

Strongyloidiasis with massive hyperinfection in immunosuppressed patients**

ศศิธร ลิขิตนกุล* เทวี วัฒนา*
รัชนี เซ็นศิริวัฒนา* ดนัย สนิทวงศ์*

รายงานผู้ป่วย *nephrotic syndrome* 2 ราย ซึ่งได้รับ *corticosteroid* เป็นเวลานาน รายหนึ่งได้ *cyclophosphamide* ร่วมด้วย ผู้ป่วยทั้ง 2 รายเป็น *Strongyloides stercoralis infection* ที่มีอาการหนักมาก รายหนึ่งมี *peritonitis* ร่วมด้วย และเสียชีวิตจาก *hyperinfection* และ *electrolyte imbalance* ส่วนอีกรายหนึ่งรอดชีวิต การที่นำผู้ป่วย 2 รายนี้มารายงาน เพื่อจะเห็นว่าคนไข้ที่เป็น *Strongyloides stercoralis infection* นั้น ส่วนใหญ่จะไม่มีอาการหรือมีก็เล็กน้อย แต่คนไข้ที่อยู่ในระยะ *immunosuppression* จะมีอาการรุนแรงมากจนถึงแก่ชีวิตได้ เพราะฉะนั้นควรตรวจอุจจาระคนไข้ก่อนให้ *immunosuppressed drugs* ทุกราย รวมถึงคนที่อยู่ในภาวะมีภูมิคุ้มกันของร่างกายผิดปกติต่างๆ ด้วย เช่น โรคขาดอาหาร โรคมะเร็ง เป็นต้น ถ้ามีอาการดังกล่าวควรตรวจหาพยาธินี้จากอุจจาระ เสมหะ และ *duodenal content* ซึ่งจะนำไปสู่การวินิจฉัยที่ถูกต้องและการรักษาก็จะทำได้รวดเร็วและเหมาะสม

strongyloides stercoralis infection อาจพบได้ทั่วโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งประเทศที่อยู่ในเขตร้อน เช่น ประเทศไทย ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักจะไม่มีอาการหรือมีอาการก็ไม่รุนแรง^{2,15} เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน แต่คนที่มีความผิดปกติทางภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มี *cell-mediated-immune response* เสียไป เช่น คน

ไข้ที่ได้รับ *immunosuppressive drugs* หรือเป็นโรคบางชนิด เช่น โรคมะเร็ง^{7,16,18} โรคขาดอาหาร¹⁸ โรคเรื้อรัง^{4,16} จะทำให้เกิดกลุ่มอาการที่เรียกว่า *strongyloidiasis with massive hyperinfection*^{3,4} ซึ่งทำให้เกิดอาการรุนแรงจนถึงแก่ชีวิตได้^{1,2,3,4,10,14,15,17}
วงจรรชีวิต¹¹ โดยปกติพยาธิตัวเมียอยู่ใน *crypts*

*แผนกกุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**บทความนี้เสนอในการประชุมวิชาการประจำปี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อเดือน พฤษภาคม 2520

of duodenum and jejunum พยาธิตัวหนึ่ง จะออกไข่ประมาณวันละ 30—40 ใบ ไข่จะเจริญ เป็น rhabditiform larvae และเข้าสู่ลำไส้ ออก มากับอุจจาระลงสู่พื้นดิน ถ้าสภาพแวดล้อมเหมาะสมดี rhabditiform larvae จะลอกคราบสามครั้ง แล้วเจริญเป็นตัวแก่เพศผู้และเพศเมียอยู่ในดิน และผสมกัน ไข่ที่เจริญเป็น rhabditiform larvae และเป็นตัวแก่่วนเวียนไปได้เรื่อยๆ ถ้า rhabditiform larvae ที่ออกมาจากอุจจาระหรือที่ เกิดจากพยาธิในดินประสบกับสภาพแวดล้อมที่ไม่ ดีพอ มันจะกลายเป็น infective filariform larvae และไข่ทะเลหุผิวหนังของคนผ่านเข้าทาง หลอดเลือดดำไปสู่หัวใจ ปอด หลอดลม และถูก กลืนลงในทางเดินอาหาร ตัวผู้จะถูกขับออกจาก ร่างกายภายหลังการผสมพันธุ์ ตัวเมียจะลงไป เกาะอยู่ในลำไส้ส่วนต้นและออกไข่ซึ่งจะกลายเป็น rhabditiform larvae ต่อไป นับว่าครบวงจร ชีวิตอีกแบบหนึ่ง ระยะเวลาตั้งแต่ filariform larvae เริ่มเข้าสู่ร่างกายจนถึงระยะตัวเมียวางไข่ ได้นานประมาณ 17—18 วัน ในภาวะที่ rhabditiform larvae กลายเป็น filariform larvae ตั้ง แต่อยู่ภายในลำไส้ก็อาจจะทำให้เกิดปรากฏการณ์ ที่เรียกว่า autoinfection ถ้า infective filariform larvae ผ่านทะเลหุผิวหนังบริเวณ perianal area ก็เรียกเป็น external autoinfection⁴ แต่ถ้าเกิดขึ้นภายในบริเวณลำไส้ เรียกว่าเป็น internal autoinfection ซึ่งทำให้เกิดกลุ่มอาการของ hyperinfection^๕ ๑,๔,๕,๖,๑๕,๑๖ นอกจากนี้ in-

