



การประชุมอภิปรายผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ครั้งที่ 4/2557

Interhospital Case Conference on Infectious Diseases (ICCID)

จัดโดยสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

เพื่อหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ

วันพฤหัสบดีที่ 23 ตุลาคม 2557 เวลา 13.30-17.00 น. ณ โรงแรมดุสิตธานี พัทยา จ ชลบุรี.

Case Summary Case1

ผู้นำเสนอ : นายแพทย์ณัฐพล พงษ์พิทักษ์พันธุ์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ที่ปรึกษา : อาจารย์แพทย์หญิงศศิณัฐ รุ่งนเวช

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ธนา ขจรเจริญพร

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ผู้เชี่ยวชาญด้านจุลชีววิทยา : อาจารย์สุรภี เทียนกริม

คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล

A 72-years old Thai man with erythematous plaque at chest wall and cheek, and lymphadenopathy for 15 months

สรุปประวัติและตรวจร่างกายที่สำคัญ

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 72 ปี ภูมิลำเนา จังหวัดน่าน อาชีพ ค้าขาย Underlying disease : well-control Type 2 DM, essential HT, dyslipidemia, old ischemic stroke ก่อนหน้า 2 ปีนี้ไม่เคยเจ็บป่วยจนต้องนอนโรงพยาบาลมาก่อน มาโรงพยาบาลด้วยปัญหาคลำได้ก้อนใต้คางด้านขวา 15 เดือน ทำ FNA lymph node : caseous granuloma, AFB negative, CXR normal รักษาด้วย IRZE กินยาสม่ำเสมอ ในช่วงที่กินยาอยู่ เริ่มมีผื่นเป็นปื้นแดงขึ้นที่กลางหน้าอก ผื่นค่อยๆ หนาขึ้น กลายเป็นตุ่มมีสะเก็ด กระจายจากหน้าอกไปที่แก้มด้านขวา ก้อนที่คางขนาดและจำนวนเพิ่มขึ้น หลังหยุดยาลดโรคเริ่มมีไข้ต่ำๆ บางวัน คลำได้ก้อนที่รักแร้เพิ่มขึ้นและแตกเป็นหนอง อาการอื่นๆปกติ ปฏิเสธประวัติการใช้ยาต้ม ยาหม้อ สมุนไพร ยาลูกกลอนใดๆ ตรวจร่างกายแรกพบ T 37 c, localized erythematous plaque with multiple pustules and crusts on top at anterior chest wall and right cheek, cervical lymph nodes 1.5 cm, 2 cm and 1 cm in diameter at right submandibular area (as picture 1), right axillary lymph node 3 cm in diameter with fluctuation with 5 mm opening wound on top and minimal pus per os, no redness or warmth ตรวจร่างกายในระบบอื่นๆอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผลการตรวจวินิจฉัยที่สำคัญ

CBC Hb 9 g/dl, Hct 29%, MCV 94 fl, RDW 15.9, Platelet 390,000 /mm³

WBC 16,800 cells/mm³ (Neu 72.5%, Lymp 10.6%, Mono 4%, Eo 11.3%, Baso 1.6%)

Anti-HIV Non-reactive

CT whole abdomen - Multiple enlarged nodes at peripancreatic, portocaval, retrocaval, paraaortic, aortocaval, bilateral common iliac, left internal, bilateral external iliac and right inguinal regions, the largest node is at peripancreatic region measured about 1.8x2.7 cm

Tissue culture from Rt neck *Penicillium marneffei*



การประชุมอภิปรายผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ครั้งที่ 4/2557

Interhospital Case Conference on Infectious Diseases (ICCID)

จัดโดยสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

เพื่อหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ

วันพฤหัสบดีที่ 23 ตุลาคม 2557 เวลา 13.30-17.00 น. ณ โรงแรมดุสิตธานี พัทยา จ ชลบุรี.

