

DISSEMINATED CRYPTOCOCCOSIS WITH CUTANEOUS INVOLVEMENT : REPORT OF A CASE

วชิระ ปทุมวานิช

รพ. สมเด็จพระพุทธเลิศหล้านภาลัย

ABSTRACT :

Pakunvanich V. Disseminated Cryptococcosis with Cutaneous Involvement: Report of a Case. (Region 7 Medical Journal 1996 ; 1 : 13-18.)

Department of Medicine, Somdejphraputthalertla Hospital, Samuthsongkram, Thailand.

A 57 years old Thai male Patient had been treated with corticosteroid for several months because of autoimmune hemolytic anemia. He developed disseminated cryptococcal infection with cutaneous involvement. Defective host defenses from cytotoxic drugs, malignancies and HIV infection are susceptible for disseminated cryptococcosis. Clinical manifestations, investigative methods and guideline of treatment in disseminated Cryptococcosis were reported.

บทคัดย่อ :

วชิระ ปุณณวนิช. Disseminated Cryptococcosis with Cutaneous Involvement : Report of a Case. (วารสารแพทย์เขต 7 2539 ; 1 : 13-18.)

กลุ่มงานอายุรกรรม, รพ. สมเด็จพระพุทธเลิศหล้า, สมุทรสงคราม

รายงานผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 57 ปี ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ในการรักษาโรค Autoimmune hemolytic anemia มาเป็นเวลานานหลายเดือน ต่อมาเกิดการติดเชื้อ cryptococcus แบบแพร่กระจาย และมีรอยโรคที่ผิวหนังร่วมด้วย ภาวะที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อ cryptococcus ได้แก่ การได้รับยากดภูมิคุ้มกัน โรคมะเร็ง และการติดเชื้อโรคไวรัสโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (HIV) รายงานนี้ได้แสดงอาการทางคลินิก การวินิจฉัย และแนวทางการรักษา เพื่อเป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคนี้

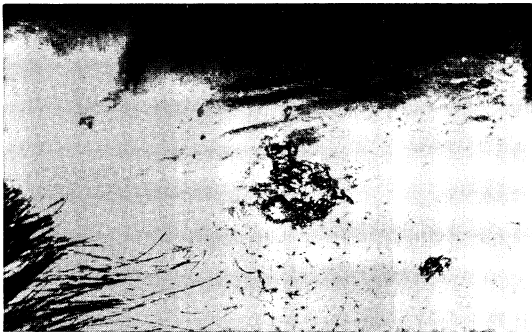
บทนำ

เชื้อ *Cryptococcus neoformans* เป็น non-mycelial budding yeast รอบยีสต์มี mucous capsule หนา มักพบได้ในมูลนกพิราบ ซึ่งเป็นแหล่งแพร่เชื้อที่สำคัญ และมีอยู่ทั่วโลก เชื้อจะเข้าสู่ร่างกายทางการหายใจ ส่วนใหญ่จะเกิดพยาธิสภาพที่ปอดและที่ระบบประสาทส่วนกลาง¹ มีเพียงรายงานเดียวที่ทำให้เกิดโรคที่ผิวหนังโดยตรง ซึ่งเกิดจากเข็มแทงเข้าทางผิวหนังโดยตรง² ยังไม่เคยมีรายงานการติดเชื้อโดยตรงจากสัตว์สู่คนหรือจากคนสู่คน ในผู้ป่วยที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง เชื้ออาจแพร่กระจายไปทางกระแสโลหิต และก่อให้เกิดโรคที่ระบบต่าง ๆ ของร่างกายพร้อมกันได้³ ในผู้ป่วยประเภทนี้จะ

มีรอยโรคผิวหนังประมาณร้อยละ 10-15^{1,3} การมีรอยโรคที่ผิวหนังเป็นอาการแสดงอย่างหนึ่งของการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย (disseminated form) ซึ่งมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีและมักมีอาการรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 57 ปี อาชีพภารโรง ภูมิ-ลำเนาอยู่ที่จังหวัดสมุทรสงคราม มีโรคประจำตัวเป็น Autoimmune hemolytic anemia และได้รับการรักษาด้วย Prednisolone ในขนาด 15 มิลลิกรัมต่อวันมานานหลายเดือน มาพบแพทย์ด้วยเรื่องปวดศีรษะและซีมมาประมาณ 1 เดือน มีแผลและตุ่มหนองที่บริเวณใบหน้า



