

การติดเชื้อ *Corynebacterium diphtheriae* ที่ลิ้นหัวใจ:

รายงานผู้ป่วย 1 ราย

ไพโรจน์ โชติวิทธารากร* ผ่องพรรณ นันทภักสุทธิ์**
สมใจ เหมัญประยูร** ประชา ชยาภัม***
เหมือนหมาย สรรประดิษฐ์*** วิโรจน์ สืบหลินวงศ์*

Chotivittayatarakorn P, Nuntapisut P, Rienprayoon S, Chayapum P, Sunpradit M, Soeblin-vong V. *Corynebacterium diphtheriae* endocarditis : a case report and review of the literature. Chula Med J 1987 Mar ; 31 (3) : 235-239

*Infective endocarditis caused by *Corynebacterium diphtheriae* is an infrequent occurrence with only 29 cases reported in the literatures up to the present time. We report a case of a 9-year-old girl who was brought to the hospital with fever, convulsion and unconsciousness. She was previously well without an underlying heart disease. Investigations revealed intracerebral hemorrhage and nontoxigenic, intermedium strain of *C. diphtheriae* in 3 blood cultures. Two vegetations were found on the anterior and posterior mitral valve leaflets by two dimensional echocardiography. She was successfully treated with combined antibiotics and mitral valve replacement. Twelve previously reported cases of *C. diphtheriae* endocarditis are also reviewed.*

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
*** ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การติดเชื้อแบคทีเรียที่ลิ้นหัวใจ (Bacterial endocarditis) ร้อยละ 80-90 เกิดจากเชื้อ Streptococci, Staphylococci หรือเชื้อแกรมลบ^(1,2) การติดเชื้อที่เกิดจาก *Corynebacterium diphtheriae* พบได้น้อยมาก มีผู้ป่วยรายงานในวารสารต่าง ๆ ประมาณ 29 ราย โดยเป็นรายงานภายหลัง

ปี 2492 จำนวน 12 ราย (ตารางที่ 1) ผู้รายงานได้รายงานผู้ป่วยเด็ก 1 ราย ซึ่งมีการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจไม่ตรัสจากเชื้อนี้ โดยผู้ป่วยไม่มีประวัติของโรคหัวใจมาก่อน และรักษาหายด้วยการให้ยาปฏิชีวนะร่วมกับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจไม่ตรัส

Table 1 Clinical features of 13 patients with *C. diphtheriae* endocarditis

Case No.	Author	year	age	sex	Underlying heart disease	Immunization	Diphtheria		Throat culture	Complication	Result of treatment
							Strain	virulence test			
1	Almkov ⁽³⁾	1950	8	F	RHD	Yes	I	Yes	Neg	No	Survived
2	Pike ⁽⁴⁾	1951	24	M	No	Yes	G	Yes	Neg	Embolism to femoral artery	Death
3	Davidson ⁽⁵⁾	1975	4	M	No	No	M	No	-	CHF, mycotic aneurysm	Death \bar{c} MRV
4	Davidson ⁽⁵⁾	1975	4.5	F	TOF, AI	Yes	-	Yes	Neg	No	Survived
5	Harst ⁽⁶⁾	1976	11	M	No	Yes	G	No	Neg	CHF	Death \bar{c} MRV
6	Juffe ⁽⁷⁾	1976	9	M	Prosthetic valve	-	-	-	-	No	Survived
7	Guard ⁽⁸⁾	1979	13	F	No	Yes	G	No	Neg	No	Survived
8	Love ⁽⁹⁾	1981	16	M	No	Yes	G	No	-	Intracerebral hemorrhage	Survived \bar{c} MRV
9	Sandler ⁽¹⁰⁾	1982	22	M	Single ventricle	Yes	G	No	Neg	No	Survived
10	Trepeta ⁽¹⁰⁾	1983	35	M	No	Yes	G	No	Neg	No	Survived
11	Sirisanthana ⁽¹¹⁾	1983	13	F	VSD	No	G	No	Neg	No	Survived
12	Sirinavin ⁽¹²⁾	1985	6	F	VSD	Yes	-	No	-	CHF	Survived
13	This report	1987	9	F	No	Yes	I	No	Neg	Intracerebral hemorrhage	Survived \bar{c} MRV

F = Female I = Intermedius strain M = Mitis strain MRV = Mitral valve replacement
M = Male G = Gravis strain CHF = Congestive heart failure

