

Interesting case

รศ.นพ.เสกสิทธิ์ โอสธากุล

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

เด็กหญิงไทยอายุ 5 ปี จากจ.สตูล

อาการสำคัญ : ท้องโตมา 2 ปี

ประวัติปัจจุบัน : ผู้ปกครองสังเกตว่าผู้ป่วยมีท้องโตกว่าปกติ โดยไม่มีอาการผิดปกติอื่นๆ เป็นนาน 2 เดือน จึงพาไปรักษาที่คลินิกใกล้บ้าน แพทย์ให้ยามากิน รักษาอยู่นาน 2 ปี ท้องโตขึ้นกว่าเดิม จึงไปปรึกษา รพ.ใกล้บ้าน แพทย์ตรวจเลือดและพบว่าไม่ใช่โรค thalassemia จึงส่งต่อมา รพ. สงขลานครินทร์

ประวัติอดีต : ไม่มีโรคประจำตัว พัฒนาการปกติ

ประวัติครอบครัว : บุตรคนแรก มีน้อง 1 คน บิดามารดาร์ับจ้างกรีดยาง ปฏิเสธโรคติดต่อและโรคใดๆ ในครอบครัว

ตรวจร่างกาย : Good consciousness, mild pallor, normal vital signs, BW 13 kg, height 94 cm.

Abdominal distension, 2-cm palpable liver, soft consistency and 9-cm spleen.

No other abnormal findings.

Initial investigations

CBC: Hb 8.3 g/dL, Hct 27.3%, WBC 6,000 (PMN 53, L 41, M 4, E 2%),

platelets 98,000/cu mm.

UA: normal

LFT : TB/DB 0.6/0.05 mg/dL, AST/ALT 50/29, ALP 130 U/L, albumin 3.4 g/L,

globulin 7.2 g/dL.

Coagulogram: PTT 30 sec (27.1), PT 15 sec (12.3), TT 12.3 sec

- Problems:**
1. Hepatosplenomegaly
 2. Anemia and thrombocytopenia
 3. Hypergammaglobulinemia

Differential diagnoses:

1. Storage disease – Gaucher’s disease
2. Portal hypertension
 - Extrahepatic portal vein obstruction
 - Intrahepatic causes เช่น cirrhosis

Comment from the audiences: Other differential diagnosis in this case:

- Autoimmune hepatitis is less likely
เพราะถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมี serum globulin สูง แต่ AST, ALT ในผู้ป่วยรายนี้ปกติ
- Congenital hepatic fibrosis
- HIV infection: อาจจะมี globulin สูง และมีตับม้ามโต จาก infection ได้

Investigations:

1. Ultrasound of the abdomen: Hepatomegaly without focal lesion. No common bile duct or intrahepatic bile duct dilatation is observed. Marked splenomegaly (12×4 cm) without focal lesion. No ascites.

2. Liver biopsy: Inflammation at portal area with mononuclear cells infiltration.

Oval particles of 2 microns in diameter were seen diffusely in hepatic Kupffer cells.

(รูปที่1)

3. Bone marrow aspiration: Many oval particles of 2 microns in diameter in histiocytes.

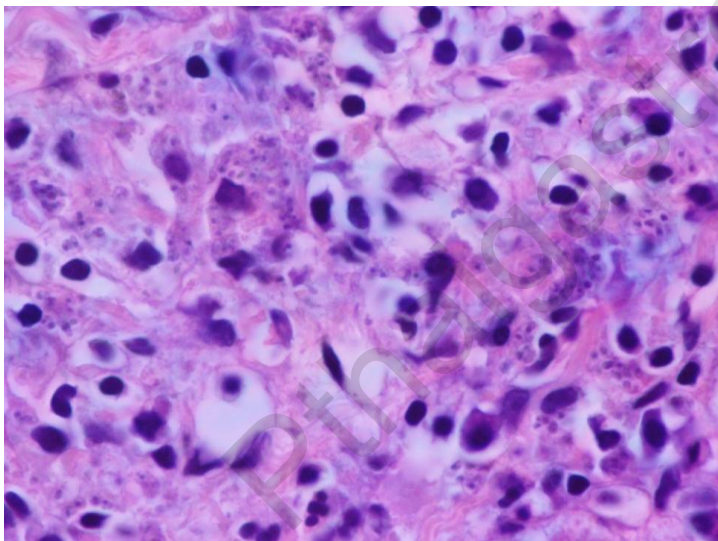
(รูปที่2)

