

Disseminated Cryptococcosis

อุษา วชิรธาราภาคร, พ.บ.*

Disseminated cryptococcosis เป็นโรคที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีเชื้อเอชไอวี และพบได้น้อยมากในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติ ผู้ป่วยที่เป็น disseminated cryptococcosis นั้นมักพบว่ามีอาการติดเชื้อทางระบบประสาทให้เห็นร่วมด้วยได้บ่อย แต่พบมีการติดเชื้อทางระบบทางเดินหายใจและช่องท้องได้น้อยมาก โดยพยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับการวินิจฉัยได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก และรีบให้การรักษา รวมทั้งสภาพเดิมผู้ป่วย โรคประจำตัวหรือการติดเชื้ออื่นร่วมด้วยหรือไม่

บทความนี้ได้รวบรวมความรู้เรื่องการติดเชื้อ Cryptococcus แบบแพร่กระจายไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย การพยากรณ์ของโรค รวมไปถึงแนวทางในการรักษา นอกจากนี้ยังได้ยกตัวอย่างผู้ป่วย ภูมิคุ้มกันปกติที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลและเสียชีวิต

ลง ซึ่งหลังจากการชันสูตรศพ พบว่ามีการแพร่กระจายของเชื้อ Cryptococcus ไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย ไม่ว่าจะเป็น ปอด ตับ ม้าม และผลเพาะเชื้อในร่างกายกลับมาภายหลังจากผู้ป่วยเสียชีวิตไปแล้วนั้นพบว่าเชื้อนี้ ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าหากเราไม่รีบถึงและรีบทำการรักษา ผู้ป่วยอาจเสียชีวิตได้

ตัวอย่างผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 78 ปี อาชีพ ทำนา ภูมิลำเนา อำเภอมะนัง นครราชสีมา มารับการรักษา เดือน สิงหาคม ปี พ.ศ. 2546

อาการสำคัญ: ไข้สูงหนาวสั่น 3 วันก่อนมาโรงพยาบาล
ประวัติปัจจุบัน: 3 เดือนก่อนมาโรงพยาบาลมีไข้ต่ำๆ ไอมีเสมหะบางครั้ง ไอไม่บ่อย ไม่มีคลื่นไส้ อาเจียน ไม่มีถ่ายเหลว ทานอาหารได้น้อยลง ปวดเมื่อยตามกล้ามเนื้อ

*แพทย์พี่เลี้ยง กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา นครราชสีมา 30000

เนื้อ ไม่มีประวัติเข้าป่าหรือยำนํ้ามาก่อน ได้รับการรักษาและนอนโรงพยาบาล ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC : Hemoglobin 7.5 g/dL Hct 22.5 vol% WBC 32,100 cells/mm³ with 87 % neutrophil, 7% lymphocyte, 5% monocyte, platelet 112,000/mm³ Hemocultures were negative, AntiHIV non-reactive, AFP 2.46 IU/ml, PSA 1.66 ng/ml, CEA 2.00 ng/ml, Melioid titer 1:40 และได้เจาะไขกระดูกเนื่องจากสงสัยวิทยาและนัดมาฟังผล

: 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาลผู้ป่วยมานอนโรงพยาบาลอีกครั้งด้วย อาการไข้สูงมาก มา 5 วัน ไม่ไอ ไม่มีเสมหะ ไม่อาเจียน อุจจาระปัสสาวะปกติ และได้ส่งตรวจปัสสาวะ พบว่ามีเม็ดเลือดขาวมากกว่า 100 ตัว/กำลังขยายสูงสุด เม็ดเลือดแดง 0-1/กำลังขยายสูงสุด จึงให้การรักษาแบบโรคกรวยไตอักเสบด้วยการให้ Ceftriaxone 2 gm IV OD เป็นเวลา 2 อาทิตย์ จากนั้นไข้ลงดี ผลเลือดอื่น ๆ ผลเพาะเชื้อในเลือด รวมทั้งเอกซเรย์ปอดปกติ ส่วนผลการเจาะไขกระดูกเป็น leukemoid reaction เนื่องจากผู้ป่วยยังคงมีภาวะโลหิตจาง ได้ส่งตรวจทางเดินอาหารส่วนบนพบ acute gastritis

: 3 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาลไข้สูงมากขึ้น 1 วัน และปวดที่ชายโครงซ้ายไม่ร้าวไปที่อื่น ไม่มีคลื่นไส้อาเจียน มีไอเสมหะสีขาว ๆ ปริมาณไม่มาก ไม่ถ่ายเหลว ไม่มีปัสสาวะแสบขัด ได้เจาะไขกระดูกซ้ำอีกครั้ง ผล hypercellular bone marrow, ส่ง repeated CEA 1.33 ng/ml, PSA 0.39 ng/ml, CA 19-9 5.34 ng/ml, Melioid titer 1:80 เอกซเรย์ปอดปกติ อัลตราซาวด์ช่องท้องพบ splenic abscess and left renal abscess ผลเพาะเชื้อในเลือดพบ *Burkholderia cepacia* ได้ให้การรักษาด้วย Ceftazidime 6 gm/d และ trimethoprim-sulfamethoxazole 320/1600 mg IV bid เป็นเวลา 2 อาทิตย์ จากนั้นให้ยา Augmentin ชนิดรับประทาน