Tissue pathology	<ul style="list-style-type: none">- Vague granuloma in dermis that composed of plasma cells, lymphocytes and histiocytes (H&E, 400x)- Intracellular round-to-oval yeasts, about 2-4 micron in size (GMS, 1000x)- Extracellular yeasts having round- and capsule-shaped with central septum, characteristics of penicilliosis (GMS, 1000x)			
Tissue for AFB	Negative			
Tissue for PCR for MTB complex	Negative			
Tissue culture for mycobacteria	<i>Mycobacterium abscessus</i> ; sensitivity to Amikacin, resistance to Cefoxitin, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Doxycycline, Imipenem, Sulfamethoxazole-trimetroprim			
Evaluation of T-cell function :	Quantity	CD4 count	903 cells/mm ³	(430-1104)
		%CD4	37.83	(26.2-47.8)
		CD3 count	1,661 cells/mm ³	(820-2040)
		%CD3	69.59	(51.2-78.0)
		CD8 count	627 cells/mm ³	(310-970)
		%CD8	26.28	(19.0-41.0)
	Quality	Lymphocyte mitogen proliferation		Not done
		Delayed type hypersensitivity skin test		
		PPD	10 mm (positive)	
		TT	Negative	
Evaluation of phagocytosis function :	Quantity	Absolute neutrophil count	12,180 cells/mm ³	
	Quality	Dihydrorhodamine (DHR) test	Not done	
		Anti-IFN gamma autoAb	Positive	

Final diagnosis Anti-interferon gamma autoantibody with disseminated penicilliosis and *mycobacterium abscessus*

Management and progression



การประชุมอภิปรายผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ครั้งที่ 4/2557

Interhospital Case Conference on Infectious Diseases (ICCID)

จัดโดยสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

เพื่อหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ

วันพฤหัสบดีที่ 23 ตุลาคม 2557 เวลา 13.30-17.00 น. ณ โรงแรมดุสิตธานี พัทยา จ ชลบุรี.

- Liposomal amphotericin-B 5 MKD x 14 days, then Itraconazole (liquid form) 200 mg oral tid x 2 days, then Itraconazole (liquid form) 200 mg oral bid
- Change Simvastatin to Rosuvastatin
- ผื่นบริเวณแก้มด้านขวาและหน้าอกยุบลง ไม่มีสะเก็ดแผลอีก ต่อมาน้ำเหลืองที่รักแร้หายไ้ และต่อมน้ำเหลืองที่คอเล็กลงชัดเจน ไม่มีไข้ต่ำๆอีก ผู้ป่วยกินยาต่อเนื่องสม่ำเสมอ ไม่ได้กินยาอื่นใดเพิ่มเติม
- ต่อมาผู้ป่วยไข้ ไอ หอบเหนื่อย และไป admit รพ.แพร่ด้วย severe pneumonia ได้ Ceftriaxone 2 gm/day+ Levofloxacin 750 mg/day X 10 days อาการหอบเหนื่อยทุเลาลง แต่ยังคงมีอาการไอและไข้ต่ำๆอยู่
- ผู้ป่วยจึงกลับมาพบแพทย์ที่ รพ.ธรรมศาสตร์ฯ อีกครั้ง ติดตามผลตรวจ tissue culture for mycobacteria พบเป็น *Mycobacterium abscessus* ส่ง CT Chest & abdomen พบว่า decrease size of multiple intraabdominal lymph nodes, new consolidation at left lower lung และทำ bronchoscope (20 วันหลังเริ่มรักษา NTM) ส่งตรวจ BAL fluid และ tissue gram's stain, AFB, MAF stain, GMS, culture ไม่พบ microorganism ใดๆ
- Start การรักษาด้วย Amikacin 15 MKD + Imipenem 500 mg IV q 6 hrs x 28 days, then Amikacin 15 MKD 3 times/wk, Clarithromycin (250) 2x2 pc, Ciprofloxacin (250) 2x2 pc และ continue itraconazole 400 mg/day for 10 weeks completely, then 200 mg OD
- หลังผู้ป่วยได้ Amikin + Imipenem จนครบ 28 วัน ผื่นบริเวณแก้มขวาและหน้าอกยุบราบเกือบทั้งหมด คลำต่อมน้ำเหลืองที่คอไม่ได้ ไม่มีไข้ ไม่มีไอและหอบเหนื่อยใดๆ
- ขณะนี้ผู้ป่วยยังอยู่ระหว่างติดตามการรักษาต่อเนื่อง ซึ่งทีมผู้รักษาวางแผนว่า หากมีการ reinfection จะต้อง readmit มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ครั้งต่อปี จะพิจารณาให้ยา Rituximab หรือ Cyclophosphamide สำหรับลดปริมาณ anti-IFN gamma autoAb เพื่อหวังให้ผู้ผู้ป่วยมี phagocytosis function ดีขึ้น ลดโอกาสการติดเชื้อซ้ำและโอกาสการกลับนอนโรงพยาบาลซ้ำในอนาคต

