

รายงานผู้ป่วยรายแรกของการติดเชื้อรา Talaromycosis ในผู้ป่วยเอดส์ใน  
โรงพยาบาลสิงห์บุรีและการทบทวนวรรณกรรม  
First Case Report of Disseminated of Talaromycosis in HIV Patient  
at Singburi Hospital and Literatures Review

วิภาพร ตริสุทรศน์ พ.บ.

Wipaporn Treesutat M.D.

กลุ่มงานอายุรกรรม

Medicine Department

โรงพยาบาลสิงห์บุรี

Singburi Hospital

จังหวัดสิงห์บุรี

Singburi

สวารค์ประชารักษ์เวชสาร

Sawanpracharak Medical Journal

ปีที่ 18 ฉบับที่ 1 มกราคม - เมษายน 2564

Vol. 18 No. 1 January-april 2021

#### บทคัดย่อ

เชื้อรา Talaromycosis เป็นเชื้อที่พบบ่อยในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และพบบ่อยในผู้ป่วยโรคเอดส์ ในโรงพยาบาลสิงห์บุรีพบโรค Talaromycosis ครั้งแรกในผู้ป่วยเอดส์ ชายไทย อายุ 56 ปี มีผื่นที่หน้า ขูดผิวหนัง ตรวจพบเชื้อราแบบ budding yeast และการเพาะเชื้อในเลือดตรวจพบเชื้อ *Talaromyces marneffe* ให้การรักษาโดยใช้ Amphotericin B ขนาด 0.7 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ต่อด้วย Itraconazole 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 10 สัปดาห์ และ Itraconazole 200 มิลลิกรัมต่อวัน จนผู้ป่วยมี CD4 มากกว่า 100 เซลล์ต่อไมโครลิตร

**คำสำคัญ:** Talaromycosis, *Talaromyces marneffe*, เชื้อราสองรูป

#### Abstract

Talaromycosis is endemic in Southeast Asia and is commonly described in HIV-infected patients. The first case of Talaromycosis was reported in HIV-infected patient ; A 56-year-old man with skin lesion on face at Singburi hospital. The thick scales were used for the mycological examination. Microscopic examination showed budding yeast. Hemoculture reviewed of *Talaromyces marneffe*. The patient was treated with Amphotericin B 0.7mg/kg for 2 weeks then Itraconazole is 200 mg every 12 hours for 10 weeks, and Itraconazole 200 mg per day until CD4 patients are more than 100 cell/mm<sup>3</sup>.

**Keywords:** Talaromycosis, *Talaromyces marneffe*, dimorphic fungus

## บทนำ

*Talaromyces marneffeii* ชื่อเดิม *Penicillium marneffeii* เป็นเชื้อก่อโรคฉวยโอกาสในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ป่วยเอดส์ โดยเฉพาะในเขตเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ฮองกง จีน ตะวันออกเฉียงเหนือของอินเดีย และในภาคเหนือของประเทศไทย ในผู้ป่วยเอดส์ที่มีติดเชื้อฉวยโอกาส *Talaromyces marneffeii* พบได้บ่อยเป็นอันดับสามรองลงจากวัณโรค และ Cryptococcosis มีรายงานพบผู้ติดเชื้อนี้ในผู้ป่วยเอดส์ ที่ CD4 100 เซลล์/ไมโครลิตร<sup>(1)</sup> ประวัติความเป็นมาและการระบาดของเชื้อ *Talaromyces marneffeii* แยก *Talaromyces marneffeii* ได้ครั้งแรกจากตับของอินในประเทศเวียดนาม โดย Dr. Gabnella Segretain เป็นผู้จำแนกชนิดของ *P. marneffeii* โดยตั้งชื่อให้เป็นเกียรติแก่ Dr. Hubert Marneffeii ผู้อำนวยการสถาบันปาสเตอร์แห่งอินโดจีน<sup>(2)</sup> ปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์ยังไม่ทราบว่าผู้ป่วยติดเชื้อโดยวิธีใด แต่มีความเชื่อว่าผู้ป่วยน่าจะได้รับการเชื้อผ่านทางหายใจ ซึ่งเป็นกลไกที่พบได้ในเชื้อราสองรูปอื่น เช่น *Histoplasma capsulatum* เป็นต้น<sup>(3)</sup> รายงานจำนวนผู้ป่วยในประเทศไทยสอดคล้องกับรายงานจำนวนผู้ป่วยในประเทศเวียดนามว่ามีจำนวนผู้ป่วย *Talaromyces marneffeii* มากขึ้นในช่วงฤดูฝน จึงเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยอาจได้รับเชื้อจากดินที่มีความชุ่มชื้น

## รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 56 ปี อาชีพปลูกหน่อไม้หวาน ภูมิลำเนาจังหวัดสิงห์บุรี ปฏิเสธการเดินทางไปนอกพื้นที่จังหวัดสิงห์บุรี รับประทานยาต้านไวรัส HIV 7 ตุลาคม พ.ศ. 2563 ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลด้วยอาการไข้หวัดเล็กน้อย 7 วัน เริ่มมีไข้ต่ำๆ ไอมีเสมหะสีขาวเล็กน้อย ไม่มีเลือดปน 5 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล เริ่มมีตุ่ม

ขึ้นที่ใบหน้า มีหนองบางตุ่ม เจ็บ ไม่คัน ต่อมาเริ่มมีแผลในปาก เจ็บมาก รับประทานอาหารไม่ได้

**ประวัติอดีต :** วินิจฉัย HIV ครั้งแรก 9 ธันวาคม พ.ศ. 2562 มี CD4 48 เซลล์/ไมโครลิตร (ร้อยละ 5.3) รับประทานยาต้านไวรัส (TDF+FTC+EFV) Bactrim 800 มิลลิกรัม/วัน Fluconazole 400 มิลลิกรัม/สัปดาห์ Azithromycin 500 มิลลิกรัม/สัปดาห์

**ประวัติส่วนตัว :** เคยดื่มสุรา หยุดดื่มมา 3 ปี เคยสูบบุหรี่ แต่หยุดสูบบุหรี่ตั้งแต่วันที่ 9 ธันวาคม พ.ศ. 2562

**การตรวจร่างกายแรกรับ :**

**Vital sign:** Temperature 37.8 Celsius, BP 114/79 mmHg, PR 82 /min, RR 20/min

**General appearance:** good consciousness, look sick, no pallor

**HEENT:** mild pale conjunctiva, an icteric sclera, multiple scattered skin-color, umbilicated papules with some central crusted ulcers on face and oral mucosa (รูปที่ 1)

**Lymph nodes:** multiple lymphadenopathy at both side of upper cervical, both axillary, both groin size about 1-2 cm, firm consistency, not tender

**Cardiovascular system:** tachycardia, full and regular full pulse, PMI at 5 th ICS, MCL, no heave, no thrill, normal S1 S2 no murmur no gallops

**Respiratory system:** coarse crepitation both lungs

**Gastrointestinal system:** no distend abdomen, soft, not tender, no hepatosplenomegaly

**Extremity:** no edema, no deformity

**Neuromuscular system:** full EOM by observation, spontaneous movement all extremities

## รูปที่ 1 ลักษณะผื่น umbilicated papules with some central crusted ulcers ที่ใบหน้าของผู้ป่วย

**Hospital course**

หลังจากการเข้ารับในหอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย วันที่ 7 ตุลาคม 2563 ได้รับการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมดังรายการต่อไปนี้

**CBC:** WBC 3,690 /ul, PMN 90 %, Lymph 7.2%, Hb 11.3 gm/dl, Hct 32.9%, Plt 216,000 cell/ul

**Liver function test:** TB 0.3 mg/dl, DB 0.1 mg/dl, AST 26 U/L, ALT 14 U/L, ALP 125 U/L, TP 6.4 gm/dl, ALB 1.5 g/dl

**Blood chemistry:**

BUN 11 mg/dl, Creatinine 0.79 mg/dl

Na 130 mmol/L, K 3.7mmol/L, Cl 91 mmol/L, HCO<sub>3</sub> 33 mmol/L

**Chest X-ray report:** newly seen diffused bilateral reticulonodular infiltrations with patchy

opacities at both perihilar regions, Differential diagnosis PCP, active TB or other pneumonia (รูปที่ 2)

