



## Case Summary Case 1

ผู้นำเสนอ: แพทย์หญิงโชติกา ณ ระนอง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
ที่ปรึกษา: อาจารย์แพทย์อริบดี มีสิงห์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

### “A 59-year-old Thai female presented with hoarseness for 2 months”

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 59 ปี ภูมิลำเนา จังหวัดมหาสารคาม อาชีพแม่บ้าน

อาการสำคัญ: เสียงแหบมากขึ้น 2 เดือนก่อนมารพ.

ประวัติปัจจุบัน: 9 เดือนก่อนมารพ. เริ่มมีอาการเสียงแหบ พูดมีเสียงออกปนเสียงลม ไม่มีประวัติการตะโกนหรือใช้เสียงมาก อาการเสียงแหบเป็นตลอดเวลาและไม่ดีขึ้นหลังหยุดพักการใช้เสียง กลืนอาหารได้ปกติ ไม่มีอาการกลืนเจ็บ ไม่มีอาการปวดหู ไม่มีน้ำมูกไหลลงคอ ไม่มีอาการไอ ไม่ได้ไปรับการรักษาใดๆ

2 เดือนก่อนมารพ. อาการเสียงแหบเป็นมากขึ้น ยังคงกลืนอาหารได้ปกติ ไม่มีกลืนเจ็บหรือกลืนลำบาก ไม่มีอาการหายใจลำบากหรือมีเสียงหายใจดังผิดปกติ ไม่มีอาการไอ ไม่มีเสมหะ ไม่มีก้อนที่คอ ไม่มีน้ำหนัลด ไม่มีไข้ ไปรพ.แห่งหนึ่งใน จ.มหาสารคาม ได้รับการวินิจฉัยว่ากล่องเสียงอักเสบ ได้รับ Amoxicillin/Clavulanic acid 875 mg/125 mg 1 tab oral bid, Prednisolone (5) 2 tab oral tid pc 3 วัน, Omeprazole (20) 1 tab oral bid ac อาการไม่ดีขึ้น จึงส่งตัวผู้ป่วยมาที่รพ.ศรีนครินทร์

ประวัติเจ็บป่วยในอดีต: โรคประจำตัว เบาหวาน ได้รับการวินิจฉัย 2 ปี ควบคุมระดับน้ำตาลได้ดี, ความดันโลหิตสูง ได้รับการวินิจฉัย 2 ปี, หอบหืด ได้รับการวินิจฉัย 2 ปี ใช้น้ำยาพ่นควบคุมอาการเข้าเย็น, กรดไหลย้อน ได้รับการวินิจฉัย 10 ปี ทานยาลดกรดรับยาที่โรงพยาบาลอำเภอเป็นประจำ

ประวัติส่วนตัว: ปฏิเสธประวัติสูบบุหรี่แต่สามีกับลูกชายสูบบุหรี่นานประมาณ 20 ปี, ปฏิเสธประวัติดื่มแอลกอฮอล์, บิดาเคยเป็นวัณโรคปอดเมื่อ 20 ปีก่อนรับประทานยาครบ, ปฏิเสธเลี้ยงสัตว์, ปฏิเสธประวัติรับเลือด, ปฏิเสธประวัติเสี่ยงทางเพศสัมพันธ์, ปฏิเสธประวัติการผ่าตัดในอดีต

ประวัติยา: ยาที่ได้รับในปัจจุบัน - ASA (81) 1 tab oral pc เช้า, Amlodipine (5) 1 tab oral pc เช้า, Glibenclamide (5) 0.5 tab oral ac เช้า, Diasgest 1 tab oral tid ac, Theophylline 1 tab oral bid, Inhaled corticosteroid 1 puff bid, Omeprazole (20) 1 tab oral bid ac, Amoxicillin/Clavulanic acid 875 mg/125 mg 1 tab oral bid

แพ้ยา Roxithromycin โดยแพ้ยาแบบมีผื่นขึ้น, ปฏิเสธยาหม้อ สมุนไพร หรืออาหารเสริม

ตรวจร่างกาย: **Vital signs:** BT 37.1°C, PR 79/min full and regular, BP 166/87 mmHg, RR 18/min, SpO<sub>2</sub>, room air 99%

**GA:** A Thai woman, good consciousness, well cooperative

**HEENT:** not pale conjunctivae, anicteric sclera, no superficial lymphadenopathy, no thyroid gland enlargement, no oral thrush, no oral hairy leukoplakia

