

โรค Ehrlichiosis, การทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการติดเชื้อในคน

วีระ อังวัชรปการ¹

ธเนศ แยมสุวรรณ¹

วิโรจน์ ไวนิชกิจ²

สุพรรณ สุขอรุณ³

Abstract:

Ehrlichiosis: a review in human infection

Angwatcharaprakarn V, Yamsuwan T, Wiwanitkit V, Soogarun S.

Department of Clinical Microscopy, Faculty of Allied Health Sciences,

Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine,

Chulalongkorn University, Bangkok, 10330, Thailand

Songkla Med J 2003; 21(4): 301-305

Ehrlichiosis is a zoonotic disease caused by intracellular bacteria. Disease transmission is via tick bite. There are two forms of human infection: human monocytic ehrlichiosis and human granulocytic ehrlichiosis. This infection has direct pathological effects on platelet and white blood cells, causing fever and anemia but no specific symptoms for the affected patients. However, there are some complications of this disease which can bring death. In this article, the authors review the literature on human ehrlichiosis infection.

Key word: Ehrlichiosis

¹วท.บ. (เทคนิคการแพทย์) วิชา.ม. (พยาธิคลินิก), นบ., DAP&E., รองศาสตราจารย์ ภาควิชาจุลทรรศน์ศาสตร์คลินิก คณะสหเวชศาสตร์

²พ.บ., อาจารย์ ภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูตริ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

รับต้นฉบับวันที่ 1 เมษายน 2546 รับลงตีพิมพ์วันที่ 12 พฤศจิกายน 2546

บทคัดย่อ:

Ehrlichiosis เป็นโรคติดต่อจากสัตว์ที่เกิดจากแบคทีเรียในเซลล์ โดยเกิดจากการถูกเห็บกัด การติดเชื้อในคนแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ human monocytic ehrlichiosis (HME) และ human granulocytic ehrlichiosis (HGE) การติดเชื้อนี้มีผลโดยตรงต่อปริมาณของเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาว ทำให้ผู้ป่วยมีอาการไข้ ซีด แต่ไม่มีอาการจำเพาะ ผู้ป่วยอาจมีภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ในบทความนี้เราได้ทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการติดเชื้อ Ehrlichiosis ในคน

คำสำคัญ: Ehrlichiosis

บทนำ

Ehrlichiosis เป็นโรคติดเชื้อที่เกิดจาก obligate intracellular bacteria ใน genus Ehrlichia¹ โรคนี้ถูกพบครั้งแรกในปี พ.ศ.2478 ในสุนัข² หลังจากนั้นในทศวรรษที่ 1960 ก็ได้พบสุนัขตายเป็นจำนวนมากในประเทศเวียดนาม สาเหตุของการตายครั้งนี้มาจากเชื้อ Ehrlichia canis³ เชื้อที่ทำให้เกิดโรคนั้น จัดอยู่ใน family Anaplasmaceae⁴ ซึ่งเป็น obligate intracellular bacteria ซึ่งเมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะเข้าไปอยู่ใน phagocytic cell ซึ่งขึ้นอยู่กับสปีชีส์ว่าจะเข้าไปอยู่ใน macrophage, monocyte หรือ neutrophil เชื้อจะเข้าไปจับกับโปรตีนบนผิวเซลล์ของ receptor และเข้าไปใน endosome โดยจะไปยับยั้งกระบวนการ lysosome fusion⁵ ทำให้เกิด inclusion ที่เรียกว่า morulae มีเชื้ออยู่ภายในจะพบในไซโตพลาสซึมของเซลล์⁶ จะมีการเพิ่มจำนวนแบบ binary fission และทำให้เซลล์ตายจากการทดลองในหลอดทดลอง⁷

