

## Prolonged cholestasis ในเด็กจากไวรัสตับอักเสบ เอ\*

ยง ภู่วรรณ\*\* พงษ์พีระ สุวรรณกุล\*\*  
กำจร คติยกุล\*\*\*\* ฤทัย สกุลแรมรุ่ง\*\*\*\*

Poovorawan Y, Suwankul P, Tatiyakavee K, Sakulramrung R. Prolonged cholestasis in children secondary to acute hepatitis A. Chula Med J 1987 Jan; 31(1) : 55-62

*Acute hepatitis A is often not considered in the differential diagnosis of protracted jaundice. This paper is to report 3 children with prolonged intrahepatic cholestasis who were subsequently found to have acute viral hepatitis A. The clinical syndrome included jaundice, dark urine, acholic stool, intense pruritus and hepatomegaly. The serum bilirubin levels were higher than 10 mg./dl. and the duration of cholestasis lasted for at least 8 weeks. All children recovered completely without sequelae. Physicians should be aware of this unusual manifestation of acute viral hepatitis A and therefore avoid potentially harmful diagnostic procedures.*

---

\* ได้รับการสนับสนุนโดยทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี 2529  
\*\* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
\*\*\* ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
\*\*\*\* ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

cholestasis เรื้อรังในเด็กเป็นปัญหาในด้านการวินิจฉัย เพราะอาจมีสาเหตุจากโรคต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับท่อน้ำดี เช่น biliary hypoplasia, choledochal cyst และโรคที่เกี่ยวข้องกับตับ (intrahepatic cholestasis) สาเหตุต่าง ๆ เช่น โรคทางเมตาบอลิกและพันธุกรรม ตับอักเสบเรื้อรัง<sup>(1,2)</sup> การตรวจวินิจฉัยจำเป็นต้องอาศัยขั้นตอนการตรวจต่าง ๆ เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้อง<sup>(2)</sup>

ไวรัสตับอักเสบ เอ เป็นสาเหตุของตับอักเสบแบบเฉียบพลันในเด็กที่พบได้บ่อยในประเทศไทย<sup>(3)</sup> โรคนี้หายได้เองโดยไม่ทำให้เกิดโรคตับเรื้อรัง และวินิจฉัยได้ง่ายโดยการตรวจทางน้ำเหลืองของผู้ป่วย กล่าวคือตรวจพบ Anti HAV. IgM<sup>(4)</sup> รายงานนี้เป็นรายงานผู้ป่วยโรคตับอักเสบเฉียบพลันจากไวรัสตับอักเสบ เอ ที่มีอาการ cholestasis เป็นระยะเวลานาน โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อให้แพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับ cholestasis ตระหนักถึงว่าไวรัสตับอักเสบ เอ สามารถให้อาการนี้เป็นเวลานานได้ และตรวจหาไวรัสก่อนที่จะกระทำการตรวจวินิจฉัยบางอย่างที่มีผลเสียและไม่จำเป็น เช่น การเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับการผ่าตัดตรวจท่อน้ำดี

### ผู้ป่วยและวิธีการ

ผู้ป่วยตับอักเสบจากไวรัสแบบเฉียบพลัน มารับการรักษาในภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เฉลี่ยปีละมากกว่า 50 ราย<sup>(5)</sup> ในช่วงระยะเวลาตั้งแต่เดือนมิถุนายน 2528 ถึงเดือนพฤษภาคม 2529 เป็นเวลา 1 ปี

มีผู้ป่วยตับอักเสบจากไวรัสที่มีอาการมากหรือจำเป็นต้องรับการตรวจวินิจฉัยแยกโรค รับไว้รักษาในภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 15 ราย (ไม่รวมตับอักเสบในเด็กเล็ก หรือกลุ่มอาการ infantile hepatitis) ได้คัดเลือกผู้ป่วยที่มีประวัติและการดำเนินโรคเป็นแบบ cholestasis เป็นระยะเวลานาน โดยมีหลักเกณฑ์ดังนี้

1. ระยะเวลาของตัวเหลือง ตาเหลือง มากกว่า 8 อาทิตย์นับแต่เริ่มมีอาการของโรค
2. ระดับของบิลิรูบินสูงสุดมากกว่า 10 มก./ดล.
3. ไม่มีประวัติได้รับยา สารพิษ และเคยเป็นโรคตับเรื้อรังมาก่อน

การตรวจทาง serology ของไวรัสตับอักเสบ HBsAg, anti HBcIgM และ anti HAV. IgM โดย ELISA

