

4

“ปวดหัว เป็นไข้ต่ำๆ และซึม” ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 41 ปี แม่บ้านจาก อ.หลังสวน

อาการสำคัญ

ปวดศีรษะมา 2 เดือน
เริ่มปวดที่กระบอกตาทั้ง 2 ข้าง ปวดตุ้บๆ ร้าวไปที่ท้ายทอย ปวดตลอดเวลา ถ้าอากาศร้อนจะปวดมากขึ้น ทานยาแก้ปวดก็ไม่ดีขึ้นมาก ค่อยเป็นมากขึ้น พร้อมกันมีไข้ต่ำๆ ตัวร้อน เป็นๆ หายๆ กินอาหารไม่ได้ พอกินก็จะรู้สึกคลื่นไส้ อาเจียน
สองสัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาลมองเห็นภาพซ้อนในแนวนอนและขาที่แขนขาซีกซ้าย ต่อมา ตาเริ่มมัว

อภิปราย

ประวัติปวดศีรษะค่อยเป็นค่อยไปแต่เป็นมากขึ้นในระยะเวลา 2 เดือน ประกอบกับมีไข้ต่ำๆ และเบื่ออาหารทำให้นึกถึงโรคติดเชื้อ ส่วนการเห็นภาพซ้อนในแนวนอนซึ่งบ่งถึงว่ามีประสาทที่ศีรษะเส้นที่ 6 ผิดปกติทำให้กล้ามเนื้อที่กลอกตาออกเสียไปอาจจะเป็นผลจากความดันน้ำหล่อไขสันหลังในกระโหลกศีรษะสูงเป็นสัญญาณโรคที่เรียก false localizing sign ได้ ส่วนอาการขาแขนขาซีกซ้ายเป็นจากรอยโรคที่สมองซีกขวาซึ่งอาจเป็นจากก้อนจะเป็นเนื้องอกหรือฝีหรืออาจเป็นจากสมองขาดเลือดเพราะหลอดเลือดแดงอีกเสบ

ผลการตรวจร่างกายถ้าพบว่ามีความดันโลหิตสูงและมีคอแข็งก็จะช่วยอธิบายอาการที่กล่าว ได้ชัดเจนขึ้น

ผลการตรวจร่างกาย

T 37.2°C PR 60 RR 20 BP 110/60
stiff neck present, slightly drowsy, but conscious
Fundi : bilateral disc swelling c flame shaped haemorrhage
venous pulsation +
VAR 20/50 VAL 20/50
⊕ lateral rectus paresis
no weakness or definite sensory impairment

อภิปราย (ต่อ)

ผู้ป่วยมี subacute meningitis และมีความดันในกระโหลกศีรษะสูงสาเหตุที่เป็นไปได้มากมีอยู่ 2 โรค คือ วัณโรคและเชื้อราโดยเฉพาะ cryptococcus neoformans คงจะทำ CT หรือ MRI สมองและเจาะเอาน้ำหล่อไขสันหลังมาตรวจ

ผลการตรวจพิเศษ

MRI : no hydrocephalus
slight leptomenigeal enhancement
CSF : opening pressure 330, clear
cells 80, mononuclear almost 100%
sugar 31 mg%
protein 49 mg%
Blood : HIV -ve

อภิปรายเพิ่มเติม

MRI ที่ตรวจพบเข้าได้กับ cryptococcal meningitis (CM) มากกว่าเป็นวัณโรค (TBM) เพราะในกรณีของ TB ถ้าเป็นมาเกิน 3 สัปดาห์แล้วมักจะมี hydrocephalus นอกจากนี้ protein สูงไม่ค่อยมากและผู้ป่วยไม่ค่อยซึมมาก สิ่งเหล่านี้ผมนึกถึง CM มากกว่า TBM

