นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CD4 กับความผิดปกติของไขกระดูกในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีของโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

ธนาวัฒก์ รัตนธรรมเมธี ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา อดิศักดิ์ ตันติวรวิทย์ เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง และ ชาตรี ชัยอดิศักดิ์โสภา

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ *ความผิดปกติทางโลหิตวิทยาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีมีความหลากหลาย ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย การศึกษาที่ ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำจะมีความผิดปกติทางโลหิตวิทยาและไขกระดูกมากกว่า ทั้งนี้สาเหตุเกิดจากการติดเชื้อในไขกระดูก การสร้างเม็ดเลือดที่ผิดปกติ ภูมิคุ้มกันทำลายเม็ดเลือดตนเอง ภาวะขาดสารอาหารและผลจากยาที่ใช้ในการรักษา* ***วัตถุประสงค์*** *เพื่อศึกษาผลกระทบของระดับ CD4 และปัจจัยทางคลินิกต่อความผิดปกติของไขกระดูกในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี รวมถึงข้อบ่งชี้ในการตรวจไขกระดูกในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีความผิดปกติทางโลหิตวิทยา* ***วัสดุและวิธีการ*** *ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ได้รับการตรวจไขกระดูกในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ระหว่าง* ***พ.ศ. 2548 ถึง พ.ศ.2553 โดยบันทึกข้อมูลทางคลินิก รวมถึงระดับ CD4 และนำมาวิเคราะห์ความ*** *สัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติที่ตรวจพบในไขกระดูก* ***ผลการศึกษา*** *ผู้ป่วยทั้งสิ้น 185 คน อายุเฉลี่ย 41 ปี (พิสัย 24-75 ปี) ผู้ป่วยมีไข้และ/**หรือเม็ดเลือดต่ำ ร้อยละ 84.3 มีภาวะ bicytopenia/pancytopenia ร้อยละ 48 พบความผิดปกติของไขกระดูกในผู้ป่วย 77** คน (ร้อยละ 41.6) ได้แก่ dyshemopoiesis 41 คน (ร้อยละ 22.1) การติดเชื้อในไขกระดูก 23 คน (ร้อยละ 12.4) และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแพร่กระจาย 5 **คน (ร้อยละ 2.7) ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อในไขกระดูก ได้แก่ ระดับ CD4 ที่ต่ำกว่า 50 เซลล์/ไมโครลิตร** [OR 5.5 (95%CI: 1.21-25.46), p-value = 0.02] ภาวะตับม้ามโต [OR 4.16 (95%CI: 1.40-12.34), p-value = 0.010] และไข้ที่สูงกว่า 38.5°ซ. [OR 3.90 (95%CI: 1.06-14.28), p-value = 0.040] ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อราชนิดแพร่กระจาย และ non-tuberculous mycobacterium พบการติดเชื้อจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์เพียงหนึ่งในสามของผู้ป่วยเท่านั้น* ***สรุป*** *ความผิดปกติของไขกระดูกโดยเฉพาะการติดเชื้อในไขกระดูกมีความสัมพันธ์กับ CD4 **ที่ต่ำกว่า 50 เซลล์/ไมโครลิตร ภาวะตับม้ามโตและการมีไข้สูง ซึ่งเป็นข้อ**บ่งชี้สำคัญในการตรวจไขกระดูก การตรวจพบการเชื้อราและ acid fast bacilli **จากกล้องจุลทรรศน์พบความไวเพียงร้อยละ 30 ใน** การวินิจฉัย disseminated fungal and mycobacterium infection **อย่างไรก็ตาม การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ยังมีความจำเป็น** โดยเฉพาะหากตรวจพบการติดเชื้อสามารถเริ่มการรักษาได้ทันทีโดยไม่ต้องรอผลเพาะเชื้อซึ่งใช้เวลานาน

Key Words : ● *CD4 cell counts* ● *Bone marrow findings* ● *HIV infection*

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2556;23:283-91.

บทนำ

ปัญหาทางโลหิตวิทยาในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี พบได้ในทุกระยะของโรคซึ่งจะพบมากขึ้นเมื่อ ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยต่ำลง[1] พบว่ามีการลดลงของเม็ดเลือด หลายชนิด อาทิ ภาวะโลหิตจาง (ร้อยละ 70) lymphopenia (ร้อยละ 70) neutropenia (ร้อยละ 50) และเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 40)[2] ส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อที่ accessory cell ในไขกระดูก เช่น stromal cell และ macrophage ทำให้มีการสร้าง growth factor ลดลง มี inhibitory cytokine เพิ่มขึ้น ทำให้สร้างเม็ดเลือดลดลง[3] และแม้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสจนตรวจไม่พบไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือดแล้วแต่ CD34 cell ในไขกระดูก ซึ่งเป็นเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดยังตรวจพบมีการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีอยู่[4] อีกทั้งพบว่า histiocytes มีการทำงานมากขึ้น ทำให้เกิดภาวะ pancytopenia จาก hemophagocytic syndrome[5] นอกจากนี้โปรตีนที่เป็นส่วนประกอบ ของไวรัสเอชไอวี เช่น Tat, Nef, Vpr ยังมีฤทธิ์กดการสร้างเม็ดเลือด จากไขกระดูกอีกด้วย

