

วัณโรคปอดและการติดเชื้อลิซมาเนียในผู้ป่วย เอช ไอ วี ที่ไม่เคยเดินทางออกนอกประเทศ:**รายงานผู้ป่วยรายแรกของประเทศ**

พงศธร ชะอุ่มดี พ.บ., พิระพัชร ไทยสยาม พ.บ., ว.ว.อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

บทคัดย่อ

โรคลิซมาเนียเกิดจากการติดเชื้อ *L.donovani*, *L.martiniquensis* หรือ *L.siamensis* พบได้ในหลายประเทศแถบตะวันออกเฉียงใต้ แต่เริ่มมีรายงานผู้ป่วยในประเทศไทยที่ไปทำงานในตะวันออกเฉียงใต้เป็นครั้งแรก และต่อมาพบว่ามีผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการเดินทางไปต่างประเทศสามารถเกิดโรคนี้ได้เช่นกัน นอกจากนี้ในบางครั้งยังพบการติดเชื้อฉวยโอกาสอย่างอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น วัณโรคปอด แต่ยังไม่เคยมีรายงานในประเทศไทย บทความนี้ได้นำเสนอผู้ป่วยชายอายุ 46 ปี โรคประจำตัวเป็นผู้ป่วยติดเชื้อ เอช ไอ วี มาโรงพยาบาลด้วยอาการไข้เรื้อรังและตับม้ามโตมา 1 เดือน ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบมีภาวะ pancytopenia และฝ้าขาวภายในปอดจากภาพถ่ายทางรังสี ผู้ป่วยได้รับการเจาะตรวจไขกระดูกและพบเชื้อลักษณะกลมมี nucleus และ kinetoplast ในไขกระดูก ส่วนเสมหะพบเชื้อวัณโรค จึงวินิจฉัยเป็นโรคลิซมาเนียร่วมกับวัณโรคปอด และได้รับการรักษาด้วยยา amphotericin B deoxycholate และยาต้านเชื้อวัณโรค ซึ่งถือเป็นผู้ป่วยรายแรกของประเทศที่ติดเชื้อ 2 ชนิดร่วมกัน

คำสำคัญ: โรคลิซมาเนียในผู้ป่วยที่ไม่เคยเดินทางออกนอกประเทศไทย วัณโรคปอด เชื้อเอช ไอ วี

Co-infection of Pulmonary Tuberculosis and Autochthonous Visceral Leishmaniasis in HIV Infected Patient: The First Case Report in Thailand

Pongsathon Chaumdee MD., Peerapat Thaisiam MD.

Department of Medicine, Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital

Abstract

Leishmaniasis is caused by *L.donovani*, *L.martiniquensis* or *L.siamensis* infection found in many Middle Eastern countries. But there have been occasional reports of Thai peoples working in those countries. Furthermore, the patients who do not have a history of traveling abroad can cause this disease as well. In addition, opportunistic infections are also found, such as pulmonary tuberculosis but have not been reported in Thailand. This article presents a 46-year-old male patient; underlying disease was a HIV infection, hospitalized with prolonged fever and hepatosplenomegaly for 1 month. Laboratory tests showed pancytopenia and infiltration from chest radiograph. Patients received bone marrow aspiration and found round-shaped organisms with nucleus and kinetoplast in the bone marrow. The sputum found acid fast bacilli. Therefore, diagnosed as visceral leishmaniasis with pulmonary tuberculosis and treated with amphotericin B deoxycholate and anti-TB drugs which are considered as the first patient in Thailand that has two types of infections together.