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กหญิงไทยอายุ 9 ปี เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการชักเกร็ง และไม่รู้สึกรู้ตัวในวันที่มาโรงพยาบาล โดยมีประวัติของอาการไข้ อาเจียน และมีแผลบริเวณปาก 5 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยแข็งแรงดีมาตลอด ไม่มีประวัติของโรคหัวใจ และได้รับภูมิคุ้มกัน ไอกรน, คอตีบ, บาดทะยัก จำนวน 5 ครั้ง การตรวจร่างกายพบผู้ป่วยมีไข้ ไม่รู้สึกรู้ตัว เกร็งที่แขน และขาทั้งสองข้าง การตรวจ CT scan พบ intracerebral hemorrhage ได้ทำการผ่าตัดเอาก้อนเลือดในสมองออก หลังผ่าตัดผู้ป่วยมีไข้สูงตลอด และอีก 12 วันต่อมาผู้ป่วยมีเลือดออกในสมองอีกครั้งที่บริเวณ

frontoparietal ด้านขวา ระหว่างทำผ่าตัดครั้งที่ 2 วิทยุแพทย์ตรวจพบ pansystolic murmur เกรด 2-3 ใน 6 บริเวณ apex ภาพรังสีปอดพบหัวใจโตเล็กน้อย และการตรวจคลื่นหัวใจพบลักษณะของหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ (Sinus tachycardia) การตรวจด้วย Two dimensional echocardiography พบ vegetations บริเวณลิ้นหัวใจไม่ตรัส ทั้งแผ่นหน้าและแผ่นหลัง ขนาด 1.0 และ 0.7 เซนติเมตร ตามลำดับ (รูปที่ 1) ให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ penicillin, cloxacillin, ceftazidime และผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจไม่ตรัส พบมี vegetations อยู่ที่บริเวณลิ้นไม่ตรัสทั้งแผ่นหน้าและแผ่นหลังเช่นกัน

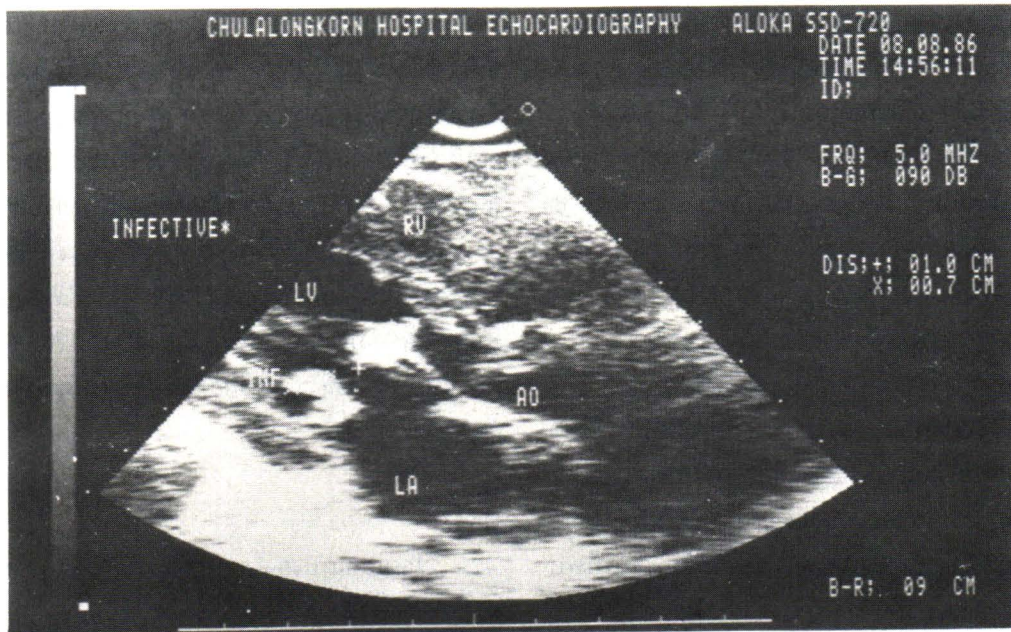


Figure 1 Two dimensional echocardiography demonstrated two vegetations size 1.0 and 0.7 cm. at anterior and posterior mitral valve leaflet.

การเพาะเชื้อจากเลือดพบเชื้อ *Corynebacterium diphtheriae* สายพันธุ์ *intermedius* ที่ไม่สร้างทอกซิน โดยวิธีทดสอบปฏิกริยาอักเสบทันที่ผิวหนังกระต่าย (tissue necrosis test) จากตัวอย่างเลือด 3 ตัวอย่าง การเพาะเชื้อจาก vegetation และคอของผู้ป่วยไม่พบเชื้อ *C.diphtheriae* แต่พบเชื้อนี้ที่คอของน้องชายผู้ป่วย

