



รายงานผู้ป่วยที่มีภาวะสมองอักเสบจากเชื้อไวรัสไข้เลือดออก

กฤติกา ศิริธำนันท์ พ.บ., ว.ว. ประสาทวิทยา^{1*}

¹ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: siri.krittika@gmail.com

บทคัดย่อ

ไวรัสไข้เลือดออก (dengue virus) ถือเป็นไวรัสประจำถิ่นซึ่งพบได้บ่อยในประเทศเขตร้อนขึ้นรวมถึงประเทศไทยด้วย ผู้ป่วยไข้เลือดออกที่มีอาการรุนแรงสามารถพบอาการแสดงของความผิดปกติทางระบบประสาทได้จากหลายสาเหตุ แต่การเกิดสมองอักเสบนั้นพบได้น้อยมาก ผู้ป่วยที่น่าเสนอเป็นชายอายุ 20 ปี มีไข้สูง ถ่ายเหลว และอาเจียนเป็นเวลา 3 วัน ในวันที่ 4 ผู้ป่วยเริ่มแสดงอาการทางระบบประสาทโดยมีอาการซึมลง ญาติจึงนำส่งโรงพยาบาล จากผลการตรวจเลือดแรกยังไม่พบความผิดปกติชัดเจน ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองพบความผิดปกติที่บริเวณทาลามัสทั้งสองข้าง ผลการตรวจน้ำไขสันหลังพบมีเม็ดเลือดแดงเล็กน้อยร่วมกับพบระดับโปรตีนสูงผิดปกติ ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบ empirical therapy โดยการให้ ceftriaxone 4 กรัมต่อวันร่วมกับ acyclovir 1500 มิลลิกรัมต่อวัน ในวันที่ถัดมาพบว่าผู้ป่วยซึมลงกว่าเดิมและมีภาวะชักจนต้องได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ ผลการตรวจเลือดซ้ำพบมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับภาวะตับอักเสบ ผู้ป่วยจึงได้รับการตรวจ dengue serology ในเลือดและตรวจพบ dengue NS1 antigen ผลตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองซ้ำ พบมีความผิดปกติที่ทาลามัสเช่นเดิม และพบความผิดปกติเพิ่มที่บริเวณของก้านสมองและซีรีเบลลัม ผลการตรวจน้ำไขสันหลังซ้ำพบ polymerase chain reaction สำหรับ dengue type 2 เป็นบวกพร้อมกับพบ dengue IgG เป็นการยืนยันการวินิจฉัย ผู้ป่วยได้รับยา dexamethasone อาการดีขึ้นตามลำดับ สามารถนำท่อช่วยหายใจออกและกลับบ้านได้โดยไม่มีผลแทรกซ้อนทางระบบประสาท ซึ่งถือว่าการดำเนินโรคที่ตีความเมื่อเทียบกับภาวะสมองอักเสบจากเชื้อชนิดอื่น



A Case Report: Dengue Encephalitis - A Rare Entity of Dengue Virus Infection

Krittika Siritanan, MD^{1*}

¹ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Vajira Hospital. Navamindradhiraj University

* Corresponding author, e-mail address: siri.krittika@gmail.com

Abstract

Dengue encephalitis is a rare entity in central nervous system manifestation of dengue virus infection. We reported a case of 20-year-old male presented with high fever, diarrhea and vomiting for 3 days. On the fourth day, he developed a confusional state. The preliminary results of the blood test had not been clearly abnormal. The brain CT scan showed isodensity lesion with perilesional edema at the thalamus on both sides. The cerebrospinal fluid showed abnormally high protein and normal sugar level with minimal RBC. Empirical therapy was started with ceftriaxone 4 g/d and acyclovir 1500 mg/d. One day later, the patient developed coma and seizures. Repeated blood tests revealed thrombocytopenia and hepatitis. The patient was tested for dengue serology in blood and dengue NS1 antigen was demonstrated. Qualitative polymerase chain reaction for type 2 dengue virus and dengue virus IgG were also found in the CSF to confirm the diagnosis. The repeated CT brain showed isodensity lesion with perilesional edema at the thalamus on both sides as before, and also found at brainstem and cerebellum. Dexamethasone 32 mg/d and anticonvulsant were administered. Five days later, he was fully recovered without any neurological deficits. In endemic countries, dengue should be considered in patients presenting with fever and acute neurological manifestations.