**Lung:** Trachea in midline, normal lung expansion, equal breath sound, no adventitious sound, no stridor **CVS:** PMI 5th ICS midclavicular line, normal S1S2, regular rhythm, no murmur

**Abdomen:** soft, not tender, normoactive bowel sound, liver and spleen are impalpable

**Extremities:** no pitting edema, no PPE

**LN:** no lymphadenopathy at axilla, epitrochlear, groin lesion

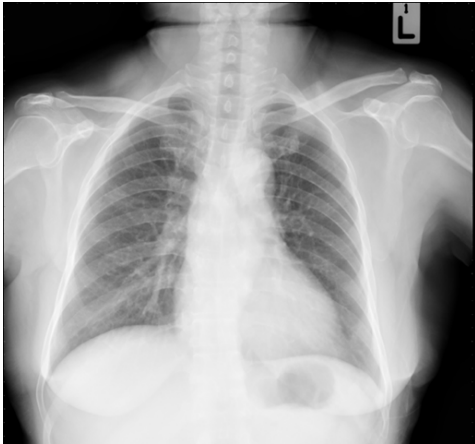
**Nervous system:** orientated to time, place and person, full EOM, cranial nerve intact, motor power all grade V, no stiff neck



**ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ:**

CBC: Hb 11 g/dL, Hct 34.5%, MCV 62.4 fL, WBC 8,500/mm<sup>3</sup> (N 53%, L 41%, M 3 %, E 3%), platelet 308,000/mm<sup>3</sup>, BUN/Cr 9.1/0.7 mg/dL, TB 0.4 mg/dL, DB 0.1 mg/dL, AST 14 U/L, ALT 10 U/L, ALP 72 U/L, albumin 4.9 g/dL, globulin 3.3 g/dL