: 3 วันก่อนมาโรงพยาบาล ไข้หนาวสั่น ไข้สูงตลอด ทานอาหารไม่ได้ ชีพจร

ประวัติอดีต: ปฏิเสธเบาหวาน ความดันโลหิตสูง คีมีเหล้าและสูบบุหรี่ 1 ซอง/วัน ทุกวัน เลิกมาได้ 4 เดือน

ผลการตรวจร่างกาย

Vital signs: Temperature 39°C BP 80/40 mm Hg RR 24/min PR 90 beats /min

General appearance: An elderly Thai man, thin, drowsiness, opened his eyes spontaneously, can localized pain

HEENT: pale conjunctivae, no icteric sclera, lymph nodes not palpable, dry lip and buccal mucosa

Chest: Heart & lungs normal

Abdomen: soft, flat shape, not tender, no mass, liver not palpable, spleen just palpable

Extremities: poor skin turgor, no pitting edema, no rash

Neurological : stiffness of neck all direction, pupil 2 mm slight react to light both eyes, intact cranial nerve pain and proprioception by grunting responses, motor power at least 3 all extremities, DTRs 2+ all, Babinski's sign absent

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

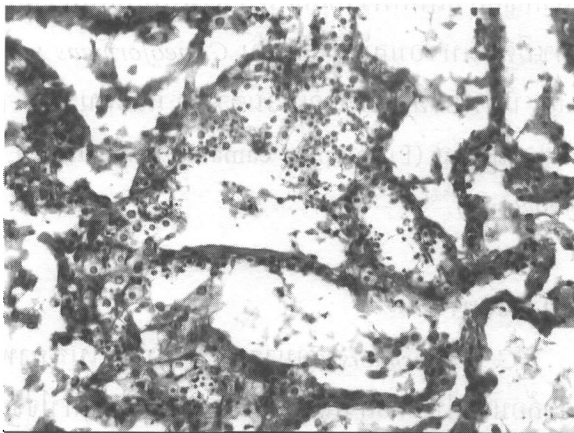
CBC: Hb 6.4 g/dL, Hct 18.9 vol %, WBC 11,800 cells/mm³ with 78.2% neutrophils, 13.8% lymphocytes, platelet 160,000 /mm³

Urine exam: RBC 2-3 cells/HPF, WBC 5-10 cells/HPF

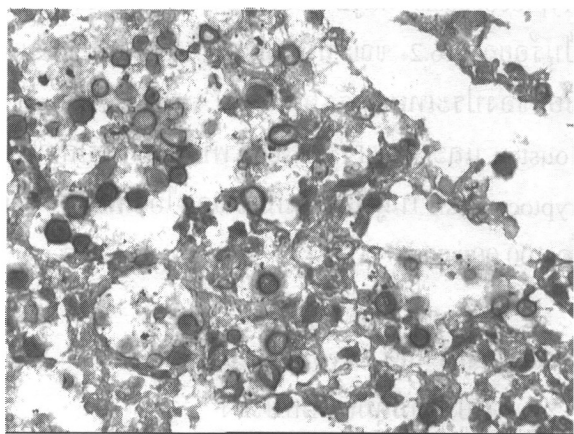
เอกซเรย์ปอด: ปกติ

อาการของผู้ป่วยทรุดลงอย่างรวดเร็วและเสียชีวิตในวันรุ่งขึ้นหลังจากได้รับการรักษาในโรงพยาบาล

บาลไม่ถึง24 ชั่วโมง ภายหลังผลเลือดเพาะเชื้อกลับมา
Hemoculture for aerobics: no growth 3 วัน แต่ fungus
culture: *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*)
และผู้ป่วยรายนี้ได้ ผ่าตัดชันสูตรศพ พบว่าที่ปอดของ
ผู้ป่วยมีก้อนเล็ก ๆ สีเหลืองน้ำตาลขนาด 0.5 เซนติเมตร
กระจายอยู่ทั่วปอดทั้ง 2 ข้าง และมีจุดลักษณะเหมือน



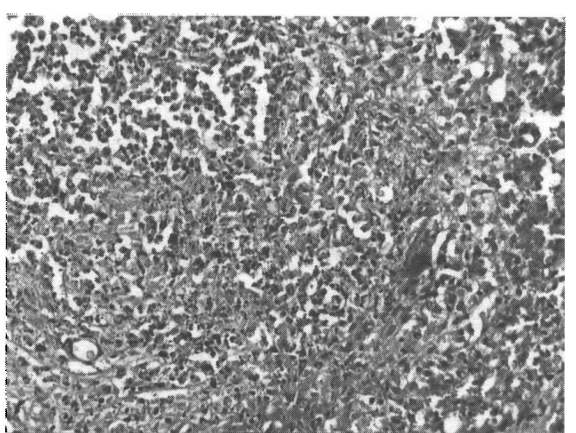
รูปที่ 1 ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ปอดพบ *Cryptococcus*
จำนวนมากในปอด (H&E stain x40)



รูปที่ 2 ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ปอด พบ *Cryptococcus*
จำนวนมากในปอด (Mucin stain x 40)