Keywords: dengue, encephalitis, flavivirus

บทนำ

ไวรัสไข้เลือดออก หรือไวรัสเดงกี (dengue virus) เป็นไวรัสที่อยู่ใน family Flaviviridae, genus *Flavivirus* ซึ่งมี 4 serotypes (DENV1-DENV4) มีพาหะนำโรคคือยุงลายชนิด *Aedes aegypti* และ *Aedes albopictus* เป็นส่วนใหญ่¹ ในปี 2009 องค์การอนามัยโลกได้รวมความผิดปกติทางระบบประสาทไว้เป็นหนึ่งในปัจจัยที่บ่งบอกถึงความเสี่ยงของภาวะไข้เลือดออก¹ หลังจากนั้นเป็นต้นมาก็เริ่มมีรายงานลักษณะอาการและอาการแสดงทางระบบประสาทในผู้ป่วยไข้เลือดออกเพิ่มมากขึ้น โดยจะพบความผิดปกติทางระบบประสาทได้บ่อยในรายที่มีการติดเชื้อ DENV2 และ DENV3⁶ ซึ่งความผิดปกติที่พบส่วนมากมักจะมีสาเหตุมาจากความผิดปกติที่ระบบอื่นนอกกระบบประสาท ได้แก่ ภาวะช็อก ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ตับวาย ไตวาย และเลือดเป็นกรด²⁻⁴ ต่อมาจึงเริ่มมีรายงานการตรวจพบไวรัสไข้เลือดออกจากน้ำไขสันหลังและเนื้อสมองของผู้ป่วย ซึ่งบ่งบอกถึงการเกิดความผิดปกติทางระบบประสาทที่เกิดจากตัวเชื้อไวรัสเอง (neurotropism) ซึ่งทำให้เกิดสมองอักเสบขึ้นแต่ก็ยังมีรายงานผู้ป่วยจำนวนไม่มากนัก⁵⁻⁷

ความผิดปกติทางระบบประสาทที่พบได้ในผู้ป่วยไข้เลือดออก แบ่งได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ 1) กลุ่มไข้เลือดออกที่มีอาการทางระบบประสาทส่วนกลาง (encephalopathy, encephalitis, immune-mediated) 2) กลุ่มไข้เลือดออกที่มีอาการทางกล้ามเนื้อและเส้นประสาท (Guillain-Barré syndrome, rhabdomyolysis) และ 3) กลุ่มไข้เลือดออกที่มีอาการทางประสาทตา (optic neuropathy, maculopathy, retinal vasculitis, retinal hemorrhages, exudative retinal detachment, anterior uveitis) ซึ่งส่วนใหญ่ของผู้ป่วย ร้อยละ 95 พบว่าเป็นความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง (CNS involvement) และประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความผิดปกติเนื่องจาก encephalopathy⁹

การวินิจฉัย dengue encephalitis ทำได้เมื่อมีการตรวจพบ antigen ของไวรัสในเนื้อสมอง หรือโดยการตรวจ PCR (polymerase chain reaction) และ IgM antibody ของไวรัสพบในน้ำไขสันหลัง ร่วมกับหลักฐานการมีภาวะสมองอักเสบ^{6,8}