**Chest radiograph**

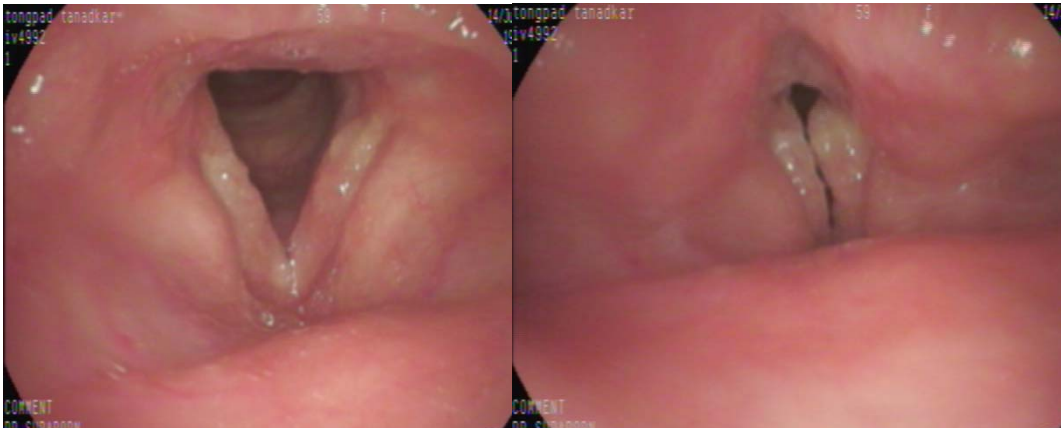


Anti-HIV: negative

Sputum AFB: negative × 3 days, Sputum PCR for TB: negative

Serum Crypto Ag: negative

**Fiber-Optic Laryngoscopy:** Irregular surface at both TVC, normal TVC movement

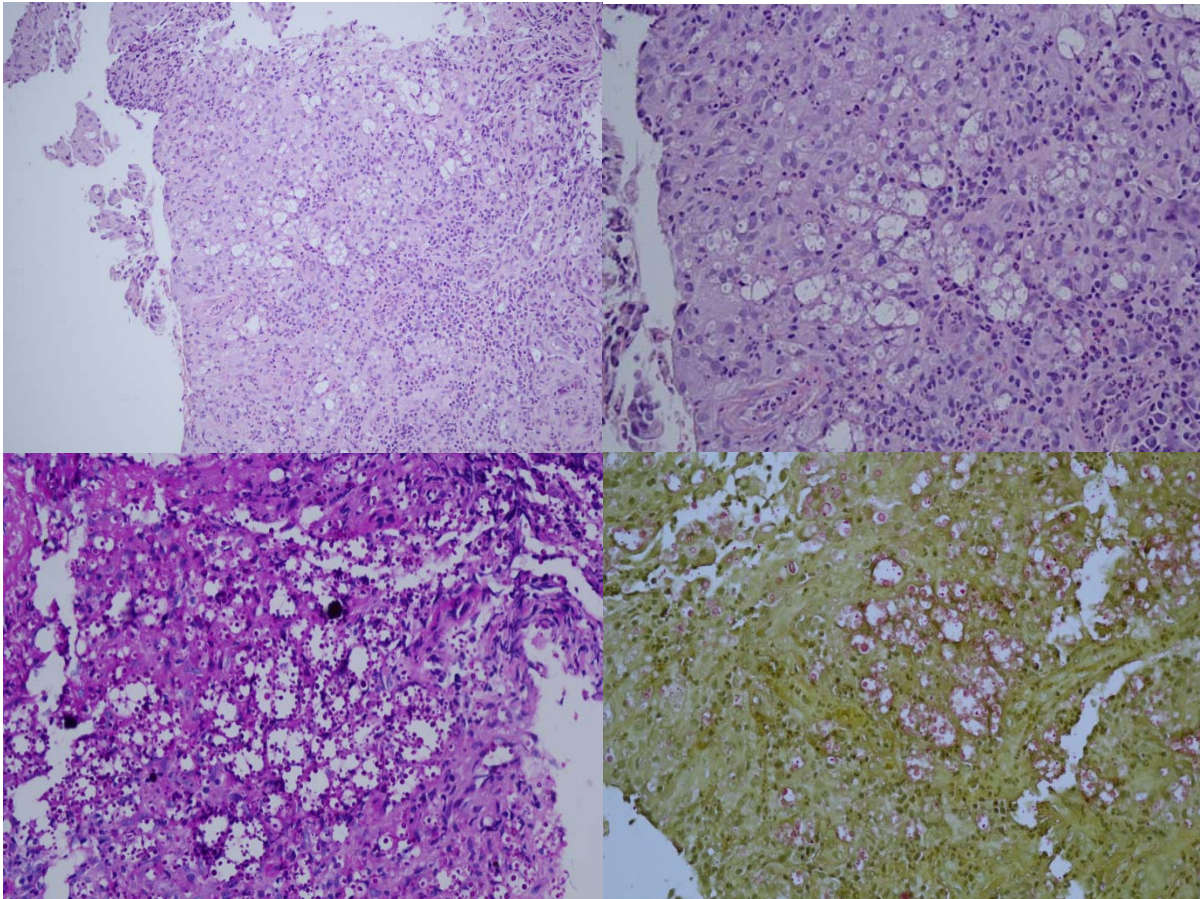




**Larynx, true vocal cord and biopsy:** Section reveals intracellular budding yeast, approximately 5-10 micron, round to oval shape, clear cytoplasm with thick capsule surrounding by mix acute and chronic inflammation

**Mucicarmine stain:** show red color stain of thick capsule of the organism

**Impression:** Cryptococcosis



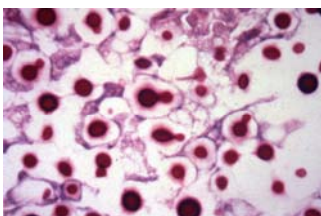
**Final diagnosis:** Cryptococcal laryngitis

Management: fluconazole (200) 2 tab oral PC OD 6-12 months

- หลังได้รับประทานยา fluconazole ผู้ป่วยมาติดตามอาการที่ 2 เดือนพบว่าอาการเสียงแหบดีขึ้น และทางแพทย์หู คอ จมูกตรวจ FOL พบว่า lesion ที่เป็น nodule ที่ true vocal cord ได้หายไปแล้ว

#### Microbiology

- *Cryptococcus* เป็น encapsulated, basidiomycetous fungi, เป็นเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น HIV, organtransplantation or malignancy แต่ก็มีรายงานพบการติดเชื้อในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติอยู่เป็นระยะ
- Morphology: 5-10 micron-diameter encapsulated yeasts







- Genus *Cryptococcus* ประกอบด้วย 19 species, species ที่พบบ่อยว่าก่อให้เกิดโรคติดเชื้อในคนคือ *Cryptococcus neoformans* และ *Cryptococcus gattii*
- เชื้อสามารถขึ้นได้ใน routine laboratory agar media เช่น blood agar, Sabouraud's dextrose agar  
ภายใน 48-72 ชั่วโมง, ลักษณะ colony สีขาวครีม, ชุ่ม, ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง colony หลายมิลลิเมตร, ลักษณะเฉพาะคือเมื่อยิ่ง prolong incubation ลักษณะ colony จะดู mucoid มากขึ้น ซึ่งเกิดจากการสร้าง polysaccharide capsule มากขึ้น



