



Case summary Case 3

ผู้นำเสนอ: แพทย์หญิงจินตนา ศรีสมpong คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
ที่ปรึกษา: อาจารย์นายแพทย์อริฐ บุญญาศิริ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

A 38-year-old male with prolonged fever and generalized lymphadenopathy

สรุปประวัติสำคัญ: ผู้ป่วยชายไทยอายุ 38 ปี อาชีพรับจ้างทำงานโรงงานข้าวโพด ภูมิลำเนา จ.กาญจนบุรี

Present illness:

8 เดือนก่อนมีไข้สูง ไม่หนาวสั่น ไอแห้งๆ เหนื่อยง่ายขึ้น ถ่ายเหลวเป็นน้ำไม่มีมูกเลือดปน 4-5 ครั้งต่อวัน ครั้งละ 1 แก้วน้ำ ซีดลง ตรวจพบ oral candidiasis, CBC: Hb 3.9 g/dL, Hct 11.8%, MCV 83.7 fL, WBC 8,830/mm³ (PMN 39%, L43%), Platelet 645,000/mm³, Anti-HIV: Non-reactive, Bone marrow biopsy: Hypercellular marrow, cellularity 70% with myeloid, erythroid hyperplasia, adequate megakaryocyte, no evidence of fungus or malignancy

6 เดือนก่อนยังคงมีถ่ายเหลว ตรวจพบ multiple cervical lymphadenopathy, stool exam: no WBC, no RBC, Barium enema: negative study, stool occult blood negative ได้รับการรักษาด้วย albendazole (400) 1 tab oral bid, metronidazole (400) 1 tab oral tid อาการถ่ายเหลวดีขึ้นเล็กน้อย, CXR: Patchy infiltration both upper lungs, sputum AFB: negative × 3 วัน, CT chest: Patchy infiltration LUL, enlarged mediastinal LN ได้ทำ Left cervical LN biopsy patho: caseous granulomatous lymphadenitis วินิจฉัยเป็น TB lymphadenitis รักษาด้วย isoniazid 300 mg/day, rifampicin 450 mg/day, pyrazinamide 1,000 mg/day, ethambutol 800 mg/day หลังรักษา 2 สัปดาห์ มีตัวเหลืองตาเหลืองและยังคงมีถ่ายเหลว LFT: TB 5.6 mg/dL, DB 4.7 mg/dL, AST 136 U/L, ALT 179 U/L, ALP 1,286 U/L, Albumin 3.1 g/dL, Globulin 2 g/dL ปรับยาเป็น ethambutol 800 mg/day, ofloxacin 400 mg/day, streptomycin 500 mg/day อาการตัวเหลืองและถ่ายเหลวยังเป็นเหมือนเดิม

3 เดือนก่อนมา รพ.ยังมีอาการถ่ายเหลวลักษณะเดิมร่วมกับมีไข้ คลื่นไส้ อาเจียนมากขึ้น อ่อนเพลีย BT 38.6°C, PR 106/min, ตรวจ stool exam: WBC 20-30 cell/HD, no RBC, no parasite, CBC: Hb 5 g/dL, Hct 14%, WBC 22,350/mm³ (N 67%, L31%) Platelet 834,000/mm³, MCV 67.9 fL, LFT: TB 6.1 mg/dL, DB 4.6 mg/dL, AST 84 U/L, ALT 85 U/L, ALP 2,442 U/L, Albumin 2.9 g/dL, Globulin 1.8 g/dL, hemoculture: *E. coli* ได้รับการรักษาด้วย ceftriaxone 2 g IV OD 5 วัน ยังคงมีไข้, ตรวจ hemoculture ซ้ำขึ้นเป็น *Salmonella* group C ได้รับการรักษาด้วย ertapenem จนครบ 14 วัน ตามผล AST ใช้ลงดี อาการถ่ายเหลวดีขึ้น แต่ในระหว่างนี้ได้ PRC transfusion ประมาณเดือนละ 1 ครั้ง และดื่มน้ำเกลือไม่ยุบ น้ำหนักลด 6 กิโลกรัมใน 6 เดือน (จาก 40 เหลือ 34 kg) ตรวจเพิ่มเติม CT chest and whole abdomen: Enlarged mediastinal LN along left paratracheal space extend to anterior mediastinum, irregular soft tissue density in LUL, nodular infiltration in RUL

