

Congenital hepatic fibrosis

ยง ภู่วรรณ*
สรรเพชร เบญจวงศ์กุลชัย**
ศศิธร ลิขิตนกุล*
दनัย สนิทวงศ์*

รายงานผู้ป่วย congenital hepatic fibrosis 1 ราย ซึ่งเคยถูกวินิจฉัย
ว่าเป็นตับแข็ง เมื่ออายุ 4 ปี ผู้ป่วยมีอาการแข็งแรงดีและมารับการรักษา
อีกเมื่ออายุ 11 ปี ด้วยเรื่องมีก้อนในท้อง ประวัติการตรวจร่างกายและผล
การตรวจทางห้องปฏิบัติการรวมทั้งผลการตรวจทางพยาธิวิทยา บ่งว่าเป็น
congenital hepatic fibrosis ผู้รายงานได้ทบทวนการแยกโรคทั้งสองไว้ในโอกาส
นี้ด้วย

Congenital hepatic fibrosis เป็นโรคที่มีความผิดปกติของตับแต่กำเนิด ไม่แสดงอาการของโรคตับออกมาโดยตรง ผู้ป่วยจะมีอาการหลังจากที่มี portal hypertension เช่น อาเจียนเป็นโลหิต มีตับโต ม้ามโต ลักษณะสำคัญทางพยาธิวิทยาของตับคือมี fibrous band ขนาดใหญ่ที่ portal area โดยมี hepatic lobular architecture อยู่ในเกณฑ์ปกติ ภายใน fibrous band จะมีท่อน้ำดีอยู่จำนวนมาก ตับจะมีการทำงานปกติ โรคนี้พบได้ทั้งเป็นครั้งคราวและพบเป็นกรรมพันธุ์ และอาจถูกวินิจฉัยผิดเป็นโรคตับแข็งได้^{7,9,12} congenital hepatic fibrosis เป็นโรคที่พบบ่อยโรคหนึ่ง^{6,12} ในประเทศไทย วิรัช บุญย

เสาร์สุข และคณะ¹ ได้เคยรายงาน ผู้ป่วย 2 ราย ผู้ป่วยรายนี้เป็นผู้ป่วยรายที่ 3 ที่รับไว้ในแผนกกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

รายงานผู้ป่วย

เด็กชายไทยอายุ 11 ปี บ้านอยู่จังหวัดสมุทรปราการ รับไว้รักษาในโรงพยาบาลเป็นครั้งที่สองเมื่อเดือนธันวาคม 2519 ด้วยเรื่องท้องโตมาตั้งแต่เล็ก ผู้ป่วยคลอดปกติ แข็งแรงดี มารดาสังเกตว่าท้องโตขึ้นเมื่ออายุหนึ่งขวบครึ่ง เมื่ออายุ 4 ขวบได้รับไว้อยู่โรงพยาบาลนี้ได้รับการผ่าตัดตรวจชิ้นเนื้อตับ แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นตับแข็ง ผู้ป่วยไม่ได้มาติดตามการรักษาและสลายตีมา

*แผนกกุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**แผนกพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตลอด แต่ท้องโตขึ้นเรื่อย ๆ ไม่เคยตัวเหลือง ตาเหลือง ผู้ป่วยเป็นบุตรคนสุดท้องในจำนวน 8 คน ไม่มีญาติพี่น้องป่วยเป็นโรคตับ โรคไต

การตรวจร่างกายพบว่าผู้ป่วยเจริญเติบโตสมอายุ สีผิวและตาไม่เหลือง ท้องโตมาก มี superficial vein ขยายโต ปอด หัวใจ อยู่ในเกณฑ์ปกติ ตับโต 3 ซม. ต่ำกว่าชายโครงข้างขวา ผิวขรุขระ กดไม่เจ็บ ม้ามโตถึงระดับสะดือ ก่อนข้างแข็ง

