

รายงานผู้ป่วยโรค rhinofacial conidiobolomycosis จากเชื้อ *Conidiobolus* sp.

ณัฐรัฐ ตริณัฐ

ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Received: June 14, 2021

Revised: October 6, 2021

Accepted: October 19, 2021

บทคัดย่อ

โรคติดเชื้อ Rhinofacial conidiobolomycosis เป็นโรคที่พบบได้น้อยในประเทศไทย ส่วนใหญ่มีรายงานในต่างประเทศแถบแอฟริกา อาการแสดงที่สำคัญของโรคนี้คือ อาการบวมบริเวณกลางใบหน้า จมูก ริมฝีปาก ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการคัดจมูก ไซนัสอักเสบ หรือมีเลือดกำเดาไหลร่วมด้วย ในบทความนี้แสดงรายงานผู้ป่วยชายไทย อายุ 77 ปี มีประวัติโรคประจำตัวเป็นโรคไตวายเรื้อรัง มาพบแพทย์ด้วยอาการคัดแน่นจมูก ร่วมกับจมูกและใบหน้าน้ำวม เมื่อทำการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและเพาะเชื้อ ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อรา *Conidiobolus* sp. หลังจากให้ยาต้านเชื้อรา Itraconazole ร่วมกับ Terbinafine นาน 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยมีอาการทุเลาลง ใบหน้าและจมูกยุบเป็นปกติ

คำสำคัญ: conidiobolomycosis, entomophthoromycosis, *Conidiobolus coronatus*, ใบหน้าน้ำวม, จมูกบวม

ผู้พิมพ์ประสานงาน:

ณัฐรัฐ ตริณัฐ

ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

62 หมู่ 7 ตำบลอ้อมครีษ อำเภองครีษ จังหวัดนครนายก 26120

อีเมล: nuttarat@gs.wu.ac.th

Case report on rhinofacial Conidiobolomycosis caused by *Conidiobolus* sp.

Nattarat Trinusonth

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Abstract

Rhinofacial conidiobolomycosis is an uncommon chronic subcutaneous fungal infection in Thailand. This disease mainly affects the mucosa of the nares, nasal passages, sinus, nasopharynx, lip and mouth, causing disfigurement of the midline of the face and nasal obstruction. This article reported a 77-year-old male patient who presented with a nasal obstruction and progressive facial swelling. On histopathological examination of the tissue biopsy and fungal culture, it was determined that a patient was infected with *Conidiobolus* sp. The patient was successfully treated with a combination therapy of Itraconazole and Terbinafine for six months.

Keywords: conidiobolomycosis, entomophthoromycosis, zygomycosis, *Conidiobolus coronatus*, rhinofacial edema

Corresponding Author:

Nattarat Trinusonth

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine,

Srinakharinwirot University

62 Moo 7, Ongkharak, Nakhon Nayok 26120, Thailand.

E-mail: nuttarat@g.swu.ac.th

บทนำ

การติดเชื้อรากลุ่ม *Conidiobolus* spp. เป็นการติดเชื้อที่พบได้ไม่บ่อยนัก ผู้ป่วยมักจะมีมาด้วยอาการบวมบนใบหน้าไม่เจ็บบริเวณกลางใบหน้าริมฝีปากและจมูก มีรายงานครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1965 ที่ประเทศคองโก¹ และจาไมกา² โดยในปัจจุบัน พบการรายงานผู้ป่วยมากในภูมิภาคแถบแอฟริกาโดยเฉพาะประเทศไนจีเรีย อเมริกากลาง เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ มักพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง โดยสัดส่วนเพศชายต่อหญิง เท่ากับ 10 : 1^{3,4} และพบบ่อยในวัยกลางคนขึ้นไป โดยมีรายงานการพบเชื้อตั้งแต่อายุ 15 เดือนจนถึง 79 ปี⁵

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 77 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดนครนายก อาชีพค้าขาย มีประวัติโรคประจำตัวเป็นโรคไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease stage 3) มาด้วยอาการคัดจมูกมากขึ้นมา 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล โดยก่อนหน้านี้ผู้ป่วยเคยมีอาการคัดจมูก มีน้ำมูกใสไหลตลอดเวลา การได้กลิ่นลดลง ไปตรวจ

