



Case Summary Case 1

ผู้นำเสนอ	พญ.เบญจวรรณ สุกุลสุจิราภา	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่ปรึกษา	ศ.นพ.ชัชมา สวนกระต่าย	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

“A 58-year-old man presented with a 2-week course of diplopia”

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 58 ปี อาชีพค้าขาย ภูมิลำเนาและที่อยู่ปัจจุบัน กทม.

CC: 2 สัปดาห์ก่อนมา รพ. ตามองเห็นภาพซ้อน

PI: 8 เดือนก่อนมา รพ. มีอาการวิงเวียนบ้านหมุน ร่วมกับคลื่นไส้ อาเจียนเป็นๆหายๆ ครั้งละเป็นชั่วโมง

3 เดือนก่อนมา รพ. มองเห็นภาพซ้อนในแนวระนาบ ภาพซ้อนหายไปเมื่อมองที่ละตา มีอาการเวียนหัวบ้านหมุนอีก
คล้ายที่เคยเป็นมาก่อน ร่วมกับมีหูอื้อด้านซ้าย มาตรวจได้ยา Merislon กลับไปกิน อาการดีขึ้น
2 สัปดาห์ก่อนมา รพ. อาการที่ตามองเห็นภาพซ้อนเริ่มกลับมาเป็นใหม่ เป็นตลอดเวลา เวลามองทางซ้าย หรือมองลง
ล่างจะเห็นภาพซ้อนมากขึ้น

PE: BT 36.8°C, RR 16/min, PR 80/min, BP 150/80 mmHg

An old Thai male patient, looks healthy, left head tilt

Skin: no skin rash, ecchymosis or petechiae

HEENT: not pale, no icteric sclera, no engorged neck veins

Lymph node: not palpable

RS: normal breath sound, no adventitious sound

CVS: PMI at left 5th ICS, mid-clavicular line, normal S1S2, no murmur

Abdomen: normoactive bowel sound, no distension, soft, not tender, liver and spleen not palpable

Neurological examination: good consciousness, cooperative

CN: normal except partial limited intorsion of right eye and audiogram showed mixed hearing loss left ear,
sensorineural hearing loss right ear

Motor: grade V all, DTX 2+ all, BBK plantarflexion response, Clonus test negative

Sensory: normal pinprick sensation, impaired joint position sense at small joints of feet

Cerebellar signs: negative

Investigations:

- CBC: Hb 14.6 g/dL, Hct 42.4%, MCV 71.4 fL, RDW 13.7%
WBC 10,860 / μ L (N 57.4%, L 33.1%, Mono 6.4%, Eo 2.7%)
Plt 237,000 / μ L



Blood chemistry: BUN 13 mg/dL, Cr 0.96 mg/dL

Total protein 7.8 g/dL, Albumin 4.5 g/dL

Total bilirubin/Direct bilirubin 0.36/0.18 mg/dL

SGOT 15 U/L, SGPT 15 U/L, ALP 70 U/L

Na 141, K 3.8, Cl 101, HCO₃ 32 mmol/L

Anti-HIV: non-reactive

CMIA: reactive, RPR titer 1:4

LP profile: Open pressure 14 cmH₂O / Closed pressure 12 cmH₂O

- WBC 5 /mm³ (mononuclear cell 100%), RBC 0 /mm³
- Protein 70 mg/dL, Glucose 60 mg/dL/Blood sugar 100 mg/dL
- No results of CSF VDRL nor TPPA

MRI Temporal bone with Gd: High T2 lesion with contrast enhancement at left mammillary body and left anterolateral to cerebral aqueduct at the level of inferior colliculus, probably cranial nerve IV nucleus, as well as high T2 focus at left sided dorsal pons, probably due to toxic-metabolic disease such as Wernicke encephalopathy, metronidazole induced encephalopathy or hypoxic-ischemic injury.

