การประชุมอภิปรายผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ครั้งที่ 2/2560

จัดโดย สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

หลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ

วันพฤหัสบดีที่ 4 พฤษภาคม 2560 เวลา 13.00-16.00 น.

ณ ห้องสัมมนา 4-6 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ซ.ศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่ แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ

Case 1: คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

"A 57-year-old man post kidney transplant presented with progressive memory loss and drooling"

ผู้นำเสนอ แพทย์หญิงสุเบญจา พิณสาย สถาบัน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ที่ปรึกษา อาจารย์นายแพทย์สิรวัฒน์ ศรีฉัตราภิมุข สถาบัน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

Patient profile: ชายไทยคู่ 57 ปี อาชีพ ข้าราชการบำนาญ ภูมิลำเนา และที่อยู่ปัจจุบัน จังหวัดสิงห์บุรี
รับไว้รักษาตัวในโรงพยาบาล เมื่อ 16 กุมภาพันธ์ 2560
ประวัติได้จาก เวชระเบียน, ผู้ป่วย และบุตร เชื่อถือได้มาก

Chief complaint: น้ำไหลออกจากมุมปากซ้าย 6 วันก่อนมาโรงพยาบาล

Present illness:

26 ปี ก่อนมา รพ. ได้รับการวินิจฉัยเป็น End stage renal disease ไม่ทราบสาเหตุของภาวะไตวาย ผู้ป่วยทำ continuous ambulatory peritoneal dialysis เป็นเวลา 1 ปี

25 ปี ก่อนมา รพ. ได้รับการผ่าตัดทำ living-related kidney transplantation จากไตของพี่สาว ที่โรงพยาบาลรามาธิบดี หลังได้รับการปลูกถ่ายไต 14 ปี มีปัญหา graft loss หลังจากนั้นผู้ป่วยทำ hemodialysis 3 ครั้ง/สัปดาห์ ผ่านทาง left arteriovenous bridge graft

3 ปี ก่อนมา รพ. ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดทำ deceased-donor kidney transplantation ที่โรงพยาบาลรามาธิบดี

Donor ชาย 61 ปี เสียชีวิตจากอุบัติเหตุจราจร, severe head injury

Serology: Donor CMV IgG positive, Recipient CMV IgG positive
HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV: negative both donor and recipient
VDRL: nonreactive both donor and recipient

Immunologic risk: HLA mismatch 4/6, PRA 89%, B- and T-cell crossmatch negative

Induction: Anti-thymocyte globulin Maintenance: Tacrolimus, Mycophenolate mofetil, Prednisolone

หลังผ่าตัดมีปัญหา delayed graft function ก่อนออกจากโรงพยาบาล ค่า serum creatinine 1.65 mg/dL ปัสสาวะออกดี หลังจากนั้นมาตรวจรับการรักษาต่อเนื่อง อาการปกติ แพทย์ผู้ดูแลลดยากดภูมิคุ้มกันลงได้ตามลำดับ

1 เดือน ก่อนมา รพ. ญาติสังเกตว่าผู้ป่วยมีอาการหลงลืมมากขึ้น เช่น ลืมเปิดน้ำทิ้งไว้ พูดคุยรู้เรื่อง ยังจำชื่อญาติได้ จำเรื่องในอดีตได้ ทำกิจวัตรประจำวัน เช่น ลุกจากที่นอน, รับประทานอาหาร, อาบน้ำ,

	สวมเสื้อผ้า, กลั้นอุจจาระ ปัสสาวะได้, ทำงานบ้าน, ประกอบอาหาร, ไปซื้อของนอกบ้านได้ ไม่มีไข้ ไม่มีแขนขาอ่อนแรง ไม่มีชา ไม่ปวดศีรษะ ไม่มีชักเกร็ง การมองเห็นปกติ ไม่มีเดินเซ ไม่มีคลื่นไส้อาเจียน
2 สัปดาห์ ก่อนมารพ.	เริ่มมีอาการหลงลืมมากขึ้น ทำกับข้าวแล้วปล่อยให้ไหม้ 3 ครั้ง, ลืมปิดน้ำปิดไฟบ่อยมากขึ้น ยังสามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ ญาติให้ประวัติไข้ต่ำๆ ที่บ้านเป็นบางวัน แต่ไม่ได้วัดไข้
6 วัน ก่อนมา รพ.	ระหว่างนั่งรับประทานอาหาร ญาติสังเกตว่ามีน้ำไหลออกจากมุมปากซ้าย ไม่เห็นหน้าเบี้ยว ชัดเจน พูดชัดดี ไม่มีสำลักอาหาร กลืนได้ปกติ ทำกิจวัตรประจำวันได้ การมองเห็นปกติ ไม่มีแขนขาอ่อนแรง แต่สังเกตว่าผู้ป่วยมีอาการหลงลืมมากขึ้น จำชื่อลูกหลานผิดบางครั้ง จึงพามาโรงพยาบาลรามาธิบดี

Past history: - Permanent atrial fibrillation วินิจฉัยเมื่อปี 2552 ตรวจพบหัวใจเต้นผิดจังหวะระหว่าง hemodialysis
- ปฏิเสธประวัติใช้ยาสมุนไพร ยาลูกกลอน อาหารเสริม, สารเสพติด, ปฏิเสธประวัติแพ้ยา
- ปฏิเสธประวัติดื่มสุรา, สูบบุหรี่
- สัตว์เลี้ยงที่บ้าน แมว 1 ตัว เลี้ยงในบ้าน นอนห้องเดียวกับผู้ป่วย, สุนัข 1 ตัว เลี้ยงนอกบ้าน

Current medication: Tacrolimus (1) 1 × 2, Tacrolimus (0.5) 1 × 1 AM, Mycophenolate mofetil (250) 3 × 2, Prednisolone (5) 1 × 1, Co-trimoxazole (80/400) 1 × 1, Amlodipine (5) 1 × 1

Physical examination

Vital signs:	T 37°C, PR 74/min, RR 20/min, BP 172/82 mmHg, SpO_2 (room air) 99%
GA:	A Thai male, alert, not pale, no jaundice
HEENT:	multiple dental caries, no oral thrush, no oral hairy leukoplakia, thyroid gland-not enlarged
LN:	cervical, axillary and groin LN not palpable
RS:	trachea in midline, normal breath sounds, no adventitious sounds
CVS:	totally irregular pulses, no heaving, no thrill, normal s1 s2, no murmur
Abdomen:	normoactive bowel sound, soft, not tender, no guarding, no rebound tenderness, Liver and spleen-not palpable, liver span 10 cm
Extremities:	no pitting edema
Skin:	no abnormal skin lesions

Neurological examination

Mental status: alert, follow verbal command, oriented to time, place, and person

Language: normal naming, fluency, comprehension, and repetition

Speech: spastic dysarthria

Cranial nerves: II: Normal fundi

Pupil: 2.5 mm in diameter, react to light both eyes

Visual fields: normal by confrontation test

III, IV, XI: Full EOM, mild ptosis on left side, no enhanced ptosis

V: Normal facial sensation, normal tone muscle of mastication

VII: Left facial palsy (UMN type)