รักษาที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นภูมิแพ้เยื่อโพรงจมูกและริดสีดวงจมูกด้านขวา ได้ยาสแตียรอยด์มาพ่นจมูกร่วมกับยาทาน อาการทุเลาลง หลังจากนั้น เริ่มกลับมาคัดแน่นจมูกมากขึ้นสังเกตว่าจมูกด้านขวาบวมและลามไปด้านซ้าย มีน้ำมูกใสไหลจากจมูกขวา ไม่มีไข้ ไม่ปวดศีรษะ การมองเห็นชัดเจน ไม่มีเห็นภาพซ้อน ปฏิเสธประวัติมะเร็งในครอบครัว ปฏิเสธประวัติฉายแสง ปฏิเสธประวัติอุบัติเหตุกระดูกแตกบริเวณใบหน้า ปฏิเสธประวัติการกินยาต้มหรือยาสมุนไพร ตรวจร่างกาย สัญญาณชีพปกติ ไม่มีไข้ บริเวณใบหน้าบวมตั้งแต่ปีกจมูกทั้งสองข้าง สันจมูก รวมถึงร่องด้านข้างจมูกทั้งสองข้าง ลักษณะบวม ตึง แดงเล็กน้อย แต่กดไม่เจ็บ ทดสอบ nasal airflow พบว่าด้านขวาน้อยกว่าด้านซ้าย การส่องกล้องในโพรงจมูก (nasal endoscope) พบลักษณะของเยื่อโพรงจมูกบวมทั้งบริเวณของแผ่นกั้นจมูก (nasal septum) เยื่อโพรงจมูกด้านข้าง (lateral nasal wall) และเทอร์บินेटอันล่าง (inferior turbinate) ไม่พบริดสีดวงจมูก ไม่พบก้อนเนื้อหรือเนื้องอกเนื้อเยื่อด้านหลังโพรงจมูก (nasopharynx) ปกติ



รูปที่ 1 แสดงลักษณะใบหน้าผู้ป่วยที่มีอาการบวมบริเวณจมูก

ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ได้แก่ CBC ผล Hct 39.3%, WBC 9,800 cell/mm³ (Neutrophil 58%, Lymphocyte 34%), platelet 281,000 cell/mm³, Anti-HIV non-reactive, ANA negative, P-ANCA negative, C-ANCA negative, nasal discharge swab C/S : numerous *Pseudomonas aeruginosa*, ผล chest X ray ไม่พบความผิดปกติ, ผล CT paranasal sinus : possible infiltrative tumor or chronic infectious process/granulomatous disease at skin and subcutaneous tissue of right cheek and bilateral alar nasi ระหว่างนี้ได้รับผู้ป่วยไว้รักษาที่โรงพยาบาล และให้ยาปฏิชีวนะ ciprofloxacin

เข้าทางเส้นเลือดดำ และได้ทำการตัดชิ้นเนื้อบริเวณ ร่องด้านข้างจมูกขวา (nasolabial fold) และเทอร์บิเนต อันล่าง (inferior turbinate) ข้างขวา ส่งตรวจชิ้นเนื้อ และเพาะเชื้อเพิ่มเติม ผลชิ้นเนื้อพบลักษณะ small foci of non-caseous granuloma with some lymphocytes, plasma cell, eosinophils and few multinucleated giant cells, no definite malignancy is present ผลย้อม KOH จากเนื้อเยื่อ บริเวณร่องด้านข้างจมูกและเทอร์บิเนตอันล่าง พบ broad, non-septate with irregular branching hyphae with conidia, AFB no organism, PCR for TB undetectable



รูปที่ 2 แสดงผลการย้อม KOH ในผู้ป่วยรายนี้ พบลักษณะ broad, non-septate, irregular branching hyphae with thin membranous wall

ระหว่างรอผลเพาะเชื้อเราได้ทำการส่งปรึกษา อายุรแพทย์โรคติดเชื้อ พิจารณาให้ยาด้านเชื้อรา Amphotericin B 60 mg IV drip in 4 hr เป็นเวลา 1 สัปดาห์ หลังจากนั้นเมื่อผลเพาะเชื้อเรา พบเชื้อ *Conidiobolus* sp. จึงได้ให้การวินิจฉัยว่าเป็น rhinofacial conidiobolomycosis และได้เปลี่ยน