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Complete blood count, BUN, creatinine, electrolytes ตรวจบัสสาวะและอุจจาระ อยู่ในเกณฑ์ปกติ ตรวจหน้าที่ของตับได้ผลดังนี้คือ T.B. 1.4 มก.% DB 0.35 มก.% T.T. 11.6 มก.% alkaline phosphatase 36 I.U. SGOT 20 I.U. SGPT 21 I.U. albumin 3.8 กรัม% globulin 2.05 กรัม% prothrombin time 85% index H.A.A. ได้ผลลบ

ภาพรังสีทรวงอกและ EKG ปกติ esophagogram ไม่พบ varices, liver scan พบว่าตับโตทั่วไป ตรวจชิ้นเนื้อตับพบมี fibrosis band ใน portal area และมีท่อน้ำดีเพิ่มจำนวนมากขึ้น (รายละเอียดแสดงในภาพ) splenoportogram แสดง collateral circulation ใน portal system แสดงว่ามี portal hypertension intravenous pyelogram (IVP) พบความผิดปกติที่ calyceal system ของไตข้างซ้าย แต่ retrograde pyelogram ปกติ

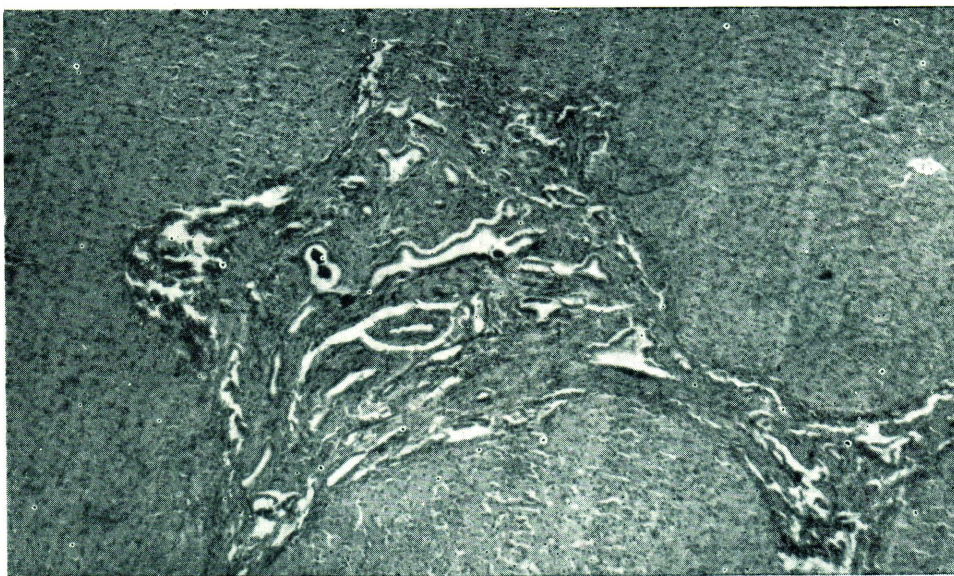
ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาโดยได้รับการผ่าตัดม้ามออก ร่วมกับทำ splenorenal shunt การทำผ่าตัดและการพักฟื้นหลังผ่าตัดเรียบร้อยดี ขณะนี้ได้ติดตามผลการรักษามาเป็นระยะเวลาหนึ่งปี ไม่พบสิ่งผิดปกติในการทำงานของตับ

