รายงานผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Histoplasma*ในกล่องเสียงมีลักษณะคล้ายมะเร็งกล่องเสียงในชายไทย

Case report: Laryngeal histoplasmosis presented liked laryngeal cancer in Thai male

ภูริช ประณีตวตกุล, พ.บ., นิลเนตร มหัทธนารักษ์, พ.บ.

Received: 14 กรกฎาคม 2566
Revised: 23 สิงหาคม 2566
Accepted: 1 กันยายน 2566

บทคัดย่อ

Histoplasmosis เป็นเชื้อราที่ถูกค้นพบในคนจากการชันสูตรศพครั้งแรกในปี ค.ศ. 1906 โดย Darling ST ส่วน Laryngeal histoplasmosis มีรายงานไว้ครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1952 โดย Wilkerson

วิธีการวิจัย: รายงานผู้ป่วยนี้แสดงถึงการติดเชื้อ Laryngeal histoplasmosis ในผู้ป่วยชายไทย อายุ 59ปี โรคประจำตัวคือเบาหวาน มีอาการเสียงแหบและตรวจพบรอยโรคในกล่องเสียงคล้ายมะเร็งกล่องเสียง

ผลการวิจัย: ผลการตรวจพบจากการส่องกล้องสายอ่อนที่กล่องเสียงพบ รอยโรคเป็นเนื้อนูน ขรุขระบนผิวของสายเสียงข้างขวาด้านบน เนื้องอกได้ยื่นเข้าไปถึง floor of ventricle ด้านขวา ส่วนด้านหน้าได้ยื่นไปถึงส่วน anterior commissure ส่วนด้านหลังได้ยื่นไปถึงกระดูกอ่อนarytenoid ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อที่ได้จากการเข้าไปผ่าตัดพบ poorly-formed granulomaและลักษณะการติดเชื้อรารูปแบบยีสต์ลุกลามลงเยื่อบุผิว การย้อมพิเศษด้วยเทคนิค Periodic acid-Schiff (PAS) เชื้อราลักษณะเป็น yeast-like organism ยืนยันลักษณะเป็น *Histoplasma* ส่วนการย้อมMucicarmine และ Masson Fontana ไม่พบเชื้อ จึงวินิจฉัยโรคเป็น Histoplasmosisและได้รักษาด้วยยา Itraconazole ในรูปแบบยารับประทานต่อเนื่องจนครบ12 สัปดาห์ รอยโรคที่สายเสียงจึงหายดี การติดตามการเป็นซ้ำของโรคภายใน1ปี ไม่พบอาการเสียงแหบผิดปกติ

บทสรุป: เป็นรายงานการติดเชื้อการติดเชื้อ Laryngeal histoplasmosis ซึ่งเป็นโรคที่หายาก ในผู้ป่วยชายไทยที่มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวานโดยอาการและอาการแสดงคล้ายมะเร็งกล่องเสียงเป็นรายแรกของประเทศไทย โสต ศอ นาสิกแพทย์ควรตะหนักถึงการติดเชื้อราชนิดนี้ไว้เป็นการวินิจฉัยแยกโรคของสายเสียงที่มีลักษณะคล้ายมะเร็งหรือgranulomatous disease ของกล่องเสียงไว้ด้วย

ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

วารสาร หู คอ จมูก และใบหน้า
ปีที่ 24 ฉบับที่ 1 : มกราคม - มิถุนายน 2566

Case report: Laryngeal histoplasmosis presented liked laryngeal cancer in Thai male

Phurich Praneetvatakul, M.D., Nilnetre Mahathanaruk, M.D.

Received: 14 July 2023
Revised: 23 August 2023
Accepted: 1 September 2023

Abstract

Histoplasmosis is the fungal infection in human that first described in the autopsy reported by Darling ST in 1906 BC. The laryngeal histoplasmosis was described in 1952 BC by Wilkerson.