การติดเชื้อ Ehrlichia ในคนนั้นมีการพบครั้งแรกในปี พ.ศ. 2529 ซึ่งถือว่าเป็นโรคที่เกิดขึ้นใหม่ในสหรัฐอเมริกาขณะนั้น¹ แต่ยังไม่สามารถบอกถึงสาเหตุที่แน่ชัดของโรคเหล่านี้ ลักษณะเฉพาะจะพบ inclusion ในเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยเกิดขึ้นเหมือนกันและผลการตรวจทางน้ำเหลืองวิทยามีเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคนั้นอยู่ในจีนัส Ehrlichia จึงเรียกว่า HME และพบว่าผู้ป่วยมีอาการของ Rocky mountain spotted fever เกิดขึ้นด้วย⁸⁻¹⁰ จากการศึกษาประวัติคนเหล่านี้พบว่าเคยถูกเห็บกัด⁹⁻¹² อาการแสดงของคนเหล่านี้จะมีไข้ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียนและ myalgia อาการเหล่านี้จะไม่จำเพาะเจาะจงรวมทั้งบางคนก็ไม่มีอาการหรือบางที่อาการรุนแรงและบางครั้งมีอาการรุนแรงถึงตาย¹⁰⁻¹³ หลังจากนั้นก็ได้พบว่าเชื้อนี้มีคุณสมบัติทางน้ำเหลืองวิทยาคล้าย E. canis แต่มี DNA sequence แตกต่างกันจึงได้ตั้งชื่อใหม่ว่า E.chaffeensis¹⁴ ต่อมาก็ได้มีการพบ HGE จากเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ในผู้ป่วยที่มีไข้ ซึ่งพบว่าเชื้อนี้คือ Anaplasma phagocytophilla และ Neorickettsia equi ซึ่งเหมือนกับที่พบในสัตว์มีกระดูกสันหลัง¹⁵

ระบาดวิทยา

HME พบในสหรัฐอเมริกาถึง 27 รัฐ⁶ และยังพบโรคนี้นี้ในประเทศโปรตุเกส¹⁶ มาลี¹⁷ และเวเนซุเอลา¹⁸ ส่วน HGE พบในทาง upper midwest และทางตะวันออกเฉียงใต้ของสหรัฐอเมริกา² จากการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 237 ราย ที่เป็น HME ระหว่างปี พ.ศ. 2528 ถึง พ.ศ. 2533 ที่อาศัยอยู่ใน 21 รัฐของสหรัฐอเมริกา⁹ พบว่ามากกว่าร้อยละ 60 ได้ถูกนำตัวส่งเข้าโรงพยาบาล ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ที่อาศัยอยู่แถบเขตชานเมืองหรือเขตชนบท มีเพียงแค่อ้อยละ 7.4 เท่านั้นที่เป็นผู้ที่อาศัยอยู่ในเมือง จะพบการเกิดโรคบ่อยในช่วงระหว่างเดือนเมษายนถึงเดือนกันยายน

ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดโดยประมาณร้อยละ 68 มีประวัติถูกเห็บกัด ในขณะที่อีกร้อยละ 15.5 ไม่ถูกกัดแต่เคยอยู่ในบริเวณที่มีเห็บชุกชุม ช่วงเวลาพักตัวของไข้นาน 9 วัน (ช่วงเวลาประมาณ 0-34 วัน) ส่วนใหญ่การเกิด HME จะเกิดในภาคตะวันออกเฉียงใต้ และตอนกลางของรัฐแอตแลนต้า ซึ่งมีลักษณะทางภูมิศาสตร์ที่เอื้ออำนวยต่อการแพร่กระจายของเห็บที่เป็นพาหะของโรค โดยพาหะชนิดแรกที่ทำให้ติดเชื้อ E.chaffeensis นั้นคือ Lone Star Tick (Amblyomma americanum)²⁰⁻²² Wiscosin และคณะ²³ ได้รายงานว่ามีผู้ป่วย 8 รายจาก 12 ราย มีความเกี่ยวข้องกับหมัดก่อนที่จะเริ่มเป็นไข้ ผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันโรคเหล่านี้ใช้เกณฑ์ยืนยันโดยจะต้องมี titer ของการเปลี่ยนแปลงแอนติบอดีเพิ่มขึ้นเป็น 4 เท่า โดยวิธี immunofluorescence (IFA) หรือให้ผลบวกกับการทดสอบด้วย polymerase chain reaction (PCR)

อาการทางคลินิกและการตรวจวินิจฉัย

ในปัจจุบันยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดของ human ehrlichiosis ที่แน่ชัดแต่มีสมมุติฐานว่าหลังจากถูกเห็บกัดแล้ว ehrlichia จะเข้าไปในระบบน้ำเหลืองหรือระบบไหลเวียนโลหิตแล้วยังลุกลามเข้าไปยัง monocyte หรือ granulocyte ในตับ ม้าม กระดูกสันหลัง ต่อมน้ำเหลืองและในบางครั้งยังเข้าไปยังปอดอีกด้วย ในระยะแรกเชื้อจะเข้าไปทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและทำให้เกิดการอักเสบด้วยการติดเชื้อของเซลล์ในระบบไหลเวียน และรูปแบบ

