

Chronic granulomatous disease with fulminant hepatic failure

ศศิธร ลิขิตนุกูล*

ยง ภู่วรรณ*

สุดี ชมเดช*

บุญช่วย วัฒนธรรมรักษ์**

สรรเพชร เบญจวงศ์กุลชัย*

Likitnukul S, Poovorawan Y, Chomdej S, Vatanadhamrak B, Benja-vongkulehai S Chronic granulomatous disease with fulminant hepatic failure. Chula Med J 1982 Sep; 26 (5) : 449-465

A four-month old boy presented with fever, jaundice, hepatosplenomegaly for 5 days, was referred from Vachira Hospital with the history of recurrent infections since he was 3 days old which included pneumonia, gram-negative septicemia, cervical adenitis and treated with many antibiotics. He was also treated as pulmonary tuberculosis for the persistent pulmonary infiltration evidenced by chest film. Immunologic studies revealed abnormal nitroblue tetrazolium test (0%) and did not respond to endotoxin stimulation. He had seizures, stiffneck, drowsiness, deep jaundice, unconsciousness His condition deteriorated quickly and he expired 4 days after admission. Laboratory investigations revealed high blood bilirubin, elevated SGOT, and positive HbsAg. Hemoculture grew salmonella group, suggesting fulminant hepatic failure from viral hepatitis B infection and salmonella septicemia. The postmortem findings showed granulomatous inflammation of various organs, acid fast bacilli were carefully searched for but not found. All the clinical, laboratory and histological findings are compatible with chronic granulomatous disease of infancy.

ผู้ป่วยเด็กชายไทย อายุ 4 เดือน บ้านอยู่กรุงเทพฯ มาโรงพยาบาลด้วยการส่งต่อมาเพื่อรับการตรวจวินิจฉัยจากโรงพยาบาลวชิระ ประวัติได้จากมารดาผู้ป่วยและใบส่งต่อจากแพทย์ โดยมีประวัติว่ามีไข้ ตัวเหลืองก่อนมาโรงพยาบาล 5 วัน ผู้ป่วยเป็นบุตรชายคนแรก คลอดโดยเครื่องคูดัญญูอากาศ น้ำหนักแรกเกิด 3,300 กรัม หลังคลอดปกติ ได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรคเมื่อแรกเกิด เลี้ยงด้วยนมมารดาได้ 5 วัน จึงเปลี่ยนเป็นนมผสม เมื่ออายุ 3 วัน บ่อยเป็นสะเก็ดอักเสบได้รับการรักษาโดยการฉีดยาวันละ 4 เข็ม 5 วัน อายุ 14 วัน มีไข้สูงและหอบ แพทย์จึงรับไว้รักษาในโรงพยาบาล แพทย์ตรวจร่างกายและให้วินิจฉัยว่าเป็นปอดบวม มีผลสนับสนุนการวินิจฉัยจากเอกซเรย์พบว่ามี patchy infiltration ที่ปอดทั้ง 2 ข้าง ได้รับการรักษาด้วยยา methicillin 5 วัน cefazolin 14 วัน และ cefoxitin อีก 14 วัน นอกจากนี้ยังได้รับยา cotrimoxazole ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เป็นเวลา 3 อาทิตย์ gentamicin 7 วัน เปลี่ยนเป็น amikacin อีก 3 อาทิตย์ ผลเพาะเชื้อจากเลือดครั้งแรกไม่ได้เชื้อ ต่อมาอีก 2 อาทิตย์เพาะเชื้อจากเลือดได้เชื้อ *Proteus mirabilis* ผู้ป่วยได้รับเลือด 2 ครั้ง ผลการตรวจเลือด ซีโมโกลบิน 10.2 กรัมเปอร์เซ็นต์, เม็ดเลือดขาว 18,100 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร P.M.N. 58 เปอร์เซ็นต์, E 1 เปอร์เซ็นต์, L 40 เปอร์เซ็นต์, M 1 เปอร์เซ็นต์, SGOT 65 หน่วย, SGPT 31 หน่วย, Cr 0.6 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ ผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาล 43 วัน น้ำหนักตอนกลับบ้าน (อายุ 2 เดือน)หนัก 3,580 กรัม ผู้ป่วยได้รับยา cotrimoxazole และวิตามินกลับมารับประทานที่บ้านและได้มาติดตามการรักษาโดยสม่ำเสมอ

ผู้ป่วยอายุ 2 เดือนครึ่ง บ่อยเป็นหน้าเหลืองข้างขวา ได้รับยา erythromycin และยาหยอดหู

ผู้ป่วยอายุ 3 เดือน ได้ส่งตรวจทดสอบ nitroblue tetrazolium test (NBT) ที่โรงพยาบาลรามารบิตี ได้ผล 0% และไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย endotoxin

อายุ 3 เดือนครึ่ง ได้รับไว้ในโรงพยาบาลวชิระเป็นครั้งที่ 2 ด้วยเรื่องต่อมน้ำเหลืองอักเสบและมีไข้ตรวจพบต่อมน้ำเหลืองใต้คางโตขนาด 1.5 เซนติเมตร คลำตับได้ 3 เซนติเมตร ม้ามได้ 2.5 เซนติเมตร ได้ตรวจเลือดพบว่า ซีโมโกลบิน 7.6 กรัมเปอร์เซ็นต์ W.B.C. 12,800 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร, P.M.N. 56 เปอร์เซ็นต์, L 44 เปอร์เซ็นต์, เม็ดเลือด 197,000

ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร, Ret 2.4 เปอร์เซ็นต์ เพราะเชื้อจากเลือด ปัสสาวะและน้ำไขสันหลังไม่พบเชื้อ ตรวจทางรังสีเอ็กซเรย์ปอดเป็นลักษณะของ infiltration โดยเฉพาะที่ปอดข้างขวาพบได้ตรวจ N.B.T. เป็นครั้งที่ 2 ได้ผลผิดปกติเช่นเดียวกัน ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย cephalixin และ gentamicin 9 วันได้ให้ I.N.H. และ rifampicin ให้เลือดและ buffy coat ไขลงก็ จึงให้กลับบ้านพร้อมด้วยยา I.N.H. และ rifampicin หลังกลับบ้านได้ 1 วัน ผู้ป่วยตัวเหลือง ตาเหลือง จึงได้หยุดยาทั้ง I.N.H. และ rifampicin และหลังจากนั้นอีก 2 วัน จึงได้รับไว้รักษาที่โรงพยาบาลวชิระเป็นครั้งที่ 3 ด้วยเรื่องตัวเหลืองมากขึ้นและมีไข้ ได้ตรวจการทำงานของตับ พบว่าบิลิรูบิน 7.0 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ เป็น direct 3.8 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์, SGOT 910 หน่วย, SGPT 920 หน่วย A.P. 16.8 โบแคนสกี ยูนิท เด็กถ่ายอุจจาระเป็นสีซีดได้ให้การรักษาด้วย cholestyramine และ neomycin, vitamin K และพลาสมา และได้ส่งมารับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้ป่วยไม่มีญาติทางพ่อแม่ของผู้ป่วยที่มีอาการเหมือนผู้ป่วย

