

Cryptococcosis ในไขกระดูกผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี: รายงานผู้ป่วย 1 ราย

สมชาย อินทศิริพงษ์, พ.บ.*,
นฤดา จิรกาลวสาน, พ.บ.**

บทคัดย่อ: Cryptococcosis ในไขกระดูกเป็นอาการแสดงที่พบน้อยอย่างหนึ่งของโรค disseminated cryptococcosis เกิดจากการติดเชื้อรา *Cryptococcus neoformans* เกือบทั้งหมดของผู้ป่วยพบในผู้ติดเชื้อเอชไอวี การศึกษานี้เป็นรายงานผู้ป่วยชายไทยอายุ 39 ปี มาตรวจด้วยอาการปวดศีรษะและมีไข้ ภายใน 1 สัปดาห์ อาการปวดเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ การตรวจเลือดพบว่าให้ผลบวกกับ HIV antigen/antibody ร่วมกับภาวะโลหิตจางและเม็ดเลือดขาวต่ำ ตรวจนับ CD4 ได้เพียง 5/mm³ เท่านั้น ตรวจน้ำหล่อสมองและไขสันหลังพบ budding encapsulated yeasts ตรวจชิ้นเนื้อไขกระดูกก็พบ cryptococcosis เช่นกัน ผลเพาะเชื้อจากเลือดและน้ำหล่อสมองและไขสันหลังได้เชื้อ *C. neoformans* เหมือนกัน จึงให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรค disseminated cryptococcosis ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โดยมีภาวะเชื้อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ *C. neoformans* และยังพบ cryptococcosis ในชิ้นเนื้อไขกระดูกด้วย หลังจกให้การรักษาด้วย amphotericin B ร่วมกับการเจาะหลังบ่อย ๆ ต่อด้วยการให้รับประทาน fluconazole ผู้ป่วยตอบสนองดีมากแล้วจึงให้การรักษาด้วยยา ARV ในภายหลังภาวะโลหิตจางชนิด normochromic normocytic และภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยรายนี้ เชื่อว่าน่าจะเกี่ยวข้องกับการพบเชื้อราในไขกระดูกโดยตรง เพราะเพียงแต่ให้การรักษาเชื้อรา อาการโลหิตจาง และเม็ดเลือดขาวต่ำก็ดีขึ้น

Abstract: Cryptococcosis in the Bone Marrow of an HIV-Infected Patient: A Case Report

Somchai Insiripong, M.D.*, Naruda Jiragalwasan, M.D.**

*Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima, 30000

**Department of Anatomical Pathology, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima, 30000

Nakhon Racth Med Bull 2016; 38: 195-200.

*กลุ่มงานอายุรกรรม, โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

**กลุ่มงานพยาธิวิทยา, โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

Cryptococcosis in the bone marrow is the rare manifestation of the disseminated cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans*. Nearly all cases occur in HIV-infected patients. This study reports a 39-year old Thai man who presents with progressive headache for a week with fever and his blood tests are found to be positive for anti-HIV antigen/antibody, anemia, leucopenia, and the CD4 count of 5/mm³. The CSF shows positive for budding encapsulated yeasts and the bone marrow biopsy shows positive cryptococcosis. The blood and CSF cultures yield *C. neoformans*. He is diagnosed as having the disseminated cryptococcosis in an HIV-infected patient with cryptococcal meningitis and the cryptococcosis in the bone marrow. After being treated with amphotericin B as well as frequent lumbar punctures and followed by oral fluconazole, he clinically responds well. And then he is later treated with ARV regimen. Normochromic normocytic anemia and leucopenia in our case are presumed to be associated with the cryptococcosis in the bone marrow because they are improved after treatment of cryptococcosis only.