Keyword: autochthonous visceral leishmaniasis, pulmonary tuberculosis, HIV

บทนำ

โรคไลชมาเนีย (Leishmaniasis) เกิดจากการติดเชื้อ *L.donovani*, *L.martiniquensis* หรือ *L.siamensis* เป็นพยาธิชนิดหนึ่งของ reticuloendothelial system โดยมีลิ้นฝอยทราย (Sandfly) เป็นตัวนำเชื้อ เมื่อติดเชื้อจะมีการเปลี่ยนแปลงจากระยะ promastigote เป็น amastigote ในเนื้อเยื่อต่างๆ และเกิดโรคตามมา ลักษณะอาการของโรคไลชมาเนียสามารถแบ่งออกเป็น 3 รูปแบบ ขึ้นอยู่กับชนิดเชื้อไลชมาเนีย⁽¹⁾ แบบที่ 1 คือ cutaneous leishmaniasis แบบที่ 2 คือ visceral leishmaniasis และแบบที่ 3 คือ mucocutaneous leishmaniasis ซึ่งพบได้บ่อยในหลายประเทศ เช่น อิรัก อิหร่าน ซาอุดีอาระเบีย เลบานอน อินเดีย บังคลาเทศและอื่นๆ⁽²⁾ แต่เริ่มมีรายงานผู้ป่วยในประเทศไทยที่ไปทำงานในตะวันออกกลางเป็นครั้งคราว⁽³⁾ และต่อมาพบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการเดินทางไปต่างประเทศสามารถเกิดโรคนี้ได้เช่นกัน⁽⁴⁾ ซึ่งในปีพุทธศักราช 2539-2558 มีรายงานพบเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการเดินทางไปทำงานในประเทศที่มีโรคนี้อะบาดเลย และไม่พบปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อจากต่างประเทศแต่อย่างใด โดยผู้ป่วยโรคไลชมาเนียสามารถพบได้ทั้งภาคเหนือ⁽⁵⁾ ภาคกลาง⁽⁶⁾ ภาคตะวันออก⁽⁴⁾ แต่รายงานผู้ป่วยส่วนใหญ่อาศัยอยู่ภาคใต้ของประเทศไทย^(7,8) เชื้อไลชมาเนียที่พบในประเทศไทยโดยผู้ป่วยที่ไม่เคยมีการเดินทางออกนอกประเทศมาก่อนนั้นรายงานส่วนใหญ่พบว่าเป็นเชื้อ *L.siamensis*⁽⁸⁾ และ *L.martiniquensis*⁽⁹⁾ จะ

เห็นได้ว่าในรายงานส่วนใหญ่มักเป็นรายงานผู้ป่วย visceral leishmaniasis เพียงอย่างเดียว แต่ไม่เคยมีรายงานผู้ป่วยที่ติดเชื้อร่วมระหว่าง visceral leishmaniasis กับ pulmonary tuberculosis ในประเทศไทยมาก่อน รายงานผู้ป่วยนี้จะเป็นรายงานผู้ป่วยฉบับแรกในประเทศไทย ที่พบการติดเชื้อร่วมระหว่าง visceral leishmaniasis และ pulmonary tuberculosis ในผู้ป่วยติดเชื้อ เอช ไอ วี ที่ไม่เคยเดินทางออกนอกประเทศ

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชาย อายุ 46 ปี ภูมิลำเนา ตำบลท่าเรือ อำเภอเมือง จังหวัดนครศรีธรรมราช ไม่ได้ประกอบอาชีพโรคประจำตัวติดเชื้อไวรัสเอช ไอ วี และไวรัสตับอักเสบบี รักษาต่อเนื่องที่โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ไม่ขาดยา รับประทานในโรงพยาบาลตั้งแต่วันที่ 14 สิงหาคม 2561 ด้วยอาการเพลีย อ่อนแรง น้ำหนักลด มีไข้ต่ำๆ มา 1 เดือน ตรวจร่างกายแรกได้รับอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ชีพจร 100 ครั้งต่อนาที หายใจ 16 ครั้งต่อนาที ความดันโลหิต 105/67 มิลลิเมตรปรอท รูปร่างผอม (ดังรูปที่ 1) ซีด ไม่เหลือง ต่อมทอนซิลโต หัวใจ และปอดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ตับโต 10 เซนติเมตร ต่ำกว่าชายโครงทางด้านขวา ม้ามโต 14 เซนติเมตร ต่ำกว่าชายโครงทางด้านซ้าย (ดังรูปที่ 2) กดไม่เจ็บ ผิวเรียบ มีผื่นสีน้ำตาลเข้มผิวเรียบที่ขาทั้งสองข้าง หลายตำแหน่ง ไม่มีลักษณะการอักเสบหรือเป็นหนอง (ดังรูปที่ 3)



รูปที่ 1 แสดงลักษณะทั่วไปผู้ป่วย



รูปที่ 2 แสดงให้เห็นลักษณะของม้ามที่โตมากกว่าปกติ (14 ซม.)

