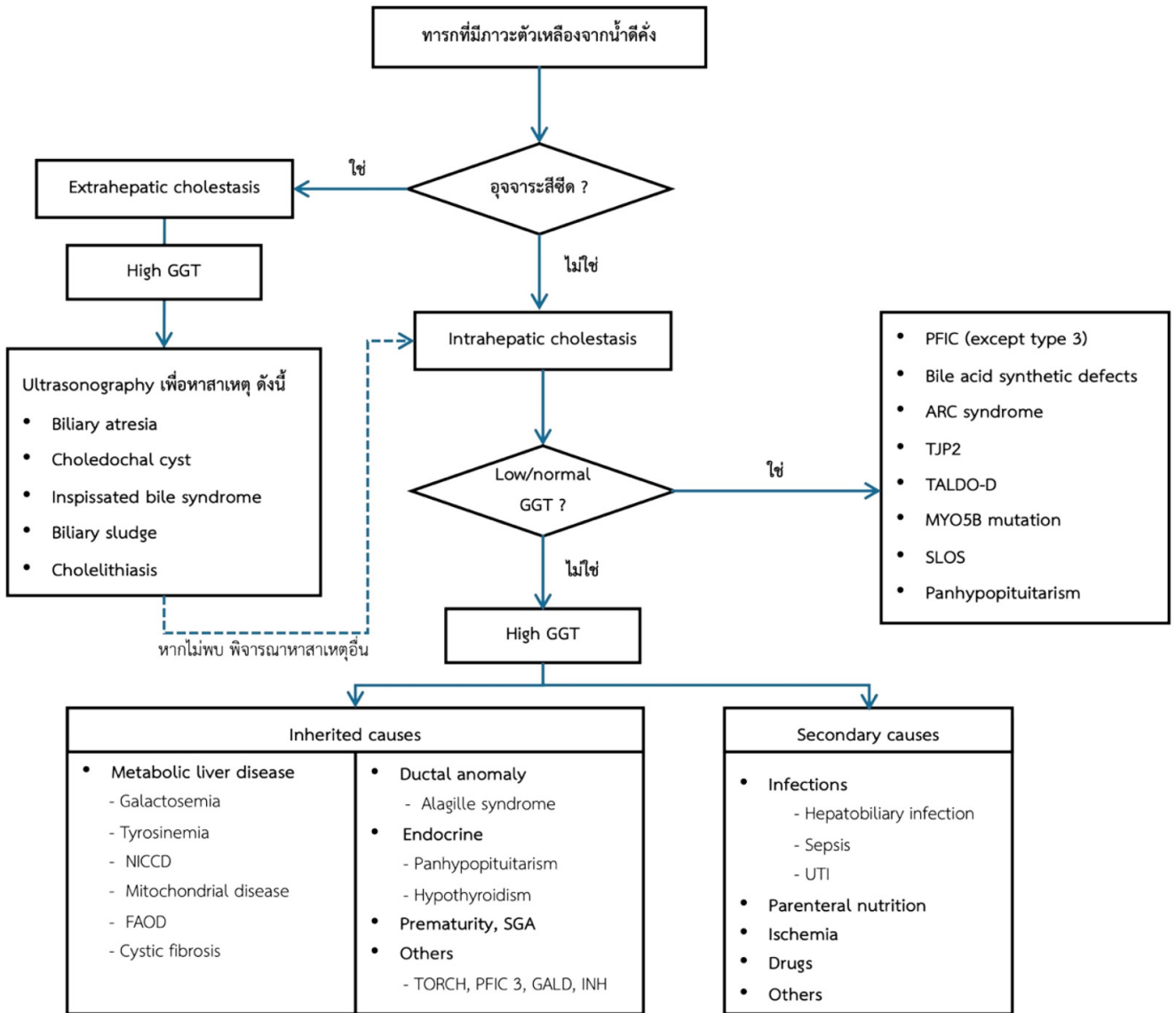
การวินิจฉัยทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่ง อาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกายเป็นหลัก นอกจากนี้ยังต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจทางรังสีวิทยาเพิ่มเติม เช่น การทำอัลตราซาวด์ช่องท้อง เพื่อใช้แยกสาเหตุตัวเหลืองจากสาเหตุนอกตับ (extrahepatic causes) เช่น โรคท่อน้ำดีโป่งพองหรือท่อน้ำดีตีบตันที่ให้การรักษาด้วยการผ่าตัดโดยไม่ต้องส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นเพิ่มเติม โรคท่อน้ำดีตีบตันเป็นโรคที่ต้องวินิจฉัยและรักษาโดยการผ่าตัด hepatopertoenterostomy (Kasai operation) ภายในอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 วัน เนื่องจากมีโอกาสประสบความสำเร็จหลังผ่าตัดสูง¹⁰ หากผ่าตัดที่อายุมากกว่า 60 วัน อาจทำให้ดำเนินโรคสู่ภาวะตับแข็ง และต้องปลูกถ่ายตับในอนาคต ในรายที่ไม่ทราบการวินิจฉัยแน่ชัด อาจต้องพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมทางพยาธิวิทยาหรือส่งตรวจทางพันธุศาสตร์เพื่อยืนยันการวินิจฉัย (รูปที่ 2)

ตารางที่ 3 การตรวจร่างกายที่ช่วยในการแยกโรคในทารกที่มีภาวะน้ำตาลคั่ง

การตรวจร่างกาย	การวินิจฉัยโรค
General appearance	<ul style="list-style-type: none"> - ซึม ดูคนไม่ดี อาจบ่งบอกถึง การติดเชื้อแบคทีเรีย โรคทางเมแทบอลิก เช่น organic acidemia, urea cycle defect, maple syrup urine disease (MSUD) หรือโรคทางระบบต่อมไร้ท่อ เช่น hypothyroidism, panhypopituitarism เป็นต้น - Dysmorphic features เช่น โรคที่เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซม Alagille syndrome พบมี broad nasal bridge, triangular facies และ deep-set eyes อย่างไรก็ตามมักพบหน้าตาตั้งกล่าวที่อายุมากกว่า 6 เดือนขึ้นไป - ศีรษะเล็ก พบได้ในการติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV), rubella, toxoplasmosis
Vision/slit lamp examination	<ul style="list-style-type: none"> - Chorioretinitis ในการติดเชื้อ CMV - Cataracts ในโรค galactosemia, rubella - Posterior embryotoxon ใน Alagille syndrome - การตรวจ visual acuity โดยวิธี fix-and-follow ถ้าทารกไม่สามารถทำได้ อาจบ่งบอกโรค septo-optic dysplasia
Hearing	<ul style="list-style-type: none"> - การได้ยินบกพร่องในโรค PFIC1, tight-junction protein 2 (TJP2)
Cardiac examination	<p>Cardiac murmur บ่งบอกโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด เช่น</p> <ul style="list-style-type: none"> - Peripheral pulmonic stenosis พบใน Alagille syndrome - PDA หรือ septal defect ในการติดเชื้อ TORCH ในครรภ์ - Septal defect ร่วมกับ midline defect พบใน panhypopituitarism - Dextrocardia ในโรค Biliary Atresia Splenic Malformation (BASM) syndrome
Abdominal examination	<ul style="list-style-type: none"> - Superficial vein dilatation ขนาดและ consistency ของตับและม้าม - Splenomegaly บ่งบอกโรคตับแข็ง congenital infection, Nieman-Pick type C - Palpable mass ที่ท้องด้านขวาบน บ่งบอก choledochal cyst - Ascites บ่งบอกโรคตับแข็ง spontaneous perforation of bile duct
Genitalia examination	Hypoplastic genitalia ในเพศชาย บ่งบอก panhypopituitarism

