การประชุมอภิปรายผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ครั้งที่ 5/2559

จัดโดย สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

หลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ

วันพฤหัสบดีที่ 15 ธันวาคม 2559 เวลา 13.00-15.30 น. ณ ห้องประชุม ธนะรัชต์ ชั้น 3 กองอายุรกรรม อาคารเฉลิมพระเกียรติ 6 รอบพระชนมพรรษา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เขตราชเทวี กรุงเทพฯ

Case 2: คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้นำเสนอ นายแพทย์วรวงศ์ ชื่นสุวรรณ สถาบัน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ที่ปรึกษา ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ชุษณา สวนกระต่าย สถาบัน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

"A 52-year-old female with APL presented with fever and cervical lymphadenopathy for 2 months"

Patient profile:

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 52 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดกรุงเทพมหานคร อาชีพ แม่บ้าน

รับการรักษาไว้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นครั้งที่ 2 เมื่อวันที่ 6 ตุลาคม 2559

ประวัติได้จากผู้ป่วย และเวชระเบียนเชื่อถือได้

Chief complaint: ไข้ 2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล

Present illness: Status เดิมทำกิจวัตรประจำวันด้วยตนเองได้

2 เดือน ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีไข้ต่ำๆ ไม่มีอาการหนาวสั่น อาการไข้เป็นช่วงกลางคืนมากกว่ากลางวัน วัดไข้ที่บ้านได้ 37.7-38 องศา ประมาณ 2-3 ครั้ง/สัปดาห์ รับประทาน paracetamol อาการไข้ลดลงดี รับประทานอาหารได้เท่าๆ เดิม ยังสามารถทำงานบ้านได้ตามปกติ ไม่ไอ ไม่มีเสมหะ ไม่มีหายใจหอบเหนื่อย ไม่ปวดหลัง ไม่มีท้องเสีย หรือถ่ายเหลว ผู้ป่วยไปตรวจที่ห้องฉุกเฉินได้รับการตรวจเลือด และ CXR จึงได้ยาลดไข้ และยาแก้แพ้มารับประทาน

(ผล CBC: Hb 9 g/dL, Hct 30%, MCV 88 fL, RDW 16%, WBC 4,370 cell/μL (PMN 82.7%), platelets 219,000 cell/μL และ CXR: no new infiltration)

3 สัปดาห์ ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยยังคงมีไข้ต่ำๆ อยู่ ร่วมกับคลำได้ก้อนบริเวณคอด้านซ้าย ขนาดประมาณ 1 ซม. ร่วมกับมีอาการกดเจ็บ แต่ยังทำกิจวัตรได้ตามปกติ มาตรวจที่ OPD ตามนัด แพทย์วินิจฉัย Acute lymphadenitis (Note: Submandible LN 1 cm, tender, smooth, movable) ได้ Amoxicillin clavulanate มารับประทานหลังจากนั้นสังเกตว่าก้อนที่คอยุบลดลง

1 สัปดาห์ ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยยังมีไข้ถี่มากขึ้น ร่วมกับรับประทานอาหารได้ลดลง น้ำหนักลดลง จาก 42 เป็น 40 กิโลกรัม จึงมาพบแพทย์ที่รพ.จุฬาลงกรณ์

Past history:

1. <u>Acute Promyelocytic Leukemia</u>

ได้รับการวินิจฉัยเมื่อ พ.ย. 2557 มาด้วยอาการ acute bone marrow failure ตรวจพบ CBC : pancytopenia

BMBx: Abnormal promyelocyte

Flow cytometry: AML M3

Blood for FISH: positive for PML-RARA

Chromosome study 46, XX t (15; 17)

Induction ด้วย ATRA + Idarubicin total CMT consolidation 3 cycles และ maintenance 6 cycles

ได้ครั้งล่าสุด มิ.ย. 2559 CR (FISH for PML RARA: negative)

ล่าสุด on ATRA 45 mg/m^2 + MTX 15 mg/m^2 + 6 - MP 50 mg/m^2/day ตั้งแต่ พ.ค. 2558 (17 เดือน)

2. <u>AVNRT</u> วินิจฉัยตั้งแต่ ปี 2556 มาด้วยเรื่องใจสั่น แต่ไม่มีอาการหน้ามืด หมดสติ ไม่มีเจ็บแน่นหน้าอก

EKG: Regular narrow complex tachycardia rate 150-160 bpm,

last echo (10/58) normal LV systolic function on verapamil (40) 1 tab oral BID

3. <u>Chronic HBV infection</u> ได้รับการวินิจฉัยเมื่อ พ.ย. 2557 ตรวจพบตอน screening ก่อนให้ CMT > APL

