

2

“คันเรื้อรังแต่ไม่มีผื่น”

ผู้ป่วยหญิงไทยโสด อายุ 37 ปี อาชีพรับราชการ อยู่ที่จังหวัดเพชรบุรี

อาการสำคัญ

คันที่มือและเท้าเกือบทุกคืนมาเกือบ 1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล
มาตรวจที่คลินิกนอกเวลาหน่วยโรคผิวหนัง ด้วยอาการคันที่มือและเท้าและคัน
ทั้งตัว เริ่มเมื่อประมาณ 1 ปีก่อน ไม่มีผื่น
ไม่มีประวัติในครอบครัวเป็นแบบนี้ ไม่ได้รับประทานยาคุมกำเนิดหรือสมุนไพร
แต่เคยได้รับยาแก้ภูมิแพ้จากแพทย์ที่คลินิก
เคยเป็นโรคปวดศีรษะข้างเดียว แพทย์ว่าเป็นไมเกรน แต่ในช่วงหลังๆ นี้ไม่มี
อาการ/ รับประทานอาหารได้ น้ำหนักตัวลดไป 1-2 กิโลกรัม

อภิปราย

ปัญหาของผู้ป่วยรายนี้คือ อาการคันทั่วตัวหรือ generalized pruritis โดยไม่มีผื่น
ไม่มีประวัติรับประทานยาเป็นประจํายกเว้นเคยได้รับยาแก้ภูมิแพ้จากแพทย์ การวินิจฉัยแยกโรค
ที่เป็นสาเหตุของอาการดังกล่าว ได้แก่

1. โรคตับที่มีการอุดตันของท่อน้ำดี เช่น จากนิ่วหรือมะเร็ง แต่คนไข้ด้วยโรค
เหล่านี้นั้นจะมีตาเหลืองตัวเหลือง (jaundice) อยู่ด้วย ยกเว้นในกรณีของตับอักเสบและ primary
biliary cirrhosis ผู้ป่วยอาจจะมีอาการคันทั่วตัวโดยที่ยังไม่มีตัวเหลืองตาเหลืองได้
2. โรคเลือด เช่น polycythaemia rubra vera และภาวะขาดเหล็ก
3. โรคต่อมไร้ท่อ เช่น เบาหวาน ต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ และในโรค
myxoedema ซึ่งผิวหนังมักจะแห้ง ในโรคเบาหวานผู้ป่วยมักจะมีอาการคันเฉพาะที่เช่น ผู้ป่วย
หญิงที่เป็นเบาหวานอาจจะมาหาแพทย์ด้วย pruritis vulva จากการติดเชื้อ candida
4. Malignancy โดยเฉพาะ lymphoma และ T-cell leukaemia
5. โรคไต ใน advanced uraemia และบางครั้งในผู้ป่วยที่ได้รับ
dialysis

6. ในผู้สูงอายุที่ผิวหนังแห้ง
7. ยา เช่น chloroquine ที่ใช้รักษามาเลเรีย
8. โรคจิต

ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีอาการสำคัญอะไรอื่นที่อาจเกี่ยวข้องกับอาการคันทั่วไป นอกจาก
น้ำหนักลดไป 2 กิโลกรัม คงจะนึกถึงโรคตับ primary biliary cirrhosis มากกว่าโรคอื่นเพราะ
ผู้ป่วยมักจะมาด้วยอาการคันตามตัวเรื้อรังเป็นเดือนๆ แบบนี้ ข้อมูลจากการตรวจร่างกายจะ
ช่วยแยกโรคที่กล่าวใน 6-7 หัวข้อได้ดีขึ้น

ผลการตรวจร่างกาย

T 37.2°C PR 72 regular BP 120/80
not pale, mildly icteric sclerae
Abdomen : soft, Liver and Spleen not palpable
Skin : xanthelasma present and also prurigo nodularis and simplex

อภิปราย (ต่อ)

การตรวจพบตาเหลืองเล็กน้อยและมี xanthelasma ยิ่งทำให้นึกถึง primary biliary cirrhosis มากยิ่งขึ้น ส่วน prurigo nodularis and simplex ก็คือผื่นที่เกิดจากการเกาบ่อยๆ เพราะอาการคัน