PDA, patent ductus arteriosus; PFIC1, progressive familial intrahepatic cholestasis 1

(เรียบเรียงโดย พญ.สุธา เอี่ยมกุลบุตร ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)



รูปที่ 2 แนวทางการวินิจฉัยแยกโรคเพื่อหาสาเหตุในทารกที่มีภาวะตัวเหลืองจากน้ำดีคั่ง

ARC syndrome, arthrogyrosis-renal dysfunction-cholestasis syndrome; FAOD, fatty acid oxidation disorders; GALD, gestational alloimmune liver disease; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; INH, idiopathic neonatal hepatitis; NICCD, neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency; PFIC1, progressive familial intrahepatic cholestasis; SLOS, Smith-Lemli-Opitz syndrome; TJP2, tight junction protein-2; TALDO-D, transaldolase deficiency; MYO5B mutation, myosin 5B mutation; UTI, urinary tract infection

(เรียบเรียงโดย พญ.สุชา เอี่ยมกุลบุตตร ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 1, 2, 3, 24)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เพื่อประเมินความรุนแรงของโรคและช่วยวินิจฉัยโรค การตรวจเลือดลำดับแรกที่สำคัญ คือ การตรวจค่า direct bilirubin หากสูงบ่งบอกภาวะน้ำดีคั่ง การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นอาจยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยโรคได้ แพทย์ควรพิจารณาเลือกส่งตรวจที่จำเพาะเพิ่มเติมขึ้นกับผู้ป่วยในแต่ละราย (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคในทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่ง

1. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น	
การตรวจเลือด	CBC, total bilirubin, direct bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase, albumin, prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), plasma glucose
การตรวจปัสสาวะ	<ul style="list-style-type: none"> - Urinalysis, culture บ่งบอกสาเหตุจากทางเดินปัสสาวะติดเชื้อ - Urine reducing substances ในกรณีที่สงสัยโรคตับเมแทบอลิก โดยการใช้หย้า Benedict หากได้ผลบวกให้ตรวจดูน้ำตาลนั้นเป็นกลูโคสหรือไม่ หากไม่ใช่กลูโคสแสดงว่าเป็นน้ำตาลกาแลคโทส อาจบ่งบอกโรค galactosemia หรือ neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) หรืออาจเป็นน้ำตาลฟรุคโทส ในกรณีทารกกินอาหารที่มีน้ำตาลซูโครสหรือฟรุคโทส อาจบ่งบอกโรค hereditary fructose intolerance
2. การตรวจจำเพาะ	
โรคเมแทบอลิกและต่อมไร้ท่อ	<ul style="list-style-type: none"> - TSH, free T4, cortisol - Serum ammonia, lactate, cholesterol, red blood cell galactose-1-phosphate uridylyltransferase - เก็บปัสสาวะส่งตรวจ succinylacetone และ organic acids, bile salt (bile acids)
โรคติดเชื้อ	- การตรวจ PCR เพื่อตรวจหา CMV, HSV, listeria
โรคพันธุกรรม	<ul style="list-style-type: none"> - Sweat chloride analysis (serum immunoreactive trypsinogen level หรือ CFTR genetic testing) - Gene panel หรือ exome sequencing - Thoracolumbar spine X-ray เพื่อดู butterfly vertebrae - Echocardiogram เพื่อประเมิน cardiac anomalies ใน Alagille syndrome, Biliary Atresia Splenic Malformation (BASM) syndrome

(เรียบเรียงโดย พญ.สุธา เอี่ยมกุลบุตร ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

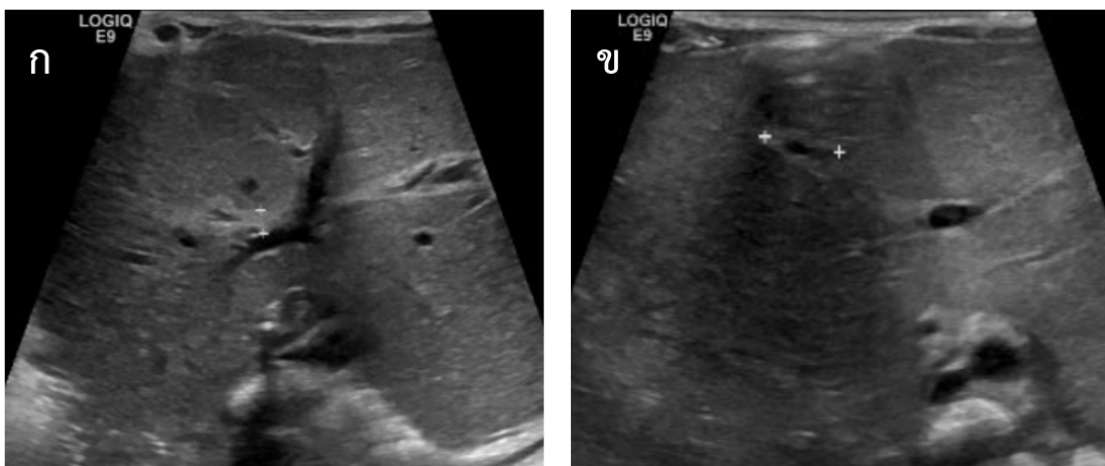
นอกจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวแล้วควรพิจารณาปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด้านต่าง ๆ ได้แก่ กุมาร ศัลยแพทย์ กุมารแพทย์สาขาโรคหัวใจ กุมารแพทย์สาขาพันธุศาสตร์ กุมารแพทย์สาขาโภชนาการ รังสีแพทย์ และจักษุแพทย์

การตรวจทางรังสีวิทยา

1) Abdominal ultrasound

การตรวจ fasting abdominal ultrasound เป็นวิธีที่ง่าย สะดวก และไม่รุกราน ซึ่งใช้เป็นขั้นตอนแรกในการวินิจฉัย สามารถประเมินการอุดตันของท่อน้ำดี choledochal cyst ลักษณะของโรคตับเรื้อรัง หลอดเลือดหรือม้ามที่ผิดปกติได้ แต่ต้องอาศัยความชำนาญและประสบการณ์ของรังสีแพทย์ ในการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตัน (รูปที่ 3) ซึ่งต้องพบความผิดปกติมากกว่าหนึ่งลักษณะดังต่อไปนี้ ได้แก่ triangular cord sign ถุงน้ำดีผิดปกติ (ขนาดเล็กหรือไม่พบถุงน้ำดี รูปร่างถุงน้ำดี irregular หรือเป็น lobular contour เยื่อและผนังถุงน้ำดีเห็นไม่ชัดเจน ถุงน้ำดีไม่มี contraction หลังการกิน) ไม่พบ common bile duct, hepatic artery ผิดปกติ (ขนาดใหญ่, hepatic artery diameter to portal vein diameter ratio มากกว่า 0.45, พบ subcapsular hepatic arterial flow)

นอกจากนี้อาจพบ abdominal heterotaxy, midline liver, polysplenia, asplenia และ preduodenal portal vein ได้ในกลุ่มที่เป็น BA with malformations อย่างไรก็ตามหากผลปกติก็ยังไม่สามารถแยกโรค non-syndromic BA ได้ทั้งหมด ควรทำการส่งตรวจเพิ่มเติมต่อไป