1 สัปดาห์ก่อนมีไข้ต่ำๆ ตลอดทั้งวัน ไอแห้งๆ ไม่มีเสมหะ ไม่มีเลือดปน เหนื่อยมากขึ้น ไม่บวม



ตรวจร่างกายที่สำคัญ

Vital signs: BT 37.1°C, PR 114/min full and regular, BP 156/104 mmHg, RR 28/min, SpO₂ room air 84%

General appearance: A middle aged Thai man, hyposthenic built, good consciousness, moderate pale, mild jaundice

HEENT: Multiple painful ulcer at tongue and buccal mucosa with oral thrush

RS: decreased breath sound at RLL and LUL, coarse crepitation both lungs, decrease vocal resonance at RLL and LUL, no bronchial breath sound, dullness on percussion at RLL

Abdomen: liver & spleen not palpable, liver span 8 cm, no increase splenic dullness

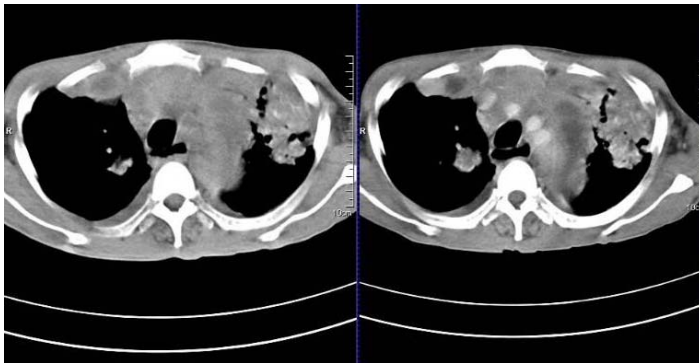
Lymphatic system: Multiple lymphadenopathy, firm consistency, not tender - upper posterior cervical, anterior lower and posterior cervical 1.5-2 cm in diameter, left supraclavicular size 1.5 cm diameter and right inguinal node 8 mm in diameter

Investigation:

- TB 3.4 mg/dL, DB 3.26 mg/dL, AST 257, ALT 262, ALP 4,389 U/L, TP 4.7, Albumin 2.6 g/dL, globulin 2.1 g/dL, LDH 1,081 U/L
- **Chest radiograph (17/11/57)**



CT Chest (28/10/57): Heterogeneous enhancing soft tissue mass within anterior mediastinum adjacent to main pulmonary trunk 2.6 × 1.5 cm in size, correlated with thymoma, multiple calcified lymph nodes at prevascular, bilateral paratracheal, subcarinal, paraaortic, subaortic, both hilar and left supraclavicular regions, multifoci of patchy consolidation at LUL, RUL and both lower lungs, Bilateral pleural effusion (left > right)



ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญ

Figure 1. Bone marrow aspirate and biopsy: Moderate to marked hypercellularity M:E > 10:1, normal megakaryocytes, decrease erythroid precursors, normal megakaryocytes compatible with PRCA

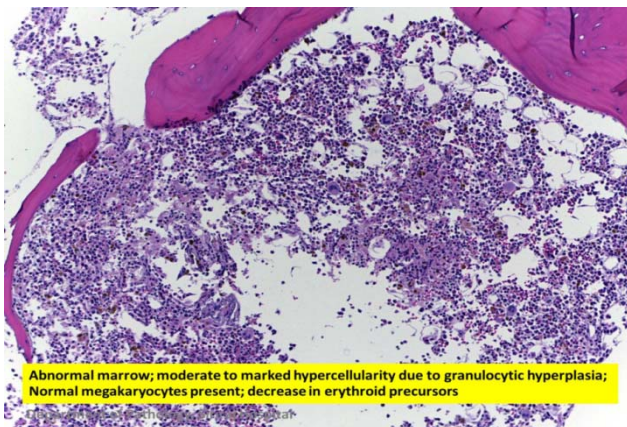
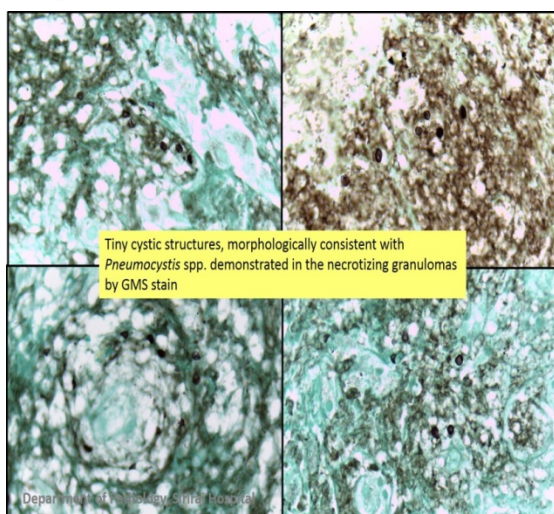


