ชื่อเรื่องภาษาไทย ภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส

ชื่อเรื่องภาษาอังกฤษ Cytomegalovirus Endotheliitis

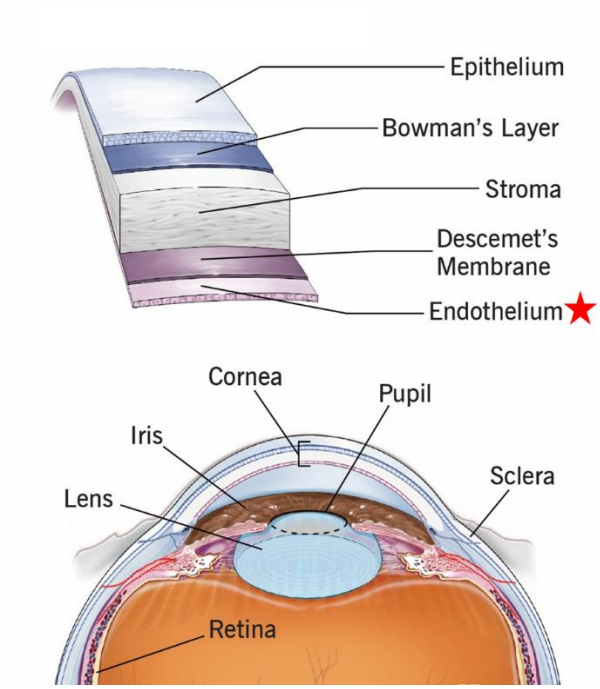
ชื่อผู้เขียนและสังกัด ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงจุฬาลักษณ์ ตั้งมั่นคงวรกูล
ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

เนื้อหา

1. **บทนำ**
2. **ข้อมูลทางระบาดวิทยาและพยาธิกำเนิด (Epidemiology and Pathogenesis)**
3. **การวินิจฉัย (Diagnosis)**
   - **ประวัติ**
   - **การตรวจตาและลักษณะทางคลินิก (Clinical presentations)**
   - **การตรวจพิเศษโดยใช้เครื่องมือ In vivo Confocal microscopy**
   - **การตรวจพิเศษโดยใช้เครื่องมือ Anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT)**
   - **การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันเชื้อด้วยวิธี PCR และ GWC**
4. **โรคทางตาอื่นที่เกี่ยวข้องกับเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส**
5. **การรักษาภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส**
6. **การเตรียมยาผสมใช้หยอดรักษา (Preparation of topical Ganciclovir therapy in CMV endotheliitis)**
7. **บทสรุป**

บทนำ

เซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนใน (corneal endothelium) เป็นโครงสร้างชั้นในสุดของกระจกตา มีบทบาทสำคัญในการทำให้กระจกตาคงอยู่ในสภาพใส เมื่อมีภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนใน (corneal endotheliitis) จะพบลักษณะกระจกตาบวม ร่วมกับการตกตะกอนของเซลล์อักเสบ (keratic precipitate, KPs) ที่เกาะอยู่ด้านหลังของกระจกตาบริเวณชั้น endothelium อาจพบเซลล์อักเสบเล็กน้อยถึงปานกลางในช่องหน้าม่านตา (anterior chamber cell) ร่วมกับมีการทำลาย corneal endothelium cell นำไปสู่การมองเห็นที่แย่ลง



รูปที่ 1 กายวิภาคของตาและชั้นกระจกตา (ดัดแปลงจาก www.clevelandclinic.org)

ในปี 1982 Khodadoust และคณะได้รายงานการพบผู้ป่วยรายแรกที่มีภาวะกระจกตาบวมน้ำเป็นๆหายๆทั้งสองข้าง ร่วมกับมี linear KPs ซึ่งมีลักษณะคล้ายคลึงกับ endothelial rejection lines จึงคิดว่าสาเหตุน่าจะเกิดจากภูมิคุ้มกันพร้อมกับให้คำนิยามกลุ่มอาการนี้ว่าเป็น presumed autoimmune corneal endotheliopathy[1] ต่อมามีการพบผู้ป่วยบางรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย steroid จึงทำให้คิดถึงสาเหตุจากการติดเชื้อมากขึ้น[2]

ในปี 2006 ได้มีการรายงานการเกิดภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส (Cytomegalovirus endotheliitis) ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติ โดยวินิจฉัยจากการตรวจพบ DNA ของเชื้อในน้ำช่องหน้าม่านตาเป็นครั้งแรกด้วยวิธี polymerase chain

reaction (PCR) assay และตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Ganciclovir[3] หลังจากการค้นพบครั้งนี้ทำให้ทั่วโลกตื่นตัว และสามารถให้การวินิจฉัยพร้อมกับมีการรายงานภาวะนี้จากประเทศในแถบเอเชียออกมาอย่างต่อเนื่อง[4-18] นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถเกิดในผู้ป่วยเอดส์[5] หรือผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายกระจกตาได้อีกด้วย

ภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนใน (corneal endotheliitis) สามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่นจากระบบภูมิคุ้มกัน (immune related mechanisms) ได้แก่ภาวะการต้านของกระจกตาหลังทำการผ่าตัดปลูกถ่ายกระจกตา (graft rejection) หรืออาจเกิดจากสาเหตุการติดเชื้อ (infectious mechanism) ซึ่งมักพบว่าเป็นเชื้อกลุ่มไวรัส[19] โดยเฉพาะเชื้อ Herpes simplex virus (HSV) ที่ก่อให้เกิดโรคเริม[20, 21] เชื้อ Varicella zoster virus (VZV) ที่ก่อให้เกิดโรคงูสวัดและอีสุกอีใส[22] เชื้อไซโตเมกาโลไวรัส (Cytomegalovirus, CMV) และเชื้อไวรัสคางทูม (Mumps)[23] โดยเชื้อ HSV และ VZV สามารถตรวจพบได้ในชั้น corneal endothelium[22] ในน้ำช่องหน้าม่านตา[21] และตำแหน่ง trabeculae[24] ซึ่งผู้ป่วยที่ติดเชื้อกลุ่มนี้จะตอบสนองดีกับการรักษาด้วยยา Acyclovir ชนิดหยอดร่วมกับชนิดรับประทาน

ความแตกต่างระหว่างภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อ CMV และเชื้อ HSV สามารถแยกได้โดยหากเกิดจากเชื้อ CMV จะพบการอักเสบในช่องหน้าม่านตาน้อย ไม่พบลักษณะของ posterior synechiae แต่จะมีการพยากรณ์ของโรคแย่กว่า เพราะโอกาสการกลับเป็นซ้ำสูงกว่า ร่วมกับมีการทำลายเซลล์เยื่อบุผิวกระจกตาส่วนใน ทำให้เกิดภาวะ graft failure ได้มากกว่า แต่หากเกิดจากเชื้อ HSV จะมีการอักเสบในช่องหน้าม่านตาที่รุนแรงกว่า อาจพบ flare และ hypopyon รวมถึง posterior synechiae ได้อีกด้วย อย่างไรก็ดีการตรวจน้ำในช่องหน้าม่านตาโดยวิธี PCR เป็นวิธีที่ง่ายและแม่นยำที่สุด ในการแยกสองสาเหตุนี้ออกจากกัน โดยหากผล PCR เป็นลบ ควรตรวจ Goldmann-Witmer coefficient เพื่อช่วยในการวินิจฉัยเพิ่มเติม[25]

ภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสถือเป็นภาวะที่มีความท้าทายในการวินิจฉัยและการรักษา เนื่องจากอาการแสดงทางคลินิกมีหลากหลายรูปแบบ อาจจำเป็นต้องใช้การตรวจพิเศษด้วยเครื่องที่มีเฉพาะในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ นอกจากนี้ภาวะนี้มักถูกวินิจฉัยผิดหรือล่าช้า และมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้บ่อย รวมถึงปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐานสากล ทั้งนี้ผู้แต่งจึงได้รวบรวมข้อมูลของภาวะนี้ทั้งหมดตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันเพื่อเป็นแนวทางให้ผู้อ่านได้ทราบถึงพยาธิกำเนิด การวินิจฉัย การตรวจพิเศษและแนวทางการรักษาล่าสุด

ข้อมูลทางระบาดวิทยาและพยาธิกำเนิด (Epidemiology and Pathogenesis)

Cytomegalovirus เป็นเชื้อไวรัสฉวยโอกาสที่ก่อให้เกิดลักษณะทางพยาธิวิทยาต่างๆในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง แม้ว่าในจำนวนผู้ป่วยเอดส์ที่มีภาวะจอประสาทตาอักเสบจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส (CMV-retinitis) มีจำนวนมาก แต่กลับมีการรายงานการพบการติดเชื้อร่วมที่กระจกตา (corneal stromal keratitis) เพียงรายเดียว[26] ชี้ให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CMV ที่กระจกตา ไม่จำเป็นต้องมีภาวะ CMV-retinitis ร่วม โดยสามารถเกิดได้ทั้งในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติและผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง[3, 5, 18, 25, 27]

จากการศึกษาของ Zhen และคณะกล่าวถึงกลไกการเกิดภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อ HSV (herpetic corneal endotheliitis) ว่าน่าจะมีความสัมพันธ์กับระบบ anterior chamber-associated immune deviation (ACAID)[28] ซึ่งช่องหน้าม่านตาของมนุษย์ถือว่าเป็น unique immune-privileged site[29] จากการทดลองฉีดเชื้อ HSV เข้าไปในช่องหน้าม่านตากระต่าย พบว่าเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในเกิดการอักเสบคล้ายกับที่เกิดขึ้นในมนุษย์ แต่สำหรับภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อ CMV (Cytomegalovirus endotheliitis) ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดที่แน่ชัด

Cytomegalovirus DNA สามารถตรวจพบในเลือดของมนุษย์ (human peripheral blood monocytes)[30] และเซลล์ไขกระดูก CD34+ bone marrow progenitors[31] ซึ่งเซลล์เหล่านี้อาจมีการ migrate ไปยังกระจกตา ซึ่งสอดคล้องกับการสังเกตทางคลินิกที่พบว่า ลักษณะการอักเสบติดเชื้อของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในมักเริ่มต้นจากขอบ (peripheral) และเคลื่อนไปตรงกลาง (center) ของกระจกตาเสมอ ซึ่งเนื้อเยื่อบริเวณใกล้เคียงเช่น trabecular meshwork และ ciliary body อาจเป็นแหล่งสะสมของเชื้อ CMV[32] ดังนั้นหากเชื้อ CMV ถูก reactivated ในช่องหน้าม่านตาหรือจากเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนใน ระบบ ACAID จะใช้กลไก cell-mediated immunity ควบคุมไม่ให้เชื้อเกิดการแบ่งตัว ทำให้ไม่พบลักษณะของการอักเสบในระยะแรกของการติดเชื้อหรือในระยะ latent phase ต่อมาหากผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันเช่น steroid ในภายหลัง จะมีการกด cell-mediated immunity ทำให้ไวรัสมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและแสดงการอักเสบต่างๆให้เห็นเด่นชัดขึ้น ทั้งนี้ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติจะพบว่ามีการติดเชื้อ CMV ของกระจกตาในชั้น endothelium เพียงอย่างเดียว โดยจะไม่พบการติดเชื้อที่ชั้น epithelium หรือ stroma และจะมีการลดลงของ CMV DNA copy numbers ภายใน 1-2 สัปดาห์ภายหลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัส[10]

กลไกการเว้นช่วง หรือการกลับเป็นซ้ำของตาที่ติดเชื้อ CMV ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่ Suzuki และคณะได้เสนอแนวคิดของกลไกทั้งสองนี้ว่า ในระยะ latent phase จะมีการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสจำนวนหนึ่งเข้าสู่ช่องหน้าม่านตา แต่จะยังไม่แสดงอาการ จนกระทั่งเชื้อไวรัสมีปริมาณสูงพอก็จะกระตุ้นการทำงานของ ACAID เพื่อต่อสู้กับเชื้อไวรัส ทำให้เกิดการอักเสบเพิ่มขึ้น และการติดเชื้อ CMV ซ้ำที่เซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจะเกิดขึ้นเมื่อภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่เพียงพอที่จะ neutralize reactivated virus ได้ ซึ่งสมมุติฐานนี้ใช้อธิบายว่า เมื่อรักษาด้วย topical steroid เพียงอย่างเดียว จะช่วยลดการอักเสบให้ดูเสมือนว่าตอบสนองต่อการรักษาดีในระยะแรก แต่เมื่อหยุดยาจะเกิดการอักเสบเป็นๆหายๆ ในขณะที่ถ้ารักษาด้วยการให้ topical steroid ร่วมกับยาต้านไวรัสจะพบโอกาสการเป็นซ้ำน้อยลงอย่างมาก[33]

ในอดีต eye bank ไม่มีการตรวจหาเชื้อ CMV ในผู้ที่เป็น organ donor ทำให้มีการถ่ายทอดเชื้อจากกระจกตาที่ติดเชื้อไปยังผู้รับการปลูกถ่ายกระจกตา[14] โดยภายหลังการผ่าตัดผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อลดการต้านของเนื้อเยื่อกระจกตา ซึ่งยาที่นิยมใช้ได้แก่กลุ่ม steroid เมื่อมีการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (intensive immunosuppressive medication) ทั้งชนิดหยอดหรือรับประทาน จะทำให้อัตราการติดเชื้อ CMV ซ้ำที่เซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในสูงขึ้น ดังนั้นเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำและรักษาเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในที่สำคัญต่อการมองเห็นให้นานที่สุด จึงจำเป็นต้องใช้ topical anti-CMV agents เป็นระยะเวลานานควบคู่กับ topical steroid[34]

นอกจากภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส (Cytomegalovirus endotheliitis)แล้ว ผู้ป่วยที่เชื้อ CMV สามารถมาด้วยอาการแสดงทางคลินิกอื่นๆ ได้แก่

1. Acute CMV anterior uveitis มักมาในรูปแบบของ Hypertensive anterior uveitis หรือ Posner-Schlossman syndrome (PSS) ซึ่งสามารถพบได้ทั้งผู้ป่วยแถบประเทศเอเชียและตะวันตก ลักษณะทางคลินิกจะพบว่า เยื่อบุตาขาวไม่แดง พบเซลล์อักเสบของน้ำในช่องหน้าม่านตาเพียงเล็กน้อย (few cells and minimal flare) และพบ single or few small- and medium-sized central KPs[35]

2. Chronic CMV anterior uveitis ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการไม่สบายตา และมองภาพไม่ชัด จากการศึกษาต่างๆพบว่ามีความแตกต่างกันระหว่างเชื้อชาติ โดยในผู้ป่วยแถบเอเชีย จะพบว่ามาด้วยลักษณะของ Fuchs' heterochromic iridocyclitis (FHI) หรือ Fuchs uveitis syndrome (FUS) โดยมีเยื่อบุตาแดงเล็กน้อย พบการอักเสบของน้ำในช่องหน้าม่านตาน้อยถึงปานกลาง และจะพบ

fine stellate uniformly-distributed KPs แต่ในผู้ป่วยแถบยุโรปจะพบ pigmented KPs กระจายอยู่เฉพาะบริเวณด้านล่างของกระจกตา พบเซลล์อักเสบของน้ำในช่องหน้าลูกตาเพียงเล็กน้อย แต่กลับพบว่ามีการเกิดต้อกระจกชนิด subcapsular cataract สูงถึง 75%[36]

3. Recurrent / Chronic iridocyclitis ในผู้ป่วยแถบเอเชียมักมาด้วยลักษณะทางคลินิกของ FUS หรือ PSS ซึ่งแตกต่างกับผู้ป่วยแถบตะวันตก ที่อาการทางคลินิกไม่มีลักษณะใดเด่นชัดเจน จะพบเพียงลักษณะของ mild unilateral recurrent iridocyclitis เท่านั้น[25, 36, 37]

การวินิจฉัยภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส (Cytomegalovirus endotheliitis)

#ประวัติ

***อายุและเพศ**

มักพบในวัยกลางคนและวัยสูงอายุ โดยพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง (60-86%) เป็นสัดส่วนประมาณ 4:1[5, 7, 9, 14, 34] จากหลายการศึกษาพบว่ามักพบในคนเอเชียมากกว่ายุโรปและอเมริกา โดยเฉพาะผู้ที่มีเชื้อชาติจีน ญี่ปุ่น สิงคโปร์ ไทย และเกาหลีใต้[5, 34]

ในช่วงอายุ 30-50 ปีมักมาด้วยลักษณะของภาวะ Posner-Schlossman syndrome (PSS) และในช่วงอายุ 50-70 ปี (อายุเฉลี่ย 65 ปี) มักมาด้วยอาการ chronic unilateral hypertensive anterior uveitis ซึ่งจะดูคล้ายภาวะของ Fuchs uveitis syndrome (FUS)[38]