ยาด้านเชื้อราเป็นยา Itraconazole (200 mg) 1 tab bid pc ร่วมกับยา Terbinafine (250 mg) 1 tab bid pc โดยให้ยาด้านทั้งสองชนิดเป็นเวลา 6 เดือน หลังจากนั้น นัดติดตามผู้ป่วย อาการทุเลาลง จมูกยุบวม หายใจโล่งขึ้น และได้หยุดยาด้านเชื้อรา เมื่อรักษาครบ 6 เดือน



รูปที่ 3 แสดงลักษณะใบหน้าผู้ป่วย หลังจากรักษาครบ 6 เดือน

อภิปรายผล

เชื้อรา *Conidiobolus* spp. จัดอยู่ในออคเตอร์ Entomophthorales (คลาส Zygomycetes, ไฟลัม Zygomycota) ซึ่งประกอบด้วยเชื้อ *Conidiobolus* spp. (*Conidiobolus coronatus*, *Conidiobolus incongruus* และ *Conidiobolus lamprauges*) และเชื้อ *Basidiobolus* spp. (*Basidiobolus ranarum*)⁶ เชื้อราในกลุ่มนี้มักอาศัยอยู่ในดินและซากพืชผลทางการเกษตร พบได้บ่อยในภูมิภาคในเขตร้อนชื้น โดยเฉพาะโซนแอฟริกา อเมริกากลาง อเมริกาใต้ และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ รวมถึงประเทศอินเดีย⁷ การติดต่อเชื้อเข้าสู่ร่างกายมักเกิดจากบาดแผลถูกหนามตำหรือแมลงกัดต่อย⁸ นอกจากนี้ อาจเกิดจากการสูดดมสปอร์เชื้อราโดยตรง หรือมือเปื้อนดินแล้วนำเชื้อเข้าสู่จมูกโดยตรง

สำหรับโรค *Basidiobolomycosis* มักจะติดเชือบริเวณลำตัวและแขนขา มักพบในเด็กและวัยรุ่น ผู้ป่วยมักจะมาด้วยตุ่มหรือก้อนที่คันมาก ลักษณะเป็น ulcerative granuloma ส่วนโรค *Conidiobolomycosis* มักจะแสดงอาการบริเวณ

ใบหน้า จมูก ไซนัส รวมถึงช่องปาก ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการบวมรุนแรงบริเวณใบหน้า ตั้งจมูก เยื่อจมูกด้านใน ริมฝีปาก ฯลฯ อาการมักค่อยๆ เป็น ใช้เวลาหลายเดือนหรือเป็นปี ทำให้มีอาการคัดแน่นจมูก หรืออาการของไซนัสอักเสบ หรือมีเลือดกำเดาไหล⁹ ร่วมด้วยได้

การให้การวินิจฉัยโรค นอกจากจะดูจากลักษณะอาการ ถิ่นที่ก่อโรค (geographic origin) แล้ว แนะนำให้ทำการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ (biopsy of the affected tissue) ลักษณะทาง histopathology จะพบ infiltration with lymphocytes, plasma cells, epithelioid cells, multinucleate giant cells, and histiocytes with an area of central necrosis ที่ล้อมรอบด้วย eosinophilic infiltration ซึ่งลักษณะเฉพาะนี้เรียกว่า Splendore-Hoeppli phenomenon¹⁰

เมื่อย้อม Periodic acid-Schiff's (PAS) stain และ Grocott's methenamine silver (GMS) stain จะพบลักษณะ rigid, thin-walled, irregular width, non-septate or sparsely septate fungal hyphae, multinucleate unicellular conidia

ส่วนการเพาะเชื้อรา ซึ่งเชื้อจะขึ้นใน Sabouraud's dextrose agar medium โดยเชื้อจะเติบโตที่อุณหภูมิ ตั้งแต่ 0-25 องศาเซลเซียส สำหรับเชื้อ *C. coronatus* มักจะเติบโตใช้เวลาประมาณ 2-5 วัน ลักษณะ colony จะ waxy, flat, white and radiating folds แต่โดยปกติเชื้อชนิดนี้จะขึ้นจากการเพาะเชื้อเพียง 15% เท่านั้น¹¹ ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการวิธีอื่น เช่น immunohistochemistry, PCR (Polymerase chain reaction) testing เริ่มมีการนำมาใช้ใน ห้องทดลอง แต่ยังไม่แพร่หลายนัก¹²