VIII: cannot be evaluated

IX, X: symmetrical gag reflex, uvula in midline

XI: no weakness of sternocleidomastoid muscle

XII: tongue in midline, no tongue atrophy

Motor: normal muscle tone

Left pronator drift+

motor power

	Right	Left
Shoulder	5	4
Elbow	5/5	4+/4
Wrist	5/5	4+/4
Handgrip	5	4+
Hip	5/5	4/4+
Knee	5/5	4/4+
Ankle	5/5	5/5

Sensory: normal pinprick, vibration, and proprioceptive sensation

Deep tendon reflexes: 3+ all, no ankle clonus

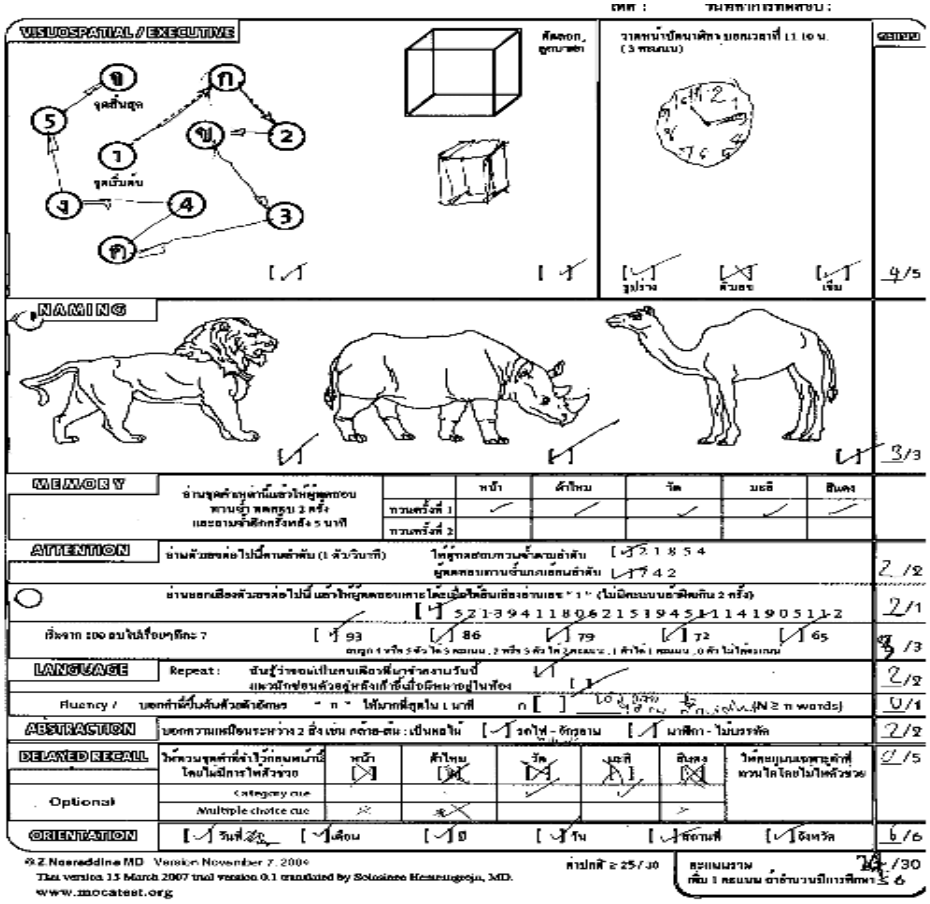
Babinski's sign: dorsiflex response both sides

Cerebellar sign: normal finger-to-nose test, normal heel-to-shin test, no dysdiadochokinesia, normal gait, no truncal ataxia

Frontal lobe sign: positive left palmar grasping reflex, positive glabellar reflex

Stiffness of neck: Negative

Mini–Mental State Examination: 24/30



Investigations

1. CBC: Hb 13.1 g/dL, Hct 44.3%, WBC 8,110 cells/mm^3 (N 77%, L 12%, M 9%, Eo 2%), platelet count 285,000 cells/mm^3, MCV 71.9 fL, RDW 15.5%
2. Blood glucose 134 mg/dL

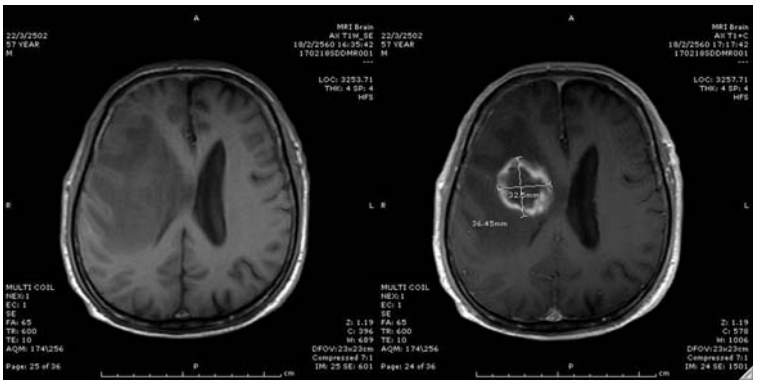
3. BUN 24 mg/dL, Cr 1.60 mg/dL, Na 140 mmol/L, K 3.59 mmol/L, Cl 102 mmol/L, HCO_3 25.0 mmol/L, Ca 9.0 mg/dL, phosphate 2.8 mg/dL, Mg 2.04 mg/dL
4. LFT: AST 24 U/L, ALT 14 U/L, TB 0.9 mg/dL, DB 0.3 mg/dL, ALP 74 U/L GGT 31 U/L, albumin 37.7 g/L, globulin 31.2 g/L
5. Chest X-ray: as in Figure

SUMMARY

ผล investigation ที่สำคัญ

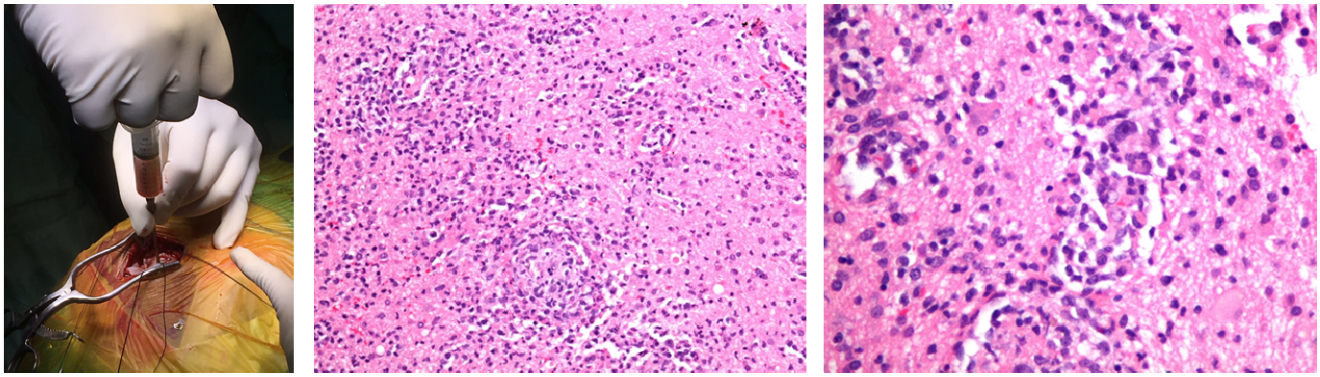
รูปที่ 1. Computed tomography of the brain without contrast

A 2.9 cm hypodense mass-like lesion with hyperdense rim at the right frontal lobe with extensive perilesional vasogenic edema causing 6 mm midline shift and subfalcine herniation to the left



รูปที่ 2. MRI brain without contrast (Left), MRI brain with contrast (Right)

An irregular rim enhancing hypointense T1/ heterogeneous hypo-hyperintenseT2 mass with peripheral restricted diffusion, internal haemorrhage, perilesional vasogenic edema



รูปที่ 3. Brain biopsy with pathological examination

Gross examination: The specimen consists of multiple pieces of irregularly shaped soft grey-white tissue measuring 1.2 × 1 × 0.2 cm in total.