รายงานผู้ป่วย

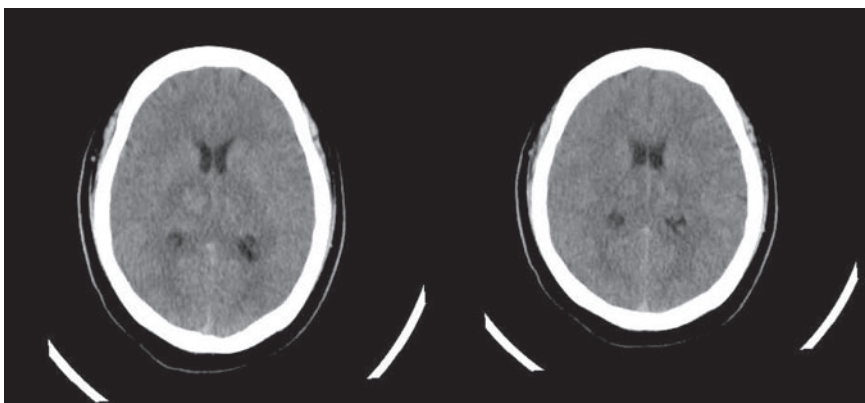
ผู้ป่วยชายอายุ 20 ปี มีอาการไข้สูง ถ่ายเหลว และอาเจียนเป็นเวลา 3 วัน ญาตินำส่งโรงพยาบาลเนื่องจากผู้ป่วยซึมลง แรกเริ่มผู้ป่วยยังพอเรียนรู้ตัวและหายใจได้เอง ผลการตรวจสัญญาณชีพพบมีไข้ 38.8 องศาเซลเซียส ความดันโลหิต 144/62 มิลลิเมตรปรอท อัตราชีพจร 108 ครั้ง/นาที และอัตราการหายใจ 22 ครั้ง/นาที ค่า O_2 saturation 98% จากการตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติทางระบบประสาทอื่นนอกจากอาการซึม ไม่มีคอแข็ง ผลการตรวจร่างกายในระบบอื่น ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ complete blood count (CBC): hematocrit 49.3%, white blood cell 8360 cells/mm³, neutrophils 79.9%, lymphocytes 12.9%, no band or atypical lymphocytes, platelets 168,000/mm³, ผลการตรวจ urinalysis, creatinine, และ electrolytes อยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยได้รับการรักษาเบื้องต้นเนื่องจากสงสัยภาวะการติดเชื้อในสมองโดยการให้ ceftriaxone 2 กรัมทางหลอดเลือดดำ ก่อนจะถูกส่งไปทำ brain CT scan ซึ่งพบมี isodensity lesion with perilesional edema ที่ตำแหน่งของทาลามัสทั้งสองข้าง (รูปที่ 1) ผู้ป่วยได้รับการตรวจน้ำไขสันหลัง ผลดังนี้ normal pressure, clear and colorless, red blood cell 66 cells/mm³, white blood cell 1 cell/mm³, protein 126 mg/dL, sugar 86 mg/dL (blood sugar 155 mg/dL), India ink negative และ gram stain negative และให้ ceftriaxone 4 กรัมต่อวันร่วมกับ acyclovir 1500 มิลลิกรัมต่อวัน

หลังจากเข้าโรงพยาบาลได้ประมาณ 8 ชั่วโมง ผู้ป่วยซึมลงกว่าเดิมจนเรียกไม่รู้สีกตัวและมีอาการชัก จึงได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจและให้ยากันชักทางหลอดเลือดดำ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการซ้ำ CBC: hematocrit 43.3%, white blood cell 6200/mm³, neutrophils 81.1%, lymphocytes 9.2%, no band or atypical lymphocytes, platelets 74,000/mm³ ผลตรวจ liver function test (LFT): AST 319 U/L, ALT 330 U/L, ALP 71 U/L, protein 6.7 g/dL, albumin 3.3 g/dL, globulin 3.4 g/dL, normal bilirubin และตรวจไม่พบเชื้อมาลาเรีย

ผู้ป่วยจึงได้รับการตรวจเพิ่มเติมเนื่องจากสงสัยภาวะไข้เลือดออก ผลการตรวจเลือดพบ dengue NS1 antigen positive ผลตรวจน้ำไขสันหลังซ้ำพบ: normal pressure, clear, red blood cell 253 cells/mm³, no white blood cell, protein 76 mg/dl, sugar 121 mg/dl (blood sugar 171 mg/dL), qualitative PCR เป็นบวกสำหรับ DENV2 และ DENV2 IgG (1:64), DENV4 IgG (1:16) แต่เป็นลบสำหรับ dengue IgM ผลการตรวจน้ำไขสันหลังสำหรับแยกโรคติดเชื้อชนิดอื่นพบ negative PCR และ IgM สำหรับ HSV (herpes simplex virus), VZV (varicella zoster virus) และ JE (Japanese encephalitis) และเป็นบวกสำหรับ JE IgG (1:16)