การตรวจร่างกายแรกรับ

อุณหภูมิ 38.8° เซลเซียส, หายใจ 40 ครั้งต่อนาที, ชีพจร 140 ครั้งต่อนาที
น้ำหนัก 4,600 กรัม ขนาครอบคิริษะ/รอบวงส่วนอก 38/37 เซนติเมตร
โดยทั่วไปเหลืองปานกลางทั้งสีผิวและสีลูกตา
ตา หู คอ จมูก กล้ามเนื้อหัวใจโตม่าน้ำเหลืองใต้คางขนาด 1 เซนติเมตร
หัวใจและปอดปกติ
ท้อง กล้ามเนื้อตับขนาด 5 เซนติเมตรใต้ชายโครงขวา
กล้ามเนื้อไตขนาด 5 เซนติเมตรใต้ชายโครงซ้าย
ตรวจพบมีน้ำในท้องจำนวนมาก

ผลการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

CBC ซีโมโกลบิน 8.7 กรัมเปอร์เซ็นต์ ฮีมาโตคริต 27 เปอร์เซ็นต์, WBC. 24,000
ตัว ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร, N 67 เปอร์เซ็นต์, L 28 เปอร์เซ็นต์ M 5 เปอร์เซ็นต์, plt 113,000
ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

target cell 1^+ , burr cell 1^+ , reticulocyte 8.2 เปอร์เซ็นต์ ไม่พบเชื้อมาลาเรีย

U.A. pH 7 Alb trace, sugar negative, RBC 0-11/H.D, Wbc0-3/H.D.

BUN 9 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์, Cr 0.5 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์

Chest X-ray- จะได้กล่าวต่อไป

L.P. Xanthochromia, WBC 18 ตัวเป็น mononuclear cell, gram stain ไม่พบ organisms, CSF sugar/Blood sugar = 55/84 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์, โปรตีน 70 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์

Electrolyte Na 125 มิลลิอิกวาเลนท์ต่อลิตร, K 4.5 มิลลิอิกวาเลนท์ต่อลิตร, HCO_3^- 17.9 มิลลิอิกวาเลนท์ต่อลิตร

Urine electrolyte Na 2 มิลลิอิกวาเลนท์ต่อลิตร, K 22 มิลลิอิกวาเลนท์ต่อลิตร, Cl 39 มิลลิอิกวาเลนท์ต่อลิตร

ผลการเพาะเชื้อ

จากเลือด ใต้เชื้อ salmonella

จากปัสสาวะ ใต้เชื้อ E coli

จากอุจจาระ และน้ำไขสันหลังไม่ใต้เชื้อ

อิมมูโนโกลบูลิน

IgG 1,650 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ (200-500 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์)

IgM 254 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์

IgA 134 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ (11-64 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์)

B_1C 52 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ (84-185 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์)

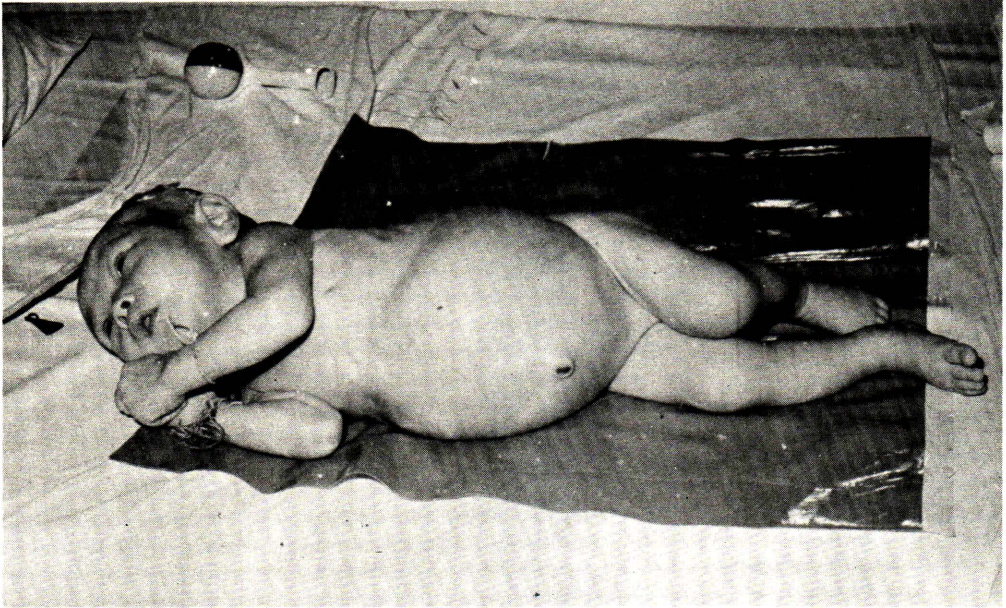
HBsAg positive ทั้ง heptest และ counterimmoelectrophoresis (CIE)

Ultrasonogram พบว่ามีตับโตโดยทั่วไป

Liver scan ได้ผลว่าตับโตโดยทั่วไป ไม่มีก้อนในตับ

Hb electrophoresis HbA_1 96.85 เปอร์เซ็นต์, HbA_2 3.15 เปอร์เซ็นต์

Bone marrow พบว่ามี hypocellular, erythroid และ megakaryocyte ลดน้อยลง myeloid ปกติ และมี maturation ปกติ



รูปผู้ป่วยแสดงท้องโตจากน้ำในท้องจำนวนมาก

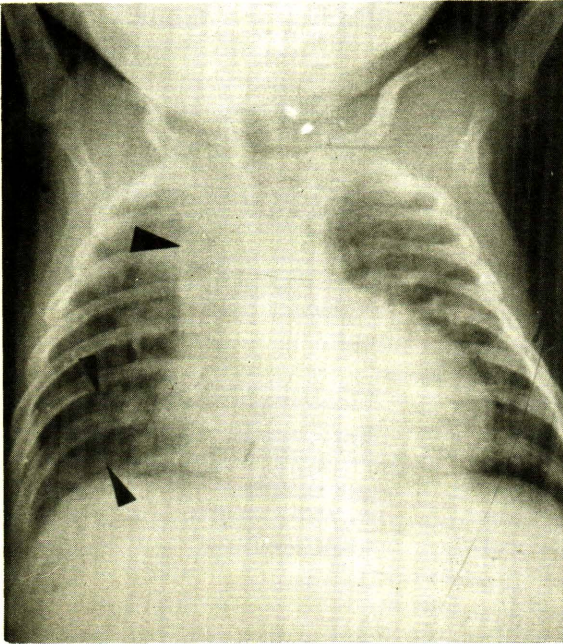
การดำเนินของโรค

หลังจากรับส่งผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล ในคืนวันแรกผู้ป่วยมีคอแข็ง หลังแอ่น และเกร็งเป็นพักๆ เช้าวันรุ่งขึ้นยังคงมีคอแข็ง ซึมลง ไม่อาเจียนได้ให้การรักษาโดยให้ยาปฏิชีวนะเป็น gentamicin และ cloxacillin ให้น้ำเกลือในขนาดเพียงครึ่งของความต้องการปกติ ตอนบ่ายผู้ป่วยหายใจเป็นแบบ Cheyne-Stokes ได้เปลี่ยนยาจาก cloxacillin เป็น methicillin ในขนาดสูง