หนองขนาดเล็กกระจายที่ตับและม้าม ผล
Histopathology รายงานพบเชื้อ *Cryptococcus* ใน
อวัยวะดังกล่าว ดังรูปที่ 1-3

กรณีนี้เป็นการติดเชื้อ *Cryptococcus* แพร่กระ-
จายทั่วร่างกาย ซึ่งคาดว่าจะมีการติดเชื้อตั้งแต่เมื่อ 3
อาทิตย์ก่อนมาโรงพยาบาล เนื่องจากโรคนี้มักไม่เสีย



รูปที่ 3 ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ม้าม พบ *Cryptococcus*
จำนวนมากในม้าม (H&E stain x40)

ชีวิตอย่างฉับพลัน ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักเสียชีวิตได้ตั้งแต่
2 อาทิตย์ จนถึงหลายปีหลังเริ่มมีอาการ⁽¹⁾ ร่วมกับ
อัลตราซาวด์พบว่าม้ามมีหนองที่ม้าม ซึ่งจากผลการชันสูตร
และตรวจชิ้นเนื้อเจอเชื้อ *Cryptococcus* จำนวนมาก
ตามอวัยวะต่างๆ และรวมทั้งในปอดด้วย แม้ภาพถ่าย
รังสีทรวงอกไม่พบความผิดปกติก็ตาม ถึงแม้ผลเพาะ
เชื้อในเลือดครั้งนั้นจะพบเชื้อเป็น *Burkholderia*
cepacia แต่อาจจะมีการติดเชื้อ *Cryptococcus* ร่วมด้วย
ก็ไม่แปลก เพราะเชื้อมักพบที่มีการติดเชื้ออย่างอื่น
ร่วมด้วย สำหรับการติดเชื้อระบบประสาทบอกไม่ได้
ชัดเจนว่ามีหรือไม่เนื่องจากอาการอาจเป็นแบบกึ่ง
ฉับพลันและไม่เฉพาะเจาะจงได้ ทำให้ไม่ได้ส่งตรวจ
ทางด้านนี้มายืนยัน

อาจกล่าวโดยสรุปว่า หากเมื่อไรก็ตามที่เราสงสัยว่าจะมีการติดเชื้อกระจายทั่วร่างกาย ร่วมกับพบหนองที่ม้ามและหรืออวัยวะอื่นในช่องท้อง (เช่น หนองที่ตับไตหรือต่อมน้ำเหลืองโต) โดยไม่คำนึงถึงระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ต้องนึกถึงโรคนี้ไว้ด้วย เพราะหากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันทั่วถึง อาจทำให้ถึงกับชีวิตได้

การติดเชื้อ *Cryptococcus* แบบแพร่กระจาย

โรค *Cryptococcosis* หมายถึง การติดเชื้อที่เกิดจาก *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) ซึ่งในภาวะปกติเป็นสัตว์ที่มีแคปซูลล้อมรอบ เชื่อว่าการติดเชื้อเกิดขึ้นจากที่คนหรือสัตว์สูดดมเอาเชื้อเข้าไปในปอดเป็นอันดับแรกโดยเชื้ออาจจะยังคงอยู่ในปอดหรือแพร่กระจายไปทางกระแสเลือดไปสู่อวัยวะต่าง ๆ ที่สำคัญคือ สมองและเยื่อหุ้มสมอง การแยกแยะระหว่างการติดเชื้อแบบเฉพาะที่ (localized) และการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย (disseminated) โดยอ้างอิงจากอวัยวะที่เชื้อได้แพร่กระจายไป⁽²⁾ โดยการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย หมายถึง การติดเชื้อหลายแห่งที่พบอยู่ภายนอกปอด

คุณสมบัติของเชื้อ

ใน genus ของ *Cryptococcus* สามารถแยกชนิดของเชื้อได้ทั้งหมด 37 ชนิด (species) โดยชนิดที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่สำคัญในคนคือ *C. neoformans* สำหรับชนิดอื่นที่เคยมีรายงานที่ทำให้เกิดโรคได้ส่วนใหญ่ได้แก่ *C. albidus* และ *C. laurentii*

C. neoformans มีรูปร่างคล้ายยีสต์ มีแคปซูลกลมรีล้อมรอบขนาด 4-6 ไมครอน เชื่อว่าเซลล์รูปสาขามีอยู่ในดินตามแหล่งธรรมชาติจะมีขนาดเล็ก และเมื่อมีลมพัดก็สามารถเป็นหน่วยก่อโรคในคนและสัตว์ได้ เชื้อราชนิดนี้มี 4 serotypes ได้แก่ A, B, C และ D และมี 2 varieties คือ var. *neoformans* และ *gattii*^(3,4) แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาด้านโมเลกุลและพันธุกรรม ได้

ค้นพบ variety ใหม่คือ *C. neoformans* var. *grubii* ซึ่งก็มีความแตกต่างกันในด้านชีววิทยา, นิเวศวิทยาและระบาดวิทยา ซึ่งได้รวบรวมและแสดงไว้ในตารางที่ 1⁽²⁾