บทนำ

Cryptococcosis เป็นโรคติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อราชื่อ *Cryptococcus neoformans* เป็นส่วนใหญ่ หรืออาจจะเกิดจากเชื้อรา *Cryptococcus gattii* ก็ได้ พบได้ทั้งในคนที่ภูมิคุ้มกันปกติ และผู้ที่ภูมิคุ้มกันอ่อนแอ เช่น ผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ที่รับสารสเตียรอยด์ เป็นเวลานาน ๆ ผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะและได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น ผู้ป่วยจะมีอาการได้หลายหลาก ขึ้นกับว่าเชื้อก่อโรคที่อวัยวะใด เช่น เยื่อหุ้มสมอง และสมองซึ่งเป็นตำแหน่งที่พบได้บ่อยที่สุด ผู้ป่วยก็จะมีอาการค่อย ๆ ปวดศีรษะเป็นหลัก และอาจจะตรวจพบภาวะคอแข็งได้ ถ้าติดเชื้อที่ปอดอาจจะทำให้ปอดบวม ผู้ป่วยก็อาจจะมีอาการไข ไอมีเสมหะ หรือเลือดออกปนเสมหะ หรือบางรายมีการติดเชื้อเข้าไปในกระแสเลือด⁽¹⁾ ทำให้เชื้อรานี้กระจายไปตามอวัยวะต่าง ๆ ได้ไกล ๆ เช่น ต่อมลูกหมาก⁽²⁾ ไช้สันหลัง ต่อมน้ำเหลือง ตับ ตไต ต่อมหมวกไต รวมทั้งไขกระดูกด้วย⁽³⁾

การพบเชื้อ Cryptococcosis ในไขกระดูกส่วนมากมักเป็นอาการแสดงส่วนหนึ่งของ disseminated cryptococcosis เป็นสิ่งที่ยังพบได้น้อยมาก⁽⁴⁾ ส่วนใหญ่มักพบเป็นรายงานผู้ป่วยในผู้ที่ติดเชื้อ เอชไอวี ในผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอดส์ก็มักจะมีสาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้ภูมิคุ้มกัน

ลดลง เช่น โรคตับแข็ง เบาหวาน และโรคทาง auto-immune เป็นต้น⁽⁵⁾ แต่ก็อาจจะพบได้บ้างในผู้ที่ยังมีภูมิคุ้มกันปกติ⁽⁶⁾ และมีผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีส่วนน้อยมากเท่านั้น ที่พบว่ามีการติดเชื้อราในไขกระดูกโดยอยู่ในไขกระดูก และรบกวนการเจริญเติบโตของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในไขกระดูก ก่อนที่จะพบว่ามี การติดเชื้อในกระแสเลือด⁽⁷⁾ เนื่องจากไขกระดูกเป็นแหล่งเซลล์ต้นกำเนิดในการสร้างเม็ดเลือด ทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด อาการและอาการแสดงจึงมักเป็นผลที่เกิดจากการรบกวนการสร้างเม็ดเลือด⁽⁸⁾ ทั้ง 3 สาย จนอาจจะเกิดอาการ pancytopenia หรือ cytopenia เพียงสายใดสายหนึ่งหรือสองสายก็ได้ เช่น มีภาวะโลหิตจางอย่างเดียว หรือพบร่วมกับภาวะเกล็ดเลือดต่ำ⁽⁹⁾ หรือเม็ดเลือดขาวต่ำก็ได้

ต่อไปนี้เป็นรายงานผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี 1 ราย ที่พบว่ามี การติดเชื้อ Cryptococcosis ในไขกระดูก ร่วมกับที่พบในน้ำหล่อสมองและไขสันหลัง และในกระแสเลือดด้วย

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยโสด อายุ 39 ปี มาพบแพทย์ด้วยอาการปวดศีรษะ ปวดหนัก ๆ แบบทั่ว ๆ ไป ปวด

ตลอดเวลา ปวดมากขึ้นเรื่อยๆ ร่วมกับอาการไข้แต่ไม่หนาวสั่น ไม่อาเจียน ไม่มีอาการตาพร่ามัว ประมาณ 1 สัปดาห์ โดยที่เมื่อ 4 เดือนก่อนหน้านี้นี้ ผู้ป่วยเคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดที่ทรงอกซีกขวา และ 3 เดือนก่อนเป็น left facial palsy แต่รักษาหายขาดแล้ว

ตรวจร่างกายพบว่าอุณหภูมิ 39.4 องศาเซลเซียส ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี ร่างกายโดยทั่วไปผอมบาง ไม่มี oral hairy leukoplakia ไม่พบร่องรอยเชื้อราในช่องปาก (oral candidiasis), ไม่พบคอแข็ง ไม่พบว่ามี pruritic papular eruption ตามร่างกายซีดปานกลาง แต่ไม่พบว่ามีฝีซ่าน ไม่มีตับหรือม้ามโต ต่อม้ำเหลืองตามส่วนต่างๆ ไม่มีโต

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ Hb 7.7 กรัม%, Hct 23.4 %, WBC 1,800/มม³, platelet 203,000/มม³, N 54.8 %, L 30.1 %, E 6.2 %, M 8.6 %, reticulocyte 0.6%, MCV 86.2 เฟมโตลิตร, MCH 28.4 พิโคกรัม, MCHC 33.0 g/dL, RDW 14.0 %.