การรักษาที่มีการให้ยาด้านเชื้อราและการ ผ่าตัดเอาเนื้อเยื่อที่มีการติดเชื้อออก สำหรับยาด้าน เชื้อรา ยังไม่ได้มีข้อสรุปที่แน่ชัด แต่ที่มีการรายงานพบว่า มีการใช้ยาด้านเชื้อราหลายชนิด ได้แก่ saturated solution of potassium iodide, trimethoprim/ sulfamethoxazole, amphotericin B, terbinafine, ketoconazole, itraconazole, fluconazole, voriconazole เป็นต้น^{13,14} ทั้งนี้ในแต่ละการศึกษา มีการเลือกใช้ยาที่แตกต่างกัน¹⁵ ในประเทศไทย มีรายงานผู้ป่วยตั้งแต่ปี ค.ศ. 1999 จนถึง 2008 เพียง จำนวน 5 ราย¹⁶ พบว่ามีผู้ป่วย 2 รายที่ใช้ยา saturated solution of potassium iodide (SSKI) ร่วมกับ trimethoprim/sulfamethoxazole เป็นเวลา 12 สัปดาห์ มีผู้ป่วย 1 รายที่ใช้ยา SSKI ชนิดเดียว เป็นเวลา 12 สัปดาห์ มีผู้ป่วย 1 รายที่ใช้ยา amphotericin B เป็นเวลา 10 สัปดาห์และมีผู้ป่วย 1 รายที่ใช้ยา itraconazole ชนิดเดียว เป็นเวลา 3 เดือน ผลลัพธ์การรักษาในผู้ป่วยทั้ง 5 ราย หายจากโรค ไม่พบการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งการศึกษานี้¹⁶ แนะนำให้ใช้ยา SSKI เป็นยาหลักในการรักษา โดยใช้ ขนาด 2 ถึง 8 กรัมต่อวัน (40 mg/kg body weight) เป็นอย่างน้อย 4 สัปดาห์ เนื่องจากยาประสิทธิภาพดี และราคาไม่แพง

ส่วนยาอีกชนิดที่นิยมใช้บ่อยและยังนำมาใช้ รักษาผู้ป่วยในรายงานฉบับนี้ด้วย ได้แก่ Itraconazole เป็นยาที่ออกฤทธิ์ได้ดี ผลข้างเคียงน้อย มีประสิทธิภาพสูง

ในการรักษาโรคติดเชื้อราบริเวณผิวหนัง^{17,18,19} ส่วน ระยะเวลาในการให้ยา ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด แต่ หลายการศึกษาให้ยาเป็นเวลานานหลายสัปดาห์ จนกระทั่งอาการทุเลาลง สำหรับการให้ยา Itraconazole ร่วมกับ Terbinafine มีการศึกษาว่าได้ผลการรักษา ที่ดี ผลข้างเคียงจากยาน้อย โอกาสกลับเป็นซ้ำน้อย โดยขนาดที่แนะนำคือ Itraconazole (200 mg) ทาน 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ Terbinafine (250 mg) ทาน 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง รวมระยะเวลาในการให้ยา ทั้งสิ้น 6 เดือน²⁰

สำหรับในผู้ป่วยรายนี้ ทางแพทย์ผู้ทำการ รักษาได้ให้ยา Itraconazole (200 mg) ทาน 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับยา Terbinafine (250 mg) ทาน 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง โดยให้ยาด้านเชื้อรา ทั้งสองชนิดเป็นเวลานาน 6 เดือน ระหว่างการนัด ติดตามอาการ ใบหน้าของผู้ป่วยยุบลงมาก จนเป็นปกติ อาการคัดจมูก น้ำมูกใสยังมีเล็กน้อย ได้ให้ยาสเตียรอยด์ พ่นจมูก และยาแก้แพ้เพื่อบรรเทาอาการ เมื่อสิ้นสุด การรักษาที่ 6 เดือน อาการบวมบนที่จมูกและใบหน้า หายเป็นปกติแล้ว อาการทางจมูกดีขึ้นมาก ได้มีการ นัดผู้ป่วยเป็นระยะ เพื่อเฝ้าสังเกตการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งผ่านมา 1 ปี ยังไม่พบการกลับเป็นซ้ำ