Methodology: This patient report shows the laryngeal histoplasmosis in a 59-year-old Thai male who was diabetic and presented with hoarseness of voice. The physical examination revealed the laryngeal lesion that looked like laryngeal cancer.

Result: The fiberoptic laryngoscopy reveals an irregular-surface mass on dorsal surface of the right true vocal fold. The extension of the tumor involves the floor of ventricle superiorly, anterior commissure anteriorly and ipsilateral arytenoid cartilage posteriorly. The pathological study from tissue biopsy obtained in the operating room reveals poorly-formed granuloma with invasive fungal infection, morphologically consistent with yeast-like organism. The special stain with Periodic acid-Schiff (PAS) confirms the yeast-like organism to be Histoplasma while the Mucicarmine and Masson Fontana stain cannot identify the organism. Laryngeal Histoplasmosis was then diagnosed and the treatment with Itraconazole was started in oral form. The follow-up visit after 12 weeks of treatment shows complete resolution of laryngeal lesion. The long-term follow-up 1 year after first visit shows no recurrence and the patient does not have dysphonia.

Conclusion This is the report of the rare disease: laryngeal histoplasmosis on 59-year-old diabetic Thai male. The patient presents with hoarseness and has laryngeal lesion similar to cancer. This is the first case of laryngeal histoplasmosis in Thailand. Otolaryngologists should be aware of this

type of fungal infection as one of the differential diagnosis of laryngeal lesion that looks like laryngeal cancer or granulomatous disease of larynx.