HBsAg: negative, Anti-HBs: positive, Anti-HBc IgG: positive, HBV VL < 10

Lamivudine 150 mg/day ตั้งแต่ พ.ย. 2557 (2 ปี) baseline LFT ปกติ

Personal history, social history and family history:

ปฏิเสธการสูบบุหรี่ และดื่มสุรา

ปฏิเสธการใช้ยาสมุนไพร

ปฏิเสธประวัติการใช้สารเสพติดฉีดเข้าหลอดเลือด

ปฏิเสธประวัติสัมผัสผู้ป่วยวัณโรค

ปฏิเสธประวัติแพ้ยา และอาหาร

ไม่ได้เลี้ยงสัตว์

ปฏิเสธประวัติ unsafe sex

Current medications

Verapamil 80 mg/day, Lamivudine 150 mg/day, MTX 15 mg/wk, Mercaptopurine 50 mg/day, ATRA 45 mg/m^2, Acyclovir 600 mg/day

Physical examination:

GA: A Thai female, good consciousness and well cooperated

Vital signs: BP 130/80 mmHg, PR 84/min, regular, RR 14/min, BT 38.0°C

HEENT: mildly pale conjunctivae, anicteric sclerae, no oral ulcer, no OC/OHL, no dental caries, no thyroid gland enlargement

Lungs: trachea in midline, normal chest expansion, equal breath sound,

Heart: no neck vein engorgement, apical beat at left fifth ICS, MCL, no heaving, no thrill, normal S1 S2, no murmur

Abdomen: no superficial vein dilatation, no distension, normoactive bowel sound, soft, not tender, no guarding, no rebound tenderness, liver and spleen can't be palpated, liver span 10 cm, splenic dullness negative, shifting dullness negative

Musculoskeletal: No pitting edema, no joint swelling or limit ROM,

Skin: no rash

Lymph node: subcentimeter bilateral cervical lymphadenopathy

Neurological examination:

Alert, orientated to time-place-person, well co-operation

Cranial nerves: intact all

Motor:

V	V
V	V

Sensory: intact all

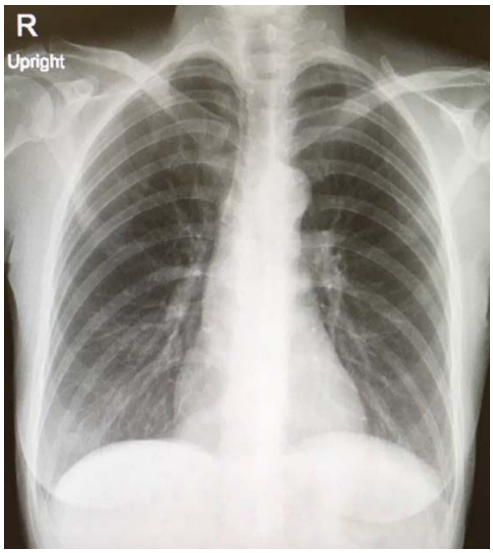
Reflexes: DTR 2+ all, no clonus, BBK sign absent

Stiff neck: Negative

Investigations

CBC: Hb 7 g/dL, Hct 22%, MCV 82 fL, RDW 14.3%, WBC 1,110 cell/µL (PMN 78.7%) platelets 144,000 cell/µL
Blood chemistry: Total protein 7.0 g/dL, Albumin 3.8 g/dL, globulin 3.2 g/dL, Total bilirubin 0.9 mg/dL, Direct bilirubin 0.5 mg/dL, AST 110 U/L, ALT 94 U/L, ALP 474 U/L, BUN 8 mg/dL, Creatinine 0.63 mg/dL, Na 117 mmol/L, K 3.1 mmol/L, Cl 89 mmol/L, HCO_3 19 mmol/L, LDH 346 mg/dL
AntiHIV: negative HBsAg: negative, Anti-HBs: positive, Anti-HBc IgG: positive, HBV VL < 10
UA: Spec 1.015, pH 7.5, protein neg, sugar neg, WBC 1-2/HPF, RBC 0-1/HPF, Epi 0-1/HPF

CXR



Baseline CBC

	Hb	Hct	WBC	PMN	Plt	MCV	RDW
Apr 2015	33	10	4,150	70	381,000	87	17
June 2015	32	10	3,590	61	303,000	87	18
Nov 2015	34	11	3,530	70	234,000	85	17
Mar 2016	33	11	2,780	78	259,000	87	14
June 2016	32	10	5,370	87	249,000	88	15