**Sputum Gram stain:** numerous PMN infiltration, no epithelial cell, no organism found

**Sputum AFB:** Negative for 2 days

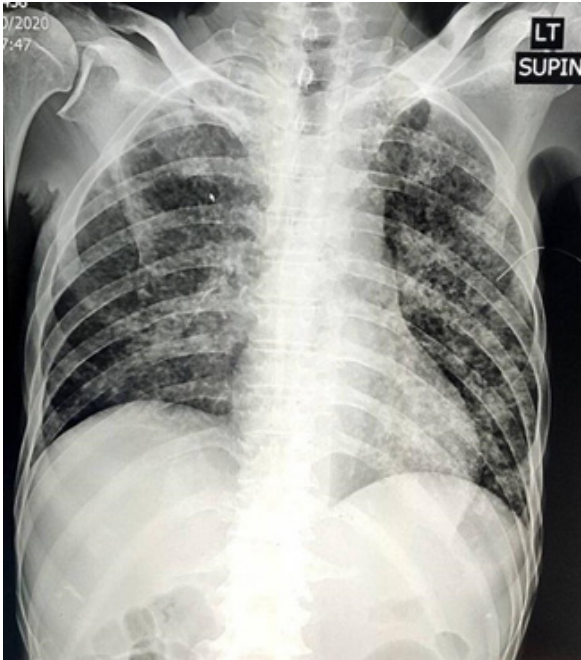
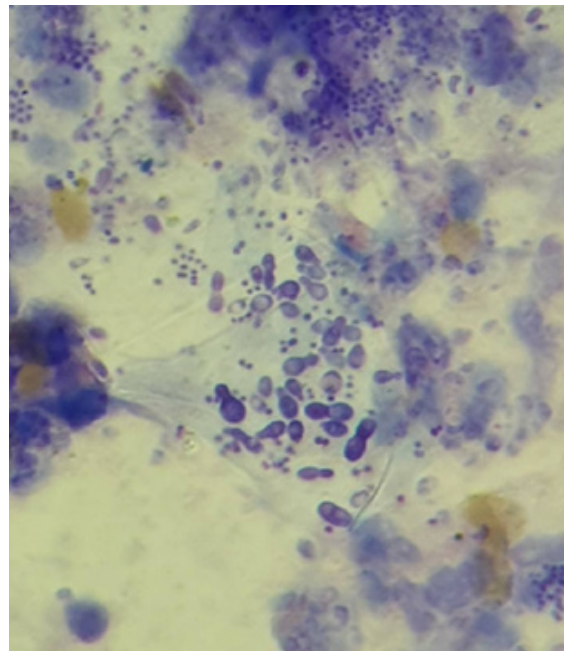
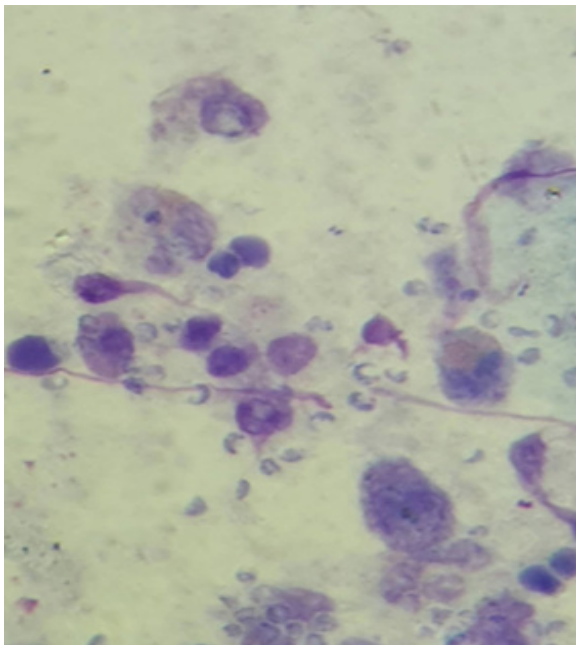
Gram stain: numerous PMN infiltration

**Hemoculture:** no growth at 3 days

**Wright stain Pus from skin lesion:** showed numerous oval shape yeast-like organism with binary fission compatible with *Talaromyces marneffe* (รูปที่ 3)

**Hemoculture for fungus :** *Talaromyces marneffe*

รูปที่ 2 ภาพถ่ายรังสีปอดผู้ป่วย

รูปที่ 3 ภาพเชื้อ *Talaromyces marneffeii* จากการย้อม Wright stain

### วิจารณ์

*Talaromyces marneffeii* เป็นเชื้อราฉวยโอกาสที่พบบ่อยในผู้ป่วย HIV ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด มีการปลูกถ่ายอวัยวะ (Organ transplant) และ adult-onset immunodeficiency syndrome รวมถึงในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ก็จัดว่าเป็น secondary immunodeficiency ได้ มีถิ่นระบาดในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยเฉพาะภาคเหนือของประเทศไทย (รูปที่ 4) จังหวัดสิงห์บุรีเป็นจังหวัดในภาคกลางไม่เคยมีรายงานผู้ป่วยโรคนี้มาก่อนจากการสืบค้นประวัติฐานข้อมูลในคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลสิงห์บุรีตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 ถึงปัจจุบัน จากประวัติของผู้ป่วย มีโรคประจำตัว HIV และมี CD4 น้อยกว่า 50 เซลล์/ไมโครลิตร ซึ่งมีโอกาสติดเชื้อโรคฉวยโอกาสได้หลายตัว ร่วมกับ ไข้ต่ำ ๆ อ่อนเพลีย ต่อม้ำเหลืองโตทั่วร่างกาย และมีผื่นขึ้น ทำให้นึกถึงโรคนี้ ซึ่งต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก Histo-

plasmosis, Cryptococcosis, และ Tuberculosis การตรวจเพิ่มเติมโดยการทำ skin biopsy แล้วนำไปย้อม wright stain พบ multiple intracellular yeast with binary fission จึงคิดถึงโรค Talaromyces marneffeii มากกว่า Histoplasmosis ได้ทำการรักษาโดยให้ Amphotericin B 0.7 มิลลิกรัม/กิโลกรัมเป็นเวลา 14 วัน ซึ่งผลเพาะเชื้อในเลือด fungus culture ขึ้นเชื้อ *Talaromyces marneffeii* เพื่อยืนยันการรักษา ทำให้แพทย์ผู้รักษามั่นใจการรักษามากขึ้น แต่การรอผลใช้เวลานาน 14 วัน ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาล่าช้าอาจเสียชีวิตได้ การย้อม wright stain มีประโยชน์มากในการรักษาเบื้องต้น ระหว่างรอผลเพาะเชื้อ เป็นการตรวจที่ช่วยการวินิจฉัยและราคาไม่แพง ผู้ป่วยได้รับการรักษาต่อด้วยยา Itraconazole 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 10 สัปดาห์ และ Itraconazole 200 มิลลิกรัมต่อวัน จนผู้ป่วยมี CD4 มากกว่า 100 เซลล์ต่อไมโครลิตร

