

รายงาน การเฝ้าระวังโรค ประจำสัปดาห์

WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE REPORT

ผู้ป่วย Penicillosis Marneffeï ประเทศไทย	1
DIARRHOEAL DISEASES CONTROL PROGRAMME	6
รายงานการค้นหาผู้ป่วยมาลาเรีย- กรกฎาคม 2527	13
สถานการณ์โรค	15

การสอบสวนโรค

ผู้ป่วย Penicillosis Marneffeï -ประเทศไทย

Penicillosis Marneffeï - Thailand

มีรายงานผู้ป่วย penicillosis marneffeï เกิดขึ้นในประเทศไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2517 จนถึงปัจจุบัน รวม 5 ราย เสียชีวิต 3 ราย ผู้ป่วยกระจายอยู่ในหลายจังหวัดในเกือบทุกภาคของประเทศ 3 ใน 5 ราย มีประวัติป่วยด้วยโรคอื่นอยู่ก่อนแล้วก่อนป่วยด้วยโรคนี้

รายที่ 1

ผู้ป่วยเป็นเด็กหญิงอายุ 6 ปี อยู่ที่จังหวัดสกลนคร เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ในเดือนสิงหาคม 2517 ผู้ป่วยมีประวัติมีไข้เป็น ๆ หาย ๆ ร่วมกับต่อมน้ำเหลืองทั่วร่างกาย ตับและม้ามโตมา 2 ปี การตรวจร่างกายพบว่าผู้ป่วยอ่อนเพลียมาก ซีด ต่อมน้ำเหลืองทั่วร่างกาย ตับและม้ามโต การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ ซีโมโกลบิน 5.8 กรัม/100 ซีซี และเม็ดเลือดขาว $10700/\text{mm}^3$ (PMN 58 % และ L 42 %) การทำ biopsy ของ ต่อมน้ำเหลืองที่คอ ตับและ bone marrow พบว่ามี granulomatous inflammation และเซลล์ลักษณะคล้ายยีสต์ที่บ่งถึงการติดเชื้อจาก Histoplasma capsulatum การเพาะเชื้อจากตับและ bone marrow พบ Penicillium marneffeï ซึ่งได้รับการยืนยันจากการส่งไปตรวจที่ Centers for Disease Control สหรัฐอเมริกา ผู้ป่วยได้รับยา amphotericin B รวม 2 ครั้ง นาน 1 เดือน และ 4 เดือนตามลำดับ และหายดีเป็นปกติหลังจากนั้น

รายที่ 2

ผู้ป่วยเป็นชาย อายุ 35 ปี อยู่ที่จังหวัดอุบลราชธานี เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ในเดือนมิถุนายน 2521 ผู้ป่วยมีประวัติมีฝี (abscess) ตามลำตัว แขน ขา และมี osteolytic lesions ของกระดูก clavicle, Scapulas,

กิโลกรัม ในช่วงเดือนเมษายน - กรกฎาคม การตรวจร่างกายแรกพบว่ามีไข้ ชีพจรและการหายใจเร็ว มี wheezing และ crepitation ที่ปอดทั้งสองข้าง การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ ฮีโมโกลบิน 7.3 กรัม/100 ซีซี และเม็ดเลือดขาว $3400-5800/\text{mm}^3$ (PMN 26-30 % L 39-45 % และ lymphoblast 8-10 %) การตรวจ bone marrow พบว่าผิดปกติ ภาพรังสีปอดมี pulmonary congestion และหัวใจโต ผู้ป่วยมีไข้สูงทุกวัน พร้อมกับมี pericardial effusion เมื่อทำ pericardectomy ได้เลือด 200 ซีซี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคร่วมกับมี lymphoproliferative disorder ได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคและเพรดนิโซโลนต่อมาผู้ป่วยเริ่มมี patchy infiltration ที่ปอดขวา มี pleural effusion ที่ปอดทั้งสองข้าง หัวใจโต และยังคงมี pericardial effusion การทำ bone marrow biopsy อีกครั้งหนึ่ง 10 วันหลังจากเริ่มให้ยารักษาวัณโรค พบเซลล์ลักษณะคล้ายฮิสต์ใน histiocytes และเมื่อเพาะเชื้อพบ *P.marneffei* การเพาะเชื้อจาก liver biopsy ก็พบ *P.marneffei* เช่นกัน ได้เปลี่ยนการรักษามาเป็น amphotericin B และ 5-fluorocytosine หลังจากนั้นผู้ป่วยเริ่มมีไข้สูง วันต่อมามีอาการคลื่นไส้ตามลำตัว การเพาะเชื้อจากคุ่มตามผิวหนังเหล่านี้และเลือด พบ *P.marneffei* ผู้ป่วยอาการเลวลง เสียชีวิต 9 วัน ต่อมาหลังจากได้รับยาดังกล่าว