รูปที่ 3 การตรวจอัลตราซาวด์ในการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตัน ก) Thickened echogenic band ที่ anterior aspect ของ portal region ความหนามากกว่าหรือเท่ากับ 4 มม. แสดงถึง triangular cord sign ข) ถุงน้ำดีมีขนาดเล็กกว่า 19 มม. เยื่อถุงน้ำดีเห็นไม่ชัดเจนและมี irregular contour แสดงถึง gallbladder ghost triad (ได้รับความอนุเคราะห์ภาพจาก ผศ.พิเศษ นพ.ธีรศักดิ์ ผิวปลั่ง ภาควิชารังสีวิทยา)

2) Hepatic scintigraphy

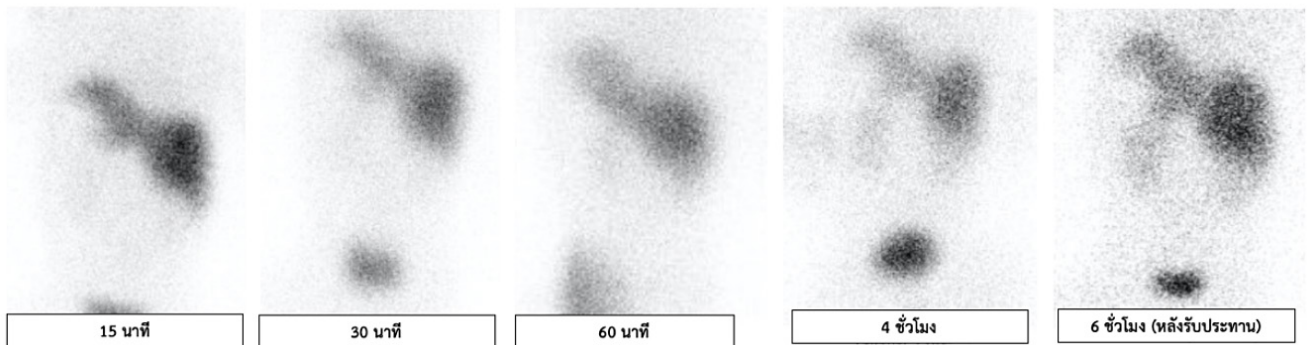
โดยการใช้สารเภสัชรังสี คือ diisopropyl iminodiacetic acid (DISIDA) จับกับ radioactive isotope ชื่อ technetium (Tc) 99 ซึ่งมีคุณสมบัติที่เหมาะสมเพื่อตรวจทางเดินน้ำดีได้ โดยการฉีดทางหลอดเลือดดำ สารนี้จะถูกขับออกในถุงน้ำดีและมายังลำไส้เล็กส่วนต้นได้ภายใน 30 นาที และมีการถ่ายภาพที่ 1, 2, 4, 6 ชั่วโมงต่อมา หากไม่พบสารดังกล่าวลงในลำไส้ จะมีการตรวจที่ 24 ชั่วโมงอีกครั้ง การแปลผลจะดู 2 ลักษณะ ได้แก่ การพบหรือไม่พบการขับออกของสารเภสัชรังสีที่ถุงน้ำดีหรือลำไส้ และคุณภาพของ hepatic uptake น้อยหรือปกติ โดยหากพบสารเภสัชรังสีที่ตับเข้มข้นน้อยกว่าที่หัวใจภายหลังจากการฉีดสารที่ 5 นาที บ่งบอกว่ามี hepatic uptake น้อย การแปลผลแบ่งเป็น 3 ลักษณะ ได้แก่¹¹

1. พบการขับออกของสารในทางเดินน้ำดีไปยังลำไส้ โดยไม่คำนึงถึง hepatic uptake บ่งบอกภาวะตัวเหลืองจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ BA

2. หากตรวจไม่พบสารนี้ในลำไส้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากการฉีด แต่ hepatic uptake ได้น้อย ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 3 เดือน บ่งบอกภาวะตัวเหลืองจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ BA เช่น ผู้ป่วยที่เป็น idiopathic neonatal hepatitis น้ำหนักแรกเกิดน้อย หรือผู้ป่วยที่ได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ แต่ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 3 เดือน อาจบ่งบอกภาวะตัวเหลืองจาก BA ที่มีการทำงานของตับผิดปกติได้

3. หากตรวจไม่พบสารนี้ในลำไส้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากการฉีด แต่มี hepatic uptake ปกติ บ่งบอกการอุดตันของทางเดินน้ำดีหรือ BA (รูปที่ 4) อย่างไรก็ตามพบว่า ในผู้ป่วยที่มี interlobular bile duct paucity อาจทำให้พบผลการตรวจคล้ายคลึงกับกลุ่ม BA ได้เช่นกัน

การตรวจ scintigraphy มีความไวสูงในการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตันถึงร้อยละ 90.5 แต่มีความจำเพาะต่ำร้อยละ 68.5-80^{11,12} จึงมีการให้ยา phenobarbital เพื่อช่วยในการวินิจฉัยได้แม่นยำยิ่งขึ้น โดยให้ขนาด 5 มก./กก./วัน แบ่งให้ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน ก่อนไปทำ scintigraphy¹¹ มีข้อเสีย คือ ทำให้การตรวจวินิจฉัยล่าช้า มีการศึกษาเปรียบเทียบ 3 กลุ่ม โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ให้ยา phenobarbital ขนาด 5 มก./กก./วัน เป็นเวลาอย่างน้อย 5 วัน กลุ่มที่ให้ยาน้อยกว่า 5 มก./กก./วัน เป็นเวลาอย่างน้อย 5 วัน และกลุ่มที่ไม่ให้ยาก่อนการตรวจ พบว่าความแม่นยำที่สามารถวินิจฉัย BA เท่ากับร้อยละ 72.92, 89.66 และ 100 ตามลำดับ¹³ ดังนั้นอาจไม่จำเป็นต้องให้ phenobarbital ก่อนการตรวจ และไม่ควรทำให้การวินิจฉัยล่าช้าไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากผู้ป่วยอายุใกล้เคียง 60 วัน ซึ่งจำเป็นต้องรักษาด้วยการผ่าตัด



รูปที่ 4 การตรวจ hepatic scintigraphy ที่ 15, 30, 60 นาที, 4 และ 6 ชั่วโมงตามลำดับ ไม่พบสารเภสัชรังสี Tc-99m DISIDA บริเวณลำไส้เล็ก (ได้รับความอนุเคราะห์ภาพจาก ผศ.พิเศษ นพ.ธีรศักดิ์ ผิวปลั่ง ภาควิชารังสีวิทยา)

การตรวจทางจุลพยาธิวิทยา

การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาโดยการเจาะชิ้นเนื้อตับเป็นการตรวจสำคัญในการวินิจฉัยทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่ง ช่วยให้วินิจฉัยได้ถูกต้องมากขึ้น ลดการผ่าตัดที่ไม่จำเป็นได้ โดยพบว่าสามารถวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตันได้ร้อยละ 79-98 ซึ่งในโรคท่อน้ำดีตีบตันมักมีลักษณะที่บ่งบอกการอุดตันของน้ำดี ได้แก่ bile duct proliferation, bile plugs, portal หรือ perilobular fibrosis, edema ร่วมกับมีลักษณะเซลล์ตับที่ปกติ ในกลุ่ม idiopathic neonatal hepatitis จะพบลักษณะ lobular disarray, giant cell transformation หรือพบ inflammatory cells บริเวณ portal tracts โดยที่มักมีท่อน้ำดีปกติ¹ ในบางโรคอาจมีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาคล้ายโรคท่อน้ำดีตีบตันได้ เช่น ภาวะน้ำดีคั่งจากสารอาหารทางหลอดเลือดดำ โรค cystic fibrosis หรือ α -1-antitrypsin deficiency อาจต้องอาศัยประวัติเพื่อแยกสาเหตุ ทั้งนี้ในโรคท่อน้ำดีตีบตันอาจมีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่ไม่จำเพาะจากการตรวจในระยะแรกได้ นอกจากนี้การตรวจพบผังพืดระดับต่าง ๆ ยังช่วยพยากรณ์ผลลัพธ์หลังการผ่าตัด Kasai operation ได้