T cell subpopulation count: T lymphocyte 58%, absolute T cell 376/มม³, T helper (CD4) 1 %, absolute T helper (CD4) 5/mm³

BUN 17.5 มก%, creatinine 1.0 มก%, total bilirubin 0.6 มก%, direct bilirubin 0.2 มก%, AST 29 IU/L, ALT 15 IU/L, alkaline phosphatase 195 IU/L (ค่าปกติ 35-110), albumin 2.9 กรัม%, globulin 3.3 กรัม%, cholesterol 119 มก%, triglyceride 122 มก%, FBS 85 มก%, Ca 8.5 มก%

Hepatitis B, hepatitis C viruses, TPHA ให้ผลลบ, HIV antigen/antibody ให้ผลบวก, Cryptococcus antigen- ให้ผลบวก 1:2,560

น้ำหล่อสมองและไขสันหลัง: ใส ไม่มีสี, RBC 10/มม³, WBC 7/มม³, few encapsulated yeasts, few budding yeasts, โปรตีน 46.0 มก%, น้ำตาล 24.0 มก%, ผลเพาะเชื้อพบ *C. neoformans*

ผลเพาะเชื้อในเลือดพบ *C. neoformans* เช่นกัน ผลการตรวจปัสสาวะพบโปรตีน +1, RBC 5-10

WBC 1-2/HPF

ผลการตรวจเอกซเรย์ทรวงอกและการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง ไม่พบความผิดปกติ

ผลการตรวจชิ้นเนื้อไขกระดูก: cell:fat 50:50, M:E 2:1, normocellular trilineage with moderately to markedly increased megakaryocytes with moderate dysplasia, some megakaryocytes have hyperlobated nuclei, mildly increased interstitial histiocytes and moderately increased hemosiderin pigments. Suspected yeast-form organisms, particularly *Cryptococcus* (Figure 1) Gomori's Methenamine Silver (GMS) shows yeast-form organism (Figure 2) which is also positive for mucin staining at the capsule (Figure 3), AFB staining-negative. The final pathological diagnosis: Cryptococcosis.

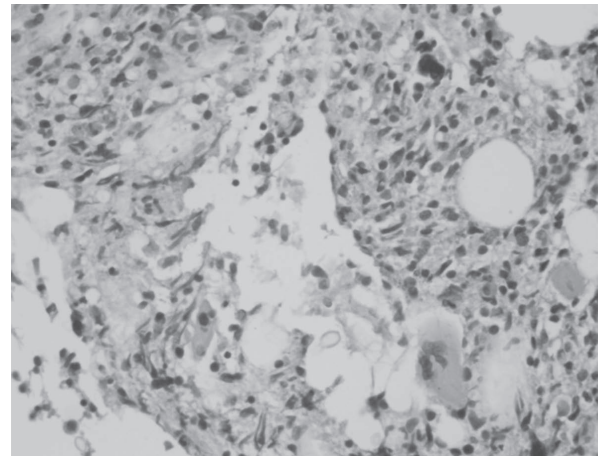


Figure 1 H & E stain of bone marrow shows normocellular trilineage with moderately to markedly increased megakaryocytes with moderate dysplasia, suspicious for yeast-form organism

ให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นโรค disseminated cryptococcosis จากเชื้อรา *C. neoformans* ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โดยมีอาการแสดงเป็นเชื้อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อราร่วมกับการติดเชื้อราในไขกระดูก

