อาการแสดงทางผิวหนังในผู้ป่วยติดเชื้อลิชมาเนียอวัยวะภายในและเอชไอวี: รายงานผู้ป่วย

ภวรัญชน์ ตันตาปกุล พ.บ.[1], สศิษฎ์ ฟุ้งตระกูล พ.บ.,ว.ว.ตจวิทยา[2]
โรงพยาบาลเหนือคลอง[1], โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช[2]

บทคัดย่อ

โรคลิชมาเนียเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยอาการแสดงทางผิวหนังที่พบได้บ่อย คือ granulomatous plaque รายงานผู้ป่วยฉบับนี้นำเสนออาการแสดงทางผิวหนังที่ต่างกันออกไปในผู้ป่วยสองรายที่ไม่เคยมีประวัติการเดินทางออกนอกประเทศและมีโรคประจำตัวติดเชื้อเอชไอวี รักษาที่โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ผู้ป่วยรายที่หนึ่งเป็นผู้ชายอายุ 41 ปีมาด้วยอาการไข้ ตับม้ามโตมาประมาณ 1 เดือน โดยมีตุ่มนูนขาวกระจายบริเวณหน้าแขนและขา 2 ข้างมา 5 ปี รายที่ 2 เป็นผู้หญิงมีอายุ 34 ปี มาด้วยอาการไข้ ตับม้ามโต มีผื่นนูนแดงกระจายบริเวณหน้า แขน และขา 2 ข้างมา 1 เดือน ทั้งสองรายได้รับการรักษาด้วยยา amphotericin B

คำสำคัญ: โรคลิชมาเนียที่แสดงอาการทางผิวหนัง โรคลิชมาเนียที่แสดงอาการทางอวัยวะภายใน เอชไอวี

Cutaneous Manifestations in Visceral Leishmaniasis and HIV Co-Infection: A Case Report

Pavarunch Tantapakul, MD.[1] Sasit Fungtrakoon, MD.[2]
Nuea Khlong Hospital[1], Department of Medicine, Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital[2]

Abstract

Leishmaniasis not a common disease in South-East Asia. Cutaneous manifestations often present as a granulomatous plaque. We report the different form of cutaneous manifestation in patient with visceral leishmaniasis and HIV co-infection. The first patient is a 41-year-old male presented with fever and hepatosplenomegaly for 1 month. He also had multiple firm whitish nodules on face, upper and lower extremities for 5 years. The second patient is a 34-year-old female presented with fever hepatosplenomegaly and multiple erythematous patches and plaques on face, upper and lower extremities for 1 month. They were treated with amphotericin B.

Key words: cutaneous leishmaniasis, visceral leishmaniasis, HIV

บทนำ

โรคลิชมาเนียส่วนใหญ่พบในประเทศแถบตะวันออกกลาง สำหรับในประเทศไทยมักพบในผู้ป่วยที่มีประวัติการเดินทางไปยังประเทศในแถบตะวันออกกลางมาก่อน แม้ในระยะหลังจะมีรายงานผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติเดินทางและมีการติดเชื้อดังกล่าวเพิ่มมากขึ้นก็ตาม แต่อาการที่แสดงทางผิวหนังของโรคลิชมาเนียมักเป็นปัญหาในการวินิจฉัยของแพทย์ เนื่องจากรอยโรคอาจแยกได้ยากจากการติดเชื้อชนิดอื่นๆ ทางผิวหนัง เช่น วัณโรค[1] เชื้อรา เป็นต้น รายงานผู้ป่วยฉบับนี้ได้รวบรวมผู้ป่วยสองรายที่ไม่มีประวัติเดินทางไปต่างประเทศและมาด้วยอาการแสดงทางผิวหนังของโรคลิชมาเนียที่แตกต่างกัน โดยผู้ป่วยทั้งสองรายมีการติดเชื้อลิชมาเนียอวัยวะภายในและเอชไอวีร่วมด้วย