ติดตามการรักษาผู้ป่วย ด้วยการตรวจร่างกาย ดูอาการทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นระยะ โดยเฉลี่ยทุก 1-2 อาทิตย์ ในระยะแรก จนผลการตรวจเข้าสู่ภาวะปกติ

### ผลการศึกษา

ในช่วงระยะเวลาดังกล่าว มีผู้ป่วยเด็กเป็นตับอักเสบแบบเฉียบพลันจากไวรัส เอ และมีอาการตัวเหลือง

เป็นเวลานานมากกว่า 8 อาทิตย์จำนวน 3 ราย ดังแสดงรายละเอียดทั่วไปในตารางที่ 1

Table 1. The three patients with acute hepatitis A and prolonged cholestasis

Case No	Sex	Age (yr)	Address	Duration of disease before admission (wk)	Previous History of Joundics
1	M	7	Petchaboon	12	no
2	F	11	Bangkok	4	no
3	F	8	Bangkok	3	no

ผู้ป่วยทั้ง 3 ราย อายุ 7, 11 และ 8 ปีตามลำดับ ได้รับการส่งต่อมาเพื่อการตรวจวินิจฉัยสาเหตุของโรค โดยได้รับการส่งต่อมาจากโรงพยาบาลประจำจังหวัด 1 ราย โรงพยาบาลของ กทม. 1 ราย และคลินิกเอกชน 1 ราย โดยมีอาการมาแล้วตั้งแต่ 3-12 อาทิตย์

ผู้ป่วยทุกรายมีอาการเริ่มต้นแบบตับอักเสบจากไวรัสแบบเฉียบพลัน คือ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ตัวเหลือง ตาเหลือง และมีอาการของ cholestasis เห็นได้ชัดเจน ดังแสดงในตารางที่ 2

Table 2. Clinical presentation of the 3 patients with cholestasis.

Case No.	dark urine	acholic stool	intense pruritus
1	+ VE	+ VE	+ VE
2	+ VE	+ VE	+ VE
3	+ VE	- VE	+ VE

jaundice	hepatomegaly	splenomegaly
marked	-	-
moderate	+	-
moderate	+	-

ผู้ป่วยทั้ง 3 รายมีระดับของบิลิรูบินรวมมากกว่า 10 mg./คล. SGOT SGPT สูงไม่มากนัก albumin ปกติ golbulin สูงกว่าปกติทั้ง 3 ราย และมีระดับของ cholesterol สูงมากในผู้ป่วยรายแรก ดังแสดงในตารางที่ 3

Table 3. Biochemical data of the 3 patients with acute hepatitis A and cholestasis.

Case No.	TB	DB	AP	SGOT	SGPT	Alb.	Glo.	PT	cholesterol
1	19.05	11.85	184	107	72	3.65	3.45	11.4	470
2	13.7	7.1	106	54	51	3.65	3.65	12.6	270
3	10.2	5.05	80	77	85	4.05	3.85	(11.4) -	227

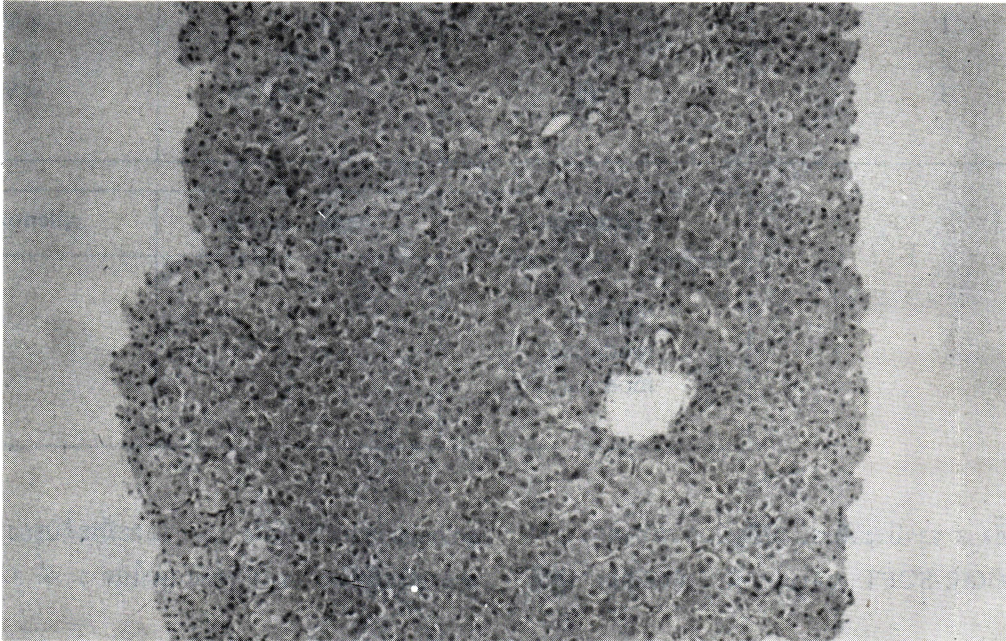
ผลการตรวจ G6PD ได้ทำในผู้ป่วย 2 ราย ไม่พบว่า มีการพร่องของเอนไซม์ดังกล่าว การตรวจทาง serology ของไวรัสตับอักเสบ ในผู้ป่วยทั้ง 3 รายดังแสดงในตารางที่ 4