วันที่ 2 เด็กยังคงมีไข้ ซึม ไม่คู้ดนม อาการเกร็งที่คอและลำตัวลดลง ยังคงตัวเหลือง เข้ม ลมหายใจ เหงื่อ และบัสสาวะมีกลิ่น

วันที่ 3 ท้องโตมากขึ้นจากน้ำในท้อง ได้ให้เลือด 10 มิลลิลิตรต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เด็กยังคงซึมเหมือนเดิม

วันที่ 4 เด็กซึมมากขึ้น ความรู้สึกไม่ตอบสนองต่อความเจ็บ การหายใจช้าลงพร้อมกับซีฟอรและหัวใจเต้นช้าลงและเสียชีวิตไปในที่สุด



ลูกศร (บน) เป็น enlarged right paratracheal node

ลูกศร (ล่าง) เป็น reticulonodular infiltration ของเนื้อปอด

บทวิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มีปัญหาเรื่องการติดเชื้อเป็น ๆ หาย ๆ และรุนแรงมาตั้งแต่เกิด ขณะที่มา มีปัญหาเกี่ยวกับเรื่องตัวเหลืองและตาเหลือง ปัญหาใหญ่ของผู้ป่วยรายนี้ คือ

1. การติดเชื้อเป็น ๆ หาย ๆ หลายครั้ง โดยเฉพาะการติดเชื้อที่ปอดและการติดเชื้อ ในกระแสโลหิต

2. ตัวเหลืองตาเหลือง

การติดเชื้อที่ปอด ขอเรียนเชิญอาจารย์สุดี อภิปรายถึงผลการตรวจทางรังสีวิทยาของ ทรวงอกในผู้ป่วยรายนี้

พ.ญ. สุดี ชมเดช

ผลการตรวจเอกซเรย์ทรวงอก

ภาพเอกซเรย์ทรวงอกเมื่อผู้ป่วยมาอยู่ที่แผนกกุมาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อวันที่ 24 มิถุนายน 2524 ขณะที่เด็กมีอายุ 4 เดือน ปรากฏผลดังนี้คือ

- เด็กมีขนาดหัวใจโต และมีเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงปอดมีขนาดปกติ การโตของหัวใจน่าจะอธิบายได้ว่าเกิดจากภาวะ anemia จาก chronic illness ของเด็ก
- กระดูกของทรวงอกมีลักษณะ osteoporosis รวมทั้งกระดูกสันหลังทั้ง 2 ข้าง ซึ่งอธิบายได้จากภาวะของ chronic illness เช่นกัน
- เด็กมี widening ของ right paratracheal soft tissue ซึ่งน่าจะเกิดจากค่อมน้ำเหลืองโตไม่ใช่เป็นค่อมทึบดำเพราะว่าในภาวะของ chronic illness นี้จะทำให้มี regression ของค่อมทึบดำจนมองไม่เห็นเลย

- ลักษณะการเปลี่ยนแปลงในเนื้อปอด เป็นพยาธิสภาพทางรังสีในลักษณะของ fine reticulonodular infiltration ของปอดทั้ง 2 ข้าง ไม่มี cavity หรือ pleural effusion ซึ่งลักษณะการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพดังกล่าวอาจเกิดได้จาก chronic pulmonary disease หลายอย่างรวมทั้ง viral pneumonia, bacterial pneumonia และ childhood tuberculosis นอกจากนี้อาจจะเป็นพยาธิสภาพที่เกิดจาก reticulosis ได้เช่นกัน

สรุปผลเอกซเรย์ทรวงอก คือการพบปอดมี fine reticulonodular infiltration, ค่อมน้ำเหลืองโตบริเวณ right paratracheal region, cardiomegaly และ osteoporosis, chronic illness ซึ่งทำให้เกิด anemia แล้วเป็นผลให้มี cardiac dilatation และ osteoporosis จากภาวะของ undernutrition และ chronic illness

สำหรับการโตของค่อมน้ำเหลืองและ pulmonary infiltration นั้นเกิดได้จากโรคที่ทำให้เกิด chronic illness และ unresponse to treatment ได้แก่ tuberculosis หรือ pneumonia ที่หายยาก โดยที่เด็กคนนี้อาจจะมี underlying disease อื่นไปทำให้การหายจากโรค pulmonary disease ได้ยาก

ปัญหาที่เกี่ยวกับการติดเชื้อเรื้อรังเป็น ๆ หาย ๆ แพทย์หญิง ศศิธร ลิขิตนุกูล จะเป็นผู้อภิปรายต่อไป

พ.ญ. ศศิธร ลิขิตนุกูล

จากประวัติการเจ็บป่วยในอดีตของผู้ป่วยรายนี้ จะเห็นว่ามีการติดเชื้อ ซึ่งน่าจะเกิดจากการติดเชื้อจากแบคทีเรียถึง 4 ครั้ง ในช่วงระยะเวลา 4 เดือน โดยเริ่มตั้งแต่อายุ 3 วัน มีการอักเสบที่สะดือ ได้รับการรักษาโดยฉีดยา 5 วัน และอายุ 14 วัน มีการปอดบวมต้องอยู่โรงพยาบาลนานเดือนครึ่ง ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะหลายชนิดเป็นเวลานานและผลการเพาะเชื้อจากเลือด