Figure 2. Lymph node, left neck biopsy: Caseating granulomas with focal dystrophic calcification and presence of pneumocystis organisms morphologically consistent with pneumocystosis, negative for acid fast bacilli, bacteria, negative for malignancy ย้อม AFB: not found, PCR: negative for TB complex

Lymph node PCR for fungus: *Pneumocystis jirovecii*



- **Immune status:** Anti-IFN-Gamma autoAb: negative,

IgG 276 mg/dL (548-1,768), IgA 70.8 mg/dL (78-322), IgE 4.42 IU/mL (<100)



CD4 1,254 cell/ μ L (33.13%), CD8 1,554 cell/ μ L (41.07%), CD4/CD8 ratio 0.81 (0.65-2.49)

B lymphocyte: %CD19 0.06% (7.70-25.40), B cell (absolute count) 2 cells/ μ L (140-660)

Hospital course:

Repeat cervical LN biopsy finding caseating granulomas and pneumocystis organisms, lymph node PCR for fungus: *Pneumocystis jirovecii* และจากการตรวจพบ anterior mediastinal mass จึงทำ CT guided biopsy finding benign epithelial cells mixed with small lymphocytes, Thymoma, type AB, ผลตรวจ bone marrow biopsy เพื่อหาสาเหตุของภาวะ anemia ลักษณะเข้าได้กับ pure red cell aplasia ซึ่งเป็น paraneoplastic syndrome สัมพันธ์กับ thymoma พบได้ 5% และพบ Immunodeficiency ได้ 10% ในรายนี้มี recurrent infection (ประวัติ *E. coli*, *Salmonella* gr. C septicemia ร่วมกับ *Pneumocystis jirovecii* lymphadenitis) จึงได้ work up immune status พบ hypogammaglobulinemia and B cell depletion เข้าได้กับ Good's syndrome เป็นภาวะที่พบ immunodeficiency (hypogammaglobulinemia, depleted B-cells, diminished T-cells and inversion of CD4/CD8 ratio) ร่วมกับ Thymomas จากการทบทวนข้อมูลที่ผ่านมาพบอุบัติการณ์ Thymoma ใน western country ประมาณ 6-11% ข้อมูลในประเทศไทยพบเพียง 1.1%

หลังจากได้รับการวินิจฉัย Good's syndrome and *Pneumocystis jirovecii* lymphadenitis ได้รับการรักษาด้วย IVIG ร่วมกับ TMP/SMX and prednisolone ในเวลาต่อมาผู้ป่วยเกิด hospital acquired infection: *A. baumannii* VAP, CMV viremia จึงได้รับการรักษาด้วย colistin และ gancyclovir หลังจากนั้นเกิด *E. coli* septicemia และ Candidemia เสียชีวิตในเวลาต่อมา

Final diagnosis: Good's syndrome (Thymoma with hypogammaglobulinemia)

Pneumocystis jirovecii lymphadenitis (extrapulmonary *Pneumocystis jirovecii*)