Table 4. Serological data of the 3 patients with cholestasis.

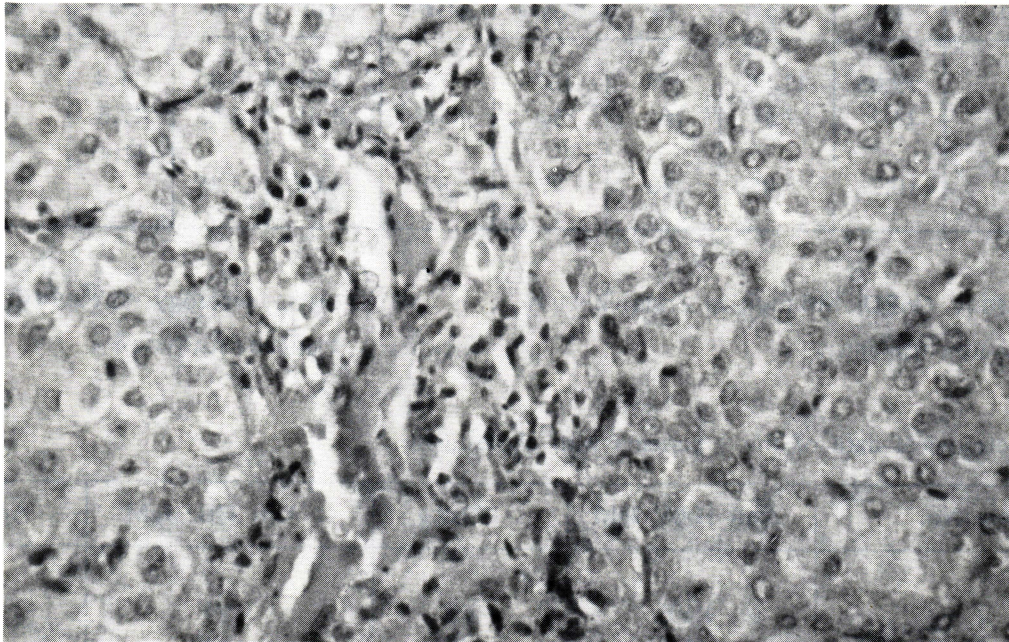
Case No.	Anti HAV IgM	HBsAg	Anti HBc IgM	Anti HBs
1	+ VE	-VE	-VE	-VE
2	+ VE	-VE	-VE	ND
3	+ VE	-VE	-VE	-VE

ผู้ป่วยรายแรกได้ทำการตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อ ตับก่อนที่จะทราบผลการตรวจทาง serology ของไวรัสตับ อักเสบพบว่ามี cholestasis โครงสร้างของตับปกติ บริเวณ

portal tract ไม่พบความสำคัญของการอักเสบ และพบ ว่ามี hepatitis scarring ดังแสดงในรูปที่ 1A, 1B, 1C



**Figure 1 A.** Showing mild liver cell swelling with slight mononuclear cell infiltration in portal tracts and in the lobules (H&E  $\times 100$ )