ผลการตรวจ CSF เพิ่มเติม

India-ink stain ครั้งแรก -ve แต่ครั้งที่ 2 +ve

อภิปราย

ข้อมูลจากรามาธิบตีในระยะหลังต่างจากเมื่อ 30 ปีก่อนมาก ในช่วงนั้นพบ TBM ได้บ่อยกว่า CM มากแต่ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมากลับพบ CM บ่อยกว่า เพิ่งมีรายงานจาก Helbok และคณะตีพิมพ์ในวารสาร Neuroepidemiology (เอกสารหมายเลข 1) นายแพทย์ Reimund Helbok แพทย์ชาวออสเตรเลียจากมหาวิทยาลัยอินส์บรุค ซึ่งมาเป็น research fellow อยู่ที่หน่วยประสาทวิทยา ได้รวบรวมผู้ป่วยไทยด้วยเยื่อสมองอักเสบเรื้อรัง 114 ราย ซึ่งเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลรามาธิบตีระหว่างปี ค.ศ. 1993 ถึง 1999 พบ CM ร้อยละ 54 เทียบกับ TBM ร้อยละ 37 อาการเฉพาะที่เช่นอัมพฤกษ์หรืออัมพาตครึ่งซีกตัวพบใน TBM ได้บ่อยกว่าใน CM และถ้า CT หรือ MRI มี cerebral infarct แทบจะบอกได้เลยว่าเป็นจาก TBM นอกจากนี้ผู้ป่วย CM ร้อยละ 79 เป็นผู้ป่วย HIV ด้วย ในขณะที่ผู้ป่วย TBM ที่มี HIV มีเพียง 3 ใน 43 ราย

ก่อนหน้านั้นอาจารย์นายแพทย์สุพจน์ ตูลยาเดชานนท์ และคณะจากรามาธิบตี เคยรายงานการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วย CM ที่มีและไม่มีโรคติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย (เอกสารหมายเลข 2) ในช่วง ปี ค.ศ. 1993-1994 และช่วงปี ค.ศ. 1977-1988 นอกจากพบผู้ป่วย CM เพิ่มขึ้น 10 เท่าในช่วงที่มีโรค HIV ระบาด การศึกษายังครอบคลุมไปถึงผลการตรวจต่างๆ เช่น จำนวนเซลล์ในน้ำหล่อไขสันหลังในผู้ป่วยที่เป็นโรค HIV ด้วยเพิ่มขึ้นน้อยกว่าต่างๆ ที่การพบเชื้อจากการย้อมสีด้วย India ink และการเพาะเชื้อให้ผลบวกมากกว่าโดยย้อมพบเชื้อถึงร้อยละ 88 และเพาะเชื้อพบร้อยละ 100

โดยทั่วไป ในน้ำหล่อไขสันหลังในผู้ป่วยด้วย CM มักจะมีความผิดปกติคล้ายในผู้ป่วยด้วย TBM กล่าวคือ มีโปรตีนสูงและน้ำตาลต่ำ แต่โปรตีนมักจะไม่สูงมากเท่าใน TBM ส่วนเซลล์ที่เพิ่มขึ้นส่วนใหญ่จะเป็น lymphocytes เป็น neutrophil เป็นส่วนน้อย ใน CM บางรายพบ eosinophil ได้ (เอกสาร หมายเลข 3 และ 4) พบ eosinophil ในเลือดเพิ่มขึ้นได้โดยเฉพาะหลังผู้ป่วยได้รับยา amphotericin B (เอกสารหมายเลข 5) มีรายงานจากแอฟริกาใต้ (เอกสารหมายเลข 6) ว่าผู้ป่วย CM ที่มี HIV ร่วมด้วยร้อยละ 17 น้ำหล่อไขสันหลังปกติ เมื่อ 36 ปีก่อนที่รามาธิบตีผมเคยมีผู้ป่วยหญิงไทย

อายุ 18 ปี เป็นทั้ง TBM และ CM โดยเฉพาะเชื้อ TB ได้จากน้ำหล่อไขสันหลังและพบ cryptococci จาก ย้อมสีด้วย India ink และจากการเพาะเชื้อ ผู้ป่วยไม่มีภาวะภูมิคุ้มกันพร่อง รักษาอยู่เกือบ 2 ปี หายเป็นปกติ ขณะนี้ยังมีชีวิตอยู่ !

ผู้ป่วยที่อภิปรายมาได้รับการรักษาด้วย amphotericin B และ fluconazole 9 เดือน ต่อมาผู้ป่วยได้มาตรวจที่แผนกตรวจผู้ป่วยนอกแพทย์ประจำบ้านบันทึกไว้ว่า ผู้ป่วยสบายดี ไม่ปวดศีรษะ แต่ยังคงได้ยา fluconazole อยู่

