

Pathology case report

A middle-aged man with progressive jaundice

Worapoth Yingyongthawat, Napat Angkathunyakul and Pongphob Intaraprasong

Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University and Department of Pathology, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Vanishing bile duct syndrome is the group of acquired cholestatic liver disease associated with progressive destruction and disappearance of the intrahepatic bile ducts. We report a case of a 55-year old man with end-stage renal disease and diabetic mellitus who presented with progressive cholestatic jaundice. He had no risk factors for chronic liver disease and hepatotoxic medications. The liver function tests were cholestasis pattern. The liver biopsy showed severe ductopenia compatible with vanishing bile duct syndrome.

© 2018 Thai Association for the Study of the Liver

Keywords: vanishing bile duct syndrome, cholestasis jaundice, drug induced liver injury, ductopenia

Introduction

Vanishing bile duct syndrome คือภาวะท่อน้ำดีในตับ ถูกทำลายอย่างรุนแรงจนทำให้สูญเสียท่อน้ำดีในตับเกือบทั้งหมด หรือภาวะท่อน้ำดีพร่อง (severe ductopenia) ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนหลังการอักเสบของตับที่พบได้น้อย เป็นภาวะที่มีผลกระทบต่อตับอย่างรุนแรง โดยตรวจพบค่าการทำงานของตับจะเป็นลักษณะ chronic cholestasis และผลทางพยาธิวิทยาจะพบการสูญเสียของ intrahepatic bile ducts การพยากรณ์โรคมีผลลัพธ์ไม่ค่อยดี

Case presentation

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 55 ปี มาตรวจที่โรงพยาบาลด้วยอาการตาเหลือง ตัวเหลืองมากขึ้น เป็นระยะเวลานาน 10 เดือน โดยผู้ป่วยมีอาการคันตามตัว ไม่มีอาการปวดท้อง ไม่มีคลื่นไส้ อาเจียน ไม่มีไข้ ไม่มีน้ำหนักลดลง ไม่เบื่ออาหาร มีโรคประจำตัวเป็นโรคเบาหวาน และโรคไตวายเรื้อรัง ได้รับการฟอกไต 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ปฏิเสธประวัติการดื่มสุรา ปฏิเสธประวัติการใช้ยาสมุนไพรและสารเสพติด ปฏิเสธประวัติเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ปฏิเสธประวัติโรคตับในครอบครัว ประวัติการใช้ยา ได้แก่ Hydralazine, Doxazosin, Ferrous fumarate, Folic Acid, Manidipine, Epoetin alfa, Vitamin B complex ตรวจร่างกายแรกเริ่ม สัญญาณชีพอยู่ในเกณฑ์ปกติ น้ำหนัก 57 กิโลกรัม (คงที่เท่าเดิม) ตรวจตาพบภาวะเหลือง หัวใจและปอดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่พบ jugular vein engorgement ส่วนระบบทางเดินอาหาร ไม่พบลักษณะของ liver stigmata ไม่พบตับและม้ามโต

Corresponding author

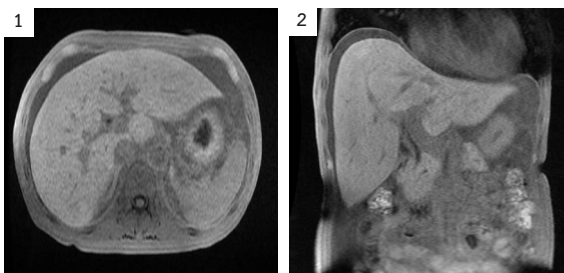
Worapoth Yingyongthawat, M.D.
Division of Gastroenterology, Department of Medicine,
Ramathibodi Hospital
270 Rama 6 Rd., Rajathevee, Bangkok, 10400, Thailand
Tel: +66 2201 1304
Fax: +66 2201 1387
Email: Dr.worapoth@gmail.com

