**ภาวะตัวเหลืองที่เกิดจากน้ำดีคั่งในทารก**

**(Neonatal Cholestasis)**

 ภาวะตัวเหลืองที่เกิดจากน้ำดีคั่งในทารกเป็นภาวะที่ต้องให้การวินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็ว ทารกที่มีอาการตัวเหลืองที่อายุมากกว่า 2 สัปดาห์ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติม

 **นิยาม** ภาวะตัวเหลืองที่เกิดจากน้ำดีคั่งในทารกใช้เกณฑ์การวินิจฉัยคือ ระดับ conjugated bilirubin มากกว่า 1.0 มก./ดล. ในกรณีที่มี total bilirubin น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 มก./ดล. หรือระดับ conjugated bilirubin มากกว่าร้อยละ 20 ของ total bilirubin ในกรณีที่มี total bilirubin มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก./ดล.

  **สาเหตุ** เกิดจากความผิดปกติของตับ ทางเดินน้ำดี โรคติดเชื้อ โรคทางพันธุกรรม และสาเหตุอื่นๆ ซึ่งต้องประวัติ ตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยและวินิจฉัยแยกโรค ดังแสดงในตารางที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ

ตารางที่ 1 ประวัติที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคภาวะตัวเหลืองที่เกิดจากน้ำดีคั่งในทารก

|  |  |
| --- | --- |
| ประวัติ | ภาวะ/โรค |
| ประวัติครอบครัว |  |
| การแต่งงานในเครือญาติตัวเหลืองที่เกิดจากน้ำดีคั่งทารกเสียชีวิตในครรภ์หรือหลังเกิดไม่นานHemolytic disease | โรคตับเมตาบอลิกและพันธุกรรมCystic fibrosis, alpha-1 antitrypsin deficiency, PFIC, Alagille’s syndromeGestational alloimmune liver disease กระตุ้นให้เกิดภาวะconjugated hyperbilirubinemia |
| ประวัติก่อนคลอด |  |
| ผลตรวจการตรวจช่องท้องด้วยคลื่นความถี่สูงผิดปกติมารดามีภาวะเหลืองที่เกิดจากน้ำดีคั่งAcute fatty liver of pregnancyมารดามีภาวะติดเชื้อ | โรคท่อน้ำดีโป่งพอง นิ่วในถุงน้ำดี ม้ามผิดปกติ (biliary atresia splenic malformation syndrome)PFIC, mitochondrial disordersNeonatal LCHAD deficiencyTORCHS |
| ประวัติผู้ป่วย |  |
| Small for gestational ageมีภาวะติดเชื้อประเภทนม สารอาหารทางหลอดเลือดดำการเจริญเติบโตผิดปกติการมองเห็นผิดปกติการได้ยินผิดปกติเม็ดเลือดแดงแตกจาก ABO/ RH incompatibility | TORCHS ติดเชื้อในกระแสเลือด ทางเดินปัสสาวะ ติดเชื้อไวรัส CMVGalactosemia, hereditary fructose intolerance, parenteral nutrition associated liver diseaseโรคตับเมตาบอลิกและพันธุกรรมSepto-optic dysplasiaPFIC1, TJP2 deficiencyInspissated bile syndrome |

CMV, cytomegalovirus; LCHAD, long-chain-3-hydroxyacryl-coenzyme A dehydrogenase; PFIC, progressive familial intrahepatic cholestasis; TJP2, tight-junction protein 2; TORCHS, toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex, syphilis

ตารางที่ 2 การตรวจร่างกายที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคภาวะตัวเหลืองที่เกิดจากน้ำดีคั่งในทารก

|  |  |
| --- | --- |
| การตรวจร่างกาย | ภาวะ/โรค |
| การตรวจร่างกายทั่วไป | ภาวะติดเชื้อหรือโรคตับเมตาบอลิกทารกจะซึม ไม่กินนม ต่างกับโรคท่อน้ำดีตีบตันที่ทารกจะไม่ซึม |
| การเจริญเติบโต | ภาวะติดเชื้อแต่กำเนิดและโรคตับเมตาบอลิก น้ำหนักขึ้นไม่ดี เจริญเติบโตช้า |
| ลักษณะทั่วไป | หน้าตาผิดปกติ พบใน Alagille’s syndrome  |
| ตา | Cataracts พบในการติดเชื้อ rubella, galactosemiaCherry-red spot พบใน Neimann-pick syndromeChorioretinitis พบในการติดเชื้อ CMV, toxoplasmosisPosterior embryotoxon พบใน Alagille’s syndromeตากระตุก (nystagmus) ตาบอด พบใน septo-optic dysplasia |
| การได้ยิน | การติดเชื้อแต่กำเนิด PFIC1, TJP2 deficiency, mitochondrial disorders |
| ระบบหัวใจ | หัวใจพิการแต่กำเนิดพบใน Alagille’s syndrome, biliary atresia splenic malformation syndrome |
| ท้อง | ขนาดของตับ ม้าม ท้องมาน เส้นเบือดดำที่ผนังหน้าท้องไส้เลื่อนสะดือ |
| ระบบประสาท | ความตึงตัว กำลังกล้ามเนื้อ  |
| อวัยวะเพศ | องคชาติเล็กพบใน panhypopituitarism |
| ทวารหนัก | อุจจาระสีเหลืองอ่อนหรือซีดพบในภาวะท่อน้ำดีอุดกั้น |

