

Clinicopathological conference

เดือน กุมภาพันธ์ 2566

อายุรแพทย์: อ. นพ. รองพงศ์ โปลังละ

รังสีแพทย์: อ. พญ. นันทพร พิทักษ์เวช

Diagnostician: concealed identity

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 60 ปี เชื้อชาติไทย สัญชาติไทย ศาสนาพุทธ อาชีพ ธุรกิจร้านขายทอง
ภูมิลำเนา นครสวรรค์ ที่อยู่ปัจจุบัน กรุงเทพมหานคร ประวัติได้จาก ผู้ป่วยและเวชระเบียน เชื่อถือได้มาก

Chief complaint

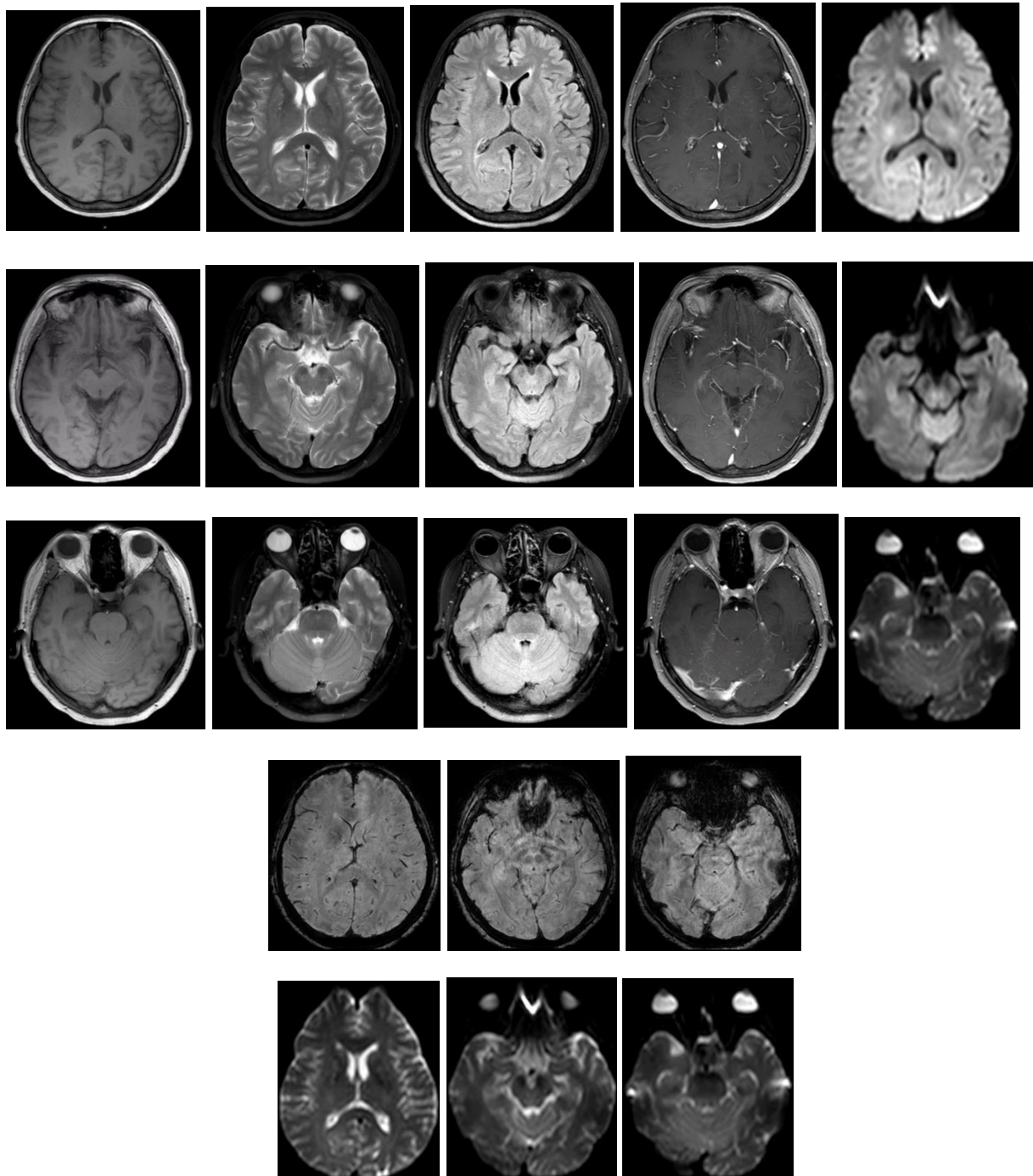
มีไข้เป็นๆหายๆ 3 ปีก่อนมาโรงพยาบาล

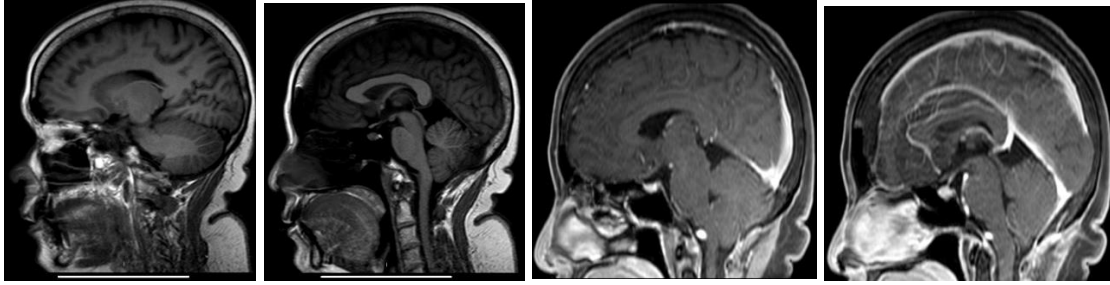
Present illness

Baseline status: able to perform basic ADLs without limitation

3 ปีก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยสังเกตว่ามีไข้ ไม่หนาวสั่น วัดไข้เองด้วยปรอทที่บ้านได้ 38-38.5 องศาเซลเซียส พร้อมกับที่เริ่มมีไข้ สังเกตว่ามีอาการปวดศีรษะ โดยอาการปวดตื้อๆ เป็นทั่วๆศีรษะ ไม่มีตำแหน่งชัดเจน ไม่มีปวดร้าวไปที่กระบอกตาหรือท้ายทอย โจมแจงไม่ได้ปวดมากขึ้น มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อเล็กน้อยร่วมด้วย ไม่มีคลื่นไส้อาเจียน ไม่มีตาอู๋แสงไม่ได้ ไม่มีเบื่ออาหาร กินยาพาราเซตามอล 1 เม็ด แล้วอาการปวดพอทุเลาลงแต่ยังปวดอยู่บ้าง อาการปวดศีรษะค่อยๆเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ไม่มีอาการปวดศีรษะจนต้องตื่นจากการนอน อาการไข้และปวดศีรษะเป็นอยู่ครั้งละ 2-3 วันแล้วหายไป มีอาการประมาณ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ช่วงเวลาที่อาการหายหายสนิท คือ ไม่มีไข้ ไม่ปวดศีรษะ และไม่ปวดกล้ามเนื้อ หลังมีอาการอยู่ประมาณ 1 สัปดาห์ผู้ป่วยจึงได้ไปตรวจที่ รพ.เอกชนแห่งหนึ่ง ที่รพ.ขณะนั้นวัดได้ไข้จริง และได้รับไว้ในโรงพยาบาล ตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติทางระบบประสาท และตรวจไม่พบอาการแสดงคอแข็ง ได้รับการตรวจเพิ่มเติม เป็นการเจาะน้ำไขสันหลัง ลักษณะน้ำไขสันหลัง พบว่าเป็น fair turbid CSF, WBC 253

cells/cu mm (N 34%, M 66%), glucose 52 (blood glucose 96) mg/dL, protein 78 mg/dL, no organism on Gram stain, no bacterial growth on culture ได้รับการตรวจ blood culture พบว่า negative 2 specimens และได้รับการทำ MRI brain ผลดังแสดง