ผล brain CT scan ซ้ำพบ isodensity lesion with perilesional ที่ทาลามัสทั้งสองข้างเช่นเดิม และพบ hypodensity lesion เพิ่มขึ้นที่บริเวณ ก้านสมองและซีรีเบลลัม (รูปที่ 2) ส่วน CT venogram ผลปกติ ผู้ป่วยได้รับ dexamethasone 8 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมงเป็นเวลา 3 วัน ผลการตรวจสารภูมิคุ้มกันต้านทานในเลือดหลังจากผู้ป่วยมีไข้วันที่ 7 พบว่า dengue IgM เป็นลบ dengue IgG 181 RU/mL ส่วน JE IgM ผลเป็นบวก 1:40 และ JE IgG ผลเป็นบวกมากกว่า 1:2560 ผลการเพาะเชื้อทั้งในเลือดและน้ำไขสันหลัง (blood and CSF culture for aerobe) ไม่พบเชื้อแบคทีเรียจึงหยุด ceftriaxone หลังจากที่ได้ไปทั้งสิ้น 5 วัน ส่วน acyclovir ผู้ป่วยได้รับจนครบ 14



รูปที่ 1: Brain CT scan demonstrates isodensity lesions with perilesional edema without definite enhancement at bilateral thalami



รูปที่ 2: Brain CT scan demonstrates hypodensity lesions at right cerebellar peduncle, brainstem and bilateral cerebellar hemisphere

วัน อาการของผู้ป่วยดีขึ้นเป็นลำดับจนสามารถถอดท่อช่วยหายใจได้ในวันที่ 9 หลังจากเข้าโรงพยาบาล ไม่พบภาวะช็อก ไม่มีภาวะตกเลือด และไม่มีภาวะชักซ้ำ รวมเวลาอยู่ในโรงพยาบาลทั้งสิ้น 19 วัน ผู้ป่วยตรวจไม่พบความผิดปกติของระบบประสาท สามารถกลับไปใช้ชีวิตได้ตามปกติ และสามารถหยุดยากันชักได้ภายใน 1 เดือนหลังกลับบ้านโดยไม่มีอาการชักซ้ำอีก

วิจารณ์

การวินิจฉัยสมองอักเสบจากเชื้อไวรัสไข้เลือดออกในระยะแรกทำได้ยากเนื่องจากไม่มีอาการหรืออาการแสดงบ่งชี้เฉพาะ เช่นในผู้ป่วยรายนี้ซึ่งมาด้วยอาการไข้และซึมโดยตรวจไม่พบความผิดปกติในระบบอื่น ๆ จากการตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น การรักษาในระยะแรกจึงเป็นการรักษาแบบ empirical therapy เพื่อรักษาภาวะติดเชื้อในระบบประสาทซึ่งเกิดจากเชื้อแบคทีเรียและไวรัสชนิด herpes simplex ซึ่งจะมีอัตราตายและ/หรือทุพพลภาพสูงหากได้รับการรักษาล่าช้า การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองซึ่งพบความปกติที่ตำแหน่งของทาลามัส ก้านสมองและซีรีเบลลัม ร่วมกับภาวะชักเป็นการยืนยันถึงภาวะสมองอักเสบที่เกิดขึ้นจริง ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจหา dengue serology เนื่องจากเริ่มมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำและภาวะตับอักเสบหลังจากที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลได้ 1 วัน และผลการตรวจยืนยันว่ามี การติดเชื้อไวรัสไข้เลือดออกจริงโดยเป็นชนิด DENV2 ซึ่งเป็นชนิดที่ทำให้เกิดความผิดปกติทางระบบประสาทได้บ่อยเช่นเดียวกับ DENV3⁶ โดยตรวจพบ dengue NS1 antigen ในเลือดและ PCR สำหรับ DENV2 ในน้ำไขสันหลัง ส่วนการตรวจพบ antibody ต่อ JE virus สามารถพบได้เนื่องจาก cross reaction ระหว่างไวรัสในกลุ่ม flavivirus ด้วยกัน^{10,11}