fective filariform larvae นี้สามารถติดต่อกับผู้อื่น โดยเกิดเป็นวงจรโดยตรงได้เช่นกัน

อาการแสดงทางคลินิก แบ่งได้เป็น 2 พวก

1. ไม่มีอาการ
2. มีอาการ อาการที่เกิดขึ้นได้แก่

2.1 อาการทางผิวหนัง เกิดจากการที่ infective filariform larvae เจาะทะเลหุผิวหนัง เข้าไป อาจมีเพียงตุ่มนูนเล็กๆ ในรอยที่เกิด external autoinfection จะเกิดเป็นรอยนูนคด เคี้ยว (creeping eruption) บริเวณผิวยืด น่อง หน้าท้อง เรียก "larva currens"

2.2 อาการทางปอด เกิดจากการที่ ตัวอ่อนผ่านเนื้อปอด อาจมีอาการเพียงแต่ไอจาก การระคายเคือง จนถึงปอดอักเสบ หรือเป็นแบบ Loeffler's syndrome ก็ได้

2.3 อาการทางระบบทางเดินอาหาร อาจมีอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย สลับกับท้องผูก แต่ในรายที่เป็น massive hyperinfection อาการต่างๆ ดังกล่าวจะรุนแรงมากขึ้น จนถึงมีท้องอืด น้ำหนักลด ลำไส้โป่งพองไม่ ทำงาน ภาวะขาดน้ำ ภาวะขาดดุลย์ของเกลือแร่ ธาตุ ภาวะขาดโปรตีนเนื่องจากความผิดปกติ ของลำไส้และหน้าที่ในการดูดซึมของลำไส้เสีย ไป^{4,12,20,21}

กลไกในการเกิด massive hyperinfection ใน immunosuppressed patient กลไกที่พยาธิ จะถูกกำจัดออกจากร่างกาย มี 2 ระยะ^{8,9} จาก การทดลองของ Ogilvie และ Hockley โดยใช้

Nippostrongylus brasiliensis กับหนูพบว่า
ระยะแรก หนูจะสร้างภูมิต้านทานต่อพยาธิชนิด
นั้นๆ ทำให้เกิด damaged worm โดยมีการ
เปลี่ยนแปลงที่ gut cells และ reproduction
tract ต่อจากนั้น damaged worm จะถูกกำจัด
ออกจากร่างกาย ระยะที่ 2 โดยอาศัย functional
lymphocytes ถ้าขาด functional lymphocytes
นี้ พยาธิก็จะคงอยู่ในร่างกายเป็นเวลานาน แต่
functional lymphocytes นี้ทำหน้าที่อย่างไรยังไม่ทราบแน่⁹
เพราะฉะนั้นในคนไข้ที่มีความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันต่างๆ ดังกล่าวแล้ว การกำจัด
พยาธิออกจากร่างกายจะทำได้ ผลทำให้เกิด
autohyperinfection ขึ้น

จากการตรวจศพที่รายงานไว้ในวารสาร
ต่าง ๆ^{1,2,4,5,14} พบว่าอวัยวะที่พยาธิตัวนี้สามารถ
ไชได้นั้นมีเกือบทุกแห่ง ได้แก่ ลำไส้ ปอด ตับ
ม้าม ไต หัวใจ ระบบทางเดินน้ำเหลือง และ
สมอง การที่ทำให้คนไข้เกิดอาการมากเกิดจาก
สาเหตุ 2 ประการ คือ