ได้รับการรักษาเป็น ceftriaxone 2 gram ทางหลอดเลือดดำ ทุก 24 ชั่วโมง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ หลังให้ยาไปนาน 2 สัปดาห์ อาการไข้ และอาการปวดยังคงเป็นลักษณะเดิม แพทย์จึงได้ทำการเจาะน้ำไขสันหลังซ้ำ พบว่า WBC ลดลงเหลือ 40 cells/cu mm (N 30%, M 70%), glucose 73 (blood glucose 98) mg/dL, protein 49 mg/dL, no organism on Gram stain, no bacterial on culture แพทย์จึงได้ให้กลับบ้าน และได้ตรวจหาสาเหตุเรื่องไข้และอาการปวดศีรษะเป็นลักษณะผู้ป่วยนอก ได้รับการตรวจ chest X-ray



ได้รับการตรวจเพิ่มเติมพบว่า anti-HIV: negative, antinuclear Ab: negative และได้รับการทำ echocardiogram พบว่า good Left ventricular systolic function; EF =72%; no vegetation was seen; no significant valvular heart disease หลังจากออกจากรพ. ผู้ป่วยยังคงมีไข้ตลอดรวมกับมีอาการปวดศีรษะเป็นๆหายๆ ทุก 3-4 วัน

2 ปี 8 เดือนก่อนมารพ. ผู้ป่วยได้รับการตรวจเพิ่มเติม Hb 14 g/dL, Hct 43% (MCV 83.8 fL, RDW 12.9%), WBC 8,990/ μ L (N 62%, L 25%, M 7%, E 5%, B 1%), platelet 282,000/ μ L; ESR 26 mm/hr; C-reactive protein 1.89 mg/dL; IL-6 12.7 pg/mL; rheumatoid factor 13.4 IU/mL; AST 69 U/L, ALT 108 U/L, ALP 91 U/L, TB 0.7 mg/dL, DB 0.3 mg/dL, albumin 4.3 g/dL, LDH 192 U/L

และได้ทำการตรวจ serum muscle-specific antibody: all negative results for Mi-2 alpha, Mi-2 beta, TIF gamma, MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, and Ro-52

2 ปี 6 เดือนก่อนมารพ. อาการไข้และอาการปวดศีรษะเป็นๆหายๆไม่ดีขึ้น ยังมีไข้และปวดศีรษะในลักษณะเดิมทุก 3-4 วัน และมีอาการครึ่งละ 2-3 วัน ผู้ป่วยจึงกลับไปตรวจและถูกรับไว้ในรพ.เอกชนแห่งเดิมอีกครั้ง แพทย์ได้ทำการรักษาภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบโดยให้ acyclovir 400 milligram ทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 วัน หลังจากนั้น ได้ acyclovir (200 mg) 2 tab pc bid ต่ออีกเป็นเวลา 2 เดือน หลังจากได้รับการรักษาดังกล่าว อาการไข้และอาการปวดศีรษะยังไม่ดีขึ้น แพทย์จึงได้ทำการให้ prednisolone ไม่ทราบขนาด เป็นเวลานาน 2 สัปดาห์ อาการไม่ดีขึ้น