ของ granuloma ความรุนแรงของการติดเชื้อจะขึ้นอยู่กับสถานะของภูมิคุ้มกันของผู้ที่ได้รับเชื้อและความรุนแรงของเชื้อ^{21, 22}

อาการของผู้ติดเชื้อ Ehrlichia นั้น มีได้หลากหลายตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงอาการรุนแรง ซึ่งลักษณะอาการโดยทั่วไปจะไม่มี ความจำเพาะเจาะจง²² และถึงแม้ว่า HGE และ HME จะเกิดจากเชื้อที่ต่างชนิดกันแต่อาการแสดงของโรคนั้นเหมือนกัน กลุ่มอาการของโรค human ehrlichiosis โดยทั่วไปคือ เป็นไข้ ปวดหัว คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง อาการทางต่อมน้ำเหลือง เจ็บภายในช่องท้อง และอาการอื่นๆ ในช่วงระหว่างที่เป็นสาเหตุของการป่วยได้มีการจดบันทึกว่าผู้ป่วยร้อยละ 36 แสดงลักษณะของผื่นในระยะ monocytic ehrlichiosis ในขณะที่ไม่ค่อยปรากฏมากนัก (ประมาณร้อยละ 8) ที่จะแสดงอาการผื่นของระยะ granulocytic ehrlichiosis ซึ่งมีช่วงระยะเวลาของการป่วยเป็นเวลา 23 วัน (ช่วงระยะเวลา 0-270 วัน)

การวินิจฉัยเบื้องต้นของโรค ehrlichiosis ใช้วิธีทางน้ำเหลืองวิทยาโดยวิธี immunofluorescence assays (IFA) กับเซลล์ที่ติดเชื้อ ehrlichia² การตรวจทางน้ำเหลืองวิทยานี้ อาจมี cross reaction กับ Ehrlichia spp. อื่นๆ ได้ ต้องมีการตรวจยืนยันด้วยวิธี PCR และการหา morulae ใน granulocytic cell²

การตรวจทางห้องปฏิบัติการทางคลินิกทำให้พบว่า มีปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 50-74 เกล็ดเลือดต่ำร้อยละ 68-92 ปริมาณเอนไซม์ของตับ (AST, ALT) สูงขึ้นร้อยละ 86-91 และอาการซีด ร้อยละ 50 มีเพียงจำนวนน้อยของกรณีศึกษาที่พบ atypical lymphocytosis โดยทั่วไปแล้วในช่วง 1 สัปดาห์แรกของการติดเชื้อจะมีปริมาณเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำลง ในขณะที่ปริมาณเอนไซม์ของตับสูงขึ้น อย่างไรก็ตาม ในช่วงสัปดาห์ที่ 2 ของการติดเชื้อผู้ป่วยจะปรากฏอาการซีด เนื่องจากปริมาณเกล็ดเลือดที่ยังต่ำลงเป็นเวลานาน

สำหรับการป้องกันคือการหลีกเลี่ยงตัวเห็บ สวมเสื้อผ้า สีสว่าง เสื้อแขนยาว กางเกงขายาว แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกัน^{20, 21}

ภาวะแทรกซ้อนจากโรค

การเกิดการแทรกซ้อนของโรคหรือการติดเชื้อซ้ำ อาจจะทำให้เป็นอันตรายถึงขั้นเสียชีวิตได้ อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย HME มีประมาณร้อยละ 2-5 ส่วนใน HGE มีประมาณร้อยละ 7-10^{19, 22} มีรายงานผู้ป่วยที่เป็น human ehrlichiosis นั้น อาจเกิดอาการที่เรียกว่า toxic shock syndrome²⁵ ผู้ป่วยเหล่านี้มีอาการไข้ ความดันสูง อวัยวะหลายแห่งสูญเสียหน้าที่ และมีผื่น รวมไปถึงที่ผนังเยื่อเมือก มีรายงานผู้ป่วยจำนวน 2 ราย มีอาการหัวใจล้มเหลว