ครั้งหลังได้เชื้อ *Proteus mirabilis* ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ อายุ 2 เดือนครึ่งมีอาการหน้า
 หนวกข้างขวา และได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเช่นกัน ครั้งสุดท้ายมีอาการไข้ ต่อมน้ำ
 เหลืองโต ตัวเหลือง ตับม้ามโต เนื่องจากผู้ป่วยมีประวัติการติดเชื้อบ่อย จึงควรสงสัยว่าอาจจะมี
 ความผิดปกติของภูมิคุ้มกันทาน แม้ว่าในเด็กเล็กที่ปกติอาจจะป่วยด้วยโรคทางเดินหายใจได้ถึง 6-8
 ครั้งต่อปีก็ตามและความผิดปกติของภูมิคุ้มกันทานในรายนี้น่าจะเป็นทางกรรมพันธุ์มากกว่ามาเกิดที่
 หลัง และเป็นแบบ primary immune deficiency มากกว่า secondary immune deficiency
 เนื่องจากมีภาวะของการติดเชื้อเรื่อยมาตั้งแต่แรกเกิด แม้ว่าไม่มีข้อมูลการตรวจสอบทางด้านหน้าที่
 ของ B-cell ในระยะแรก แต่ผลของ immunoglobulin ที่ตรวจในการป่วยครั้งสุดท้ายอยู่ในเกณฑ์
 ก่อนข้างสูง ซึ่งน่าจะตัดปัญหาเรื่องการขาดแอนติบอดีได้ และการที่ immunoglobulin สูงทั้ง
 IgG, IgM, IgA ก็อธิบายได้จากการตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อ ในด้าน cellular immunity
 (T-cell function) แม้จะไม่สามารถบอกได้แน่นอนว่าปกติ เนื่องจากไม่มีข้อมูลที่ศึกษาจำนวน
 และหน้าที่ของ T-cell แต่จากจำนวน lymphocyte ของผู้ป่วยซึ่งมีเกิน 1200 ตัวต่อคิวบิกมิลลิ-
 เมตร และไม่มีปัญหาการหายของแผลฉีดยาวัคซีนป้องกันวัณโรค ทำให้คิดถึงความผิดปกติทางด้าน
 cellular immunity น้อยลง ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจวินิจฉัยเกี่ยวกับ phagocytosis โดยทำการ
 ทดสอบ NBT ได้ผลลบและไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย endotoxin ซึ่งแสดงถึงความผิดปกติ
 ของ neutrophil ที่ไม่สามารถเปลี่ยนออกซิเจนให้กลายเป็น metabolites ที่สามารถฆ่าแบคทีเรีย
 หรือ reduce สี nitroblue tetrazolium ในขบวนการ phagocytosis ได้ ในคนปกติ neutrophil
 สามารถจะ reduce สี nitroblue tetrazolium ให้กลายเป็น water-insoluble formazan เห็นเป็น
 เม็ดสีน้ำเงินเข้มอยู่ภายใน cytoplasm ในคนปกติมีค่า 3-10 % และค่านี้จะเพิ่มขึ้นได้เป็น 18-70 %
 ในรายที่มีการติดเชื้อแบคทีเรีย NBT เป็นการทดสอบเบื้องต้นสำหรับพวก chronic granulomatous
 disease ซึ่งเป็นกลุ่มอาการของโรคที่มีการอักเสบติดเชื้อซ้ำบ่อย ๆ ซึ่งอาจจะเป็นจากเชื้อแบคทีเรีย
 หรือเชื้อรา โดยมักมีอาการปรากฏที่ผิวหนัง ปอด และ reticuloendothelial organs โดย pha-
 gocytes สามารถกินแบคทีเรียได้ แต่ไม่สามารถจะฆ่าเชื้อโรคได้ เนื่องจากไม่สามารถเปลี่ยน
 ออกซิเจนให้กลายเป็น reactive oxygen radicals และจะไม่มี การเพิ่มการใช้ ออกซิเจนโดย oxida-
 tion ของ glucose, ไม่มีการสร้าง superoxide และ hydrogen peroxide ซึ่งเป็นสารที่มีคุณสมบัติ
 เป็น bactericidal คนไข้เหล่านี้จึงมักมีปัญหาการติดเชื้อ ส่วนมากจากเชื้อพวก *Staphylococcus*

areus, Candida albicans, gram negative enteric bacteria ซึ่งเป็นพวก catalase-positive bacteria แต่ไม่ค่อยเกิดปัญหาเกี่ยวกับพวกที่สร้าง hydrogen peroxide และเป็น catalase negative bacteria เช่น streptococci, pneumococci, lactobacilli และจากการที่แบคทีเรียยังคงมีชีวิตอยู่ใน phagocyte ทำให้เกิดเป็น granuoma และเพิ่มขึ้นตามอวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง reticulo-endothelial system คนไข้ส่วนใหญ่จึงมักจะมาด้วยอาการของต่อมน้ำเหลืองอักเสบ ปอดบวม ตับม้ามโต พุพองตามผิวหนัง

Chronic granulomatous disease เป็นโรคทางกรรมพันธุ์ ส่วนใหญ่ถ่ายทอดทาง X-linked recessive พบในผู้ชาย แต่ก็มีรายงานเป็นในผู้หญิงได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าสามารถถ่ายทอดทาง autosomal recessive อีกด้วย เชื่อว่าความผิดปกติอยู่ที่เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในการเปลี่ยนออกซิเจนไปเป็น metabolite ที่สามารถฆ่าแบคทีเรีย ได้แก่ NADP oxidase, NADPH oxidase, glutathione peroxidase และ glucose-6-phosphate dehydrogenase การวินิจฉัยอาศัยประวัติการติดเชื้อซ้ำบ่อย ๆ โดยมีอาการทางผิวหนัง, ปอด ต่อมน้ำเหลืองอักเสบ ลักษณะเป็นแบบ granuloma formation โดยมีความผิดปกติของ phagocytes ที่กินเชื้อโรคได้ แต่ไม่สามารถฆ่าได้ ซึ่งสามารถทดสอบเบื้องต้นโดย qualitative NBT assay ซึ่งจะได้ค่าต่ำเมื่อเทียบกับคนปกติ และแม้จะกระตุ้นด้วย endotoxin ก็ยังได้ค่าต่ำเช่นเดิมการทดสอบที่แน่นอนต่อไปอาจทำได้โดยหา quantitative NBT, phagocytic bactericidal assay, glucose 1⁴ c oxidation

ผู้ป่วยรายนี้มีประวัติการติดเชื้อซ้ำบ่อย ๆ และการทดสอบเบื้องต้นเข้าได้กับ chronic granulomatous disease ซึ่งคงต้องอาศัยลักษณะทางพยาธิสภาพที่มี granuloma formation มาช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยด้วย

ปัญหาเรื่องไข้ในผู้ป่วยรายนี้คงเป็นสาเหตุจากการติดเชื้อ ผลเจาะเลือดมี leukocytosis การถ่ายภาพเอ็กซเรย์รังสีปอดพบมีการอักเสบของปอดคนนอกจากนี้ยังมีต่อมน้ำเหลืองโต ตับม้ามโต ทำให้คิดว่าน่าจะมีการติดเชื้อที่กระจายไปทั่วตัวเป็นแบบ septicemia การตรวจน้ำไขสันหลังพบเซลล์สูงเล็กน้อยเป็น mononuclear cell ทั้งหมด น้ำตาลปกติ โปรตีนสูงเล็กน้อย อาจแปลผลได้หลายประการ ประการแรก อาจเป็นปฏิกิริยาจากการเจาะหลังครั้งก่อน (chemical meningitis)

ประการที่สอง อาจมีการอักเสบของเยื่อหุ้มสมองเองจากเชื้อแบคทีเรีย แต่ได้รับการรักษามานานแล้วด้วยยาปฏิชีวนะ ส่วนสาเหตุที่ว่าคนไข้จะเป็นเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อวัณโรคนั้นคิดถึงน้อย เนื่องจากระดับน้ำตาลและโปรตีนในน้ำไขสันหลังอยู่ในเกณฑ์ค่อนข้างปกติ ผลการเพาะเชื้อในเลือดนั้นได้ salmonella สนับสนุนว่าผู้ป่วยมีได้ septicemia ตรงกับรายงานจากต่างประเทศ แม้จะพบว่าเชื้อที่ตรวจพบบ่อยในคนไข้ chronic granulomatous disease จะเป็น Staphylococcus aureus แต่ salmonella ก็เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดที่ทำให้เกิด septicemia หรือ meningitis