There is diffuse infiltration by atypical lymphoid cells. EBV *in situ* hybridization is focally positive in atypical lymphoid cells, compatible with monomorphic post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)
Lactate dehydrogenase 254 U/L
Epstein-Barr virus viral load <210 copies/mL
FK 506 level 3.5 ng/mL

Brain tissue culture: no growth for aerobic& anaerobic bacteria, no growth for mycobacteria and fungus

- **Clinical diagnosis**
  1. EBV-associated monomorphic post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)
  2. ESRD S/P DDKT
  3. Permanent atrial fibrillation

- **Management:** ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร IV high dose methotrexate 3 g ครั้งที่ 1 เมื่อ 25 กุมภาพันธ์ 2560, ครั้งที่ 2 เมื่อ 3 กุมภาพันธ์ 2560, ครั้งที่ 3 เมื่อ 23 เมษายน 2560 และได้รับการปรับยากดภูมิคุ้มกันโดยเปลี่ยน tacrolimus เป็น everolimus และหยุด mycophenolate mofetil

- **Progression:** มาตรวจติดตามหลังได้รับยาเคมีบำบัด สบายดี อาการหลงลืมดีขึ้น ทำกิจวัตรประจำวันได้ ได้รับการตรวจประเมิน MMSE 26/30 คะแนน และได้รับการตรวจ computed tomography of the brain พบขนาดก้อนเล็กลงจาก 3.6 × 3.3 × 3.1 เซนติเมตร เป็น 3.1 × 2.5 × 1.8 เซนติเมตร และวางแผนการรักษาโดยยาเคมีบำบัดต่อในครั้งที่ 4 ร่วมกับการให้ยา rituximab 500 มิลลิกรัม/ครั้ง

Microbiology: EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)

Epstein-Barr virus (EBV) or human herpesvirus 4

- Family Herpesviridae, gamma herpes virus
- Host: only human
- Epidemiology: EBV-seropositive > 90% of children ≤ 5 years old
  EBV genome found in > 90% of B lymphocytes
  Transmission: expose to EBV-infected body fluids e.g., saliva
  blood products
  transplantation

EBV- PTLD

- Pathogenesis:
  EBV can transform and immortalize B lymphocytes
  combined with secondary genetics or epigenetic → uncontrolled proliferation
  EBV viral proteins (coordinate of viral and cellular miRNA) → immunomodulation
- Incubation period: 1-10 years, highest rate in 1st year after solid organ transplant
- Clinical presentation: frequently involved central nervous system
- Risk: highest; small intestine transplant, moderate; pancreas, heart, lung and liver, low; kidney
  Recipient: EBV-negative, donor: EBV-positive
  degree and duration of immunosuppression
- Laboratory diagnosis

Gold standard: histopathology

1. Direct examination: biopsy
    1.1 Hematoxylin and eosin (H&E) stain: for histological morphology
    1.2 Immunochemistry stain: for malignant cells
    1.3 Fluorescence *in situ* hybridization (FISH)
2. Flow cytometry: for variable population of B lymphocytes
3. Molecular techniques: for EBV nucleic acid detection , viral load
4. EBV serology: unreliable for diagnosis PTLD

Case 2: คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

"A 57-year-old woman presented with progressive back pain at mid thoracic region for 3 months"

ผู้นำเสนอ แพทย์หญิงวลัยพร วังจินดา สถาบัน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
ที่ปรึกษา อาจารย์นายแพทย์อนุภพ จิตต์เมือง สถาบัน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ผู้ป่วยหญิง อายุ 57 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดปัตตานี อาชีพพยาบาล
รับการรักษาในโรงพยาบาลศิริราชเมื่อ วันที่ 22 มกราคม 2560
ประวัติได้จากผู้ป่วย และเวชระเบียน: เชื่อถือได้

Chief complaint ปวดหลัง 3 เดือน

Present illness

3 เดือนก่อน รู้สึกปวดหลังบริเวณตรงกลางที่ตำแหน่งกลางหลัง ปวดตื้อๆ เป็นๆ หายๆ และค่อยๆ ปวดมากขึ้นเรื่อยๆ จะปวดมากขึ้นเวลาขยับตัว ไม่มีปวดร้าวไปที่ใด ไม่มีปวดตอนกลางคืน ไม่มีแขนขาอ่อนแรง หรือรู้สึกชา ไม่มีประวัติอุบัติเหตุก่อนหน้านี้ ไม่มีไข้ ไม่มีไอเรื้อรัง ไม่ปวดที่ตำแหน่งอื่น ไปพบแพทย์แผนไทย สงสัยโรคปวดหลังจากการทำงาน ได้รับการรักษาด้วยการทำกายภาพบำบัด อาการไม่ดีขึ้น

2 เดือนก่อน อาการปวดหลังเป็นมากขึ้น ปวดตื้อๆตลอดเวลา ไม่มีแขนขาอ่อนแรง หรือรู้สึกชาไม่มีไข้ ไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลใกล้บ้านไม่ทราบการวินิจฉัย ได้รับการรักษาด้วยการฉีดยาแก้ปวด และได้ยาแก้ปวดมารับประทาน แต่อาการปวดไม่ดีขึ้น

6 สัปดาห์ก่อน ปวดหลังรุนแรงมากขึ้นจนไปทำงานไม่ไหว ปวดตื้อๆ ร่วมกับมีปวดร้าวมาที่ชายโครงด้านขวามีปวดตอนกลางคืนร่วมด้วย รู้สึกขาขวามีอาการเกร็งเวลาเดิน แต่ไม่มีอ่อนแรงหรือชาที่ใด รับประทานอาหารได้น้อยลง น้ำหนักลดลง 8 กิโลกรัม ในช่วง 3 เดือน ปัสสาวะ และอุจจาระปกติ ไม่มีไข้ ไม่มีไอเรื้อรัง ไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลประจำจังหวัด ได้รับการตรวจเบื้องต้นและส่งตัวมารักษาต่อที่โรงพยาบาลศิริราช

Past history

- ไม่มีโรคประจำตัว ตรวจร่างกายเป็นประจำทุกปี ไม่พบความผิดปกติ

Personal history

- ไม่มีประวัติอุบัติเหตุก่อนหน้านี้
- ไม่ได้เลี้ยงสัตว์หรือสัมผัสสัตว์
- ไม่ดื่มสุรา ไม่สูบบุหรี่ ไม่ใช้สารเสพติด