Pure red cell aplasia

การรักษา: TMP/SMX dose 15 MKD for 14 days and prednisolone 1 MKD

Intravenous Immunoglobulin G (IVIG) dose 0.4 g/kg, keep IgG level >500 mg/dL

Microbiology

Pneumocystis jirovecii infection เกิดจากการติดเชื้อราซึ่งเป็นการติดเชื้อฉวยโอกาสที่สำคัญและก่อโรคได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องโดยเฉพาะโรคเอดส์และภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากโรคอื่น โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันและยากดภูมิคุ้มกันต่างๆ อาการแสดงที่พบบ่อยคือ Interstitial plasma cell pneumonia โดย Extrapulmonary *Pneumocystis jirovecii* เป็นภาวะที่พบน้อยมาก ตำแหน่งที่พบได้เช่น lymph nodes, spleen, liver, bone marrow, gastrointestinal tract, eyes, thyroid, adrenal glands และ kidneys

ในผู้ป่วย non-HIV Pneumocystosis พบรายงานตั้งแต่ปี ค.ศ. 1954-1996 เพียง 16 คน, 13 คนพบมีโรคประจำตัวที่เกี่ยวข้องคือ congenital hypogammaglobulinemia 4 คน, thymic aplasia 1 คน, cachexia 1 คน,



การประชุมอภิปรายผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ครั้งที่ 1/2558 Interhospital Case Conference on Infectious Diseases (ICCID)
จัดโดย สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย เพื่อหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด
สาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ
วันศุกร์ที่ 13 มีนาคม 2558 ณ โรงแรมแอมบาสซาเดอร์ สุขุมวิท ซอย 11 เขตวัฒนา กรุงเทพฯ

hypogammaglobulinemia 2 คน, chronic myeloid leukemia 1 คน, Hodgkin's disease 1 คน, non-Hodgkin's lymphoma 1 คน, malignancy 1 คน และ renal transplant 1 คน, 3 คนที่เหลือไม่พบโรคประจำตัว จากข้อมูลที่ผ่านมาไม่พบรายงาน Extrapulmonary *Pneumocystis jirovecii* ที่เกิดในผู้ป่วย Good's syndrome

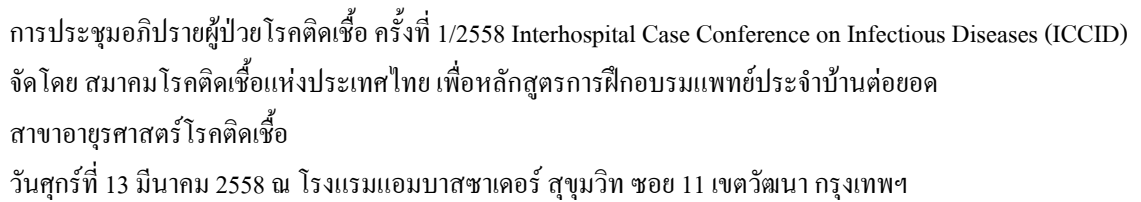


Table: Cases of extrapulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection in non-HIV patients

Source, y	Sex/Age, y	Underlying diseases	Extrapulmonary Locations
Anderson et al, 1960	M/36	None	Hilar lymph node
Livingstone, 1964		Agammaglobulinemia	lymph node (tracheal)
Jarnum et al, 1968	M/54	Idiopathic hypoproteinemia	Liver, spleen, lymph nodes and bone marrow
Barnett et al (3 cases), 1969	M/16 mo	Unknown	Mediastinal lymph nodes and spleen
	M/11 mo	Hypogammaglobulinemia	Hilar lymph node
	F/37	Leukemia and chemotherapy	Hilar lymph node
Awen et al, 1971	M/54	Renal transplant and immunosuppression	Hilar lymph node, pericardium, liver, pancreas, kidney and bone marrow
LeGolvan et al, 1973	M/34	Hypogammaglobulinemia	Spleen and retroperitoneal lymph nodes
Rahimi, 1974	F/13 mo	Thymic hypoplasia	Heart, liver, stomach, spleen, kidney, bone marrow, adrenal and thyroid
Price and Hughes, 1974		Leukemia	Spleen
Rossi et al (2 cases), 1985	M/36	Hodgkin's disease treated with chemotherapy	Bone marrow
	F/75	Lymphoplasmacytoid lymphoma treated with chemotherapy and radiation	Bone marrow