เรื่องตัวเหลืองนอกจากจะมีสาเหตุจากตัวตับเองแล้ว คนไข้ยังมีภาวะ hemolysis ร่วมด้วยโดยดูจาก reticulocyte count ที่ขึ้นสูงถึง 8% ซึ่งอาจมีสาเหตุจากภาวะความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงแต่จาก hemoglobin electrophoresis อยู่ในเกณฑ์ปกติ จึงน่าจะตัดปัญหาเรื่องฮีโมโกลบินผิดปกติออกไปได้ สาเหตุอื่น เช่น hemolytic uremic syndrome ซึ่งอาจเกิดจากการติดเชื้อนั้นคิดว่าไม่เหมือนเนื่องจาก BUN และ creatinine ของคนไข้อยู่ในเกณฑ์ปกติ autoimmune hemolytic anemia ซึ่งอาจเกิดจาก ยา หรือการติดเชื้อเองนั้น ในรายงานนี้ไม่สามารถจะตัดออกไปได้ เนื่องจากไม่ได้ทำการตรวจ Coomb's test และสิ่งสุดท้ายที่อาจเป็นไปได้คือเรื่องการพร่องของ enzyme glucose 6 phosphate dehydrogenase ในเม็ดเลือดแดง ซึ่งพบได้บ่อยในเด็กไทย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเด็กผู้ชาย ซึ่งไม่ได้ตรวจในรายนี้ และเมื่อมีการติดเชื้อก็จะทำให้เม็ดโลหิตแดงแตกได้

ปัญหาเรื่องปอดบวมในผู้ป่วยรายนี้ จากการตรวจทางรังสีเอ็กซเรย์ปอดและอาการทางคลินิก เข้าได้กับการติดเชื้อที่เป็นเรื้อรัง ซึ่งเชื้อที่เป็นสาเหตุอาจจะเป็นแบคทีเรีย เช่น Staphylococcus aureus หรือ gram negative bacteria เนื่องจากคนไข้มีโรคพื้นฐานที่มีความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวในการฆ่าแบคทีเรียอาจทำให้เกิดความผิดปกติในเนื้อปอด อยู่ได้นานเป็นลักษณะเรื้อรังได้ เชื้ออีกตัวที่ค่อนข้างนึกถึงคือ Mycobacterium tuberculosis ถ้าดูจากประวัติผู้ป่วยเคยได้วัคซีนป้องกันวัณโรค ไม่มีประวัติสัมผัสโรค ภาพรังสีเอ็กซเรย์ปอดของพ่อแม่อยู่ในเกณฑ์ปกติ ทำให้คิดถึงวัณโรคปอดน้อยลง แต่เนื่องจากผู้ป่วยมีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันและเคยได้วัคซีนป้องกันโรคซึ่งเป็นวัคซีนจากเชื้อที่ยังมีชีวิต อาจมีโอกาสเกิดวัณโรคแพร่กระจายจากวัคซีนป้องกันวัณโรคได้ ดังเคยมีรายงานในผู้ป่วย chronic granulomatous ที่ได้ วัคซีนป้องกันวัณโรค แต่แรกเกิดและเกิดวัณโรคแพร่กระจายจากเชื้อ BCG ดังนั้นเชื้อที่เป็นสาเหตุของปอดอักเสบในรายนี้โรควัณโรคของปอดก็อาจจะเป็นไปได้