รูปที่ 4 แผนที่การระบาดของเชื้อ *Talaromyces marneffeii* <sup>(4)</sup>

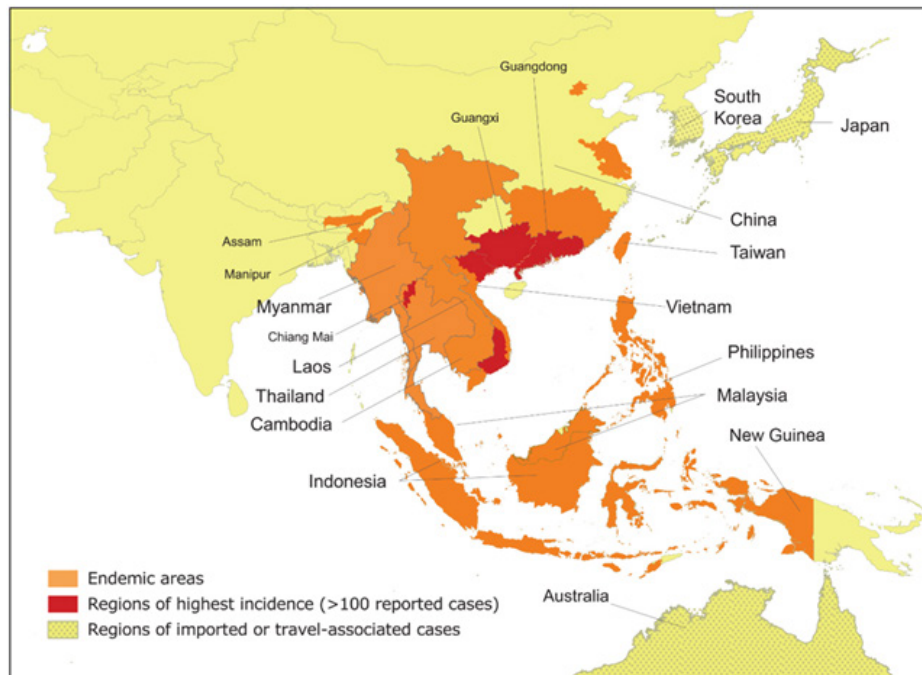


Figure courtesy of Dr. Thuy Le, Division of Infectious Diseases and International Health, Duke University School of Medicine



อาการแสดงของโรค ในผู้ป่วย HIV และ immunodeficiency ถ้ามีการติดเชื้อ *Talaromyces marneffei* จะเป็นแบบ disseminated infection เริ่มจากมีอาการ subacute illness คือมีไข้ น้ำหนักลด ตับม้ามโต ต่อมน้ำเหลืองโต ระบบทางเดินหายใจ และระบบทางเดินอาหารผิดปกติ<sup>(4)</sup> รอยโรคทางผิวหนังส่วนใหญ่จะเฉพาะเจาะจงแต่เป็นอาการระยะหลังๆที่คนไข้มาพบ รอยโรคจะเป็นลักษณะ central-necrotic papules appearing บนใบหน้า ตัว และแขนขา พบประมาณร้อยละ 40.0-70.0 ของผู้ป่วย<sup>(1,4)</sup> อาการของระบบทางเดินหายใจแสดง อาการไอ หรือหายใจเหนื่อย พบประมาณร้อยละ 40.0 ของผู้ป่วย อาการระบบทางเดินอาหารแสดงอาการปวดท้อง ท้องเสีย ประมาณร้อยละ 30.0 ของผู้ป่วย ตับม้ามโตพบร้อยละ 70.0 ของผู้ป่วย อาการระบบประสาทพบน้อยกว่าร้อยละ 1.0 ที่มี meningoencephalitis แต่ถ้าพบอัตราการตายจะสูงร้อยละ 80.0 วัณโรคอาจพบร่วมกับโรคนี้ซึ่งจะซับซ้อนในการรักษาเพราะยา itraconazole กับ rifampin มี drug interactions ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบภาวะซีด เกร็ดเลือดต่ำ มีค่า aminotransferase สูงขึ้น AST มากกว่า ALT 2 เท่า การวินิจฉัย ควรสงสัยในผู้ป่วย HIV ที่ CD4 น้อยกว่า 100 เซลล์ต่อไมโครลิตร มีประวัติเดินทางหรืออาศัยอยู่ในถิ่นระบาด ร่วมกับมีอาการหลายๆ