SUMMARY

- **Investigations**

1. **<u>Bone marrow biopsy</u>**
   - M: E ratio 2:1
   - Cellular: Mild hypocellularity
   - Megakaryocytes: normal
   - Erythroid: normal maturation
   - Myeloid: myeloblast 1%, abnormal promyelocytes 5%, promyelocyte 15%, myelocyte 7%, metamyelocyte 12%, PMN 34%
   - Lymphoid cell: Lymphocyte 4%, plasma 3%

   <u>Pathological diagnosis</u>

   Mildly hypocellular trilineage marrow

   No definite increase in abnormal promyelocytes or blast

2. **<u>Bone marrow aspiration/Biopsy IHC</u>**
   - Negative result of EBV detected with EBER in situ hybridization study
   - Negative result for CMV detected with IHC study
3. **<u>Blood for PML-RARA fusion</u>**
   - qRT-PCR for PML-RARA fusion: not detected
   - Flow cytometry: Blast with negative CD 34 and HLA - DR is detected in BM.
4. **<u>CMV viral load</u>**
   - CMV viral load: 381,600 copies/mL
   - Log equivalence 5.58 copies/mL

- **Clinical diagnosis: CMV syndrome**
- **Microbiological diagnosis: CMV syndrome**
- **Management**

Consult hematologist: for APL evaluation

Ganciclovir intravenous 5 mg/kg q 12 hr duration 10-14 day

Progress

หลัง start ganciclovir ไข้แนวโน้มลดลง รับประทานอาหารได้มากขึ้น อาการโดยทั่วไปดูดีขึ้น ไม่พบผลข้างเคียงของยา ganciclovir หลังจากนั้นติดตามผลเลือด ทั้งเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดง และค่าการทำงานของตับกลับสู่ระดับเดิมของผู้ป่วยก่อนมีอาการเจ็บป่วย ล่าสุดผู้ป่วยได้รับการจำหน่ายกลับบ้านแล้วติดตามการรักษาอยู่ที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกแผนกโรคติดเชื้อ

ผลเลือดล่าสุด

CMV VL

7/10/59: 381,600

25/10/59: 344

31/10/59: <79.4

CBC

CBC (13/10/59)

Hb 8.8, Hct 26.7%, MCV 83.4, RDW 16.2, WBC 2,930, PMN 56.8%, Lym 8.7%, plt 208,000

Microbiological: Cytomegalovirus

- Human *cytomegalovirus* (HCMV) หรือ Human *herpesvirus 5* (HHV-5) จัดอยู่ใน Family Herpesviridae ประกอบด้วยยีนที่เป็น Double-stranded DNA ล้อมรอบด้วย icosahedral, spherical หรือ pleomorphic protein nucleocapsid มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 150-200 nm. จีนโนมมีลักษณะเป็นเส้นตรง (linear and non-segmented) ยาวประมาณ 200 kb

- **Laboratory diagnosis**

Culture โดยใช้ cell culture ซึ่งอาจใช้ MRC-5 และ HEL cell lines แล้ววินิจฉัยเชื้อด้วย specific antibody IFA การเพาะเชื้ออาจใช้ shell vial ซึ่งทำให้การเพาะเชื้อได้ผลบวกเร็วขึ้น ทำให้ได้ผลบวกภายใน 24-48 ชั่วโมง แต่ผลลบของการเพาะเชื้อ จะรายงานหลังจากเพาะเชื้อนาน 3-4 สัปดาห์ เนื่องจากอาจมีจำนวนเชื้อน้อยมาก หรือเป็นเชื้อที่โตช้า สิ่งส่งตรวจที่นำมาเพาะแยกเชื้อได้ ได้แก่ ปัสสาวะ น้ำลาย เลือด (ใช้ heparin เป็นสารกันเลือดแข็งตัว) และชิ้นเนื้อ สำหรับทารกแรกเกิด นิยมเพาะเชื้อจากปัสสาวะ

Antibody detection โดยตรวจหา CMV IgM และ IgG การแปลผลแสดงในตารางที่ 1

เนื่องจากคนทั่วไปส่วนใหญ่จะเคยติดเชื้อมาแล้ว และเชื้อจะยังคงอยู่ในร่างกายโดยไม่ก่อโรค ทำให้ตรวจพบแอนติบอดีได้ การวินิจฉัยว่าเป็น recent CMV infection จะต้องมีการเพิ่มขึ้นของระดับ IgM และ/หรือมีระดับ IgG เพิ่มขึ้น 4 เท่า (4-fold rising) จากการเจาะเลือด 2 ครั้ง ซึ่งห่างกัน 10-14 วัน