2 ปีก่อนมารพ. ผู้ป่วยย้ายมาับการรักษาที่รพ. จุฬาลงกรณ์ เนื่องจากยังมีไข้ร่วมกับปวดศีรษะเป็นๆหายๆ แกรับที่รพ. จุฬาลงกรณ์ตรวจร่างกายแกรับ พบว่ามีไข้ต่ำๆ ไม่พบว่ามีผื่นหรือข้อบวมแดงร้อน ไม่มีเสียงปอด เสียงหัวใจผิดปกติ ไม่พบว่ามีตับม้ามโต และ ไม่พบความผิดปกติทางระบบประสาท คือ motor power grade V all extremities; sensory intact both sides; deep tendon reflex 2+ all biceps jerk, knee jerk and ankle jerk both sides; brain stem signs อยู่ในเกณฑ์ปกติ รวมถึงไม่พบว่ามีอาการคอแข็ง จึงได้ตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม พบว่า

Hb 14.7 g/dL, Hct 43.8% (MCV 91.1 fL, RDW 13.1%), WBC 12,320/ μ L (N 83.9%, L 12.5%, M 3.2%, E 0.2%, B 0.2%), platelet 294,000/ μ L

BUN 15 mg/dL, Cr 0.63 mg/dL, Na 137 mmol/L, K 3.7 mmol/L, Cl 101 mmol/L, HCO₃ 20 mmol/L, calcium 9.9 mg/dL, AST 87 U/L, ALT 137 U/L, ALP 119 U/L, TB 0.51 mg/dL, DB 0.24 mg/dL, albumin 4.3 g/dL, globulin 3.5 g/dL, LDH 206 U/L

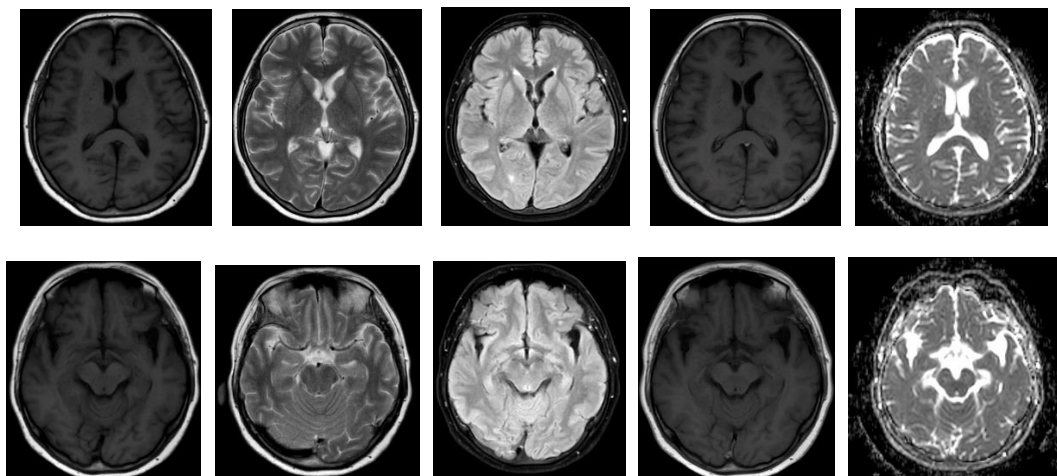
และได้รับการเจาะน้ำไขสันหลังมาตรวจ พบว่า น้ำไขสันหลังมีลักษณะ clear, cell 26 cells/cu mm (N 3.9%, M 96.1%), glucose 45 (blood glucose 163) mg/dL, protein 64.8 mg/dL, VDRL: non-reactive; *Treponema* Ab: non-reactive

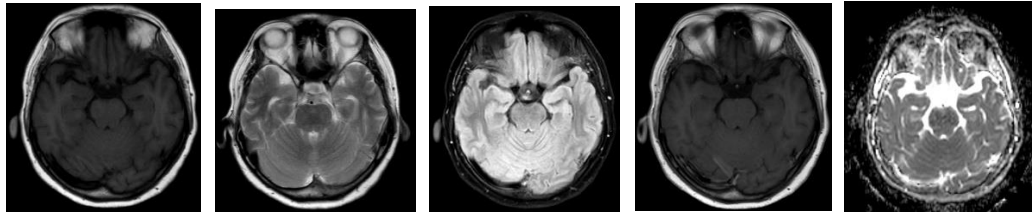
CSF ME panel: all negative results of *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, Cytomegalovirus (CMV), Enterovirus, Herpes simplex virus 1 (HSV-1), Herpes simplex virus 2 (HSV-2), Human herpes virus 6 (HHV-6), Human parechovirus, Varicella-zoster virus, and *Cryptococcus neoformans/gattii*

ได้ MRI brain with whole spine

MRI brain: multiple nonspecific white matter change foci in bilateral frontal lobes and left parietal lobe, Leptomeningeal enhancement at right parieto-temporal and bilateral occipital areas; mild thickening and enhancement at cisternal portion of right CN III; A 3-mm enhancing focus at left posterior thalamus

MRI whole spine: mild disc bulge, causing mild spinal canal stenosis at C3/4-C6/7 levels; mild spondylosis and degenerative discs without evidence of spinal canal stenosis; mild clumping of right cauda equina at L3/4 level without definite enhancement; enhancement at L4/5 and L3/4 interspinous areas; mild spondylosis and degenerative discs with mild spinal canal stenosis, narrowed lateral recesses and mild narrowed bilateral neural foramina at L3/4-L4/5 level.





จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น Cryptogenic cirrhosis เนื่องจากตรวจพบค่าการทำงานของตับผิดปกติดังต่อไปนี้; AST 87 U/L, ALT 137 U/L, ALP 119 U/L, TB 0.51 mg/dL, DB 0.24 mg/dL, albumin 4.3 g/dL, globulin 3.5 g/dL

และได้ตรวจ fibroscan: TE 30.5 kPa (IQR 7.3, IQR/Med 24%), CAP 279 dB/m (IQR 33)

จึงได้ทำการตรวจหาเหตุของภาวะตับแข็งพบว่า HbsAg: negative; antiHBc: negative; antiHBs: positive; HBV VL <10 log <1.0; antiHCV: negative; HEV RNA: negative; antiHEVlgM: negative; antiHEVlgG: negative; Antinuclear Ab: negative; antimitochondria Ab: negative; antismooth muscle Ab: negative; Serum ceruloplasmin = 34 mg/dL; CMV VL <20 copies/ml log equivalence <1.3 logcopies/mL; ferritin = 87.41 ng/mL

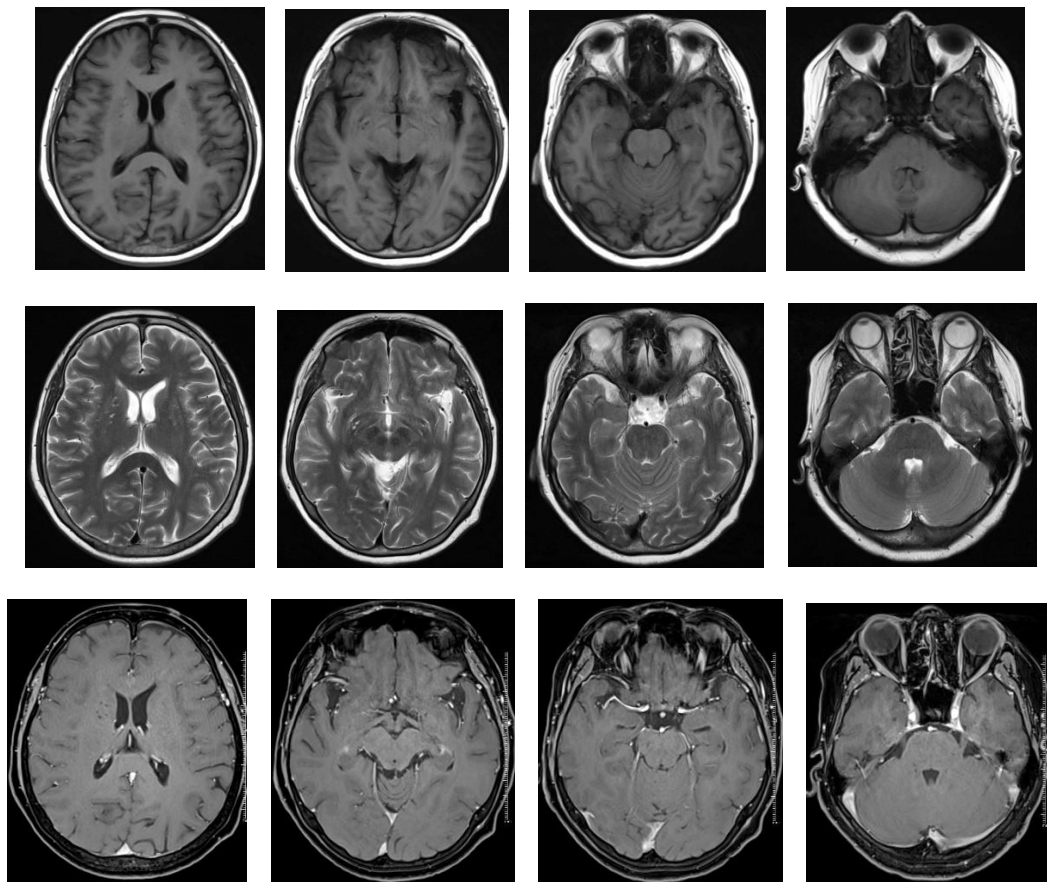
1 ปี 8 เดือนก่อนมารพ. ผู้ป่วยได้ถูกรับไว้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อให้ acyclovir 500 milligrams ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง หลังให้ยาดังกล่าวไป 10 วัน ได้ทำการเจาะน้ำไขสันหลังซ้ำ พบว่าผลการตรวจน้ำไขสันหลัง CSF: cell 39 cells/cu mm (N 10%, M 90%), glucose 46 (blood glucose 195) mg/dL, and protein 79.6 mg/dL จึงได้ให้ยาดังกล่าวนาน 3 สัปดาห์ หลังให้ยาครบ 3 สัปดาห์ได้ทำการเจาะน้ำไขสันหลังซ้ำ พบว่าผลการตรวจน้ำไขสันหลัง CSF: cell 77 cells/cu mm (N 10%, M 90%), glucose 60 (blood glucose 114) mg/dL, and protein 94.5 mg/dL; PCR for HSV: negative; flow cytometry: lymphocyte gate 56%, CD3+/CD56- 86%, CD4/CD8 59: 20, CD20+/CD10- 4%, no lambda or kappa restriction, no clonal B-cell detected