**Figure 1 B.** Showing slight mononuclear cell infiltration in portal tract. (H&E  $\times 100$ )

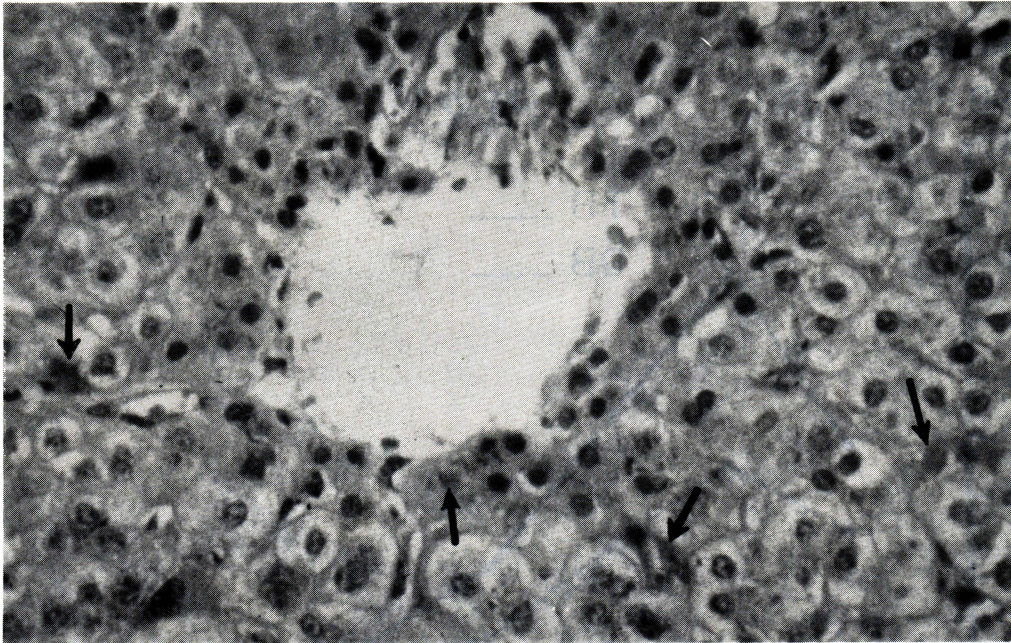


Figure 1 C. Showing centrilobular cholestasis. (arrow)

ได้ติดตามการดำเนินโรคในผู้ป่วยทั้ง 3 ราย จนหาย เป็นปกติดี โดยดูจากผลการตรวจหน้าที่ตับห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วยรายแรกได้รับ corticosteroid ในขนาด 2 มก./กก./วัน

เป็นเวลา 5 วัน ดังแสดงในรูปที่ 2A-C ระยะเวลาการ ดำเนินโรคจนหายเป็นปกติในผู้ป่วยรายแรก 21 สัปดาห์และ 10 สัปดาห์ในผู้ป่วยอีก 2 ราย