ผลการตรวจ Liver function โดยเฉพาะ alkaline phosphatase และ serum cholesterol จะช่วยมาก เพราะจะมีค่าสูงมากในโรคนั้น

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและอื่นๆ

Serum T.B. 2.4 DB 1.1 Cholesterol 347 mg/100 ml
Alk. Phos 1290 (normal 20-90) SGOT 187 (normal 14-33)
PT 203 normal (6-36) GGT 894 (normal 5-38)
T.P 83.2 g/L Alb 44.3 g/L
Ultrasound : small cyst at upper pole of ® kidney
tiny stone at middle pole of L kidney
no other abnormality
Hct 35 Hb 10.7 WBC 5800 P 60 L32 E 3
Platelets 294,000 RBC 4.35 x 10⁶
Micro: few Hypo: few Target cells few
PTT 30.7sec (25-38) PT 10.7sec (11-15) TT 8.4sec (7-11)
Cr 0.8 BUN 25

Needle Liver biopsy : intense infiltration with chronic inflammatory cells
in the triads together with loss of biliary ductules. The interface between liver parenchyma and triads are sharply demarcated.

The findings are highly compatible with primary biliary cirrhosis.

ERCP : normal pancreatic duct and common bile duct.

® and ○ L intrahepatic ducts were irregular with some area of diminished circumferences. The findings are compatible with Primary sclerosing cholangitis.

การวินิจฉัยโรค Primary biliary cirrhosis

อภิปรายเพิ่มเติม

ศัพท์ “Pruritis” ใช้เรียกเฉพาะอาการคันที่ไม่มีผื่นที่ผิวหนังให้เห็นชัดที่ทำให้มีอาการคัน (itching) นั้นดังเช่นกรณีผู้ป่วยรายนี้ แต่เดิมเชื่อกันว่าอาการคันเกิดจากการกระตุ้นปลายประสาทที่อยู่ใน epidermis และ dermis ส่วนบนโดยสารเคมีหลายชนิด อาทิ histamine, bradykinin และ bile acids ซึ่งในกรณีที่มี intrahepatic หรือ extrahepatic cholestasis จะมี bile acids คั่ง เช่นในกรณีผู้ป่วยรายนี้ที่คงจะเป็น Primary biliary cirrhosis (PBC) น่าสนใจที่อาการคันมักจะมากขึ้นถ้าอุณหภูมิของผิวหนังสูงเท่ากับอุณหภูมิภายในร่างกายคือ 37°C ถ้าอุณหภูมิสูงขึ้นไปอีกจนถึง 40° - 41°C โดยการแช่น้ำอุ่น อุณหภูมินั้นอาการคันจะหายไป ที่น่าทึ่งมากขึ้นอีกก็คือ ในโรค PBC อาการคันมักเกิดขึ้นก่อนที่จะพบหลักฐานใดๆ ที่บ่งชี้ว่ามี cholestasis เรื่อง Pruritis เป็นเรื่องที่แพทย์ทางประสาทวิทยาและนักวิทยาศาสตร์ให้ความสนใจกันมาก ปัจจุบันมีหลักฐานที่ทำให้เชื่อว่าสาร opioids ที่สร้างขึ้นในร่างกายเพิ่มขึ้นในเลือดมีส่วนสำคัญในการทำให้เกิดความผิดปกตินี้ Opioid receptors ในระบบประสาทส่วนกลาง (สมอง ก้านสมองและประสาทไขสันหลัง) ถ้าถูกกระตุ้นด้วย opioid agonists เช่น morphine ทำให้เกิดอาการคันได้ ถ้าให้ opioid antagonist ก็ช่วยบรรเทาอาการคันที่เกิดจาก cholestasis ได้ นอกจากนี้ยังมีผู้พบว่า opioidergic tone ในระบบประสาทส่วนกลางเพิ่มขึ้นในภาวะ cholestasis ด้วย โดยมีทั้งการเพิ่ม opioid receptors และมี up-regulation ที่นั่น มีผู้รายงานว่า opioid antagonist เช่น nalmefene มาใช้รักษาอาการคันจาก cholestasis แต่ก็มีข้อจำกัดด้วยเรื่อง withdrawal reactions เหมือนจากการหยุดฝิ่นในคนที่เสพสารนั้น ที่น่าสนใจที่ควรกล่าวเพิ่มเติมก็คือมีรายงานล่าสุดใช้ codeine รักษา pruritis ในผู้ป่วย PBC ได้ผล โดยผู้รายงานอ้างว่าในโรคนั้น endogenous opioids เพิ่มขึ้นเพราะตับขจัดสารนั้นได้น้อยกว่าปกติและ/หรือมีการผลิตเพิ่มขึ้น ระดับของ opioids ที่สูงอาจทำให้ neuromodulation ต่อ opioidergic receptors ในระบบประสาทส่วนกลางเพิ่มมากขึ้น ในกรณีนั้นถ้าใช้ opioid antagonist ที่ไปยับยั้งเต็มที่ก็จะทำให้มีอาการจาก withdrawal ได้ ส่วน morphine และ codeine เป็น non-antagonistic opioids เมื่อไปเกาะจับที่ receptors จะไปกระตุ้นมันน้อยกว่า endogenous opioids ออกฤทธิ์คล้ายๆ เป็น competitive inhibitors จึงไม่ทำให้เกิดอาการ withdrawal มีคนเคยนำ Buprenorphin ซึ่งเป็น partial μ -agonist มาใช้รักษาอาการคันจาก cholestasis ได้ผลในผู้ป่วยบางรายมาก่อน ดูได้จากเอกสารอ้างอิงเรื่องนี้ที่ให้ไว้