Diagnosis: Neurosyphilis (meningovascular and myelitis)

Management: Penicillin G sodium 4 million unit IV q 4 h × 14 days

Three months after the treatment: CMIA reactive, RPR 1:1

Symptoms: partially improved CN IV palsy

But 4 months later > acute ischemic stroke at left temporo-occipital region

Microbiology: *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*^{1,2}

เชื้อมีลักษณะรูปร่างเป็น helically coiled, corkscrew-shaped มีขนาด กว้าง 0.1-0.2 µm ยาว 6-15 µm

เคลื่อนที่ได้ด้วย flagella ที่ปลายทั้ง 2 ด้านๆละ 3 เส้น เชื้อมี in vivo generation time 30 ชั่วโมง

- เชื้อตัวบางมาก และไม่ติดสี Gram stain ทำให้มองไม่เห็นด้วยกล้องจุลทรรศน์ light microscope ที่ใช้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป ต้องใช้กล้อง dark-field microscope เพื่อดูการเคลื่อนไหวของเชื้อที่มีชีวิต หรือย้อมด้วย silver stain จากสิ่งส่งตรวจ เช่น ชี้นเนื้อ

จัดเป็นเชื้อ fastidious organism เนื่องจากเจริญเติบโตได้ในสภาวะเหมาะสมที่จำกัด เช่น ความเป็นกรด-ด่างที่แคบมาก คือ pH 7.2-7.4, อุณหภูมิเหมาะสม คือ 30-37°C. บรรยากาศที่เป็น microaerophilic และจะตายได้ง่ายเมื่อกระทบความร้อน ความเย็น ความชื้น ความแห้ง และน้ำยาฆ่าเชื้อ (disinfectant) จึงไม่สามารถเพาะเชื้อในอาหารเลี้ยงเชื้อ (in vitro culture) แต่สามารถเก็บเชื้อได้นาน 18-21 วัน ในอาหารที่เหมาะสม



- คนเท่านั้นที่เป็น natural host การติดเชื้อใช้ inoculums size ที่ต่ำมากเพียงน้อยกว่า 10 ตัว
- เชื้อที่อยู่ในเลือดของผู้ป่วยในระยะ incubation period ก่อนที่จะแสดงรอยโรค chancre สามารถทำให้ติดเชื้อได้ใน blood transfusion
- เชื้อนี้ไม่มีการสร้าง toxin แต่ความสามารถเคลื่อนที่ของเชื้อ ทำให้บุกรุกและแพร่ไปยังอวัยวะต่างๆ เช่น ต่อม น้ำเหลือง ตับ ม้าม ไต ตา หรือ สมองได้
- การรุกรานเข้าสู่สมอง มักเกิดขึ้นในระยะแรก (early syphilis) ถึงแม้จะไม่แสดงอาการเป็นปีหลังการติดเชื้อ การตรวจวินิจฉัย neurosyphilis ต้องตรวจจาก CSF ส่วน histopathologic feature ที่พบบ่อย คือ perivascular inflammation ซึ่งเกิดจากการตอบสนองต่อการอักเสบของระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย โดย treponemal lipoproteins จะไปกระตุ้น immune effector cells
- **Laboratory diagnosis** ใช้วิธีทาง serology เพื่อตรวจหา antibody ซึ่งมี 2 หลักการ คือ
 1. **Nontreponemal tests** เป็นการตรวจหา antibody ต่อ cardiolipin ซึ่งเป็น lipid antigen ที่มาจากเนื้อเยื่อติดเชื้อของผู้ป่วยเอง จึงมีความจำเพาะต่ำ แต่มีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรค นิยมตรวจหาระดับของ antibody เป็น titer เพื่อใช้ในการติดตามผลการรักษา หรือระยะโรค โดยพบว่า มักมี titer สูงในระยะ secondary syphilis และจะลดลงในระยะ subclinical infection การทดสอบที่ใช้หลักการนี้ เช่น Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) หรือ Rapid Plasma Reagin (RPR) การทดสอบ VDRL จะให้ผลบวกหลังจากมีรอยโรค chancre 1-2 สัปดาห์ ผู้ป่วยบางราย antibody อาจคงอยู่ไปตลอดชีวิต