อาจพบผลบวกปลอมของ IgM (false-positive IgM) ในผู้ป่วยติดเชื้อ Epstein-Barr virus หรือ human herpesvirus 6 และผู้ป่วยที่มี rheumatoid factor ในระดับสูง ส่วนผลลบปลอมอาจพบในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง

การตรวจหา IgG avidity โดยพบว่าถ้าเป็น low-avidity IgG จะเป็นการติดเชื้อครั้งแรก ส่วน high-avidity IgG แสดงว่าเคยติดเชื้อมาก่อน

ตารางที่ 1 การแปลผล CMV antibody IgM และ IgG

CMV IgM	CMV IgG	การแปลผล
ลบ	ลบ	CMV ไม่ใช่สาเหตุการติดเชื้อครั้งนี้ และไม่เคยติดเชื้อ CMV มาก่อน
บวก	ลบ	CMV เป็นสาเหตุการติดเชื้อครั้งนี้ และเป็นการติดเชื้อครั้งแรก
บวก	บวก (acute และ convalescent serum มีระดับแอนติบอดีเพิ่มขึ้น > 4 เท่า)	CMV เป็นสาเหตุการติดเชื้อครั้งนี้ และเป็นการติดเชื้อครั้งแรก หรือการติดเชื้อครั้งนี้เป็น CMV reactivated latent infection
ลบ	บวก	เป็นผู้ที่เคยติดเชื้อ CMV มาในอดีต หรือเป็น latent infection

Antigen detction การตรวจแอนติเจนในเลือด (antigenaemia) เป็นการตรวจหาแอนติเจน pp65 ซึ่งเป็น structural protein ที่แสดงออกมาที่ผิวเซลล์ของเม็ดเลือดขาว polymorphonuclear leucocytes ที่ติดเชื้อ CMV มีรายงานพบว่าปริมาณเม็ดเลือดขาวที่ติดเชื้อมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค นิยมใช้เพื่อทำนายการติดเชื้อ CMV เช่น CMV pneumonia ในผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ และใช้เป็นตัวชี้บ่งในการเริ่มให้ยารักษา

PCR เป็นวิธีที่มีความไวสูง อาจให้ผลบวกก่อนการตรวจหาแอนติเจนในเลือด ในผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายอวัยวะที่มี viremia พบว่าจำนวน DNA มากมีแนวโน้มที่จะมีการติดเชื้อรุกราน (invasive infection) นอกจากนี้ยังใช้ในการ

ติดตามผลการรักษา โดยถ้าจำนวน DNA ลดลง แสดงว่าตอบสนองต่อยาต้านไวรัสที่ใช้ในการักษา แต่ถ้าจำนวน DNA ไม่ลดลง หรือเพิ่มขึ้น แสดงว่าไม่ตอบสนองหรือมีการดื้อต่อยาต้านไวรัสที่ใช้ในการักษา

การตรวจจาก amniotic fluid ควรตรวจหลังจาก 21 สัปดาห์ของการตั้งครรภ์ จะให้ความไวสูงสุด

คนที่เคยติดเชื้อและมีภูมิคุ้มกันต่อ CMV แล้ว แต่ยังคงมีเชื้ออยู่ ทำให้สามารถตรวจพบ CMV DNA ซึ่งมีจำนวนน้อยได้ (latent genome) จึงควรเลือกวิธีที่ความไวไม่สูงมาก จะได้ไม่สามารถตรวจหา latent CMV DNA ได้

Histopathology ชิ้นเนื้ออาจย้อมด้วยสี Giemsa, Wright, hematoxylin-eosin (H&E) หรือ papanicolaou เซลล์ที่ติดเชื้อ CMV จะพบลักษณะ intranuclear inclusions (cytomegalic inclusions) ที่มีช่องว่างโดยรอบ (clear halo) หรือเรียกว่า “owl’s eyes appearance” ซึ่งสามารถพบได้ในการติดเชื้อกลุ่ม herpesvirus

Tissue immunofluorescence การย้อมชิ้นเนื้อด้วยแอนติบอดีเฉพาะต่อ CMV ซึ่งติดสีเรืองแสง ให้ความไว และความจำเพาะสูง สิ่งส่งตรวจได้แก่ เนื้อปอด ตับ หรือ broncheolavage