1. จากตัวพยาธิไชทะลุผ่านอวัยวะต่างๆ

2. infective filariform larvae เจาะทะลุ
ผนังลำไส้เข้าสู่เส้นเลือดหรือช่องท้อง และพาเอา
แบคทีเรียในลำไส้ติดไปด้วย ทำให้เกิดการอักเสบ
ในช่องท้อง หรือ septicemia^{1,5,15,16} และโดย
เฉพาะอย่างยิ่งถ้าเกิด bacterial infection ในคน
ที่มีความผิดปกติของ cell-mediated immunity
จะทำให้เกิดภาวะติดเชื้อรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้

รายงานผู้ป่วย

รายที่ 1 ผู้ป่วยเด็กหญิงไทยอายุ 7 ปี บ้าน
อยู่ชานนาท รับไว้รักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
เป็นครั้งที่ 3 เมื่อวันที่ 23 กรกฎาคม 2519 ด้วย
อาการสำคัญ คือ อาเจียนมา 2 วัน ผู้ป่วยเป็น
idiopathic nephrotic syndrome มาเป็นเวลา
2 ปี และรักษาด้วย prednisolone วันละ 45 มก.
พร้อมกับ potassium chloride วันละ 500 มก.
ผู้ป่วยขาดยา 2 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล

การตรวจร่างกายแรกรับ ความดันโลหิต
100/80 มม.ปรอท ชีพจร 140 ครั้ง/นาที หายใจ
32 ครั้ง/นาที อุณหภูมิ 37°C. ลักษณะทั่วไปคนไข้
กระสับกระส่าย เหงื่อออก ผิวหนังเย็น ท้องอืด
มีน้ำในช่องท้อง ปอดและหัวใจปกติ ขาไม่บวม

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ Hb 10.2 กรัม%
Wbc 11200 ลูกบาศก์ มม. N 84% E 3% L 10%
atypical L 3% บัสสภาวะ ไข่ขาว 4⁺ ไม่พบ
น้ำตาล เม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดง มี oval fat
bodies มากมาย เคมีเลือด Na 123 mEq/L K 4.3
mEq/L CO₂ 18.9 mEq/L Cl 89 mEq/L BUN
9 มก. % creatinine 1.2 มก. % albumin 1.5 กรัม%
globulin 1.9 กรัม% cholesterol 310 มก. % ผล
การตรวจอุจจาระ 3 ครั้งแรก ไม่พบพยาธิ ได้รับการ
รักษาแบบ adrenal crisis แก่ภาวะไม่สมดุลย์
ของเกลือแร่ธาตุ หลังจากรับเข้ารักษาตัวใน
โรงพยาบาลได้ 5 วัน ผู้ป่วยเกิดอาการปวดท้อง
อาเจียน และถ่ายเหลว ได้ทำการตรวจอุจจาระ
ใหม่พบ strongyloides larvae เป็นจำนวนมาก

ได้รับการรักษาด้วย mebendazole วันละ 200 มก. อยู่ 3 วัน และให้ยาปฏิชีวนะ penicillin กับ chloramphenicol แต่อากาาก็ไม่ดีขึ้น ท้องอืดมากขึ้น ได้ถ่ายภาพรังสีท้อง พบมีลำไส้โป่งพองเล็กน้อย และมีน้ำในช่องท้อง ได้เจาะน้ำในช่องท้องได้น้ำสีเหลือง มีเม็ดเลือดขาวเป็น N 80/ลบ. มม. และส่งเพาะเชื้อขึ้น klebsiella จำนวนมาก ได้เปลี่ยนยาปฏิชีวนะตามผลความไวของเชื้อต่อยา เป็น penicillin กับ gentamicin การเพาะเชื้อจากเลือด อูจจาระ บัสสวะ ให้ผลลบ ได้ตรวจอูจจาระซ้ำยังคงมี strongyloides larvae อยู่อีก และได้ให้การรักษาด้วย thiabendazole วันละ 50 มก. ต่อหน้าหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม อยู่ 2 วัน แต่คนไข้ก็ถึงแก่กรรมในที่สุด เป็นที่น่าเสียดายที่ไม่ได้รับอนุญาตให้ตรวจศพ

รายที่ 2 ผู้ป่วยเด็กชายไทย อายุ 4 ปี บ้านอยู่จังหวัดเพชรบุรี รับไว้รักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นครั้งที่ 2 เมื่อวันที่ 29 กรกฎาคม 2519 ด้วยอาการสำคัญ คือ บวมที่ขามา 3 วัน ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น steroid resistant nephrotic syndrome มาหนึ่งปีและรักษาด้วย prednisone วันละ 20 มก. ยังคงกินยาอยู่ทุกวัน จนมาโรงพยาบาล