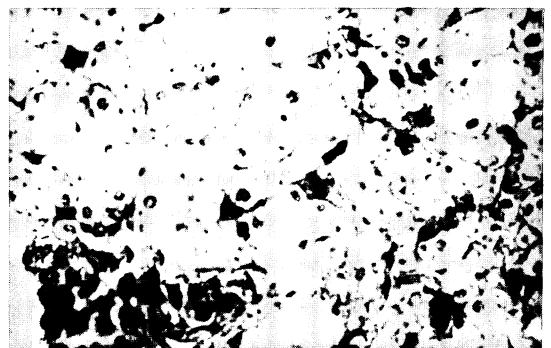
รูปที่ 1 Punched out with rather distinctive rolled edge ulcer



รูปที่ 3 molluscum-like lesion



รูปที่ 2 pustule



รูปที่ 4 Alcian blue stain demonstrated cryptococcus mucinous capsule

ประมาณ 1 สัปดาห์ ตรวจร่างกายพบมี punched out with rather distinctive rolled edge ulcer ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 1 เซนติเมตรที่บริเวณหน้าใบหู ข้างซ้าย (รูปที่ 1) มี pustules (รูปที่ 2) และ molluscum-like lesion (รูปที่ 3) กระจ่ายที่บริเวณใบหน้า ลำคอ และขา ตรวจทางระบบประสาทพบมีอาการซึม นอกนั้น ไม่พบความผิดปกติ

ทำ Tzank smear จาก pustule ย้อมด้วย Wright stain พบเป็น yeast-like organism จึงทำการเจาะหลัง นำน้ำไขสันหลังตรวจ Indian ink preparation พบ encapsulated organism ส่งตรวจหา cryptococcal antigen ได้ผลบวก

ตัดชิ้นเนื้อบริเวณ pustule ตรวจทางพยาธิสภาพ พบเป็น histiocytic granuloma มี yeast-like organism จำนวนมากกระจายอยู่ทั่วไปในชั้น dermis และย้อม alcian blue เพื่อ demonstrate capsule (รูปที่ 4)

นำหนองจาก pustule และน้ำไขสันหลัง ส่งการเพาะเชื้อ identify จำแนก species พบว่าเป็น cryptococcus neoformans

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาโดย amphotericin B ทางหลอดเลือดดำ ในขนาด 0.5 mg/kg/day พบว่ารอยโรคทางผิวหนังยุบลงหลังจากให้การรักษาแล้ว 2 สัปดาห์ และหายไปภายใน 4 สัปดาห์ อาการปวดศีรษะและอาการซึมดีขึ้น แต่ต่อมาผู้ป่วยมี aspirated pneumonia มี respiratory failure และ sepsis ถึงแก่กรรมในเวลาต่อมา

วิจารณ์

อุบัติการณ์ของการติดเชื้อ cryptococcus แบบแพร่กระจาย (disseminated cryptococcosis) มีแนวโน้มที่สูงขึ้น เนื่องจากภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องพบได้บ่อยขึ้น ทั้งจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในการรักษา และการติดเชื้อไวรัสโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (HIV) นอกจากนี้กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ โรคมะเร็ง โดยเฉพาะ Hodgkin's

disease, sarcoidosis, collagen disease ในปัจจุบันนี้ กลุ่มที่ติดเชื้อ cryptococcus มากคือ การติดเชื้อไวรัสโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (HIV)⁴ กลุ่มอายุที่พบบ่อยอยู่ระหว่าง 30-60 ปี อัตราส่วน ผู้ชาย : ผู้หญิง 2 : 1

การติดเชื้อที่ผิวหนังอาจมีสาเหตุมาจาก primary inoculation หรือแพร่กระจายมาจากอวัยวะอื่นทางกระแสโลหิต แต่การติดเชื้อแบบ primary inoculation พบได้ยากกว่ามาก ยังไม่เคยมีรายงานการติดเชื้อจากสัตว์สู่คนโดยตรง หรือจากคนสู่คน การพบรอยโรคที่ผิวหนังเป็นอาการแสดงอย่างหนึ่งของการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย (Disseminated form) หากแพทย์และบุคลากรที่เกี่ยวข้องคิดถึงความสำคัญของโรคนี้ พยายามตรวจหาเชื้อเพื่อให้ได้รับการวินิจฉัยอย่างถูกต้องและการรักษาที่เหมาะสมผู้ป่วยอาจรอดชีวิตได้

อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการทางสมองส่วนกลาง เกิดจากการติดเชื้อในเนื้อสมองและเยื่อหุ้มสมอง อาการเริ่มแรก ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ซึม เพ้อคลั่ง อาการไข้และปวดกล้ามเนื้อต้นคอไม่ค่อยพบ อาจมี cranial nerve palsies ซึ่งได้ประมาณร้อยละ 25 ในรายที่เป็นเรื้อรังอาจทำให้มี hydrocephalus ด้วย⁴

อาการทางปอดพบได้รองลงมามีอาการเจ็บหน้าอก พบร้อยละ 40 ไอ พบร้อยละ 20

นอกจากนี้อาจจะมี osteolytic, prostatitis, endophthalmitis, hepatitis, pericarditis, endocarditis, renal abscess

ลักษณะรอยโรคทางผิวหนังพบได้ร้อยละ 10-15 ที่มีรายงานไว้พบได้หลายรูปแบบ⁹ ได้แก่ papule,⁵ pustule,⁵ acneform lesion,⁵ molluscum-like lesion,⁶ subcutaneous swelling,³ draining sinus,⁵ dermal plaque or nodule,³ cellulitis,¹ ulcer,³ herpetiform lesion,⁷ crusted granuloma,³ vegetating plaque⁸ ซึ่งไม่มีแบบใดที่บ่งบอกว่าเป็นรอยโรคเฉพาะ สำหรับรอยโรคบริเวณเยื่อป พบได้

ประมาณร้อยละ 3⁵

การวินิจฉัย

เราสามารถตรวจหาเชื้อ cryptococcus ได้จากรอยโรคที่ผิวหนัง น้ำไขสันหลัง เสมหะและยังตรวจหา cryptococcus antigen ได้ดังต่อไปนี้

ก. การตรวจหาเชื้อ cryptococcus จากรอยโรคที่ผิวหนัง

1. Tzank smear จาก lesion ที่เป็น vesicles, pustules, ulcer ย้อมด้วย Wright stain

2. Indian ink preparation ทำโดยการขีดน้ำเกลือนอร์มัลจำนวนเล็กน้อย เข้าไปในรอยโรคที่เป็นแบบ cellulitis plaques หรือ granuloma แล้วดูเนื้อหา content มาตรวจ โดย Indian ink preparation จะพบ encapsulated organism ขนาดประมาณ 5-15 um แบบเดียวกับที่พบในการตรวจน้ำไขสันหลัง

3. skin biopsy เพื่อตรวจทาง histopathology

- ย้อม hematoxylin-eosin จะเห็นเชื้อได้ขนาดประมาณ 2-4 um พบได้ทั้งนอก cell และใน cell โดยเฉพาะ giant cells และ histiocyte

- ย้อม Gomori Methenamine Silver หรือ Periodic Acid Schiff จะติด cell wall เห็นลักษณะเป็น narrow base budding yeast cell

- ย้อม alcian blue หรือ mucicarmine จะติด mucinous capsules

4. การเพาะเชื้อ cryptococcus จากรอยโรคที่ผิวหนังใช้ standard mycologic media ซึ่งไม่มี cyclohexamide เพราะจะยับยั้งการเติบโตของเชื้อ cryptococcus จะเติบโตที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส colony มีลักษณะผิวมันเรียบสีครีม การ identify เชื้อ อาศัยคุณสมบัติทาง biochemistry โดยเชื้อสร้าง enzyme urease ซึ่งสามารถย่อยสลาย melibiose และ lactose ได้ สามารถน้ำตาล maltose, galactose และ sucrose ได้

ข. การตรวจหาเชื้อจากน้ำไขสันหลัง สามารถนำมาตรวจ Indian ink preparation และส่งเพาะเชื้อ cryptococcus