ระบบ ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน (lymph nodes, liver, spleen, bone marrow) รอยโรคทางผิวหนัง Talaromycosis ส่วนมากพบลักษณะเฉพาะ central-necrotic อาการแสดงระยะท้ายของโรค และไม่พบรอยโรคมากกว่าร้อยละ 60.0 ของผู้ป่วย การวินิจฉัยผู้ป่วยโรคนี้ใช้วิธี microscopy, histology, และ culture การเพาะเชื้อต้องอาศัยระยะเวลาจนถึง 14 วัน การวินิจฉัยที่ล่าช้าในผู้ป่วยที่ไม่มีไข้ หรืออาการทางผิวหนังทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตมากขึ้น การตรวจหาแอนติเจน (antigen detection) และ polymerase chain reaction (PCR) เป็นวิธีตรวจหาเชื้อที่ได้ผลรวดเร็วมากกว่าวิธีเดิม แต่เป็นวิธีซึ่งอยู่ในขั้นประเมินประสิทธิภาพอยู่ เชื้อราชนิดอื่นที่พบได้ในประเทศไทยจากการย้อมดังกล่าวอาจมีลักษณะคล้ายเชื้อ *Talaromyces marneffei* ได้แก่ *Cryptococcus neoformans* และ *Histoplasma capsulatum* แต่พบไม่บ่อยเท่าเชื้อ *Talaromyces marneffei* ลักษณะของเชื้อราดังกล่าวเมื่อย้อมด้วย Wright stain แสดงในตารางที่ 1<sup>(5)</sup> ถ้ามีรอยโรคที่ผิวหนังและผู้ป่วยมีไข้สูงนานเกิน 2 สัปดาห์ เมื่อตรวจและย้อมรอยโรคแล้วคล้ายเชื้อราให้แยกลักษณะของเชื้อรา ดังตารางที่ 1 ถ้าไม่แน่ชัดอาจต้องใช้ลักษณะอื่นๆของการติดเชื้อราเหล่านี้ประกอบดังตารางที่ 2<sup>(5)</sup>

ตารางที่ 1 ลักษณะ *Talaromyces marneffe*, *Cryptococcus neoformans* และ *Histoplasma capsulatum* เมื่อย้อมด้วย Wright stain<sup>(5)</sup>

|                     | <i>Talaromyces marneffe</i>  | <i>Cryptococcus neoformans</i>                 | <i>Histoplasma capsulatum</i>                    |
|---------------------|--|--|--|
| Size(diameter)      | 1-8 µm   | 3-10 µm  | 2-5 µm   |
| Capsule             | Thin   | Thick  | Thin   |
| Staining of capsule | No   | No   | No   |
| Shape               | Pleomorphic, round to ovoid "sausage" cells (diameter to length 1:3-1:4) | round to ovoid                                 | Uniform, round to ovoid (diameter to length 1:2) |
| Duplication         | Division, crosswalls are formed before separation                        | budding(seen more frequent than H. capsulatum) | Budding, narrow neck, single spore               |
| Inflammatoru cells  | Present, intracellular and extracellular                                 | Absent   | Present, intracellular and extracellular         |

ตารางที่ 2 ข้อเปรียบเทียบการติดเชื้อ *Talaromyces marneffe*, *Cryptococcus neoformans* และ *Histoplasma capsulatum* ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี<sup>(5)</sup>

|                                      | <i>Talaromyces marneffe</i> | <i>Cryptococcus neoformans</i> | <i>Histoplasma capsulatum</i> |
|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 1.Geographic distribution            | Southeast Asia              | World wide                     | World wide                    |
| 2.Incidence                          | +++                         | ++                             | -                             |
| 3.Disseminated form : localized form | D>L                         | L>D                            | D>L                           |
| 4.common site for localized form     | -                           | Meninges                       | Lung                          |
| 5.Involvement of skin                | Common (67%)                | Less than 20%                  | Rare                          |