***ประวัติทางตาและโรคทางร่างกาย**

- จากหลายการศึกษาพบว่ามีการรายงานภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติมากกว่าผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง
- ผู้ป่วยอาจเคยถูกวินิจฉัยโดยจักษุแพทย์ว่ามีภาวะของ anterior uveitis (48.6%) และ secondary glaucoma /ocular hypertension (39.4%) หรือพบลักษณะของ Posner–Schlossman syndrome (36.7%) มาก่อนที่จะตรวจพบเชื้อสาเหตุว่าเกิดจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสในน้ำช่องหน้าม่านตา[34]

- สามารถเกิดในตาที่ไม่เคยมีประวัติผ่าตัดมาก่อน หรืออาจเกิดตามหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายกระจกตาได้ ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัดทุกชั้นหรือ penetrating keratoplasty[10, 18, 39] และการผ่าตัดปลูกถ่ายเฉพาะเนื้อเยื่อชั้นในเช่น Descemet membrane stripping endothelial keratoplasty (DSEK)[4] ดังนั้นควรสงสัยภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสเมื่อพบ chronic bullous keratopathy หรือในผู้ป่วยที่มีประวัติปลูกถ่ายกระจกตาในตาข้างเดิมหลายครั้งอันเนื่องมาจาก graft failure โดยไม่พบสาเหตุอื่น
- ประวัติโรคเบาหวาน
    - พบการติดเชื้อในกลุ่มผู้ที่มีโรคเบาหวานมากกว่าคนปกติ[10]
    - ผู้ที่มีโรคเบาหวานมีโอกาสของการเกิดเป็นซ้ำได้บ่อยกว่า เนื่องจาก blood–aqueous barrier มีความเปราะบาง ทำให้ CMV-infected cells สามารถผ่านเข้ามาอยู่ใน corneal endothelial cells, ciliary cells และ aqueous humor ง่ายขึ้น
    - ผู้ที่มีโรคเบาหวานร่วมกับการติดเชื้อ CMV จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด cardiovascular events ที่สูงขึ้น

***ประวัติยาที่มักเคยได้รับมาก่อนวินิจฉัยพบว่าเป็น CMV endotheliitis[34]**

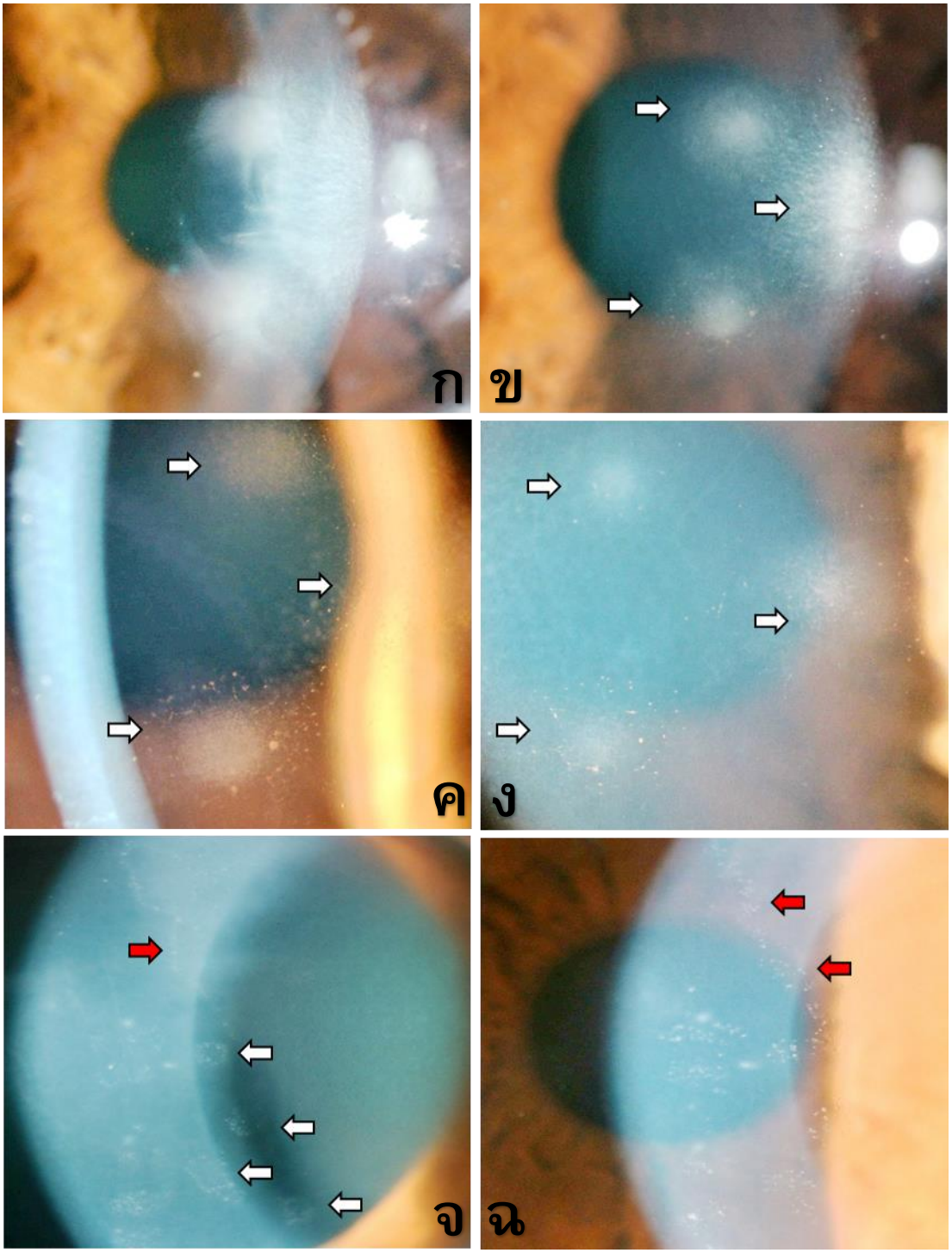
- **Steroids and immunosuppressive agents:**
    - 14% ของผู้ป่วยเคยได้รับ systemic steroids
    - 97% ของผู้ป่วยเคยได้รับ topical steroids
    - ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายกระจกตามากกว่า 2 ครั้ง ได้รับยา systemic Cyclosporine และ systemic Tacrolimus
- **Antiviral agents:**
    - 32% ของผู้ป่วยเคยได้รับ topical Acyclovir ointment
    - 26% ของผู้ป่วยเคยได้รับ oral Valacyclovir
- **Antiglaucoma agents:**
    - 65% ของผู้ป่วยเคยได้รับ topical anti-glaucoma agents

#การตรวจตาและลักษณะทางคลินิก (Clinical presentations)

ในประเทศญี่ปุ่นได้ทำการสำรวจรวบรวมผู้ป่วย โดยจัดตั้งกลุ่ม The Japan Corneal Endotheliitis Study Group เพื่อกำหนดเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส[34] โดยอาศัยการตรวจหาเชื้อไวรัสในน้ำช่องหน้าม่านตาโดยวิธี PCR ร่วมกับลักษณะทางคลินิกที่ตรวจพบโดยใช้ slit-lamp biomicroscopy จากนั้นได้ให้คำจำกัดความ โดยแบ่งเป็นสองกลุ่มคือ

1. **Typical CMV endotheliitis** เป็นลักษณะที่พบบ่อย (70%) ประกอบด้วย
    a. การตรวจหาเชื้อไวรัสในน้ำช่องหน้าม่านตา: ผลบวกสำหรับ CMV DNA แต่เป็นผลลบสำหรับ HSV DNA และ VZV DNA
    b. ตรวจพบ corneal endotheliitis ที่มี coin-shaped lesion หรือ linear KPs ที่มีลักษณะเหมือน rejection line

2. **Atypical CMV endotheliitis** ประกอบด้วย
    a. การตรวจหาเชื้อไวรัสในน้ำช่องหน้าม่านตา: ผลบวกสำหรับ CMV DNA แต่เป็นผลลบสำหรับ HSV DNA และ VZV DNA
    b. ตรวจพบcorneal endotheliitis ที่มีลักษณะของ localized corneal edema และ KPs ร่วมกับ 2 ใน 3 ข้อต่อไปนี้
        - recurrent/chronic anterior uveitis
        - ocular hypertension/secondary glaucoma
        - corneal endothelial cell loss



รูปที่ 2 Typical CMV endotheliitis โดยภาพทางขวาคือภาพก่อนรักษา ภาพทางซ้ายมือคือภาพหลังรักษา ก,พบ localized corneal stromal edema. ข, กระจกตาเริ่มยุบบวมลง. ค, coin-shaped lesions KPs (ลูกศรสีขาว). ง,ลักษณะดังกล่าวหายไปหลังได้รับการรักษา. จ, พบ linear keratic precipitates (ลูกศรสีแดง) ร่วมกับ coin-shaped lesions KPs (ลูกศรสีขาว). ฉ, ลักษณะดังกล่าว

เริ่มจางไปหลังได้รับการรักษา. (ที่มาภาพ จ, ฉ: ผู้ป่วยในการดูแลโดยศ.ดร.พญ.เกษรา พัฒนพิฑูรย์)

อุบัติการณ์ของลักษณะทางคลินิกต่าง ๆที่พบได้แก่[15, 25, 40]

- Localized corneal stromal edema พบได้ 73.4%
- Linear keratic precipitates (ลูกศรสีแดง) พบได้ 8.3%
- Coin-shaped lesions KPs (ลูกศรสีขาว) พบได้ 70.6%
- Low grade anterior chamber inflammation พบได้ 67.9%
- No or minimal flare or fibrin
- Round pupil with no posterior synechiae
- Ocular hypertension พบได้ 38.5%
- Total corneal edema (bullous keratopathy)
- Absence of vitritis or retinitis
- Decrease of corneal endothelial cell count (ECC)

***Coin-shaped lesions KPs** คือการตกตะกอนของเซลล์อักเสบ (keratic precipitate, KPs) เกาะอยู่ด้านหลังของกระจกตาบริเวณชั้น endothelium ที่เรียงตัวกันเป็นวงกลมคล้ายเหรียญ ring configuration[5] มักพบใน acute หรือ chronic CMV infectionโดยถือว่าเป็นลักษณะเฉพาะที่เจาะจงของภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส (positive predictive value 90.9%)[9] ซึ่งสัมพันธ์กับปริมาณเชื้อไวรัส (viral plaques) เนื่องจากพบว่า coin-shaped lesions KPs และ anterior chamber cell จะหายไป เมื่อไม่พบเชื้อช่องหน้าม่านตาภายหลังจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัส[6]

***Iris stromal atrophy** มักพบในภาวะ chronic CMV anterior uveitis โดยมักจะเห็นได้เด่นชัดบริเวณ pupillary zone ซึ่งอาจเป็นลักษณะแบบ patchy หรือ diffuse atrophy (moth eaten appearance) ทำให้มีลักษณะของสีม่านตาไม่เท่ากัน (Heterochromia) และการใช้เทคนิคการตรวจด้วยวิธี iris transillumination จะทำให้สามารถเห็นลักษณะนี้ได้ชัดเจนมากยิ่งขึ้น[25, 27]

***Increase intraocular pressure (IOP)** ค่าเฉลี่ยของความดันตาของผู้ป่วยกลุ่มนี้เท่ากับ 19.6±9.8 มิลลิเมตรปรอท โดยผู้ป่วยเกือบ 40% จะมีภาวะความดันตาสูงมากกว่า 22 มิลลิเมตร

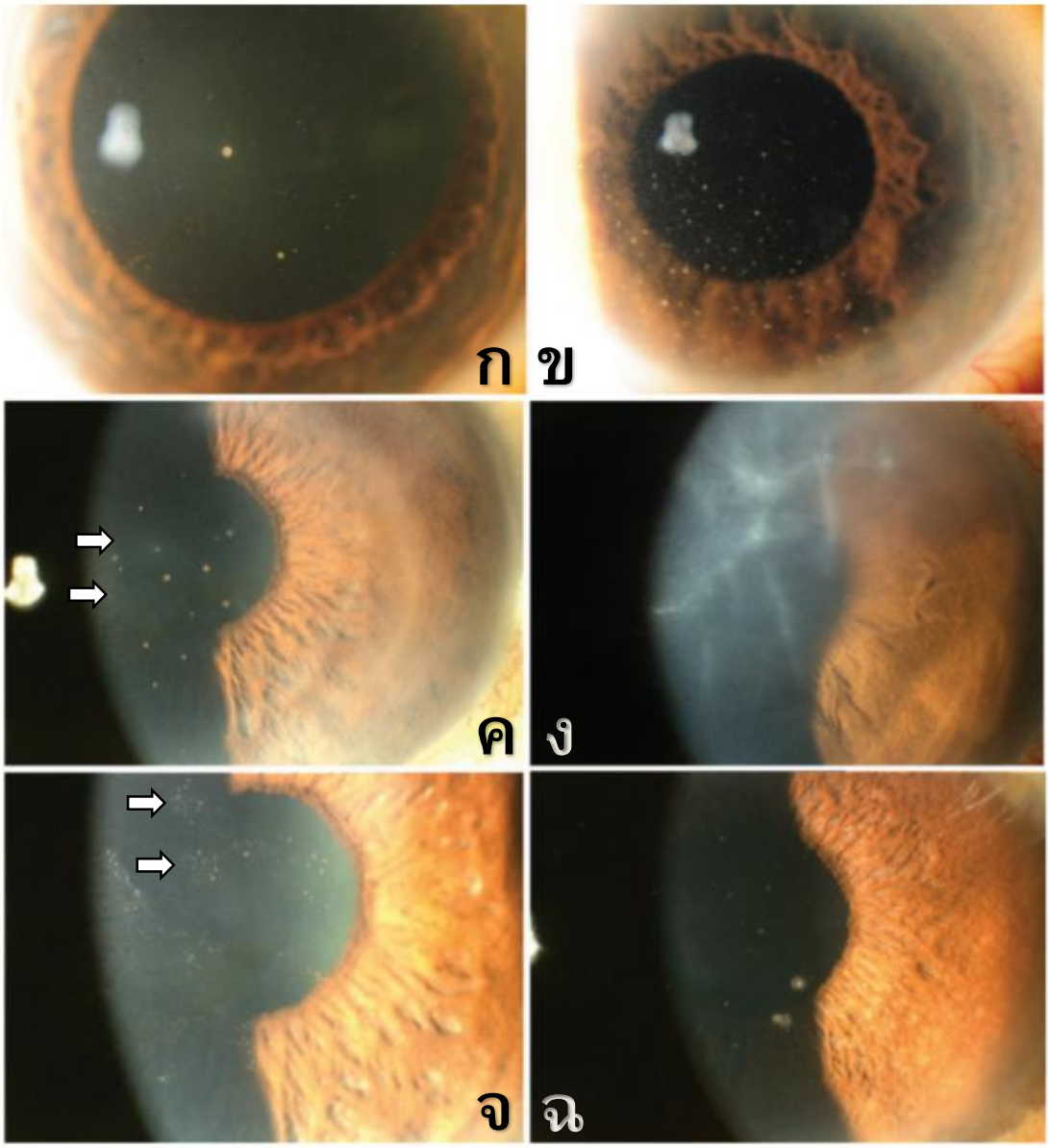
ปรอทในครั้งแรกที่วินิจฉัยภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส โดยบางรายอาจได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันตา หรือการผ่าตัด glaucoma surgery มาก่อนการวินิจฉัย ความดันตาที่สูงสามารถเกิดได้ทั้งช่วง acute และ chronic CMV anterior uveitis โดยค่าเฉลี่ยของความดันตาในช่วง acute phase อาจสูงเกิน 50 มิลลิเมตรปรอท ในขณะที่ค่าเฉลี่ยของความดันตาในช่วง chronic phase ประมาณ 43.5 มิลลิเมตรปรอทซึ่งเกิดพร้อมกับการบวมของเซลล์เยื่อบุกระจกตาชั้นนอก[25, 27, 41]

ภาวะ Trabeculitis ที่เกิดจากการติดเชื้อ CMV เป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ความดันตาสูงขึ้นในช่วง acute phase แต่ใน chronic phase อาจยังมีการเพิ่มขึ้นของความดันตาซึ่งเกิดจากการลดลงของ aqueous outflow ที่บริเวณ trabecular meshwork[42] ปัจจัยอื่นที่ส่งผลให้ความดันตาสูง ได้แก่ ภาวะการพึ่งพาsteroid ในการรักษาเพื่อลดการอักเสบของช่องหน้าลูกตา (steroid-recalcitrant)[34]

ความดันตาสูงนำไปสู่ภาวะต้อหิน (glaucomatous optic neuropathy) ซึ่งสามารถเกิดได้ทั้ง acute CMV infection phase ได้สูงถึง 23% และใน chronic phase 36% ดังนั้นจักษุแพทย์ควรส่งตรวจลานสายตา (Visual field) ในผู้ป่วยเป็นระยะ[25]

***Decrease corneal endothelial density (CED)** พบว่าภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสทำให้ปริมาณเซลล์เยื่อบุตากระจกตาส่วนในลดลงอย่างรวดเร็วโดยเฉพาะช่วงที่มีการอักเสบ และในแต่ละครั้งที่มีการอักเสบเกิดขึ้นจักษุแพทย์ควรให้ยาต้านไวรัสอย่างทันท่วงที เพราะการวินิจฉัยและการรักษาที่ล่าช้าอาจทำให้สูญเสียเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในมากขึ้น นำไปสู่ภาวะกระจกตาบวม (bullous keratopathy) จนต้องได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายกระจกตาในที่สุด[15]

การลดลงของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจะพบเฉพาะในตาข้างที่มีภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสเท่านั้น ดังนั้นเมื่อเทียบกับตาอีกข้างที่ปกติจะพบว่าค่า corneal endothelial density จะต่างกันอย่างชัดเจน ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกจากการติดเชื้อไวรัสอื่นๆ

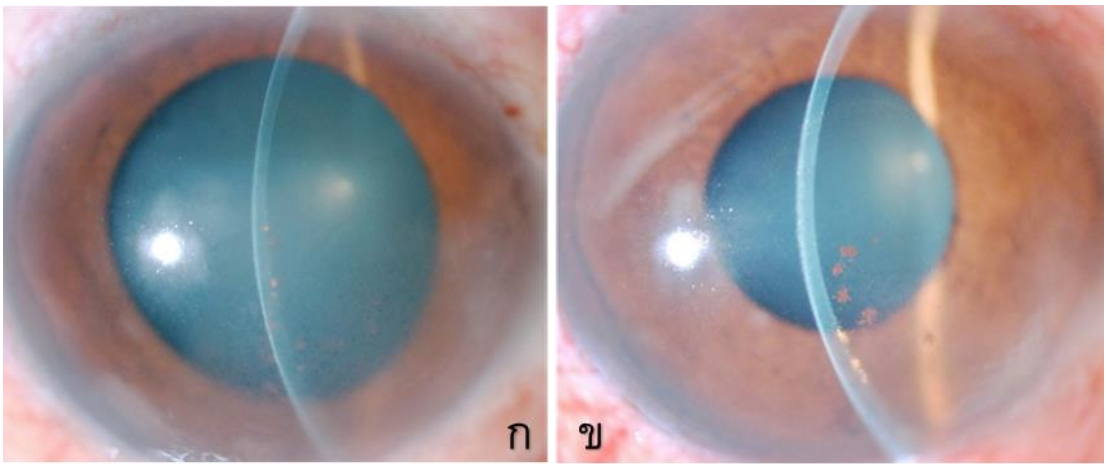


รูปที่ 3 Spectrum of cytomegalovirus anterior uveitis ก, acute CMV infection พบ few small to medium-sized keratic precipitates (KPs) ที่เยื่อบุกระจกตาส่วนในโดยอยู่บริเวณตรงกลางกระจกตาซึ่งเป็นลักษณะที่พบในภาวะ Posner-Schlossman syndrome. ข, chronic CMV infection พบ fine stellate KPs กระจายอยู่ทั่วเยื่อบุกระจกตาส่วนในซึ่งเป็นลักษณะที่พบในภาวะ Fuchs uveitis syndrome. ค, partial immune ring (ลูกศรสีขาว) , ล้อมรอบด้วย small to medium-sized pigmented KPs บริเวณกลางกระจกตา. ง, CMV endotheliitis ติดเชื้อบริเวณครึ่งบนของกระจกตาซึ่งจะพบ KPs และ Descemet folds ตำแหน่งเดียวกับบริเวณที่กระจกตาบวม. จ, clusters of coin-shaped lesions บริเวณกลางกระจกตาซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะของ CMV

endotheliitis (ลูกศรสีขาว). ฉ, nodular endothelial lesions และ diffuse iris stromal atrophy ซึ่งพบในภาวะ chronic CMV infection (ที่มาภาพ ก-ฉ: ดัดแปลงจาก[43])

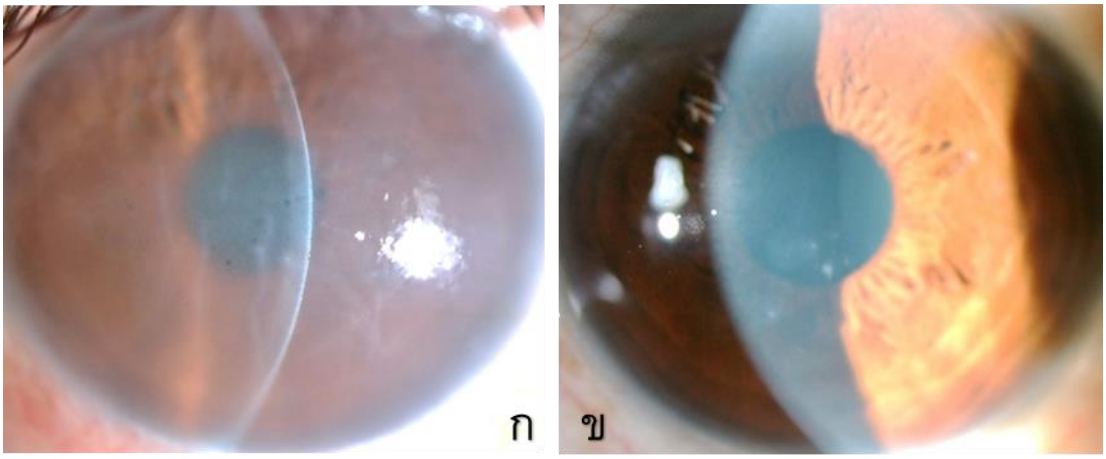
***ภาวะ Atypical CMV endotheliitis** มักพบในเพศชายวัยกลางคนมากกว่าเพศหญิงคิดเป็นสัดส่วน 10:1 โดยพบในคนที่มีภูมิคุ้มกันปกติและมีการแสดงลักษณะทางคลินิกได้ 3 รูปแบบดังนี้

1. มีภาวะ chronic corneal edema และอาจพบภาวะความดันตาสูง หรือ KPs หรือ anterior chamber cell ร่วมด้วยแต่ไม่เสมอไปตัวอย่างเช่น จากการรายงานของ Anshu และคณะพบผู้ป่วยสองรายที่มีความดันตาสูงโดยไม่พบ KPs[4] และการรายงานของ Koizumi และคณะพบว่าผู้ป่วยทุกรายมี KPs แต่มีผู้ป่วย 6 รายที่มีความดันตาสูง ส่วนอีก 2 รายมีความดันตาปกติ[13]



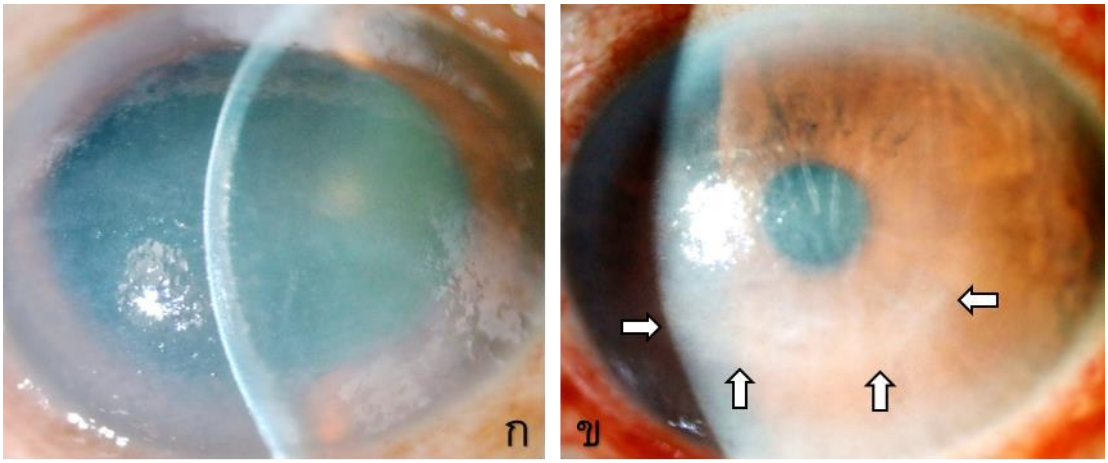
รูปที่ 4 Atypical CMV endotheliitis ก, พบกระจกตาบวมบริเวณส่วนล่าง ร่วมกับมี KPs ที่ไม่มีลักษณะจำเพาะ และพบ anterior chamber cell. ข, ภายหลังการรักษากระจกตายุบบวมลง แต่ยังเห็นลักษณะของ KPs อยู่บริเวณเดียวกับตำแหน่งที่กระจกตาเคยบวมมาก่อน. (ที่มาภาพ: ผู้ป่วยในการดูแลโดยศ.ดร.พญ.เกษรา พัฒนพิฑูรย์)

2. มีภาวะ anterior uveitis ที่พบ nodular endothelial lesions ซึ่งเป็นจุดสีขาวขนาดปานกลางที่มี translucent halo ล้อมรอบเรียงตัวเป็นเส้น มักพบบริเวณตรงกลางกระจกตา ซึ่งมีลักษณะคล้ายกับที่พบใน Posterior polymorphous corneal dystrophy (PPMD) และบางครั้งอาจพบว่ามีจุด pigment สีน้ำตาลในบริเวณใกล้เคียงด้วย[4]



รูปที่ 5 Atypical CMV endotheliitis ก, พบกระจกตาบวมทั่วๆ และพบ anterior chamber cell แต่ไม่พบ KPs. ข, ภายหลังการรักษากระจกตายุบบวมลง เริ่มเห็นลักษณะจุดสีขาวขนาดปานกลางที่มี translucent halo ล้อมรอบ. (ที่มาภาพ: ผู้ป่วยในการดูแลโดยศ.ดร.พญ.เกษรา พัฒนพิฑูรย์)

3. มี immune ring เกิดขึ้นภายหลังการรักษาในช่วงแรก ซึ่งโดยปกติ immune ring ถือเป็นการตอบสนองของร่างกายต่อการอักเสบ (inflammatory response) มักเกิดตามหลังการติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อราและ acanthamoeba ส่วน immune ring ที่พบร่วมกับภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในมักเกิดจากเชื้อ HSV แต่พบว่ามีการรายงานการเกิด immune ring ในผู้ป่วย 3 รายที่สัมพันธ์กับภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส ในขณะเดียวกันไม่พบว่ามี immune ring ในผู้ป่วย CMV anterior uveitis ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการเกิด immune ring นั้นเกิดจากการกระตุ้นโดยเชื้อ CMV ที่อยู่ในเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในโดยตรง[6] ดังนั้นการพบ immune ring บ่งบอกว่ายังได้รับการรักษาไม่เพียงพอ ดังนั้นในผู้ป่วยที่มี immune ring ควรได้รับการรักษาทั้ง topical Ganciclovir ร่วมกับ topical steroid



รูปที่ 6 Atypical CMV endotheliitis ก, พบกระจกตาบวมตรงกลาง ร่วมกับมี KPs ที่ไม่มีลักษณะจำเพาะ. ข, ภายหลังการรักษาไม่นาน กระจกตาเริ่มยุบบวมบ้าง แต่เริ่มพบลักษณะ hemi immune ring เป็นรูปพระจันทร์เสี้ยว

ในราย atypical presentation เนื่องจากมีลักษณะทางคลินิกไม่ครบ อาจทำให้ถูกมองข้ามหรือวินิจฉัยผิด นำไปสู่ภาวะกระจกตาบวม (bullous keratopathy) จนต้องได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายกระจกตา ภายหลังการผ่าตัดหากยังไม่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาต้านไวรัส อาการของภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสก็จะกลับเป็นซ้ำ ทำลายเซลล์เยื่อกระจกตาชั้นในอย่างต่อเนื่อง นำไปสู่ภาวะ graft failure ซึ่งต้องรักษาโดยการผ่าตัดปลูกถ่ายกระจกตาซ้ำ

*** CMV endotheliitis in post-corneal transplantation (PKP, DSAEK)** การติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายกระจกตา สามารถทำให้เกิดการอักเสบของเซลล์เยื่อบุผิวกระจกตาส่วนในและทำให้เกิดภาวะ graft failure ได้ โดยมีกลไกการเกิด 2 แบบคือ

1. ติดเชื้อ CMV ที่มากับกระจกตาของผู้บริจาค[23] เนื่องจากเชื้อไวรัสมีการแบ่งตัวเพิ่มปริมาณมากขึ้น โดยมักแสดงอาการหลังจากได้รับ steroid เป็นระยะเวลานาน
2. ผู้ป่วยติดเชื้อ CMV อยู่ก่อนได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายกระจกตา โดยเชื้อ latent CMV จะแอบซ่อนในเนื้อเยื่อม่านตาหรือ บริเวณ trabecular meshwork เมื่อมีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันจะทำให้เกิดการกระตุ้นของเชื้อ CMV อีกครั้ง

ซึ่งกรณีที่สองมักพบในผู้ป่วยที่มีประวัติการได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายกระจกตาหลายครั้งโดยหาสาเหตุของกระจกตาที่เสียไปในแต่ละครั้งไม่ได้ จากการรายงานของ

Anshu และคณะในปี 2009 พบว่าการติดเชื้อ CMV ซ้ำในกระจกตาที่ได้รับการปลูกถ่ายจะทำให้ปริมาณเซลล์เยื่อบุผิวกระจกตาส่วนในลดลง 60 % อย่างรวดเร็วภายในระยะเวลา 6 เดือนหลังการผ่าตัด[4]

ลักษณะของอาการแสดงที่พบมีดังนี้

- อาการทางคลินิกคล้ายภาวะภูมิคุ้มกันต้านกระจกตา (corneal graft rejection) สามารถวินิจฉัยโดยจะพบลักษณะกระจกตาบวมร่วมกับ KPs กระจายอยู่ในลักษณะ linear หรือ coin-shaped lesions ทั้งบริเวณของกระจกตาผู้บริจาคและของตัวผู้ป่วยเอง (ต่างจากภาวะ rejection ที่จะเกิดเฉพาะบริเวณกระจกตาของผู้บริจาคเท่านั้น) โดยอาจพบภาวะความดันตาสูงร่วมด้วยในบางราย จักษุแพทย์ควรให้ความสำคัญในการวินิจฉัยแยกสองภาวะนี้ออกจากกันเนื่องจาก หากวินิจฉัยผิดว่าเป็นภาวะ rejection ผู้ป่วยจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันในปริมาณที่สูง ทำให้เกิดการกระตุ้น latent CMV ทำให้การอักเสบจะรุนแรงขึ้นจนนำไปสู่ภาวะ graft failure ในที่สุด[4]
- ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย steroid
- ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย Acyclovir
- ตรวจพบว่ามีการลดลงของปริมาณเซลล์เยื่อบุผิวกระจกตาส่วนใน (endothelial cell count) อย่างรวดเร็ว โดยไม่พบการอักเสบของตาใดๆร่วมด้วย

เมื่อเปรียบเทียบ post-transplant recurrence rate ในผู้ที่มีภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสคิดเป็น 60% เมื่อกับคนปกติที่จะพบเพียง 7.4%[3] ดังนั้นหากสงสัยภาวะนี้ควรเจาะน้ำช่องหน้าม่านตาเพื่อส่งตรวจด้วยวิธี PCR และรีบให้ยาต้านไวรัส เพื่อป้องกันการสูญเสียเซลล์เยื่อบุผิวกระจกตาส่วนในและลดอัตราการผ่าตัดเปลี่ยนกระจกตาซ้ำ

#การตรวจพิเศษโดยใช้เครื่องมือ In vivo Confocal microscopy

การถ่ายภาพแต่ละชั้นของกระจกตาแบบคอนโฟคอล จะใช้แสงจากแหล่งกำเนิด ผ่าน objective lens ตัวที่ 1 เพื่อโฟกัสแสงไปยังผิวกระจกตา และแสงที่สะท้อนกลับจากกระจกตาจะผ่านไปยัง objective lens ตัวที่ 2 เข้าสู่รูขนาดเล็กไปยังฉากรับภาพ ดังนั้นแสงต้นกำเนิดและฉากรับภาพต้องมีระนาบโฟกัสเดียวกันจึงใช้คำว่าคอนโฟคอล

<u>เครื่องถ่ายภาพแต่ละชั้นของกระจกตาแบบคอนโฟคอลที่นิยมในปัจจุบันมี 2 ชนิดคือ</u>

1. **Slit scanning confocal microscope (SSCM)** ซึ่งใช้แหล่งกำเนิดแสงเป็น Halogen lamp ได้แก่เครื่อง ConfoScan [Nidek] ให้ความละเอียด10 μm axial optical resolution ภาพที่ได้จะคมชัดบริเวณตรงกลางมากกว่า

รูปที่ 7 เครื่อง Confoscan 4

2. **Laser scanning confocal microscope (LSCM)** ซึ่งใช้แหล่งกำเนิดแสงเป็น Helium diode laser ได้แก่เครื่อง Heidelberg Retina Tomograph 2 Rostock Cornea Module [HRT 2-RCM] ให้ความละเอียด 4 μm axial optical resolution ภาพที่ได้จะมีความคมชัดเท่ากันทั้งภาพและบอกรายละเอียดต่างๆในแต่ละชั้นของกระจกตาได้ดีกว่าโดยเฉพาะชั้นใต้เยื่อบุผิวกระจกตาชั้นนอก