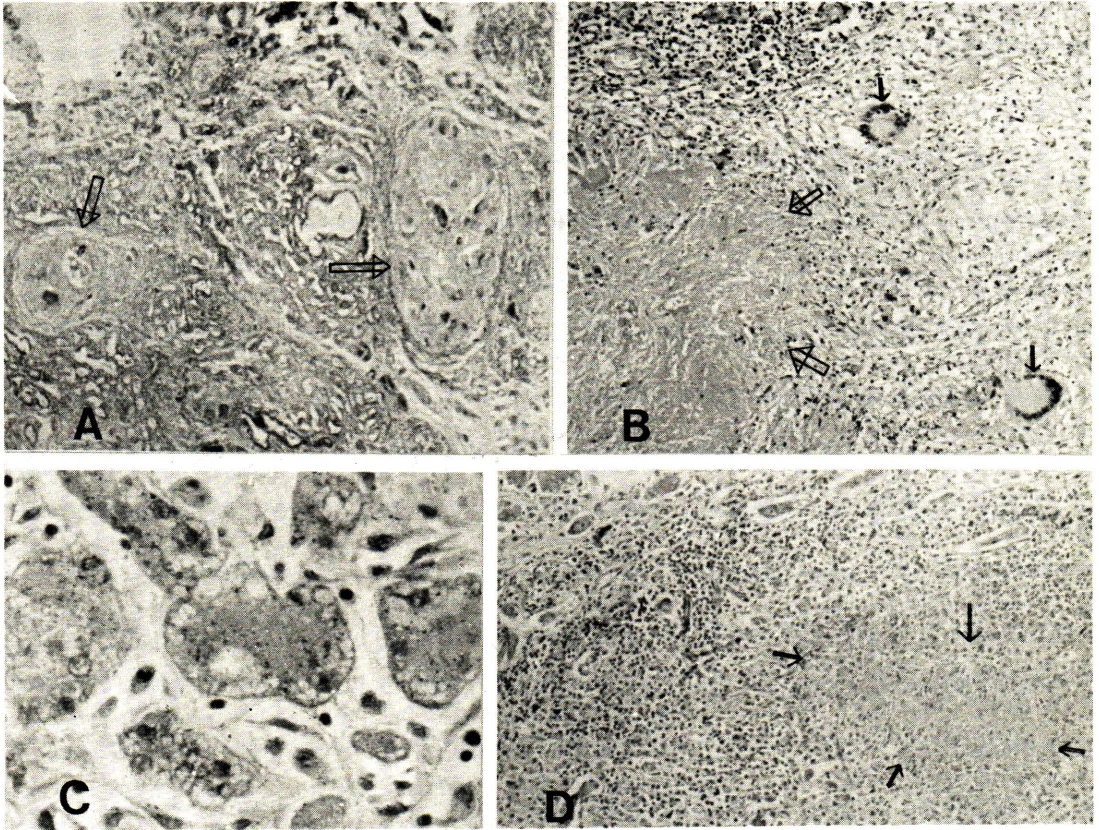
น.พ. ยง ภู่วรวรรณ

จากการศึกษาทางภูมิคุ้มกันทาน ร่วมกับประวัติของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อหลายครั้ง ผู้ป่วยน่าจะมีความผิดปกติในภูมิคุ้มกันทาน ด้วยเหตุผลตามที่ได้อภิปรายมาแล้วน่าจะเป็นโรค chronic granulomatous disease ผู้ป่วยมีตัวเหลืองตาเหลือง หลังจากให้ยา INH 13 วัน และ rifampicin 7 วัน เมื่ออาการตัวเหลืองตาเหลืองแพทย์ผู้ดูแล ได้หยุดยาค้างกล่าว อาการของผู้ป่วยก็ไม่ดีขึ้น กลับเป็นมากขึ้นจนมีอาการหมดสติ มีเกร็ง หลังแอ่น ลมหายใจ เหน้อ และบัสสาวะมีกลิ่น กลิ่นนี้เข้าใจว่าเป็นกลิ่นที่เรียกว่า fetor hepaticus กลิ่นเกิดจาก dimethylsulfide เป็นสารที่เกิดจากแบคทีเรีย ทำลายสารพวก methionine ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการทำงานตับ ดังจะเห็นได้จากการตรวจทางชีวเคมี ผู้ป่วยรายนี้น่าจะสรุปได้ว่าเป็น acute fulminant hepatic failure ค่าของ prothrombin time จะเป็นตัวบอกความรุนแรงของโรคได้แต่ผู้ป่วยรายนี้เราไม่ได้ตรวจหา ในผู้ป่วยตับวายจะพบว่ามี การบวมของสมองร่วมด้วยถึงร้อยละ 30 ถึง 50 Ware ได้ทำการตรวจศพ ผู้ป่วยตับวาย 32 คน พบว่ามี การบวมของสมอง 16 คน ผู้ป่วยที่มีการบวมของสมองจะมีอายุน้อยกว่า และระยะเวลาเกี่ยวกับความลึกของการหมดสติ นานกว่าในพวกที่สมองไม่บวม อาการคอแข็งเกร็งนี้อาจจะไม่ได้เกิดจากการบวมของสมองก็ได้ ในผู้ป่วยตับวายที่ไม่มีการบวมของสมองในเด็กอาจจะพบว่ามีคอแข็ง เกร็งได้คล้ายพวก toxic encephalopathy อย่างไรก็ตามในเด็กที่มีอาการดังกล่าว ต้องแยกสาเหตุจากการอักเสบของสมองโดยการตรวจน้ำไขสันหลังด้วยทุกครั้ง สาเหตุในการเกิดตับอักเสบจนตับวายในที่สุดในผู้ป่วยรายนี้มีสาเหตุจากอะไร? จากการศึกษาค้นคว้าในภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ร.พ. จุฬาลงกรณ์ ในผู้ป่วยตับวายแบบเฉียบพลัน จำนวน 15 ราย พบว่ามีสาเหตุจากตับอักเสบจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 7 ราย จากสารพิษ 3 ราย ในผู้ป่วยรายนี้จากการตรวจเลือดได้ผลบวกต่อ HBsAg ทั้ง heptest และ C.I.E. (counter immunoelectrophoresis) การตรวจแบบ heptest หรือ passive hemagglutination จะมีความไวสูงกว่าการตรวจแบบ C.I.E. การตรวจแบบ C.I.E. จะมีความจำเพาะสูงกว่า การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยรายนี้การติดเชื้อของโรคเชื่อว่าจากการได้รับเลือดหรือผลิตภัณฑ์ของเลือดหลายครั้ง ก็น่าจะมีโอกาสได้รับเชื้อมากกว่า ถึงแม้ว่าจะมีการตรวจกรองเลือดที่บริจาคแล้วก็ตาม การตรวจกรองที่ทำโดยทั่วไปในบ้านเราใช้วิธีการของ C.I.E. ซึ่งอาจจะมีความไวไม่เพียงพอ ทำให้ผู้ป่วยได้รับเชื้อไวรัสได้มีรายงานการศึกษาในประเทศกรีซ โดยศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการให้เลือดกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี พบว่ามีโอกาสติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ได้สูงขึ้น ตามจำนวนการได้รับเลือดของผู้ป่วยเด็ก

เป็นชาลลาสตีเมีย และยังมีการศึกษาถึงผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวจะมีโอกาสติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้สูงขึ้น ถ้าได้รับเลือดนอกจากนี้การติดเชื้อของเชื้อไวรัสโดยเฉพาะในเด็กเล็กอย่างผู้ป่วยรายนี้ที่ต้องการคำนึงถึงอีกทางหนึ่ง คือ การติดเชื้อไวรัสจากมารดาสู่ทารก (vertical transmission) เชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะพบว่าติดเชื้อได้ง่ายขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต้านทานผิดปกติ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจนทำให้ถึงเป็นอันตรายต่อตับรุนแรง เชื่อว่าเป็นปฏิกิริยาเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันต้านทานของร่างกาย คือมีการตอบสนองของ C.M.I. และ humoral immunity ผู้ป่วยรายนี้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจนเป็นตับวายได้ก็น่าจะแสดงว่าภูมิคุ้มกันต้านทานระบบ humoral และ C.M.I. น่าจะผิดปกติพอสมควร ดังจะเห็นได้จากการศึกษาที่ผ่านมาในอังกฤษพบว่าผู้ป่วยตับวายจากไวรัสตับอักเสบบี สามารถกำจัดเอา HBsAg ออกไปจากกระแสโลหิตได้เร็วกว่าคนไข้ตับอักเสบบีธรรมดา และพบว่าในผู้ป่วยตับวายประมาณครึ่งหนึ่งสามารถตรวจพบ anti HBs และ HBsAg ได้ในเวลาเดียวกัน ซึ่งต่างจากผู้ป่วยตับอักเสบบีคือภูมิคุ้มกันต้านทาน anti HBs กว่าจะขึ้นสูงต้องใช้เวลาเป็นอาทิตย์หรือเป็นเดือน และพบว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เป็นจนถึงตับวายพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายจากเหตุผลดังกล่าวจึงเชื่อว่าการทำลายตับจนถึงตับยายน่าจะเป็นผลจากกลไกทางภูมิคุ้มกันต้านทานมากกว่า

ส่วนสาเหตุอีกสาเหตุหนึ่งที่จะขอกกล่าวถึง คือ ตับอักเสบบีจากสารพิษหรือจากยา ผู้ป่วยรายนี้มีประวัติการได้รับยารักษาวัณโรคทั้ง INH และ rifampicin ยารักษาวัณโรคเกือบทุกตัวสามารถทำให้เกิดตับอักเสบบีได้ สำหรับ INH ที่ใช้ในผู้ป่วยไม่มีอาการโดยใช้บ่งกันโรคพบว่าระดับเอนไซม์สูงขึ้นได้ถึง 10 เปรอร์เซ็นต์ของผู้ที่ได้รับยา อันตรายของยา INH จะเพิ่มสูงขึ้นตามอายุของผู้ที่ได้รับโดยทั่วไปเมื่อหยุดยาแล้วอาการจะดีขึ้น มีเพียงส่วนน้อยที่เป็นอันตรายถึงชีวิต ส่วน rifampicin อาจเป็นอันตรายต่อตับได้ บางแห่งพบได้สูงถึงร้อยละ 20 แต่อย่างไรก็ตามบางครั้งเป็นการยากที่จะประเมินได้ เพราะผู้ป่วยมักได้ยารักษาวัณโรคตัวอื่นด้วย ส่วนใหญ่แล้วจะพบว่าเป็นเพียงการเปลี่ยนแปลงของตับแบบชั่วคราว ในผู้ป่วยเด็กรายนี้ถึงแม้ว่าจะได้หยุดยาแล้วอาการของผู้ป่วยไม่ดีขึ้น ผู้ป่วยเหลืองมากขึ้น และเข้าสู่ภาวะของตับวายไปในที่สุด ภาวะตับยายน่าจะมีสาเหตุมาจากตับอักเสบบี จากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