วิธี RPR และ วิธี VDRL ถือว่าเป็นวิธีที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องเหมือนกัน (equally valid assay) และ CDC แนะนำให้ใช้เป็น screening test แต่ผล titer ที่ได้จะไม่เท่ากัน โดยพบว่า RPR titer จะให้ค่าสูงกว่า VDRL titer ดังนั้นการติดตามผลการรักษา ด้วยการดูค่า titer จะต้องใช้วิธีเดียวกัน

ข้อจำกัดของการทดสอบ nontreponemal tests คือ

ความไว (sensitivity) มีความแปรปรวนตามระยะของโรค พบว่า VDRL และ RPR มีความไวร้อยละ 78-86, 100 และ 95-98 สำหรับการตรวจหา primary syphilis, secondary syphilis และ tertiary syphilis ตามลำดับ และมีความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 85-99. จะเห็นว่ามีความไวต่ำในระยะแรก (early primary syphilis) หรือระยะท้ายของโรค (late syphilis) และอาจให้ผลบวกปลอม (false-positive) นอกจากนี้ยังพบปัญหา prozone phenomenon ซึ่งทำให้เกิดผลลบปลอม (false-negative) ได้ถึงร้อยละ 2

2. **Treponemal tests** เป็นการตรวจหา antibody ต่อโปรตีนของเชื้อ จึงมีความจำเพาะมากกว่า nontreponemal tests และยังสามารถตรวจพบ antibody นี้ได้ตลอดชีวิตหลังการติดเชื้อ จึงไม่ใช้ในการติดตามผลการรักษา การทดสอบที่ใช้หลักการนี้ เช่น T. pallidum hemagglutination (TPHA), Fluorescent T. pallidum Antibody-Absorption (FTA-ABS), Microhemagglutination for T. pallidum



(MHA-Tp) หรือ Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) มีการศึกษาโดยใช้ CMIA เป็นวิธีการตรวจคัดกรอง พบว่าสามารถตรวจเลือดที่ให้ผลบวก โดยไม่พบผลลบปลอม และมีประสิทธิภาพดีในการวินิจฉัยแยกผลลบได้ดีในกลุ่มประชากรที่มีความชุกต่ำ (low-prevalence of syphilis)³.

ข้อจำกัดของการทดสอบ treponemal tests คือ

ความไวมีความแปรปรวนตามระยะของโรค พบว่า FTA-ABS มีความไวร้อยละ 84 และ 100 สำหรับการตรวจหา primary syphilis และระยะอื่นๆ ตามลำดับ แต่มีความจำเพาะร้อยละ 96 นอกจากนี้ยังไม่สามารถแยก โรค syphilis ออกจากการติดเชื้อจาก Treponema อื่นๆ เช่น โรคกระดูกเรือด (yaws) ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อ T. pallidum subspecies pertenue หรือ โรค pinta ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อ T. carateum