ลักษณะความผิดปกติที่พบในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองของผู้ป่วยรายนี้พบว่ามีลักษณะใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่เป็น Japanese encephalitis ซึ่งมักพบความผิดปกติของสมองที่ตำแหน่งของทาลามัส basal ganglion และก้านสมอง^{12,13} ซึ่ง JE virus ถือเป็นไวรัสที่อยู่ใน genus เดียวกัน ดังนั้นการตรวจพบความผิดปกติของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองที่ตำแหน่งดังกล่าวน่าจะเป็นหนึ่งในตัวช่วยในการวินิจฉัยถึงเชื้อที่เป็นสาเหตุของภาวะสมองอักเสบได้อีกทางหนึ่ง โดยผู้ป่วยรายนี้ตรวจไม่พบทั้ง PCR สำหรับ JE virus และ JE IgM ในน้ำไขสันหลังถือเป็นการแยกโรคออกจาก

Japanese encephalitis

นอกจากนี้จะเห็นว่าผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้มีภาวะช็อก หรือ hemoconcentration ซึ่งบ่งบอกถึงการมี plasmaleakage ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยไข้เลือดออกซึ่งมีอาการค่อนข้างรุนแรง จึงเป็นไปได้ว่าการเกิดสมองอักเสบจากเชื้อไวรัส dengue ไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะไข้เลือดออก และยังสามารถเกิดได้ตั้งแต่ในระยะแรกก่อนที่ผู้ป่วยจะมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำด้วย

การรักษาโรคไข้เลือดออกไม่มียาฆ่าเชื้อโดยเฉพาะ จะเน้นที่การดูแลระดับประคองและแก้ไขภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นเป็นหลัก เช่นเดียวกันกับผู้ป่วยที่เกิดภาวะสมองอักเสบจากไวรัส dengue โดยผู้ป่วยรายนี้มีการพยากรณ์โรคค่อนข้างดีเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่เป็น JE encephalitis ซึ่งมักหลงเหลือความพิการหรือความผิดปกติทางระบบประสาทอยู่หลังจากภาวะการติดเชื้อดีขึ้นแล้ว^{14,15} แต่อย่างไรก็ตามก็ตีมีการรายงานถึงผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยเช่นกัน²⁰ ส่วนการให้ corticosteroid ในผู้ป่วยที่เป็น dengue encephalitis ยังไม่มี randomized control trial ที่บ่งบอกถึงประโยชน์ที่ชัดเจนเนื่องจากมีผู้ป่วยจำนวนน้อยมาก แต่ก็มีรายงานการใช้ในผู้ป่วยแล้วให้ผลดีโดยให้ในระยะเวลานั้นๆ^{17,18,19} และไม่มีรายงานถึงผลเสียจากการใช้ corticosteroid ในภาวะนี้