แนวทางการรักษาในปัจจุบันก็ไม่ค่อยเปลี่ยนแปลงไปจากเมื่อ 20 ปีก่อนมากนัก Amphotericin B ก็ยังคงเป็นยาหลักในระยะแรก ที่มีทางเลือกใหม่ก็คือ การใช้ยานี้ในรูปแบบ liposomal amphotericin B ซึ่งมีผลข้างเคียงน้อยกว่าแต่ราคาแพงกว่าและระยะเวลาที่ใช้ก็สั้นกว่าโดยใช้ร่วมกับยา flucytosine อย่างน้อย 2 สัปดาห์ในระยะแรกต่อยด้วย fluconazole อีก 8-10 สัปดาห์ หรือให้ไปตลอดในผู้ป่วยที่เป็น HIV (เอกสารหมายเลข 7) ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรค HIV ด้วย การรักษาได้ผลหรือไม่ให้ดูลักษณะอาการทางคลินิกเป็นหลักร่วมกับผลการเพาะเชื้อจากน้ำหล่อไขสันหลัง ถ้าย้อมน้ำหล่อไขสันหลังด้วย India ink ถ้าพบเชื้อที่กำลังแบ่งตัว (budding) หมายถึง โรคยังมีอยู่ การวัดหาแอนติเจนยังใช้ไม่ได้ผลเป็นที่น่าพอใจในการติดตามรักษาโรคเพราะแอนติเจนที่อยู่ในเนื้อสมองอาจซึมออกสู่น้ำหล่อ ไขสันหลังได้นานเป็นเดือนในขณะที่เชื้อโรคตายแล้วในผู้ป่วยที่เป็นโรค HIV ด้วย อาจารย์นายแพทย์อัญญา วิชากุล และคณะ ได้ศึกษาและรายงานผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส (HAART) ถ้าจำนวน CD4 ขึ้นเกิน 100 ตัวต่อไมโครลิตรก็อาจจะหยุดยา fluconazole ได้ (เอกสารหมายเลข 8) นอกจากนี้ศาสตราจารย์แพทย์หญิงเพลินจันทร์ เศรษฐ์โชติศักดิ์ จากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และคณะได้แนะนำให้ผู้ป่วยด้วย HIV กินยา fluconazole 400 มิลลิกรัมสัปดาห์ละครั้ง เพื่อป้องกันเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อราตัวนี้ (เอกสารหมายเลข 9)

ผมขอแนะนำบทความโดยนายแพทย์ Jeremy Day จากมหาวิทยาลัยออกซ์ฟอร์ดที่ปัจจุบันทำงานอยู่ที่คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหิดล ที่สั้นกระชับรัด อ่านง่ายและครอบคลุมสาระสำคัญของโรคนี้ (เอกสารหมายเลข 10)

แนะนำเอกสาร

- 1) Helbok R, Pongpakdee S, Yenjun S, Dent W, Beer R, Lackner P, et al. Chronic meningitis in Thailand. Clinical characteristics, laboratory data and outcome in patients with specific reference to tuberculosis and cryptococcosis. Neuroepidemiology. 2006; 26: 37-44.
- 2) Tunlayadechanont S, Viranuvatti K, Phuapradit P, Sathapatayavong B, Tantirittisak T, Boongird P. Cryptococcal meningitis in patients with non-HIV and HIV infection : a clinical study. Neurol J Southeast Asia. 1997; 2: 45-50.
- 3) Anderson P, Macklis J, Brown M, Ory D. Eosinophilic cerebrospinal fluid pleocytosis and cryptococcal meningitis. Ann Intern Med. 1985; 103: 306-7.
- 4) Grosse P, Schultz J, Schmierer K. Diagnostic pitfalls in eosinophilic cryptococcal meningoencephalitis. Lancet Neurol. 2003; 2: 512.

- 5) Schmutzhard E, Jitpimolmard S, Boongird P, Vejjajiva A. Peripheral eosinophilia in the course of treatment of cryptococcal meningitis. *Mykosen*. 1987; 30: 601-4.
- 6) Moosa MY, Coovadia YM. Cryptococcal meningitis in Durban South Africa : a comparison of clinical features, laboratory findings, and outcome for human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 131-4.
- 7) Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappes PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 710-8.
- 8) Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Tansuphaswasdikul S, Bowonwatanuwong C, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy : a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 1329-31.
- 9) Chetchotisakd P, Sungkanuparph S, Thinkhamrop B, Mootsikapun P, Boonyaprawit P. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of primary cryptococcal meningitis prophylaxis in HIV-infected patients with severe immune deficiency. *HIV Medicine*. 2004; 5: 140-3.
- 10) Day JN. Cryptococcal meningitis. *Pract Neurol*. 2004; 4: 274-85.