การตรวจร่างกายแรกพบ ความดันโลหิต 120/80 มม.ปรอท ชีพจร 110 ครั้ง/นาที หายใจ 24 ครั้ง/นาที อุณหภูมิ 37°C. ลักษณะทั่วไปบวมทั้งตัว หน้าตาบวม หัวใจและปอดปกติ ท้องอืด

และมีน้ำในช่องท้อง ชาบวมกดบวมทั้งสองข้าง ประมาณ 2⁺

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ Hb 13.0 กรัม% Wbc 10.650 ลูกบาศก์ มม. N 86% E 6% L 18% บัสสวะมี ไข่ขาว 4⁺ ไม่พบน้ำตาล เม็ดเลือดขาวหรือเม็ดเลือดแดง จำนวนไข่ขาวในบัสสวะ 3.3 กรัม/24 ชั่วโมง การเพาะเชื้อจากบัสสวะให้ผลลบ เคมีเลือด albumin 2.4 กรัม% globulin 0.65 กรัม% cholesterol 910 มก.% BUN 20.5 มก.% creatinine 0.5 mg/dl Na 137 mEq/L K 3.1 mEq/L CO₂ 24 mEq/L CL 105 mEq/L ตรวจอูจจาระไม่พบพยาธิ การถ่ายภาพรังสีปอดปกติ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย prednisone 10 มก. วันละ 3 เวลา และ potassium chloride วันละหนึ่งกรัม เป็นเวลา 3 สัปดาห์ ไข่ขาวในบัสสวะยังคง 4⁺ ได้เพิ่ม cyclophosphamide วันละ 25 มก. อยู่นาน 2 สัปดาห์ ก็ต้องหยุดยาเพราะว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อในระบบทางเดินบัสสวะและระบบหายใจสองเดือนต่อมา ผู้ป่วยมีอาการปวดท้อง อาเจียน ถ่ายเหลว และมีอาการโອมาก ได้รับการรักษาตามอาการ การตรวจอูจจาระพบไข่พยาธิปากขอ และ strongyloides larvae ได้ให้การรักษาด้วย thiabendazole วันละ 50 มก. ต่อหน้าหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม อยู่ 2 วัน และยาปฏิชีวนะ sulbenicillin และ chloramphenicol หนึ่งสัปดาห์ หลังจากการรักษาตรวจอูจจาระไม่พบพยาธิ แต่สองสัปดาห์ต่อมาตรวจอูจจาระพบ strongyloides larvae อีกโดยวิธี concentration

และได้ให้การรักษาใหม่อีกครั้งโดยให้ thiabendazole ขนาดเหมือนเดิม คนไข้มีอาการดีขึ้นและหายเป็นปกติในเวลาต่อมา หลังจากนั้นก็ตรวจไม่พบพยาธิในอุจจาระอีกเลย

วิจารณ์

strongyloides stercoralis infection ในคนส่วนใหญ่มักทำให้เกิดอาการไม่รุนแรงนัก แต่อาจทำให้เกิดอาการรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ในคนที่มีความผิดปกติทางภูมิคุ้มกัน ดังในผู้ป่วย 2 รายที่เป็น nephrotic syndrome ซึ่งมีความผิดปกติในการสร้างภูมิคุ้มกันอยู่แล้ว และ cell-mediated immunity ยังเสียไปอีกจากการที่ได้ยาพวก immunosuppression เช่น corticosteroid ทำให้เกิดกลุ่มอาการของ strongyloidiasis with massive hyperinfection โดยมีอาการสำคัญ คือ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเดิน ภาวะไม่สมดุลย์ของเกลือแร่ธาตุ การตรวจอุจจาระพบ strongyloides larvae ทั้ง 2 ราย และในรายที่ 2 ยังพบ larvae ในเสมหะ และอาเจียนอีกด้วย ส่วนรายที่ 1 สามารถเพาะเชื้อจากน้ำในช่องท้องได้เป็นเชื้อ klebsiella ดังนั้นในการรักษานอกจากจะใช้ยาไปทำลายตัวพยาธิแล้ว ยาปฏิชีวนะก็เป็นสิ่งจำเป็นเพราะว่าอาจเกิด septicemia ได้ขณะเกิด autoinfection