และกล้ามเนื้อหัวใจซีกซ้ายสูญเสียหน้าที่การทำงาน โดยการวัดคลื่นหัวใจและจากข้อมูลทางคลินิกเป็นตัวบ่งบอกว่าผู้ป่วยรายนี้เป็นโรคหัวใจขาดเลือด^{26, 27} นอกจากนี้อาการชักและ cerebrospinal fluid pleocytosis ยังได้เกิดขึ้นกับผู้ที่เป็โรคนี้อีกด้วย^{28, 29}

ดังนั้น การตรวจเพื่อช่วยวินิจฉัยโรคแทรกซ้อนอื่นที่อาจเกิดกับผู้ป่วยที่เป็น Ehrlichiosis มีความจำเป็นเช่น chest radiography และตรวจ blood gas เพื่อวินิจฉัยโรคปอดบวม การตรวจพบ pancytopenia ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี zidovudine therapy

การรักษา

สำหรับการรักษาผู้ป่วยด้วยโรค Ehrlichiosis นั้น ทั่วไปแนะนำให้ใช้ยา doxycycline ในการรักษา^{22, 30} แต่ยาดังกล่าวมีข้อจำกัดในการใช้ผู้ป่วยเด็ก ทั้งนี้เมื่อไม่นานมานี้ Krause และคณะ³⁰ ได้ทำการทดลองยา rifampicin ในผู้ป่วยเด็กซึ่งพบว่าใช้ได้ผลดี (เนื่องจากยา doxycycline ไม่ควรใช้ผู้ป่วยเด็ก)

สรุป

Ehrlichiosis เป็นโรคติดต่อจากสัตว์ที่เกิดจากแบคทีเรียในเซลล์ โดยเกิดจากการถูกเห็บกัด การติดเชื้อในคนแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ human monocytic ehrlichiosis (HME) และ human granulocytic ehrlichiosis (HGE) การติดเชื้อนี้มีผลโดยตรงต่อปริมาณของเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาว ทำให้ผู้ป่วยมีอาการไข้ ซีด แต่ไม่มีอาการจำเพาะ การวินิจฉัยใช้วิธีทางภูมิคุ้มกันวิทยาเป็นหลัก ผู้ป่วยอาจมีภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ สำหรับการรักษาแนะนำให้ใช้ยา doxycycline

เอกสารอ้างอิง

1. Maeda K, Markowitz N, Hawley RC, Ristic M, Cox D, McDade JE. Human infection with Ehrlichia canis, a leukocytic rickettsia. N Engl J Med 1987; 316: 853-856.
2. Bakken JS, Dumler JS, Chen S-M, Eckman MR, Van Etta LL, Walker DH. Human granulocytic ehrlichiosis in upper Midwest United States. JAMA 1994; 272: 212-218.