Thai J Hepatol 2018;1(3):38-40

DOI: http://doi.org/10.30856/th.jhep2018vol1iss3_08

ผลการตรวจค่าการทำงานของตับพบว่า AST 110 U/L (5-34 U/L), ALT 60 U/L (0-55 U/L), ALP 808 U/L (40-150), GGT 745 U/L (12-64 U/L), TP 65 g/L (64-83 g/L), Alb 25 g/L (35-50 g/L), Cholesterol 228 mg/dL (<200 mg/dL), TB 20 mg/dL (0.2-1.2 mg/dL), DB 14.6 mg/dL (0.0-0.5 mg/dL), Triglyceride 272 mg/dL (30-150 mg/dL) ผลการตรวจไวรัสตับอักเสบบี และซี เป็นลบ ผลการตรวจ ANA, ASMA และ AMA เป็นลบ ระดับ IgG ปกติ ferritin ปกติ transferrin saturation น้อยกว่า 45% ค่าการทำงานของไตทรอยด์ปกติ ผลการตรวจ MRI upper abdomen พบ mild hepatomegaly, no splenomegaly และ diffuse inhomogeneous enhancement and diffuse periportal edema (Figure 1, 2)

Figure 1, 2 ผลการตรวจ MRI upper abdomen พบ mild hepatomegaly และ diffuse inhomogeneous enhancement and diffuse periportal edema



ผู้ป่วยมาตรวจติดตามที่โรงพยาบาลในช่วง 4 เดือน พบว่าค่าการทำงานของตับมีลักษณะ cholestatic jaundice เช่นเดิม ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย ursodeoxycholic acid 20 mg/kg/day เป็นระยะเวลา 4 เดือน ตรวจติดตามค่าการทำงานของตับพบว่า ค่า alkaline phosphatase และ total bilirubin มีระดับสูงคงที่ (AST 89 U/L, ALT 49 U/L, ALP 486 U/L, GGT 229 U/L, TP 73.5 g/L, Alb 26.7 g/L, Cholesterol 181 mg/dL, TB 14.3 mg/dL, DB 10.9 mg/dL)

หลังจากนั้น 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาล ด้วยภาวะท้องเสียเฉียบพลันอย่างรุนแรง ค่าการทำงานของตับ AST 61 U/L, ALT 37 U/L, ALP 533 U/L, GGT 174 U/L, TP 57.3 g/L, Alb 21.9 g/L, Cholesterol 141 mg/dL, TB 13.4 mg/dL, DB 10.2 mg/dL

Differential diagnosis

1. cholestasis จากยา หรือภาวะที่มีการอักเสบทำลายท่อน้ำดีขนาดเล็ก ซึ่งผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลีย ตัวเหลืองมากขึ้นนาน 6 เดือน ลักษณะ cholestatic jaundice
2. Sepsis associated cholestasis ผู้ป่วยมีอาการติดเชื้อรุนแรงจากภาวะท้องเสียเฉียบพลัน
3. Congestive hepatopathy เนื่องจากผู้ป่วยมีประวัติ end-stage renal disease ที่ Hemodialysis อยู่ ซึ่งจะมีภาวะ inadequate dialysis ทำให้เกิด congestive hepatopathy
4. Infiltrative disease ได้แก่ Hemodialysis-associated amyloidosis

ระหว่างรักษาตัวที่โรงพยาบาล ผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือด และเสียชีวิตในเวลาต่อมา

Liver pathology

พยาธิวิทยาของตับหลังจากผู้ป่วยเสียชีวิตพบว่า Loss of interlobular bile ducts in more than 50% of portal tracts (Ductopenia or small duct damage). No bile plugs or intrahepatic inspissated bile. (Figure 3, 4)

Figure 3 (H&E, 400x) The liver histology shows biliary cirrhosis with “jigsaw-pattern” regenerative nodules (*), lobular, and cholangiolar cholestasis (arrow) (PT = portal tract)

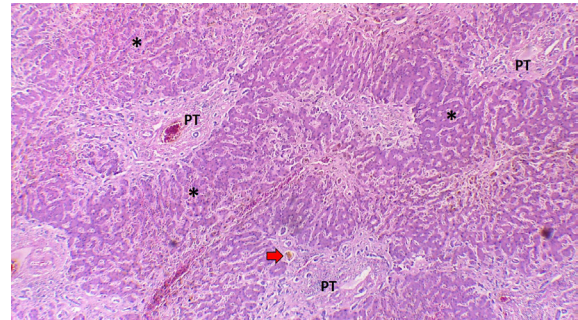
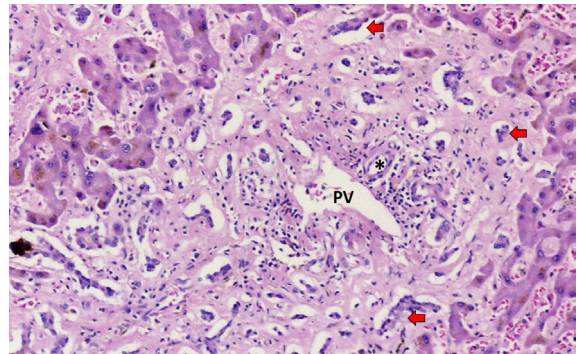