นิเวศวิทยา

เชื้อมีอยู่ทุกแห่งในโลก โดยแหล่งที่อยู่ตามธรรมชาติของเชื้อ *C. neoformans* var. *neoformans* ที่สำคัญคือ มูลนกพิราบและบริเวณที่ปนเปื้อนด้วยมูลนกชนิดอื่นหรือมูลไก่ สำหรับ *C. neoformans* var. *gattii* นั้นพบได้ในบริเวณส่วนต่าง ๆ และดินรอบ ๆ ต้นยูคาลิปตัส (*Eucalyptus camaldulensis* และ *E. tereticornis*)^(5,6)

ระบาดวิทยา

C. neoformans สามารถพบได้บ่อยในสภาพแวดล้อมทั่วไป โดยส่วนมากมักไม่ก่อให้เกิดโรค ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการเกิดโรคขึ้นอยู่กับความสามารถในการต่อต้านเชื้อโรคในคนและการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย

จากข้อมูลของกองระบาดวิทยา กระทรวงสาธารณสุข ตั้งแต่ปี 2527-2540 มีรายงานของโรค *Cryptococcosis* ในผู้ป่วยเอดส์ถึง 8,904 รายหรือคิดเป็นร้อยละ 16.2 ขณะที่ข้อมูลของ Hajjed et al ใน 4 เมืองของประเทศสหรัฐอเมริกา (Atlanta, Alabama, Houston และ San Francisco) พบอัตราการเกิดโรค *cryptococcosis* ในผู้ป่วยที่ไม่มีเชื้อเอชไอวีเพียง 0.9 รายต่อ 100,000 ราย⁽²⁾

ปัจจัยเสี่ยงการเกิด *Cryptococcosis*^(2,7)

1. ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนอวัยวะ
3. ผู้ป่วยมะเร็งต่าง ๆ โดยเฉพาะมะเร็งเม็ดโลหิตขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ตารางที่ 1 The varieties of *Cryptococcus neoformans*

Characteristic	Var. <i>neoformans</i>	Var. <i>gattii</i>	Var. <i>grubii</i>
Ecology			
Environmental source	soil contaminated with pigeon droppings	eucalyptus tree and decaying wood forming hollows in living tree	NA
Geographical Distribution	worldwide (predominant in Northern Europe)	tropical and Subtropical areas (Southern California, Africa, Australia and Southeast Asia)	worldwide
Sexual state	<i>Filobasidiella neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	<i>Filobasidiella neoformans</i> var. <i>bacillispora</i>	<i>Filobasidiella neoformans</i> var. <i>neoformans</i>
Biochemical Properties			
Canavanine Susceptibility	yes	no	yes
Glycine Assimilation	no	yes	no
Thymine assimilation	yes (orange color change)	yes (blue-green color change)	no (no color change)
Serotypes (rabbit polyclonal antisera)*	D	B and C	A
Immunofluorescence binding pattern to the IgM monoclonal antibody 13 F1 (Mab 13F1)	punctate	NA	annular
Usual immune status of the infected host	immunocompromised	immunocompetent	immunocompromised

NA : not available

* มี serotype AD ด้วย ซึ่งไม่นานนี้ได้ถูกจัดแบ่งแยก serotype กัน และไม่สามารถระบุ varieties ได้อย่างชัดเจน

4. ผู้ป่วย Sarcoidosis

5. ผู้ที่ได้รับยาสเตียรอยด์

6. ผู้ป่วยเบาหวาน

7. อื่น ๆ ได้แก่ โรคถุงลมโป่งพอง โรคตับแข็ง

โรคไขข้อรูมาตอยด์ โรคเอสแอลอีและผู้ที่ถูกตัดม้าม เป็นต้น

การติดเชื้อแบบแพร่กระจายของ *Cryptococcus* เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวชนิด T-cell แต่ประมาณร้อยละ 10-40 ของผู้ป่วย ไม่มีปัจจัยกระตุ้น เชื่อว่าอาจจะเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของเม็ดเลือดขาว lymphocyte แต่ทว่ามีย่อยรายที่จะหาพบ⁽⁸⁾ นอกจากนี้การติดเชื้อ *Cryptococcus* สามารถพบได้ทุกอายุ อย่างไรก็ตามการที่อายุมากก็ทำให้ภูมิคุ้มกันลดน้อยลง (physiologic immunocompromised) และอาจทำให้เกิดโรคที่รุนแรงขึ้นได้ นอกจากนี้การดำเนินโรคอาจเกิดร่วมกับการติดเชื้อแทรกซ้อนอื่น การติดเชื้อ *Cryptococcus* พบได้ไม่บ่อย แต่ควรระวังถึงโรคนี้ไว้ เพราะถ้าไม่ได้รับการรักษาทันที่อาจเสียชีวิตได้

พยาธิสภาพ

การติดเชื้อเบื้องต้นเกิดหลังจากสูดดมเชื้อ *C. neoformans* เข้าไปในปอด โดยเชื้ออาจจะอยู่ชั่วคราวบริเวณทางเดินของหลอดลม (tracheobronchial tree) หรืออาจแพร่เข้าไปในเนื้อปอด เกิดโรคปอดที่รุนแรงมากขึ้นได้ ซึ่งอาจหายได้หรือแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ๆ ในที่สุด โดยเฉพาะเนื้อสมอง และเยื่อหุ้มสมอง