4. **Anti-leishmania titer** (direct agglutination): > 1: 3,200

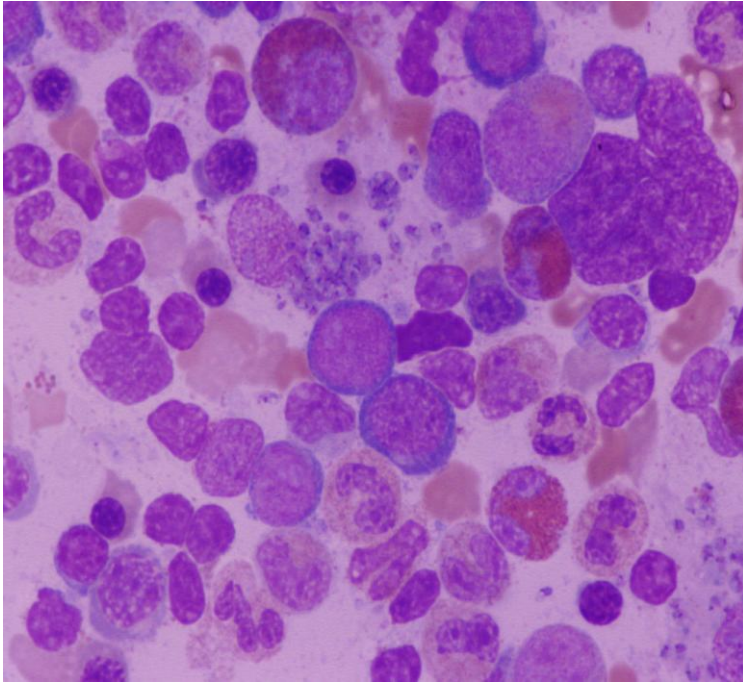
5. **PCR for leishmania:** *Leishmania siamensis*.

Comment from the audiences

- Abdominal ultrasound : ควรจะทำที่ lower abdomen เพื่อดู kidney ด้วย เพราะถ้ามี polycystic kidney disease อาจจะเป็น congenital hepatic fibrosis ได้
- Doppler ultrasound : เพื่อดู collateral veins หา evidence of portal hypertension แต่ไม่ได้ทำในผู้รายนี้



รูปที่ 1 Liver biopsy



รูปที่2 Bone marrow aspiration

Definite diagnosis: Visceral leishmaniasis

Leishmaniasis เป็นโรคติดเชื้อที่เกิดจาก protozoan parasite ใน genus “Leishmania” ถูกค้นพบครั้งแรกเมื่อประมาณปี ค.ศ. 1903 โดย แพทย์ 2 ท่าน คือ William Leishman และ Charles Donovan เชื้อ leishmania ที่ทำให้เกิดโรคในมนุษย์มีประมาณ 20 species และภูมิภาคที่เป็น endemic area ได้แก่ ยุโรปตอนใต้บริเวณเมดิเตอร์เรเนียน (อิตาลี กรีซ สเปน) อินเดีย บังกลาเทศ เอเชียกลาง แอฟริกา และอเมริกาใต้ เชื้อ leishmania ติดต่อสู่มนุษย์จากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เช่น สุนัข แมว วัว ซึ่งเป็น reservoir ของ parasite ชนิดนี้ โดยมีแมลงประเภทวัน (sandfly) (รูปที่3) เป็นพาหะ เมื่อกัดดูดเลือดสัตว์ที่มีเชื้อ เชื้อจะอาศัยอยู่ในทางเดินอาหารของแมลงในรูปแบบ promastigotes (flagellated form) เมื่อแมลง sandfly กัดมนุษย์ promastigotes จะถูกปล่อยสู่ผิวหนังและถูก macrophage บริเวณผิวหนังจับกิน หลังจากนั้น promastigotes จะแบ่งตัวอาศัยอยู่ใน macrophage ในรูป amastigotes ร่างกายมนุษย์ใช้กลไกทั้ง humoral และ cell-mediated immune responses ในการกำจัดเชื้อ โรค leishmaniasis มีระยะเวลาฟักตัวแตกต่างกัน

ตั้งแต่ 7-10 วันจนถึงหลายเดือน หลังติดเชื้อผู้ป่วยอาจหายได้เองหรือการติดเชื้อยังคงดำเนินต่อไปจนโรคปรากฏอย่างชัดเจน ทั้งนี้ขึ้นกับปัจจัยทางพันธุกรรม ภูมิคุ้มกันของแต่ละบุคคลและ species ของเชื้อ

อาการแสดงของโรค **leishmaniasis** มี 3 ลักษณะ คือ

1. **Cutaneous leishmaniasis** ผู้ป่วยมีแผลที่ผิวหนังบริเวณที่ถูกแมลง sandfly กัด ลักษณะเป็นแผลขอบนูน ไม่เจ็บ
2. **Mucosal leishmaniasis** เป็นแผลบริเวณเยื่อจมูกและปาก
3. **Visceral leishmaniasis (kala azar)** ผู้ป่วยจะมีอาการตับม้ามโต ชีต ไข้เรื้อรัง และระดับ gammaglobulin ในเลือดสูง