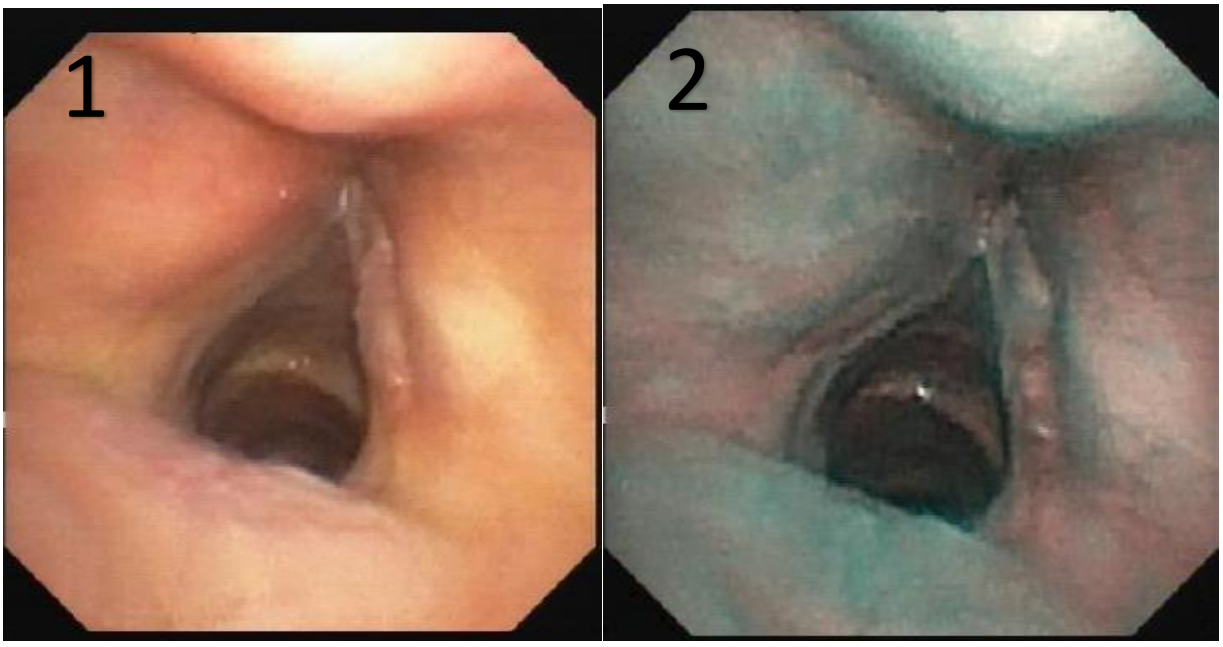
บทนำ

Histoplasmosis เป็นเชื้อราที่ถูกค้นพบในคนจากการชันสูตรศพครั้งแรกในปี ค.ศ. 1906 โดย Darling ST มีหลายชื่อเรียก เช่น Darling's disease, Ohio Valley disease, Reticuloendotheliosis, Spelunker's lung และ cave disease[1] ส่วน Laryngeal histoplasmosis มีรายงานไว้ครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1952 โดย Wilkerson[2] เป็นการติดเชื้อในกล่องเสียงที่ไม่พบบ่อยนัก ในรายงานผู้ป่วยจากทั่วโลกมีผู้ป่วยไม่ถึง 100 รายที่มีรายงานไว้ [3] การติดเชื้อ Histoplasma มักเป็นจากทางเดินหายใจ เช่นปอด แล้วกระจายไปส่วนอื่นเช่นช่องท้อง ตับ โดยมากการติดเชื้อที่กล่องเสียงมักเป็นการกระจายออกมาจากจุดเริ่มต้น (disseminate form) แต่ในบางรายงานพบว่าสามารถมาจากจุดเริ่มต้นที่กล่องเสียงหรือสายเสียงได้[4] และยังมีอาการแสดงคล้ายมะเร็งกล่องเสียงได้ด้วยเช่นกัน [1] ในส่วนร่างกายของผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่เป็นกลุ่มที่มีภูมิต้านทานต่ำเช่น กลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ หรือผู้ป่วยเบาหวานเป็นต้น

รายงานผู้ป่วย

ชายไทยคู่ อายุ 59 ปี รับราชการ โรคประจำตัวเป็นเบาหวาน ต้องใช้insulin ควบคุมระดับน้ำตาล มีเสียงแหบมากขึ้น ต่อเนื่องมา2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีประวัติสูบบุหรี่1 ซองต่อวันมา40ปี หยุดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ 10 ปี มาตรวจที่โรงพยาบาลรามาธิบดี พบรอยโรคเป็น เนื้องอกที่สายเสียงข้างขวาดังรูปที่1 โดยใช้กล้องส่องสายอ่อน (Fiberoptic Laryngoscopy, Olympus) พบรอยเนื้อนูน ขรุขระบนผิวของสายเสียงข้างขวาด้านบน (right dorsal surface of true vocal fold irregular surface mass) เนื้องอกได้ยื่นเข้าไปถึง floor of ventricle ด้านขวา ส่วนด้านหน้าได้ยื่นไปถึงส่วน anterior commissure ส่วนด้านหลังได้ยื่นไปถึงกระดูกอ่อนarytenoid การขยับของสายเสียงเป็นปกติทั้งสองข้าง และเมื่อส่องกล้องภายใต้ Narrow band imaging (NBI) พบแสงสะท้อนออกมาผิดปกติดังรูปที่2 จากอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยทำให้คิดถึงโรคมะเร็งสายเสียง(Laryngeal cancer) จึงได้ไปผ่าตัด Direct laryngoscopy and biopsy เพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา ได้ผลออกมาเป็น พบ poorly-formed granulomaและลักษณะการติดเชื้อรารูปแบบยีสต์ลุกลามลงเยื่อบุผิว poorly-formed granuloma with invasive fungal infection , morphologically consistent with yeast-like organism. การย้อมพิเศษ Periodic acid-Schiff (PAS) เชื้อราลักษณะเป็น yeast-like organism ยืนยันลักษณะเป็น *Histoplasma* ส่วนการย้อมMucicarmine และ Masson Fontana ไม่พบเชื้อ จึงวินิจฉัยเป็น Histoplasmosisได้ส่งปรึกษาทางอายุรแพทย์โรคติดเชื้อ ในผู้ป่วยรายนี้มีการพบรอยโรคในอวัยวะอื่น ภายหลังจากวินิจฉัยว่าเป็น