ค. การตรวจหาเชื้อจากเสมหะ

การเพาะเชื้อจากเสมหะได้ผลประมาณร้อยละ 10

ง. การตรวจทาง serology

1. cryptococcus antigen

สามารถตรวจหาโดยวิธี latexcoagglutination slide หรือ enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)¹⁰ โดยการนำน้ำไขสันหลัง หรือ serum มาตรวจได้ผลบวกประมาณร้อยละ 90 หากพบ antigen มีประโยชน์มากทั้งในการวินิจฉัยโรค บ่งบอกถึงการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย และการพยากรณ์โรค ซึ่งปริมาณของ antigen จะสอดคล้องกับความรุนแรงของโรค และจะลดลงเมื่อการรักษาได้ผลดี พบว่าอาจมี False positive ได้บ้าง

2. cryptococcus antibody

สามารถทำได้โดยวิธี tube agglutination test และ indirect fluorescent antibody test ไม่ค่อยได้ประโยชน์ในการวินิจฉัย เนื่องจากมี cross reaction กับเชื้อ Histoplasma Candida และ Blastomyces ปริมาณที่พบไม่สอดคล้องกับความรุนแรงของโรคและการดำเนินโรค ภายหลังจากโรคหายแล้ว ยังสามารถตรวจพบ antibody ได้อีก นอกจากนี้ พึงระลึกว่าการมีรอยโรคที่ผิวหนังจำนวน 1 แห่ง อย่างเดียวนั้นอาจจะไม่สามารถกระตุ้นร่างกายให้สร้าง antibody จำนวนมากพอที่จะตรวจพบได้

การรักษา

- Amphotericin B ทางหลอดเลือดดำขนาด 0.5-0.6 mg/kg/day

- Amphotericin B ทางหลอดเลือดดำขนาด 0.3 mg/kg/day ร่วมกับรับประทาน Flucytosine ในขนาด 150 mg/kg/day ซึ่งการใช้ Flucytosine ต้องระวังการกดไขกระดูกและต้องปรับขนาดยาตามภาวะการทำงานของไต

ระยะเวลาการรักษาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ ผลการรักษาประมาณร้อยละ 50-70 พบว่าหายขาด ส่วนที่เหลืออาจมี relapse เมื่อหยุดการรักษาโดยเฉพาะในผู้ป่วย HIV infection อาจต้องได้รับประทาน Flucoazole หรือใช้ Amphotericin B ขนาด 1 mg/kg/day ทางหลอดเลือดดำ สัปดาห์ละครั้ง เป็น long term prophylaxis⁶

เอกสารอ้างอิง

1. Bernhardt MJ, et al. Cryptococcus cellulitis. Cutis 1984 ; 34 : 359-61.
2. Glaser JB, Garden A. Inoculation of cryptococcosis (Corr). N Eng J Med. 1985 : 313 : 266.
3. Rook A, Woods B. Cutaneous Cryptococcosis. Br J Dermatol 1962 ; 74 : 43-9.
4. Dismukes WE. Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. J Infec Dis 1988 ; 157 : 5624-7.
5. Schupbach CW, et al. Cutaneous Manifestations of Disseminate Cryptococcosis Arch Dermatol 1976 ; 112 : 1734-40.
6. Dover JS, Johnson RA. Cutaneous manifestation of Human immunodeficiency Virus infection. Part II Arch Dermatol 1991 ; 127 : 1549-58.
7. Sarosi GA, Siberfarb PM, Tosh FE. Cutaneous Cryptococcosis A Sentinel of Disseminates Disease. Arch Dermatol 1971 ; 104 : 1-3.
8. Radentz WH. Opportunistic fungal infections in immunocompromised hosts. J Am Arch Dermatol 1989 ; 20 : 989-1003.
9. Manuskitti W, Mahaisavariya P, Chaiprasert A. Disseminated Cryptococcosis with Cutaneous Involvement-report of a case in Thailand. Thai J Dermatol 1994 ; 10 : 87-92.
10. Scott EN, et al. Enzyme linked immunosorbent assays in murine cryptococcosis Sabouraudia 1982 ; 19 : 275.

บริษัท ไวเอท-เอเยิร์สท์ (ประเทศไทย) จำกัด

Premarin PREPAK NORDETTE *Minulet*