รายที่ 5

ผู้ป่วยเป็นหญิง อายุ 25 ปี อยู่ที่จังหวัดกาญจนบุรี เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เมื่อเดือนเมษายน 2525 ผู้ป่วยกำลังตั้งครรภ์ได้ 7 เดือน และได้รับการรักษาด้วยเพรดนิโซโลน เนื่องจากเป็น systemic lupus erythematosus มาสามเดือน การตรวจร่างกายแรกพบว่ามีไข้ ความรู้สึกตัวลดลง คอมน้ำเหลืองเหนือกระดูกไหปลาร้าขวาโต มีจุดเลือดออกที่เปลือกตาด้านบน ขนาดของมดลูกเข้าได้กับอายุครรภ์ 7 เดือน ผู้ป่วยคลอดเด็กทารกชายหนัก 1500 กรัม หลังจากเข้าโรงพยาบาลได้เพียง 1 ชั่วโมงทารกแข็งแรงดี การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ ฮีโมโกลบิน 7.0 กรัม/100 ซีซี เม็ดเลือดขาว $5036/\text{mm}^3$ (PMN 67 % , L 17 %) ภาพรังสีปอดมี infiltration ที่ปอดทั้งสองข้าง การ biopsy คอมน้ำเหลืองเหนือกระดูกไหปลาร้า พบ granulomatous inflammation ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น SLE ร่วมกับวัณโรคและได้รับเพรดนิโซโลนร่วมกับยารักษาวัณโรค ผู้ป่วยยังคงมีไข้สูง สามวันหลังจากเข้าโรงพยาบาล ผู้ป่วยมี confusion และชักสองครั้ง ในวันที่ 5 ที่อยู่โรงพยาบาลได้รับการทำ biopsy ของคอมน้ำเหลืองเหนือกระดูกไหปลาร้าขวา การทำ biopsy มีภาวะแทรกซ้อนเลือดออกมากและ disseminated intravascular coagulation ตามมา ผู้ป่วยเสียชีวิตในวันรุ่งขึ้น ผลการเพาะเชื้อจากคอมน้ำเหลืองดังกล่าว พบ *P.marneffei*

ผู้รายงาน

พญ.พนิดา ชัยเนตร รุ่งนภา ประจักษ์ธรรม ภาควิชาพยาธิวิทยา
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

Sternum, ribs และนิ้วหัวแม่มือมา 1 ปีก่อนหน้านั้น การเพาะเชื้อจากการ biopsy กระดูกพบ Mycobacterium tuberculosis ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคของกระดูกและผิวหนัง และได้รับการรักษาด้วยยารักษาวัณโรค อย่างไรก็ดี อาการของผู้ป่วยยังไม่ดีขึ้น ประมาณเดือนพฤษภาคม 2521 ผู้ป่วยมีฝีขึ้นมาอีกที่บริเวณหน้าอก หน้าขวา และต้นขาขวา จึงเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในเดือนมิถุนายน 2521 การตรวจร่างกายแรกพบผู้ป่วยอ่อนเพลียมากและซีด มีฝีที่หน้าอกและหน้าขวา สะโพกและต้นขาขวามวมเจาะได้หนอง 100 ซีซี และ 3 ซีซี ตามลำดับ ต่อมน้ำเหลืองบริเวณใต้คาง ลำคอ รักแร้ และขาหนีบโต การตรวจทางห้องปฏิบัติ พบฮีโมโกลบิน 6 กรัม/100 ซีซี และเม็ดเลือดขาว $14100/\text{mm}^3$ (PMN 82 %) การเพาะเชื้อจากฝีหลาย ๆ แห่งพบ Penicillium แต่ไม่ได้นำไปยืนยันต่อว่าใช่ P.marneffeii หรือไม่ ผู้ป่วยได้รับการรักษาต่อด้วยยารักษาวัณโรคเป็นเวลา 4 เดือน อาการไม่ดีขึ้นและเสียชีวิตในเวลาต่อมา 5 วัน ก่อนผู้ป่วยเสียชีวิตได้ทำการเพาะเชื้อจากต่อมน้ำเหลืองและอีกหลายแห่งของร่างกาย ครั้งนี้พบว่า เป็น P.marneffeii ทั้งหมด