การฉีดสารทึบรังสีตรวจท่อน้ำดีระหว่างการผ่าตัด (intrahepatic cholangiography)

การฉีดสารทึบรังสีตรวจท่อน้ำดีระหว่างการผ่าตัด (intrahepatic cholangiography, IOC) เป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตัน หากการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นข้างต้นไม่สามารถแยกโรคของภาวะน้ำดีคั่งในเด็กได้ หากฉีดสารทึบรังสีแล้วไม่พบท่อน้ำดีนอกตับ (extrahepatic biliary tree) ช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตัน อย่างไรก็ตามอาจพบผลบวกลวงได้ในโรคที่มีท่อน้ำดีน้อยกว่าปกติ (bile duct hypoplasia) เช่น โรค Alagille syndrome, cystic fibrosis เป็นต้น

ในบทความนี้จะกล่าวถึงโรคที่ทำให้มีภาวะน้ำดีคั่งในทารกโดยสังเขป ดังต่อไปนี้

โรคท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia)^{14,15}

ยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน สันนิษฐานว่าเกิดจากความผิดปกติแต่กำเนิดของทางเดินน้ำดี ซึ่งอาจพบร่วมกับความผิดปกติของอวัยวะอื่น เช่น หัวใจ ม้าม ไต เป็นต้น แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่เริ่มมีอาการตัวเหลืองหรืออุจจาระซีดเมื่ออายุมากกว่า 2 สัปดาห์ไปแล้ว ร่วมกับมักไม่พบความผิดปกติของอวัยวะอื่น จึงมีสันนิษฐานอีกประการ คือ เกิดขึ้นภายหลัง (acquired disease) จากหลายปัจจัย เช่น การติดเชื้อไวรัส (cytomegalovirus, Epstein-Barr virus และ human papillomavirus) หรือได้รับสารพิษบางอย่าง ในปัจจุบันมีการศึกษาพันธุศาสตร์ที่เกี่ยวข้องมากขึ้น เช่น ยีน *PKD1L1* อาจสัมพันธ์กับโรคท่อน้ำดีตีบตันที่มีความผิดปกติอื่นร่วมด้วย (syndromic form) ส่วนยีนอื่น ๆ เช่น *PCNT*, *KIF3B*, *TTC17*, *ADD3*, *CRIP1*, *NODAL*, *LEFTY*, *GPC* และ *ARF6* มีรายงานว่าเกี่ยวข้องกับโรคท่อน้ำดีตีบตันที่ไม่มี ความผิดปกติอื่นร่วม (nonsyndromic BA)

โรคท่อน้ำดีโป่งพอง (choledochal cyst)¹⁵

เกิดจากความผิดปกติแต่กำเนิดของท่อน้ำดีภายในและภายนอกตับ มีลักษณะโป่งพองของท่อน้ำดี น้ำดีระบายได้ไม่ดีและไหลย้อน สามารถแบ่งชนิดตาม Todani classification ได้ดังนี้

- ชนิดที่ 1 fusiform หรือ cystic dilatation บริเวณท่อน้ำดีนอกตับ พบร้อยละ 80-90
- ชนิดที่ 2 diverticulum บริเวณท่อน้ำดีนอกตับ
- ชนิดที่ 3 cystic dilatation บริเวณท่อน้ำดีในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม
- ชนิดที่ 4 multiple fusiform บริเวณท่อน้ำดีภายในและนอกตับ
- ชนิดที่ 5 multiple cystic dilatation ของท่อน้ำดีในตับ หรือ Caroli disease

Inspissated bile syndrome

เป็นภาวะที่มีนิ่วหรือ bile sludge อุดกั้นทางเดินน้ำดีนอกตับ พบตามหลังภาวะเม็ดเลือดแดงแตกอย่างรุนแรง เช่น Rh หรือ ABO incompatibility, sickle cell disease อาจพบในการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด โรค cystic fibrosis

Non-syndromic paucity of bile ducts

เป็นภาวะที่ท่อน้ำดีในตับลดจำนวนลง โดยอาจเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น การติดเชื้อ เกิดก่อนกำหนด โรคเมแทบอลิก โรคต่อมไร้ท่อ โครโมโซมหรือพันธุกรรมผิดปกติ neonatal ichthyosis sclerosing cholangitis, severe idiopathic neonatal hepatitis และไม่ทราบสาเหตุ

โรคติดเชื้อ

การติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), rubella, toxoplasmosis, syphilis การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะและแบคทีเรียในกระแสเลือด ทำให้เกิดการอักเสบของตับและมีภาวะน้ำดีคั่งร่วมด้วยได้

โรคตับพันธุกรรม

- Alagille syndrome¹⁶

เป็นโรคทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant พบ 1 ต่อ 30,000 ของทารกเกิดมีชีพ จากความผิดปกติของ Notch signal pathway โดยร้อยละ 95 พบการกลายพันธุ์ของยีน *JAG1* และส่วนน้อยพบการกลายพันธุ์ของยีน *NOTCH2*

- Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุม canalicular hepatobiliary transport เมแทบอลิซึมของกรดน้ำดี หรือ tight junction ระหว่างเซลล์ตับ ทำให้การขับน้ำดีบกพร่อง ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive การตรวจเลือดพบกรดน้ำดีสูงกว่าปกติ ปัจจุบันมีการค้นพบชนิดของโรค PFIC เพิ่มมากขึ้นดังแสดงในตารางที่ 5

- Alpha-1-antitrypsin deficiency (AATD)^{1,18}

เป็นโรคพันธุกรรมที่ทำให้เกิดภาวะน้ำดีคั่งในทารกที่พบบ่อยสุดในชาวคอเคเซียน เกิดจากการที่โปรตีน α -1 antitrypsin (AAT) ซึ่งสร้างและปล่อยจากเซลล์ตับเพื่อปกป้องเซลล์จากการถูกเอนไซม์ย่อยสลายโปรตีน ยีน *SERPINA1* เป็นยีนที่ควบคุมการสร้างโปรตีน AAT และมีรายงานการกลายพันธุ์มากกว่า 200 ตำแหน่ง โดย Z allele เป็น allele ที่พบบ่อยที่สุดที่สัมพันธ์กับการเกิดโรค AATD ที่รุนแรง ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของ Z allele ทั้งสอง alleles (Pi*ZZ) มีระดับ AAT ในเลือดเพียงร้อยละ 10-20 ของคนปกติจึงมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคปอดและโรคตับ ผู้ป่วยมีอาการตัวเหลือง อุจจาระสีดกคล้ายโรคท่อน้ำดีตีตัน บางรายดำเนินโรคสู่ภาวะตับแข็ง แต่บางรายหายตัวเหลืองภายใน 4 เดือน การวินิจฉัยใช้การตรวจ protease inhibitor (Pi) phenotype ในเลือด