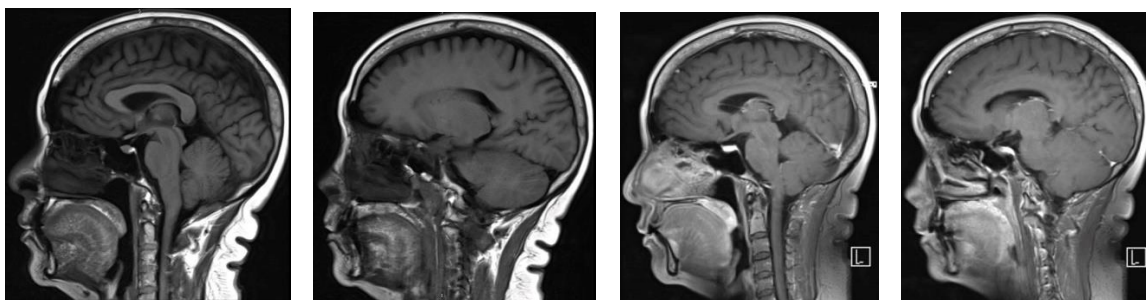
จึงได้ให้การรักษาเป็น pulse methylprednisolone 1 gram ทางหลอดเลือดดำ ทุก 24 ชั่วโมง นาน 5 วัน หลังจากให้ methylprednisolone ครบ 5 วัน พบว่า ไข้ลง และอาการปวดศีรษะหาย จึงให้ prednisolone 60 milligrams ต่อวัน และค่อยๆลดครั้งละ 10 milligrams ทุก 2 วัน จนหยุดยา ภายใน 2 สัปดาห์

ระหว่างที่ได้ prednisolone ไม่มีไข้ และไม่มีอาการปวดศีรษะอีก หลังจากที่ยหยุดยา ก็กลับมามีอาการปวดศีรษะซ้ำและเริ่มมีไข้ในลักษณะเดิมอีก คือ มีไข้ทุก 4-5 วัน โดยมีครั้งละ 2-3 วัน ในช่วงนั้นคนไข้ได้ซื้อ arcoxia มาทานเองวันละ 1 เม็ดทุกวัน อาการไข้และอาการปวดศีรษะจึงทุเลาแต่ไม่หายสนิท

1 ปี 6 เดือนก่อนมารพ. คนไข้ได้รับการตรวจ MRI brain ซ้ำ ผลพบเป็น

Multiple foci of non-specific white matter change foci in bilateral frontal lobes and left parietal; Decreased degree of abnormal enhancement along cisternal part of CN III and decreased leptomeningeal enhancement at right parieto-temporal and bilateral occipital lobe; likely improvement of the disease process with suspected remained subtle ill-defined mild leptomeningeal enhancement at right temporo-occipital region; unchanged of 3 mm enhancing focal at left posterior thalamus.