รูปที่ 8 เครื่อง HRT 2-RCM

ในภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส เมื่อตรวจด้วยเครื่องถ่ายภาพแต่ละชั้นของกระจกตาแบบคอนโฟคอล จะพบลักษณะดังต่อไปนี้

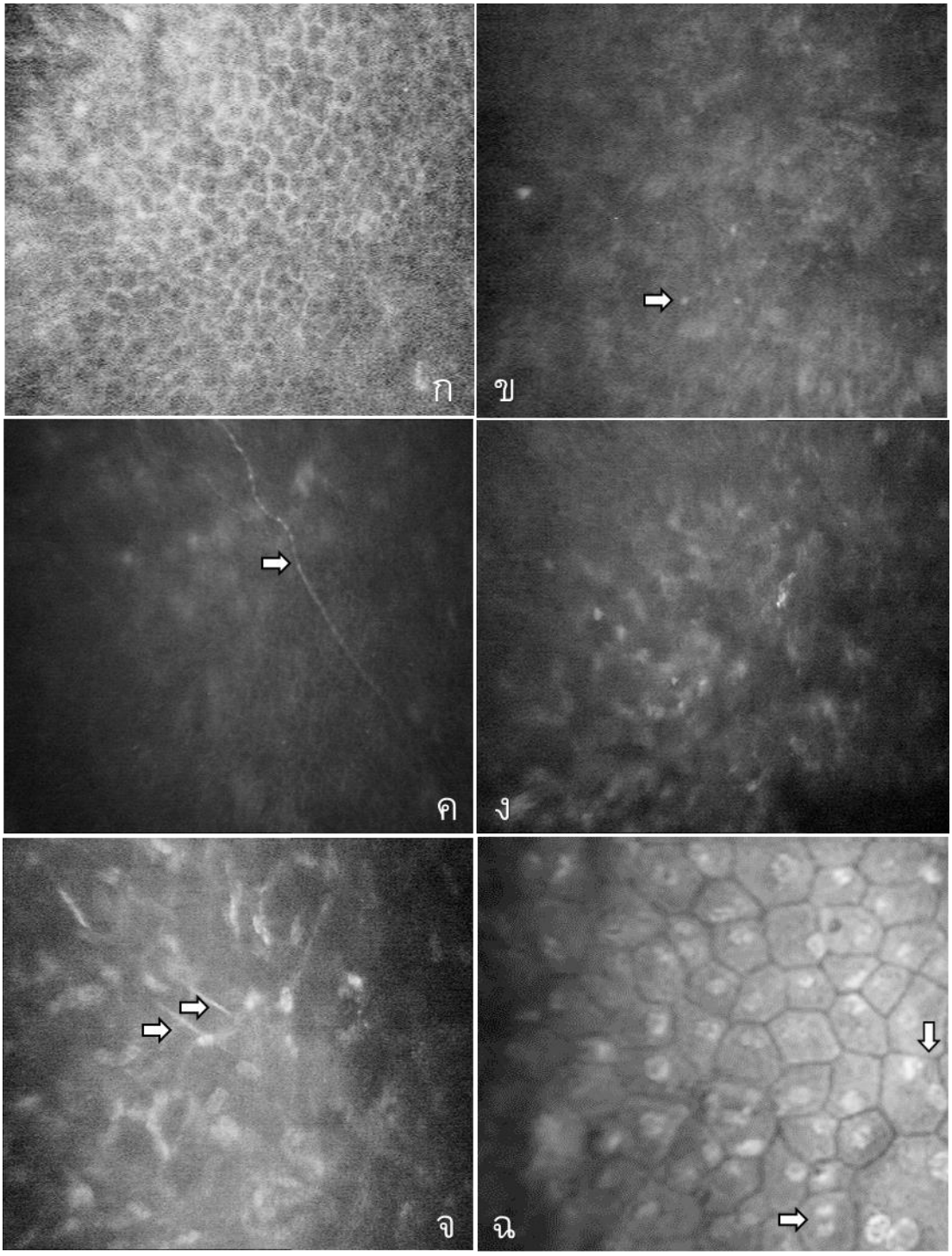
- ชั้นเยื่อบุผิวกระจกตาชั้นนอก พบเซลล์บวม (epithelial edema พบ 33.3%)
- ชั้นใต้เยื่อบุผิวกระจกตาชั้นนอก มีความทึบแสงมากขึ้น (subepithelial opacity พบ 100%) และมีแขนงเส้นประสาทลดลง (decreased subepithelial nerves พบ 100%)
- ชั้น stroma จะพบว่ามีแขนงเส้นประสาทลดลง (decreased stromal nerves พบ 33%) และมีการสะท้อนของแสงจาก keratocytes มากขึ้น (increased reflectivity พบ 100%) ร่วมกับมีลักษณะของจุดขาว (highly reflective dots พบ 100%) หรือวัตถุที่คล้ายเข็ม (needle-shaped bodies) ซึ่งลักษณะพบข้างต้นที่กล่าวมาจะคล้ายกับที่พบในภาวะ endothelial dysfunction และ corneal stromal inflammation
- ชั้นเยื่อบุกระจกตาส่วนใน พบลักษณะเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ขึ้นโดยมีนิวเคลียสที่สะท้อนแสงสูงตรงกลางล้อมรอบด้วยวงดำ (large corneal endothelial cells with an area of high reflection in the nucleus surrounded by a halo of low reflection) คล้ายตานกฮูกจึงเรียกว่า **‘Owl’s eye sign’** ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสที่พบในคนไข้ทุกรายที่ถูกวินิจฉัยในครั้งแรก และจะหายไปหลังได้รับการรักษา[17] พยาธิวิทยาของนิวเคลียสที่สะท้อนแสงสูง คือ CMV intranuclear inclusion bodies และ macrophage ที่อยู่ภายในเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในนั่นเอง โดยลักษณะ‘Owl’s eye sign’ จะเห็นได้ในบริเวณที่มี coin-shaped lesions KPs จากการตรวจ Slit-lamp นอกจากนี้ ‘Owl’s eye cell’ ยังสามารถพบได้ในเนื้อเยื่อไตและปอดที่ติดเชื้อ CMV อีกด้วย
- ชั้นเยื่อบุกระจกตาส่วนใน อาจพบจุด highly reflective round bodies ซึ่งอาจเกิดจากการตายของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในที่ติดเชื้อ CMV
- การใช้เครื่องมือคอนโฟคอลตรวจในตาข้างที่มีการติดเชื้อ CMV จะตรวจพบการลดลงของจำนวนเซลล์ชั้นเยื่อบุกระจกตาส่วนใน เมื่อเทียบกับตาอีกข้างที่ไม่มีการติดเชื้อ CMV ซึ่งจะเป็นตัวช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคกับการติดเชื้อไวรัสชนิดอื่นๆ โดยปริมาณการลดลงของจำนวนเซลล์ชั้นเยื่อบุกระจกตาส่วนในจะสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ติดเชื้อ CMV[11]

การตรวจชั้นเยื่อบุกระจกตาส่วนในด้วยเครื่อง Specular microscope จะไม่สามารถเห็นลักษณะ ‘Owl’s eye sign’ ได้เนื่องจากเครื่องจะจับภาพเฉพาะบริเวณตรงกลางของกระจกตาเท่านั้น ซึ่งอาจทำให้โอกาสพบลดลง อีกเหตุผลหนึ่งคือเครื่องนี้ใช้หลักการสะท้อนของแสง ดังนั้นเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจำเป็นต้องเรียบถึงจะให้ภาพที่ชัดเจน และภาพที่ได้จะแสดงเฉพาะผิว (surface) ของเซลล์เท่านั้น จึงไม่เห็นลักษณะ‘Owl’s eye sign’ ภายในเซลล์

ดังนั้นการใช้เครื่องถ่ายภาพแต่ละชั้นของกระจกตาแบบคอนโฟคอลเพื่อหาลักษณะ ‘Owl’s eye sign’ เป็นอีกวิธีที่ noninvasive และมีประโยชน์ทางคลินิกดังนี้[12]

- ใช้ช่วยวินิจฉัยได้อย่างรวดเร็วเพื่อเริ่มการรักษาทันที โดยไม่ต้องรอผลการตรวจน้ำในช่องหน้าม่านตาด้วยวิธี PCR ทำให้ช่วยป้องกันการสูญเสียเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากการติดเชื้อได้
- ใช้ติดตามดูการตอบสนองของการรักษาต่อยาต้านไวรัสทั้งชนิดหยอดและชนิดรับประทาน เนื่องจากลักษณะ‘Owl’s eye sign’ จะหายไปหลังได้รับการรักษา
- ช่วยทำให้จักษุแพทย์สามารถบอกได้ว่าจะหยุดยาเมื่อใดโดยไม่จะเป็นต้องเจาะน้ำช่องหน้าม่านตามาตรวจเพื่อหาว่าเชื้อว่าหายไปแล้วหรือไม่

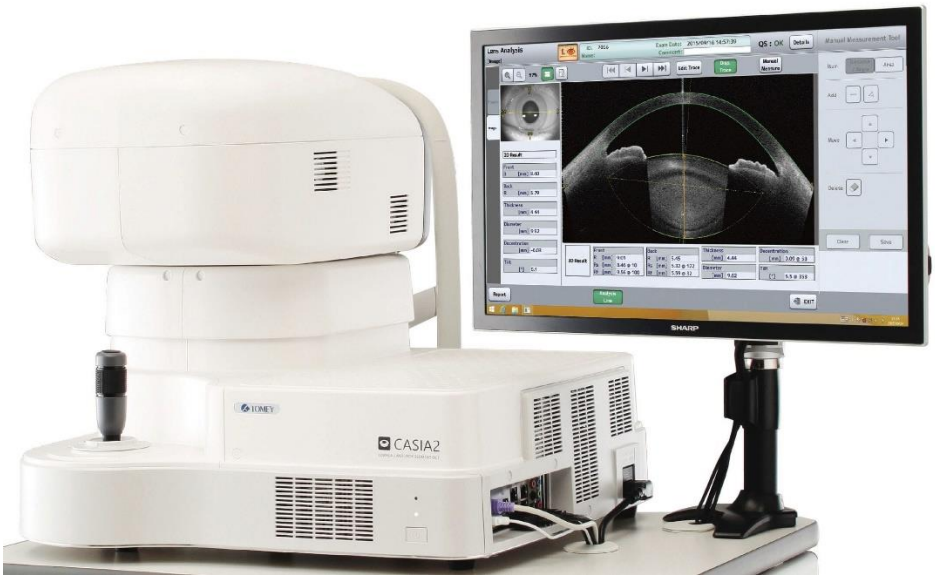
อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยโดยใช้เครื่องถ่ายภาพแต่ละชั้นของกระจกตาแบบคอนโฟคอลมีข้อจำกัดในรายที่กระจกตาบวมมาก (severe corneal stromal edema) จะทำให้บดบังมองเห็นเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในดังนั้นจะมองเห็นลักษณะของ ‘Owl’s eye sign’ ได้ยากยิ่งขึ้น



รูปที่ 9 การถ่ายภาพแต่ละชั้นของกระจกตาแบบคอนโฟคอลในตาที่มีภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส ก, มีการบวมของ epithelial basal cell layer. ข, ในชั้น Bowman พบ highly reflective tiny dots. ค, ในชั้น Bowman พบว่า nerve density ลดลง. ง, ในชั้น stroma พบ increased reflectivity ของ keratocytes. จ, ในชั้น stroma พบ needle-shaped bodies. ฉ, ในชั้นเซลล์เยื่อบุผิวกระจกตาส่วนในพบ 'Owl's eye sign'

#การตรวจพิเศษโดยใช้เครื่องมือถ่ายภาพตัดขวาง Anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT)

คือการถ่ายภาพส่วนหน้าของลูกตาโดยใช้การสะท้อนของแสงถ่ายให้เห็นภาพแนวตัดขวาง โดยเฉพาะที่บริเวณกระจกตาหรือมุมช่องหน้าลูกตา ซึ่งทำให้เห็นพยาธิสภาพในแต่ละชั้นของกระจกตา เมื่อนำมาตรวจในตาที่มีภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส จะพบลักษณะการเรียงตัวที่หนาขึ้น ไม่เป็นระเบียบและมีการสะท้อนแสงของชั้นเยื่อบุกระจกตาส่วนใน ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ตรงกับบริเวณที่พบ nodular endothelial lesion และ coin-shape lesion[44]



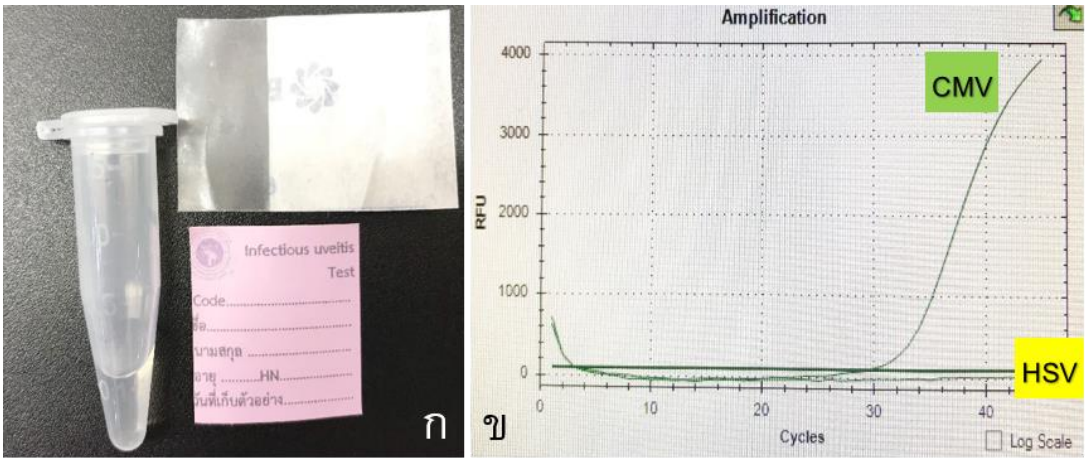
รูปที่ 10 Tomey CASIA2 Cornea/Anterior Segment OCT

#การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันเชื้อด้วยวิธี PCR และ GWC

ในปี 2006 มีการรายงาน ยืนยันการพบเชื้อ CMV DNA จากการตรวจน้ำในช่องหน้าม่านตาด้วยวิธี PCR ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติที่เกิดภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในเป็นครั้งแรก[3] ต่อมาในปี 2007 มีการรายงานผู้ป่วยรายที่สองที่ใช้การตรวจน้ำในช่องหน้าม่านตาด้วยวิธี PCR เพื่อวินิจฉัยภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายกระจกตา[18] ภายหลังจากนั้นวงการจักษุแพทย์เริ่มมีการตื่นตัวในการใช้การตรวจพิเศษนี้เพื่อช่วยในการวินิจฉัย[5]

***วิธีการเก็บน้ำในช่องหน้าม่านตาและการนำส่งตัวอย่างผ่านศูนย์บริการเทคนิคการแพทย์คลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ มีดังนี้**

1. ภายหลังทำความสะอาดตาด้วย povidone iodine แล้วล้างออกด้วย normal saline
2. ใช้เข็มเบอร์ 30 ติดกับ Tuberculin syringe ที่เอาก้านออกแล้ว เจาะไปยังบริเวณ limbus พยายามระวังอย่าให้ปลายเข็มโดนม่านตา เลนส์ตา และกระจกตา
3. ดูดน้ำในช่องหน้าม่านตาออกมา ให้มีปริมาตรอย่างน้อย 30 ไมโครลิตร ใส่ลงใน sterile microcentrifuge tube ปิดฝาหลอดและปิดทับด้วยพาราฟิล์ม
4. นำ sterile microcentrifuge tube ใส่ลงในซองซิปล็อคที่ติดฉลากชื่อ ข้อมูลผู้ป่วยและวันที่เก็บตัวอย่าง รีบนำใส่ในกระติกน้ำแข็งที่มี ice pack พร้อมใบนำส่งและนำส่งห้องแลปทันที
5. หลอดตัวอย่างจะต้องถูกเก็บในช่องแช่แข็งของตู้ที่มีความเย็น -20 องศาเซลเซียส ภายใน 1 ชั่วโมงหลังเจาะน้ำช่องหน้าลูกตา และใช้ระยะเวลาในการรายงานผล 2 สัปดาห์หลังได้รับตัวอย่าง
6. หยอดยาปฏิชีวนะฆ่าเชื้อ ร่วมกับปิดตาผู้ป่วยเป็นเวลา 30 นาที ให้ยาปฏิชีวนะหยอดต่อจนครบ 3 วัน



รูปที่ 11 แสดง ก, อุปกรณ์การเก็บตัวอย่างประกอบด้วย sterile microcentrifuge tube, พาราฟิล์ม, ฉลากระบุข้อมูลผู้ป่วยและเวลาที่เจาะเก็บ และซองซิปล็อค. ข, ผลการตรวจแบบ Semi-quantitative PCR โดยตัวอย่างนี้พบเชื้อ CMV ซึ่งแสดงเป็นกราฟที่สูงขึ้น โดยไม่พบเชื้อ HSV. (ที่มาภาพ ข: อ. ดร.เนตรดาว คงใหญ่)