การตรวจด้วย microscopy, histology และ culture ปัจจุบันเป็น gold standard diagnostic methods การตรวจผ่านกล้องจุลทรรศน์ Giemsa-, Wright-, Gomori methenamine silver (GMS)-stained โดยสามารถนำสิ่งส่งตรวจจากการขูดผิวหนัง การดูดเจาะต่อมน้ำเหลือง การเจาะไขกระดูก และการตัดชิ้นเนื้อ จะพบ round to oval extracellular and intracellular macrophageyeast like organism 3-6 ไมโครเมตร การเห็นเส้นแบ่งกึ่งกลางของ yeast cell ช่วยแยก *Talaromyces marneffe* จาก *Histoplasma* กับกลุ่ม *Candida* มีผู้ป่วยบางคนสามารถเจอเชื้อจากตรวจย้อม Wright 's stain peripheral blood smear การวินิจฉัยที่แน่นอนของการติดเชื้อ *Talaromyces marneffe* จากการพบเชื้อในเนื้อเยื่อที่ทำการตัด มี 3 รูปแบบ ได้แก่ 1) granulomatous reaction ที่ประกอบไปด้วย histiocytes, lymphocytes และ plasma พบได้ทั้งผู้ป่วยแข็งแรงและไม่แข็งแรง 2) suppurative reaction ที่ประกอบไปด้วย multiple abscess พบในเนื้อเยื่อปอด และ subcutaneous tissue พบได้ในผู้ป่วยแข็งแรง และ 3) anergic and necrotizing reaction ลักษณะเป็น focal necrosis ล้อมรอบด้วย distend histiocytes containing fungi พบใน ปอด ตับ และม้ามของผู้ป่วย immunocompromised เปรียบเทียบกับเชื้อราชนิดอื่น *Talaromyces marneffe* สามารถเจริญเติบโตได้ใน BATEC blood culture media และ Sabouraud dextrose agar ใช้เวลาเพาะเชื้อ 5 -14 วัน โดยให้ผลการเพาะเชื้อมากที่สุดจาก bone marrow (ร้อยละ 100) ตามด้วย skin lesions (ร้อยละ 90.0) และ blood (ร้อยละ 70.0)<sup>(4)</sup>

Molecular diagnostics สามารถทำ PCR amplification และ sequence identification ของตำแหน่งจำเพาะของ fungal ribosome มีความ

เฉพาะเจาะจง (specificity) ร้อยละ 100 แต่จำกัดความไว (sensitivity) ร้อยละ 60.0 ถึงร้อยละ 70.0<sup>(6)</sup>

การตรวจหาแอนติเจนโดย การตรวจหา galactomannan ที่ใช้ตรวจ *Aspergillus* สามารถ cross react กับ *Talaromyces marneffe* สามารถตรวจหา *Talaromyces marneffe* ได้ ให้ผลความไว ร้อยละ 95.8 และความเฉพาะเจาะจง ร้อยละ 90.9 อย่างไรก็ตาม galactomannan test สามารถให้ผลใน endemic fungi เช่น *Histoplasma* และ *Blastomyces* ได้ การตรวจหา antigen โดยวิธี Mp1p ELISA มีความไวมากกว่าการเพาะเชื้อในเลือดโดยมีความไวร้อยละ 86.3 และความเฉพาะเจาะจงร้อยละ 90.9 เทียบกับการเพาะเชื้อในเลือดมีความไวร้อยละ 74.0 และสามารถตรวจเจอเชื้อได้ตั้งแต่ระยะที่ยังไม่มีอาการ<sup>(7)</sup>

ปัจจุบันมีวิธีตรวจ Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight (MALDI-TOF) สามารถใช้ตรวจ *Talaromyces* ถึงระดับ species จากการเพาะเชื้อสิ่งส่งตรวจซึ่งวิธี MALDI-TOF สามารถให้ผลที่น่าเชื่อถือได้และรวดเร็ว<sup>(8)</sup>

การทดสอบความไวของยาต้านเชื้อรา (anti-fungal susceptibility testing) จากการศึกษา minimum inhibitory concentrations (MIC) พบว่า ระดับต่ำสำหรับ itraconazole ระดับกลางสำหรับ amphotericin B และระดับสูงสำหรับ fluconazole จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่า MIC กับผลการรักษาของผู้ป่วยพบว่ายารุ่นใหม่ของกลุ่ม Azole มีค่า MIC ที่ต่ำมาก โดย voriconazole มีค่า MICs 0.016–0.063 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ posaconazole มีค่า MICs 0.001–0.002 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และระดับกลางถึงสูง MIC values 2 - 8 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร สำหรับ anidulafungin<sup>(9)</sup>, ยารุ่นใหม่ของกลุ่ม Azole มีการจัดการเชื้อได้ดีกว่ากลุ่ม



echinocandins<sup>(10)</sup> reventing Exposure มีการศึกษา ในประเทศไทยและเวียดนามในผู้ป่วย stage 4 HIV disease หรือ CD4 count น้อยกว่า 100 เซลล์ต่อไมโครลิตร ที่มีอาชีพสัมผัสต้นไม้ ฟาร์มสัตว์ เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ<sup>(11)</sup> ความเสี่ยงยิ่งสูงขึ้นในฤดูฝนและขึ้น<sup>(4)</sup> คนที่อาศัยอยู่หรือมีประวัติท่องเที่ยวมายังถิ่นระบาด (ถึงจะเป็นเวลาเพียง 3 วัน)