รอยโรคส่วนสมอง

ตำแหน่งที่พบการติดเชื้อ *Cryptococcus* แบบแพร่กระจายไปที่บ่อยที่สุดคือ ระบบประสาท เนื่องจาก

1). ในน้ำไขสันหลังไม่มีปัจจัยต่อต้านเชื้อเหมือนในเลือด

2). ขาดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ที่สำคัญในน้ำไขสันหลัง

3). น้ำไขสันหลังมีสารที่เหมาะสมต่อการเจริญเติบโตของยีสต์เป็นจำนวนมาก หากมีการกระจายไปที่สมองบอกถึงแนวโน้มของโรคที่ไม่ดีและอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

อาการแสดงในผู้ป่วยเอดส์กับผู้ป่วยปกติจะแตกต่างกัน เนื่องจากผู้ป่วยเอดส์มีภูมิคุ้มกันที่ต่ำกว่า จึงตอบสนองต่อการอักเสบได้น้อย ทำให้เชื้อมีจำนวนได้มากมาย จึงเกิดอาการตามอวัยวะต่าง ๆ ที่ติดเชื้อชัดเจน ส่วนผู้ป่วยปกติมักมีอาการมาเป็นระยะเวลานานหลายเดือนก่อนที่จะวินิจฉัยได้⁽⁹⁾ ผู้ป่วยร้อยละ 70-90 มีอาการปวดศีรษะถึงฉับพลันเป็นอาการนำ ลักษณะปวดตื้อ ๆ ทั้ง 2 ข้างร่วมกับอาการคลื่นไส้ มึนงง ชี้นหรืออาจมีชักหมดสติ มองเห็นไม่ชัด เห็นเป็นภาพซ้อน จออะไรไม่ได้ โดยอาการค่อย ๆ เป็นประมาณ 2-4 อาทิตย์ ในผู้ป่วยบางรายอาจมาด้วยปวดศีรษะไม่กี่วันหรืออาจไม่มีอาการปวดศีรษะเลย อาการแสดงของเยื่อหุ้มสมองอักเสบอาจไม่ชัดเจนหรือไม่มีก็ได้ หรืออาจมีอาการแสดงจากภาวะแทรกซ้อนได้แก่ papilledema, cranial nerve palsy, สูญเสียการมองเห็น, โพรงสมองบวม (hydrocephalus) หรืออาจเกิดเป็นก้อนในเนื้อสมองได้

การตรวจน้ำไขสันหลัง จะพบความดันในโพรงไขสันหลังสูง, ประมาณร้อยละ 50 พบเซลล์ยีสต์, เม็ดเลือดขาวอาจมีจำนวนน้อยโดยเป็นเม็ดเลือดขาวชนิดมีนิวเคลียสอันเดียวเด่น โดยในผู้ป่วยเอดส์อาจพบได้ประมาณ 0-50 ตัว ในผู้ป่วยปกติพบประมาณ 20-200 ตัว, โปรตีนและน้ำตาลอาจผิดปกติเล็กน้อย และการเพาะเชื้อจากน้ำไขสันหลัง ซึ่งใช้เวลา 3-5 วันจะพบเชื้อได้มากถึงร้อยละ 90 cryptococcal antigen assay มักจะได้ผลบวกในผู้ป่วยเอดส์หากพบว่าสามารถพบเชื้อ *Cryptococcus* ในเลือด (positive hemoculture) จะพบว่ามี การติดเชื้อทางระบบประสาทร่วมด้วยถึง 2/3

รอยโรคในปอด

ทางเดินหายใจเป็นทางเข้าของเชื้อโรค แต่ผู้ป่วย

ไม่จำเป็นต้องเกิดโรคปอดทุกราย ครึ่งหนึ่งของผู้ติดเชื้อไม่มีอาการอะไรเลย หากเกิดอาการจะเกิดได้ 2 รูปแบบคือ

1.แบบเฉียบพลัน ซึ่งวินิจฉัยได้ค่อนข้างน้อย ยกเว้นในผู้ป่วยเอดส์อาจจะมาด้วยกลุ่มอาการของ acute respiratory distress (ARDS)

2.แบบเรื้อรัง ในคนปกติจะมีอาการอย่างช้า ๆ ค่อยเป็นค่อยไป ไอแห้งหรือเสมหะใส เจ็บตื้อ ๆ บริเวณหน้าอก อาจมีไข้ต่ำ ๆ ไอเป็นเลือด น้ำหนักลด เหงื่อออกในเวลากลางคืน หอบ เมื่อยตามกล้ามเนื้อ บางครั้งเอกซเรย์ปอดอาจไม่พบความผิดปกติหรือพบบริเวณที่ปรังสี 1 ตำแหน่งหรือมากกว่า และบางตำแหน่งมีโพรงอยู่ภายใน แต่ไม่มีหินปูนเกาะ (calcification) บางครั้งอาจพบเป็นก้อนขนาดเล็กหรือใหญ่ก็ได้ น้ำในเยื่อหุ้มปอด ต่อม้ำเหลืองที่ขั้วปอดโต⁽¹⁰⁻¹⁵⁾