รายการสั่งตรวจ
<u>Single test</u> ○ Real-time PCR for Cytomegalovirus (CMV) ○ Real-time PCR for Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) ○ Real-time PCR for Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) ○ Real-time PCR for Varicella zoster virus (VZV) ○ Real-time PCR for *Toxoplasma gondii (T. gondii)*
<u>Duplex test</u> Real-time PCR for Cytomegalovirus (CMV) Real-time PCR for Varicella zoster virus (VZV)
<u>Multi test</u> Real-time PCR for Cytomegalovirus (CMV) Real-time PCR for Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) Real-time PCR for Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) Real-time PCR for Varicella zoster virus (VZV) Real-time PCR for Toxoplasma gondii (T. gondii)

ตารางที่ 1 แสดงรายการสั่งตรวจน้ำในช่องหน้าม่านตาของหน่วยบริการจุลชีววิทยาคลินิก แขนงวิชาจุลชีววิทยาคลินิก ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดยให้บริการการตรวจวินิจฉัยเชื้อสาเหตุของภาวะ infectious uveitis ซึ่งสามารถสั่งตรวจได้ 3 รูปแบบ

การตรวจโดยวิธี PCR แนะนำให้เจาะตรวจในช่วงที่มีการเพิ่มสูงของความดันลูกตา และควรตรวจก่อนเริ่มต้นให้การรักษา[25] การตรวจน้ำในช่องหน้าม่านตาแล้วพบระดับของ CMV viral load ที่สูงมีความสัมพันธ์กับภาวะความดันตาที่สูงขึ้น ซึ่งทำให้จักษุแพทย์ทราบว่าผู้ป่วยรายนี้อาจจำเป็นต้องได้รับยาหยอดลดความดันลูกตาร่วมด้วย อีกทั้งยังสัมพันธ์กับโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคและการลดลงของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนใน[11]

แม้ว่าการตรวจน้ำในช่องหน้าม่านตาด้วยวิธี PCR นี้ มีโอกาสพบเชื้อจากการตรวจได้เพียง 40% ของผู้ป่วยที่มีภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส แต่การตรวจวิธีนี้ยังคง**เป็นวิธีที่นิยมที่สุดในปัจจุบัน** เนื่องจากถือว่ามีความน่าเชื่อถือเพียงพอที่จะไม่ทำให้เกิดผลบวกปลอมในคนปกติ[45] และหากผล PCR เป็นลบ ก็ยังไม่สามารถตัดความน่าจะเป็นของการติดเชื้อไวรัสชนิดที่ส่งตรวจได้ ซึ่งการที่ผล PCR เป็นลบอาจเกิดจากสาเหตุต่าง ๆ ได้แก่

ปริมาณ viral load ของน้ำในช่องหน้าม่านตาน้อย ปริมาณของน้ำในช่องหน้าม่านตาที่เจาะได้น้อยเกินไป หรือเกิดจาก short-lived phase ของ CMV DNA ดังนั้นในผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องทำการเจาะตรวจซ้ำหลายครั้งกว่าจะได้ผลบวกจาก PCR

นอกเหนือจากการตรวจน้ำในช่องหน้าม่านตาวินิจฉัยเชื้อสาเหตุของภาวะ infectious uveitis แล้วเรายังสามารถวินิจฉัยเบื้อต้นโดยอ้างอิงจากลักษณะทางคลินิกที่ตรวจพบ เพื่อให้การรักษาเบื้องต้น ก่อนจะได้ผลตรวจ PCR ตามตารางที่ 2

	Herpes simplex virus (HSV)	**Varicella-zoster virus (VZV)**	**RV-associated FUS**
ข้อมูลประชากรผู้ป่วย			
อายุ	< 50 ปี (mean 43 ± 15 ปี)	> 60 ปี (mean 53 ± 23 ปี) (Immunocompromised)	20-40 ปี (mean 43 ± 15 ปี)
มักพบในเพศ	ชาย=หญิง	ชาย=หญิง	ชาย=หญิง
เชื้อชาติ	ทั่วโลก	ทั่วโลก	ฝั่งตะวันตก
ตาข้างที่เป็น	มักเป็นข้างเดียว (18%)	มักเป็นข้างเดียว	มักเป็นข้างเดียว (เป็นสองข้าง 14%)
การดำเนินโรค	Acute, recurrence	Acute, recurrence	Chronic
ความดันตา (IOP)	Acute spikes	Acute spikes	Persistently elevated (25%)
ลักษณะทางผิวหนัง	Grouped vesicles บริเวณเปลือกตา	Vesicular rash ตาม dermatome V1	ไม่มี
Conjunctival injection	Moderate-severe	Moderate-severe	ไม่มี
ลักษณะทางกระจกตา			
Corneal sensation	ลดลง	ลดลงหรือหายไป	ปกติ
Epithelial keratitis	Dendritic ulcers (branching, with terminal bulb)	Pseudodendritic ulcers (less regular branching, few terminal dilatations)	ไม่พบ
Stromal keratitis	Disciform keratitis; Interstitial keratitis; Immune ring keratitis	Nummular keratitis; Limbal keratitis; Immune ring keratitis	ไม่พบ
Corneal scar	พบได้ 33%	พบได้ 25%	ไม่พบ

	Herpes simplex virus (HSV)	**Varicella-zoster virus (VZV)**	**RV-associated FUS**
Endotheliitis	อาจพบได้	อาจพบได้	ไม่พบ
Keratic precipitates			
ขนาด KPs	Small to medium	Small to medium	Fine and stellate
การกระจายตัวของ KPs	Central, paracentral, diffuse, or in Arlt's triangle มักอยู่ตรงตำแหน่งเดียวกับกระจกตาที่อักเสบ	Central, paracentral, diffuse, or in Arlt's triangle มักอยู่ตรงตำแหน่งเดียวกับกระจกตาที่อักเสบ	กระจายทั่ว cornea
สีของ KPs	ขาว-pigment	ขาว-pigment	ขาว
Endothelial cell density	ปกติ	ปกติ	ปกติ
Anterior chamber inflammation	Moderately severe (less than VZV)	Severe	Mild
ม่านตา			
Iridoplegia	พบใน acute phase (pupil flattening)	พบใน acute phase (pupil flattening)	ไม่มี
Iris atrophy	Sectoral / patchy atrophy with transillumination defects; ± spiral atrophy	Sectoral atrophy with transillumination defects; Massive iris atrophy with gross sphincter damage	Diffuse atrophy; ± fine iris transillumination
Heterochromia	ไม่มี	ไม่มี	พบได้ในม่านตาสีอ่อน
Posterior synechiae	พบได้	พบได้	ไม่พบ
ลักษณะอื่นที่พบร่วม	± focal iris stromal hemorrhage		± Amsler's sign; ± Koeppe nodules
ต้อกระจก	เกิดในช่วงท้ายของโรค	เกิดในช่วงท้ายของโรค	พบได้ในระยะต้นของโรคสูงถึง 47%
Posterior segment features			
Vitritis	พบได้น้อย	พบได้บ่อย	พบเกือบทุกราย
Chorioretinal scar	ไม่พบ	ไม่พบ	พบได้

	Herpes simplex virus (HSV)	Varicella-zoster virus (VZV)	RV-associated FUS
Miscellaneous	-	-	*Disc hyperemia or swelling (9%) *FFA; Disc hyperfluorescence or leakage (97.7%); Vascular leakage (13.6%)

ตารางที่ 2 เทียบลักษณะทางคลินิกของเชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุของการเกิดการอักเสบของน้ำในช่องหน้าลูกตา เพื่อช่วยวินิจฉัยแยกโรคจากการติดเชื้อ CMV

***การตรวจเลือดเพื่อดู CMV antigen และ CMV antibodies (immunoglobulin G and M [IgG, IgM])** จากการศึกษาของ Koizumi และคณะในปี 2008 ศึกษาใน 109 ตาที่มีภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส โดยเก็บน้ำในช่องหน้าม่านตานำมาตรวจพบว่า ได้ผลบวกสำหรับ CMV DNA และผลลบสำหรับ HSV and VZV DNA ในขณะเดียวกันได้ทำการเจาะเลือดผู้ป่วยพบว่า ได้ผลบวกสำหรับ serum CMV immunoglobulin G (IgG) antibodies และได้ผลลบสำหรับ immunoglobulin M (IgM) antibodies ดังนั้นวิธีนี้จึงไม่ใช่วิธีที่ใช้ในการช่วยการวินิจฉัยโดยตรง[13]

***Goldmann-Witmer coefficient (GWC)** เป็นการหาแอนติบอดีที่ถูกผลิตขึ้นในตาเพื่อนำเทียบกับแอนติบอดีที่อยู่ในกระแสเลือด แล้วนำค่าที่ได้มาคำนวณหาสัมประสิทธิ์ (coefficient) หากค่าสัมประสิทธิ์มีมากกว่า 3 ถือว่า แอนติบอดีที่พบนั้นถูกสร้างขึ้นภายในลูกตาภายหลังการติดเชื้อ ซึ่งบ่งบอกว่า แอนติบอดีที่พบในตานี้ไม่ได้มาจากการรั่วของแอนติบอดีที่อยู่ในกระแสเลือดที่มีการอักเสบ มักมีประโยชน์ในรายที่มาด้วย atypical presentation[34] แต่อย่างไรก็ตามวิธีนี้ถือว่าเป็น วิธีที่ invasive และมีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูงจึงไม่เป็นที่นิยม

โดยสรุป การตรวจด้วยวิธี PCR จะให้ผลบวกในระยะเริ่มต้นของการติดเชื้อ (acute phase) แต่เมื่อระยะเวลาผ่านไประดับ DNA ของไวรัสจะลดลง ทำให้ตรวจไม่พบในระยะหลังของการติดเชื้อ (late phase) ส่วนการตรวจโดยวิธี GWC จะให้ผลบวกหลังจากมีการติดเชื้อที่ 2 อาทิตย์ขึ้นไป[46] ดังนั้นการตรวจโดยวิธี GWC จึงมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยในผู้ป่วยที่มาตรวจในระยะหลังของการติดเชื้อหรือเคยติดเชื้อมานานแล้ว

โรคทางตาอื่นที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส

เชื้อไซโตเมกาโลไวรัส เป็นกลุ่มย่อยของ Herpes family (ubiquitous lymphotropic herpes virus) ซึ่งก่อให้เกิดโรคทางตาได้หลายรูปแบบ และแสดงอาการการกลับเป็นซ้ำได้สูง จากการรวบรวมการรายงานต่างๆที่เกี่ยวข้องจะพบลักษณะได้หลากหลายดังนี้[3, 5, 13, 18, 25, 27]

1. CMV-related corneal stromal keratitis[26]

อาจตรวจพบได้ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง

2. Episodic anterior uveitis / chronic anterior uveitis

อาจพบลักษณะ sectorial iris atrophy ร่วม ที่น่าสนใจคือหากเกิดจากเชื้อ CMV จะไม่พบแผลเป็นที่กระจกตา ไม่พบ posterior synechiae ไม่พบลักษณะ flare/fibrin และไม่มีความผิดปกติของ posterior segment ร่วม จึงแตกต่างจากการติดเชื้อ herpes family ตัวอื่นๆ[39] นอกจากนี้ควรคิดถึงเชื้อ CMV ในคนไข้ที่เคยรับการวินิจฉัยว่าน่าจะเป็นภาวะ herpetic anterior uveitis ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย steroid และ high doses of Acyclovir

3. Hypertensive anterior uveitis หรือ Posner-Schlossman syndrome (PSS)

พบว่าเกิด**เฉียบพลันและมักกลับเป็นซ้ำในตาข้างเดียว** ผู้ป่วยจะมีอาการปวดตา ตาแดง สู้แสงไม่ได้ มี haloes และปวดศีรษะข้างเดียวกัน ลักษณะทางคลินิกจะมี**ความดันตาสูงเฉียบพลัน (mean IOP 43-49 mmHg)[39]** มี anterior chamber cell grade 1 ถึง 2+ (low-grade anterior chamber inflammation) พบ KPs ขนาดกลางและเล็กเรียงตัวเป็นเส้นยาว (linear) หรือเกาะกลุ่มกันเป็นวงแหวนบริเวณช่วงล่างของกระจกตา อาจพบลักษณะ iris stromal atrophy แบบทั่วๆ (39%) หรือเป็นหย่อมๆ[39] แต่ไม่พบ posterior synechiae และในช่วงโรคสงบอาจตรวจไม่พบความผิดปกติใดๆในตา สามารถพบโรคต้อหินร่วมด้วยสูงถึง 26% และ 17% ของคนไข้ต้อหินจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด filtering surgery[37] โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PSS นานกว่า 10 ปีจะมีโอกาสเกิดต้อหินสูงถึง 2.8 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PSS น้อยกว่า 10 ปี[37] และหากตรวจพบผลบวกของเชื้อ CMV ในน้ำช่องหน้าม่านตาจะมีโอกาสต้องได้รับการผ่าตัด filtering surgery ถึง 13% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีผล CMV เป็นลบ (2%)[47]

การศึกษาของ Chee และคณะได้ศึกษาในประเทศสิงคโปร์พบว่า เกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย PSS มีผลบวกสำหรับเชื้อ CMV จากการตรวจน้ำในช่องหน้าม่านตา และ

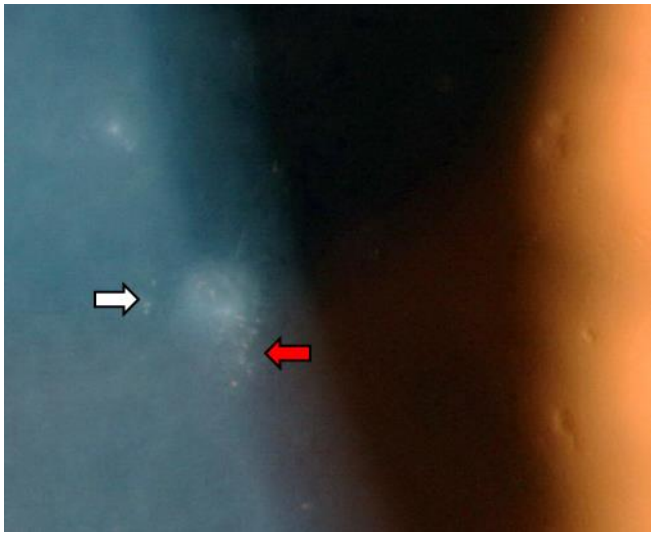
ไม่มีลักษณะทางคลินิกอื่นที่จำเพาะเพื่อแยกตาที่มีผลบวกหรือผลลบของเชื้อ CMV ออกจากกันได้ จากการศึกษานี้ยังพบอีกว่า อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย PSS ที่มีผลบวกของเชื้อ CMV เท่ากับ 37 ปีและ 65% ของผู้ป่วยเป็นเพศชาย[39] ส่วนการศึกษาในประเทศไทยพบว่า 26% ของผู้ป่วยที่ได้รับวินิจฉัย PSS มีผลบวกสำหรับเชื้อ CMV[48]