รายงานผู้ป่วย

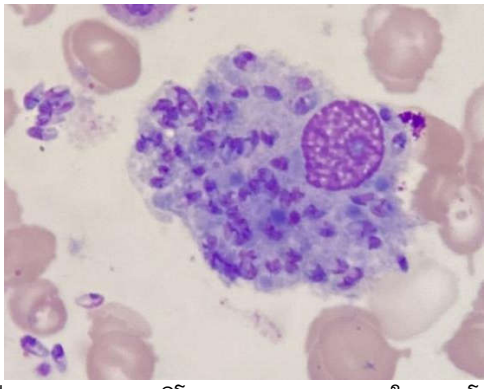
ผู้ป่วยรายที่ 1

ผู้ป่วยชายอายุ 41 ปี มีโรคประจำตัว คือ ติดเชื้อเอชไอวีและเบาหวาน รับยา lamivudine, lopinavir/ritonavir, tenofovir, co-trimoxazole และ glipizide คนไข้มาตามนัดสม่ำเสมอ ไม่มีประวัติการเดินทางไปต่างประเทศ เข้ารับการรักษาโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราชในเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 ด้วยอาการไข้ เพลีย น้ำหนักลดมาประมาณ 1 เดือน และมีผื่นนูนสีขาวกระจายบริเวณหน้าแขนและขาสองข้างมาประมาณ 5 ปี ไม่มีประวัติแมลงกัดที่แน่ชัด

ตรวจร่างกายแรกรับอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ชีพจร 78 ครั้งต่อนาที หายใจ 18 ครั้งต่อนาที ความดันโลหิต 95/60 มิลลิเมตรปรอท รูปร่างผอม ซีด ไม่เหลือง ต่อมน้ำเหลืองไม่โต พบผื่นตุ่มนูน สีขาว แข็ง กดไม่เจ็บ (multiple discrete firm whitish nodules) กระจายหลายตำแหน่งทั่วบริเวณหน้า แขน และขาสองข้าง (รูปที่ 1-5) ไม่มีอาการอักเสบเป็นหนอง ตับม้ามโตคลำได้

รูปที่ 1-5 แสดงลักษณะรอยโรคที่ผิวหนังกระจายตำแหน่งต่างๆ ทั่วร่างกาย

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ Hb 7.9 g/dL, Hct 24.3 mg%, WBC 4,800/uL, MCV 88.3 fL, RDW 20.1%, platelet count 119,000/uL, neutrophil 86%, lymphocyte 9%, monocyte 2%, eosinophil 3%, Cr 2.79 mg/dL, total protein 4.9 g/dL, albumin 2.1 g/dL, globulin 2.8 g/dL, total bilirubin 0.86 mg/dL, direct bilirubin 0.50 mg/dL, AST 32 U/L, ALT 17 U/L, alkaline phosphatase 132 U/L, CD4 136 cell/mm^3, HIV viral load < 20 log 1.30, HBsAg negative, Anti-HCV positive, HCV-RNA 290,000 IU/mL, VDRL (RPR) non-reactive. Bone marrow aspiration พบ amastigote forms of leishmania in macrophages (ดังรูปที่ 6) Skin biopsy พบ fibrotic skin change เอกซเรย์ทรวงอกไม่พบความผิดปกติ



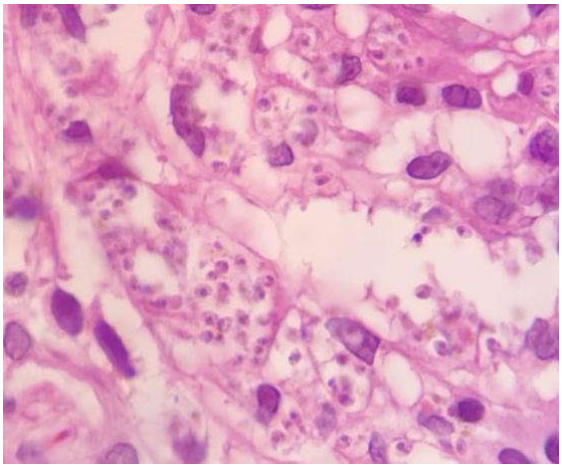
รูปที่ 6 แสดงเชื้อลิชมาเนียระยะอะแมสติโกต (amastigote) ในแมคโคฟาจจากไขกระดูก (Wright stain)

ผู้ป่วยรายที่ 2

ผู้ป่วยหญิงอายุ 34 ปี มีโรคประจำตัว คือ ติดเชื้อเอชไอวีทานยา efavirenz, lamivudine และ zidovudine ไม่สม่ำเสมอ ขาดยามา 2 ปี ไม่มีประวัติการไปต่างประเทศ เข้ารับการรักษาโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราชในเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2561 ด้วยอาการไข้ เพลีย น้ำหนักลด มีผื่นนูนแดงกระจายบริเวณหน้าแขนและขาสองข้างมาประมาณ 1 เดือน ไม่มีประวัติแมลงกัดที่แน่ชัด ตรวจร่างกายแรกรับอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ชีพจร 80 ครั้งต่อนาที หายใจ 20 ครั้งต่อนาที ความดันโลหิต 94/65 มิลลิเมตรปรอท รูปร่างผอม ซีด ไม่เหลือง ต่อมน้ำเหลืองไม่โต พบผื่นนูนแดงกระจายหลายตำแหน่ง (multiple discrete erythematous patches and plaques) ทั่วบริเวณหน้า แขน และขาสองข้าง (รูปที่ 7-9) ไม่มีอาการอักเสบเป็นหนอง ตับม้ามโตคลำได้