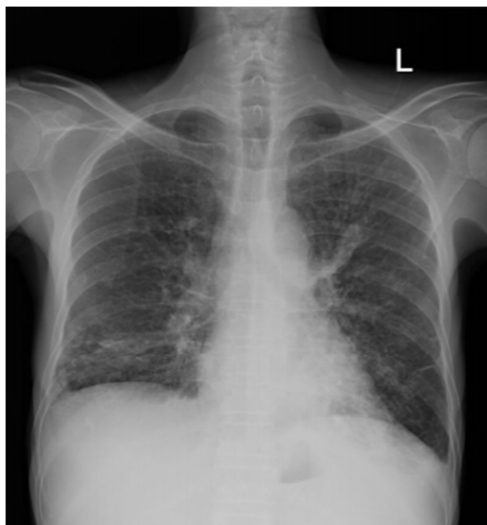


รูปที่ 3 แสดงผื่นที่ขาทั้ง 2 ข้าง

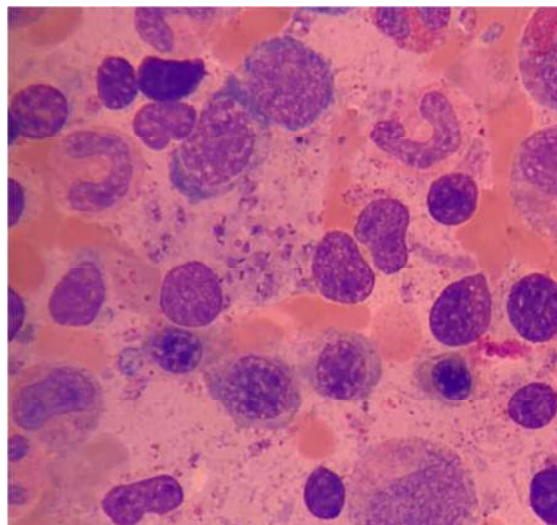
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hemoglobin 9.2 g/dL, Hematocrit 27.7 mg%, RBC 3.41×10^6 /uL, MCV 81.2 fL, MCH 27 pg, MCHC 33.2 g/dL, RDW 15.1%, RBC morphology normal, WBC 2,100 /uL (Neutrophil 75%, Lymphocyte 14%, Monocyte 9%, Eosinophil 2%), Platelet count 134,000 /uL. **CD4 (14/08/61):** 48 cell/mm³ (16.31%) และ **HIV viral load (14/11/60):** < 20 log 1.30. **Blood chemistry:** Cr 0.64 mg/dL, Total protein 11.5 g/dL, Albumin 2.8 g/dL, Globulin 8.7 g/dL, Total bilirubin 0.63 mg/dL, Direct

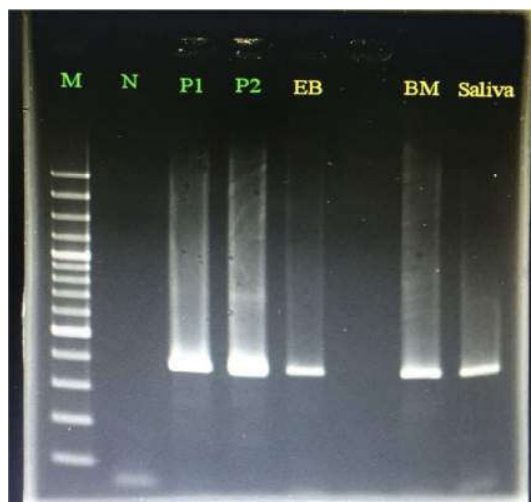
bilirubin 0.16 mg/dL, AST 24 U/L, ALT 13 U/L, ALP 369 U/L. **CXR:** Reticulonodular infiltration at RLL and LUL. (ตั้งรูปที่ 4) **Sputum AFB:** positive 1+. **Sputum GeneXpert for TB:** *M.tuberculosis* detected, no Rifampicin resistant. **Sputum culture:** *M.tuberculosis* complex (susceptible to I, R, E, S). **Bone marrow aspiration:** Numerous amastigote form of leishmania in macrophage. (ตั้งรูปที่ 5) **Leishmania-Conventional PCR** จากไขกระดูก น้ำลายและเลือด: *L.martiniquensis* (ตั้งรูปที่ 6)



รูปที่ 4 แสดงภาพถ่ายทางรังสีปอด



รูปที่ 5 แสดง Amastigote form ของเชื้อ *Leishmania* ในไขกระดูกจากการย้อม Wright stain