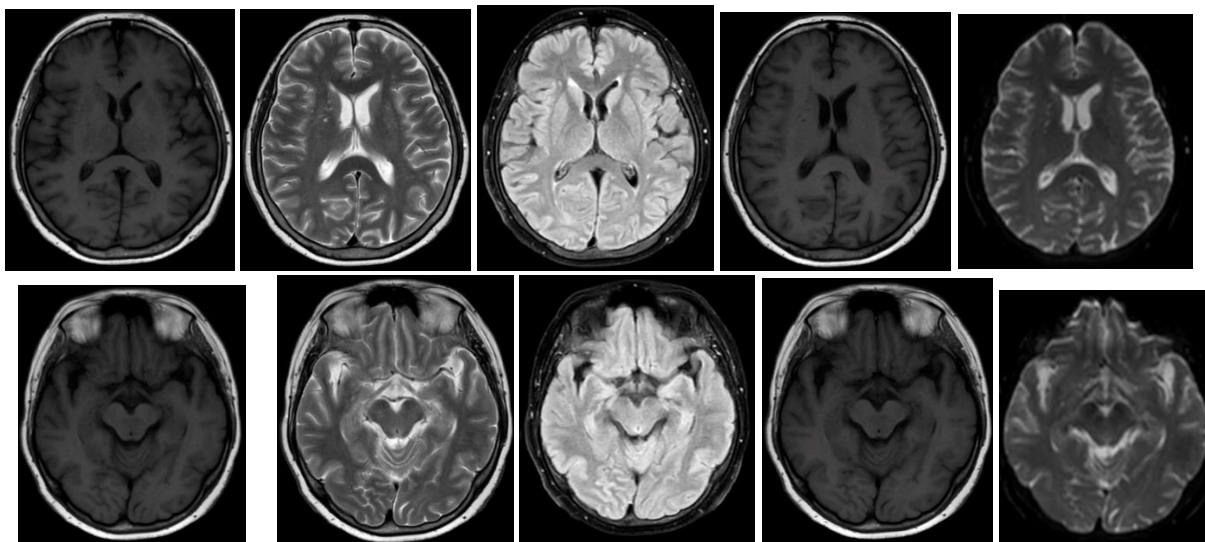


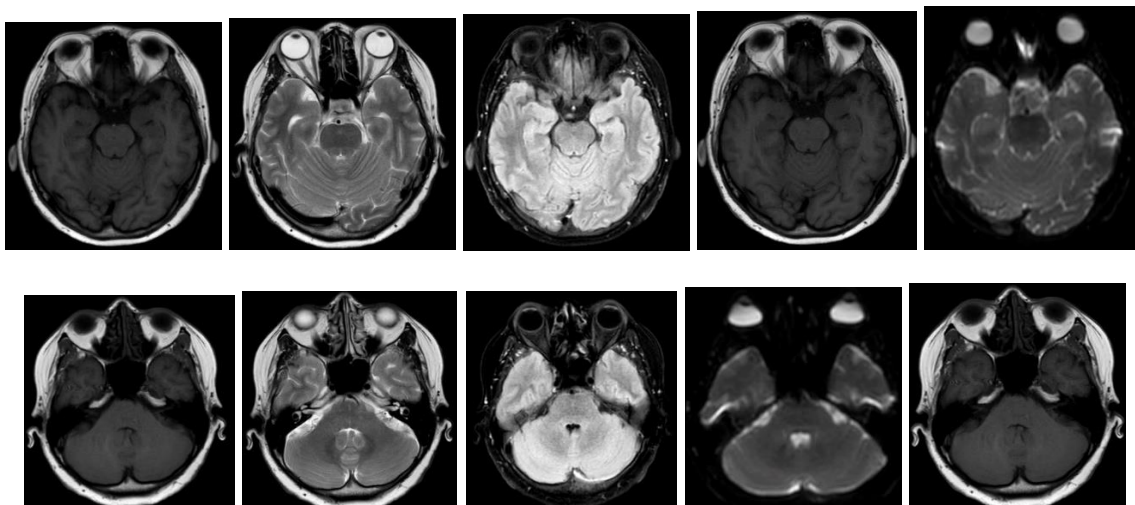
ขณะนั้น จึงได้ เริ่ม prednisolone 10 milligrams ต่อวัน ร่วมกับ mycophenolate mofetil 250 milligrams ต่อวัน

1 ปี 4 เดือนก่อนมารพ. ยังมีไข้อยู่เป็นๆหายๆ สัปดาห์ละ 1-2 วัน แพทย์ได้ลด prednisolone 5 milligrams ต่อวัน ร่วมกับเพิ่ม mycophenolate mofetil เป็น 500 milligrams ต่อวัน หลังได้ยาขนาดนี้ ผู้ป่วยมีไข้ทุก 7 วันและมีไข้ครั้งละ ครึ่งวัน

1 ปีก่อนมารพ. ผู้ป่วยได้ทำ MRI brain พบผลเป็น

Disappearance of leptomeningeal enhancement in the cerebral sulci; Unchanged few tiny punctate non-specific white matter changes in the deep white matter of bilateral frontal and left temporal lobes; Unchanged the 3-mm enhancing focus in the left posterior thalamus.





แพทย์ได้เพิ่ม prednisolone เป็น 10 milligrams ต่อวัน ร่วมกับเพิ่ม mycophenolate mofetil เป็น 1,500 milligrams ต่อวัน

4 เดือนก่อนมารพ. ผู้ป่วยยังมีไข้สัปดาห์ละ 1-2 วัน และยังคงมีอาการปวดศีรษะคล้ายๆเดิม เวลาไข้ร่วมกับมีอาการปวดต้นขาสองข้างและต้นขาเกร็ง 2 ข้าง เป็นครั้งละ 1-2 เดือน แพทย์ได้ลด prednisolone เป็น 5 milligrams ต่อวัน ร่วมกับเพิ่ม mycophenolate mofetil เป็น 2,000 milligrams ต่อวัน