ได้มีการศึกษาการใช้ยาป้องกันโรค (primary prophylaxis) โดยให้ oral itraconazole 200 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดการติดเชื้อ Cryptococcosis and Talaromyces ในผู้ป่วย HIV ที่มี CD4 count น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร<sup>(12)</sup> และการให้ fluconazole 400 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ พบว่ามีประสิทธิภาพพอกับ itraconazole 200 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ก็มีข้อจำกัดคือทำการศึกษาก่อนการที่จะมีการใช้ยาต้านไวรัสอย่างแพร่หลาย กลุ่มผู้ป่วยในการศึกษาวิจัยจำนวนน้อย และไม่ทราบอัตราการตาย<sup>(11)</sup> การใช้ยา primary prophylaxis ต้องระมัดระวังถึงความเป็นพิษระยะยาว ปฏิกริยาระหว่างยา และราคา

ข้อบ่งชี้ในการให้ primary prophylaxis แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย HIV ที่มี CD4 น้อยกว่า 100 เซลล์ต่อไมโครลิตรที่อาศัยอยู่ในถิ่นระบาด เช่น ภาคเหนือของไทย ภาคใต้ของจีน ภาคเหนือและใต้ของเวียดนาม ที่ไม่สามารถเข้าถึงยาต้านไวรัสด้วยเหตุผลใดๆก็ตาม และกลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสแล้วล้มเหลวในการรักษา โดยใช้ itraconazole 200 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ fluconazole 400 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์<sup>(13)</sup> ไม่แนะนำให้ใช้ primary prophylaxis ในผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านไวรัสอยู่หรือกำลังจะเริ่มใช้ยาต้านไวรัสที่ไม่ได้อยู่ในถิ่นระบาด ผู้ป่วย HIV ที่อยู่ประเทศอเมริกา หรือไม่ได้อยู่ในถิ่นระบาด ที่ CD4 น้อยกว่า 100 เซลล์ต่อไมโครลิตร และต้องเดินทางมายังถิ่น

ระบาดให้ primary prophylaxis โดยใช้ itraconazole หรือ fluconazole ก่อนเดินทางมา 3 วันและหลังกลับไป 1 สัปดาห์<sup>(13)</sup>

การหยุดให้ primary prophylaxis จะให้หยุดในผู้ป่วยที่รับประทานยาสม่ำเสมอและ CD4 มากกว่าหรือเท่ากับ 100 เซลล์ต่อไมโครลิตรมากกว่า 6 เดือน ประเทศที่ใช้ viral load แทน CD4 ในการติดตามผลรักษาสามารถใช้ viral load ได้<sup>(13)</sup>

ผู้ป่วย disseminated talaromyces ถ้าไม่รักษาจะทำให้เสียชีวิต<sup>(14)</sup> ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจะมีอัตราเสียชีวิตร้อยละ 10.0 – 30.0<sup>(4)</sup> การให้ยาฆ่าเชื้อราในการรักษาแบ่งออกเป็น 3 ระยะ คือ 1) ระยะชักนำให้โรคสงบ 2) ระยะเข้มข้น และ 3) ระยะคงที่ ในระยะชักนำให้โรคสงบให้ใช้ amphotericin B หรือ liposomal amphotericin B 3-5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ควรให้ยา liposomal amphotericin B มากกว่าถ้าสามารถให้ได้) หรือ deoxycholate amphotericin B 0.7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 2 สัปดาห์ สำหรับในระยะเข้มข้น แนะนำให้รับประทาน itraconazole 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 10 สัปดาห์<sup>(15)</sup> และในระยะคงที่ หรือ secondary prophylaxis แนะนำให้รับประทาน itraconazole 200 มิลลิกรัมต่อวัน จนกว่า CD4 ขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 100 เซลล์ต่อไมโครลิตรเป็นเวลา มากกว่า 6 เดือน<sup>(16)</sup> ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยา amphotericin ได้ ให้ใช้ voriconazole แทน<sup>(17)</sup> และไม่แนะนำให้ใช้ itraconazole ในการรักษาช่วงระยะชักนำให้โรคสงบ<sup>(15)</sup>

Talaromyces treatment failure และ relapse สัมพันธ์กับการรักษาช่วงระยะชักนำให้โรคสงบ ที่ไม่ได้ประสิทธิภาพดีของ itraconazole สิ่งสำคัญคือการรักษาช่วงระยะชักนำให้โรคสงบ ด้วย amphotericin B<sup>(15)</sup> voriconazole สามารถใช้ใน

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนผลข้างเคียงของการใช้ amphotericin B ในการรักษาได้ ผู้ป่วยที่เป็นซ้ำสัมพันธ์กับอัตราตายที่สูงขึ้น<sup>(15)</sup> ซึ่งส่วนใหญ่คือผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านไวรัสไม่สม่ำเสมอ หรือพบ virological failure และพบได้ในผู้ป่วยที่รับประทานยา itraconazole ไม่สม่ำเสมอ ดังนั้นในสถานพยาบาลที่สามารถทำได้ ควรแนะนำให้ผู้ป่วย ติดตามการรักษา โดยการตรวจวัดระดับยา itraconazole และ voriconazole เป็นระยะๆ การป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (preventing recurrence) มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่รักษา Talaro-