#### Life cycle

มีทั้ง asexual และ sexual form

- asexual form เป็น encapsulated yeast cells สืบพันธุ์โดยการแบ่งตัวแบบ budding, เป็น haploid, พบทั้งในสิ่งแวดล้อมและการติดเชื้อในมนุษย์
- sexual form โดย bipolar mating system พบการสืบพันธุ์แบบนี้แต่ในหลอดทดลองและบางครั้งในพืช

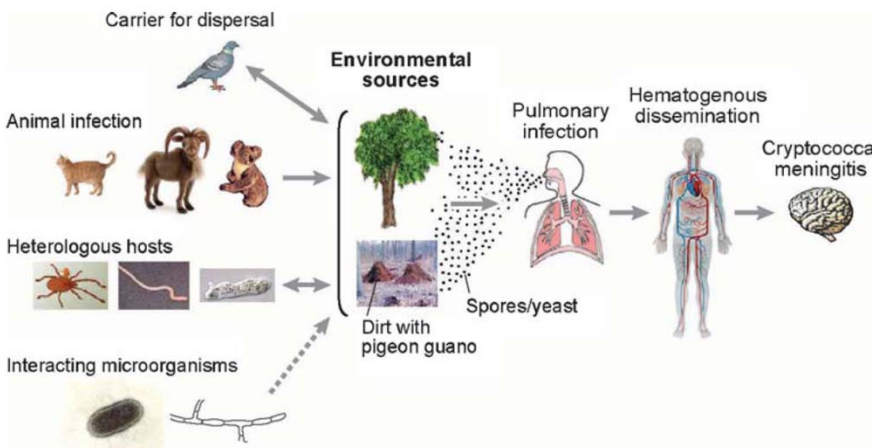


Figure 1

Infection cycle of *Cryptococcus* (environment and host). The fungus survives in the environment within soil (commonly contaminated with bird guano) and trees. Birds, especially pigeons (*top-left panel*), may have been responsible for worldwide dispersal. The fungus infects various animal hosts such as cats, goats, and koalas (*mid-left panel*). It can also survive environmental predators such as insects, worms, and amoeba (*mid-left panel*). In addition, it may interact with other microorganisms such as bacteria or other fungi (*bottom-left panel*). The fungus establishes a human pulmonary infection through inhalation of its spores or desiccated yeast cells from environmental sources. When the host becomes immunocompromised, the fungus can reactivate from dormant, latent forms, and enter the central nervous system (CNS). CNS infection represents the most severe form of human cryptococcosis.

Lin V, et al. Annu Rev Microbiol 2006;60:69-105.

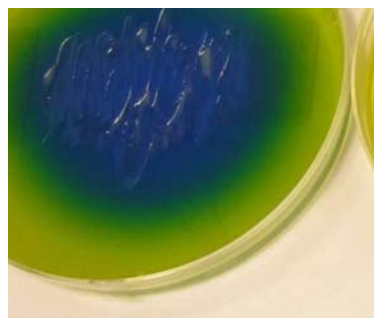
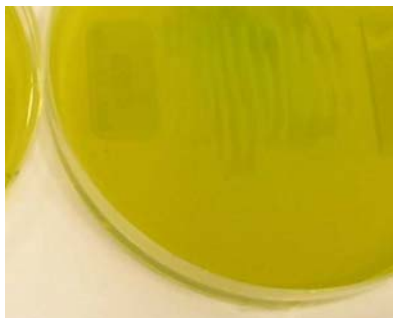


### การวินิจฉัยแยกเชื้อ *Cryptococcus*

- Genus *Cryptococcus* ต่างจาก yeast อื่นๆ คือ มี capsule หนา, urease positive
- *Cryptococcus neoformans* สามารถสร้าง melanin โดยใช้ media containing niger seed (birdseed), caffeic acid, or dopamine จะให้โคโลนีสีน้ำตาล



- *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotype A, D) และ var. *gattii* (serotype B, C) แยกจากกันโดยใช้ L-cannavanine, glycine bromothymol blue (CGB) agar ซึ่ง *C. neoformans* var. *neoformans* ให้ผลลบ ส่วน *C. neoformans* var. *gattii* ให้ผลบวก