รูปที่ 6 ผลการตรวจสอบผลิตภัณฑ์ PCR ต่อเชื้อ *L. martiniquensis* บน 1.5% agarose gel (Lane N คือ ใช้น้ำเป็นตัวควบคุมผลลบ Lane P1 และ P2 คือ ตัวควบคุมผลบวก Lane EB คือ ตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย Lane BM คือ ตัวอย่างไขกระดูกของผู้ป่วย Lane Saliva คือ ตัวอย่างน้ำลายผู้ป่วย)

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้เป็นผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่มี suboptimal immunological response คือระดับของ CD4 ไม่ค่อยตอบสนองต่อยาต้านไวรัส ในขณะที่ระดับของ viral load สามารถที่จะ suppression ได้ตลอด ร่วมกับมีอาการเบื่ออาหาร น้ำหนักลด ไข้ต่ำๆ มา 1 เดือน ตรวจร่างกายพบภาวะซีด และตับม้ามโตมาก ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ pancytopenia, abnormal CXR และ sputum AFB 1+ โรคที่คิดถึงมากที่สุดจึงเป็น disseminated tuberculosis แต่ในผู้ป่วยรายนี้ยังมีข้อค้น คือ huge splenomegaly (ม้ามโตมากกว่า 8 เซนติเมตรใต้ชายโครงทางด้านซ้าย) ซึ่ง disseminated tuberculosis ไม่ค่อยพบภาวะดังกล่าว จึงอาจมีการติดเชื้อฉวยโอกาสชนิดอื่นๆ ร่วมด้วยหรือมีภาวะมะเร็งต่อมน้ำเหลืองร่วมด้วย การติดเชื้อฉวยโอกาสที่มี pancytopenia และ huge splenomegaly ที่เข้าได้มากที่สุดคือ Leishmaniasis รองลงมาเช่น disseminated *M.avium* complex (MAC), disseminated histoplasmosis, disseminated penicilliosis ซึ่งก็สอดคล้องกับผลการตรวจไขกระดูกที่พบ amastigote form ของเชื้อ *Leishmania* และเมื่อตรวจยืนยันด้วย Leishmania-Conventional PCR จากไขกระดูก น้ำลายและเลือด ผลออกมาเป็นเชื้อ *L.martiniquensis* จริง

โรค Visceral leishmaniasis (VL) มีรายงานครั้งแรกในประเทศไทยปีพุทธศักราช 2503⁽¹⁰⁾ พบในผู้ป่วยป่ากีสถานที่เดินทางมาอยู่ในประเทศไทย โรคนี้ไม่เคยเป็นปัญหาในคนไทยมาก่อน แพทย์จึงไม่คุ้นเคยกับอาการแสดงของตัวโรคที่อาจจะคล้ายคลึงกับโรคอื่นๆ จึงอาจจะทำให้วินิจฉัยโรคผิดพลาด ปัจจุบันมีคนไทยไปทำงานในตะวันออกกลางจำนวนมาก จึงอาจจะมีการติดเชื้อและนำกลับมายังประเทศ และในขณะเดียวกันพบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการเดินทางไป ต่างประเทศสามารถเกิดโรคนี้ได้เช่นกันเหมือนในผู้ป่วยรายนี้ ปัจจุบันจึง

เป็นโรคที่เจอได้มากขึ้นในประเทศไทย เฉพาะในปีพุทธศักราช 2539 - 2558 ที่รวบรวมมีจำนวน 15 ราย^(11,12) โดยรายงานส่วนใหญ่อยู่ในภาคใต้จำนวน 6 ราย และผู้ป่วย HIV infection เป็นผู้ที่มีความเสี่ยงที่จะติดเชื้อได้ง่าย โรคโลหิตมาเนียที่ติดเชื้อร่วมกับ HIV นั้นส่วนใหญ่จะพบในลักษณะรูปแบบร่วมกับ VL มักเกิดจาก เชื้อ *L.infantum* หรือ *L.donovani* พบได้ประมาณร้อยละ 90 ส่วนใหญ่พบว่ามีจำนวน CD4+ T cells น้อยกว่า 200 cell/mm³⁽¹³⁾ เพราะฉะนั้นเราควรรู้จักโรคนี้เพื่อวินิจฉัยและรักษาได้ โดยอาศัยประวัติการเดินทาง โรคประจำตัว ความเสี่ยง อาการและอาการแสดง คือ ไข้ซีด ตับม้ามโต น้ำหนักลด มีแผลบริเวณผิวหนัง การตรวจหาเชื้ออาจพบจากไขกระดูก ขึ้นเนื้อจากม้าม ตับ น้ำลายหรือเลือด แต่สำหรับการติดเชื้อร่วมกันระหว่างโรคโลหิตมาเนียและวัณโรคปอดนั้นยังไม่มีรายงานในประเทศไทย ผู้ป่วยรายนี้จึงเป็นรายแรกที่ได้มีการรายงาน