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ penicillin เป็นเวลา 8 สัปดาห์ การตรวจ cerebral angiogram พบ mycotic aneurysm บริเวณ right collosomarginal artery จึงได้ทำผ่าตัดเพื่อเอา aneurysm นี้ออก ขณะผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลมีความพิการทางสมอง (cerebral palsy) และจากการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 4 เดือน ไม่มีการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจอีกและความพิการทางสมองลดลง

วิจารณ์

เชื้อ *Corynebacterium diphtheriae* ส่วนใหญ่ทำให้เกิดติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ เช่น บริเวณจมูก คอ และกล่องเสียง มีส่วนน้อยที่ทำให้เกิดการติดเชื้อที่ผิวหนัง เยื่อบุตาหรือช่องคลอด ลักษณะของการติดเชื้อเป็นแบบเฉพาะที่ (localized infection) และอาการของโรคเกิดจากทอกซินที่เชื้อสร้างขึ้น ทำให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อบริเวณใกล้เคียง, หัวใจ, เส้นประสาท และไต เป็นต้น^(13,14) การติดเชื้อในกระแสโลหิต⁽¹⁴⁾ และที่ลิ้นหัวใจพบได้น้อยมาก โดยมีรายงานไว้ในวารสารต่าง ๆ ประมาณ 29 ราย^(10,11,12)

และเป็นผู้ป่วยเด็กถึงร้อยละ 70 ซึ่งแตกต่างจากการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจจากเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่น ที่พบในเด็กประมาณร้อยละ 20^(1,2) ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยเด็กเป็นกลุ่มอายุที่มีการติดเชื้อ *C.diphtheriae* ที่ระบบทางเดินหายใจบ่อยที่สุด⁽¹³⁾

C.diphtheriae ที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจในผู้ป่วยรายนี้เป็นสายพันธุ์ *intermedius* ซึ่งจากรายงานตั้งแต่ปี พ.ศ. 2492 พบเพียง 1 ราย⁽³⁾ สายพันธุ์ที่พบในรายงานส่วนใหญ่ (7/9) เป็นสายพันธุ์ *gravis* ส่วนสายพันธุ์ *mitis* พบเพียง 1 ราย ซึ่งแตกต่างจากการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจที่ส่วนใหญ่เป็นสายพันธุ์ *mitis*⁽⁴⁾ และเป็นที่น่าสังเกตว่า *C. diphtheriae* เหล่านี้ส่วนใหญ่ไม่สร้างทอกซิน โดยมีรายงานเพียง 3 ราย เท่านั้นที่สร้างทอกซินได้^(3,4,5) ผู้ป่วย 9 ใน 11 ราย ได้ภูมิคุ้มกันโรคคอตีบครบ ไม่มีประวัติของการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจ ผิวหนัง การถอนฟัน หรือได้รับบาดเจ็บมาก่อน และไม่สามารถตรวจพบเชื้อ *C.diphtheriae* ที่บริเวณคอได้ (ตารางที่ 1) ดังนั้น ตำแหน่งที่มีการแพร่กระจายของเชื้อเข้าสู่กระแสโลหิตจึงไม่สามารถบอกได้แน่ชัด แต่น่าจะเป็นบริเวณ nasopharynx ทั้งนี้เนื่องจากบุคคลที่ได้รับวัคซีนครบสามารถเป็นพาหะของโรค เชื้อ *C. diphtheriae* สามารถ colonized อยู่บริเวณนี้โดยไม่ทำให้เกิดอาการ⁽¹⁴⁾ และมีรายงานการตรวจพบเชื้อ *C.diphtheriae* ที่บริเวณนี้ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่กระแสโลหิต⁽¹⁵⁾

ลักษณะอาการแสดงของผู้ป่วยเหล่านี้คล้ายคลึงกับการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่น โดยเฉพาะเชื้อ *Staphylococcus aureus*^(1,2) ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติของโรคหัวใจมาก่อน มีภาวะแทรกซ้อน เช่น หัวใจวาย, embolism, mycotic aneurysm และอัตราตายสูง ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจและมีอาการรุนแรงควรคิดถึงสาเหตุจากเชื้อ *C. diphtheriae* ด้วย โดยเฉพาะในรายที่ผลการเพาะเชื้อจากเลือดให้ผลบวก

แนวทางการรักษาการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจจากเชื้อ *C. diphtheriae* ยังไม่แน่นอน ในรายงานส่วนใหญ่ให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ penicillin ชนิดเดียว หรือใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่น เช่น chloramphenicol, erythromycin, streptomycin หรือ cephalosporin และมีรายงานว่าพบเชื้อ *C. diphtheriae* นี้ติดต่อกับ penicillin ในหลอดทดลองและใช้ไม่ได้ผลในผู้ป่วย⁽¹²⁾ เชื้อ *C. diphtheriae* ที่พบในผู้ป่วยรายนี้ไวต่อ penicillin และสามารถรักษาได้ผลดีด้วยยาชนิดนี้ร่วมกับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจไมตรัล เนื่องจากผู้ป่วยมี vegetation ขนาดใหญ่และหลุดไปอุดเส้นเลือดในสมอง