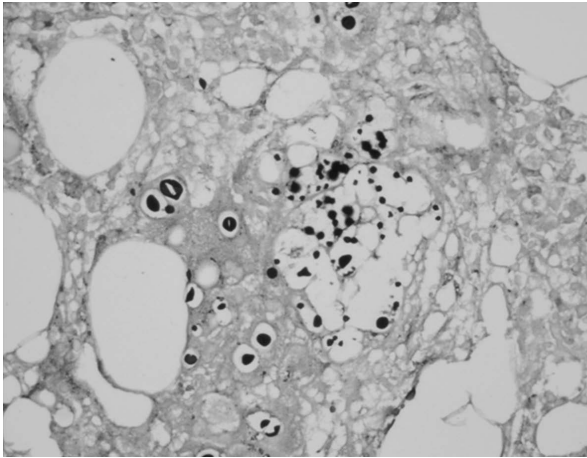


Figure 2 Gomori' Methenamine Silver stain of bone marrow shows positive cryptococcosis

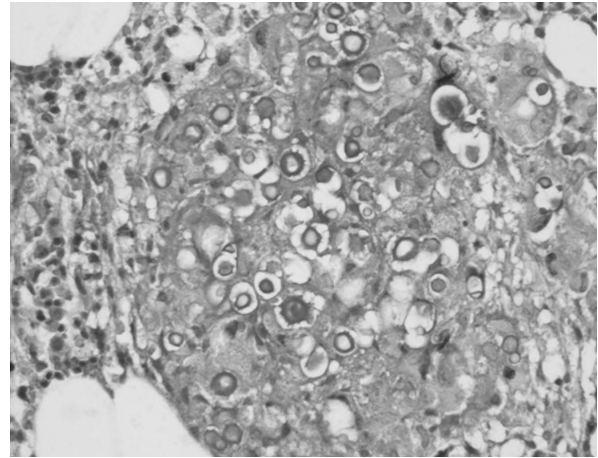


Figure 3 Mucin stain of bone marrow shows positive for cryptococcosis

ด้วย ให้การรักษาด้วย parenteral amphotericin B เป็นเวลา 2 สัปดาห์ โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนแต่อย่างใด ต่อด้วยการให้ยา fluconazole รับประทานทุกวันอย่างต่อเนื่อง อาการโดยทั่วไปดีขึ้น ไข้ลดลง และผู้ป่วยเจริญอาหารมากขึ้น ผู้ป่วยทนยาได้ดี

ระหว่างที่รับการรักษาในโรงพยาบาลผู้ป่วยได้รับการเจาะหลังระบายน้ำหล่อสมองและไขสันหลัง ออกทุกวัน เพื่อลดความดันในกะโหลกศีรษะจนกระทั่งความดันต่ำกว่า 20 ซม.

1 เดือนต่อมาอาการทางคลินิกดีขึ้น ไม่มีไข้ ไม่ปวดศีรษะแล้ว ตรวจเลือด CBC: Hb 8.4 กรัม%, Hct 27.6 %, WBC 3,500/มม³, platelet 242,000/มม³, N 63.8 %, L 16.1 %, E 8.7 %, M 11.3 %, MCV 88.7 เฟมโตลิตร, MCH 27.1 พิโคกรัม, MCHC 30.5 g/dL, RDW 23.0 %. ผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสในภายหลัง

วิจารณ์

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น disseminated cryptococcosis ที่มี cryptococcal meningitis ร่วมกับ cryptococcosis ในไขกระดูก เพราะมีการตรวจพบเชื้อที่เป็น budding encapsulated yeast ด้วยการย้อมสี Indian ink จากน้ำหล่อสมองและไขสันหลัง ตรวจพบ

antigen ในเลือดและในน้ำหล่อสมองและไขสันหลัง⁽¹⁰⁾ หรือพบเชื้อจากการตรวจชิ้นเนื้อในผู้ป่วยรายนี้ได้แก่ ไขกระดูกและเพาะเชื้อขึ้นจาก 2 แหล่ง ได้แก่ จากเลือดและน้ำหล่อสมองและไขสันหลัง⁽¹¹⁾