รูปที่ 7-9 แสดงลักษณะรอยโรคที่ผิวหนังกระจายในตำแหน่งต่างๆ ทั่วร่างกาย

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ Hb 10.6 g/dL, Hct 31.9 mg%, WBC 1,500/uL, MCV 72.2 fL, RDW 13.6%, platelet count 199,000/uL, neutrophil 59%, lymphocyte 26%, monocyte 14%, eosinophil 1%, Cr 0.71 mg/dL, total protein 6.4 g/dL, albumin 2.3 g/dL, globulin 4.1 g/dL, total bilirubin 0.38 mg/dL, direct bilirubin 0.25 mg/dL, AST 22 U/L, ALT 5 U/L, alkaline phosphatase 154 U/L, CD4 25 cell/mm^3, HIV viral load 457,401 log 5.66, HBsAg negative, Anti-HCV negative, VDRL (RPR) non-reactive, Skin biopsy พบ amastigote forms of leishmania (ดังรูปที่ 10) เอกซเรย์ทรวงอกไม่พบความผิดปกติ เปรียบเทียบข้อมูลต่างๆ ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 ราย ดังตารางที่ 1



รูปที่ 10 แสดงเชื้อลิชมาเนียระยะอะแมสติโกต (amastigote) ในเนื้อเยื่อจากรอยโรคที่ผิวหนัง (H and E)

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อมูลทางคลินิกในผู้ป่วยทั้ง 2 ราย

	ผู้ป่วยรายที่ 1	**ผู้ป่วยรายที่ 2**
อาการและอาการแสดง	ไข้ อ่อนเพลีย น้ำหนักลด ตับม้ามโต ซีด เกล็ดเลือดต่ำ	ไข้ อ่อนเพลีย น้ำหนักลด ตับม้ามโต ซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ
ตรวจร่างกายทางผิวหนัง	ลักษณะรอยโรคเป็นตุ่มนูน (multiple discrete firm whitish nodules)	ลักษณะรอยโรคเป็นผื่นนูนแดง (multiple discrete erythematous patches and plaques)
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	Skin biopsy: fibrotic skin change BM biopsy: amastigote forms PCR from BM: *L.martiniquensis*	Skin biopsy: amastigote forms
การวินิจฉัย	Disseminated cutaneous leishmaniasis with nodular lesions and visceral leishmaniasis caused by *Leishmania martiniquensis* in HIV co-infected patient	Disseminated cutaneous leishmaniasis with plaque lesions and visceral leishmaniasis in HIV co-infected patient

วิจารณ์

โรคลิชมาเนียเปนโรคติดเชื้อโปรโตซัว *Leishmania spp*. โดยมีริ้นฝอยทราย (sandfly) เปนแมลงพาหะของโรค[1] เมื่อติดเชื้อจะเปลี่ยนจากโปรแมสติโกตเป็นอะแมสติโกตลักษณะอาการของโรคลิชมาเนียสามารถจำแนกออกเป็น 3 แบบ ขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อลิชมาเนีย[2] ดังนี้ 1. อาการแสดงที่บริเวณผิวหนัง (cutaneous leishmaniasis; CL) 2. อาการแสดงที่อวัยวะภายใน (visceral leishmaniasis; VL) หรือเรียกอีกชื่อว่าโรค คาลา อาซา (Kala Azar) 3. อาการแสดงที่เยื่อเมือก (mucocutaneous leishmaniasis; ML)โดยในที่นี้จะขอวิจารณ์ในกรณี visceral leishmaniasis ที่พบร่วมกับ cutaneous leishmaniasis ตามการวินิจฉัยของผู้ป่วยทั้งสองรายในรายงานนี้