รายที่ 3

ผู้ป่วยเป็นหญิง อายุ 50 ปี อยู่ที่จังหวัดยะลา เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในเดือนสิงหาคม 2522 ด้วยประวัติคลำได้ก้อนแข็ง กดไม่เจ็บ เหนือกระดูกไหปลาร้ามาก่อนหน้านั้น 5 เดือน การทำ biopsy ที่โรงพยาบาลจังหวัดพบว่าเป็น old abscess ร่วมกับมี foreign-body granuloma สิบวันหลังจากนั้นพบมีก้อนเป็น ๆ หาย ๆ เกิดขึ้นที่หน้าผากและลำตัวด้านซ้าย หนึ่งเดือนก่อนเข้าโรงพยาบาลผู้ป่วยเริ่มปวดที่หน้าผาก สะโพกและหัวเข่าซ้าย พร้อมกับมีไข้และไอ การตรวจร่างกายแรกพบว่ามีไข้ อ่อนเพลียและซีดมี ulcer ขอบไม่เรียบที่หน้าผาก ต่อมน้ำเหลืองที่ลำคอและรักแร้ซ้ายและขาหนีบสองข้างโต คลำได้ก้อนใต้ผิวหนังบริเวณซี่โครงซ้ายอันที่ 8 และซี่โครงด้านขวาหลังอันที่ 9-10 ดับโต ขอบสะโพกสองข้างและเข่าขวามวม กดเจ็บ การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบเม็ดเลือดขาว $11,200 - 24,900/\text{mm}^3$ (PMN 76 %) ภาพรังสีปอดพบ infiltration ของ lower lobes ทั้งสองข้างและมี pathologic fractures ของซี่โครงอันที่ 8 รวมทั้งพบ osteolytic lesion ของกระดูกหลายแห่ง การเพาะเชื้อจากต่อมน้ำเหลือง เหนือกระดูกไหปลาร้าซ้าย หนองจาก ulcer ที่หน้าผากและน้ำจากข้อเข่าพบ P.marneffeii ทั้งหมด ผู้ป่วยได้รับยา 5-fluorocytosine และ amphotericin B นานประมาณ 2 เดือน และหายดีเป็นปกติ

รายที่ 4

ผู้ป่วยเป็นชาย อายุ 38 ปี อยู่ที่จังหวัดพระนครศรีอยุธยา เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ในเดือนกรกฎาคม 2524 สามเดือนก่อนมีประวัติเหยียบตะปูที่เท้า แผลหายดี หลังจากนั้น ผู้ป่วยเริ่มมีอาการไอตอนเช้าและเหนื่อยง่าย น้ำหนักตัวลดลงถึง 9

บรรณาธิการ เชื้อรา *Penicillium* เป็นที่รู้จักกันดีจากประโยชน์ที่ให้แก่มนุษย์ คือเป็นแหล่งของ penicillin และในจำนวนกว่า 30 สายพันธุ์ (Species) ของ *Penicillium* มีเพียงส่วนน้อยที่มีรายงานว่าเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในคน แต่ส่วนน้อยมากยังคงเป็นที่คุ้นเคยกันว่าเป็น Laboratory contaminant เท่าที่ทราบกันในปัจจุบันมีเพียง specie เดียวคือ *Penicillium marneffe* ที่เป็นเชื้อราที่ทำให้เกิดโรคติดเชื้อที่ร้ายแรงถึงชีวิตในคน คล้ายคลึงกับการติดเชื้อจาก *Histoplasma capsulatum* เชื้อรา species นี้แยกได้เป็นครั้งแรกในหนูที่ถูกนำมาเก็บไว้เพื่อการศึกษาที่ Pasteur institute เมืองคาร์ต ประเทศเวียดนาม เมื่อ พ.ศ. 2499 (1) หลังจากนั้นมามีรายงานการติดเชื้อนี้ในคนจากต่างประเทศเพียง 3 รายงาน รายงานแรกเป็น laboratory-acquired ในปี พ.ศ. 2507 (2) เจ้าหน้าที่ในห้องปฏิบัติการที่กำลังศึกษาเชื้อนี้อยู่ถูกเข็มที่ใช้ฉีดเชื้อนี้เข้าไปในหนูที่มันนิ้วมือ อาการป่วยหายดีเป็นปกติเมื่อได้รับการรักษาด้วย nystatin รายงานที่สองในปี พ.ศ. 2516 เป็นชาวอเมริกันที่มีประวัติเดินทางในหลายประเทศในเอเชียอาคเนย์ (3) และรายงานที่สาม ในปี พ.ศ. 2526 เป็นชาวอเมริกันเช่นเดียวกัน มีประวัติเดินทางในหลายประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (4)