Family history

- แต่งงานแล้ว มีบุตร 3 คน สามีและบุตรแข็งแรงดี

Medication history

- ปฏิเสธรับประทานยาใดๆ เป็นประจำ ปฏิเสธใช้ยาสมุนไพร
- ไม่เคยแพ้ยา

Physical examination

- **V/S:** BT 37°C, PR 85/min, BP 148/89 mmHg, RR 18/min
- **GA:** A middle-aged Thai woman, good consciousness, not pale, no jaundice, no edema
- **HEENT:** No oral thrush, no oral ulcer, no thyroid gland enlargement
- **CVS:** Regular rhythm, normal S1 S2, no murmur
- **Chest and respiratory system:** Chest- normal contour, no palpable breast mass, normal breath sounds, no adventitious sounds
- **Abdomen:** Normoactive bowel sound, not distended, soft, not tender, liver and spleen not palpable, liver span 8 cm, normal splenic dullness, no palpable mass
- **Skin:** No rash, no PPE
- **NS:** Oriented to time, place and person

  Cranial nerves: grossly intact

  Motor system:

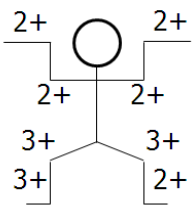
  - increased motor tone at right lower extremity
  - motor power grade V/V all extremities

  Sensory system: No impairment of pain, touch, vibratory and proprioceptive sensation

  DTR as figure, clonus negative

  Babinski's sign absent

  No stiffness of neck



- **Musculoskeletal system:**

  Spines: no deformity, tenderness at mid thoracic region

  Joints: no deformity, no swelling, no tenderness

- **Lymph nodes:** no superficial lymphadenopathy

Investigations

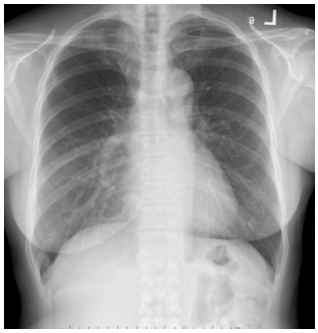
CBC: Hb 12.9 g/dL, Hct 38.9%, MCV 86 fL, WBC 10,340 /mm^3 (N 74.2% L 18.1% M 6.7% E 0.3% B 0.7%), Platelet 340,000 /mm^3

Blood chemistry: BUN 6.5 mg/dL, Cr 0.73 mg/dL, Na 132 mmol/L, K 4.1 mmol/L, Cl 92 mmol/L, HCO_3 28 mmol/L

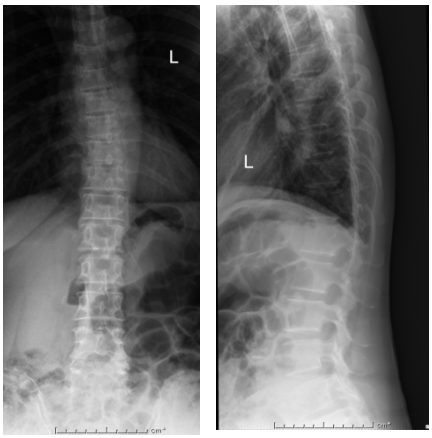
LFT: TB 0.17 mg/dL, DB <0.09 mg/dL, AST 19 U/L, ALT 37 U/L, ALP 95 U/L, Albumin 3.6 g/dL, Globulin 3.4 g/dL

Anti HIV: negative

CXR: as shown



Film T-L spine AP and lateral views: as shown



SUMMARY

Magnetic resonance imaging (MRI) of thoracolumbar (TL) spines

Figure 1. **a, b) MRI of TL spines showed bony destruction of T8-T9 vertebral bodies, pedicles, posterior element with spinal canal stenosis resulting in myelopathy at T8-T9 level (arrows), c) Enhancing lesion at right paravertebral soft tissue sized 4.0 × 4.5 × 5.3 cm with epidural extension compatible with spinal epidural abscess including enhancement of right adjacent costovertebral angle (arrowheads)**

<u>Pathologic findings of bone and soft tissue T8-T9</u>

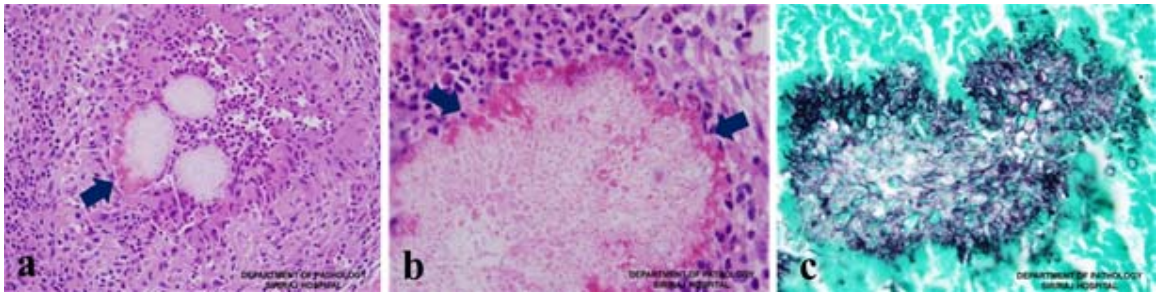


Figure 2. **a, b) Pathological sections of bone and soft tissues from T8-T9 spines showed granulomatous inflammation with radiating eosinophilic materials around fungal like fragments or Splendore-Hoeppli phenomenon (arrows), c) Gomori methenamine silver (GMS) staining demonstrated clumping of morphologically suggestive of fungal hyphae**

Pus cultures of soft tissues from T8-T9 spines

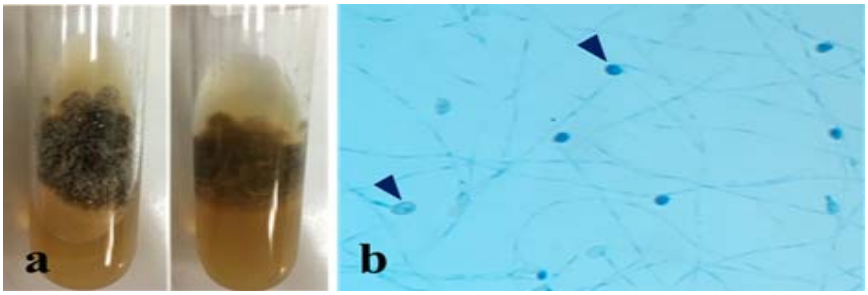


Figure 3. a) Surgical tissues identified colonies of dematiaceous mold on fungal culture, b) Lactophenol cotton blue (LCB) preparation of the isolate demonstrated single cell conidia (arrowheads) on elongated conidiophores. Finally, the isolate was *Lomentospora prolificans* (formerly *Scedosporium prolificans*) by molecular identification

Clinical Diagnosis

Vertebral osteomyelitis of T8-T9 thoracic spines with spinal epidural abscess

Microbiological diagnosis

Lomentospora prolificans vertebral osteomyelitis of T8-T9 thoracic spines with spinal epidural abscess.