Figure 4 (H&E, 200x) Most portal tracts reveal vanishing interlobular bile ducts which are normally similar in size and located next to the arteriole (*) in the center of portal tract with prominent ductular reaction (arrowhead). (PV = portal vein)



Discussion

Vanishing bile duct syndrome คือภาวะท่อน้ำดีในตับถูกทำลายอย่างรุนแรงจนทำให้สูญเสียท่อน้ำดีขนาดเล็กในตับเกือบทั้งหมด หรือภาวะท่อน้ำดีพร่อง (severe ductopenia) ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนหลังการอักเสบของตับ (1) สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากยา โดยเกิดขึ้นตั้งแต่ 1 ถึง 6 เดือน หลังจากการอักเสบ อาการแสดง ได้แก่ คัน อ่อนเพลีย และตัวเหลือง บางครั้งพบภาวะไขมันในเลือดสูง ซึ่งอาการเด่นของผู้ป่วยจะมีการคันเรื้อรัง มีผลกระทบต่อนานชีวิตประจำวัน ตำแหน่งที่คันมาก เช่น ฝ่ามือและฝ่าเท้า ผลตรวจการทำงานของตับ พบลักษณะ cholestatic hepatitis ระยะเวลาเปลี่ยนแปลงรุนแรง โดยมีค่า alkaline phosphatase และ bilirubin ในระดับสูงอย่างต่อเนื่อง เมื่อติดตามค่าการทำงานของตับจะพบว่า ค่าเอนไซม์ของตับจะลดลงกลับสู่ปกติ แต่ระดับ alkaline phosphatase และ bilirubin ยังคงสูงอยู่ ค่า cholesterol จะสูงเช่นเดียวกับระดับของ bile acid (2, 3)

ยาที่พบว่าเป็นสาเหตุของ vanishing bile duct syndrome ได้แก่ Amoxicillin/Clavulanate (4), Penicillins อื่น ๆ, fluoroquinolones, Trimethoprim-sulfamethoxazole (5, 6), NSAIDs (7), Sulfonamides, Antifungal agents, Nonsteroidal anti-inflammatory agents, Phenothiazines, Tricyclic antidepressants และ Aromatic anticonvulsants (3, 8)

สาเหตุอื่น ๆ ของ vanishing bile duct syndrome ได้แก่

- Immunologic disease เช่น primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis (3), sarcoidosis (9), chronic graft versus host disease, acute and chronic hepatic cellular rejection

- Infectious disease เช่น cytomegalovirus, hepatitis C virus, hepatitis B virus, Epstein-Barr virus (10), Enteric organisms

- Neoplastic disorders เช่น Hodgkin's disease, Histiocytosis X (11)

- Ischemic

- Toxin

- Genetic diseases เช่น Cystic fibrosis, Alpha-1 antitrypsin deficiency, Alagille's syndrome, Williams syndrome, Trisomies 17, 18, 21, Zellweger syndrome (3)

- Congenital diseases เช่น Extrahepatic bile duct atresia, Paucity of interlobular bile ducts, Autosomal recessive polycystic kidney disease, Congenital hepatic fibrosis

- Idiopathic cause

Vanishing bile duct syndrome พบความรุนแรงได้หลากหลาย โดยส่วนมากพยาธิวิทยาของ vanishing bile duct syndrome จะเกิดการสูญเสียของท่อน้ำดีขนาดเล็กอย่างรุนแรงในตับเกือบทั้งหมด ซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต หรือต้องได้รับการปลูกถ่ายตับภายในระยะเวลา 1 ถึง 3 ปี บางกรณีการสูญเสียของท่อน้ำดีมีเพียงส่วนหนึ่งของตับ และตรวจพบในระยะเริ่มต้น อาการของผู้ป่วยจะดีขึ้นเอง อาจพบแค่เพียงอาการคันและค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติ แต่พยาธิวิทยาในตับจะพบร่องรอยของการบาดเจ็บของตับเรื้อรัง พังผืดในตับและปริมาณท่อน้ำดีในตับลดน้อยลง จึงสรุปการวินิจฉัย vanishing bile duct syndrome ดังนี้