Cryptococcosis ที่พบในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีถือว่าเป็นหนึ่งในกลุ่มโรค AIDS-defining illness ที่พบได้บ่อย โดยเฉพาะในยุคก่อนที่จะมี ARV therapy แต่จะพบได้น้อยมาก ถ้า CD4 ยังคงมากกว่า 100 เซลล์ต่อ มม³⁽¹²⁾ ผู้ป่วยรายนี้นับเซลล์ CD4 ได้เพียง 5 เซลล์ต่อ มม³ เท่านั้น จึงทำให้เกิดการติดเชื้อราแบบกระจาย (disseminated cryptococcosis) ไปทั่วร่างกาย รวมทั้งที่เยื่อหุ้มสมองและไขกระดูกด้วย

การมีภาวะ bicytopenia ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี อาจเกิดได้จากหลากหลายสาเหตุ ไม่ว่าจะเป็นเกิดจากตัวเชื้อเอชไอวีเองที่เข้ารบกวนการแบ่งตัวของเซลล์ต้นกำเนิด (hematopoietic stem cell) โดยตรง มีการเร่งขบวนการ apoptosis⁽¹³⁾ หรือเกิดจากยาที่รับประทานในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เช่น co-trimoxazole, zidovudine อาจเกิดจากโรคหรือภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ เช่น การขาดสารอาหารจำพวกกรดโฟลิก หรือขาดวิตามินบี 12 หรือภาวะติดเชื้อของไขกระดูกเอง เช่น การติดเชื้อรา *C.neoformans* แบบผู้ป่วยรายนี้ การตรวจไขกระดูก

เพื่อการวินิจฉัยแยกโรคหรือภาวะต่าง ๆ เหล่านี้ จึงนับได้ว่าเป็นสิ่งที่จำเป็น และมีประโยชน์มาก

ในแนวทางการวินิจฉัยโรคเชื้อรา การย้อมสีของเนื้อเยื่อที่อยู่ในแท่งพาราฟินที่สงสัยว่าจะมีเชื้อ *C. neoformans* อาจจะใช้วิธี Fontana-Masson ซึ่งจะติดสีน้ำตาล-ดำที่ capsule เฉพาะเชื้อ *C. neoformans*, *C. laurentii* และ *Sporothrix schenckii* ในขณะที่เชื้ออื่นเช่น *Candida albicans*, *C. glabrata*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Rhizopus rhizoidiformis* และ *Aspergillus fumigatus* จะใสและไม่ติดสี⁽¹⁴⁾ แล้วย้อมเพิ่มด้วย mucicarmine หรือ Alcian blue ก็ได้⁽¹⁵⁾ การศึกษาต่อมาที่ยืนยันว่า Fontana-Masson ให้ผลบวกทุกรายกับ Cryptococcosis⁽¹⁶⁾ หรือ ถ้าย้อมด้วย Gomori's Methenamine Silver (GMS) หรือ Periodic Acid Schiff (PAS) ก็ให้ผลบวกเช่นกัน⁽¹⁷⁾

การพบเชื้อราในไขกระดูกนี้ ส่วนใหญ่มักพบเป็นส่วนหนึ่งของ disseminated cryptococcosis แบบผู้ป่วยของเรา ส่วนน้อยของผู้ป่วยที่การตรวจพบเชื้อราในตัวอย่างชิ้นเนื้อของไขกระดูกอาจจะเป็นหลักฐานเพียงอย่างเดียว ของการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อราแบบ disseminated cryptococcosis ก็ได้ หรืออาจจะกล่าวอีกนัยหนึ่งได้ว่า ถ้าพบผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี และมีไข้ไม่ทราบสาเหตุ การเจาะตรวจไขกระดูกอาจ จะช่วยวินิจฉัยโรคได้⁽¹⁸⁾

สรุป

รายงานการพบ Cryptococcosis ในชิ้นเนื้อไขกระดูกจากผู้ป่วยเอชไอวี 1 ราย เป็นชาย อายุ 39 ปีที่มีภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากการย้อมสีน้ำหล่อสมองและไขสันหลัง และเพาะเชื้อพบเชื้อรา *Cryptococcus neoformans* เพาะเชื้อจากโลหิตก็พบเชื้อนี้ เช่นกัน ผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจางร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำจึงเจาะตรวจไขกระดูกก็พบเชื้อรา cryptococcosis ด้วยเช่นกัน ผู้ป่วยมี CD4 เพียง 5 เซลล์ต่อ มม³ เท่านั้น จึงให้การ