- ดังนั้นการวินิจฉัยโรค syphilis โดยใช้วิธีทาง serology จำเป็นต้องใช้เลือด 2 ครั้ง คือ acute และ convalescent serum และต้องใช้วิธีทดสอบตั้งแต่ 2 การทดสอบขึ้นไป คือ nontreponemal tests และ treponemal tests โดยเดิมจะใช้วิธี nontreponemal tests ก่อน เมื่อให้ผลบวกจึงตรวจยืนยันด้วย treponemal tests แต่ปัจจุบันมีการพัฒนา treponemal tests ที่มีความไวสูง และใช้เครื่องอัตโนมัติซึ่งให้อยู่ในงานประจำ สามารถทดสอบตัวอย่างตรวจได้ปริมาณมากในเวลาเดียวกัน หรือพร้อมๆ กัน จึงมีการปรับมาใช้วิธี treponemal tests เช่น CMIA ตรวจคัดกรองก่อน เมื่อให้ผลบวกจึงตรวจยืนยันด้วย Nontreponemal tests เช่น RPR พร้อมทั้งทำ titer ด้วย วิธีแบบหลังนี้จึงเรียกว่า “reverse screening” ปัจจุบันนิยมใช้ในการตรวจคัดกรองผู้บริจาคเลือด โดยการตรวจคัดกรองด้วย CMIA เป็นการทดสอบแรก หากให้ผลบวก จึงตรวจยืนยันด้วย RPR และ/หรือ TPHA สำหรับการวินิจฉัยโรค หรือการติดตามผลการรักษา ก็ต้องดูการเพิ่มขึ้น หรือลดลงของ titer ด้วย หากผลทั้ง 2-3 วิธีไม่ตรงกันควรนำตรวจเลือดในอีก 1 เดือนข้างหน้า
- มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการทดสอบ VDRL, RPR และ CMIA โดยใช้ TPHA เป็น gold standard⁴ จากการตรวจสรีรม 4228 ตัวอย่าง ในระหว่างปี ค.ศ. 2008-2011 ที่มีการวินิจฉัยว่าเป็น syphilis 117 รายผลที่ได้ดังตารางที่ 1, 2 และ 3

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบผล TPHA, CMIA และ RPR จากการตรวจสรีรม 4,228 ตัวอย่าง

ผลการทดสอบ			จำนวนตัวอย่าง
วิธี TPHA.	วิธี CMIA	วิธี RPR	
+	+	+	66
+	+	-	46
+	-	-	2
-	-	+	5
-	-	-	4,109



ตารางที่ 2 เปรียบเทียบผล VDRL, CMIA และ TPHA จากการตรวจผู้ป่วย syphilis 117 ราย

วิธี TPHA	วิธี VDRL		วิธี CMIA	
	จำนวนผลบวก (ร้อยละ)	จำนวนผลลบ (ร้อยละ)	จำนวนผลบวก (ร้อยละ)	จำนวนผลลบ (ร้อยละ)
จำนวนผลบวก	66 (58.9)	46 (41.1)	110 (98.2)	2 (1.8)
จำนวนผลลบ	5 (100)	0 (0)	0 (0)	5 (100)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการทดสอบ RPR และ CMIA

	วิธี RPR	วิธี CMIA
Sensitivity (%)	58	98
Specificity (%)	0	100
Positive predictive value (%)	92	100
Negative predictive value (%)	0	71
Accuracy (%)	56	98

- สำหรับผู้ป่วยรายนี้ วินิจฉัยโรค syphilis และติดตามผลการรักษาด้วย serology tests โดยการใช้แบบ reverse screening คือ ทดสอบด้วย CMIA เมื่อให้ผลบวก (reactive) จึงทำการทดสอบด้วย RPR เมื่อให้ผลบวก ก็ทำ titer ต่อ พบว่าในการตรวจเลือดครั้งแรก ให้ผล CMIA: reactive, RPR titer 1:4 และหลังการรักษา 3 เดือน ได้ผล CMIA: reactive, RPR titer 1:1 จะเห็นว่า RPR titer ลดลง 4 เท่า แสดงว่าการรักษาได้ผลดี

References

1. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. <http://www.cdc.gov/std/treatment/2015>.
2. Radolf J, Pillay A, Cox D. *Treponema* and *Brachyspira*, Human Host-Associated Spirochetes. In: Versalovic J, Carroll K, Funke G, Jorgensen J, Landry M, Warnock D, ed. Manual of Clinical Microbiology, 10th Edition. Washington, DC: ASM Press, 2011:941-63.
3. Lipinsky D, Schreiber L, Kopel V and Shainberg B. Validation of reverse sequence screening for syphilis. J Clin Microbiol 2012;50:1501.
4. Saral Y, AR, Direk N, Bahceci I, Ulsan DZ. Serologic diagnosis of syphilis: comparison of different diagnostic methods. Acta Dermatovenereol Croat 2012;20:84-8.