4. Fuchs' heterochromic iridocyclitis (FHI) หรือ Fuchs uveitis syndrome (FUS)

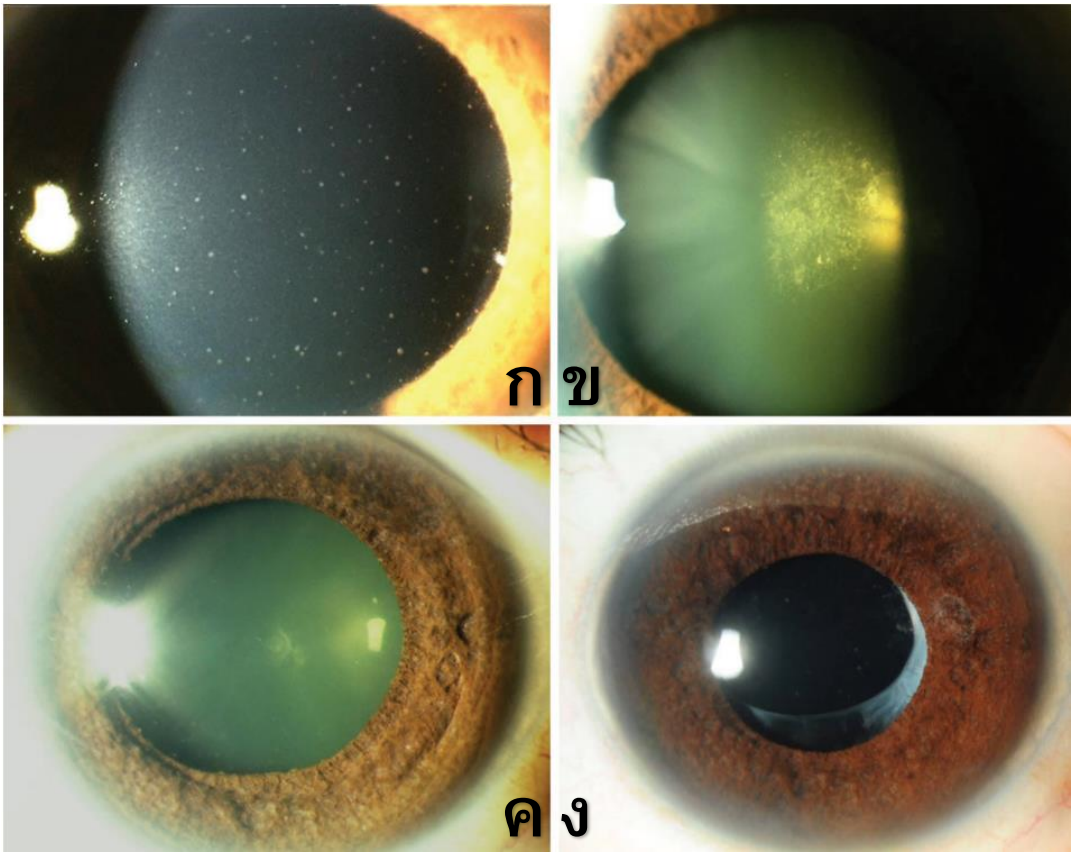
พบเป็นการอักเสบ**เรื้อรังในตาข้างเดียวเป็นส่วนใหญ่ (90%)** แต่สามารถพบในตาทั้งสองข้างได้ประมาณ 7% ลักษณะทางคลินิกจะมี anterior chamber cell grade 1 ถึง 2+ (mild with low-grade anterior chamber inflammation) เยื่อบุตาขาวไม่แดง ลักษณะเด่นของภาวะนี้คือการพบ KPs ขนาดเล็กกระจายทั่วชั้นเยื่อบุกระจกตาส่วนใน ซึ่งจะแตกต่างจากภาวะการอักเสบของช่องหน้าลูกตาอื่นๆที่จะพบ KPs อยู่เพียงบริเวณด้านล่างของกระจกตาเท่านั้น นอกจากนี้ยังพบลักษณะ 'moth-eaten' iris atrophy ทำให้สีของม่านตาทั้งสองข้างแตกต่างกัน (heterochromia) โดยจะเห็นชัดเมื่อตรวจด้วยวิธี retro-illumination ต้อกระจกที่มักพบร่วมคือชนิด posterior subcapsular cataract ผู้ป่วยจะมีความดันตาสูงซึ่งนำไปสู่ภาวะต้อหินได้สูงถึง 26%[49]

ผู้ป่วยส่วนมากมักไม่มีอาการ อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 40-60 ปี สามารถพบในทั้งในเพศชายและหญิง สาเหตุของภาวะ FUS ในประเทศแถบยุโรปและอเมริกาเกิดจากเชื้อ rubella virus (90-100%)[50] ในขณะที่ประเทศแถบเอเชียมักเกิดจากเชื้อ CMV โดยเฉพาะประเทศสิงคโปร์ ไต้หวันและญี่ปุ่น[39]

จากการศึกษาของ Chee และคณะในประเทศแถบเอเชีย พบว่าผู้ป่วย FUS ที่มีผลบวกสำหรับเชื้อ CMV จากการตรวจในน้ำช่องหน้าม่านตามักอายุมากกว่า 57 ปี รวมถึงจะพบลักษณะ nodular endothelial lesions ซึ่งเป็นจุดสีขาวขนาดปานกลางที่มี translucent halo ล้อมรอบ ตรงบริเวณกลางกระจกตา ซึ่งมีลักษณะคล้ายกับที่พบใน Posterior polymorphous corneal dystrophy (PPMD) บางครั้งอาจพบว่ามีจุด pigment สีน้ำตาลร่วมด้วย (ดังรูปที่ 7) จากการศึกษานี้ยังพบอีกว่า อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย FHI ที่มีผลบวกของเชื้อ CMV เท่ากับ 65 ปี และ 80% ของผู้ป่วยเป็นเพศชาย[5, 25, 39]



รูปที่ 12 Atypical CMV endotheliitis ที่พบร่วมกับภาวะ FUS จะตรวจพบ nodular endothelial lesions ซึ่งเป็นจุดสีขาวขนาดปานกลางที่มี translucent halo ล้อมรอบ (ลูกศรสีขาว) และพบจุด pigment สีน้ำตาลกระจายข้างๆ (ลูกศรสีแดง). (ที่มาภาพ: ผู้ป่วยในการดูแลโดยศ.ดร.พญ.เกษรา พัฒนพิฑูรย์)



รูปที่ 13 Fuchs uveitis syndrome ก, พบลักษณะของ fine stellate keratic precipitates กระจายอยู่ในชั้นของเยื่อบุกระจกตาส่วนใน. ข, ต้อกระจกที่พบบ่อยคือชนิด posterior subcapsular

cataract. ค, ตาที่พบต้อกระจกร่วมกับมี diffuse iris stromal atrophy ซึ่งมีลักษณะจำเพาะที่เรียกว่า moth-eaten appearance. ง, รูปตาในภาพค.หลังผ่าตัดต้อกระจก จะพบว่าสีของม่านตาเข้มขึ้น เกิดจากการมี progressive stromal atrophy ทำให้เห็นสีเข้มของม่านตาในชั้น posterior pigment epithelium ชัดเจนขึ้น (ที่มาภาพ ก-ง: ดัดแปลงจาก[43])

5. CMV-retinitis จะพบเฉพาะในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง[13]

	Posner-Schlossman syndrome (PSS)	**Chronic CMV anterior uveitis**	**CMV-associated Fuchs uveitis syndrome (FUS)**
ข้อมูลประชากรผู้ป่วย			
อายุ	20-50 ปี	40-60 ปี	40-60 ปี
มักพบในเพศ	ชาย	ชาย	ชาย
เชื้อชาติ	ทั่วโลก	ฝั่งตะวันตก	เอเชียโดยเฉพาะจีนและญี่ปุ่น
ตาข้างที่เป็น	มักเป็นข้างเดียว	มักเป็นข้างเดียว	มักเป็นข้างเดียว
การดำเนินโรค	Acute	Chronic	Chronic
ความดันตา (IOP)	สูงมาก (30-50 mmHg)เฉพาะช่วง acute phase	สูงมาก (50 mmHg) persistently elevated	สูงมาก (50 mmHg) persistently elevated
Conjunctival injection	Mild	Mild	Mild
ลักษณะทางกระจกตา			
Corneal sensation	ปกติ	ปกติ	ปกติ
Epithelial keratitis	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
Stromal keratitis	Immune ring	ไม่พบ	ไม่พบ
Corneal scar	พบน้อยมาก	ไม่พบ	ไม่พบ
Endotheliitis	อาจพบได้	อาจพบได้	อาจพบได้ (Nodular lesion)
Keratic precipitates			
ขนาด KPs	Medium to large (39%)	Small	Fine and stellate (44%)
การกระจายตัวของ KPs	Coin-like lesion	Coin-like lesion	Coin-like lesion กระจายทั่ว cornea

	Posner-Schlossman syndrome (PSS)	Chronic CMV anterior uveitis	CMV-associated Fuchs uveitis syndrome (FUS)
Keratic precipitates			
สีของ KPs	ขาว-เทา	ขาว-เทา-น้ำตาล	ขาว-เทา-pigment
Endothelial cell density	ลดลงในข้างที่เป็น	ลดลงในข้างที่เป็น	ลดลงในข้างที่เป็น
Anterior chamber inflammation	Minimal	Minimal	Mild
ม่านตา			
Iridoplegia	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
Iris atrophy	แทบไม่มี (อาจพบ diffuse stromal atrophy)	Sectoral	Diffuse stromal atrophy
Heterochromia	ไม่มี	ไม่มี	พบได้น้อย
Posterior synechiae	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
ต้อกระจก	เกิดในช่วงท้ายของโรค	เกิดในช่วงท้ายของโรค	พบได้สูงถึง 81.3%
Posterior segment features			
Vitritis	ไม่มี	ไม่มี	พบได้น้อย
Chorioretinal scar	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
Miscellaneous	-	-	*Disc hyperemia or swelling (10.3%) *FFA; Prolonged arm-to-retina time (73%); Disc hyperfluorescence or leakage (27%); Vascular leakage (9%)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบโรคทางตาต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส

การรักษาภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส

มีหลักการที่สำคัญ 2 ประการคือ ขจัดเชื้อ CMV และลดการอักเสบควบคู่กัน โดย Ganciclovir (GCV) เป็นยาต้านไวรัสที่ใช้รักษาและป้องกันการติดเชื้อ CMV รวมถึงไวรัสในกลุ่ม herpes family ตัวอื่นๆ อีกทั้งเป็นยาที่นิยมใช้รักษาภาวะจอประสาทตาอักเสบจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส โดย Ganciclovir จะยับยั้ง viral DNA polymerase โดยการตัดสายรหัสพันธุกรรมของไวรัส ทำให้เชื้อไวรัสไม่สามารถแบ่งตัวได้ จากการรวบรวมการศึกษาที่ผ่านมาจนถึงปัจจุบันสามารถแบ่งวิธีการให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสได้ดังนี้

1. Oral Valganciclovir (Valcyte®) 900 mg วันละ 2 ครั้ง รับประทานนาน 6 สัปดาห์ จากนั้นให้ลดลงเป็น 900 mg วันละ 1 ครั้งอีก 6 สัปดาห์ หลังจากนั้นแนะนำให้เจาะน้ำในช่องหน้าม่านตาส่งตรวจด้วยวิธี PCR เพื่อหาว่ายังมีเชื้อ CMV อยู่อีกหรือไม่ โดยจะช่วยให้จักษุแพทย์ตัดสินใจว่าควรหยุดยาต้านไวรัสเมื่อใด[38]
2. การฉีด Ganciclovir เข้าทางเส้นเลือด โดยใช้ปริมาณ 5 mg/kg วันละ 2 ครั้งนาน 6 สัปดาห์ ตามด้วย oral Ganciclovir 1 g วันละ 3 ครั้ง นาน 6 สัปดาห์[38]
3. การฉีด Ganciclovir เข้าในวุ้นตา โดยใช้ความเข้มข้น 2 mg ใน 0.1 ml ฉีดเข้าวุ้นตาสัปดาห์ละครั้งนาน 12 สัปดาห์[9]
4. Topical 0.15% Ganciclovir gel (Zirgan®, Virgan®) หยอดอย่างน้อย 4 ครั้งนาน 12 สัปดาห์[25, 51]
5. Topical Ganciclovir eye drop ที่เตรียมจากยาผงที่ใช้สำหรับฉีดเข้าทางเส้นเลือด (Cymevene®) โดยนิยมใช้ความเข้มข้น 0.5% และ 2%[13, 18]

#การรักษาในระยะเฉียบพลัน (Induction therapy)

แนวทางรักษาที่นิยมมากที่สุดในปัจจุบันคือการให้ยาต้านไวรัสแบบรับประทาน ร่วมกับการหยอดยาลดการอักเสบเช่น topical steroid/ NSAIDs และยาลดความดันตาในกรณีที่มีความดันตาสูงร่วมด้วย อย่างไรก็ตามยังพบการกลับเป็นซ้ำได้ดังนั้นอาจจำเป็นต้อง repeat การรักษาทุกครั้งที่กลับเป็นซ้ำในระยะเฉียบพลัน

***Systemic Ganciclovir (oral Valganciclovir หรือ intravenous Ganciclovir)**

จากการรายงานพบว่า 75% ของผู้ป่วยตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย systemic Ganciclovir เพียงอย่างเดียว แต่มักพบการกลับเป็นซ้ำภายใน 3 เดือนหลังจากหยุดยา แต่หากให้ topical

ganciclovir gel หยอดควบคู่กันพบว่า ลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำแบบเฉียบพลันเหลือเพียง 57% และแบบเรื้อรังเหลือเพียง 25%[38]

***Topical Ganciclovir eye drop**

การศึกษาทดลองในตากระต่ายถึงคุณสมบัติ pharmacokinetics และความปลอดภัยในการใช้ topical 2% Ganciclovir eye drop พบว่าภายหลังหยอดยา ยาจะซึมผ่านเข้าไปในกระจกตาด้วยความเร็ว 3.82-4.1 x 10^{-6} cm/s[52, 53] หลังหยอดยาความเข้มข้นของยาในน้ำช่องหน้าม่านตาเท่ากับ 135, 51.32, 7.41, 0.40 µg/ml ที่ 0, 1, 2 และ 3 ชั่วโมงตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าค่า 50% inhibitory concentration ของยา Ganciclovir ต่อเชื้อ CMV สายพันธุ์ทั่วไปที่มีค่า 0.13-0.89 µg/ml และเชื้อ CMV สายพันธุ์ดื้อยาที่มีค่า 1.27 µg/ml[54] ทำให้สามารถหยอดยาด้วยความถี่ทุก 2-4 ชั่วโมงเพื่อรักษาโดยไม่เกิดการดื้อยา และไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงทางตาอื่นๆเช่น delayed re-epithelialization

***Topical 0.15% Ganciclovir gel**

เนื่องจาก topical Ganciclovir สามารถซึมผ่านกระจกตาเข้าไปสู่น้ำในช่องหน้าลูกตาได้เป็นอย่างดี[55] มีความปลอดภัยกว่าชนิดรับประทาน และง่ายต่อการใช้รักษา จึงทำให้บางการศึกษาแนะนำให้ใช้ topical 0.15% Ganciclovir gel ในการเริ่มการรักษาเป็นอันดับแรก ซึ่งมีการผลิตเป็นยาสำเร็จรูปในชื่อ Zirgan® ทำให้ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลาย จากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่ใช้ topical 0.15% Ganciclovir gel มีอัตราการเกิดเป็นซ้ำน้อยกว่าการให้ systemic Ganciclovir หรือการฝัง Ganciclovir implant[38] นอกจากนี้ยังสามารถใช้รักษาภาวะการติดเชื้อ HSV ที่เยื่อบุผิวกระจกตาส่วนนอก (herpetic epithelial keratitis) ได้อย่างมีประสิทธิภาพ[56] อีกทั้งยังใช้ป้องกันการติดเชื้อ HSV ซ้ำซ้อนในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายกระจกตา[57] และสามารถใช้รักษา CMV-related uveitis ได้[38]

***การฉีด Ganciclovir เข้าในวุ้นตา**

เป็นอีกวิธีที่จะช่วยหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงต่อระบบอื่นในร่างกายได้ แต่ในขณะเดียวกันเป็นการเพิ่มโอกาสการเกิดผลแทรกซ้อนทางตาอื่นๆเช่น ภาวะติดเชื้อในลูกตา เลือดออกในวุ้นตา หรือทำลายจอประสาทตา ดังนั้นวิธีรักษานี้จึงไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน[58, 59]

ล่าสุดในปี 2015 Koizumi และคณะ[34] ได้รายงานการผลรักษาภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสจำนวน 109 ตาซึ่งถือว่ามากที่สุดเท่าที่มีการศึกษามา แสดงผลตามตารางที่ 2 พบว่า มีผู้ป่วยถึง 5.8% ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา แม้รักษาด้วยยาต้านไวรัสทั้งชนิดรับประทานและหยอดแล้ว โดยได้อธิบายว่าเกิดจากเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในถูกทำลายไปมาก กระจกตาจึงไม่สามารถกลับมาใสได้อีก

วิธีรักษา (จำนวนตา)	กระจกตาใส, KPsหายไป (%)	กระจกตาลดบวมลง (%)	ไม่ตอบสนอง (%)
Systemic และ topical GCV (44)	52.3	34.1	13.6
Systemic หรือ topical GCV (52)	67.3	26.9	5.8

ตารางที่ 4 แสดงวิธีการรักษาและการตอบสนองภายหลังการรักษา

การศึกษา ปีค.ศ.	การรักษา [จำนวนตาที่ได้รับการรักษาโดยวิธีต่าง ๆ]			ตาที่ใส (%)	[A] B < C >	คำแนะนำ
		Systemic therapy (dose)	Topical therapy (dose)			
Koizumi et al., 2008[13]	I	1. GCV (5-10 mkd 7-14วัน) [7] or VACV (1500mg/day) [1] 2. Betamethasone 0.5-1 mg/day [4]	1. 0.5%GCV 6-8 ครั้ง/วัน [4] or 0.3%ACV 3-5 ครั้ง/วัน 2. 0.1%Dexa 4 ครั้ง/วัน [8]	6 (75%)	[4,4PKP] < N/V >	รายที่ได้ topical 0.5% GCV หยอดในระยะ M ไม่พบการกลับเป็นซ้ำที่ 8 เดือน จึงควรใช้ topical GCV ในระยะยาว
	M		0.5%GCV[1]			
Anshu et al., 2009[4]	I	VGCV (1800 mg/day 6 สัปดาห์ และ 900 mg/day 6 สัปดาห์) [4]	1. 0.5%GCV 4 ครั้ง/วัน [1] 2. 1%PA วันละครั้ง [1]	3 (75%)	[4DSAEK] 8 เดือน < 2 >	
	M	VGCV (900mg/day) [2]	0.5%GCV 4 ครั้งต่อวัน [1]			
Kandori et al., 2010[10]	I	GCV (5-10 mkd 5-21วัน) [7]	1. (0.15%) (0.3%) (0.5%) GCV [8] 2. 0.1%betamethasone, 0.1%FML [8]	5 (63%)	[4,4PKP] 10 เดือน < 0 >	หลังให้ยาใน 1 อาทิตย์แรก ผล PCR พบว่า CMV DNA copies ลดลงอย่างรวดเร็ว
Shimazaki et al., 2010[16]	I	GCV (10 mkd 7วัน) [1]		1 (100%)	[1PKP] 20 เดือน < 0 >	ควร Maintenance ด้วย topical GCV
	M		0.5%GCV 3-6 ครั้ง/วัน 20 เดือน			
Chee et al., 2012[7]	I	GCV (10 mkd 6 สัปดาห์และ VGCV 3 g/day 6 สัปดาห์) หรือ VGCV (1800 mg/day 6 สัปดาห์และ 900mg/day 6 สัปดาห์) [16]	1. 0.15%GCV gel 4 ครั้ง/วัน 3เดือน [4] 2. 1%PA 4 ครั้ง/วัน [20] บางรายได้ NSAIDร่วมด้วย	9 (43%)	[21] 4 เดือน < 1 >	
	M		0.15%GCV 4 ครั้ง/วัน 3 เดือน [4]			