รายงานนี้นับเป็นรายงานแรกของการติดเชื้อ penicillosis marneffe ในประเทศไทย ผู้ป่วยได้รับการรักษาในโรงพยาบาลรามธิบดีทั้ง 5 ราย และเสียชีวิตถึง 3 ราย (5) แสดงให้เห็นถึงความรุนแรงมากของโรคนี้ อาการทั่วไปของผู้ป่วยที่พบคือไข้ ชีต คอมน้ำเหลืองโตโดยทั่วไป ตับม้ามโต มีแผลเรื้อรังมีหนอง หรือมีน้ำเหลืองไหล มีการอักเสบของข้อใหญ่ ๆ เช่น สะโพก เข้า มี osteolytic lesions ของ long bone และ flat bone มีการอักเสบของปอดและเยื่อหุ้มหัวใจ รวมทั้งพบว่ามีน้ำคั่งได้ทั้งในช่องหุ้มปอดและช่องหุ้มหัวใจ การวินิจฉัยโรคนี้ทำได้โดยการนำหนองจากแผลหรือชิ้นเนื้อจาก biopsy ที่ทำได้ง่ายคือ Bone marrow หรือ Lymph node มาย้อม Giemsa stain ดู yeast cell ที่มี septum แบ่งเซลล์และดูลักษณะพยาธิสภาพซึ่งเป็น Granuloma และมี Intracellular yeast cell คล้าย ๆ ลักษณะที่เห็นใน Histoplasmosis การวินิจฉัยขั้นแน่นอนทำได้เมื่อเพาะเชื้อได้จากส่วนที่มีการติดเชื้อ การเพาะปฏิบัติเช่นเดียวกับเชื้อราทั่ว ๆ ไป ลักษณะเฉพาะตัวคือ เชื้อที่ขึ้นเป็น Mycelial fungi บน Sabouraud's media เพาะเลี้ยงที่ 28°C และให้ Soluble pigment สีแดงละลายอยู่ในวุ้นเห็นชัดเมื่อดูด้านหลังของนิคม เมื่อนำไปตรวจทางกล้องจุลทรรศน์เห็น *Penicillus* และเมื่อเพาะเลี้ยงบน blood agar ที่ 37°C เชื้อจะขึ้นเป็น yeast แต่ละเซลล์อาจมีลักษณะกลมหรือรี ๆ ย้อม Giemsa จะเห็นเซลล์แบ่งตัวโดยการเกิด septum ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาแต่เนิ่น ๆ ด้วย Antifungal drug มีโอกาสหายเป็นปกติได้มาก การวินิจฉัยและรักษาล่าช้าหรือไม่ได้รับการรักษาจะทำให้ผู้ป่วยถึงแก่กรรม Antifungal drug ที่ได้ผลคือ Amphotericin B อย่างเดียว หรือ

Amphotericin B ร่วมกับ 5-Fluorocytosine ระยะเวลาอย่างน้อย 6-8 อาทิตย์
ควรติดตามว่ามีการกำเริบใหม่หรือไม่ต่ออีก 1 - 2 ปี

ปัจจุบันเรายังไม่ทราบกันมากนักเกี่ยวกับรายละเอียดต่าง ๆ ของเชื้อนี้มีเพียงรายงานการพบเชื้อนี้จากประเทศเวียดนามและประเทศไทย ดังกล่าวแล้ว และจากรายงานต่างประเทศที่ผู้ป่วยมีประวัติเดินทางในหลายประเทศในเอเชียอาคเนย์และเอเชียตะวันออกเฉียงไกล น่าจะเป็นไปได้ที่ทั้งสองบริเวณนี้ เป็น endemic area ของ P.marneffei ถ้าเป็นเช่นนั้นการพิจารณาหรือคำนึงถึงเชื้อนี้เมื่อพบผู้ป่วยที่มีอาการข้างต้นจึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่งที่จะช่วยชีวิตผู้ป่วยและให้การรักษาที่ถูกต้องได้ทันทั่วๆไป เมื่อแยกเชื้อ Penicillium spp. ได้จากตัวอย่างตรวจ มักจะถือว่าเป็น Contaminants และทิ้งไป ต่อไปนี้ทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ควรคำนึงถึงเชื้อนี้และพยายามแยกเชื้อให้ได้ก่อนว่าเป็น P.marneffei หรือไม่ก่อนจะทิ้งไป

References

1. Capponi PM, Sureau P, Segretain G. Penicilliose de Rhizomys sinensis. Bull Soc Pathol Exot 1956;49:418-421
2. Segretain G, Penicillium marneffe i n sp, agent d'une mycose du systeme reticulo-endethelial. Mycopathol Myco Appl 1959;11:327-353
3. DiSalvo AF, Fickling AM, Ajello L. Infection Caused by Penicillium marneffei: Description of first natural infection in man. Am J Clin Pathol 1973;60:259-263
4. Pautler KB, Padhye AA, Ajello L. Imported penicillosis marneffe i in the United States: report of a second human infection. J Med Vet Myco 1984;22:433-438
5. Jayanetra P, Nitayanant P, Ajello L, et al. Penicillosis marneffe i in Thailand: report of five human cases. Am J Trop Med Hyg 1984;33:637-644