สรุป ผู้ป่วยรายนี้น่าจะเป็น chronic granulomatous disease ทำให้มีการติดเชื้อหลายครั้ง และสาเหตุการตายของผู้ป่วยรายนี้ คือ fulminant hepatic failure จากไวรัสตับอักเสบบี ร่วมกับ การติดเชื้อ salmonella ในกระแสโลหิต และอาจจะมี salmonella meningitis ร่วมด้วย



แสดงพยาธิสภาพทางกล้องจุลทรรศน์

ภาพ A : แสดง granuloma (ลูกศรขาว) ในปอด H/E \times 40

ภาพ B : แสดง fibrocaseous granuloma ในต่อมหน้าเหลือง
Langhan's giant cell (ลูกศรดำ) และ caseous necrosis
(บริเวณปลายลูกศรขาว) H/E \times 100

ภาพ C : แสดง giant cell ในตับอีกเสบ H/E \times 400

ภาพ D : แสดง granulomatous formation ในเนื้อตับ
(บริเวณปลายลูกศรดำ) H/E \times 40

รายงานการตรวจศพทางพยาธิวิทยา ตรวจภายหลังจากเสียชีวิตได้ 3 วัน เป็นศพเด็กเพศชาย รูปร่างเล็กผอม ท้องโต ริมฝีปากเขียวคล้ำ ตัวเหลือง น้ำหนัก 4,730 กรัม พบว่าที่ช่องท้อง มีน้ำสีเหลืองใสประมาณ 250 ลบ.ซม. และในช่องเยื่อหุ้มหัวใจประมาณ 5 ลบ.ซม. ท่อน้ำเหลืองโต มีเส้นผ่าศูนย์กลางขนาดประมาณ 1-2 ซม. ตามที่ต่าง ๆ ดังนี้ แถวคอค้ำนซ้ายที่ *Mediastinum, carina, ซับอก ซับับ (porta hepatis) ซับ่อน* ตามเส้นเลือดแดงใหญ่ซันหลัง (*para-aortic*) และ *mesentery*, หน้าตัด, ของท่อน้ำเหลืองเหล่านี้มีลักษณะพยาธิสภาพเป็นหย่อมสีเหลือง ฟันสีเทาขาว พยาธิสภาพทางกล้องจุลทรรศน์เป็นแบบ *fibrocaseous granuloma* ปอดหนัก 90 กรัมข้างขวา และ 60 กรัมข้างซ้าย ปอดลอยน้ำมีสีน้ำตาล เนื้อปอดนุ่ม เยื่อหุ้มปอดบางส่วนติดกับผนังทรวงอก ที่ปอดกลีบบนของทั้งสองข้างมีตุ่มเล็ก ๆ สีเหลืองหลายตุ่ม ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 0.3-0.5 ซม. พยาธิสภาพทางกล้องจุลทรรศน์เป็นแบบ *fibrocaseous granuloma* หัวใจหนัก 50 กรัม ไม่พบมีตามผิดปกติทางพยาธิอะไร ซับหนัก 470 กรัม ขนาดของซับโตและสีเหลือง เนื้อซับเรียบ หน้าตัดของซับสีเหลืองเรียบ พยาธิสภาพทางกล้องจุลทรรศน์พบเซลล์ของเนื้อซับส่วนใหญ่ตาย และมี *giant cells* ทั่ว ๆ ไป แถว *portal triads* มีเซลล์อักเสบทั่ว ๆ ไป การย้อมพิเศษเพื่อหา *Antigen hepatitis B virus* ไม่พบในชั้นเนื้อซับ (*Orcein stain*) บางแห่งของชั้นเนื้อซับพบมีการอักเสบของเนื้อเยื่อแบบ *granuloma* อยู่ด้วย ม้ามหนัก 100 กรัม หน้าตัดสีน้ำตาลแดงพยาธิสภาพของกล้องจุลทรรศน์ พบมีการอักเสบของเนื้อเยื่อแบบ *granuloma* สมองหนัก 650 กรัม มีลักษณะโดยทั่วไปบวมและเยื่อหุ้มสมองสีแดงคล้ำ หน้าตัดของสมองพบมีจุดดำแดงเล็ก ๆ แถว *basal ganglion* พยาธิสภาพทางกล้องจุลทรรศน์เป็นแบบการคั่งของเลือดในหลอดเลือดของสมอง และมีเซลล์อักเสบกระจายอยู่ในชั้นเยื่อหุ้มสมอง การย้อมพิเศษเพื่อหา *AFB, GMS* และ *PAS* ในทุก ๆ ชั้นเนื้อของอวัยวะต่าง ๆ ไม่พบแบคทีเรียชนิด *acid fast bacilli (AFB)* หรือเชื้อรา สรุปลแล้ว พยาธิสภาพของผู้ป่วยรายนี้เป็นแบบ *fibrocaseous granuloma* ตามอวัยวะต่าง ๆ ดังกล่าว ซึ่งเราไม่สามารถย้อมหา แบคทีเรียชนิด *AFB* หรือเชื้อราได้ การศึกษาทางไวรัสเราไม่ได้ทำการศึกษาเชื้อไวรัสบางชนิด ก็ให้พยาธิสภาพแบบ *granuloma* ได้ เช่น *cat scratch disease* อื่น ๆ แบคทีเรียชนิด *Pseudomonas pseudomallei* ก็ให้ลักษณะ *granuloma* ได้ พวกพยาธิต่าง ๆ ก็ให้พยาธิสภาพแบบ *granuloma* ได้ แต่พวกนี้มักมีเซลล์อักเสบชนิด *eosinophils* สูงใน *granuloma*

สำหรับผู้ป่วยรายนี้มีประวัติการเจ็บป่วยเรื้อรังชนิดติดเชื่อเป็น ๆ หาย ๆ และจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยเฉพาะ NBT ช่วยเน้นอธิบายว่า ผู้ป่วยมีความผิดปกติเกี่ยวกับหน้าที่การย่อยหรือทำลายเชื้อโรคของเซลล์อักเสบชนิด neutrophils ท้ายแล้ว พยาธิสภาพจากการตรวจศพผู้ป่วยหลังตายขึ้นเป็นการช่วยสนับสนุนว่าผู้ป่วยน่าจะเป็น chronic granulomatous disease (CGD) ตามการวินิจฉัยของกุมารแพทย์ได้