Fig. 2 A

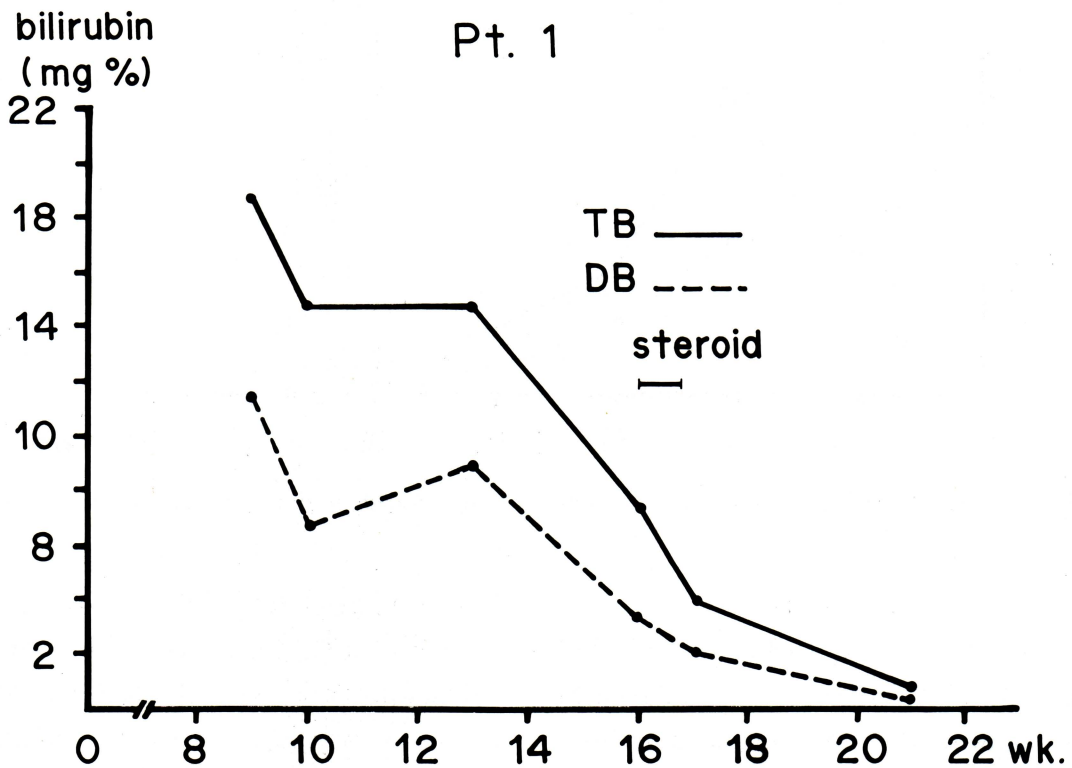


Fig. 2 B

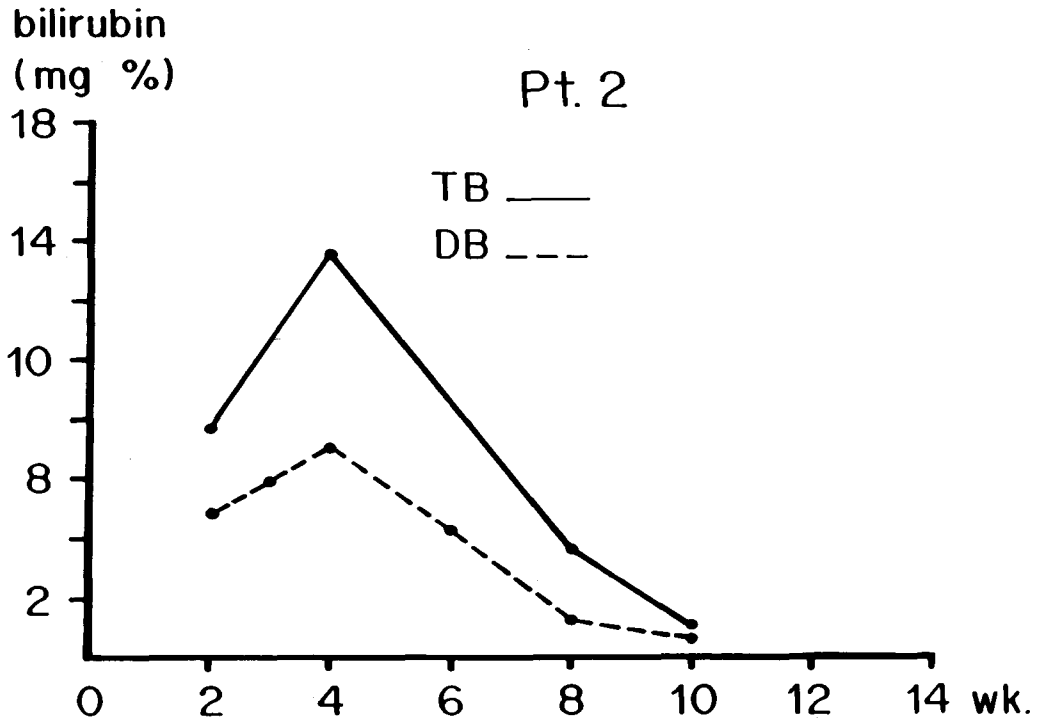


Fig. 2 C

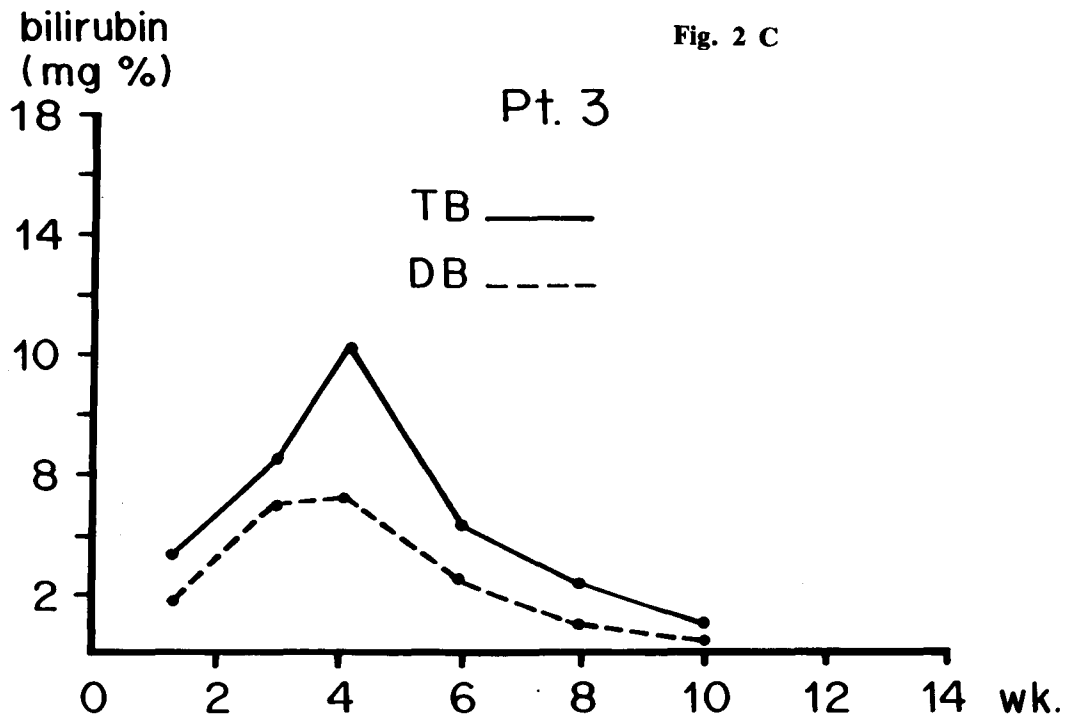


Figure 2 (A-C) The bilirubin levels during the course of the disease of the 3 patients with cholestasis.

### วิจารณ์

อาการ cholestasis ในผู้ป่วยตับอักเสบจากไวรัสมีกล่าวถึงมานานแล้ว<sup>(6-9)</sup> ในปี พ.ศ. 2499 Eliakim M และ Rachmiliwitz M<sup>(8)</sup> รายงานผู้ป่วย 24 รายที่เป็นตับอักเสบจากไวรัสและมี cholestasis เปรียบเทียบกับ

ผู้ป่วยตับอักเสบจากไวรัสที่ไม่มี cholestasis พบว่าเพศหญิงอายุมากมีโอกาสเป็น cholestasis มากกว่า และระยะเวลาการดำเนินโรคนานกว่าพวกที่ไม่มี cholestasis Shaldon S และคณะ<sup>(9)</sup> รายงานผู้ป่วย 12 รายที่มีอาการตับอักเสบจากไวรัสและมี cholestasis เป็นเวลานาน โดยเฉลี่ย 13 สัปดาห์

(8-29 สัปดาห์) อย่างไรก็ตามรายงานดังกล่าวเป็นรายงานผู้ป่วยที่มีอาการเหมือนไวรัสตับอักเสบ และส่วนมากเป็นผู้ใหญ่ เนื่องจากในสมัยที่รายงานยังไม่ทราบชนิดหรือตรวจสอบชนิดของไวรัสตับอักเสบได้ อาจจะเป็นไวรัส เอ, บี, ซี, ไม่ไชเอและบี หรืออื่น ๆ ได้