รูปที่ 3 รื่นฝอยทราย

อาการแสดงของผู้ป่วยจะเป็นไปในลักษณะใด ขึ้นกับปัจจัยของ host และ species ของเชื้อ ถ้าร่างกายไม่สามารถควบคุมการติดเชื้อที่ผิวหนังหลังจากถูก sandfly กัด macrophage ที่มี amastigotes จะกระจายไปยัง RE system ในอวัยวะทั่วร่างกาย ทำให้เกิดอาการแสดงแบบ visceral leishmaniasis ที่น่าสนใจ คือ มีรายงานผู้ป่วยเด็ก visceral leishmaniasis ที่มีอาการแสดงคล้ายคลึงกับโรค autoimmune hepatitis แม้ประเทศไทยจะไม่ใช่ endemic area ของโรคนี้ แต่มีรายงานผู้ป่วยติดเชื้อ leishmania ในประเทศไทยโดยไม่มีประวัติเดินทางมาจากประเทศที่เป็น endemic area ดังเช่นผู้ป่วยเด็กรายนี้ เนื่องจากในประเทศไทยมีริ้น (Phlebotomus major และ Psilocybe argentipes) ที่คัดเลือกสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเป็นอาหาร และเป็นแมลงชนิดเดียวกับที่เป็นพาหะของเชื้อ leishmania ที่พบในประเทศอื่น นอกจากนี้มีหลักฐานพบเชื้อ leishmania ในแมวและวัว ในประเทศไทย

การวินิจฉัย leishmaniasis ทำได้โดย

1. **Histology** เพื่อตรวจหา amastigotes จากชิ้นเนื้อของผิวหนัง ตับ ม้าม ไชกระดูก ซึ่งมีความไวประมาณร้อยละ 90
2. **Culture**
3. **Serology**
4. **PCR** มีความแม่นยำสูงสุดและช่วยบอก species ของเชื้อ

การรักษา Visceral leishmaniasis จำเป็นต้องใช้ยา ดังนี้

Drug of choice

1. Pentavalent antimonial compounds
 - Sodium stibogluconate: 20 mg/kg/day IV/IM × 28 days
 - Meglumine antimonite: 20 mg/kg/day IV/IM × 28 days
2. Amphotericin B 0.5-1 mg/kg IV × 15 days
3. Liposomal amphotericin B 3 mg/kg (day 1-5) และวันที่ 14 และ 21

Alternative drugs

Pentamidine, miltefosine

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 90 หายหลังการรักษาและร้อยละ 5-10 อาจมี relapse ภายในเวลา 6 เดือน ผู้ป่วยเด็กรายนี้ได้รับการรักษาด้วย amphotericin B นาน 3 สัปดาห์ หลังการรักษาอาการดีขึ้น ขนาดม้าม ลดลงเหลือ 3 ซม. ได้ชายโครงซ้ายและค่า platelets สูงขึ้นเป็น 114,550/cu mm ตรวจ bone marrow ไม่พบ amastigotes แต่หลังจากนั้นผู้ป่วยมี relapse 2 ครั้งในเวลา 12 และ 24 สัปดาห์หลังการรักษาครั้งแรก ไม่พบเชื้อ HIV ในเลือด ในที่สุดได้ให้การรักษาด้วยยา amphotericin B เช่นเดิมแต่ให้ยานานขึ้นเป็น 5 สัปดาห์ แล้วให้ยา amphotericin B 1 mg/kg/day นาน 5 วัน ทุกเดือน เป็นเวลา 6 เดือน เพื่อป้องกันการ relapse หลังจากนั้นผู้ป่วยอาการดีขึ้น ไม่พบม้ามโต และ platelets 289,550/cu mm.

Comment from the audiences

- Blood for anti-leishmania อาจจะสูงอยู่ได้เป็นปีๆ ดังนั้นควรที่จะ confirm การวินิจฉัยโรคโดย PCR
- โรคนี้อาจจะเป็นโรคที่ mimicking autoimmune hepatitis

เอกสารอ้างอิง

1. Murray HW, Berman JD, Davies CR, et al. Advances in leishmaniasis. Lancet 2005; 366: 1561-77.
2. Sukmee T, Siripattanapipong S, Mungthin M, et al. A suspected new species of Leishmania, the causative agent of visceral leishmaniasis in Thai patient. Int J Parasitol 2008; 38: 617-22.
3. Scivereres M, Riva S, Campani D, et al. Visceral leishmaniasis mimicking autoimmune hepatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48: 639-42.

4. Leder K, Weller PF. Treatment and prevention of leishmaniasis. Up To Date (October 2009).
5. Saunkratay C, Suwanpimolkul G, Wilde H, et al. Case report: 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: 4-8
6. Kafetzis DA. An overview of pediatric leishmaniasis. J Postgrad Med 2003; 49: 31-8

Pthaigastro.org