สรุป

โรคไข้เลือดออกเป็นโรคติดเชื้อที่พบบ่อยในประเทศไทย ภาวะสมองอักเสบจากเชื้อไข้เลือดออกแม้จะพบได้ไม่บ่อยและอาจเป็นไปได้ว่ามีผู้ป่วยมากกว่าที่รายงานก็ได้ แต่ควรต้องนึกถึงไว้เสมอในผู้ป่วยที่มีอาการสงสัยการติดเชื้อในระบบประสาท เนื่องจากการเกิดสมองอักเสบสามารถแสดงความผิดปกติมาก่อนความผิดปกติในระบบอื่น ๆ ได้และไม่จำเป็นต้องเกิดเฉพาะในรายที่มีความรุนแรงของภาวะไข้เลือดออกเท่านั้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบคุณอาจารย์ประจำหอผู้ป่วยอายุรศาสตร์ แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ และเจ้าหน้าที่ในหอผู้ป่วยที่ให้ความช่วยเหลือในการดูแลผู้ป่วยรายนี้เป็นอย่างดี รวมทั้งบุคลากรอื่น ๆ ที่มีส่วนในการอนุเคราะห์แต่ไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้ และขอขอบคุณครอบครัวซึ่งเป็นกำลังใจและแรงบันดาลใจในการจัดทำงานวิชาการฉบับนี้จนสำเร็จลงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. WHO. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2009.
2. Nimmannitya S, Thisyakorn U, Hemsrichart V. Dengue haemorrhagic fever with unusual manifestations. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987;18: 398–406.
3. Kho LK, Sumarmo, Wulur H, Jahja EC, Gubler DJ. Dengue hemorrhagic fever accompanied by encephalopathy in Jakarta. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1981;12: 83–6.
4. Hendarto SK, Hadinegoro SR. Dengue encephalopathy. *Acta Paediatr Jpn* 1992;34: 350–7.
5. Lum LC, Lam SK, Choy YS, George R, Harun F. Dengue encephalitis: a true entity? *Am J Trop Med Hyg* 1996;54: 256–9.
6. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW. Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet* 2000;355: 1053–9.
7. Domingues RB, Kuster GW, Onuki-Castro FL, Souza VA, Levi JE, Pannuti CS. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *J Neurol Sci* 2008; 267: 36–40.
8. Lum LC, Lam SK, Choy YS, George R, Harun F. Dengue encephalitis: a true entity? *Am J Trop Med Hyg* 1996;54: 256–9.
9. Verma R, Sahu R, Holla V. Neurological manifestations of dengue infection: A review. *J Neurol Sci* 2014 Nov 15;346(1-2):26–34.
10. Makino Y. Studies on serological cross-reaction in sequential flavivirus infections. *Micro Immunol* 1994;38: 951–5.
11. Innis BL. An enzyme-linked immunosorbent assay to characterize dengue infections where dengue and Japanese encephalitis co-circulate. *Am J Trop Med Hyg* 1989;40(4):418–27.
12. Shoji H, Hiraki Y, Kuwasaki N, Toyomasu T, Kaji M, Okudera T. Japanese encephalitis in the Kurume region of Japan: CT and MRI findings. *J Neurol* 1989;236: 255–9.
13. Shoji H, Kida H, Hino H, Matsuura S, Kojima K, Abe T, et al. Magnetic Resonance Imaging Findings in Japanese Encephalitis: white matter lesions. *J Neuroimaging* 1994;4: 206–11.
14. Griffiths MJ, Lemon JV, Rayamajhi A, Poudel P, Shrestha P, et al. The Functional, Social and Economic Impact of Acute Encephalitis Syndrome in Nepal – a Longitudinal Follow-Up Study. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(9): e2383.
15. Sarkari NBS, Thacker AK, Barthwal SP, Mishra VK, Prapann S, Srivastava D, et al. Japanese encephalitis (JE). Part I: clinical profile of 1,282 adult acute cases of four epidemics. *J Neurol*. 2012;259: 47–57.
16. Nakano A, Yamasaki R, Miyazaki S, Horiuchi N, Kunishige M, Mitsui T. Beneficial effect of steroid pulse therapy on acute viral encephalitis. *Eur. Neurol*. 2003;50: 225–9.
17. Miranda de Sousa A, Puccioni-Sohler M, Dias Borges A, Fernandes Adorno L, Papais Alvarenga M, Papais Alvarenga RM. Post-dengue neuromyelitis optica: case report of a Japanese descendent Brazilian child. *J Infect Chemother* 2006;12: 396–8.
18. Yamamoto Y, Takasaki T, Yamada K. Acute disseminated encephalomyelitis following dengue fever. *J Infect Chemother* 2002;8: 175–7.
19. Gera C, George U. Acute disseminating encephalomyelitis with hemorrhage following dengue. *Neurol India* 2010;58: 595–6.
20. Witayathawornwong P. Fatal dengue encephalitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36: 200–2.