ผู้ป่วยที่แสดงอาการของ visceral leishmaniasis ร่วมกับ cutaneous leishmaniasis พบได้ทั้งจากการติดเชื้อ *L. siamensis* และ *L. martiniquensis* มีการรายงานผู้ป่วยมาด้วยอาการแสดงทางผิวหนังดังนี้ 1. รอยโรคลักษณะเป็นผื่นนูนแดง (papule and plaque)[3,4,5] 2. รอยโรคลักษณะเป็นตุ่มนูน (nodule)[3,4,5] 3. รอยโรคลักษณะเป็นแผล (ulcer)[4] สำหรับอาการแสดงทางผิวหนังในผู้ป่วยภาวะภูมิคุ้มกันปกติมักมาแสดงด้วย macular lesion หรือ maculopapular lesion โดยพบได้บ่อยบริเวณใบหน้า และสามารถพบเชื้อลิชมาเนีย จากผิวหนังได้น้อยกว่าร้อยละ 60[6] ส่วนในกรณีผู้ป่วยภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง จะมีอาการรุนแรง มักมาแสดงด้วย nodular lesion พบได้บ่อยบริเวณมือและเท้า แบบสมมาตรและสามารถพบเชื้อลิชมาเนียจากผิวหนังได้ประมาณร้อยละ 90[6] อาการแสดงที่พบบ่อยในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง เข้าได้กับคนไข้รายแรกที่มาแสดงด้วย nodular lesion ส่วนในคนไข้รายที่สองที่มาแสดงด้วย plaque lesion เป็นอาการที่พบได้ไม่บ่อย จึงขอนำเสนอในรายงานฉบับนี้

สำหรับระยะฟักตัวของ cutaneous leishmaniasis โดยเฉลี่ย 2-3 เดือน ในผู้ป่วยบางคนอาจพบน้อยกว่า 2 สัปดาห์หรือมากกว่า 5 ปี[3] คนไข้รายแรกมีอาการแสดงทางผิวหนังมานานถึง 5 ปี วินิจฉัยเป็นโรคลิชมาเนียจากการเจาะไขกระดูกและพบเชื้อ *L. martiniquensis* จากวิธี PCR ผู้ป่วยรายที่สองมีอาการแสดงทางผิวหนังมานาน 1 เดือน วินิจฉัยเป็นโรคลิชมาเนียโดยการตัดชิ้นเนื้อบริเวณผิวหนัง อาการแสดงของผู้ป่วย visceral leishmaniasis มักพบว่ามีตับม้ามโต ซีด เกล็ดเลือดต่ำ[3,4,5] ผลการดูดและเจาะเอาเนื้อเยื่อไขกระดูกส่งตรวจพบการลดลงของเซลล์และระบบไขกระดูกร่วมกับพบเชื้อลิชมาเนีย[7] โรคลิชมาเนียที่ติดเชื้อร่วมกับเอชไอวีส่วนใหญ่จะพบร่วมกับมี CD4+ T cells น้อยกว่า 200 cell/mm[3,4,5]

ในผู้ป่วยรายแรกเป็นผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มี CD4 136 cell/mm^3 มีอาการไข้ต่ำๆ อ่อนเพลีย มา 1เดือน มีลักษณะรอยโรคทางผิวหนังเป็นตุ่มนูน ตรวจร่างกายพบตับม้ามโต ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบภาวะซีดและเกล็ดเลือดต่ำ ทำให้คิดถึงโรคที่เกิดจากเชื้อฉวยโอกาส โดยเชื้อฉวยโอกาสที่มีตับม้ามโต อาการแสดงทางผิวหนัง ซีด และเกล็ดเลือดต่ำหนึ่งในนั้น คือ เชื้อลิชมาเนีย และเมื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ผลเจาะไขกระดูกพบเชื้อลิชมาเนียระยะอะแมสติโกตในเม็ดเลือดขาวชนิดแมคโคฟาจ และ leishmania-conventional PCR จากไขกระดูกพบเชื้อ *L.martiniquensis* อย่างไรก็ตามผลการตัดชิ้นเนื้อจากผิวหนังส่งตรวจเป็น fibrotic skin change อาจเกิดได้จากชิ้นเนื้อที่ลึกไม่มากพอทำให้ไม่พบเชื้อลิชมาเนีย

ในผู้ป่วยรายที่สองเป็นผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มี CD4 25 cell/mm^3 มีอาการไข้ อ่อนเพลีย น้ำหนักลดมา 1 เดือน มีลักษณะรอยโรคทางผิวหนังเป็นผื่นนูนแดง ตรวจร่างกายพบตับม้ามโต ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบภาวะซีดและเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องทำให้นึกถึงเชื้อฉวยโอกาสเชื้อลิชมาเนีย จึงได้ทำการตัด

ชิ้นเนื้อจากผิวหนังส่งตรวจพบเชื้อลิชมาเนีย ระยะอะแมสติโกตในเม็ดเลือดขาวชนิดแมคโคฟาจ ในการวินิจฉัยแยกโรคต้องคำนึงถึงโรค disseminated histoplasmosis และ disseminated talaromycosis แต่ลักษณะรอยโรคทางผิวหนังมักเป็น umbilicated papules ซึ่งไม่เข้ากับผู้ป่วยสองรายนี้และม้ามจะโตไม่มาก