Histoplasomosis แล้วได้แก่ ต่อมหมวกไต และตับ ผู้ป่วยปฏิเสธที่จะไปผ่าตัดพิสูจน์ชิ้นเนื้อเพิ่มเติม จึงเริ่มการรักษาเป็น Itraconazole 200 มก. วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา3วัน และลดเหลือวันละ2 ครั้งต่อไปจนครบ12 สัปดาห์ รอยโรคจึงหายเป็นปกติ การติดตามการเป็นซ้ำของโรคภายใน 1ปี ไม่พบอาการเสียงแหบผิดปกติ



รูปที่1: รอยโรคที่สายเสียงข้างขวาภายใต้แสงขาว (white light imaging of right true vocal fold lesion) รูปที่2 รอยโรคเมื่อใช้แสงNarrow band imaging (NBI)

Discussion

Histoplasmosis เป็นเชื้อราที่ถูกค้นพบในคนจากการชันสูตรศพครั้งแรกในปี ค.ศ. 1906 เป็นคนงานผิวดำที่ทำงานขุดคลองปานามาในปี ค.ศ.1906 โดย Darling ST มีหลายชื่อเรียก เช่น Darling's disease, Ohio Valley disease, Reticuloendotheliosis, Spelunker's lung และ cave disease[1] ส่วน Laryngeal histoplasmosis มีรายงานไว้ครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1952 โดย Wilkerson[2] โดยทั่วไปเชื้อ*Histoplasma* มีหลายชนิด เช่น *H. capsulatum* var. *capsulatum*, *H.capsulatum* var. *duboisii* และ *H. capsulatum* var. *farciminosum* [1]ในธรรมชาติจะพบในดิน ทั้งรูปแบบ mycelia และ yeast ทางที่เข้าสู่ร่างกายได้แก่ทางเดินหายใจโดยผู้ที่ได้รับเชื้อ