วิจารณ์

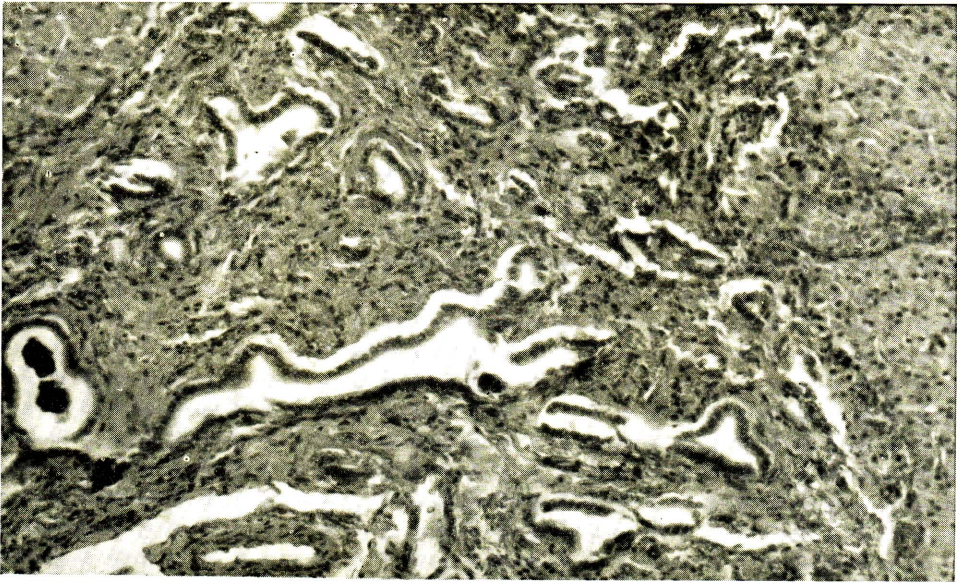
congenital hepatic fibrosis เป็นโรคที่พบน้อยมาก จากรายงานในวารสารต่าง ๆ จนถึงปี 1970 มีรายงานไว้ประมาณ 150 ราย^{6,13} อุบัติการณ์ของ Mayo clinic พบโรคนี้ประมาณ 0.47 ต่อ 1,000 รายของการตรวจพยาธิของตับในคนตายแล้ว เปรียบเทียบกับ polycystic liver พบประมาณ 3.7 ต่อ 1,000 ราย⁹ ส่วนมากเกิดขึ้นเป็นครั้งคราว (55%) และส่วนน้อยเป็นกรรมพันธุ์ (45%)¹³ การถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์เป็นแบบ autosomal recessive⁷

อาการที่นำผู้ป่วยมาพบ จะมาด้วยอาเจียน เป็นเลือดหรือมีตับโต (75%) และม้ามโต อายุที่พบจะพบมากในวัยก่อนเข้าโรงเรียนจนถึงวัยรุ่น^{12,13} ผู้ป่วยมักจะไม่มีอาการตีชันในเด็กที่มีภาวะตับโตอย่างเห็นได้ชัด มี portal hypertension โดยไม่มีตัวเหลืองหรือมีน้ำในช่องท้อง ตรวจเลือดเกี่ยวกับหน้าที่ของตับปกติ ควรจะนึกถึง congenital hepatic fibrosis⁷ ในบางรายอาจมี alkaline phosphatase สูงได้ เชื่อว่ามีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนของท่อน้ำดี

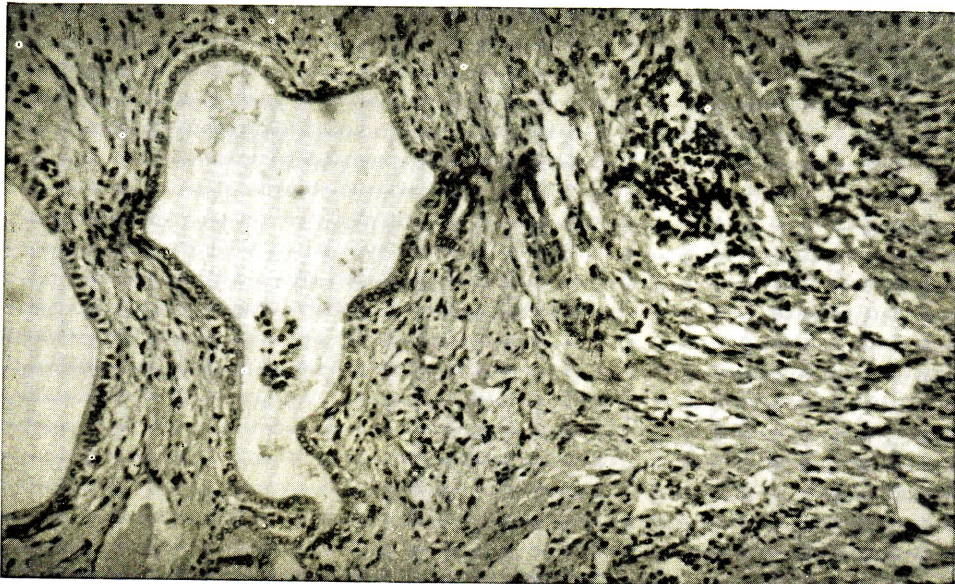
ความผิดปกติของอวัยวะอื่นที่พบร่วมด้วยคือไต เช่นมี medullary sponge kidney,⁸ poly-