1. ค่า alkaline phosphatase และ bilirubin สูงต่อเนื่อง ระยะเวลามากกว่า 6 เดือน หลังได้รับยาที่เป็นสาเหตุ

2. ไม่มีการตรวจพบภาวะ primary biliary cirrhosis, sclerosing cholangitis และ graft versus host disease

3. ผลพยาธิวิทยาเนื้อตับ พบว่า paucity of intralobular bile ducts (<50% of portal areas with bile duct in a biopsy with at least 10 portal areas) ในระยะเวลาอย่างน้อย 1 เดือน หลังได้รับยาที่เป็นสาเหตุ

สาเหตุของ vanishing bile duct syndrome ที่มีพยากรณ์ของโรคแย่ที่สุด คือ กลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุ (Idiopathic ductopenia) ซึ่งอาจจำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายตับ (3, 12)

แนวทางการรักษาอาการทั่วไป ได้แก่ การรักษาอาการคัน เช่น Antihistamine: Diphenhydramine, Hydroxyzine และ Cholestyramine นอกจากนี้ Rifampin และ Naltrexone มีรายงานว่าพบประโยชน์ในบางการศึกษาในกรณีที่มีอาการคันรุนแรงมาก (severe intractable pruritus) อาจเป็นข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายตับ ในปัจจุบันยังไม่รายงานการศึกษาของ Corticosteroids ในการรักษา severe cholestasis และ vanishing bile duct syndrome ในปัจจุบัน Ursodeoxycholic acid ได้นำมาใช้ในการรักษาอย่างกว้างขวาง แต่ยังไม่มีความชัดเจนสนับสนุนว่ามีประโยชน์ (4, 13) นอกจากนี้กำลังมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับ immunosuppression เช่น calcineurin inhibitors หรือ monoclonal antibodies ซึ่งอาจนำมาใช้รักษาในอนาคต โดยผู้ป่วย vanishing bile duct syndrome สาเหตุจากยาส่วนหนึ่งจะเข้าสู่ภาวะตับแข็งระยะสุดท้ายอาจจำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายตับ

References

1. Geubel AP, Sempoux CL. Drug and toxin-induced bile duct disorders. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(11):1232-8.
2. Velayudham LS, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2003;2(3):287-304.
3. Reau NS, Jensen DM. Vanishing bile duct syndrome. *Clin Liver Dis.* 2008;12(1):203-17, x.
4. O'Brien CB, Shields DS, Saul SH, Reddy KR. Drug-induced vanishing bile duct syndrome: response to ursodiol. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(7):1456-7.
5. Yao F, Behling CA, Saab S, Li S, Hart M, Lyche KD. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced vanishing bile duct syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(1):167-9.
6. Altraif I, Lilly L, Wanless IR, Heathcote J. Cholestatic liver disease with ductopenia (vanishing bile duct syndrome) after administration of clindamycin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(8):1230-4.
7. Taghian M, Tran TA, Bresson-Hadni S, Menget A, Felix S, Jacquemin E. Acute vanishing bile duct syndrome after ibuprofen therapy in a child. *J Pediatr.* 2004;145(2):273-6.
8. Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *J Hepatol.* 1997;26 Suppl 1:31-5.
9. Ludwig J. Small-duct primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis.* 1991;11(1):11-7.
10. Kikuchi K, Miyakawa H, Abe K, Fujikawa H, Horiuchi T, Nagai K, et al. Vanishing bile duct syndrome associated with chronic EBV infection. *Dig Dis Sci.* 2000;45(1):160-5.
11. Thompson HH, Pitt HA, Lewin KJ, Longmire WP, Jr. Sclerosing cholangitis and histiocytosis X. *Gut.* 1984;25(5):526-30.
12. Ludwig J. Idiopathic adulthood ductopenia: an update. *Mayo Clin Proc.* 1998;73(3):285-91.
13. Smith LA, Ignacio JR, Winesett MP, Kaiser GC, Lacson AG, Gilbert-Barnes E, et al. Vanishing bile duct syndrome: amoxicillin-clavulanic acid associated intra-hepatic cholestasis responsive to ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(4):469-73.