รอยโรคที่ผิวหนัง

รอยโรคที่ผิวหนังพบได้น้อย มักพบเพียงร้อยละ 10 เท่านั้น เกิดจากการติดเชื้อที่ปอดกระจายผ่านระบบโลหิตไปยังที่ผิวหนัง โดยอาจพบรอยโรคหลาย ๆ ตำแหน่งกระจายอยู่ทั่วไป แต่ส่วนใหญ่จะพบเพียงตำแหน่งเดียวเท่านั้น มักเริ่มด้วย papule เพียงอันเดียว ก่อนแล้วโตขึ้นอย่างช้า ๆ จนกระทั่งตรงกลางจะแบนลงที่สุดในที่สุด มักจะแตกเป็นแผลเปิดพร้อมทั้งมีน้ำเหลืองจาง ๆ ซึมออกมา⁽¹⁶⁾ รอยโรคที่ผิวหนังอาจจะสับสนกับมะเร็งผิวหนัง squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma และหูดข้าวสุก โดยเฉพาะผู้ป่วยติดเชื้อ เอชไอวี ร่วมด้วย ไม่สามารถหายได้เอง หากไม่ได้รับการรักษาอาจจะกระจายไปยังเยื่อหุ้มสมองและเนื้อสมองได้ ดังนั้นควรนึกถึงโรคนี้ ถ้าผู้ป่วยมีผื่นลักษณะแบบดังกล่าวโดยตรวจ India ink และ culture จากน้ำเหลือง (exudate) จะพบเชื้อ *C. neoformans* จำนวนมากหรือตัดชิ้นเนื้อเพื่อไปตรวจทางพยาธิวิทยา

รอยโรคบริเวณกระดูก

โรค Cryptococcosis ที่เกิดบริเวณกระดูกพบได้

ร้อยละ 5 ส่วนใหญ่มักจะเป็นแห่งเดียว โดยกระดูกที่พบรอยโรคมากที่สุดคือ กระดูกสันหลัง รองลงมาได้แก่กระดูกเชิงกราน กระดูกซี่โครง และกระดูกซี่โครง บางครั้งจะพบว่าผิวหนังบริเวณใกล้เคียงจะเกิดเป็นฝีที่ไม่เจ็บ (cold abscess) และอาจมี sanguino-purulent exudate ชั่งอยู่ในบริเวณเนื้อเยื่อใกล้เคียง ในหนองจะมีเซลล์ของ *C. neoformans* จำนวนมาก เอกซเรย์อาจพบลักษณะของกระดูกถูกทำลาย (osteolysis)⁽¹⁷⁾ ซึ่งอาจจะเข้าใจผิดว่าเป็นการติดเชื้อวัณโรคและกระจายไปยังข้อใกล้เคียง

รอยโรคบริเวณอื่น⁽¹⁸⁾

พบรอยโรคบริเวณตาได้หลายแบบ เช่น Endophthalmitis, chorioretinitis, conjunctivitis และ scotoma

ในผู้ป่วย Cryptococcosis แบบแพร่กระจาย มักเพาะเชื้อได้จากปัสสาวะ แต่ไม่พบรอยโรคในทางเดินปัสสาวะ

มีรายงาน cryptococcal prostatitis ในเพศชาย และมีรายงานการเกิด sinusitis, otitis, myocarditis, pericarditis, endocarditis, renal abscess, adrenal involvement, arthritis, cellulitis⁽¹⁹⁾, osteomyelitis⁽²⁰⁾, lymphadenitis, breast mass ได้

สำหรับการกระจายไปยังช่องท้องพบได้น้อยมาก และการวินิจฉัยทำได้ยาก โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี เนื่องจากพบได้ไม่บ่อยและไม่มียาเฉพาะที่บ่งชี้ว่ามีการติดเชื้อ ทำให้การวินิจฉัยการติดเชื้อในช่องท้อง มักได้จากการผ่าตัดเอาชิ้นเนื้อที่ต่อน้ำเหลืองในช่องท้องและตัดมาตรวจทางพยาธิวิทยา

ฝีในตับและม้าม (Hepatosplenic microabscess)⁽²¹⁾ มักพบบ่อยในผู้ป่วยที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยเฉพาะโรคเอดส์ทางโลหิตวิทยาที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่คือ *Candida* รองลงมาเป็น *Aspergillus* ส่วนการแพร่กระจายของเชื้อ *Cryptococcus* ที่มาด้วย hepatosplenic abscess พบน้อยมาก

ปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อ Cryptococcus ได้แก่

1. ตำแหน่งที่ติดเชื้อ (การติดเชื้อเฉพาะที่ปอดในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันปกติ จะมีพยากรณ์โรคดี และมักจะหายได้เองแม้ไม่ได้รับการรักษาแต่ในทางตรงข้าม หากผู้ป่วยนั้นมีการติดเชื้อแพร่กระจายไปยังระบบประสาท จะมีการพยากรณ์โรคไม่ดีและอาจเสียชีวิตได้)⁽²²⁾
2. โรคประจำตัวและภูมิคุ้มกันเดิมของผู้ป่วย
3. ระยะเวลาของการเริ่มต้นการรักษา
4. ประสิทธิภาพของยา