- Bile acid synthesis defects¹⁹

เกิดจากความผิดปกติของยีนที่ควบคุมเอนไซม์ที่ใช้ในการสร้างกรดน้ำดีปฐมภูมิ (ตารางที่ 6) ได้แก่ cholic และ chenodeoxycholic acid ทำให้มีการสะสมของกรดน้ำดีที่เป็นพิษ (toxic bile acid) ซึ่งอันตรายต่อตับและอวัยวะอื่น ๆ

ตารางที่ 5 ชนิดของโรค Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)

โรค	ยีนที่ผิดปกติ	ลักษณะทางคลินิก	โอกาสการเกิดมะเร็งตับ
PFIC1 (Byler disease)	<i>ATP8B1</i>	คันมาก มีอาการอื่นร่วม เช่น ท้องร่วง ตับอ่อนอักเสบ การได้ยินบกพร่องแบบ sensorineural	ยังไม่มีรายงาน
PFIC2 (bile salt export pump disease)	<i>ABCB11</i>	คันมาก นิ่วในถุงน้ำดี มีโอกาสกลับเป็นซ้ำ หลังการปลูกถ่ายตับ	มะเร็งเซลล์ตับ (hepato- cellular carcinoma; HCC), cholangiocarcinoma, pan- creatic adenocarcinoma
PFIC3 (multidrug resistance protein 3 disease)	<i>ABCB4</i>	คันปานกลางถึงรุนแรง อาการแสดงซ้ำกว่า PFIC ชนิดอื่น นิ่วในถุงน้ำดี	Cholangiocarcinoma
PFIC4 (tight junction protein 2 disease)	<i>TJP2</i>	อาการคล้าย PFIC1 และ PFIC2 มีรายงาน การเกิดนิ่วบ้าง และการได้ยินบกพร่องแบบ sensorineural	HCC
PFIC5 (Farnesoid X receptor disease)	<i>NR1H4</i>	ตัวตาเหลืองตั้งแต่เด็กและสามารถเกิด ตับวายเฉียบพลันได้	ยังไม่มีรายงาน
PFIC6 (Myosin 5B disease)	<i>MYO5B</i>	มี microvillus inclusion disease ร่วมด้วย มีอาการทางระบบประสาทร่วม	ยังไม่มีรายงาน
PFIC7 (ubiquitin-specific protease 53 disease)	<i>USP53</i>	อาการตัวตาเหลืองมักหายเองได้ ในบางราย เกิดขึ้นเป็นครั้งคราว บางรายตอบสนองดีต่อ rifampicin	ยังไม่มีรายงาน

(เรียบเรียงโดย พญ.ชมชนัท ทับเจริญ ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 17)

ตารางที่ 6 ยีนที่ควบคุมเอนไซม์ที่ใช้ในการสร้างกรดน้ำดีปฐมภูมิ

เอนไซม์ที่ผิดปกติหรือโรค	ยีน
Oxysterol 7 α -hydroxylase	<i>CYP7B</i>
Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reductase	<i>AKR1D1</i>
3 β -hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -steroid dehydrogenase	<i>HSD3B7</i>
Cerebrotendinous xanthomatosis	<i>CYP27A1</i>
Alpha methylacyl CoA racemase deficiency	<i>AMACR</i>
Zellweger syndrome	<i>PEX1</i> พบบ่อยที่สุด
Bile acid conjugation defects	<i>BAAT, BAL</i>

(เรียบเรียงโดย พญ.ชมชนัท ทับเจริญ ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 19)

โรคต่อมไร้ท่อ

- Panhypopituitarism

ฮอรโมนจากต่อมใต้สมอง ได้แก่ ไทรอยด์และคอร์ติซอล มีบทบาทในการสร้างและขับน้ำดี ผู้ป่วยมีอาการตัวเหลือง เลี้ยงไม่โต อาจพบ septo-optic dysplasia ร่วมกับไม่มี septum pellucidum ในทารกบางราย อาการรุนแรง มีอาการชักจากน้ำตาลต่ำในเลือด ต่อมหมวกไตทำงานบกพร่อง

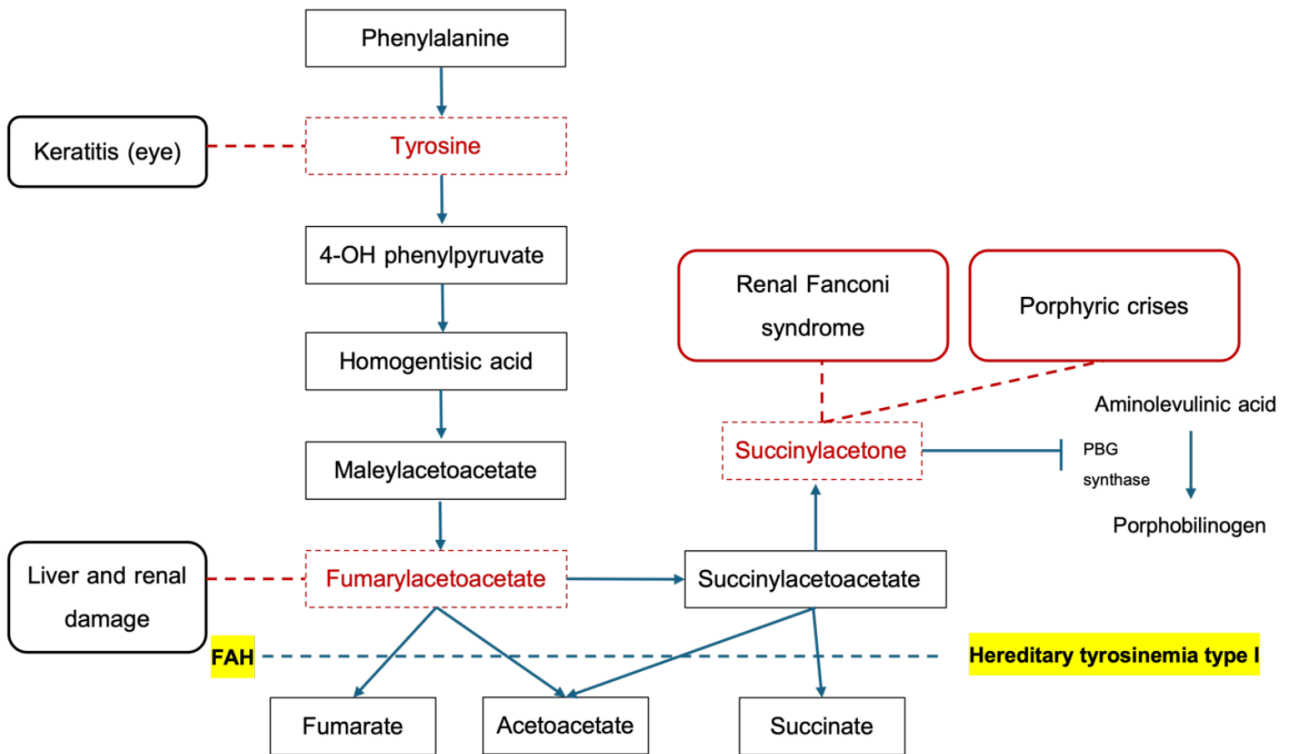
- Congenital hypothyroidism

ส่วนใหญ่จะพบภาวะ unconjugated hyperbilirubinemia มีส่วนน้อยที่พบเป็นลักษณะน้ำดีคั่ง ในปัจจุบันพบภาวะนี้น้อยลงจากการตรวจคัดกรองในทารกแรกเกิดทุกคน หากได้รับฮอรโมนทดแทนจะกลับมาเป็นปกติภายในเวลา 2 สัปดาห์