Microbiology point: *Pneumocystis jirovecii*

ชื่อเดิม คือ *Pneumocystis carinii* และเคยถูกจัดอยู่ในเชื้อปรสิต (protozoa) ปัจจุบันจัดอยู่ในเชื้อรา
Phylum: Ascomycota, Family: Pneumocystidaceae, Genus: *Pneumocystis* ลักษณะเป็น yeast-like fungi ขนาด 4-7 μm อาจพบเป็น normal microbiota ในช่องปากของคน และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม คนปกติพบว่ามีภูมิคุ้มกันตั้งแต่เป็นเด็กอายุ 3-4 ปี แต่สามารถก่อโรคในคนที่มีความพร่องของภูมิคุ้มกันทั้ง humoral และ cellular immune response จึงพบก่อโรคในทารกคลอดก่อนกำหนด เด็กขาดอาหาร หรือทุโภชนา ผู้ป่วย HIV หรือได้รับสารกดภูมิคุ้มกัน หรือ



แต่ละ species มีความจำเพาะกับ host ได้แก่ *P. carinii* และ *P. wakefieldiae* พบในหนู rat, *P. murina* พบในหนู mice, *P. oryctolagi* พบในกระต่าย และ *P. jirovecii* พบในคน

The diagram illustrates the life cycle of *Toxoplasma gondii*, divided into two main pathways: asexual and sexual.

Asexual Pathway (A):

- MITOCHONDRION** and **NUCLEUS** are labeled in the early asexual stage.
- 1** (orange): The initial asexual stage.
- 2** (orange): The stage following the first division.
- 3** (orange): The stage following the second division, showing multiple merozoites.
- ASEXUAL TROPHIC FORM** is labeled near the host silhouette.

Sexual Pathway (B):

- 1** (orange): Two **HAPLOID** gametes.
- CONJUGATION**: The two haploids fuse.
- DIPLOID**: The resulting zygote.
- PRECYST**: The early stage of the sexual cycle.
- MEIOSIS**: The process of genetic recombination.
- GLYCOGEN**: Energy storage molecule present in the developing stage.
- EARLY CYST** **2** (orange): The stage after meiosis.
- MATURATION** **3** (orange): The stage where the cyst is developing.
- EXCYSTMENT** **4** (orange): The release of new gametes from the cyst.

The diagram shows the transition from the asexual trophic form to the sexual pathway via the early cyst stage, and the completion of the cycle through excystment and back to the asexual form.

Gomori methenamine silver stain (GMS): เป็นการย้อม trophozoites โดยจะเห็นติดสีดำ



การประชุมอภิปรายผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ครั้งที่ 1/2558 Interhospital Case Conference on Infectious Diseases (ICCID)
จัดโดย สมาคมโรคติดต่อแห่งประเทศไทย เพื่อหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด
สาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ
วันศุกร์ที่ 13 มีนาคม 2558 ณ โรงแรมแอมบาสซาเดอร์ สุขุมวิท ซอย 11 เขตวัฒนา กรุงเทพฯ

Fluorescence stain: เช่น toluidine blue O หรือ calcofluor white เป็นการย้อม cell wall โดย cellufloor ซึ่ง
เป็น active ingredient ของ calcofluor white จะจับกับ beta-linked polysaccharides เช่น chitin, cellulose ทำให้เห็น
เชื้อติดสีเขียวหรือสีฟ้าซึ่งนิยมใช้ในการตรวจหาเชื้อราจากสิ่งส่งตรวจโดยตรง

Immunofluorescence stain เป็นการใช้ specific monoclonal antibody ทำให้การวินิจฉัยมีความจำเพาะ
มากขึ้น

มีการศึกษาเปรียบเทียบความไว ความจำเพาะ ของการย้อมสีที่นิยมใช้ในห้องปฏิบัติการ จากสิ่งส่งตรวจ
ทางเดินหายใจ (Procop GW, J Clin Microbiol 2005;43:3333-5.) ได้ผลดังนี้

	Calcofluor white	Diff-Quick	GMS
ความไว (%)	73.8	48.4	76.9
ความจำเพาะ (%)	99.6	99.6	99.2
Positive predictive values (%)	98.0	96.9	96.2
Negative predictive values (%)	93.4	88.0	94.2

Molecular methods: โดยการตรวจหา DNA ด้วยวิธี PCR, real-time PCR