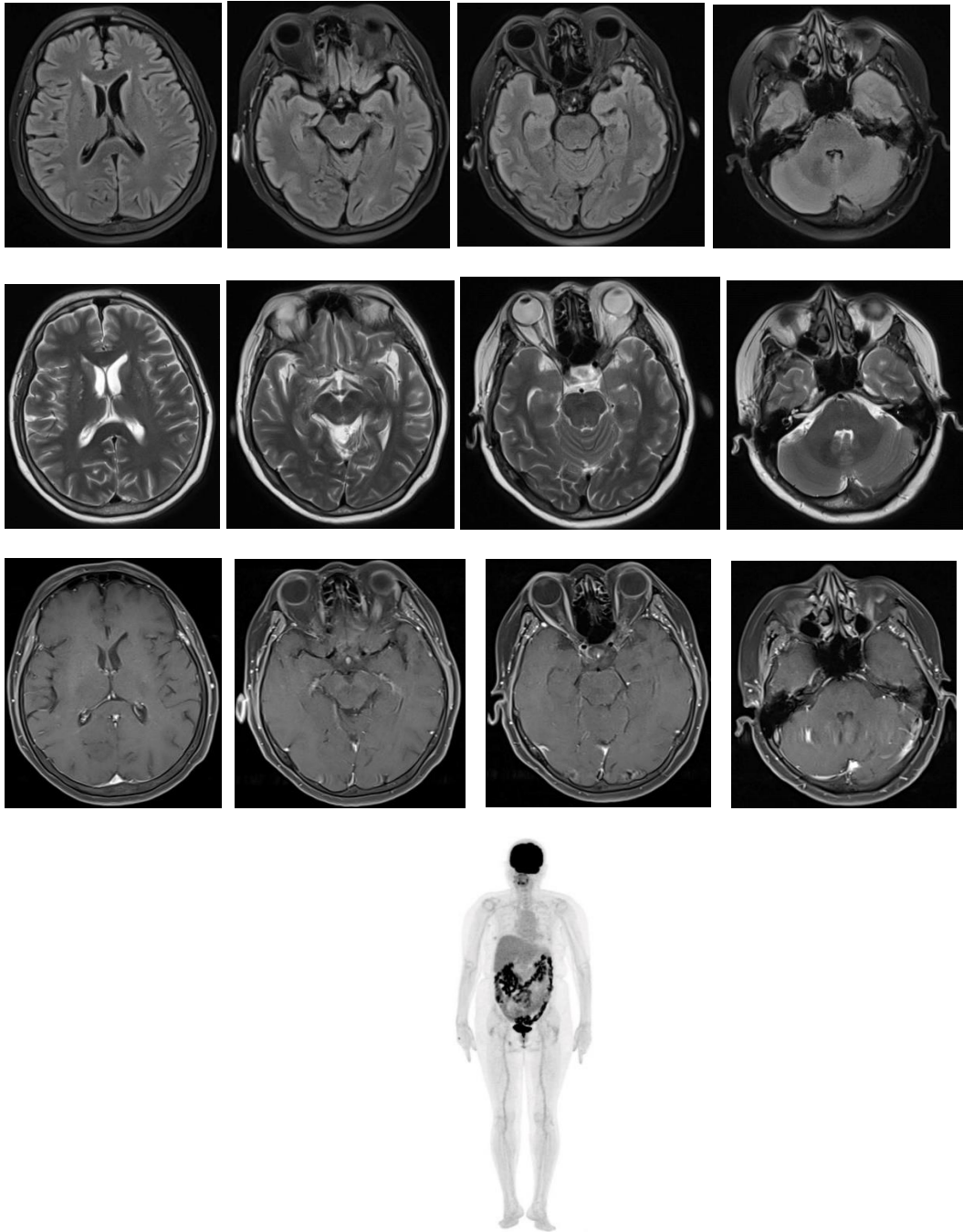
2 เดือนก่อนมารพ. ผู้ป่วยได้รับการทำ PET/MRI whole body

Head and neck: there is physiologic activity in brain parenchyma without hypermetabolism focus; No abnormal hypermetabolic focus is noted around neck structures.

Thorax: few mild hypermetabolic, subcentimeter nodes at right axilla node at right side; suspected reactive nodes; no hypermetabolic foci at heart, lungs and other structure in thorax.

Abdomen: unremarkable

Musculoskeletal: no hypermetabolic bone lesion



ครั้งนี้อาการไข้และอาการปวดศีรษะยังไม่ดีขึ้น จึงมารพ.

ตลอดระยะเวลาที่เจ็บป่วยทั้งหมดผู้ป่วยไม่ไอ ไม่มีเสมหะ ไม่มีไอน้ำเป็นเลือด ไม่ปวดท้อง ไม่มีตัวตาเหลือง ไม่มีท้องเสีย ไม่มีผื่น ไม่ปวดข้อ ไม่มีจุดจ้ำเลือดตามตัว น้ำหนักไม่ลด กินข้าวได้

Past history:

1. Diabetes mellitus type 2 diagnosed 6 years PTA by annual check up

No diabetic nephropathy nor retinopathy

Last HbA1C 2 months PTA = 6.3%

2. Hypertension diagnosed 6 years PTA by annual check up

No complications

3. History of HZV infection diagnosed 4 years PTA presented with vesicular rash at left waist and left forearm

Spontaneous recovery

Personal and social history:

ปฏิเสธประวัติผ่าตัด

ปฏิเสธประวัติแพ้ยา แพ้อาหาร

ปฏิเสธประวัติดื่มสุรา สูบบุหรี่ การใช้สารเสพติด

ปฏิเสธประวัติการสัก การรับเลือด

ปฏิเสธประวัติการมี unsafe sexual intercourse

ปฏิเสธประวัติการใช้ยาต้ม ยาลูกกลอน ยาสมุนไพร อาหารเสริม ยาลดความอ้วน

ปฏิเสธประวัติการเดินทางไปต่างจังหวัด/ต่างประเทศในช่วง 3 เดือนก่อนเจ็บป่วย

ปฏิเสธประวัติสัมผัสสัตว์ในกลุ่มปศุสัตว์ หรือสัตว์ปีก ไม่เลี้ยงสัตว์

ปฏิเสธประวัติรับประทานอาหารสุกๆดิบๆ

Family history:

ไม่มีประวัติมะเร็งในครอบครัว

ไม่มีประวัติโรคเลือดในครอบครัว

Current medications:

1. Prednisolone(5) 1 tab po pc OD
2. Mycophenolate mofetil (250) 4 tabs po pc bid
3. Acyclovir(200) 1 tab po pc OD
4. Naproxen(250) 1 tab po pc prn for headache/fever bid
5. Ezetimibe(10) 1 tab po pc OD
6. Candesartan(16) 1 tab po pc OD
7. Empagliflozin(10) 1 tab po pc OD
8. Metformin(500) 2 tab po pc bid
9. Calcium carbonate(1,000) 1 tab po pc OD
10. Calciferol(20,000) 1 cap po weekly
11. Ursolin(250) 3 tabs po pc OD

Physical examination:

General appearance: an adult Thai female, good consciousness and well cooperation

height 156.3 cm, weight 72 kg, BMI 29.5 kg/m²

Vital signs: BP 153/80 mmHg (left arm) BP 155/78 mmHg (right arm), HR 96 beats per min (regular), RR 18/min, BT 38.2°C