โรคตับเมแทบอลิก

- Tyrosinemia type I²⁰

โรคนี้อายทอดแบบ autosomal recessive เกิดจากความผิดปกติของยีน FAH ทำให้ขาดเอนไซม์ fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) ซึ่งใช้ในการกำจัด tyrosine จึงมีการคั่งของสารระยะกลาง (intermediate product) ได้แก่ fumarylacetoacetate (FA) และ maleylacetoacetate (MA) (รูปที่ 5) ซึ่งส่งผลเสียต่อตับ หัวใจ ไต และสมอง รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด HCC ด้วย ส่วนหนึ่งของ FA และ MA จะเปลี่ยนเป็น succinylacetone (SA) และขับออกทางปัสสาวะ สารนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ porphobilinogen synthase ทำให้ผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาทคล้าย porphyria



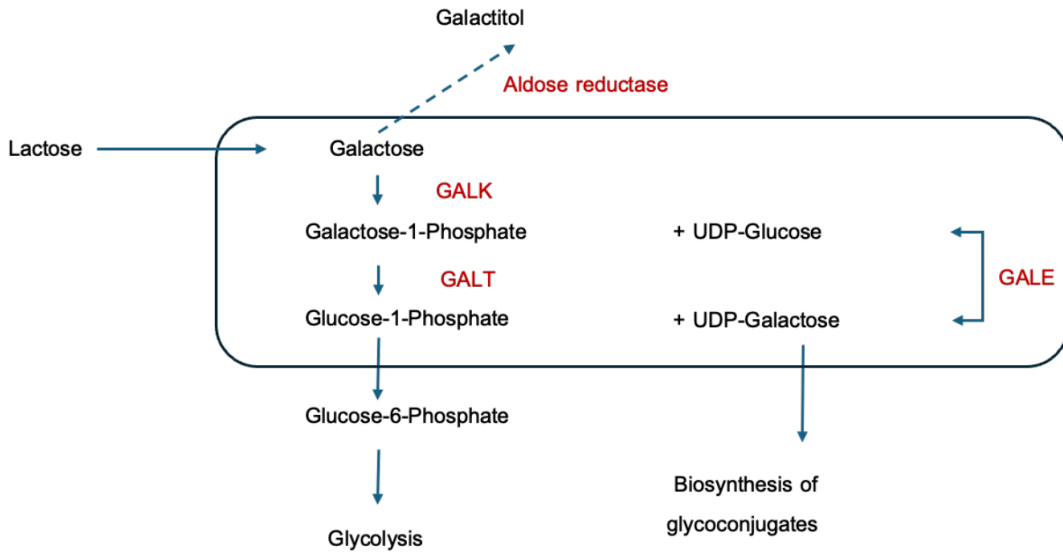
รูปที่ 5 กลไกการเกิดโรค tyrosinemia type I (เรียบเรียงโดย พญ.ชมชนัท ทับเจริญ ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 20)

- Galactosemia²¹

ส่วนมากเกิดจากการขาดเอนไซม์ galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) ส่วนน้อยเกิดจากการขาดเอนไซม์ UDP-galactose 4'-epimerase (GALE) จึงเกิดการคั่งของสาร galactitol ทำให้เกิดต่อกระจก ดังแสดงในรูปที่ 6 ผู้ป่วยมักมีอาการแสดงทางตับในวัยทารก โดยเกิดอาการหลังจากกินนมแม่ที่ชั่งโมงได้แก่ อาเจียน ท้องเสีย ซึม อาจมีการติดเชื้อในกระแสเลือดจาก *Escherichia coli* ร่วมกับการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ หากไม่ได้รับการรักษาอาจเกิดตับวายเฉียบพลัน หรือมีการดำเนินโรคแบบเรื้อรัง ตัวตาเหลือง เลี้ยงไม่โต หลอดไตฝอยส่วนต้นเสีย เม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง

Parenteral nutrition-associated liver disease (PNALD) หรือ intestinal failure-associated liver disease (IFALD)²²

ภาวะนี้เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ โดยเริ่มมีอาการภายใน 2 สัปดาห์หลังได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ ความรุนแรงของโรคมั้ตั้งแต่น้อยไปจนถึงรุนแรง (ตารางที่ 7) กลไกการเกิดโรคยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน โดยปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ทารกเกิดก่อนกำหนด น้ำหนักแรกเกิดน้อย



รูปที่ 6 กลไกการเกิดโรค galactosemia (เรียบเรียงโดย พญ.ชมชนัท ทับเจริญ ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 21)

ติดเชื้แบคทีเรียในกระแสเลือด การไม่ได้รับอาหารผ่านทางเดินอาหาร การได้อาหารทางหลอดเลือดดำนาน ภาวะลำไส้เน่า (necrotizing enterocolitis), short bowel syndrome และ bacterial overgrowth

ตารางที่ 7 ระดับความรุนแรงของภาวะ intestinal failure-associated liver disease

ระดับความรุนแรง	เอนไซม์ตับ [#]	ลักษณะอัลตราซาวด์ช่องท้อง	ลักษณะจุลพยาธิวิทยาของตับ
น้อย	>1.5 เท่าของค่าปกติ	มีความสะท้อนกลับ (echogenicity) ผิดปกติของเนื้อตับ	ตับคั่งไขมัน เริ่มมีพังผืด (periportal fibrosis)
ปานกลาง	>1.5 เท่าของค่าปกติ และระดับ total bilirubin 3-6 มก./ดล.	มีน้ำมโต	ตับคั่งไขมัน มีพังผืดมากกว่าร้อยละ 50 ของ portal tract
มาก	>3 เท่าของค่าปกติ เกล็ดเลือด <100,000/ลบ.มม. และระดับ total bilirubin >6 มก./ดล.	พบภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูง ได้แก่ น้ำมโต ท้องมาน (ascites) หลอดเลือดขดในหลอดเลือดอาหารหรือกระเพาะอาหาร	-

[#] เอนไซม์ตับ ได้แก่ alkaline phosphatase และ gamma-glutamyl transferase (เรียบเรียงโดย พญ.ชมชนัท ทับเจริญ ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 23)

ภาวะตับอักเสบในทารกที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic neonatal hepatitis)

ในอดีตพบภาวะนี้บ่อยที่สุด แต่ปัจจุบันพบน้อยลงเนื่องจากการตรวจทางพันธุศาสตร์ที่มีความก้าวหน้า เช่น next generation DNA sequencing ทำให้สามารถตรวจหาสาเหตุได้มากขึ้น

การรักษาภาวะน้ำดีคั่ง

แบ่งออกเป็นการรักษาจำเพาะและการรักษาประคับประคอง

การรักษาจำเพาะ

การรักษาที่จำเพาะกับโรค (ตารางที่ 8) ทำให้อาการตัวเหลืองดีขึ้น หรือในบางภาวะนั้นสามารถหายได้ ทั้งการรักษาด้วยยาหรือการผ่าตัด และยังช่วยป้องกันเกิดภาวะตับวายและภาวะแทรกซ้อนภายนอกตับที่รุนแรงได้²⁴