สิ่งสำคัญที่สุดในการที่จะรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพ คือ จะต้องไม่ลืมนึกถึงพยาธิตัวนี้ และวินิจฉัยให้ได้เร็วที่สุด และให้การรักษาก่อน

ที่จะเกิด hyperinfection สิ่งที่จะช่วยให้เราคิดถึงโรคนี้ คือ⁴

1. ประวัติของการอาศัยอยู่ในประเทศเขตร้อน และความเป็นอยู่ที่ไม่ค่อยถูกสุขลักษณะ
2. สภาวะ immunosuppression โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลังจากการรักษาด้วย glucocorticoids
3. จำนวน eosinophils ต่ำ
4. protein-losing enteropathy or malabsorption syndrome
5. เบื่ออาหาร อาเจียน ท้องอืด
6. การตรวจทางรังสีวิทยา อาจพบลำไส้บวม เคลื่อนไหวน้อย มี rigidity หรือ hyperplasia การอุดตันของลำไส้ส่วน duodenum และ jejunum
7. การพบ larvae ในอุจจาระ หรือใน duodenal aspiration และการพบ filariform larvae ในอุจจาระที่สด ๆ⁵

ผู้รายงานขอขอบคุณแผนกพยาธิวิทยาที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Brown, HW and Perna VP: An overwhelming strongyloides infection JAMA 168: 1648-51, 58
2. Civantos, F and Robinson, MJ: Fatal strongyloidiasis following corticosteroid therapy. Am J Dig Dis 14: 643-51, 69
3. Crug, T and Others: Fatal strongyloidiasis in patients receiving corticosteroids. N Eng J Med 275: 1093-96, 66
4. Dwork, KG Jaffe, JR and Lieberman Dm: Strongyloidiasis with massive hyperinfection N Y State J Med 75: 1230-34, 75

5. Eveland, LK Kenney, M and Yermakov, V: Laboratory diagnosis of autoinfection in strongyloidiasis. *Am J Clin Pathol* 63: 421-25 75
6. Faust, EC and Degroot, A: Internal autoinfection in strongyloidiasis. *Am J Trop Med* 20: 350, 40
7. Harris, J and Bagai, RC: Immune deficiency state associated with malignant disease in man *Med Clin North Am* 56: 501-14, 72
8. Keller R: *Nippostrongylus brasiliensis* in the rat: failure to relate intestinal histamine and mast cell levels with worm expulsion. *Parasitology* 63: 473-81, 71
9. Keller. R and Keist, R: Protective immunity to *Nippostrongylus brasiliensis* in the rat. Central role of the lymphocyte in worm expulsion. *Immunology* 22: 767-73, 72
10. Lintermans, JP: Fatal peritonitis an unusual complication of *strongyloides stercoralis* infestation. *Clin Pediatr* 14: 974-75, 75
11. Marcial-Rojas RA Protozoal and Hekaminthic Diseases Baltimore Willams & Wilkins, 1671 Chap 37 p 711
12. Milner, PF and Others: Interstitial malabsorption in *strongyloides stercoralis* infestation. *Gut* 6: 574-81, 65
13. Mogdel, R: Effect of corticosteroids on experimental strongyloidiasis. *Parasitology* 69: XVIII, 74
14. Neefe, LI and Others: Disseminated strongyloidiasis with cerebral involvement a complication of corticosteroid therapy. *Am J Med* 55: 832-38, 73
15. O'Brien, W: Intestinal malabsorption in acute infection with *strongyloides stercoralis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 69 (1): 69-77, 75
16. Rassiga, AL Lowry, JL and Forman, WB: Diffuse pulmonary infection due to *strongyloides stercoralis* *JAMA* 250: 426-427, 1974
17. Rivera, E and Others: Hyperinfection syndrome with *strongyloides stercoralis*. *Ann Intern Med* 72: 199-204, 70
18. Seabury, JH Abadia, S and Savoy, FJR: Pulmonary strongyloidiasis with lung abscess, ineffectiveness of thiabendazole therapy. *Am J Trop Med Hyg* 20: 209-11, 71
19. Smythe, PM and Others: Thymolympathic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-calorie malnutrition. *Lancet* 2: 939-43, 71
20. Stone, OJ newell, GB and Mullins, JF: Cutaneous strongyloidiasis larva currens. *Arch Dermatol* 106: 734-36, 72
21. Willis, AJP and Nwokolo, C: Steroid therapy and strongyloidiasis. *Lancet* 1: 1396-98, 66