Skin and appendages: no rash, no petechiae, no spider nevi, no central nor peripheral cyanosis, no white nails, no clubbing fingers, no cushingoid appearance

HEENT: no pale conjunctivae, anicteric sclerae, intact ear drum, no ear discharge, no swelling or erythema of turbinate, no oral ulcer, no OC/OHL, no parotid gland enlargement, no thyroid gland enlargement

Cardiovascular system: JVP of 2 cm above sternal, regular rhythm, PMI at fifth intercostal space at midclavicular line, no LV heave, no RV heave, no thrill, normal S1S2, no S3S4 gallop, no murmur

Respiratory system: trachea in midline, normal thoracic contour, equal chest expansion and tactile fremitus, equal vesicular breath sound, equal vocal resonance, no adventitious sound

Abdomen: no abdominal distension, no superficial vein dilatation; no spider nevi; no caput medusae; normoactive bowel sound, no renal bruit; soft abdomen, no tenderness; liver can't be palpated and span of 8 cm at MCL; splenic dullness negative; negative shifting dullness and fluid thrill, no tender CVA areas

Extremities: no palmar erythema; no pitting edema of both legs, no clubbing, no deformity, no erythematous nor tenderness of joint and periarticular region

Lymph node: no lymph node enlargement at bilateral anterior and posterior cervical, axillar, as well as epitrochlear lymph nodes

Neurological examination

Consciousness: alert, orientated to time, place and person

Speech: no dysarthria, intact fluency, comprehension, repetition, and naming, no paraphrasia

Cranial nerves:

CN II: RAPD negative, normal visual field by confrontation, pupils 3 mm react to light both eyes, midline resting eye position, fundoscopic exam: sharp disc, A:V ratio of 2:3, normal venous pulsation, no retinal hemorrhage nor exudate

CN III, IV, VI: full EOM, no ptosis, no nystagmus

CN V: normal facial pinprick sensation, normal strength of muscles of mastication, normal corneal and jaw jerk reflex

CN VII: no facial weakness

CN VIII: normal hearing by finger rub

CN IX, X: uvula in midline, normal gag reflex

CN XII: no tongue deviation, no tongue fasciculation

Motor: normal volume and tone, no fasciculation, no atrophy

Motor power:	Right	Left
Neck flexor/extensor	V	V
Shoulder abductor/adductor	V/V	V/V
Elbow flexor/extensor	V/V	V/V
Wrist flexor/extensor	V/V	V/V
Handgrip	V	V
Hip flexor/extensor	V/V	V/V
Knee flexor/extensor	V/V	V/V
Ankle flexor/extensor	V/V	V/V
Extensor hallucis longus	V	V
Deep tendon reflex:	Right	Left

Biceps	2+	2+
Triceps	2+	2+
Brachioradialis	2+	2+
Knee	2+	2+
Ankle	2+	2+

Babinski's sign: plantarflexion both sides

Ankle clonus: negative both sides

Sensation: intact pinprick sensation, and proprioceptive sensation of both sides

Cerebellum: intact finger-to-nose and heel-to-knee test, no truncal ataxia, no dysdiadokokinesia

Stiff neck: negative

Lab investigations:

CBC: Hb 14.5 g/dL, Hct 46.1% (MCV 86.2 fL, RDW 19.%), WBC 8,540/ μ L (N 73.2%, L 18.6%, M 6.3%, E 1.3%, B 0.6%), platelet 325,000/ μ L; PT 12.2 (control 11.2) sec, INR 1.09, aPTT 27.4 (control

Chemistry: BUN 20 mg/dL, Cr 0.5 mg/dL, Na 139 mmol/L, K 3.8 mmol/L, Cl 102 mmol/L, HCO₃ 25mmol/L, AST 42 U/L, ALT 46 U/L, ALP 90 U/L, TB 0.41 mg/dL, DB 0.2 mg/dL, albumin 4.2 g/dL, globulin 3.5 g/dL, LDH 244 U/L; serum ferritin 87.4 ng/mL, total cholesterol 189 mg/dL, HDL-cholesterol 65 mg/dL, triglyceride 105 mg/dL

C- reactive protein 1.9 mg/dL

Serology:

AntiHIV: negative

Viral hepatitis antibody: all negative results for HbsAg, antiHBs, antiHbc, antiHCV, antiHEV IgM, antiHEV IgG, anti HSV IgM; but positive result for anti HSV IgG

Antinuclear Ab: negative; antimitochondria Ab: negative; antismooth muscle Ab: negative

Autoimmune encephalitis antibody: all negative results for glutamate receptor (type NMDA), contactin-associated protein2 (CASPR2), leucine-rich glioma-inactivated protein1 (LGI1), GABA receptor (GABAR1/B2), dipeptidyl aminopeptidase-like protein6 (DPPX), and glutamate receptor (type AMPA 1/2)

Paraneoplastic antibodies: all negative results of anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti-PCA2, anti-Tr, anti-MAG, anti-myelin, anti-Ma, anti-GAD, anti-CV2, anti-amphiphysin, anti-neuroendothelium, anti-GFAP, anti-synaptophysin, anti-SOX1/AGNA, anti-titin, and anti-recoverin

Microbiology:

Hemoculture: no growth 2 specimens

1. What are the diagnostic investigations leading to final diagnosis?

2. What is the most likely diagnosis?