สรุปผล

โรค Conidiobolomycosis เป็นการติดเชื้อรา บริเวณใบหน้าและจมูกที่พบได้ไม่บ่อย และผู้ป่วย จะมีลักษณะอาการที่ค่อนข้างจำเพาะต่อโรคนี้ ดังนั้น แพทย์ควรซักประวัติ ตรวจร่างกาย และกรณีที่สูงสงสัย ควรทำการตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ และเพาะเชื้อรา ก็จะช่วยให้อวินิจฉัยได้ถูกต้องแม่นยำ มากขึ้น สำหรับแนวทางการรักษาในปัจจุบัน ยังไม่มี ข้อสรุปที่แน่ชัด แต่สำหรับผู้ป่วยรายนี้ได้ให้ยาด้าน เชื้อรา Itraconazole ร่วมกับยา Terbinafine เป็นเวลานาน 6 เดือน ซึ่งให้ผลการรักษาที่ดีและไม่พบ การกลับเป็นซ้ำ

References

1. Renoirte R, Vandepitte J, Gatti F, et al. Nasofacial phycomycosis (Rhino-phycomycosis) due to *Entomophthora coronata* (article in French). *Bull Soc Pathol Exot* 1965; 58:847-62.
2. Bras G, Gordon CC, Emmons CW, et al. A case of phycomycosis observed in Jamaica; infection with *Entomophthora coronata*. *Am J Trop Med Hyg* 1965;14: 141-5.
3. Gujnani HC. Entomophthoromycosis due to *Conidiobolus*. *Eur J Epidemiol* 1992;8:391-6.
4. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in Human Disease. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:236-301.
5. Akpanonu BE, Ansel G, Karurich JD, et al. Zygomycosis mimicking paranasal malignancy. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45:390-8.
6. Manning RJ, Waters SD, Callaghan AA. Saprotrophy of *Conidiobolus* and *Basidiobolus* in leaf litter. *Mycol Res* 2007;111:1437-49.
7. Agrawal S, Meshram P, Qazi MS. Rhinoentomophthoromycosis: A rare case report. *Indian J Med Microbiol* 2013;31:401-3.
8. Chowdhary A, Randhawa HS, Khan ZU, et al. Rhinoentomophthoromycosis due to *Conidiobolus coronatus*. A case report and an overview of the disease in India. *Med Mycol* 2010;48:870-9.
9. Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: A review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment, *Clin Microbiol Infect* 2004;10:31-47.
10. El-Shabrawi MH, Arnaout H, Madkour L, et al. Entomophthoromycosis: A challenging emerging disease. *Mycoses* 2014;57 (Suppl 3):132-7.
11. Morteza ML, Grist WJ, Sewell CW. Zygomycosis presenting as nasal polyp in a healthy child. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113:550-2.
12. Kaufman L, Mendoza L, Standard PG. Immunodiffusion test for serodiagnosing subcutaneous zygomycosis, *J Clin Microbiol* 1990;28:1887-90.
13. Sugar AM. Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Vol 2. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.2980-1.
14. Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfett JR. Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:215-29.
15. Valle AC, Wanke B, Lazera MS, et al. Entomophthoromycosis by *Conidiobolus coronatus*. Report of a case successfully treated with the combination of itraconazole and fluconazole, *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001;43:233-6.

16. Leopairut J, Larbcharoensub N, Cheewaruangroj W, et al. Rhinofacial entomophthoromycosis; A case series and review of the literature. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2010; 41:928-35.
17. Cauteren HV, Heykants J, Coster RD, et al. Itraconazole: Pharmacologic studies in animals and humans. *Rev Infect Dis* 1987;9:S43-S46.
18. Borelli A. Clinical trial of itraconazole in the treatment of deep mycoses and leishmaniasis. *Rev Infect Dis* 1987;9: S57-S63.
19. Kabra SK, Jain Y, Sudhin T, et al. Successful treatment of entomophthoromycosis with itraconazole. *Indian Pediatr* 1998; 35:163-6.
20. Cherian LM, Varghese L, Panchatcharam BS, et al. Nasal conidiobolomycosis: A successful treatment option for localized disease. *J Postgrad Med* 2015;61:143-4.