อ้างอิง

- Kaplan EL, Shulman ST. Endocarditis. In : Adams FH, Emmanouilides GC, eds. Heart Disease in Infant, Children and Adolescents. 3 ed. London : Williams and Wilkins, 1983. 565-576
- Durack DT, Infective and noninfective endocarditis. In : Hurst JW, ed. The heart, Arteries and Veins. 6 ed. New York : McGraw-Hill, 1986. 1130-1157
- Almklav JR, Hansen AE. Successful treatment of *C. diphtheriae* subacute bacterial endocarditis with penicillin and streptomycin. Pediatrics 1950 Mar ; 5 (3) : 437-442
- Pike C. Corynebacterial endocarditis : with report of a case due to toxigenic corynebacterium diphtheriae. J Pathol Bacteriol 1951 Oct ; 63 (4) : 577-585
- Davidson S, Rotem Y, Bogowski B, Rubinstein E. Corynebacterium diphtheriae endocarditis. Am J Med Sci 1976 May-Jun; 271 (3) : 351-353
- Van der Horst, Dyer D, Hallett A. Fulminant diphtheritic mitral valve endocarditis. Arch Dis Child 1976 Mar ; 51 (3) : 227-228
- Juffe A, Miranda AL, Ruffilanchas JJ, Maronas JM, Figuero D. Prosthetic valve endocarditis by opportunistic pathogens. Arch Surg 1977 Feb; 112 (2) : 151-153
- Guard RW. Nontoxigenic corynebacterium diphtheriae causing subacute bacterial endocarditis : case report. Pathology 1979 Jul ; 11 (3) : 533-535
- Love JW, Medina D, Anderson S, Braniff B. Infective endocarditis is due to corynebacterium diphtheriae : report of a case and review of the literature. Johns Hopkins Med J 1981 Jan ; 148 (1) : 41-42
- Trepeta RW, Eoberg SC. Corynebacterium diphtheriae endocarditis : sustained potential of a classical pathogen. Am J Clin Pathol 1984 May ; 81 (5) : 679-683
- Sirisanthana V, Sirisanthana T. Corynebacterium diphtheriae endocarditis. Pediatr Infect Dis 1983 Nov; 2 (6) : 470-471
- Sirinavin S, Suthos-Na-Ayuthaya P. Diphtheritic septicemia and probable endocarditis : a case report and review of the literature. Eur J Pediatr 1985 Nov ; 144 (4) : 395-398

โดยทั่วไปการรักษาการติดเชื้อ *C. diphtheriae* จำเป็นต้องให้ทั้งยาปฏิชีวนะและ diphtheriae antitoxin เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนอันเกิดจากท็อกซินของเชื้อ แต่จากการศึกษารายงานผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อนี้ที่กระแสโลหิตหรือที่ลิ้นหัวใจ พบว่าส่วนใหญ่ให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเพียงอย่างเดียวและผู้ป่วยไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจหรือระบบประสาท มีเพียงรายงานของ Pike⁽⁴⁾ ที่ให้ diphtheriae antitoxin ร่วมด้วย ทั้งนี้อาจเนื่องจากเชื้อ *C. diphtheriae* ที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ไม่สร้างท็อกซินและผู้ป่วยได้รับภูมิคุ้มกันคอตีบครบ

สรุป

ได้รายงานผู้ป่วยเด็ก 1 ราย ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ด้วยอาการของเลือดออกในสมองจากการแตกของ cerebral mycotic aneurysm การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบมีการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจไมตรัลจากเชื้อ *C. diphtheriae* สายพันธุ์ intermedius และไม่สร้างท็อกซิน ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ และเปลี่ยนลิ้นหัวใจไมตรัล ผู้ป่วยรอดชีวิตแต่มีความพิการทางสมองหลงเหลืออยู่

13. Feigin RD, Diphtheria. In : Behrman RE, Vaughan VC, eds. Nelson's Textbook of Pediatrics. 12 ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1983 641-645
14. Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM. Diphtheria. In : Krugman S, ed. Infectious Disease in Children. 8 ed. St. Louise : C.V.Mosby, 1985 22-31
15. Isaac-Renton JL, Bayka WJ, Chan R, Crichton E. *Corynebacterium diphtheriae* septicemia. Am J Clin Pathol 1981 Apr ; 75 (4) : 631-634