โดยทั่วไปตับอักเสบไวรัส เอ เป็นโรคที่หายได้เอง และไม่ทำให้เกิดโรคตับเรื้อรัง จากการศึกษาธรรมชาติของโรคตับอักเสบจากการติดเชื้อ (infectious hepatitis) หรือ MS1 โดย Krugman S<sup>(10)</sup> พบว่าการดำเนินโรคในเด็กหายได้เร็ว โดยเฉลี่ยประมาณ 3 สัปดาห์ จากการศึกษาในเด็กนักเรียน 32 ราย ที่เป็นโรคตับอักเสบจากการระบาดเกิดขึ้น ระดับของบิลิรูบินทุกรายลงเป็นปกติภายใน 103 วันหลังจากได้รับเชื้อส่วนใหญ่อาการตัวเหลืองจะเป็นอยู่ไม่เกินเดือน<sup>(11)</sup> MS1 หรือตับอักเสบติดเชื้อ (infectious hepatitis) เป็นตับอักเสบจากไวรัส เอ ในปัจจุบัน ตับอักเสบจากไวรัส เอ ในเด็กเล็กจะมีอาการน้อยกว่าในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ในเด็กเล็กส่วนใหญ่จะไม่มีอาการ เด็กเล็กอายุน้อยกว่า 2 ปีกว่าร้อยละ 80 ของการติดเชื้อไม่มีอาการ ถ้าอายุมากกว่า 5 ปี มากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีอาการ<sup>(12)</sup> ในประเทศไทย ตับอักเสบจากไวรัสแบบเฉียบพลันในเด็กส่วนใหญ่เกิดจากไวรัสตับอักเสบ เอ<sup>(3)</sup> ในรายงานนี้ผู้ป่วยทั้ง 3 รายมีอาการเริ่มต้นแบบไวรัสตับอักเสบทั่ว ๆ ไปได้รับการส่งมาเพื่อตรวจวินิจฉัย เนื่องจากอาการตัวเหลืองตาเหลือง ไม่ลดลง คัน และอุจจาระสีซีด อาการดังกล่าวทำให้แพทย์ผู้ดูแลไม่แน่ใจในการวินิจฉัย ผู้ป่วยทั้ง 3 รายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นตับอักเสบไวรัส เอ จากการตรวจทางน้ำเหลืองพบ Anti HAV IgM ทั้ง 3 ราย อาการ cholestasis ยังคงอยู่นาน รวมระยะเวลาของโรคจนหายเป็นปกติดีมากกว่า 8 สัปดาห์ทุกราย และในรายแรกนานถึง 21 สัปดาห์ โดยทั่วไปถ้าทราบว่าเป็นตับอักเสบจากไวรัส เอ ไม่มีความจำเป็นต้องตรวจพยาธิสภาพชิ้นเนื้อตับก่อนแล้ว จึงได้ส่งตรวจทางน้ำเหลืองหาชนิดของไวรัสตับอักเสบ พยาธิสภาพของตับอักเสบจากไวรัส เอ จะพบว่ามี hepatocellular degeneration มีการอักเสบบริเวณ portal และ sinusoid เซลล์อักเสบ เป็น mononuclear<sup>(13)</sup> จากการศึกษาพยาธิสภาพตับอักเสบจากไวรัส เอ ที่มีอาการ cholestasis เป็นเวลานาน พบว่ามี centrilobular cholestasis และมีการอักเสบน้อยจนถึงปานกลาง<sup>(14)</sup> พยาธิสภาพของตับอักเสบดังกล่าวไม่มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาของโรค ส่วนกลไกในการเกิด cholestasis นั้นที่แท้จริงไม่ทราบ เข้าใจว่าคง

จะเกี่ยวข้องกับกระบวนการรวมอึกเสบของเซลล์ตับและมีผลต่อการขับถ่ายน้ำดี

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึง cholestasis เห็นได้จากบิลิรูบินค่อนข้างสูง cholesterol สูงมาก การตรวจดังกล่าวพบได้ในผู้ป่วยที่เป็น intrahepatic cholestasis มีการอุดตันของทางเดินน้ำดี ผู้ป่วยทั้ง 3 รายมีระดับของ albumin อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ระดับ globulin สูงเช่นเดียวกับรายงานที่เคยรายงานไว้<sup>(9)</sup> ผู้ป่วย 2 รายได้ทำการตรวจ G-6-PD ได้ผลปกติ ทำให้แยกปัญหาเรื่องเม็ดเลือดแดงแตกจากการพร่องเอ็นไซม์ G-6-PD ได้ ผู้ป่วยตับอักเสบจากไวรัสที่มีภาวะพร่องของ G-6-PD และมีเม็ดเลือดแดงแตกด้วย จะทำให้อาการทางตับ และไตเลวลงได้<sup>(15)</sup> ผู้ป่วยทั้ง 3 รายไม่ได้ศึกษาถึงภาวะ hemolysis จากสาเหตุอื่น ซึ่งอาจเป็นสาเหตุให้อาการตัวเหลืองนานได้

การให้ยา corticosteroid ในผู้ป่วยตับอักเสบจากไวรัส ทำให้การดำเนินโรคเปลี่ยนแปลง อย่างไรก็ตามมีผู้กล่าวถึงการใช้ steroid ในผู้ป่วยตับอักเสบไวรัสที่มี Cholestasis<sup>(16,17)</sup> Gordon และคณะ<sup>(14)</sup> ให้ corticosteroid ในผู้ป่วยตับอักเสบไวรัส เอ ที่มี intrahepatic cholestasis เป็นเวลานาน (นานมากกว่า 3 เดือน) 4 ใน 6 รายพบว่าระดับของบิลิรูบินลดลงอย่างรวดเร็วภายหลังให้ภายใน 4 วันเช่นเดียวกับผู้ป่วยรายที่ 1 ระดับของบิลิรูบินลดลงจาก 7.6 มก./ดล. เป็น 4.2 มก./ดล. ภายใน 1 สัปดาห์ corticosteroid สามารถลดอาการเหลืองลงเช่นเดียวกับที่เคยมีรายงานไว้ในอดีต<sup>(16,17)</sup> โดยไม่เปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคตับอักเสบจากไวรัส เอ เป็นโรคที่หายได้เอง การให้ corticosteroid พึงต้องระวังอาการข้างเคียงที่จะเกิดขึ้น และไม่ควรรใช้ในรายตับอักเสบแบบเฉียบพลันจากไวรัส โดยเฉพาะไวรัส บี หรือไม่ไช เอ และบี จะมีผลต่อภูมิคุ้มกันทางร่างกายในการกำจัดเชื้อไวรัส และยังคงเพิ่มอาการแทรกซ้อนจากยาได้