สำหรับ Primary biliary cirrhosis เดิมเรียก Hanot's cirrhosis เป็นโรคที่ไม่ทราบสาเหตุ แต่พันธุกรรมมีส่วน โดยพบใน major histocompatibility complex (MHC) II โดยเฉพาะ HLA-DR8 นอกจากนี้ยังเชื่อว่าเป็นโรค auto-immune เพราะพบ autoantibodies ต่อ mitochondria และในบางรายต่อ nuclei

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นหญิงกลางคน อาการค่อยเป็นค่อยไป ผู้ป่วยไม่น้อยที่ไม่ค่อยมีอาการอะไรนอกจากอ่อนเพลียและมีอาการคันทั่วตัวดังเช่นผู้ป่วยรายนี้ ผู้สนใจหาอ่านได้จากตำราอายุรศาสตร์ทั่วไป แต่ที่แนะนำไว้ก็คือบทในตำรา “Oxford Textbook of Medicine” และเอกสารที่แนะนำหมายเลข 2 เพราะเขียนเป็น**ภาษาอังกฤษแท้** อ่านง่าย !

แนะนำเอกสาร

1. Bassendine MF. Primary biliary cirrhosis. In Oxford Textbook of Medicine. Third Edition. Vol. 2 Eds. Weatherall DJ, Ledingham JGG and Warrell DA. Oxford Medical Publications. 1996; pp. 2074-77.

2. Neuberger J. Primary Biliary Cirrhosis. Lancet 1997; **350**: 875-79.
3. Jones EA, Weissenborn K. Neurology and the liver. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; **63**: 279-293.
4. Juby LD, Wong VS, Losowsky MS. Buprenorphin and hepatic pruritis. Br J Clin Pract 1994; **48**: 331.
5. Jones EA, Bergasa N. Why do cholestatic patients itch? Gut 1996; **38**: 644-45.
6. Greaves MW, Wall PD. Pathophysiology of itching. Lancet 1996; **348**: 938-40.
7. Zylicz Z, Krajnik M. Codeine for pruritis in primary biliary cirrhosis. Lancet 1999; **353**: 813.
8. N Engl J Med. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Weekly Clinicopathological Exercises. Eds. Scully RE, et al. 2000; **342**: 1893-1900.
9. Fleischer Jr AB. The Clinical Management of Itching. Parthenon Publishers. Carnforth. 2000; 186 pp.
10. Bussaratid V, Wilairatana P, Krudsood S, Silachamroon U, Walsh DS, Looareesuwan S. Frequency of pruritis in Plasmodium vivax malaria patients treated with chloroquine in Thailand. In press.