การรักษา

การรักษาโรค Cryptococcosis ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติแนะนำให้พิจารณาตำแหน่งของการติดเชื้อและความรุนแรงโดยถ้าหากว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อนอก ระบบประสาทเช่น ในปอดและอาการไม่มากจนถึงปานกลาง มีแนวทางการรักษาคือ⁽²³⁻³³⁾

1. Fluconazole ขนาด 200-400 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 6-12 เดือนหรือ
2. Itraconazole ขนาด 200-400 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 6-12 เดือนหรือ
3. Amphotericin B ขนาด 0.5-1.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน ขนาดรวมทั้งหมด 1-2 กรัม หากเป็นโรคในช่องปอดและภูมิคุ้มกันไม่ดี แนะนำให้รักษา เหมือนกับการติดเชื้อในระบบประสาท โดยมีแนวทางการรักษาคือ

1. Amphotericin B ขนาดยา 0.7-1.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน ร่วมกับ Flucytosine 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน เป็นเวลา 6-10 สัปดาห์ ถือว่าเป็นการรักษาที่ดีที่สุด หรือ
2. Amphotericin B ร่วมกับ flucytosine ขนาดดังข้อ 1 เป็นเวลา 2 อาทิตย์แล้วตามด้วย fluconazole 400 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 10 อาทิตย์ หรือ

3. กรณีไม่มี flucytosine ร่วมกับ อาจพิจารณาให้ amphotericin B 0.7-1.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน ได้ แต่ให้เป็นเวลา 6-10 อาทิตย์ แต่ผลการรักษา อาจไม่ดีเท่ากับการรักษาใน 2 ข้อแรก

สำหรับผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ในกรณีที่เป็นการติดเชื้อในปอดเราสามารถให้การรักษาด้วยยาเหมือนกับผู้ป่วยที่ไม่มีเชื้อเอชไอวีแต่ต้องยืดระยะเวลาการรักษาโดยให้ไปตลอดชีวิต แต่หากให้ร่วมกับ flucytosine ขนาด 100-150 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน อาจให้เพียง 10 อาทิตย์ ส่วนการติดเชื้อของระบบประสาท มีทางเลือกหลายแนวทางโดยอาจให้เหมือนในผู้ป่วยที่ไม่มีเชื้อเอชไอวีที่มีการติดเชื้อระบบประสาทหรือให้ fluconazole ขนาด 400-800 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน หรือ itraconazole 400 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน เป็นเวลา 10-12 อาทิตย์ โดยเป้าหมายของการรักษาในกรณีติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมอง คือ ไม่พบเชื้อในน้ำไขสันหลัง แต่เนื่องจากพบการกลับเป็นซ้ำพบได้บ่อยจึงอาจต้องมีการเจาะตรวจน้ำไขสันหลังสัปดาห์ละครั้งในช่วง 6 อาทิตย์แรกของการรักษา และต้องให้ยาระยะต่อเนื่องด้วย fluconazole 200-400 มิลลิกรัมวันละครั้งหรือ itraconazole 200 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งหรือ amphotericin B 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว 1-3 ครั้งต่อสัปดาห์ต่อเนื่องไปตลอดชีวิต

ปัจจุบันมี lipid-associated amphotericin B⁽³⁴⁾ มี 3 รูปแบบ โดยรูปแบบที่หนึ่ง คือ ใส่ไว้ใน liposome (AMBL) รูปแบบที่สอง คือ amphotericin B lipid complex (ABLC) รูปแบบที่สาม คือ amphotericin B colloidal dispersion (ABCD) ทั้งสามรูปแบบนี้ขนาดที่ใช้อยู่ระหว่าง 3-6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน ข้อดี คือมีพิษต่อไตน้อยกว่า amphotericin B deoxycholate ดั้งเดิมมาก แต่ผลการรักษาดีเท่าๆ กับยาเดิมและค่าใช้จ่ายแพงกว่ามาก

Dexamethasone ใช้ร่วมในการรักษาการติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองนั้น ได้ผลดีเพียงชั่วคราว กรณีมี hydrocephalus รุนแรงอาจต้องทำ intravenous peritoneal shunting ส่วน intrathecal or intraventricular amphotericin B บางครั้งอาจช่วยในการรักษาโรคที่รุนแรงได้ สำหรับการผ่าตัด อาจทำในรายที่มีการติดเชื้อที่กระดูกหรือในเนื้อสมองที่มีขนาดมากกว่า 3 เซนติเมตร แต่ไม่มีหลักฐานว่าการผ่าตัดจะทำให้โรคหายขาด

อย่างไรก็ตาม แม้จะมีการรักษาด้วยยาได้หลายอย่าง แต่โรค Cryptococcosis ยังคงเป็นสาเหตุทำให้เกิดการทุพพลภาพและเสียชีวิตได้ ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยเอดส์หรือผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติก็ตาม