การศึกษา ปีค.ศ.	การรักษา [จำนวนตาที่ได้รับการรักษาโดยวิธีต่าง ๆ]			ตาที่ใส (%)	[A] B < C >	คำแนะนำ
		Systemic therapy (dose)	Topical therapy (dose)			
Wong et al., 2012[60]	I	VGCV (1800mg/day 2-6 สัปดาห์) [5]	Topical steroid [5]	4 (80%)	[3,2PKP] 4 เดือน < 1 >	ไม่ควรใช้ยาทานในระยะ M เพราะมีผลข้างเคียง ให้ใช้ topical GCV จะปลอดภัยและประหยัดกว่า
	M	VGCV (900 mg/day 2-36 เดือน) [2]				
Ang et al., 2013[61]	I	VGCV (900 mg/day) [1]	1. 0.15%GCV gel 5 ครั้ง/วัน [5] 2. Topical steroid [5]	4 (80%)	[1PKP, 4DSAEK] 21 เดือน < 0 >	โรคต้องสงบและผล PCR ไม่พบเชื้อ CMV ≥ 6 เดือนจึงสามารถผ่าตัดเปลี่ยนกระจกตาได้
Su et al., 2013[62]	I	1. Oral ACV [1 รายนี้ติด HSV ร่วม] 2. Systemic steroid [1]	1. 2%GCV ทุก 2-4 ชั่วโมง [7] 2. 0.1%betamethasone [7]	3 (43%)	[7PKP] 17 เดือน < 0 >	
	M		2%GCV ทุก 4 ชั่วโมง [7]			
Koizumi et al., 2015[34]	I	VGCV หรือ systemic ACV [74]	2%GCV [82]	66 (61%)	[109] 9-45 เดือน < 39 >	Post-PKP ควรให้ topical 2%GCV คู่กับ topical steroidเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ
Fan et al., 2016[63]	I		1. 0.5%GCV ทุก 2 ชั่วโมงอย่างน้อย 8 ครั้ง/วัน [10] 2. 1%PA 2 ครั้ง/วัน [10]	10 (100%)	[10] 20 เดือน <1 > ทุกรายดีขึ้นใน 1 เดือนหลังเริ่มรักษา	เป็นการศึกษาที่มีจำนวนคนไข้มากที่สุดและ F/U นานที่สุด
	M		1. 0.5%GCV 4 ครั้ง/วัน [10] 2. 1%PA วันละครั้ง [10]			

การศึกษา ปีค.ศ.	การรักษา [จำนวนตาที่ได้รับการรักษาโดยวิธีต่าง ๆ]			ตาที่ใส (%)	[A] B < C >	คำแนะนำ
		Systemic therapy (dose)	Topical therapy (dose)			
Koizumi et al., 2017[51]	I		0.15%GCV gel 6 ครั้ง/วัน 12 สัปดาห์	6 (85%)	[7] N/A < 1 > จากความเข้มข้นของยาในน้ำช่องหน้าลูกตาไม่เพียงพอบ่งบอกว่าการใช้ 0.15% GCV gel อย่างเดียวนั้นอาจไม่เพียงพอ	แนะนำว่าในระยะ I ควรให้ยาทั้ง systemic และ topical GCV ควบคู่กันนาน 4-12 สัปดาห์และใช้ topical GCV หยอดต่อในระยะ M เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลการรายงานการรักษาภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสทั้งระยะเฉียบพลันและระยะยาว หมายเหตุ I: induction, M: maintenance, mkd: mg/kg/day, GCV: Ganciclovir, VACV: Valacyclovir, VGCV: Valganciclovir, PA: Prednisolone acetate, A: จำนวนตาในการศึกษา, B: ระยะสงบหลังหยุดยา, C: จำนวนตาที่กลับเป็นซ้ำ, N/V: not available

ในปี 2013 ผู้แต่งได้รายงานการพบภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสร่วมกับเชื้อ HSV ซึ่งเป็นครั้งแรกที่พบการติดเชื้อไวรัสสองชนิดพร้อมกันในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติ โดยพบในผู้ป่วยชายไทยที่มีกระจกตาบวมแบบ disciform ร่วมกับ chronic recurrent hypertensive anterior uveitis โดยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย Acyclovir จึงได้ทำการตรวจคอนโฟคอล พบลักษณะ 'owl's eye pattern' ร่วมกับตรวจ PCR พบผลบวกของเชื้อ CMV และ HSV ในน้ำช่องหน้าม่านตา หลังวินิจฉัยผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย oral Valganciclovir 900 mg วันละ 2 ครั้ง รับประทานนาน 6 สัปดาห์ จากนั้นลดลงเป็น 900 mg วันละ 1 ครั้งอีก 6 สัปดาห์ ร่วมกับการให้ topical steroid และ oral Acyclovir 400 mg วันละ 5 ครั้ง จากนั้นลดลงเป็น 800 mg วันละครั้ง ภายหลังรักษานาน 6 อาทิตย์พบว่ากระจกตาใสขึ้นเป็นปกติ[64]

#การรักษาในระยะยาว (Maintenance therapy)

หลังจากการติดเชื้อครั้งแรก เชื้อ CMV จะฝังตัวอยู่ในระยะ latent ในร่างกายมนุษย์ตลอดชีวิต โดยมีอวัยวะภายต่างๆในช่องหน้าม่านตาเป็นแหล่งสะสมเชื้อ[13] ด้วยสาเหตุนี้จึงพบการกลับเป็นซ้ำได้ ซึ่งการกลับเป็นซ้ำจึงเกิดจากการ reactivate latent CMV นั่นเอง

ภายหลังการรักษาระยะเฉียบพลันแล้ว ในรายที่หยุดยาต้านไวรัสและ topical steroid อาจพบว่ามี mild anterior chamber inflammation ร่วมกับ KPs ที่มีขนาดเล็กเพิ่มมากขึ้น แต่ผลตรวจPCR จากน้ำในช่องหน้าม่านตาอาจไม่พบเชื้อ ลักษณะนี้สามารถอธิบายได้ว่า แม้ว่าภาวะการติดเชื้อ CMV ของเซลล์ชั้นเยื่อบุกระจกตาส่วนในจะหายไป แต่ยังคงมี subtle inflammation อยู่ตลอด และการให้ topical steroid เพียงอย่างเดียวเพื่อลดการอักเสบในระยะเวลานาน อาจทำให้เพิ่มการกระตุ้น latent CMV ให้กลับมาเป็นซ้ำได้[4] ด้วยเหตุนี้หากพบผู้ป่วยที่จำเป็นต้องให้ topical steroid ในระยะยาวเช่นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายกระจกตา ควรให้ topical Ganciclovir ร่วมกับ topical steroid เสมอ และควรตรวจวัดความดันตาเป็นระยะ เพื่อป้องกันภาวะความดันตาสูงจากการใช้ steroid[63] โดยทั้งนี้ในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางที่กล่าวถึงระยะเวลาในการให้ topical Ganciclovir ที่

ชัดเจน จากการศึกษาที่ผ่านมามักให้ร่วมกับ topical steroid อย่างน้อย 6 เดือนถึงหนึ่งปี[4, 10, 13, 16, 34] โดยอาจใช้การเจาะตรวจหาเชื้อจากน้ำในช่องหน้าม่านตาช่วยในการตัดสินใจว่าจะหยุดยาเมื่อใด อย่างไรก็ดียังไม่มีการศึกษาที่แสดงถึงความเกี่ยวโยงกันระหว่าง subtle inflammation ว่าสัมพันธ์กับ subsequent endothelial cell loss หรือไม่[16]

จากการสรุปการศึกษาที่ผ่านมาเห็นพ้องกันว่า แม้ภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสจะตอบสนองต่อการให้ Ganciclovir แต่ผู้ป่วยจำนวน 5-60% กลับเป็นซ้ำได้เมื่อหยุดยา[7, 60, 61] และพบว่า 20-57% ของผู้ป่วยเกิด bullous keratopathy[7, 10, 13, 34, 60, 62] ดังนั้นการให้ยาต้านไวรัสในระยะยาวจึงเป็นสิ่งที่จำเป็น และจากการหาข้อมูลเรื่องการรักษาในระยะยาวนั้น พบว่ามีเพียง 4 การศึกษาที่ใช้ยาต้านไวรัสต่อเนื่องในระยะยาวโดยที่ไม่หยุดยา[13, 16, 60, 61] ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีแนวทางในการรักษาภาวะนี้ในระยะยาวทั้งเรื่องชนิดของยาและระยะเวลาที่ให้ ซึ่งการรักษาในระยะยาวที่นิยมที่สุดในปัจจุบันคือการให้ topical Ganciclovir นานแบบไม่มีกำหนด โดยสามารถปรับความถี่ในการหยอดได้ตามอาการทางคลินิกที่ตรวจพบ[38] และระหว่างการติดตามการรักษาควรวัดปริมาณเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนใน (endothelial cell density, ECD) เป็นระยะ (โดยปัจจัยที่มีผลทำให้การแปลผล ECD ผิดพลาดได้แก่ ความแตกต่างระหว่างการวัดในแต่ละครั้ง การวัดครั้งแรกในช่วงที่กระจกตาบวมทำให้แปลผลยาก และช่วงระยะเฉียบพลันจะพบ pseudoguttata ทำให้แปลผลผิดว่าค่า ECDน้อยกว่าความเป็นจริง)

สำหรับประเทศไทยไม่นิยมการให้ยาต้านไวรัสชนิดรับประทานเป็นระยะเวลานาน เนื่องจากมีราคาสูงและเกิดผลข้างเคียงต่างๆในร่างกายเช่น ระบบเลือดซึ่งสามารถทำให้เกิดภาวะกดไขกระดูก และเกิดโลหิตจางชนิด pancytopenia ได้เป็นต้น หากจำเป็นต้องใช้จักษุแพทย์ควรให้คำแนะนำถึงผลข้างเคียงรวมถึงทำการตรวจเลือดเป็นระยะระหว่างการให้ยา

การเตรียมยาผสมใช้หยอดรักษา (Preparation of topical Ganciclovir therapy in CMV endotheliitis)

สูตรการเตรียมยาผสม 2% Ganciclovir eye drop ของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่มีดังนี้

1. Ganciclovir (Cymevene®) 500 mg นำผสมกับ sterile water 10 ml
2. ดูดยาออกมา 5 ml นำผสมกับ normal saline 7.5 ml รวมเป็น 12.5 ml/ขวด จะได้ความเข้มข้น 20 mg/ml (2% Ganciclovir)

ขั้นตอนการผสมควรทำในตู้ปลอดเชื้อที่ใช้เตรียมยาโดยเฉพาะ หลังผสมแล้วควรเก็บในตู้เย็น อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ขวดบรรจุเป็นขวดหยอดตาที่ทำด้วยพลาสติกและปลอดเชื้อ หลังผสมแล้วยามีอายุขัย 2 เดือน และหลังจากเปิดขวดแล้วมีอายุขัย 1 เดือน ดังนั้น Ganciclovir (Cymevene®) 1 ขวด สามารถผสมทำ 2% Ganciclovir eye drop ได้ 2 ขวด

บทสรุป

เชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของการอักเสบที่เกิดบริเวณลูกตาส่วนหน้าในประชากรแถบเอเชียได้แก่เชื้อ HSV, HZV, และ CMV เมื่อจักษุแพทย์คิดถึงภาวะการติดเชื้อ CMV มักมุ่งเน้นไปที่ภาวะจอประสาทตาอักเสบซึ่งเกิดในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง อย่างไรก็ดีเชื้อ CMV สามารถทำให้เกิดการติดเชื้อในบริเวณลูกตาส่วนหน้าของผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติโดยมีลักษณะอาการทางคลินิกเป็น 2 รูปแบบที่พบบ่อยได้แก่

1. **Corneal endotheliitis** มักเกิดในผู้ชายวัยกลางคนถึงสูงอายุ ซึ่งลักษณะนี้อาจทำให้การมองเห็นแย่ลงจากภาวะ bullous keratopathy เนื่องจากทุกครั้งที่มีการอักเสบระยะเฉียบพลัน จะเกิดการทำลายเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนใน และเมื่อการ

ดำเนินของโรคกลับเป็นซ้ำบ่อยหรือให้ยารักษาช้า จะทำให้เกิดการสูญเสียเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในอย่างถาวร โดยมีลักษณะทางคลินิกดังนี้

- *Typical CMV endotheliitis* กระจกตาบวมและพบ coin-shaped lesions หรือ linear KPs ซึ่งมักพบอยู่บริเวณใต้ตำแหน่งกระจกตาที่บวม
- *Atypical CMV endotheliitis* กระจกตาบวม ร่วมกับลักษณะอื่นๆเช่น มี mild anterior chamber reaction มีความดันตาสูง หรือ มีการลดลงของเซลล์เยื่อบุผิวกระจกตาชั้นใน

2. **Acute recurrent anterior uveitis** ที่มักสัมพันธ์กับภาวะความดันตาสูง ซึ่งในกลุ่มนี้การมองเห็นจะแย่ลงจากภาวะต้อหิน

นอกจากการวินิจฉัยจากลักษณะทางคลินิกที่ตรวจพบ ยังมีการตรวจพิเศษอื่นๆเพื่อช่วยในการวินิจฉัยได้แก่

1. การเจาะน้ำซ่องหน้าม่านตาส่งตรวจด้วยวิธี PCR เพื่อหาเชื้อ CMV และคัดกรองการติดเชื้อ herpes family ชนิดอื่นๆออก โดยวิธีนี้ถือเป็นวิธีที่แพร่หลายและนิยมมากที่สุด โดยมีประโยชน์ทั้งการยืนยันการวินิจฉัย และการติดตามการรักษาโดยเจาะตรวจซ้ำเพื่อดูว่ายังมีเชื้ออยู่หรือไม่ ทำให้จักษุแพทย์ตัดสินใจได้ว่าจะหยุดยาที่ใช้รักษาเมื่อใด
2. การตรวจด้วยเครื่องถ่ายภาพแต่ละชั้นของกระจกตาแบบคอนโฟคอล จะทำให้พบ ‘Owl’s eye sign’ ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของภาวะนี้

จากการค้นคว้าข้อมูลรายงานและประสบการณ์ตัวเอง ทางผู้แต่งได้สรุปลักษณะอาการหรืออาการแสดงที่จักษุแพทย์ควรสงสัยภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส ได้แก่

1. ในผู้ป่วยที่ไม่พบสาเหตุของกระจกตาบวม โดยเฉพาะในเพศชาย เชื้อชาติจีนและญี่ปุ่น บางรายอาจเคยมีประวัติรักษาแบบการติดเชื้อ HSV ด้วย Acyclovir แล้วไม่ตอบสนอง

2. ตรวจโดย Slit-lamp พบกระจกตาบวม มี Descemet's fold และ KPs ขนาดเล็ก ละเอียดเรียงตัวกันเป็น linear หรือเป็นวงกลมเหมือนเหรียญ coin-shape โดย KPs มักพบอยู่ในหรือขอบของตำแหน่งที่กระจกตาบวม
3. ในผู้ที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายกระจกตา แล้วมีการแสดงออกทางคลินิกคล้าย graft rejection แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย steroid ร่วมกับมีการลดลงของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในอย่างรวดเร็ว
4. ในผู้ที่มีประวัติการได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายกระจกตาหลายครั้งในตาข้างเดิม โดยหาสาเหตุของกระจกตาที่เสียไปในแต่ละครั้งไม่ได้
5. ในผู้ป่วยที่มี acute หรือ chronic recurrent anterior uveitis ที่มี mild anterior chamber reaction ร่วมกับความดันตาสูง โดยในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักถูกสงสัยว่าเกิดจากเชื้อในตระกูล Herpes และเคยได้รับยา steroid ร่วมกับ high-dose Acyclovir แล้วแต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
6. หลังได้ลองรักษาด้วยยา Ganciclovir พบว่าอาการของผู้ป่วยตอบสนองและดีขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 1-2 อาทิตย์