*C. neoformans* var. *neoformans*: CGB negative

*C. neoformans* var. *gattii*: CGB positive

มักพบเชื้อ *C. neoformans* ก่อโรคใน immunocompromised host ส่วน *C. gattii* ก่อโรคใน immunocompetent host

การทดสอบความไวต่อ *C. neoformans* มีการศึกษาหลายแห่ง เช่น

1. Archibald LK et al., Emerging Infectious Diseases 2004;10:143-5. ซึ่งมีข้อมูลจากประเทศไทยด้วย เชื้อแยกได้จากเลือดผู้ป่วย HIV รพ.บำราศนราดูร

Antifungal agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
U.S. isolates (N = 20)			
Amphotericin B	1-2	1	2
Fluconazole	1-16	8	8
Itraconazole	0.016-0.125	0.06	0.125
5-Flucytosine	2-8	4	8



การประชุมอภิปรายผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ครั้งที่ 2/2558 Interhospital Case Conference on Infectious Diseases (ICCID)  
จัดโดย สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย เพื่อหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ  
วันพฤหัสบดีที่ 7 พฤษภาคม 2558 ณ ห้องสัมมนา 2-3 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ช.ศูนย์วิจัย ด.เพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ

Ketoconazole	<0.008-0.250	0.06	0.06
Thailand isolates (N = 29)			
Amphotericin B	0.5-2	1	2
Fluconazole	4-16	8	16
Itraconazole	0.03-0.125	0.06	0.06
5-Flucytosine	2-8	4	8
Ketoconazole	0.03-0.25	0.06	0.125
Malawi isolates (N = 16)			
Amphotericin B	1-2	2	2
Fluconazole	4-32	8	16
Itraconazole	0.03-0.125	0.03	0.125
5-Flucytosine	1-16	4	8
Ketoconazole	0.016-0.25	0.03	0.25

2. Chowdhary A et al, J Med Microbiol 2011;60:961-7. ใช้เชื้อ *C. neoformans* var. *grubii* (serogroup A) และ *C. neoformans* var. *gattii* (serogroup B) จากสิ่งส่งตรวจ และสิ่งแวดล้อม

Antifungal agents	MIC (μg/mL)		
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>C. neoformans</i> var. <i>grubii</i> (serogroup A)			
Clinical (160 isolates)			
Amphotericin B	0.031-1	0.25	0.5
Fluconazole	0.5-8	2	4
Itraconazole	0.031-0.25	0.125	0.250
Voriconazole	0.015-0.125	0.062	0.125
5-Flucytosine	0.031-64	2	4
Environmental (86 isolates)			
Amphotericin B	0.062-0.5	0.25	0.5
Fluconazole	2-8	4	4
Itraconazole	0.031-0.5	0.125	0.250
Voriconazole	0.031-0.250	0.062	0.125
5-Flucytosine	1-16	4	8
<i>C. neoformans</i> var. <i>gattii</i> (serogroup B)			
Clinical (2 isolates)			
Amphotericin B	0.125	-	-
Fluconazole	1-2	-	-
Itraconazole	0.062	-	-



การประชุมอภิปรายผู้ป่วยโรคติดเชื้อ ครั้งที่ 2/2558 Interhospital Case Conference on Infectious Diseases (ICCID)  
จัดโดย สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย เพื่อหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ  
วันพฤหัสบดีที่ 7 พฤษภาคม 2558 ณ ห้องสัมมนา 2-3 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ช.ศูนย์วิจัย ด.เพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ

Voriconazole	0.015-0.125	-	-
5-Flucytosine	0.5-1	-	-
Environmental (60 isolates)			
Amphotericin B	0.015-0.125	0.250	0.250
Fluconazole	2-16	8	8
Itraconazole	0.125-0.5	0.25	0.5
Voriconazole	0.062-0.250	0.125	0.25
5-Flucytosine	1-4	2	2

3. Sharma R, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2014;6:584-6. ใช้เชื้อ *C. neoformans* 15 isolates ที่เพาะแยกจาก CSF ผู้ป่วย HIV, นิวเคลอัส

Antifungal agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Amphotericin B	0.06-1	0.25	0.5
Fluconazole	1-4	4	4
Itraconazole	0.03-0.125	0.06	0.125
Voriconazole	0.03-0.125	0.06	0.06
5-Flucytosine	2-8	4	4