ภาพที่ 1 แสดงลักษณะของหน่วยโครงสร้าง และเซลล์ของเนื้อตับอยู่ในลักษณะปกติ มีการเพิ่มจำนวนของเยื่อเกี่ยวพัน (mature fibrous band) ขนาดใหญ่มากมายบริเวณแฉก portal triads และแทรกเข้าไปอยู่ระหว่างหน่วยโครงสร้างของเนื้อตับ (x 40)



ภาพที่ 2 แสดงบริเวณ portal triads ของตับ มีการเพิ่มจำนวนมากมายของท่อน้ำดีกระจายแทรกอยู่ทั่วไประหว่างเยื่อเกี่ยวพันซ์ และมีตะกอนน้ำดีขังอยู่ในท่อน้ำดี (bile lake) x 100



ภาพที่ 3 แสดงลักษณะปกติของเยื่อบุท่อน้ำดี เป็นแบบ low cuboidal epithelium แฉกเดี่ยวและขนาดของท่อน้ำดีขยายออกมากกว่าปกติ (x 100)

cystic kidney adult type,⁷ renal tubular ectasia¹⁰ และ nephronophthisis⁴ ผู้ป่วย congenital hepatic fibrosis ที่พบเป็นครั้งแรกและไม่ใช้กรรมพันธุ์ จะมีความผิดปกติทางไตร่วมด้วยประมาณ 33% เป็นแบบ tubular ectasia ส่วนในพวกเป็นกรรมพันธุ์พบความผิดปกติทางไตถึง 70% ส่วนใหญ่เป็น hereditary cystic disease ของไต¹³ Blyth³ ได้กล่าวถึงความสัมพันธ์ระหว่าง congenital hepatic fibrosis กับ cystic disease ของไตโดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็นพวกที่มีอาการตั้งแต่วัยทารก(perinatal group) ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติที่ไตมาก ความผิดปกติทางตับเป็นเพียง hepatic fibrosis เพียงเล็กน้อยและพวกที่มีอาการเมื่อเข้าวัยรุ่น(juvenile group) พวกนี้จะมี ความผิดปกติของไตเพียงเล็กน้อย แต่จะมี hepatic fibrosis ค่อนข้างมากและมักจะเกิด portal hypertension ในระยะวัยรุ่น ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการเมื่อมีอายุอยู่ระหว่าง 2 กลุ่มนี้ จะมีอาการทางไตลดน้อยลงตามลำดับ

Kerr⁸ ได้เสนอแนะไว้ว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี ถ้าพบว่าเป็น medullary sponge kidney ควรทำการตรวจสภาพตับของคนไข้ด้วย และทำนองเดียวกันผู้ป่วยเด็กหรือวัยรุ่นที่มีอาการ portal hypertension ควรทำ IVP ด้วย เพื่อหาความผิดปกติของไต ในผู้ป่วยรายนี้ผล IVP แสดงว่ามี distortion ของ calyceal system ซ้ำ ซ้ำจึงได้ตรวจ retrograde pyelogram พบว่าปกติ สาเหตุของ distortion ของ calyceal

system จึงน่าจะเกิดจากถุงน้ำที่มีขนาดโตกด Mall¹⁰ ได้รายงานผู้ป่วยหนึ่งรายที่เป็น Caroli's disease ร่วมกับ congenital hepatic fibrosis และมี renal tubular ectasia