ยาที่ใช้รักษาโรคลิชมาเนียในประเทศไทยมีเพียง amphotericin B โดยพบว่ามีหลายรายที่มีการกลับเป็นซ้ำ[3,4] จึงได้มีการปรับรูปแบบการให้ยาโดยให้ยาเป็นช่วงๆ[8] รวมทั้งมีการให้ยา itraconazole ร่วมด้วย ปัจจุบันเริ่มมีการนำยา miltefosin จากต่างประเทศมาใช้ในการรักษา

อัตราการเสียชีวิตจากโรคลิชมาเนียในผู้ป่วยที่ติดเชื้อลิชมาเนียในอวัยวะภายในและมีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยคือร้อยละ 10 ถึง 19 ในการติดเชื้อครั้งแรก โดยจะเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 24 ในช่วงเดือนหลังการรักษา[9] อัตราการรักษาหายด้วย amphotericin B คือร้อยละ 58 ถึง 82[9] ผู้ป่วยรายแรกได้รับการรักษาด้วย liposomal amphotericin B 4 mg/kg/day IV ทุก 24 ชั่วโมงต่อมาผู้ป่วยมีไข้สูงและเหนื่อยมากขึ้น เอกซเรย์พบปอดติดเชื้อ คนไข้ได้รับยาปฏิชีวนะเป็น meropenem หลังรักษาอาการไม่ดีขึ้นได้รับการเปลี่ยนยาฆ่าเชื้อเป็น cefoperazone-sulbactam และ colistin ต่อมาผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยมากขึ้น ความดันโลหิตต่ำลง และเสียชีวิตในวันที่ 15 มีนาคม พ.ศ. 2563 ในผู้ป่วยรายที่สองได้รับการรักษาด้วย amphotericin B 0.7 mg/kg/day IV ทุก 6 ชั่วโมง นาน 14 วันหลังจากนั้นวันที่ 23 พฤศจิกายน 2561 ผู้ป่วยมีไข้สูงและมีอาการเหนื่อยมากขึ้น เอกซเรย์พบปอดติดเชื้อ คนไข้ได้รับยาปฏิชีวนะเป็น piperacillin-tazobactam หลังรักษาอาการเหนื่อยไม่ดีขึ้น ปฏิเสธการใส่ท่อช่วยหายใจ ความดันโลหิตต่ำลงและเสียชีวิตในวันเดียวกัน

สรุป

โรคลิชมาเนียเป็นโรคที่พบไม่บ่อยและประเทศไทยไม่ใช่ประเทศที่เป็นแหล่งระบาดของโรคลิชมาเนีย โดยมักพบในผู้ป่วยที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง อาการแสดงของโรคมีหลากหลายรูปแบบ รายงานผู้ป่วยฉบับนี้ได้รายงานถึงอาการแสดงทางผิวหนังในผู้ป่วยที่ติดเชื้อลิชมาเนียในอวัยวะภายในและมีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย โดยไม่มีประวัติเดินทางออกนอกประเทศมาก่อน ผู้ป่วยทั้งสองรายมาด้วยอาการแสดงทางผิวหนังแตกต่างกัน ทั้งอาการแสดงทางผิวหนังที่พบได้บ่อยและพบได้ไม่บ่อย ในรายงานผู้ป่วยสองรายนี้ได้แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการประเมินรอยโรคและนึกถึงสาเหตุจากโรคติดเชื้อที่สามารถเป็นไปได้ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี เพื่อการวินิจฉัยอย่างถูกต้องและการเริ่มการรักษาที่รวดเร็ว

เอกสารอ้างอิง

1. Tan HH, Wong SS, Ong BH. Cutaneous leishmaniasis: a report of two cases seen at a tertiary dermatological centre in Singapore. Singapore Med J 2000;41:179-81.

2. Maltezou HC. Leishmaniasis. Maltezou HC GA, editor. Kerala, India: Research Signpost; 2010.

3. 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.

4. 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.

5. 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 of Dermatol 2015;173(3):663-70.

6. Zijlstra EE. PKDL and other dermal lesions in HIV co-infected patients with Leishmaniasis: review of clinical presentation in relation to immune responses. PLoS Negl Trop Dis 2014;8(11):e3258.

7. 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.

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):40-42.

9. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Boer MD, Cañavate C, Dedet JP, et al. The relationship between Leishmaniasis and AIDS: The Second 10 Years. Clin Microbiol Rev 2008;21(2):334-59.