Management

- Surgical debridement
  - Operative findings:
    - Necrotic mass was found at epidural space of T8-T9 spine with compressed the spinal cord
    - Pus 3 mL in necrotic area
- Medical treatment:
  - Voriconazole (200) 2 tab po bid ac loading dose for 1 day, then 1 tab po bid ac
  - Terbinafine (250) 1 tab po bid pc

Progress

- หลังผ่าตัดอาการปวดลดลง pain score 2-3, motor power grade V เท่าเดิม
- หลังได้ยา terbinafine มีอาการคลื่นไส้อาเจียนมาก จึงพิจารณาหยุดยาหลังรับประทานได้ประมาณ 2 สัปดาห์
- Follow-up MRI of TL spines (หลังรักษา 4 เดือน):
  - Residual circumferential inflammatory soft tissues at T7 to T9 vertebral bodies level without definite abscess formation

Microbiology: *Lomentospora prolificans* (formerly *Scedosporium prolificans*)

- Class *Sordariomycetes*, family *Microascaceae*
- Filamentous fungus: hyaline long septate hyphae, opportunistic pathogen from soil
- **Risk group**: malignancy (most of haematological malignancy), cystic fibrosis, solid organ transplantation
- **Risk factors**: neutropenia
- **Diseases**: mycoses, superficial to deep infections
  disseminate through blood circulation to give conidia in body fluids and tissue
  high rate of positive blood culture, high mortality
- **Clinical presentations**: disseminated infection (most common)
  pulmonary infection (2nd common),
  : difficult to differentiate infection from colonization of positive culture
  others: osteomyelitis, arthritis, ocular infection
- **Microbiological laboratory diagnosis**

1. Direct examination

1.1 KOH preparation: hyaline long septate hyphae

1.2 Lactophenol cotton blue preparation: hyaline long septate hyphae

1.3 Gomori methenamine silver: septate hyphae

1.4 Molecular techniques: PCR and sequencing analysis

2. Culture

Media: sabouraud dextrose agar, potato dextrose agar

no growth on media containing cycloheximde

Incubation conditions: 25-30 ºC (can growth at 45 ºC)

Colony morphology: rapid growing, flat, spreading, olive-grey to black with downy surface texture

Conidiophores: flask-shaped, single or in clusters along the vegetative hyphae

Conidia: ovoid to pyriform (3-7 x 2-5 µm), smooth thick walls

Identification: colony, conidiophores and conidia morphology or molecular technique

- Susceptibility tests:

Intrinsic resistance: amphotericin B, voriconazole, posaconazole, itraconazole

Combination synergy: voriconazole and terbinafine (86 %)

itraconazole and terbinafine (60 %)

Case 3: คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

"A 56-year-old woman presented with dyspnea for 2 months"

ผู้นำเสนอ แพทย์หญิงสุจี ปัญญา สถาบัน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์นายแพทย์ภิรุญ มุตสิกพันธุ์ สถาบัน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ประวัติจากบุตร เชื่อได้ 80%
ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 56 ปี ภูมิลำเนา จังหวัดนครพนม
อาชีพ แม่บ้าน

Chief complaint: หายใจลำบากมา 2 เดือน

Present illness:

10 ปีก่อน ผื่นนูนเรื้อรังตามแขนขา หลังจากนั้นลามทั่วตัว และที่ใบหน้า ไม่คัน ไม่เจ็บ มีแผลเรื้อรังที่ปลายมือปลายเท้า เป็นๆ หายๆ ไม่เจ็บ บุตรสาวสังเกตว่า เป็นเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ไปพบแพทย์บอกว่าเป็นเชื้อรา, ผิวหนังอักเสบ ได้ยามารับประทานเป็นยาปฏิชีวนะ หรือยาลดผิวหนังอักเสบ หรือยาทาเป็นช่วงๆ แต่ก็ไม่ดีขึ้น ผู้ป่วยจึงไม่ได้สนใจรักษาเรื่องผื่นอีกในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา

1 ปีก่อน ญาติสังเกตว่าเสียงแหบเล็กน้อย ไม่มีกลืนลำบากกลืนติด กลืนเจ็บ หรือสำลัก ไม่มีไข้ ไม่มีเบื่ออาหารน้ำหนักลด ผื่นที่ตัวไม่ดีขึ้น แต่ไม่ได้รักษา

2 เดือนก่อน เสียงแหบมากขึ้น ไม่มีหายใจเสียงดัง เหนื่อยง่าย ทำงานหนักเช่นเดิมไม่ได้ เดินรอบๆบ้านจะเหนื่อยต้องนั่งหรือนอนพักจะดีขึ้น นอนราบได้ หน้า คอ และลำตัว ไม่บวม ไม่ไอ ไม่ไข้ ไม่ได้ไปรักษาที่ใด

2 วันก่อน มา มีไข้ต่ำๆ หายใจลำบาก มีสียงแหบมากขึ้น ไม่มีหายใจเสียงดัง ไอแห้งๆ เล็กน้อย จึงไปรพ. นครพนม สงสัยว่ามีทางเดินหายใจส่วนบนอุดกั้น แนะนำ tracheostomy ญาติปฏิเสธขอมาโรงพยาบาลศรีนครินทร์

Past illness:

เบาหวาน ความดันโลหิตสูง มา 12 ปี ควบคุมน้ำตาลได้ดี

ยาที่ใช้อยู่ปัจจุบัน:

Glipizide (5) 2 เม็ด วันละ 2 ครั้งก่อนอาหาร เช้าเย็น
Simvastatin (20) 1เม็ด ก่อนนอน
Enalapril (5) 1 เม็ด หลังอาหารเช้า วันละครั้ง

Amlodipine (5) 1 เม็ด หลังอาหารเช้า วันละครั้ง

ASA (81) 1 เม็ด หลังอาหารเช้า วันละครั้ง

ประวัติส่วนตัว:

ปฏิเสธประวัติ contact TB

ปฏิเสธแพ้ยาและอาหาร

ประวัติครอบครัว:

ปฏิเสธโรคมะเร็งในครอบครัว

ไม่มีคนในครอบครัวมีผื่น

Physical examination:

Vital signs: BT 38.3°C, PR 88/min full and regular, RR 18/min, BP 130/80 mmHg

General appearance: good consciousness, on emergency tracheostomy, not pale, no jaundice

HEENT: no thyroid nodule or enlargement

Lt ear lobule small nodule 0.5 cm not tender, firm consistency

Lymph nodes: no lymphadenopathy (cervical, axillary, epitrocheal, inguinal)

CVS: JVP 3 cm above sternal angle, PMI at 5th ICS at left MCL, no heaving or thrill, normal S1S2, no murmur

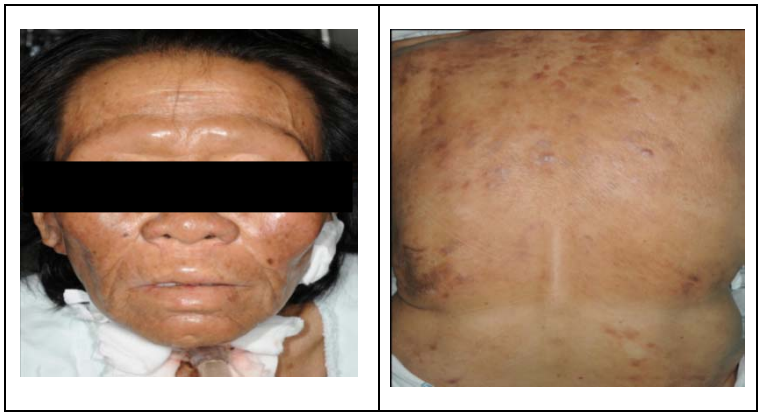
RS: on tracheostomy, normal chest contour, trachea in midline, normal chest expansion, no stridor, normal breath sounds