mycosis ไปแล้ว และไม่ได้ยาต้านไวรัส สามารถเกิดเป็นซ้ำได้ภายใน 6 เดือน หลังจากหยุดยาฆ่าเชื้อรา<sup>(16)</sup> มีการศึกษาพบว่า การให้ itraconazole 200 มิลลิกรัม ต่อวัน ช่วยลดโอกาสกำเริบจาก ร้อยละ 57.0 เหลือร้อยละ 0<sup>(16)</sup> ดังนั้นผู้ป่วยทุกคนควรได้รับ itraconazole 200 มิลลิกรัม ต่อวัน จนกว่าจะถึงเกณฑ์หยุดได้ เวลาที่เหมาะสมในการหยุดยา secondary prophylaxis หรือ chronic maintenance therapy<sup>(13)</sup> คือมี CD4 มากกว่า 100 เซลล์ต่อไมโครลิตร เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน

### เอกสารอ้างอิง

1. Vanittanakom N, Cooper CR Jr, Fisher MC, Sirisanthana T. Penicillium marneffeii infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects. Clin Microbiol Rev 2006; 19(1):95-110.
2. Segretain G. Penicillium marneffeii n.sp., agent d'une mycose du systeme reticuloendothelial . Mycopathol Mycol Appl 1959 Nov 30;11:327-53.
3. Cooper CR, Vanittanakom N. Insights into the pathogenicity of Penicillium marneffeii. Future Microbiol 2008;3(1):43-55.
4. Le T, Wolbers M, Chi NH, Quang VM, Chinh NT, Lan NP, et al. Epidemiology, seasonality, and predictors of outcome of AIDS-associated Penicillium marneffeii infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam. Clin Infect Dis 2011;52(7):945-52.
5. วิรัตน์ ศิริสันธนะ. โรคติดเชื้อ Penicillium marneffeii ในเด็กติดเชื้อเอชไอวี. เชียงใหม่เวชสาร 2538;34(4): 197-203.
6. Hien HTA, Thanh TT, Thu NTM, Nguyen A, Thanh NT, Lan NPH, et al. Development and evaluation of a real-time polymerase chain reaction assay for the rapid detection of Talaromyces marneffeii MP1 gene in human plasma. Mycoses 2016;59(12):773-80.
7. Huang YT, Hung CC, Liao CH, Sun HY, Chang SC, Chen YC. Detection of circulating galactomannan in serum samples for diagnosis of Penicillium marneffeii infection and cryptococcosis among patients infected with human immunodeficiency virus. J clin Microbiol 2007;45(9):2858-62.

8. Borman AM, Fraser M, Szekely A, Johnson EM. Rapid and robust identification of clinical isolates of *Talaromyces marneffi* bases on MALDI-TOF mass spectrometry or dimorphism in *Galleria mellonella*. *Med mycol* 2019;57(8):969-75.
9. Lau SKP, Lo GCS, Lam CSK, Chow WN, Ngan AHY, Wu AKL, et al. In vitro activity of posaconazole against *Talaromyces marneffi* by Broth microdilution and Etest methods and comparison to itraconazole, voriconazole, and antidurafugin. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(3):e01480-16.
10. Lei HL, Li LH, Chen WS, Song WN, He y, Hu FY, et al. Susceptibility profile of echinocandins, azoles and amphotericin B against yeast phase of *Talaromyces marneffi* isolated from HIV-infected patients in Guangdong, China. *EUR J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37(6):1099-102.
11. Chaiwarith R, Fakthongyoo A, Preparattanapan J, Boonmee D, Sirisanthana T, Supparatpinyo K. Itraconazole vs fluconazole as a primary prophylaxis for fungal infections in HIV-infected patients in Thailand. *Curr HIV Res* 2011;9(5):334-8.
12. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002;34(2):277-84.
13. Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV [internet]. 2019 [cited 2020 October 28]. Available from: [http://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult\\_OI.pdf](http://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult_OI.pdf).
14. Supparatpinyo K, Nelson KE, Merz WG, Breslin BJ, Cooper CR Jr, Kamwan C, et al. Response to antifungal therapy by human immunodeficiency virus-infected patients with disseminated *Penicillium marneffi* infections and in vitro susceptibilities of isolates from clinical specimens. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(11):2407-11.
15. Le T, Kinh NV, Cuc NTK, Tung NLN, Lam NT, Thuy PTT, et al. A trial of itraconazole or amphotericin B for HIV-associated talaromyces. *N Engl J Med* 2017;376(24):2329-40.
16. Supparatpinyo K, Schlamm HT. Voriconazole as therapy for systemic *Penicillium marneffi* infections in AIDS patients. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77(2):350-3.
17. Wongkamhla T, Chongtrakool P, Jitmuang A. A case report of *Talaromyces marneffi* oropharyngo-laryngitis: a rare manifestation of talaromyces. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):1-6. doi: 10.1186/s12879-019-4650-7.