intrahepatic cholestasis เป็นเวลานานจากตับอักเสบจากไวรัส เอ มีผู้กล่าวถึงน้อยและส่วนมากพบผู้ใหญ่<sup>(14)</sup> รายงานนี้เป็นรายงานผู้ป่วยเด็กที่เกิดจากตับอักเสบไวรัส เอ ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วย intrahepatic cholestasis จึงจำเป็นต้องตรวจทาง serology หาชนิดของไวรัส โดยเฉพาะไวรัส เอ ด้วย เพื่อให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องและหลีกเลี่ยงการตรวจวินิจฉัยบางอย่างเกินความจำเป็น เช่น การเจาะตับตรวจพยาธิสภาพตับ ซึ่งอาจเกิดอาการแทรกซ้อนจากการตรวจได้

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบคุณ ศาสตราจารย์แพทย์หญิง เสาวนีย์ จำเดิมแผด็จศึก ที่ได้ให้คำปรึกษาในการเขียนรายงานนี้

## อ้างอิง

1. Mowat AP. Liver Disorders in Childhood. London: Batterworths, 1979.
2. Alagille D, Odievre M. Cholestasis in Children in Liver and Biliary Tract Disease in Children. New York : John Wiley and Sons, 1979. 163-195
3. Burke DS, Snitpan T. Hepatitis A, hepatitis B and hepatitis non A non B in Thailand: an overview. Proceeding of the third Asian congress of pediatrics, Bangkok, 1979. 213-217
4. Friedman LS, Dienstag JL. The disease and its pathogenesis. In : Gerety RJ, ed. Hepatitis A. New York : Academic Press, 1984. 55-80
5. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์. สถิติหน่วยทางเดินอาหาร. พ.ศ. 2528
6. Dubin IN, Sullivan BH, LeGolvan PC, Murphy LC. The cholestatic form of viral hepatitis: experiences with viral hepatitis at Brooke Army Hospital during the year 1951 to 1953. Am J Med 1960 Jul; 29 (1) : 55-72
7. Gall EA, Braunstein H. Hepatitis with manifestations simulating bileduct obstruction. Am J Clin Pathol 1955 Oct; 25 (10) : 1113-1127
8. Eliakim M, Rachmilewitz M. Cholangiolitis manifestations in virus hepatitis. Gastroenterology 1956 Oct; 31 (4) : 369-383
9. Shaldon S, Sherlock S. Virus hepatitis with features of prolonged bile retention. Br Med J 1957 Sep 28; 2 (5047):734-738
10. Krugman S, Ward R, Giles JP. The natural history of infectious hepatitis. Am J Med 1962 May ; 32 (5) : 717-728
11. Wacker WEC, Riordan JF, Snodgrass PJ, Chang LW, Morse LJ, O'Brien TF, Reddy WJ. The holy cross hepatitis outbreak. Arch Intern Med 1972 Sep; 130 (3) : 357-360
12. Hadler SC, Webster HM, Erben JJ, Swanson JE, Maynard JE. Hepatitis a in daycare centers. N Engl J Med 1980 May 29; 302 (22) : 1222-1227
13. Abe H, Beninger PR, Ikejiri N, Setoyama H, Sata M, Tanikawa K. Light microscopic findings of liver biopsy specimens from patients with hepatitis type A and comparison with type B. Gastroenterology 1982 May ; 82 (5) : 938-947
14. Gordon SC, Reddy KR, Schiff L, Schiff ER. Prolonged intrahepatic cholestasis secondary to acute hepatitis A. Ann Intern Med 1984 Nov ; 101 (5) : 635-637
15. Salen G, Goldstein F, Haurani F, Wirts CW. Acute hemolytic anemia complicating viral hepatitis in patients with glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. Ann Intern Med 1966 Dec; 65 (6) : 1210-1220
16. Williams R, Billing BH. Action of steroid therapy in jaundice. Lancet 1961 Aug 19; 2 (7199) : 392-396
17. Schiff L. The Use of Steroids in Liver Disease. Baltimore : Williams & Wilkins, 1966; 45 (6) : 505-573