Clinical points Should think of immunodeficiency diseases if they are disseminated infection or from unusual organisms



การประชุมอภิปรายผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ครั้งที่ 4/2557

Interhospital Case Conference on Infectious Diseases (ICCID)

จัดโดยสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

เพื่อหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ

วันพฤหัสบดีที่ 23 ตุลาคม 2557 เวลา 13.30-17.00 น. ณ โรงแรมดุสิตธานี พัทยา จ ชลบุรี.

จุลชีววิทยา : *Mycobacterium abscessus*

- *M. abscessus* เป็นเชื้อในกลุ่ม rapid growing mycobacteria ซึ่งจะโตเร็วทำให้เมื่อเพาะเชื้อจะสามารถเห็นโคโลนีเชื้อได้ภายใน 1 สัปดาห์
- *M. abscessus* พบได้ตามแหล่งน้ำต่างๆ เช่น น้ำฝน สระว่ายน้ำ น้ำประปา แม้กระทั่งน้ำดื่ม (Thomson R, BMC Infectious Diseases 2013; 13: 241-7.)
- การดื้อยาของ *M. abscessus* เกิดจาก natural (intrinsic) และ acquired resistance (Nessar R, J Antimicrob Chemother 2012: 2-9)
- **Natural resistance** เกิดจาก
 - : cell wall ที่หนากว่าแบคทีเรียอื่นๆ ซึ่งประกอบด้วยชั้น mycolates (waxy) ทำให้ยาผ่านไม่ได้หรือผ่านได้น้อย (chemical, hydrophobic barrier)
 - : การสร้าง enzyme เช่น
 - aminoglycoside acetyltransferase และ aminoglycoside phosphotransferase ทำให้ดื้อต่อยา aminoglycosides
 - rifampicin ADP-ribosyltransferase ทำให้ดื้อต่อยา rifampicin
 - 23S RNA methyltransferase ทำให้ดื้อต่อยา macrolides
 - : efflux pump โดยอาศัยโปรตีน ABC transporters และ MmpL family ทำให้ดื้อต่อยาหลายกลุ่ม
 - : genetic polymorphism of target genes เช่น
 - การดื้อยาต่อ ethambutol (MIC > 64 µg/mL),
 - การดื้อต่อยากลุ่ม fluoroquinolones (MIC > 8 µg/mL)
- **Acquired resistance** เช่น
 - : การดื้อยา aminoglycosides เกิดจาก mutation ที่ gene *rrs* ซึ่งมีผลต่อ 16S RNA ทำให้ดื้อยา kanamycin, amikacin, gentamicin และ tobramycin (MIC > 1000 µg/mL)
 - : การดื้อยา macrolides เกิดจาก mutation ที่ gene *rrl* ทำให้มีผลต่อ 23S RNA ซึ่งเป็น target ร่วมของยาในกลุ่ม macrolides, lincosamides และ streptogramins ทำให้ดื้อต่อยากลุ่ม macrolides, lincosamides และ streptogramins แบบ cross resistance ได้ นอกจากนี้ยังพบว่าการดื้อยาแบบเหนี่ยวนำ (inducible macrolide resistance) คือสายพันธุ์ที่ไว เมื่อใช้ยาไปแล้วระยะหนึ่ง (3-7 วัน) อาจเหนี่ยวนำให้ดื้อยาได้ โดยพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *M. abscessus* (sensu stricto) หลังจากได้รับการรักษาด้วยยา clarithromycin มีการดื้อยาระหว่างการรักษาได้มากกว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยา azithromycin แต่ไม่พบการเหนี่ยวนำให้ดื้อ



การประชุมอภิปรายผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ครั้งที่ 4/2557

Interhospital Case Conference on Infectious Diseases (ICCID)

จัดโดยสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

เพื่อหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ

วันพฤหัสบดีที่ 23 ตุลาคม 2557 เวลา 13.30-17.00 น. ณ โรงแรมดุสิตธานี พัทยา จ ชลบุรี.