จากดิน มูลสัตว์ปีก เช่นนกพิราบและมูลค้างคาว รวมถึงปุ๋ยมูลค้างคาว (bat guano) โดยทั่วไปมูลของนกเป็นแหล่งอาหารให้เชื้อราเจริญขึ้น ไม่มีการติดเชื้อHistoplasmaในนก ต่างจากค้างคาวซึ่งสามารถติดเชื้อ*Histoplasma*ได้ จึงมีเชื้อปนออกมาในมูลค้างคาว ในประเทศที่มีโรคนี้เป็นโรคประจำถิ่น (endemic area)คือ ประเทศสหรัฐอเมริกาทางตอนเหนือ แคนาดา เม็กซิโก ในอเมริกากลาง เช่น ปานามา กัวเตมาลา นิคารากัว ประเทศแถวทะเลคาริเบียน เช่นคิวบา จาไมกา ในทวีปอเมริกาใต้ เวเนซุเอลา เอกวาดอร์ บราซิล ทวีปแอฟริกา ได้แก่ ทางตะวันออกและแถบทะเลทรายซาฮาร่าตอนกลาง ทวีปเอเชียคือ อินเดีย และ ประเทศไทย[5] มีรายงานการพบเชื้อ*Histoplasma*ในดินและมูลสัตว์ปีก เช่น ไก่ นกพิราบและ มูลค้างคาวเช่นกันที่จังหวัดเชียงใหม่[6] เมื่อหายใจเอาspore ของเชื้อราในรูปแบบ microconidia แล้วเข้าไปในทางเดินหายใจสู่เนื้อปอด กลายเป็นรูปแบบยีสต์ (yeast) ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เมื่อเกิดการติดเชื้อในเนื้อปอดได้แล้วสามารถกระจายสู่อวัยวะอื่นในร่างกาย ผู้ที่เป็นกลุ่มเสี่ยงในการสัมผัสโรคนี้คือ กลุ่มที่ทำงานกับดินเป็นระยะเวลานานเช่นเกษตรกร นักสำรวจถ้ำ กลุ่มผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำเช่น ผู้ป่วยโรคเอดส์ ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ หรือผู้ป่วยเบาหวาน ดังเช่นผู้ป่วยในรายงานนี้ การติดเชื้อมักเป็นรูปแบบแพร่กระจายไปหลายอวัยวะ (disseminated form) มากกว่าไปอวัยวะใดอวัยวะหนึ่ง (localized form) แต่ก็มีรายงานการพบ เช่นในกล่องเสียง[4] เป็นต้นแต่จะพบได้ยาก อาการและอาการแสดงมีได้ตั้งแต่อ่อนเพลีย น้ำหนักตัวลด เสียงแหบ คล้ายมีก้อนที่คอ เจ็บคอ กลืนลำบาก กลืนแล้วเจ็บคอ หายใจลำบาก[1,4] ส่วนในกล่องเสียง ตำแหน่งที่พบรอยโรคได้บ่อยที่สุดคือ สายเสียงเทียมและกระดูกอ่อนarytenoid รองลงไปคือ สายเสียง ส่วนบนของกล่องเสียงเช่น ฝาปิดกล่องเสียง (epiglottis), pharyngoepiglottic fold, postcricoid และ vallecula ลักษณะที่พบของรอยโรคคือ การบวมหรือหนาขึ้นของเยื่อบุผิวสายเสียง ผิวขรุขระ หรือเป็นรอยแผลยุบลงของเยื่อบุผิว อาจพบเป็นลักษณะก้อนเนื้อ ตุ่มนูนบนสายเสียงได้[4]

การวินิจฉัยแยกโรค มีในกลุ่มโรคของ มะเร็งกล่องเสียง lymphoma, autoimmune disease เช่น Wegener's disease, Systemic lupus erythematosus โรคติดเชื้อวัณโรคที่กล่องเสียง เป็นต้น ส่วนการยืนยันการวินิจฉัยโรคทำได้โดยการตัดเชื้อเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา โดยจะพบเป็นการอักเสบเรื้อรัง จะมีหรือไม่มี caseous granuloma ร่วมด้วยก็ได้ และพบ small intracellular round-to-oval budding yeastใน การย้อมพิเศษ เช่น Gomori methenamine silver (GMS) หรือ Periodic acid-Schiff (PAS)ดังเช่นในรายผู้ป่วยรายนี้ การส่งเพาะเชื้อสามารถทำได้ แต่มักประสบปัญหาคือการตัดชิ้นเนื้อให้ได้ปริมาณเพียงพอในบางครั้งทำได้ยาก และต้องการอาหาร