การรักษาโรคโลหิตมาเนียโดยทั่วไปมียาที่ใช้ได้แก่ Pentavalent antimonials เช่น Sodium stibogluconate (SSG) หรือ Meglumine antimoniate ยา Amphotericin B ทั้งแบบ deoxycholate หรือ liposomal formulation ยา Miltefosine และยา Paromomycin ซึ่งสามารถใช้การรักษาแบบใช้ยาร่วมกันสองตัวเพื่อลดระยะเวลาและลดการดื้อยาของโลหิตมาเนียสายพันธุ์ต่างๆ

สำหรับยาที่ใช้รักษาโรคโลหิตมาเนียในประเทศไทยมีเพียง Amphotericin B ขนาดยา Amphotericin B deoxycholate 0.75-1 mg/kg/day IV q 24 hour นาน 15-20 วัน ซึ่งพบว่ามีหลายรายที่มีการกลับเป็นซ้ำ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ จึงได้มีการปรับรูปแบบการให้ยาโดยให้เป็นช่วงๆ⁽¹⁷⁾ ทั้งการให้ยา Amphotericin B เพียงตัวเดียวและมีการให้ยา Itraconazole 400 mg/day^(14, 18) ร่วมด้วย ปัจจุบันเริ่มมีการนำยา Miltefosin จากต่างประเทศมาใช้ในการรักษา แต่ผลของยายังไม่มีการประเมินอย่างเป็นทางการ สำหรับผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วย Amphotericin B

deoxycholate 1 mg/kg/day IV q 24 hour และยาต้าน
 วัณโรค Isoniazid 100 mg 3 tab po hs, Rifampicin
 450 mg 1 tab po hs, Ethambutol 400 mg 2 tab po
 hs, vitaminB₆ 50 mg 1 tab po hs ตั้งแต่วันที่ 17
 สิงหาคม 2561 อาการอ่อนเพลียและอาการไข้ดีขึ้น
 หลังจากนั้นวันที่ 25 สิงหาคม 2561 ผู้ป่วยมีไข้สูงหนาว
 สั่น จึงทำการหาสาเหตุของการติดเชื้อและให้ยาปฏิชีวนะ
 เป็น Piperacillin/Tazobactam 4.5 g IV q 6 hour เพื่อ
 ครอบคลุมการติดเชื้อภายในโรงพยาบาล ผล
 hemoculture รายงานเชื้อ *Abaumannii* ซึ่งไวต่อยา
 Piperacillin/ Tazobactam และ Meropenam แต่
 ผู้ป่วยยังคงมีไข้สูงตลอดและมีอาการเหนื่อยมากขึ้น จึง
 เปลี่ยนยาฆ่าเชื้อเป็น Meropenam 1 g IV q 8 hour
 ต่อมาผู้ป่วยเหนื่อยมากขึ้น ความดันโลหิตต่ำลงและ
 เสียชีวิตในวันที่ 29 สิงหาคม 2561

เอกสารอ้างอิง

1. Maltezou HC. Leishmaniasis. Maltezou HC GA, editor. Kerala, India: Research Signpost; 2010.
2. Markell EK, Voge M. Leishmania. In: Medical parasitology. 5th ed. WB Saunders, 1981: 114-24.
3. Viriyavejakul P, Viravan C, Riganti M, Punpoowong B. Imported cutaneous leishmaniasis in Thailand. The Southeast Asian J Trop Med Public Health 1997; 28(3): 558-62.
4. Suankratay C, Suwanpimolkul G, Wilde H, Siriyasatien P. Autochthonous visceral leishmaniasis in a human immunodeficiency virus (HIV)-infected patient: the first in thailand and review of the literature. Am J Trop Med Hyg 2010; 82(1): 4-8.
5. Phumee A, Kraivichian K, Chusri S, Noppakun N, Vibhagool A, Sanprasert V, et al. Detection of Leishmania siamensis DNA in saliva by polymerase chain reaction. Am J Trop Med Hyg 2013; 89(5): 899-905.
6. Maharom P, Siripattanapipong S, Mungthin M, Naaglor T, Sukkawe R, Pudkorn R, et al. Visceral leishmaniasis caused by Leishmania infantum in Thailand. The Southeast Asian J Trop Med Public Health 2008; 39(6): 988-90.
7. Suttinont P, Thammanichanont C, Chantarakul N. Visceral leishmaniasis: a case report. The Southeast Asian J Trop Med Public Health 1987; 18(1): 103-6.