พยาธิสภาพ^{7,9,13} เมื่อดูด้วยตาเปล่าจะพบว่าตับโตทั่วๆ ไปค่อนข้างแข็งเมื่อตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์จะพบว่าเนื้อส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติ มี mature fibrous band ขนาดใหญ่แทรกอยู่ระหว่างโครงสร้างของเซลล์ตับ(ภาพที่ 1) เนื้อตับที่ portal area มีท่อน้ำดีเพิ่มมากขึ้นและอยู่กระจัดกระจายไม่เป็นระเบียบมีตะกอนน้ำดีอยู่บ้าง (ภาพที่ 2) ท่อน้ำดีจะถูกบุด้วย nonproliferating cuboidal epithelium (ภาพที่ 3) ส่วน canaliculi ปกติไม่พบว่ามีมีการอุดตันของทางเดินน้ำดี เส้นเลือดแดงปกติ ส่วน portal branch จะลดจำนวนลง โดยเฉพาะที่ส่วนปลายและ presinusoid แต่เป็นการยากที่จะบอกว่าเกิดจาก congenital hypoplasia หรือ progressive atrophy liver lobule จะประกอบด้วย hepatic cell trunks กระจายออกรอบ central vein ไม่พบว่ามีเซลล์ของตับที่เสื่อมสภาพหรือตาย แต่อาจพบเซลล์ตายได้เป็นแห่งๆ ในรายที่มีเลือดออกมาก เข้าใจว่าเกิดจากการขาดออกซิเจน¹³

ผู้ป่วยรายนี้เมื่ออายุ 4 ขวบได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคตับแข็ง (biliary cirrhosis) ผู้ป่วยแข็งแรงดีมาตลอด ไม่มีอาการของตับพิการ จึงไม่น่าจะเป็นโรคตับแข็ง ผลการตรวจสอบหน้าทึของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ McCarthy⁹ ได้รวบรวม

ผลการตรวจชิ้นเนื้อในคนตายและชิ้นเนื้อที่ได้จากการผ่าตัดพบว่าผู้ป่วยที่เป็น congenital hepatic fibrosis หลายรายถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคตับแข็ง polycystic liver periportal fibrosis with bile duct hyperplasia

Campana⁵ ได้สรุปถึงข้อแตกต่างระหว่างโรคตับแข็ง และ congenital hepatic fibrosis ไว้ดังนี้

hepatic fibrosis Kerr⁷ เชื่อว่าเกิดจากการที่มี terminal branch ของ portal vein ลดน้อยลงหรือขาดหายไป

การตรวจทางรังสี splenoportogram แสดงให้เห็น มีลักษณะของ portal hypertension โดยมี collateral circulation

การพยากรณ์โรคในเด็กที่เป็น congenital hepatic fibrosis ค่อนข้างดีกว่าโรคตับแข็งมาก

ประวัติและการตรวจพบ	Biliary cirrhosis	Congenital hepatic fibrosis
Familial incidence	uncommon	50 %
Clinical course	progressive	protracted
Portal hypertension	common para & postsinusoid	75 % presinusoid
Hepatomegaly	85 %	nealy always
Hematemesis	31 %	over 50 %
Terminal hepatic coma	43 %	very infrequent
Ascites jaundice, edema	48 - 65 %	infrequent
Liver function test	usually abnormal	usually normal
Liver consistency	firm	extremely firm
Liver cell necrosis	yes	no
Lobular regeneration	yes	no
Hepatic fibrosis	yes	yes, mature collagen
Bile duct proliferation	pseudoductular	mature with microcyst
Intrahepatic cholestasis	very frequent	discrete intraductal
Portal inflammatory infiltration	frequent	absent or inconspicuous
Portal vein branch	may be dilated	small or hypoplastic
Polycystis kidneys	no	50 % or more
Terminal uremia	uncommon	25 % of cases
Cataracts, carneal sign, mental-retardation	may be present	no