การวินิจฉัยและการเริ่มการรักษาที่รวดเร็วเป็นหัวใจสำคัญที่จะช่วยป้องกันภาวะ corneal decompensation แต่ในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางมาตรฐานที่ชัดเจนในการรักษาภาวะนี้ โดยเป้าหมายของการรักษาหลักคือ ลดจำนวนเชื้อ CMV และลดการอักเสบควบคู่กัน ซึ่งการรักษาประกอบด้วยการใช้ยาต้านไวรัส ยาหยอด steroid เพื่อลดการอักเสบ และบางครั้งจำเป็นต้องให้ยาลดความดันตาในรายที่มีความดันตาสูง เนื่องจากการใช้ยา Ganciclovir ชนิดฉีดเข้าลูกตา/เส้นเลือดหรือชนิดรับประทานในระยะยาว มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงต่างๆสูง ดังนั้นการใช้ topical Ganciclovir gel/eye drops จึงเป็นที่นิยมกว่า โดย topical 0.15% Ganciclovir gel มีขายแบบสำเร็จรูปในชื่อ Zirgan® แต่ในประเทศไทยนิยมใช้ยาฉีดมาผสมเป็นยาหยอด (ความเข้มข้นที่นิยมใช้คือ 2%) เนื่องจาก Zirgan® มีราคาสูงและไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

การรักษาแบ่งเป็นระยะเฉียบพลันและระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ทั้งนี้ยังไม่มีแนวทางการรักษาที่แน่ชัดว่าควรหยุดยาเมื่อใด ดังนั้นจักษุแพทย์ควรใช้ลักษณะอาการทางคลินิกที่ตรวจพบร่วมกับการเจาะน้ำในช่องหน้าม่านตาตรวจด้วยวิธี PCR ว่ายังมีเชื้อ CMV อยู่อีกหรือไม่ เพื่อวางแผนประกอบการรักษา

#แนวทางการรักษาที่ผู้แต่งแนะนำ

<u>ในระยะเฉียบพลัน</u> แนะนำใช้วิธีใดวิธีหนึ่งร่วมกับการใช้ topical steroid ในรายที่มีการอักเสบร่วมด้วย และอาจใช้ยาลดความดันตาหากมีความดันตาสูง

1. ให้เริ่มด้วยการให้ 0.15% GCV gel อย่างเดียวนาน 4-12 สัปดาห์ แต่ในบางรายที่ตอบสนองช้าควรให้ VGCV รับประทานด้วยเป็น induction therapy
2. ให้ 2% GCV eye drop หยอดอย่างเดียวนาน 4-12 สัปดาห์ เพียงพอต่อการลดปริมาณเชื้อ CMV

<u>ในระยะยาว</u> สามารถใช้วิธีใดวิธีหนึ่งดังนี้ (ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายกระจกตาทุกรายที่ได้รับ topical steroid ควรได้รับ topical GCV ในระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ)

1. 0.15% GCV gel
2. 0.5% GCV eye drop
3. 2% GCV eye drop

เอกสารอ้างอิง

1. Khodadoust AA, Attarzadeh A. Presumed autoimmune corneal endotheliopathy. Am J Ophthalmol. 1982;93(6):718-22.

2. Ohashi Y, Kinoshita S, Mano T, Kiritoshi A, Ohji M. Idiopathic corneal endotheliopathy. A report of two cases. Arch Ophthalmol. 1985;103(11):1666-8.

3. Koizumi N, Yamasaki K, Kawasaki S, Sotozono C, Inatomi T, Mochida C, et al. Cytomegalovirus in aqueous humor from an eye with corneal endotheliitis. Am J Ophthalmol. 2006;141(3):564-5.

4. Anshu A, Chee SP, Mehta JS, Tan DT. Cytomegalovirus endotheliitis in Descemet's stripping endothelial keratoplasty. Ophthalmology. 2009;116(4):624-30.

5. Chee SP, Bacsal K, Jap A, Se-Thoe SY, Cheng CL, Tan BH. Corneal endotheliitis associated with evidence of cytomegalovirus infection. Ophthalmology. 2007;114(4):798-803.

6. Chee SP, Jap A. Immune ring formation associated with cytomegalovirus endotheliitis. Am J Ophthalmol. 2011;152(3):449-53 e1.

7. Chee SP, Jap A. Treatment outcome and risk factors for visual loss in Cytomegalovirus endotheliitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012;250(3):383-9.

8. Chu HY, Sun CC, Chuang WY, Liou SW, Ma DH, Lai CC, et al. Cytomegalovirus associated corneal endotheliitis after penetrating keratoplasty in a patient with Fuchs corneal endothelial dystrophy. Br J Ophthalmol. 2012;96(2):300-1.

9. Hwang YS, Shen CR, Chang SH, Lai CC, Liu CL, Chen KJ, et al. The validity of clinical feature profiles for cytomegaloviral anterior segment infection. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011;249(1):103-10.

10. Kandori M, Inoue T, Takamatsu F, Kojima Y, Hori Y, Maeda N, et al. Prevalence and features of keratitis with quantitative polymerase chain reaction positive for cytomegalovirus. Ophthalmology. 2010;117(2):216-22.

11. Kandori M, Miyazaki D, Yakura K, Komatsu N, Touge C, Ishikura R, et al. Relationship between the number of cytomegalovirus in anterior chamber and severity of anterior segment inflammation. Jpn J Ophthalmol. 2013;57(6):497-502.

12. Kobayashi A, Yokogawa H, Higashide T, Nitta K, Sugiyama K. Clinical significance of owl eye morphologic features by in vivo laser confocal microscopy in patients with cytomegalovirus corneal endotheliitis. Am J Ophthalmol. 2012;153(3):445-53.

13. Koizumi N, Suzuki T, Uno T, Chihara H, Shiraishi A, Hara Y, et al. Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. Ophthalmology. 2008;115(2):292-7.

14. Lusthaus JA, Kim P, Steller AK, Naing Z, Scott GM, Rawlinson WD, et al. Successful corneal autograft after clearance of anterior chamber cytomegalovirus with oral valganciclovir in a patient with multiple failed corneal allografts. Cornea. 2011;30(9):1054-7.

15. Miyanaga M, Sugita S, Shimizu N, Morio T, Miyata K, Maruyama K, et al. A significant association of viral loads with corneal endothelial cell damage in cytomegalovirus anterior uveitis. Br J Ophthalmol. 2010;94(3):336-40.

16. Shimazaki J, Harashima A, Tanaka Y. Corneal endotheliitis with cytomegalovirus infection of corneal stroma. Eye (Lond). 2010;24(6):1105-7.

17. Shiraishi A, Hara Y, Takahashi M, Oka N, Yamaguchi M, Suzuki T, et al. Demonstration of “Owl’s Eye” morphology by confocal microscopy in a patient with presumed cytomegalovirus corneal endotheliitis. Am J Ophthalmol. 2007;143(4):715-7.

18. Suzuki T, Hara Y, Uno T, Ohashi Y. DNA of cytomegalovirus detected by PCR in aqueous of patient with corneal endotheliitis after penetrating keratoplasty. Cornea. 2007;26(3):370-2.

19. Liesegang TJ. Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis. Cornea. 1999;18(2):127-43.

20. Ohashi Y, Yamamoto S, Nishida K, Okamoto S, Kinoshita S, Hayashi K, et al. Demonstration of herpes simplex virus DNA in idiopathic corneal endotheliopathy. Am J Ophthalmol. 1991;112(4):419-23.

21. Robin JB, Steigner JB, Kaufman HE. Progressive herpetic corneal endotheliitis. Am J Ophthalmol. 1985;100(2):336-7.

22. Maudgal PC, Missotten L, De Clercq E, Descamps J. Varicella-zoster virus in the human corneal endothelium: a case report. Bull Soc Belge Ophtalmol. 1980;190:71-86.

23. Singh K, Sodhi PK. Mumps-induced corneal endotheliitis. Cornea. 2004;23(4):400-2.

24. Amano S, Oshika T, Kaji Y, Numaga J, Matsubara M, Araie M. Herpes simplex virus in the trabeculum of an eye with corneal endotheliitis. Am J Ophthalmol. 1999;127(6):721-2.

25. Chee SP, Bacsal K, Jap A, Se-Thoe SY, Cheng CL, Tan BH. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. Am J Ophthalmol. 2008;145(5):834-40.

26. Inoue T, Hayashi K, Omoto T, Kosaki R, Higaki S, Shimomura Y. Corneal infiltration and CMV retinitis in a patient with AIDS. Cornea. 1998;17(4):441-2.

27. van Boxtel LA, van der Lelij A, van der Meer J, Los LI. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis in immunocompetent patients. Ophthalmology. 2007;114(7):1358-62.

28. Zheng X, Yamaguchi M, Goto T, Okamoto S, Ohashi Y. Experimental corneal endotheliitis in rabbit. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41(2):377-85.

29. Streilein JW. Molecular basis of ACAID. Ocul Immunol Inflamm. 1997;5(3):217-8.

30. Taylor-Wiedeman J, Sissons JP, Borysiewicz LK, Sinclair J. Monocytes are a major site of persistence of human cytomegalovirus in peripheral blood mononuclear cells. J Gen Virol. 1991;72(9):2059-64.

31. Mendelson M, Monard S, Sissons P, Sinclair J. Detection of endogenous human cytomegalovirus in CD34+ bone marrow progenitors. J Gen Virol. 1996;77(12):3099-102.

32. Nakamura T, Ishikawa F, Sonoda K-h, Hisatomi T, Qiao H, Yamada J, et al. Characterization and distribution of bone marrow–derived cells in mouse cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46(2):497-503.

33. Alfawaz A. Cytomegalovirus-related corneal endotheliitis: a review article. Saudi Journal of Ophthalmology. 2013;27(1):47-9.

34. Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, Shiraishi A, Ohashi Y, Kandori M, et al. Clinical features and management of cytomegalovirus corneal endotheliitis: analysis of 106 cases from the Japan corneal endotheliitis study. Br J Ophthalmol. 2015;99(1):54-8.

35. Yamamoto S, Pavan-Langston D, Tada R, Yamamoto R, Kinoshita S, Nishida K, et al. Possible role of herpes simplex virus in the origin of Posner-Schlossman syndrome. Am J Ophthalmol. 1995;119(6):796-8.

36. Chan NS-W, Chee S-P, Caspers L, Bodaghi B. Clinical features of CMV-associated anterior uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2018;26(1):107-15.

37. Jap A, Sivakumar M, Chee S-P. Is Posner Schlossman syndrome benign? Ophthalmology. 2001;108(5):913-8.

38. Chee S, Jap A. Cytomegalovirus anterior uveitis: outcome of treatment. Br J Ophthalmol. 2010;94(12):1648-52.

39. Chee S-P, Jap A. Presumed fuchs heterochromic iridocyclitis and Posner-Schlossman syndrome: comparison of cytomegalovirus-positive and negative eyes. Am J Ophthalmol. 2008;146(6):883-9.

40. Takase H, Kubono R, Terada Y, Imai A, Fukuda S, Tomita M, et al. Comparison of the ocular characteristics of anterior uveitis caused by herpes simplex virus, varicella-zoster virus, and cytomegalovirus. Jpn J Ophthalmol. 2014;58(6):473-82.

41. Yamauchi Y, Suzuki J, Sakai J-i, Sakamoto S, Iwasaki T, Usui M. A case of hypertensive keratouveitis with endotheliitis associated with cytomegalovirus. Ocul Immunol Inflamm. 2007;15(5):399-401.

42. de Schryver I, Rozenberg F, Cassoux N, Michelson S, Kestelyn P, LeHoang P, et al. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus iridocyclitis without retinal necrosis. Br J Ophthalmol. 2006;90(7):852-5.

43. Chan NSW, Chee SP. Demystifying viral anterior uveitis: a review. Clinical experimental ophthalmology. 2019;47(3):320-33.

44. Yokogawa H, Kobayashi A, Sugiyama K. Mapping owl's eye cells of patients with cytomegalovirus corneal endotheliitis using in vivo laser confocal microscopy. Jpn J Ophthalmol. 2013;57(1):80-4.

45. Pathanapitoon K, Kongyai N, Sirirungsi W, de Groot-Mijnes JD, Leechanachai P, Choovuthayakorn J, et al. The diagnostic value of intraocular fluid analysis by polymerase chain reaction in Thai patients with uveitis. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2011;105(11):650-4.

46. De Groot-Mijnes JD, Rothova A, Van Loon AM, Schuller M, Ten Dam-Van Loon NH, De Boer JH, et al. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer

coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis. Am J Ophthalmol. 2006;141(2):313-8.

47. Su C-C, Hu F-R, Wang T-H, Huang J-Y, Yeh P-T, Lin C-P, et al. Clinical outcomes in cytomegalovirus-positive Posner-Schlossman syndrome patients treated with topical ganciclovir therapy. Am J Ophthalmol. 2014;158(5):1024-31. e2.

48. Kongyai N, Sirirungsi W, Pathanapitoon K, Tananuvat N, Kunavisarut P, Leechanachai P, et al. Viral causes of unexplained anterior uveitis in Thailand. Eye. 2012;26(4):529-34.

49. Jones NP. Glaucoma in Fuchs' heterochromic uveitis: aetiology, management and outcome. Eye. 1991;5(6):662-7.

50. Anwar Z, Galor A, Albini TA, Miller D, Perez V, Davis JL. The diagnostic utility of anterior chamber paracentesis with polymerase chain reaction in anterior uveitis. Am J Ophthalmol. 2013;155(5):781-6. e2.

51. Koizumi N, Miyazaki D, Inoue T, Ohtani F, Kandori-Inoue M, Inatomi T, et al. The effect of topical application of 0.15% ganciclovir gel on cytomegalovirus corneal endotheliitis. Br J Ophthalmol. 2017;101(2):114-9.

52. Majumdar S, Nashed YE, Patel K, Jain R, Itahashi M, Neumann DM, et al. Dipeptide monoester ganciclovir prodrugs for treating HSV-1-induced corneal epithelial and stromal keratitis: in vitro and in vivo evaluations. J Ocul Pharmacol Ther. 2005;21(6):463-74.

53. Tirucherai GS, Dias C, Mitra AK. Corneal permeation of ganciclovir: mechanism of ganciclovir permeation enhancement by acyl ester prodrug design. J Ocul Pharmacol Ther. 2002;18(6):535-48.

54. Schnepf N, Boiteau N, Petit F, Alain S, Sanson-Le Pors M-J, Mazeron M-C. Rapid determination of antiviral drug susceptibility of human cytomegalovirus by real-time PCR. Antiviral Res. 2009;81(1):64-7.

55. Castela N, Vermerie N, Chast F, Sauvageon-Martre H, Denis J, Godard V, et al. Ganciclovir ophthalmic gel in herpes simplex virus rabbit keratitis: intraocular penetration and efficacy. J Ocul Pharmacol. 1994;10(2):439-51.

56. Colin J. Ganciclovir ophthalmic gel, 0.15%: a valuable tool for treating ocular herpes. Clin Ophthalmol. 2007;1(4):441.

57. Tabbara KF. Pharmacologic strategies in the prevention and treatment of corneal transplant rejection. Int Ophthalmol. 2008;28(3):223-32.

58. Heinemann M-H. Long-term intravitreal ganciclovir therapy for cytomegalovirus retinopathy. Arch Ophthalmol. 1989;107(12):1767-72.

59. Saran BR, Maguire AM. Retinal toxicity of high dose intravitreal ganciclovir. Retina. 1994;14(3):248-52.

60. Wong VW, Chan CK, Leung DY, Lai TY. Long-term results of oral valganciclovir for treatment of anterior segment inflammation secondary to cytomegalovirus infection. Clin Ophthalmol. 2012;6:595.

61. Ang M, Sng CC, Chee S-P, Tan DT, Mehta JS. Outcomes of corneal transplantation for irreversible corneal decompensation secondary to corneal endotheliitis in Asian eyes. Am J Ophthal. 2013;156(2):260-6. e2.

62. Su CC, Wang IJ, Chen WL, Lin CP, His B, Hu FR. Topical ganciclovir treatment in patients with cytomegalovirus endotheliitis receiving penetrating keratoplasty. Clin Exp Ophthalmol. 2013;41(4):339-47.

63. Fan N-W, Chung Y-C, Liu Y-C, Liu CJ-L, Kuo Y-S, Lin P-Y. Long-term topical ganciclovir and corticosteroids preserve corneal endothelial function in cytomegalovirus corneal endotheliitis. Cornea. 2016;35(5):596-601.

64. Kasetsuwan N, Tangmonkongvoragul C. Concomitant herpes simplex virus and cytomegalovirus endotheliitis in immunocompetent patient. BMJ Case Reports. 2013.

Index ภาษาไทย

ภาวะการอักเสบของเซลล์เยื่อบุกระจกตาส่วนในจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส

Index ภาษาอังกฤษ

Cytomegalovirus

Cytomegalovirus endotheliitis

Corneal endotheliitis

Ganciclovir

Valganciclovir

Owl's eye sign

Confocal microscopy

Posner-Schlossman syndrome

Fuchs' heterochromic iridocyclitis

PCR