ตารางที่ 3 การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคภาวะตัวเหลืองที่เกิดจากน้ำดีคั่งในทารก

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| กลุ่มภาวะ/โรค | การวินิจฉัยแยกโรค | การตรวจทางห้องปฏิบัติการ |
| โรคทางศัลยกรรม |  |  |
|  | โรคท่อน้ำดีตีบตัน  | การตรวจช่องท้องด้วยคลื่นความถี่สูง hepatobiliary scintigraphy, liver biopsy, IOC |
|  | โรคท่อน้ำดีโป่งพอง | การตรวจช่องท้องด้วยคลื่นความถี่สูง |
|  | Spontaneous perforation of bile duct | การตรวจช่องท้องด้วยคลื่นความถี่สูง hepatobiliary scintigraphy |
|  | Inspissated bile syndrome | การตรวจช่องท้องด้วยคลื่นความถี่สูง |
|  | Cholelithiasis | การตรวจช่องท้องด้วยคลื่นความถี่สูง |
| การติดเชื้อ | ติดเชื้อในกระแสเลือด ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ติดเชื้อไวรัส ติดเชื้อแต่กำเนิด (TORCHS) | การเพาะเชื้อในกระแสเลือด ทางเดินปัสสาวะ การตรวจหาเชื้อไวรัส |
| โรคตับเมตาบอลิกและพันธุกรรม |  |  |
|  | Alagille’s syndrome | Liver biopsy, film spine, echocardiogram, genetic analysis ตรวจตา |
|  | Galactosemia | Urine reducing substance, G-1-P uridyl transferase activity ในเม็ดเลือดแดง genetic analysis |
|  | Hereditary fructose intolerance | Adolase activity ในตับ genetic analysis |
|  | Tyrosinemia | Plasma amino acid, urine succinyl acetone, AFP, genetic analysis |
|  | Inborn error of bile acid synthesis | Urine bile acid analysis |
|  | Mitochondrial disorders | Blood lactate/pyruvate, liver biopsy, genetic analysis |
|  | Alpha-1 antitrypsin deficiency | Alpha-1 antitrypsin level, genetic analysis |
|  | PFIC | GGT, genetic analysis |
|  | Neonatal hemochromatosis | Ferritin, abdominal MRI, buccal biopsy |
| โรคต่อมไร้ท่อ |  |  |
|  | Panhypopituitarism | FPG, cortisol, TSH, FT4 |
|  | Hypothyroidsm | TSH, FT4 |
| โรคอื่นๆ |  |  |
|  | Parenteral nutrition | ประวัติได้รับ parenteral nutrition และแยกโรคอื่นแล้ว |
|  | HLH | Cytopenia, ferritin, triglyceride, fibrinogen |
|  | Idiopathic neonatal hepatitis | Liver biopsy และแยกโรคอื่นแล้ว |

AFP, alpha-fetoprotein; FPG, fasting plasma glucose; FT4, free thyroxine; GGT, gamma glutaryl transpeptidase; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; IOC, intraoperative cholangiography; MRI, magnetic resonance imaging; PFIC, progressive familial intrahepatic cholestasis; TORCHS, toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex, syphilis; TSH, thyroid-stimulating hormone

**การรักษาภาวะตัวเหลืองที่เกิดจากน้ำดีคั่งในทารกรวมถึงการรักษาระยะยาว**

การรักษาภาวะตัวเหลืองที่เกิดจากน้ำดีคั่งในทารกนั้น ภาวะที่มีการรักษาจำเพาะต้องรักษาที่สาเหตุ (ตารางที่ 4) ร่วมกับการรักษาประคับประคอง ส่วนภาวะตัวเหลืองที่เกิดจากน้ำดีคั่งในทารกบางภาวะนั้นไม่มีการรักษาที่จำเพาะ ต้องอาศัยการรักษาประคับประคองเช่น การให้โภชนบำบัดที่เหมาะสม วิตามินที่ละลายในไขมัน ยา UDCA เป็นต้น การรักษาภาวะแทรกซ้อนของความดันในตับสูงเช่นภาวะเลือดออกจากเส้นเลือดขอดบริเวณหลอดอาหาร ท้องมาน ติดเชื้อในช่องท้อง ติดเชื้อทางเดินน้ำดี การรักษาตามอาการเช่น อาการคัน ยาที่ช่วยลดอาการคันรุนแรง ได้แก่ UDCA, cholestyramine, rifampicin, phenobarbital การรักษาเพิ่มเติม (adjuvant therapy) เพื่อช่วยลดการอักเสบของท่อน้ำดี เช่น corticosteroid ร่วมกับการติดตามอาการ