การเกิด portal hypertension ในโรคตับแข็ง เชื่อว่าเกิดจากการที่มี regenerated nodule กัด small hepatic vein^{11,12} excessive arterio-venous communication ในตับ², หรือมี portal vein bed ลดจำนวนลง ส่วนใน congenital

เนื่องจากตับทำงานได้ดี จึงอยู่ได้นานกว่าพวกที่เป็นโรคตับแข็ง สาเหตุการตายใน congenital hepatic fibrosis เกิดจากอาเจียนเป็นเลือดและ uremia^{7,13}

การรักษา ไม่มีการรักษาโดยเฉพาะ ถ้ามี

อาการของ portal hypertension ควรทำ portosystemic shunt (โดยมากที่แนะนำให้ทำคือการตัดม้ามออกแล้วทำ splenorenal shunt) แต่ไม่ควรทำตั้งแต่เด็กอายุน้อยเกินไป เพราะ shunt มักจะทำงานไม่ได้ดี เด็กที่เป็นโรคนี้นักจะอยู่จนถึงโตแล้วจึงค่อยพิจารณาทำ shunt

(ผู้รายงานขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์บุญช่วย วัฒนธรรมรักษ์ ที่ได้ให้คำปรึกษาในการรายงานนี้)

เอกสารอ้างอิง

1. วิชัย บุญยเสาร์สุข ดนัย สนิทวงศ์ และบุญช่วย วัฒนธรรมรัตน์ "Congenital Hepatic Fibrosis, Report of Two Cases." รายงานประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย กรกฎาคม 2519 พระนคร: คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2519 (อัดสำเนา)
2. Berman, JK, and Hull, JE: Circulation in the normal and cirrhotic liver. *Ann Surg* 137:424-32, 53
3. Blyth, H, and Ockeden, BG: Polycystic disease of kidney and liver Presenting in childhood. *J Med Genet* 8: 257-84, 71
4. Boichs, H, and Others: Congenital hepatic fibrosis and nephronophthisis, a family study. *Q J Med* 42: 221-33, 75
5. Campana, H, Park, YS, and Gourgoutis, GD: Congenital hepatic fibrosis: two cases simulating hepatic cirrhosis. *Am J Dig Dis* 19: 325-33, 74
6. Gryboski, J Major Problem in clinical Pediatrics Vol. 13: Gastrointestinal Problem in the Infant Philadelphia: WB Saunders Company, 1975. pp. 380-81
7. Kerr, DNS, and Others: Congenital hepatic fibrosis *Q J Med* 30: 91-117, 61
8. Kerr, DNS, Warrick, CK, and Hart-Mercer, J: A lesion resembling medullary sponge kidney in patients c CHF. *Clin Radiol* 13: 85-91, 62
9. McCarthy, LJ; Baggenstoss, AH, and Logan, GB: Congenital hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 49: 27-36, 69
10. Mall, JC, Ghahremani, GG, and Boyer, JL: Caroll's disease associated with congenital hepatic fibrosis and renal tubular ectasis. *Gastroenterology* 66: 1029-35, 74
11. Popper, H, and Elias, H: Histogenesis of hepatic eirrrosis studied by the three dimensional approach. *Am J Pathol* 31: 405-41, 55
12. Sherlock, S: Disease of Liver & Biliary System, 5th ed Asian Tokyo: Igaku Shoin Ltd; 1975 pp. 557-58
13. Sommerchild, HE, Langmark, F, and Maurseth, K: congenital hepatic fibrosis: report of two new cases and review of the literature. *Surgery* 75: 53-58, 75