วินิจฉัยว่าเป็น disseminated cryptococcosis ในผู้ป่วยโรคเอชไอวี เมื่อได้รับการรักษาด้วย amphotericin B ต่อด้วย fluconazole ร่วมกับการเจาะหลังบ่อย ๆ อาการผู้ป่วยดีขึ้น การพบเชื้อราในไขกระดูกอาจจะเป็นคำอธิบายภาวะโลหิตจาง และหรือเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยเอชไอวีก็ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Pasqualotto AC, Bittencourt Severo C, de Mattos Oliveira F, Severo LC. Cryptococchemia. An analysis of 28 cases with emphasis on the clinical outcome and its etiologic agent. Rev Iberoam Micol 2004; 21: 143-6.
2. Shah VB, Patil PA, Agrawa V, Kaswan HK. Primary cryptococcal prostatitis-rare occurrence. J Assoc Physicians India 2012; 60: 57-9.
3. Benesová P, Buchta V, Cerman J, Zák P. Cryptococcosis- a review of 13 autopsy cases from a 54-year period in a large hospital. APMIS 2007; 115: 177-83.
4. Wong KF, Ma SK, Chan JK, Lam KW. Acquired immunodeficiency syndrome presenting as marrow cryptococcosis. Am J Hematol 1993; 42: 392-4.
5. Chuang YM, Ho YC, Chang HT, Yu CJ, Yang PC, Hsueh PR. Disseminated cryptococcosis in HIV-uninfected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27: 307-10.
6. Rohtagi A, Aggarwal A, Chabra MK, Dahale AS. Disseminated cryptococcosis with hepatic dysfunction as the initial manifestation in an immunocompetent adult. Arch Iran Med 2013; 16: 303-5.
7. Venkatachala S, Naik DR, Shanthakumari S, Jayaraman A. Acquired immunodeficiency syndrome presenting as marrow cryptococcosis. Indian J Pathol Microbiol 2010; 53: 904-6.
8. Pantanowitz L, Omar T, Sonnendecker H, Karstaedt AS. Bone marrow cryptococcal infection in the acquired immunodeficiency syndrome. J Infect 2000; 41: 92-4.

9. Saravana R, Basu D, Chandrakumar S, Longkumer BS, Swaminathan RP. Bone marrow cryptococcosis: a case report. *Malays J Pathol* 2003; 25: 69-72.
10. Asawavichienjinda T, Sitthi-amorn C, Tanyanont V. Serum cryptococcal antigen: Diagnostic value in the diagnosis of AIDS-related cryptococcal meningitis. *J Med Assoc Thai* 1999; 82: 65-71.
11. Govender NP, Meintjes G, Bicanic T, Dawood H, Harrison TS, Jarvis JN, et al. Guideline for the prevention, diagnosis and management of cryptococcal meningitis among HIV-infected persons: 2013 update. *S Afr J HIV MED* 2013; 14: 76-86.
12. Cox GM, Perfect JR. AIDS-associated cryptococcal meningoencephalitis. In: *UpToDate*, Basow, DS (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2008.
13. Yurasov SV, Pettoello-Mantovani M, Raker CA, Goldstein H. HIV type 1 infection of human fetal bone marrow cells induces apoptotic changes in hematopoietic precursor cells and suppresses their in vitro differentiation and capacity to engraft SCID mice. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15: 1639-52.
14. Kwon-Chung KJ, Hill WB, Bennett JE. New, special stain for histopathological diagnosis of cryptococcosis. *J Clin Microbiol* 1981; 13: 383-7.
15. Lazcano O, Speights VO Jr, Bilbao J, Becker J, Diaz J. Combined Fontana-Masson-mucin staining of *Cryptococcus neoformans*. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 1145-9.
16. Bishop JA, Nelson AM, Merz WG, Askin FB, Riedel S. Evaluation of the detection of melanin by the Fontana-Masson silver stain in tissue with a wide range of organisms including *Cryptococcus*. *Hum Pathol* 2012; 43: 898-903.
17. Ashwini BR, Raghupathi AR, Srinathan A. Cryptococcosis of bone marrow: A case report with review of literature. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: 158-9.
18. Abdul-Rahman OA, Gay H, Caldwell E, Megason GC. Cryptococcal sepsis diagnosed by bone marrow examination. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 526-8.