ยาในเชื้อ *M. massiliense* (Chol G, Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 917-25.)

: การดื้อยา fluoroquinolones เกิดจาก mutation ที่ gene *gyrA*

- ผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพต่อ *M. abscessus* complex จากการศึกษานี้ 3 ช่วงเวลา คือ

: การศึกษาที่ 1 เป็นการศึกษาเชื้อ *M. abscessus* 167 isolates จาก multicenter ในไต้หวัน (SMART program)

ปี ค.ศ. 2002-2003 (Huang TS, J Formos Med Assoc 2008;107:281-7.) พบว่า ไวต่อ clarithromycin, ciprofloxacin และ imipenem เป็นร้อยละ 52.7, 35.7 และ 28.9 ตามลำดับ

: การศึกษาที่ 2 เป็นการศึกษาเชื้อ *M. abscessus* 74 isolates จากเกาหลีใต้ ปี ค.ศ. 2005-2006 (Park S, J Korean Med Sci 2008;23:49-52.) พบว่า ไวมากต่อ amikacin, cefoxitin และ clarithromycin เป็นร้อยละ 99, 99 และ 91 ตามลำดับ และไวปานกลางต่อ imipenem, ciprofloxacin และ moxifloxacin เป็นร้อยละ 55, 57 และ 73 ตามลำดับ

: การศึกษาที่ 3 เป็นการศึกษา clinical outcome จากการติดเชื้อ *M. abscessus* 40 isolates ในไต้หวัน ปี ค.ศ. 2006-2008

(Huang Y, J Microbiol Immunol Infect 2010; 43: 401-6.) พบผลการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ ดังนี้

Antimicrobial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			% Susceptibility
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
Amikacin	0.125-64	4	16	95.0
Cefoxitin	16-256	32	32	32.5
Ciprofloxacin	0.064-64	4	16	10.0
Clarithromycin	0.032-8	0.25	2	92.5
Doxycycline	0.125-256	32	128	7.5
Imipenem	1-256	16	128	12.5
Moxifloxacin	0.064-32	8	32	22.5
Sulfamethoxazole	16-256	256	256	7.5
Tigecycline	0.064-2	0.5	2	100

- ปัจจุบัน *M. abscessus* complex ประกอบด้วย 3 species คือ *M. abscessus* (sensu stricto), *M. massiliense* และ *M. bolletii* ซึ่งไม่สามารถใช้การวินิจฉัยแยกเชื้อด้วย phenotypic analysis ต้องใช้ genotypic analysis โดยการใช้ multiple sequencing analysis ที่มี target gene *rpoB*, *hsh65*, *gnd*, *glpK*, *secA* และ *soda* (Choi G, J Clin Microbiol 2011; 49: 1107-9.)



การประชุมอภิปรายผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ครั้งที่ 4/2557

Interhospital Case Conference on Infectious Diseases (ICCID)

จัดโดยสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

เพื่อหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ

วันพฤหัสบดีที่ 23 ตุลาคม 2557 เวลา 13.30-17.00 น. ณ โรงแรมดุสิตธานี พัทยา จ ชลบุรี.

- *M. abscessus* complex เป็นเชื้อที่ดื้อยามากที่สุดใน mycobacteria ในรายที่ให้ผล AFB positive แต่ไม่ได้ทำการเพาะเชื้อแล้วการรักษาไม่ได้ผล ควรคิดถึงเชื้อนี้ด้วย
- *M. abscessus* complex มีผลการทดสอบความไวแตกต่างกัน ซึ่งอาจใช้ช่วยในการวินิจฉัยแยกเชื้อได้ ดังนี้
 - : *M. abscessus* (sensu stricto) ดื้อต่อยา doxycycline อาจไว (C28 polymorphism) หรือดื้อ (T28 polymorphism) ต่อยา clarithromycin
 - : *M. massiliense* ไวต่อยา doxycycline และไวต่อยา clarithromycin
 - : *M. bolletii* (ยังพบน้อยมากที่ก่อโรคในคน) ดื้อต่อยา doxycycline และดื้อต่อยา clarithromycin