ตารางที่ 4 การรักษาจำเพาะภาวะตัวเหลืองที่เกิดจากน้ำดีคั่งในทารก

|  |  |
| --- | --- |
| กลุ่มภาวะ/โรค | การรักษา |
| โรคทางศัลยกรรม |  |
| โรคท่อน้ำดีตีบตัน  | การผ่าตัดด้วยวิธี Kasai (portoenterostomy) ภายในอายุ60 วัน การให้ยา UDCA วิตามินละลายในไขมัน |
| โรคท่อน้ำดีโป่งพอง | การผ่าตัดด้วยวิธี hepaticojejunostomy |
| Spontaneous perforation of bile duct | การส่องกล้องหรือผ่าตัดซ่อมทางเดินน้ำดี |
| Inspissated bile syndrome | การส่องกล้องหรือผ่าตัดระบายการอุดกั้นทางเดินน้ำดี |
| Cholelithiasis | การส่องกล้องหรือผ่าตัดระบายนิ่ว |
| การติดเชื้อ | ยาปฏิชีวนะ ยาต้านไวรัส |
| โรคตับเมตาบอลิกและพันธุกรรม |  |
| Galactosemia, hereditary fructose intolerance, tyrosinemia | ปรับเปลี่ยนอาหาร |
| Tyrosinemia | ปรับเปลี่ยนอาหาร ยา NTBC |
| Inborn error of bile acid synthesis | การให้ยา UDCA, bile acid |
| Mitochondrial disorders | การให้วิตามิน เอนไซม์ทดแทน |
| Alpha-1 antitrypsin deficiency | การให้เอนไซม์ทดแทน |
| PFIC | การให้ยา UDCA การผ่าตัดระบายน้ำดี การปลูกถ่ายตับ |
| Neonatal hemochromatosis | Iron chelation, antioxidant cocktail |
| โรคต่อมไร้ท่อ |  |
| Panhypopituitarism | ให้ฮอร์โมนทดแทน |
| Hypothyroidsm | ให้ฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทน |
| โรคอื่นๆ |  |
| Parenteral nutrition | ลดการให้อาหารทางหลอดเลือดดำและเพิ่มการให้อาหารผ่านทางเดินอาหาร |
| HLH | ยาเคมีบำบัด |
| Idiopathic neonatal hepatitis | ติดตามอาการ |

NTBC, (2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione; UDCA, ursodeoxycholic acid;

**การพยากรณ์โรค (Prognosis)**

 การพยากรณ์โรคน้ำดีคั่งในทารกนั้น ขึ้นอยู่กับสาเหตุ อายุที่วินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสม สำหรับโรคท่อน้ำดีตีบตันที่ได้รับการผ่าตัด portoenterostomy ก่อนอายุ 60 วัน จะมีผลการรักษาโดยทั่วไปดีแต่ถ้าผ่าตัดล่าช้าเมื่ออายุเกิน 90 วันไปแล้ว ผลการผ่าตัดจะประสบ ความสำเร็จลดลง ส่วนสาเหตุอื่นขึ้นอยู่กับการรักษาจำเพาะในสาเหตุนั้น ซึ่งการรักษาจำเพาะควรทำควบคู่ไปกับการรักษาประคับประคองและการติดตามอาการ

บรรณานุกรม

1. ณัฐพงษ์ อัครผล. Neonatal Cholestatic Jaundice. ใน: นภอร ภาวิจิตร,สุพร ตรีพงษ์กรุณา, เสกสิต โอสถากุล, พรเทพ ตั่นเผ่าพงษ์, เพ็ญศรี โควสุวรรณ, นิพัทธ์ สีมาขจร, บรรณาธิการ. แนวเวชปฎิบัติโรคทางเดินอาหารและตับในเด็ก ฉบับเรียบเรียงครั้งที่ 3. กรุงเทพฯ: บียอนด์ เอ็นทอร์ไพรซ์; 2558. หน้า 192-202.
2. วรนุช จงศรีสัวสดิ์. Neonatal Cholestasis. ใน: วรนุช จงศรีสัวสดิ์, บรรณาธิการ. โรคตับในเด็ก. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2561. หน้า 74-95.
3. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, 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.