เอกสารอ้างอิง

- Bennett JE. Cryptococcosis. In: Fauci AS, Braunwald S, Kasper D, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. Philadelphia: McGraw-Hill 2001; p.1174-5.
- Cryptococcosis. Available from: URL: <http://www.doctorfungus.org/mycoses/human/crypto/cryptococcosis.htm>
- Kwon-Chung KJ, Wickes BL, Stockman L, Roberts GD, Ellis D, Howard DH. Virulence, serotype, and molecular characteristics of environmental strains of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. Infect Immun 1992; 60: 1869-74.
- Kaplan W, Bragg SL, Cranes A, Abeam DG. Serotyping *Cryptococcus neoformans* by immunofluorescence. J Clin Microbiol 1981; 14: 313-7.
- Sorrelli TC, Brownlee AG, Ruma P, Matile R, Pfeiffer TJ, Ellis DH. Natural environmental sources of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. J Clin Microbiol 1996; 34: 1261-3.
- Walter JE, Atchison RW. Epidemiological and immunological studies of *Cryptococcus neoformans*. J Bacteriol 1996; 92: 82-7.
- Chuck SL, Sande MA. Infectious with *Cryptococcus neoformans* in the immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1989; 321: 794-9.
- Levitz SM, Dupont MP, Small EL. Direct activity of human T lymphocytes and natural killer cells against *Cryptococcus neoformans*. Infect Immun 1994; 62: 194-202.
- Mcox G, Perfect JR. Cryptococcal meningoencephalitis in non-HIV infected patients. Uptodate 2004. version 12.2.
- Hofman V, Venissac N, Mouroux C, Butori C, Mouroux J, Hofman P. Disseminated pulmonary infection due to *Cryptococcus neoformans* in non immunocompromised patient. Ann Pathol 2004; 24: 187-91.
- Fahurst RM, Pegues DA. Images in clinical medicine: Pulmonary cryptococcal granuloma. N Engl J Med 2002; 347: 497.
- Roebuck DJ, Fisher DA, Currie BJ. Cryptococcosis in HIV negative patients findings on chest radiography. Thorax 1998; 53: 554-7.
- Mayaud C, Cadranel J. A persistent challenge the diagnosis of respiratory disease in the non AIDS immunocompromised host occasional reviews. Thorax 2000; 55: 511-7.
- Lacomis JM, Costello P, Vilchez R, Kusne S. The radiology of pulmonary cryptococcosis in tertiary medical center. J Thorac Imaging 2001; 16: 139-48.
- Chechani V, Kamholz SL. Pulmonary manifestations of disseminated cryptococcosis in patients with AIDS. Chest 1990; 98: 1060-6.
- Dimino-Emme L, Gorevitch AW. Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis. JAAD 1995; 32: 844-50.
- Burch KH, Fine G, Quinn EL, Eisses JF. *Cryptococcus neoformans* as a cause of lytic bone lesions. JAMA 1975; 231: 1507-9.
- Monteil MA, Henderson DC, Dev D, Basran GS, Slater D, Taylor P, et al. Immunodeficiency without HIV clinical

- cal presentations vary. *BMJ* 1994; 308:1436.
19. Sanchez-Albisua B, Rodriguez-Peralto JL, Romero G, Alanso J, Vanaclocha F, Iglesias L. Cryptococcal cellulitis in an immunocompetent host. *JAAD* 1997; 36: 450-72.
 20. Dorvault C, Pascuelle WA, Anhalt JP, Richert CA. Final Diagnosis Disseminated Cryptococcosis (Severe headache and Fever). Available from: URL: <http://path.upmc.edu/cases/case 57/dx.html>
 21. Kim DY, Kim Y, Baek SY, Yoon HK. Simultaneous thoracic and abdominal presentation of disseminated cryptococcosis in two patients without HIV infection. *AJR* 2003; 181: 1055-7.
 22. Morkowitz LB, Kory P, Chanj JC, Haverkos HK, Conley FK, Hensly GT. Unusual causes of death in Haitians residing in Miami, high prevalence of opportunistic infections. *JAMA* 1983; 250: 1187-91.
 23. Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979; 301: 26-31.
 24. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, William G, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 710-8.
 25. Diamond DM, Bawer M, Daniel BE. Amphotericin B colloidal dispersion combined with flucytosine with or without fluconazole for treatment of Murine cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 528-33.
 26. Ellis D. Amphotericin B :spectrum and resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 49: 7-10.
 27. Powdevly WG, Saag MS, Cloud GA. A controlled trial of fluconazole amphotericin B in to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS clinical trials group and Mycoses study group. *N Engl J Med* 1992; 327: 565-6.
 28. Larsen RA. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 297-8.
 29. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA. Treatment of cryptococcal meningitis associated with acquired immunodeficiency syndrome. National institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses study group and AIDS clinical trials group. *N Engl J Med* 1997; 337: 15-21.
 30. Pappas PG. Therapy of cryptococcal meningitis in non-HIV infected Patients. *Curr Infect Dis Resp* 2001; 3: 365-70.
 31. Dismukes WE. Introduction to antifungal drugs. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 653-7.
 32. Goldschmidt H, Dong BJ. Treatment of AIDS and HIV-related conditions. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14: 283-309.
 33. Dweller IV, Williams IG. ABC of AIDS: Treatment of infectious. *BMJ* 2001; 322: 1350-4.
 34. Graybill JR. Lipid formations for amphotericin B. *Ann Intern Med* 1996; 124: 921-3.