การรักษาประคับประคอง

1) ด้านโภชนาการ

เนื่องจากน้ำดีทำหน้าที่ในการช่วยดูดซึมไขมันและวิตามินที่ละลายในไขมัน ได้แก่ วิตามินเอ ดี อี และเค ดังนั้นในทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่งจึงมีปัญหาการเจริญเติบโตช้าได้ เนื่องจากกระบวนการดูดซึมไขมันบริเวณลำไส้เล็ก และกระบวนการ emulsification ของไขมัน โดยเฉพาะ long-chain triglyceride (LCT) นั้น ต้องอาศัยเกลือน้ำดีเป็นตัวช่วย ผู้ป่วยจึงควรได้รับนมที่มี medium-chain-triglyceride (MCT) หรือใส่ MCT หากทารกกินนมแม่ และในเด็กที่กินอาหารแล้วแนะนำให้ใส่น้ำมันที่มี MCT ในอาหาร เนื่องจาก MCT มีคุณสมบัติละลายในน้ำในบางส่วน ถูกดูดซึมเข้าไปในร่างกายได้โดยไม่ต้องผ่านกระบวนการ emulsification และการสร้าง chylomicron โดยสามารถถูกขนส่งไปที่ตับโดยตรงผ่านทางหลอดเลือดดำพอร์ทัล

การขาดวิตามินที่ละลายในไขมันนั้นส่งผลต่อระบบต่าง ๆ ในร่างกาย อาจไม่มีอาการได้ในช่วงแรก ต่อมาอาจมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ภาวะกระดูกอ่อน (rickets) การทำงานของระบบประสาท ภูมิคุ้มกัน หรือการมองเห็นที่ผิดปกติไป หากไม่ได้รับการเสริมทดแทนที่เพียงพอสามารถนำไปสู่การมีโรคกระดูกจากโรคตับเรื้อรัง (hepatic osteodystrophy) ซึ่งอาจทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนหรือกระดูกหัก การเจริญเติบโตช้า และเลือดออกผิดปกติได้ในทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่งเรื้อรัง การดูแลรักษาอ้างอิงจากคำแนะนำของแนวเวชปฏิบัติการดูแลรักษาภาวะน้ำดีคั่งในทารก โดยสมาคมทางเดินอาหารและตับในเด็กแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2557 และแนวทางการดูแลด้านโภชนาการในเด็กที่มีโรคตับเรื้อรัง โดย The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) และ The North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) ปี พ.ศ. 2562 ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 8 การรักษาที่จำเพาะกับโรคตับที่มีน้ำดีคั่ง

โรคหรือภาวะที่ผิดปกติ	การรักษา
การอุดตันหรือความผิดปกติทางกายวิภาค	
- Biliary atresia	Hepatic portoenterostomy (Kasai operation)
- Choledochal cyst	Cyst excision and choledochoenterostomy
- Spontaneous perforation of common bile duct	Surgical drainage or stenting
- Inspissated bile, common bile duct stone	Biliary tract irrigation
- การติดเชื้อ: viral, bacterial, spirochete, parasite	Antimicrobials
- ชีวพิษ: parenteral nutrition (intestinal failure-associated cholestasis)	Intravenous lipid emulsion modification, การให้อาหารผ่านทางเดินอาหาร (enteral feedings)
ระบบต่อมไร้ท่อ	
- Hypothyroidism	Thyroid hormone replacement
- Hypopituitarism	Thyroid hormone, growth hormone, cortisol replacement
กลุ่มโรคพันธุกรรมเมแทบอลิก	
- Galactosemia	Galactose-free diet
- Tyrosinemia type 1	NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzyl)-1,3-cyclohexanedione) อาหารที่มี tyrosine หรือ phenylalanine ต่ำ
- Hereditary fructose intolerance	อาหารปราศจากน้ำตาลฟรุกโทสหรือซูโครส
- Cystic fibrosis	Pancreatic enzyme replacement therapy
- Bile acid synthetic defect	Cholic acid and/or ursodeoxycholic acid supplementation

(เรียบเรียงโดย พญ.สุธา เอี่ยมกุลบุตร ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 24)

ตารางที่ 9 คำแนะนำในการให้สารอาหารและพลังงานในทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่ง

สารอาหารและพลังงาน	คำแนะนำ	หมายเหตุ
พลังงาน	เพิ่มพลังงานร้อยละ 30 ของความต้องการปกติ (RDA) โดยคิดจาก weight for height ที่เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 50	
โปรตีน	2-4 กรัม/กก./วัน	
ไขมัน	Medium-chain triglyceride (MCT) ร้อยละ 30-50 ของไขมันทั้งหมด	
	Linoleic acid อย่างน้อยร้อยละ 3 (เทียบได้กับการได้รับ long-chain triglyceride ในนมหรืออาหารอย่างน้อยร้อยละ 6 ของพลังงานที่ต้องการต่อวัน)	เพื่อป้องกันการขาดกรดไขมันจำเป็น
วิตามินที่ละลายในไขมัน	วิตามินเอ: ขนาด 5,000 – 25,000 IU/วัน	ติดตาม plasma retinol
	วิตามินดี: Ergocalciferol (D2) 800-5,000 ยูนิต/วัน หรือ Cholecalciferol (D3) 3-5 ไมโครกรัม/กก./วัน	ติดตาม 25-hydroxyvitamin D
	วิตามินอี: Alpha-tocopherol 25-50 IU/กก./วัน (เพิ่มได้ถึง 200 IU/กก./วัน) D-alpha-tocopherol-polyethylene glycol 1,000 succinate (TPGS) 15-25 IU/กก./วัน	ติดตาม plasma vitamin E:total lipids ratio (mg/g)
	วิตามินเค: 2.5 มก. กิน 2 ครั้งต่อสัปดาห์ (ชนิดกิน) หรือ 2-5 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทุก 2-4 สัปดาห์	ติดตาม prothrombin time, INR
วิตามินที่ละลายในน้ำ	1-2 เท่าของความต้องการปกติ	
แร่ธาตุสังกะสี	Elemental zinc 1-3 มก./กก./วัน	โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการเจริญเติบโตช้า หรือได้ยาขับปัสสาวะ

(เรียบเรียงโดย พญ.สุธา เอี่ยมกุลบุตร ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 25)

2) ยา

การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำดีคั่งจากโรคต่าง ๆ ไม่เพียงแต่ช่วยลดระดับบิลิรูบิน แต่ยังช่วยลดการเกิดการอักเสบที่เซลล์ตับและท่อน้ำดี ลดการพัฒนาไปเป็นพังผืดและตับแข็ง (biliary cirrhosis) ดังนั้นการรักษามุ่งเน้นเรื่องการส่งเสริมด้านโภชนาการเพื่อส่งเสริมให้การเจริญเติบโตที่เหมาะสมตามวัย ลดอาการคัน เพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดี และป้องกันภาวะตับแข็งที่อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ตามมาได้⁵ ในปัจจุบันมีการศึกษายาที่ใช้รักษาภาวะน้ำดีคั่งจากโรคตับในเด็ก เป็นทางเลือกต่าง ๆ ดังนี้ (ตารางที่ 10)

ตารางที่ 10 ยาที่ใช้รักษาจากโรคตับชนิดน้ำดีคั่ง

ยาที่ใช้รักษา	กลไกการออกฤทธิ์	โรคตับ
Ursodeoxycholic acid (UCDA)	เป็นส่วนประกอบของ bile ที่ดี เพิ่มการแสดงออกของ bile acid transporter และลด apoptosis ของเซลล์ตับและท่อน้ำดี	PFIC3
Cholic acid	ลดการสร้างสาร toxic bile acid intermediates	Bile acid synthetic defects
Rifampin	Pregnane X receptor agonist, เปลี่ยนแปลงจุลินทรีย์ในลำไส้	ลดอาการคันจากภาวะน้ำดีคั่ง
Bile acid sequestrants	เพิ่มการขับกรดน้ำดีออกทางอุจจาระ เพิ่ม hydrophilic bile acid ลดการอักเสบและพังผืด และเพิ่ม biliary proliferation	PFIC3
Chemical chaperones	เพิ่มกระบวนการ trafficking ของการขนส่งโปรตีนไปที่ membrane	PFIC1, PFIC2
Apical sodium dependent bile acid transporter (ASBT) หรือ ileal bile acid transporter (IBAT) inhibitors	เพิ่มการขับกรดน้ำดีออกทางอุจจาระ	Alagille syndrome, PFIC