เพาะเชื้อพิเศษ การควบคุมอุณหภูมิให้เหมาะสม ในช่วง 25-30 องศาเซลเซียส และใช้เวลาอย่างน้อย 2–3 สัปดาห์จึงจะเห็นผล บางครั้งอาจใช้เวลานานถึง 8 สัปดาห์ [1] ส่วนการรักษาในบางรายใช้การผ่าตัดเพื่อนำชิ้นเนื้อออกตรวจ เมื่อได้การวินิจฉัยแน่นอนแล้วจึงให้ยาต้านเชื้อรา ในกลุ่มยาฉีดเช่น Amphotericin B ในขนาด 0.7-1 มก./กก./ วัน เข้าทางหลอดเลือดดำ ไปจนถึงระดับยาสะสมที่ 35 มก./กก. ได้ผลประมาณร้อยละ 68-92 การใช้ยารับประทานสามารถใช้ในกลุ่มที่มีอาการน้อยหรือปานกลาง ใช้ยา Itraconazole 200-400 มก.ต่อวัน ได้ผลร้อยละ 86 หรือยา ketoconazole 200-400 มก. ต่อวัน ได้ผลร้อยละ 56-70 [4] ในguideline ล่าสุดที่แนะนำเกี่ยวกับการรักษา แนะนำให้ใช้ยาต้านเชื้อรา เป็นเวลาอย่างน้อย6เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (non-immunosuppressed patients) [7] ในประเทศไทยยังไม่พบรายงานการติดเชื้อ *Histoplasma* ในกล่องเสียง แม้ว่ามีรายงานการเกิดเป็นรูปแบบแพร่กระจายไปหลายอวัยวะ (disseminated form)[8] ในส่วนต่างๆของช่องท้อง ในผู้ป่วยรายนี้มีการพบรอยโรคในอวัยวะอื่นภายหลังจากวินิจฉัยว่าเป็น Histoplasomosis แล้ว ได้แก่ ที่ต่อมหมวกไต และตับ ผู้ป่วยปฏิเสธที่จะไปผ่าตัดพิสูจน์ชิ้นเนื้อเพิ่มเติมจึงได้รักษาด้วยยา itraconazole การติดตามรอยโรคในตับและต่อมหมวกไตโดยการใช้ ultrasound รอยโรคหายไปหลังการรักษา การติดตามการเป็นซ้ำของโรคภายใน1ปี ไม่พบอาการผิดปกติ

บทสรุป: เป็นรายงานการติดเชื้อการติดเชื้อ Laryngeal histoplasmosis ซึ่งเป็นโรคที่หายากในผู้ป่วยชายไทยที่มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวานโดยอาการและอาการแสดงคล้ายมะเร็งกล่องเสียงเป็นรายแรกของประเทศไทย โสต ศอ นาสิกแพทย์ควรตะหนักถึงการติดเชื้อราชนิดนี้ไว้เป็นการวินิจฉัยแยกโรคของสายเสียงที่มีลักษณะคล้ายมะเร็ง หรือ granulomatous disease ของกล่องเสียงไว้ด้วย ในผู้ป่วยรายนี้ตอบสนองการรักษาด้วยการใช้ยา itraconazole เป็นเวลา 12 สัปดาห์ได้ผลดี การติดตามการเป็นซ้ำของโรคภายใน1ปี ไม่พบอาการเสียงแหบผิดปกติ

Reference

1. Gupta DK, Tanwar D, Patel B, Singh V. Laryngeal histoplasmosis: masquerading malignancy. BMJ Case Rep. 2022 Jul 11;15(7):e248738.

2. Wilkerson WW: Histoplasmosis. Trans Am Acad Ophthal Otolaryngol 56:900-909, 1952.

3. Sataloff RT, Wilborn A, Prestipino A *et.al*. Histoplasmosis of the larynx. Am J Otolaryngol.1993 May-Jun;14(3):199-205.

4. Teoh JW, Hassan F, Mohamad Yunus MR. Laryngeal histoplasmosis: an occupational hazard. Singapore Med J. 2013 Oct;54(10):e208-10.

5. Scheel, C.M., Gómez, B.L. Diagnostic Methods for Histoplasmosis: Focus on Endemic Countries with Variable Infrastructure Levels. Curr Trop Med Rep 1, 129–137 (2014).

6. Norkaew T, Ohno H, Sriburee P *et.al*. Detection of environmental sources of Histoplasma capsulatum in Chiang Mai, Thailand, by nested PCR. Mycopathologia. 2013 Dec;176(5-6):395-402.

7. Thompson GR 3rd, Le T, Chindamporn A, Kauffman CA *et.al*. Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. Lancet Infect Dis. 2021 Dec;21(12):e364-e374.

8. Wongprommek P, Chayakulkeeree M. Clinical Characteristics of Histoplasmosis in Siriraj Hospital. J Med Assoc Thai. 2016 Mar;99(3):257-61.