อ้างอิง

1. Fischer TJ. Immunodeficiency disease. In : Lallor GJ, Fischer TJ, eds. Manual of Allergy and Immunology Diagnosis and Therapy. Boston : Lettle ; Brown, 1981. 345-364
2. Johnston RB Jr, Newman SL. Chronic granulomatous disease. *Pediatr Clin North Am* 1977 May ; 24 (2) : 365-376
3. Quie PG, Kaplan EL, Page AR, Gruskay FL, Malawists SE. Defective polymorphonuclear-leukocyte function and chronic granulomatous disease in two female children. *N Engl J Med* 1968 May 2 ; 278 (18) : 976-980
4. Holmes B, Page AR, Good RA. Studies of the metabolic activity of leukocyte from patients with a genetic abnormality of phagocytic function. *J Clin Invest* 1976 Sep ; 46 (9) : 1422-1432
5. Baehner RL, Nathan DG. Leukocyte oxidase : defective activity in chronic granulomatous disease. *Science* 1967 Feb 17 ; 155 (3764) : 835-836
6. Park BH, Fikrig SM, Smithwich EM. Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils : a diagnostic aid. *Lancet* 1968 Sep 7 ; 2 (7567) : 532-534
7. Johnston RB Jr. Unusual forms of an uncommon disease (chronic granulomatous disease). *J Pediatr* 1976 Jan ; 88 (1) : 172-174
8. Johnston RB Jr, Baehner RL. Chronic granulomatous disease correlation between pathogenesis and clinical findings. *Pediatrics* 1971 Nov ; 48 (5) : 730-739
9. Biggar WD, Buron S, Holmes B. Chronic granulomatous disease in an adult male : a proposed X-linked defect. *J Pediatr* 1976 Jan ; 88 (1) : 63-70
10. Baehner RL, Nathan DG. Quantitative nitroblue tetrazolium test in chronic granulomatous disease. *N Eng J Med* 1968 May 2 ; 278 (18) : 971-976
11. Ochs HD, Igo RP. The NBT slide test : a simple screening method for detecting chronic granulomatous disease and female carrier. *J Pediatr* 1973 Jul ; 83 (1) : 77-82

12. Park BH, Good RA. NBT-test stimulated. *Lancet* 1970 Sep 19; 2 (7673) : 616- (Letter)
13. Quie PG, White JG, Holmes B, Good AR. In vitro bactericidal capacity of human polymorphonuclear leukocytes : diminished activity in chronic granulomatous disease of childhood. *J Clin Invest* 1967 Apr ; 46 (4) : 668-679
14. Lazarus GM, Neu HC. Agents responsible for infection in chronic granulomatous disease of childhood. *J Pediat* 1975 ; Mar ; 86 (3) : 415-417
15. Gold RH, Douglas SD, Preger L, Steinbach HL, Fudenberg HH. Roentgenographic features of the neutrophil dysfunction syndrome. *Radiology* 1969 Apr ; 92 (5) : 1045-1054
16. Sutcliffe J, Chrispin AR. Chronic granulomatous disease. *Br J Radiol* 1970 Feb ; 43 (506) : 110-118
17. Esterly JR, Sturner WQ, Esterly NB, Windhorst DB. Disseminated BCG in twins boy with presumed chronic granulomatous disease of childhood. *Pediatrics* 1971 Jul ; 48 (1) : 141-143
18. Verronen P. Presumed disseminated BCG in a boy with chronic granulomatous disease of childhood. *Acta Pediatr Scand* 1974 ; 63 : 627-630
19. Ware AJ, D'Agostino AN, Combes B. Cerebral edema : a major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterol* 1971 Dec ; 61 (6) : 877-884
20. ชง กุ้วรธรรม รัชนี เข็นศิริวัฒนา วิรัช บริรักษ์จรรยาวัตร คนัย สนิทวงศ์. ตับวายแบบเฉียบพลันในเด็ก *จุฬาลงกรณ์เวชสาร* 2524 พฤศจิกายน ; 25 (6) : 1115-1124
21. คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. รายงานประจำปีของหน่วยทางเดินอาหารภาควิชากุมารเวชศาสตร์ พ.ศ. 2524-2525,
22. สมหญิง ธีมวาสร, สดใส เวชชาชีวะ, ดิลก เข็นบุตร. เปรียบเทียบวิธี reversed passive hemagglation กับ counter immunoelectrophoresis ในการตรวจหาแอนติเจนตับอักเสบบีชนิดผิว. *จุฬาลงกรณ์เวชสาร* 2523 กรกฎาคม ; 24 (4) : 319-345
23. Kattamis C, Laskaris S, Liapaki K, Matsaniotis. Infection with hepatitis B virus in hypertransfused children. Cited by Matsaniotis N, Kattamis C Laskari S, Liapaki K, Vallassi-Adam H, Dionissopoulou E. Immune responses to hepatitis B vaccine. *Lancet* 1981 Jan 24 ; 1 (8213) : 210-211
24. Sutnick AI, Levine PH, London WT, Blumberg BS. Frequency of australia antigen in patients with leukemia in different countries. *Lancet* 1971 Jun 12 ; 1 : 1200-1202
25. ชง กุ้วรธรรม. การถ่ายทอดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จากมารดาสู่ทารก. *จุฬาลงกรณ์เวชสาร* 2523 พฤศจิกายน ; 24 (6) : 615-620
26. Woolf IL, El Sheikn N, Cullens H, Lee WM, Eddleston AL, Williams R, Juckerman AJ. Enhanced HBsAb production in pathogenesis of fulminant viral hepatitis type B. *Br M J* 1976 Sep 18 ; 2 (6037) : 669-671

27. Scharer L, Smith JP. Serum transaminase elevation and other hepatic abnormalities in patients receiving isoniazid. *Ann Int Med* 1969 Dec ; 71 (6) : 1113-1120
28. Scheuer PJ, Sammerfield JA, Lal S, Sherlock S. Rifampicin hepatitis : a clinical and histological study. *Lancet* 1974 Mar 16 ; 1 (7855) : 421-425
29. Holmes B, Park BH, Malawista SE, Quie, PG, Nelson DL, Good RA. Chronic granulomatous disease in female, a deficiency of Leukocyte glutathione, peroxidase. *N Engl J Med* 283 ; 217-291 : 1970
30. Johnston RB, Mc Murry JS. Chronic Familial granulomatosis *Am J Dis Child* 114 ; 370-378 : 1967
31. Bachner KL, Nathan DG. Quantitative nitroblue tetrazolium test in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1968 May 2 : 278 (18) ; 971-976
32. Park BH, Gray BH, Good RA. Fatal (chronic) Granulomatous Disease of Childhood. *Pulmonary Disorders Vol. I-Disorders of Respiratory Tract in Children*, Philadelphia : W.B. Saunders Co., 1972
33. Quie PG. Disorders of phagocyte function. *Curr Probl Pediatr* 1972 Sep ; 2 (11): 3-53