Abdomen: soft, not tender, liver and spleen can't be palpated, liver span 8 cm, no increase splenic dullness, shifting dullness negative, bimanual palpation negative

Nervous system: good orientation to time-place-person, Cranial nerve II-XII - normal all, normal muscle tone motor power grade V all extremities

sensory: impair pinprick sensation of extremity glove and stocking pattern (below knee and elbow)

reflex: 2 + all



Investigation:

CBC: Hb 9.2 g/dL, Hct 29 %, MCV 66 fL, WBC 8600 mm^3

(N 75.3%, L 14.5%, M 7.7%, Eo 1.7%),

platelet 401,000/mm^3

Blood chemistry: BUN/Cr 8.4/0.5 mg/dL, Na 138 mmol/L, K 3.6 mmol/L, Cl 98 mmol/L, HCO_3 32 mmol/L

LFT: cholesterol 162 mg/dL, TB/DB 0.3/0.2 mg/dL, AST/ALT 10/15 U/L, ALP 80 U/L, Albumin 3.7 g/dL, Globulin 3.7 g/dL

UA: pH 6.0, specific gravity 1.009, sugar -, protein -, WBC 0-1 /HP, RBC 0-1 /HP

Blood sugar 100 HbA1C 6.2%

SUMMARY

Investigation

Slit skin smear: Lt ear lobule: AFB positive 3+

Endoscope: Laryngeal stenosis, cannot identify TVC and FVC

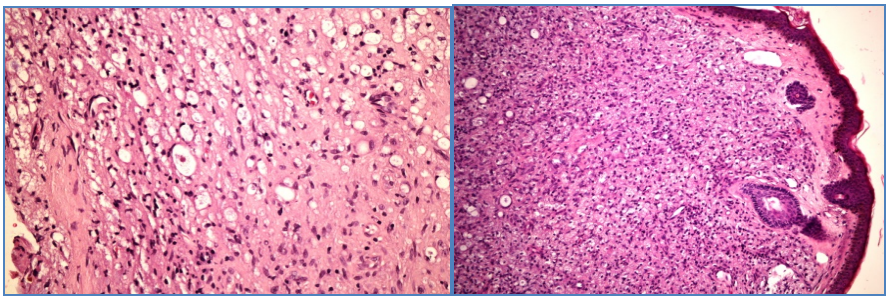
Lt ear lobular nodule biopsy:

PATHOLOGY DIAGNOSIS:

Skin and subcutaneous tissue, left ear pinna, excisional biopsy:

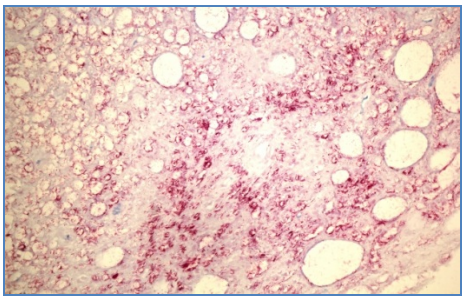
- Diffuse histiocytic infiltrate at dermis and subcutaneous tissue with abundance of foamy histiocytes.
- AFB stain shows numerous acid fast bacilli with “globi” appearing.
- The changes are suggestive of lepromatous leprosy

H&E staining: Sections of skin and subcutaneous tissue show grenz zone at superficial dermis with diffuse histiocytic infiltrate at dermis and subcutaneous tissue with abundance of foamy histiocytes



GMS & PAS **staining:** negative for fungus

AFB staining: shows abundant acid fast bacilli with scattered “globi” appearing.



- Sputum PCR negative for *M. tuberculosis*
- Sputum c2s for TB: No growth
- Tissue C/S for fungus: No growth
- Tissue C/S for TB: No growth
- Anti HIV; non-reactive

Clinical diagnosis: Lepromatous leprosy with upper airway obstruction

Microbiological diagnosis: *Mycobacterium leprae*

- **Acid-fast positive**
- ***Mycobacterium leprae*** cannot be cultured in vitro
- **Skin slit smear:** Heat fixation and Ziehl-Neelsen or Fite staining are used to evaluate bacillary load and typically done in six sites.
- **Skin biopsy:** Histopathology is the gold standard for establishing a definitive diagnosis and for accurately classifying the subtype of disease but is often not available in endemic countries.

Management:

- **Emergency tracheostomy**
- **Rifampicin 600 mg stat**
- **Clofazimine 300 mg stat**
- **Dapsone 100 mg Daily (for 2 years)**
- **Clofazimine 50 mg Daily (for 2 years)**

Progress:

นอนโรงพยาบาล 4 วัน ไข้ลดลง จำหน่ายออกจากรพ.นัดติดตามปัจจุบันผื่นลดลง off tracheostomy ได้

Microbiology: *Mycobacterium leprae*

- Class *Actinobacteria*, family *Mycobactericeae*
- Gram-positive unculturable, aerobic, obligate intracellular, pleomorphic, acid-fast bacilli (0.2 - 0.5 µm by 1 - 8 µm)
- Acid fast stain: viable; solid acid-fast bacilli, dead; irregularly stained acid-fast bacilli
- Slow growing, generation time in mouse; 10 -14 days , prefer cool temperature; 30-35 ºC
  cell culture: not survive > 50 days
- **Host**: human, armadillo (ตัวนิ่ม)
  Rreservoir: human, armadillo
  Vector: biting insects (uncertain)
- **Mode of transmission**: human to human by respiratory droplets or nasal discharge,
  direct contact between leprosy cases and healthy persons
  Environments: contact infected soil, *M.leprae* survive outside human; hours to days
  contact reservoir animal
- **Risk groups**: close contact with untreated, active, predominate multibacillary leprosy patients
- **Pathogenesis**: *M.leprae* replicates intracellularly in histiocytes and nerve cells
  Incubation period: 9 months to 20 years
- **Diseases**: tuberculoid and lepromatous form
- **Tuberculoid form**: *M. leprae* multiplies at the site of the skin, invading and colonizing Schwann cells then induces T-helper lymphocytes, epitheloid cells, and giant cell infiltration of the skin, causing large flattened patches with raised and elevated red edges on skin, hairless centers, loss of sensation (result of invasion of the peripheral sensory nerves)
- **Lepromatous form**: *M.leprae* proliferates in macrophages at the site of entry, grows in the epithelial tissues of the face and ear lobes, induced numerous suppressor T-cells (rare or no epithelioid and giant cells), *M.leprae* constantly present in peripheral blood
  Classic lion face: impaired cell-mediated immunity; many of *M. leprae* in the macrophages and develop papules at the entry sit, folding of the skin, destruction of cutaneous nerves
  Extensive penetration: severe body damage, loss of bones, fingers, and toes.