PFIC, progressive familial intrahepatic cholestasis

(เรียบเรียงโดย พญ.สุธา เขี่ยมกุลบุตร ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 26)

3) การผ่าตัด

- Biliary diversion and nasogastric drainage

เป็นการรักษาแบบประคับประคอง โดยการยับยั้ง enterohepatic circulation ของกรดน้ำดี ช่วยลดอาการคันและทำให้ biochemistry ของตับดีขึ้น⁵

- การปลูกถ่ายตับ

เป็นการรักษาโรคตับที่มีน้ำดีคั่ง ทำให้หายจากตัวโรคได้ ยกเว้นในบางกรณี เช่น ในผู้ป่วยโรค PFIC2 มีโอกาสเกิดความผิดปกติที่ bile salt export pump (BSEP) อาจเกิดโรคกลับเป็นซ้ำภายหลังการปลูกถ่ายตับได้ นอกจากนี้พบว่าในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติที่อวัยวะอื่น เช่น ตับเหลืองและภาวะพร่องเอนไซม์ในตับอ่อน (pancreatic insufficiency) ในโรค PFIC1 นั้น ไม่สามารถรักษาให้หายด้วยการปลูกถ่ายตับ⁵

การคัดกรองมะเร็ง

ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรัง ได้แก่ โรคท่อน้ำดีตีบตัน choledochal cyst, PFIC, tyrosinemia มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma) และมะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma) ดังนั้นควรตรวจคัดกรองมะเร็งดังกล่าวในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรังเป็นระยะ ๆ⁵

สรุป

ภาวะน้ำดีคั่งในทารกเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในทางเวชปฏิบัติ มีสาเหตุทั้งจากความผิดปกติภายนอกตับและภายในตับเอง การซักประวัติและตรวจร่างกายเป็นกุญแจสำคัญที่นำไปสู่การส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุและให้การรักษาที่เหมาะสม เช่น ผู้ที่มีอุจจาระซีด ควรรีบตรวจหาสาเหตุว่าเป็นโรคท่อน้ำดีตีบตันหรือไม่ และให้การรักษาก่อนอายุ 60 วัน ซึ่งช่วยลดโอกาสเกิดตับแข็งและลดการปลูกถ่ายตับในอนาคตลงได้ ในบางรายสามารถรักษาให้หายได้เพียงเปลี่ยนนมที่กิน เป็นต้น การรักษาภาวะน้ำดีคั่งนอกจากการรักษาที่จำเพาะกับโรคแล้ว ยังต้องให้การรักษาประคับประคองด้วย เช่น การให้โภชนาการที่เหมาะสม การลดอาการคัน ซึ่งช่วยให้ผู้ป่วยไม่เกิดทุพโภชนาการ มีคุณภาพชีวิตที่ดี ลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่อยู่ระหว่างรอการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ

เอกสารอ้างอิง

1. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 154-68.
2. Feldman AG, Sokol RJ. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg* 2020; 29: 150945.
3. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis. *Neoreviews* 2013; 14.
4. Dick MC, Mowat AP. Hepatitis syndrome in infancy--an epidemiological survey with 10 year follow up. *Arch Dis Child* 1985; 60: 512-6.
5. Chen HL, Wu SH, Hsu SH, Liou BY, Chen HL, Chang MH. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomed Sci* 2018; 25: 75.
6. Kelly DA, Stanton A. Jaundice in babies: implications for community screening for biliary atresia. *BMJ* 1995; 310: 1172-3.
7. Winfield CR, MacFaul R. Clinical study of prolonged jaundice in breast- and bottle-fed babies. *Arch Dis Child* 1978; 53: 506-7.
8. Gao C, Guo Y, Huang M, He J, Qiu X. Breast milk constituents and the development of breast milk jaundice in neonates: a systematic review. *Nutrients* 2023; 15: 2261.
9. Matsui A. Screening for biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2017; 33: 1305-13.
10. Koga H, Wada M, Nakamura H, et al. Factors influencing jaundice-free survival with the native liver in post-portoenterostomy biliary atresia patients: results from a single institution. *J Pediatr Surg* 2013; 48: 2368-72.
11. Kwatra N, Shalaby-Rana E, Narayanan S, Mohan P, Ghelani S, Majd M. Phenobarbital-enhanced hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of biliary atresia: two decades of experience at a tertiary center. *Pediatr Radiol* 2013; 43: 1365-75.
12. Serenari M, Bonatti C, Zanoni L, et al. The role of hepatobiliary scintigraphy combined with spect/ct in predicting severity of liver failure before major hepatectomy: a single-center pilot study. *Updates Surg* 2021; 73: 197-208.
13. Charearnrad P, Chongsrisawat V, Tepmongkol S, Poovorawan Y. The effect of phenobarbital on the accuracy of technetium-99m diisopropyl iminodiacetic acid hepatobiliary scintigraphy in differentiating biliary atresia from neonatal hepatitis syndrome. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 Suppl 2: S189-94.
14. Lendahl U, Lui VCH, Chung PHY, Tam PKH. Biliary atresia - emerging diagnostic and therapy opportunities. *EBioMedicine* 2021; 74: 103689.
15. วรรณช จงศรีสวัสดิ์. โรคตับในเด็ก. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2561.
16. Mitchell E, Gilbert M, Loomes KM. Alagille syndrome. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 625-41.

17. Hassan S, Hertel P. Overview of progressive familial intrahepatic cholestasis. Clin Liver Dis 2022; 26: 371-90.
18. Torres-Durán M, Lopez-Campos JL, Barrecheguren M, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions. Orphanet J Rare Dis 2018; 13: 114.
19. Sundaram SS, Bove KE, Lovell MA, Sokol RJ. Mechanisms of disease: Inborn errors of bile acid synthesis. Nat Clin Pract Gastroenterol 2008; 5: 456-68.
20. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. Genet Med 2017; 19.
21. Succio M, Sacchettini R, Rossi A, Parenti G, Ruoppolo M. Galactosemia: biochemistry, molecular genetics, newborn screening, and treatment. Biomolecules 2022; 12: 968.
22. Żalikowska-Gardocka M, Przybykowski A. Review of parenteral nutrition-associated liver disease. Clin Exp Hepatol 2020; 6: 65-73.
23. Beath SV, Kelly DA. Total parenteral nutrition-induced cholestasis: prevention and management. Clin Liver Dis 2016; 20: 159-76.
24. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis: updates on diagnostics, therapeutics, and prevention. Neoreviews 2021; 22: e819-e36.
25. Mouzaki M, Bronsky J, Gupte G, et al. Nutrition support of children with chronic liver diseases: a joint position paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019; 69: 498-511.
26. Kriegermeier A, Green R. Pediatric cholestatic liver disease: review of bile acid metabolism and discussion of current and emerging therapies. Front Med (Lausanne) 2020; 7: 149.