3. Keefe TJ, Holland TJ, Salyer PE, Ristic M. Distribution of *Ehrlichia canis* among military working dogs in the world and selected civilian dogs in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 181: 236-238.
4. Dumler JS, AF Barbet, CPJ Bekker, GA Dasch, GH Palmer, SC Ray, et al. Reorganization of Genera in the Families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales; Unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia*, and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*; Description of six new species combinations; and designation of *Ehrlichia equi* and "HGE agent" as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001; 51: 2145-2165.
5. Wells M, Rikihisa Y. Lack of lysosomal fusion with phagosome containing *Ehrlichia risticii* in P388D1 cells: abrogation of inhibition with oxytetracyclin. *Infect Immune* 1988; 56: 3209-3215.
6. Dawson JE, Anderson BE, Fishbein DB, Sanchez JL, Goldsmith CS, Wilson KH, et al. Isolation and characterization of an *Ehrlichia* sp. from a patient diagnosed with human ehrlichiosis. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2741-2745.
7. Dumler JS, Dawson JE, Walker DH. Human ehrlichiosis hematopathology and immunohistologic detection of *Ehrlichia Chaffeensis*. *Hum Pathol* 1993; 24: 391-396.
8. Fishbein DB, Sawyer LA, Holland CJ, Hayes EB, Okoro-Anyanwu W, Williams D, et al. Unexplained febrile illnesses after exposure to ticks. Infection with an *Ehrlichia*? *JAMA* 1987; 257: 3100-3104.
9. Eng TR, Harkess JR, Fishbein DB, Dawson JE, Greene CN, Redus MA, et al. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of human ehrlichiosis in the United States, 1988. *JAMA*. 1990; 264: 2251-2258.
10. Rohrbach BW, Harkess JR, Ewing SA, Kudlac J, McKee GL, Istre GR. Epidemiologic and clinical characteristics of persons with serologic evidence of *E.canis* infection. *Am J Public Health* 1990; 80: 442-445.
11. Harkess JR, Ewing SA, Crutcher JM, Kudlac J, McKee G, Istre GR. Human ehrlichiosis in Oklahoma. *J Infect Dis* 1989; 159: 576-579.
12. Fishbein DB, Kemp A, Dawson JE, Greene NR, Redus MA, Fields DH. Human ehrlichiosis: prospective active surveillance in febrile hospitalized patients. *J Infect Dis* 1989; 160: 803-809.
13. Taylor JP, Betz TG, Fishbein DB, Roberts MA, Dawson J, Ristic M. Serological evidence of possible human infection with *Ehrlichia* in Texas. *J Infect Dis* 1988; 158: 217-220.
14. Anderson BE, Dawson JE, Jones DC, Wilson KH. *Ehrlichia chaffeensis*, a new species associated with human ehrlichiosis. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2838-2842.
15. Chen S, Dumler JS, Bakken JS, Walker DH. Identification of a granulocytotropic *Ehrlichia* species as the etiologic agent of human disease. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 589-595.
16. Moralis J, Dawson JE, Greence CR, Filipe AR, Galhardas LC, Bacellar F. First European case of ehrlichiosis. *Lancet*. 1991; 338: 633-634.
17. Uhaa IJ, Maclean JD, Greence CR, Fishbein DB. A case of human ehrlichiosis acquired in Mali: clinical and laboratory findings. *Am J Trop Mad Hyg* 1992; 46: 161-164
18. Arraga-Alvarado C, Montero-Ojeda M, Bernardoni A, Anderson BE, Parra O. Human ehrlichiosis: report of the 1st case in Venezuela. *Invest Clin* 1996; 37: 35-49.
19. Fishbein DB, Dawson JE, Robinson LE. Human Ehrlichiosis in the United States, 1985 to 1990. *Ann Intern Med* 1994; 120: 736-743.
20. Schaffner W, Standaert SM. Ehrlichiosis - in pursuit of an emerging infection. [Editorials] *N Engl J Med* 1996; 334: 262-263.
21. Glushko GM. Human Ehrlichiosis. *Postgrad Med* 1997; 101: 225-230.
22. Dumler JS, Bakken JS. Ehrlichial diseases of humans: emerging Tick-Borne infections. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1102-1110
23. Wormser G, McKenna D, Aguero-Rosenfeld M, Horowitz H, Munoz J, Nowakowski J, et al. Human granulocytic Ehrlichiosis- New York, 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 593-595.

24. Wallace B, Brady G, Ackman D, Wong SJ, Jacquette G, Lloyd E, et al. Epidemiology and risk factors for human granulocytic Ehrlichiosis in New York. 36th ICAAC Conference 1996 (K060).
25. Fichtenbaum CJ, Peterson LR, Weil GJ. Ehrlichiosis presenting as a life-threatening illness with features of the Toxic Shock Syndrome. *Am J Med* 1993; 95: 351–357.
26. Williams JD, Snow RM, Arciniegas JG. Myocardial involvement in a patient with human Ehrlichiosis. *Am J Med* 1995; 98: 414–415.
27. Shea W, Calio AJ, Klein NC, Cunha BA. Rhabdomyolysis associated with Ehrlichia chaffeensis infection. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1056–1057.
28. Everett ED, Evans KA, Henry RB. Human Ehrlichiosis in adults after Tick exposure diagnosis using polymerase chain reaction. *Ann Intern Med* 1994; 120: 730–735.
29. Dimmitt DC, Fishbein DB, Dawson JE. Human Ehrlichiosis associated with cerebrospinal fluid pleocytosis: A case report. *Am J Med* 1989; 87: 677–678.
30. Krause PJ, Corrow CL, Bakken JS. Successful treatment of human granulocytic ehrlichiosis in children using rifampin. *Pediatrics*. 2003; 112: e252–253.