- **Diagnostic criteria**

  1. Hypopigmented or reddish skin patches with definite loss of sensation
  2. Thickened peripheral nerves
  3. Positive acid-fast bacilli on skin smears or biopsy material

- **Microbiological laboratory diagnosis**

  1. Acid fast stain
  2. Culture: cell culture or animal model

- **Treatment**

  Multidrug therapy (MDT): dapsone, rifampin and clofazamine

  Alternative: fluoroquinolones, macrolides or minocycline

- **Prevention**: avoid close contact with untreated leprosy patients

Case 4: คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

"A 51-year-old male presented with fever, back pain, dry cough, and dyspnea for 5 months"

ผู้นำเสนอ นายแพทย์พฤฒิพงษ์ หนูเพชร สถาบัน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่ปรึกษา ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ชุษณา สวนกระต่าย สถาบัน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Patient profile:
ผู้ป่วยชายไทยคู่อายุ 51 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดกรุงเทพมหานคร อาชีพ ประกอบธุรกิจส่วนตัว
ส่งตัวมารักษาตัวต่อเนื่องที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อ 25 พฤศจิกายน 2559
ประวัติได้จากผู้ป่วย ญาติ และ เวชระเบียนเชื่อถือได้

Chief complaint: ไข้ 5 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล

Present illness: status เดิมทำกิจวัตรประจำวันด้วยตนเองได้

5 เดือน ก่อนมา รพ.	ผู้ป่วยมีไข้ต่ำๆ ไม่มีอาการหนาวสั่น อาการไข้เป็นเฉพาะช่วงเย็น แต่ละครั้งนานประมาณ 2-6 ชั่วโมง ไม่ได้วัดไข้ มีไข้ทุกวัน อาการไข้หายไปเองโดยไม่ได้รับการรักษาอะไร รับประทานอาหาร และทำงานได้เท่าเดิม ยังไม่ไปรับการรักษาที่ไหน
4 เดือน ก่อนมา รพ.	ผู้ป่วยยังคงมีไข้ต่ำๆ ไม่หนาวสั่น เป็นเฉพาะช่วงเย็น ไข้แต่ละครั้งนานประมาณเดิม ไม่ได้วัดไข้ แต่มีบางครั้งไข้สูงจนต้องกินยาพาราเซตตามอล ประมาณ 1 ครั้งต่อสัปดาห์ ไม่มีอาการอย่างอื่น
3 เดือน ก่อนมารพ.	ผู้ป่วยเริ่มรู้สึกว่าไข้สูงขึ้น และนานขึ้น มีอาการไข้กลางวัน มีอาการปวดตามตัวเด่นที่ชายโครงสองข้าง กลางหน้าอก และกลางหลังที่กลางสะบักทั้งสองข้าง และระดับเอวส่วนล่าง เวลานอนหงาย และขยับตัวอาการปวดหลังจะมากขึ้น
1 เดือน ก่อนมารพ.	ผู้ป่วยยังคงมีไข้ เริ่มมีอาการไอ ไอแห้ง ไม่มีอาการเจ็บหน้าอก หายใจแล้วไม่มีอาการเจ็บหน้าอก อาการไอไม่ได้เกี่ยวข้องกับท่าทาง กลางคืนไม่ได้ไอมากขึ้น มีอาการเหนื่อยเวลาเดินขึ้นบันไดใกล้จะถึงชั้น 2 ไม่มีอาการบวม อาการปวดชายโครงสองข้าง และหลังเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ
2 สัปดาห์ ก่อนมารพ.	ผู้ป่วยเริ่มไอมากขึ้น ไอแห้ง มีอาการเหนื่อยมากขึ้น เริ่มคลำได้ก้อนแข็งๆ เจ็บเล็กน้อยที่ชายโครงซ้ายด้านหน้าขนาดประมาณเหรียญบาท ร่วมกับเวลานั่งจะมีอาการปวดหน่วง

บริเวณอัณฑะข้างซ้ายบ้างเล็กน้อย และยังมีไข้จึงตัดสินใจไปรับการรักษาตัวที่โรงพยาบาลเอกชน

ได้รับการวินิจฉัยว่าหลอดลมอักเสบเฉียบพลัน นอนโรงพยาบาลอยู่ 5 วัน ได้รับการรักษาด้วย ceftriaxone ทางหลอดเลือดดำ นาน 3 วัน คู่กับ azithromycin 500 มก./วัน กิน รู้สึกว่าอาการไอลดลงเล็กน้อย หลังจากดีขึ้นได้ azithromycin ไปกินต่อ อยู่บ้านได้ 3 วัน ปรากฏว่าอาการไอ และไข้เป็นเหมือนเดิมจึงตัดสินใจมารับการรักษาที่โรงพยาบาล

น้ำหนักลดลงจาก 95 กิโลกรัม เหลือ 87 กิโลกรัมในระยะเวลา 3 เดือน

Past history:

1. Essential hypertension

ได้รับการวินิจฉัยเมื่อ ธ.ค. 2556 ที่โรงพยาบาลเอกชน มาด้วยอาการปวดหัว (วินิจฉัย tension headache)
ตรวจหาโรคแทรกซ้อนด้วย direct ophthalmoscope, UPCI, EKG ปกติดี
ได้รับการรักษาด้วย felodipine (10) 1 × 1

Personal history, social history and family history:

อาชีพธุรกิจส่วนตัว ขายส่งเครื่องสำอาง, ขายเครื่องดื่มแอลกอฮอล์
ตลอด 1 ปีที่ผ่านมาไม่ได้ออกไปนอกกรุงเทพมหานคร
ปฏิเสธการสูบบุหรี่ และ ดื่มสุรา
ปฏิเสธการใช้ยาสมุนไพร
ปฏิเสธประวัติการใช้สารเสพติดฉีดเข้าหลอดเลือด
ปฏิเสธประวัติสัมผัสผู้ป่วยวัณโรค
ปฏิเสธประวัติแพ้ยาและอาหาร
ปฏิเสธประวัติ unsafe sex

Physical examination:

GA: A Thai male, with good consciousness and well cooperation

Vital signs: BP 130/80 mmHg, PR 104/min, regular, RR 18/min, BT 39.0□C, height 175 cm, BW 87 kg, BMI 28.41 kg/m^2

HEENT: mildly pale conjunctivae, anicteric sclerae, no oral ulcer, no OC/OHL, no dental caries, no thyroid gland enlargement

Lymph node: multiple non-tender movable posterior cervical lymphadenopathy, 0.2-0.8 cm in size

Lungs: trachea in midline, decreased chest expansion at left lung; increased vocal resonance, positive egophony and whispering pectoriloquy, with fine crepitation at LLL area

Chest wall: mild tender subcutaneous nodule, 1 cm in size, at lower left anterior chest wall

Heart: no neck vein engorgement, apical beat at left fifth ICS, MCL, no heaving, no thrill, normal S1 S2, no murmur

Abdomen: no superficial vein dilatation, no distension, normoactive bowel sound, soft, not tender, no guarding, no rebound tenderness, liver and spleen can't be palpated, liver span 10 cm, splenic dullness negative, shifting dullness negative

PR: no mass, yellow feces

Genitalia: swelling and tenderness of left testis (inability to distinguish what region of testis between epididymis and testis)

Musculoskeletal: no pitting edema, tender at midline of back mid-thoracic level, no stepping

Skin: no rash, no PPE

Neurological examination:

Alert, orientated to time-place-person, well co-operation

Normal speech, no dysarthria, no dysphasia

Cranial nerves: intact all

Motor: normotonia

V	V
V	V

Sensory: intact all

Reflexes: DTR 2+ all, no clonus, BBK sign absent

Stiff neck: Negative

Investigations

CBC: Hb 11.6 g/dL, Hct 34.6%, MCV 83.4 fL, RDW 13.5%, WBC 7,600 cell/µL (PMN 77.8%)

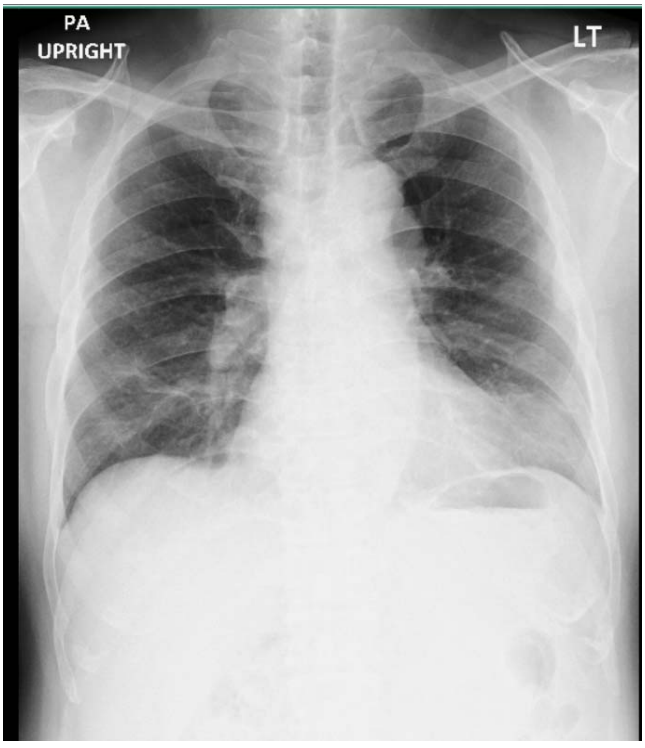
platelets 382,000 cell/µL

Blood chemistry: Total protein 6.9 g/dL, Albumin 3.6 g/dL, globulin 3.3 g/dL, Total bilirubin 0.7 mg/dL, Direct bilirubin 0.3 mg/dL, AST 22 U/L, ALT 13 U/L, ALP 182 U/L, BUN 11 mg/dL, Creatinine 1.00 mg/dL, Na 140 mmol/L, K 4.3 mmol/L, Cl 103 mmol/L, HCO_3 23 mmol/L, Calcium 8.9 mg/dL, Phosphate 3.2 mg/dL, Magnesium 1.80 mg/dL, Fasting plasma glucose 101 mg/dL, LDH 467 U/L

UA: Spec 1.009, pH 5.0, protein negative, sugar negative, WBC 0-1/HPF, RBC 0-1/HPF, Epi 0-1/HPF

Anti HIV: non-reactive

CXR



SUMMARY

- ผล investigation ที่สำคัญ เช่น imaging, staining, culture และ histopathology

CT scan of chest and whole abdomen: Multiple lytic lesions at visualized spine, pelvis. Multiple lymph nodes at bilateral internal iliac, paraaortic, precaval ranging from 0.7 – 1.5 cm in size. Mass forming lytic lesion at left anterior 6th ribs.

Echocardiogram: Vegetation size 9 × 5 mm at AV leaflet, all valves appear normal, no chamber enlargement, good LV systolic contraction.
No RWMA

- **Clinical diagnosis:** Disseminated infection (native-valve infective endocarditis, multifocal osteomyelitis, pneumonia and epididymitis)
- **Microbiological diagnosis:** *Bartonella henselae* PCR from patient's buffy coat was positive. Disseminated *Bartonella henselae* infection was diagnosed.
- **Management:** Gentamicin (3 mg/kg) 240 mg/d intravenous duration for 14 days then azithromycin 500 mg/d oral, doxycycline 200 mg/d oral and levofloxacin 750 mg/d oral.
- **Progress:** After receive treatment with regimen was mentioned above. About two months after therapy his cardiac symptom stabilized, fever, pleural effusion and lytic mass at anterior chest wall was improved.

Microbiology: *Bartonella henselae*

- Class *Proteobacteria*, family *Bartonellaceae*
- Facultative intracellular, fastidious aerobic, gram-negative short pleomorphic bacilli or coccobacilli (0.2-0.6 µm by 0.5 - 1 µm)

- Oxidase: negative, catalase: negative
- Slow growing, primary culture: 1-4 weeks after incubation on sheep or rabbit blood agar but subculture: 3-5 days after incubation at 35-37 ºC
- Cell culture: more sensitivity and more rapid growth
- Host: human, cats, dogs

  Rreservoir: cats (major reservoir; one third of cats carry *B.henselae*), dogs

  Vector: cat flea; *Ctenocephalides felis* (major vector), tick
- Mode of transmission: direct or indirect traumatic contact with *B.henselae* infected kittens or cats, by vector bite, human-to-human transmission has not been documented.
- Epidemiology: worldwide distribution zoonosis, high prevalence in warm and humid climates
- Pathogenicity: *B.henselae* adheres to red blood cell membrane by protein binder, and penetrate into endothelial cells, Erythrocytes may serve as reservoir.

  Incubation period: skin pustules; 3-10 days, symptoms developing; 14-21 days after injury
- Human diseases: cat scratch disease, bacillary angiomatosis, peliosis hepatis, endocarditis, bacteremia, neuroretinitis, encephalopathy
- Mortality / Morbidity:

  Cat scratch disease: usually self-limiting within several weeks

  Encephalopathy: most common neurologic complication but rare

  B.henselae: most common cause of culture-negative endocarditis, 80% of cases required valve replacement and good overall prognosis (> 80% survival), low mortality rate (~ 7 %)
- Microbiological laboratory diagnosis
  1. Direct examination
     1.1 Warthin-Starry silver stain: for tissue; black pleomorphic bacilli or coccobacilli
     1.2 Gimsa stain: for blood smear; intracellular pleomorphic bacilli or coccobacilli
     1.3 Acridine orange: for hemoculture positive signal but negative for Gram stain, acid fast stain, modified acid fast stain and routine aerobic culture
     1.4 Specific antibody IFA by specific monoclonal antibody
  2. Molecular techniques: PCR and sequencing analysis
  3. Culture

Media: enriched blood agar e.g. sheep blood agar, horse blood agar, chocolate agar, brain heart infusion agar with 5% rabbit blood

Incubation conditions: 35-37 ºC, 5% CO_2 for 4 weeks

Blood culture: bacteremia by lysis centrifugation blood culture

Identification: molecular technique or specific monoclonal antibody

4. Serology: IFA or ELISA, should detect IgM, IgG or total antibody from acute and convalescent serum, 4-fold rising is significant

   Cross reaction: other *Bartonella* spp., *Brucella* spp., *Coxiala burnetii*, *Chlamydophila* spp.

- Susceptibility tests: *In vitro* activity

  Susceptible: ciprofloxacin, doxycycline, erythromycin, gentamicin, trimethoprim-sulfamethoxazole, rifampin,

  Resistant: penicillin, amoxicillin, tetracyclines, cephalosporins

  In vitro and *In vivo* susceptibility: not good correlation