สรุป

รายงานฉบับนี้เป็นรายงานฉบับแรกในประเทศไทยที่มีการรายงานผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ติดเชื้อทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน ซึ่งโรคทั้ง 2 ชนิดนี้มีอาการและอาการแสดงที่คล้ายคลึงกันและสามารถพบได้ในผู้ป่วย HIV จึงอาจทำให้การวินิจฉัยทำได้ยาก นอกจากนี้การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้การตอบสนองต่อการรักษาก็ยังไม่ดีเท่าที่ควร ฉะนั้นหากพบผู้ป่วยวัณโรคที่มีภาวะมีม้ามโตมากผิดปกติต้องคิดถึงโรคลิชมาเนียไว้ด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอกราบขอบพระคุณ ศ.นพ.เผด็จ สิริยะเสถียร ภาควิชาปรสิตวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สำหรับความอนุเคราะห์ในการตรวจ Leishmania Conventional PCR จากไขกระดูก น้ำลายและเลือดในผู้ป่วยรายนี้

8. Osatakul S, Mungthin M, Siripattanapipong S, Hitakarun A, Kositnitikul R, Naaglor T, et al. Recurrences of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania siamensis* after treatment with amphotericin B in a seronegative child. *Am J Trop Med Hyg* 2014; 90(1):40-2.
9. Chiewchanvit S, Tovanabutra N, Jariyapan N, Bates MD, Mahanupab P, Chuamanochan M, et al. Chronic generalized fibrotic skin lesions from disseminated leishmaniasis caused by *Leishmania martiniquensis* in two HIV-infected patients from northern Thailand. *Br J Dermatol* 2015 Mar 30. doi: 10.1111/bjd.13812.
10. Lashapaibu P, Siampakdi S. Kala azar. *Siriraj Hosp Gaz* 1960; 12: 561-9.
11. Kattipathanapong P, Akaraphanth R, Krudsood S, Riganti M, Viriyavejakul P. The first reported case of autochthonous cutaneous leishmaniasis in Thailand. *The Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2012; 43(1): 17-20.
12. Thisyakorn U, Jongwutiwes S, Vanichsetakul P, Lertsapcharoen P. Visceral leishmaniasis: the first indigenous case report in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93(1): 23-4.
13. Morales MA. Relapses versus reinfections in patients coinfecting with *Leishmania infantum* and human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2002; 185: 1533-7.
14. Chusri S, Hortiwakul T, Silpapojakul K, Siriyasatien P. Consecutive cutaneous and visceral leishmaniasis manifestations involving a novel *Leishmania* species in two HIV patients in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 87(1): 76-80.
15. Phumee A, Chusri S, Kraivichian K, Wititsuwannakul J, Hortiwakul T, Thavara U, et al. Multiple Cutaneous Nodules in an HIV-Infected Patient. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(12): e3291.
16. Report of the Interregional meeting on leishmaniasis among neighbouring endemic countries in the Eastern Mediterranean, African and European regions, Amman, Jordan, 23–25 September 2018
17. Osatakul S, Mungthin M, Siripattanapipong S, Hitakarun A, Kositnitikul R, Naaglor T, et al. Recurrences of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania siamensis* after treatment with amphotericin B in a seronegative child. *Am J Trop Med Hyg* 2014; 90(1):40-2.
18. Bualert L, Charungkiattikul W, Thongsuksai P, Mungthin M, Siripattanapipong S, Khositnithikul R, et al. Autochthonous disseminated dermal and visceral leishmaniasis in an AIDS patient, southern Thailand, caused by *Leishmania siamensis*. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 86(5): 821-4.