สาเหตุอื่นที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสที่ส่งผลให้เกิดความผิด

ได้รับต้นฉบับ 6 สิงหาคม 2556 รับลงตีพิมพ์ 19 ธันวาคม 2556

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ธนาวัฒก์ รัตนธรรมเมธี ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่

E-mail: tr_legend@hotmail.com

ปกติทางโลหิตวิทยา ได้แก่ การติดเชื้อฉวยโอกาส มะเร็งที่มีการแพร่กระจายในไขกระดูกจากยา เช่น sulfonamide, ganciclovir เป็นต้น ซึ่งมีรายงานว่าทำให้เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำร่วมกับภาวะโลหิตจากได้ ส่วนยา cotrimoxazole fluconazole และ didanosine (ddI) **มีรายงานว่าทำให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำ**[6-8] กลไกทางภูมิคุ้มกันสามารถทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำได้โดยที่ยังไม่มีอาการแสดงของ AIDS จากการสร้างแอนติบอดีต่อโปรตีนของไวรัสซึ่งมีการทำปฏิกิริยาข้ามกลุ่มกับโปรตีนบนผิวของเกล็ดเลือด[9] และการที่ผู้ป่วยหยุดยาต้านไวรัสเอชไอวีหรือ **รับประทานไม่สม่ำเสมอ ก็มี**รายงานว่าทำให้ระดับของเกล็ดเลือดลดต่ำลงได้[10]

Dyshemopoiesis ในไขกระดูกสามารถพบได้ตั้งแต่ก่อนที่จะตรวจพบภาวะโลหิตจาง เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ โดยพบความผิดปกติของ myeloid lineage ถึง 1 ใน 3 ของผู้ป่วยซึ่งสัมพันธ์กับระดับ **CD4 ที่ต่ำและภาวะโลหิตจาง ลักษณะความผิด**ปกติที่พบได้แก่ left shifted myeloid maturation, pseudo-Pelger-Huet cell ส่วนdyserythropoiesis พบได้มากกว่าร้อยกว่า 50 ของผู้ป่วย โดยลักษณะที่พบ ได้แก่ megaloblastoid change และ erythroblast พบมี fragmented/lobulated nucleus ซึ่งบางครั้งคล้ายคลึงกับ myelodysplastic syndrome ส่วน megakaryocytic dysplasia พบได้แม้เกล็ดเลือดจะอยู่ในระดับปกติก็ตาม โดยว่าความสัมพันธ์กับระดับของ **CD4 ที่ต่ำและ**ภาวะโลหิตจางเช่นกัน[11]

โดยรายงานก่อนหน้านี้พบว่าภาวะโลหิตจาง[12,13] การเปลี่ยนแปลงของปริมาณเม็ดเลือดภายใน 2 เดือน[12] **ระดับ CD4 ต่ำกว่า 50**[13] และ 200[12] เซลล์/ไมโครลิตร เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตรวจพบความผิดปกติของไขกระดูก[12] รวมทั้งการติดเชื้อในไขกระดูก[13] เนื่องจากการตรวจไขกระดูกเป็นการตรวจที่ทำได้ทั่วไปและได้ผลรวดเร็ว แต่เป็นหัตถการที่มีความเสี่ยงต่อผู้ทำหัตถการและผู้ป่วย[14] อีกทั้งยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการตรวจไขกระดูกในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีอย่างชัดเจน[15,16] **ผู้วิจัยเล็งเห็นความสำคัญของความผิดปกติ**ทางโลหิตวิทยาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี เพื่อหาปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการตรวจพบความผิดปกติของไขกระดูกเพื่อประกอบการพิจารณา **ทำหัตการเจาะไขกระดูก เพื่อลดการเจาะไขกระดูก**เกินความจำเป็นที่อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อผู้ป่วยและผู้ทำหัตถการเอง

วัสดุและวิธีการ

การศึกษาชนิดย้อนหลัง (retrospective study) โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2548 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2553 คัดเลือกผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่มีผลการตรวจเลือดโดยวิธี ELISA พบการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีทั้ง 3 วิธี และได้รับการตรวจไขกระดูก รวบรวมข้อมูลพื้นฐานทางประชากร ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย การรักษาด้วยยาและ highly active antiretroviral therapy ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงระดับ CD4 cell count ผลเพาะเชื้อทั้งในเลือดและในไขกระดูก และผลการตรวจไขกระดูกจากทางพยาธิวิทยา และได้มีการตรวจทานลักษณะของไขกระดูกโดยโลหิตแพทย์อย่างน้อย 2 ท่าน

นิยามของการตรวจพบเชื้อจากการตรวจไขกระดูก คือการตรวจพบ organism จาก bone marrow smear หรือ marrow biopsy

นิยามของ disseminated fungal หรือ non-tuberculous mycobacterium infection คือ การพบหลักฐานของการติดเชื้อจากการเพาะเชื้อในเลือด หรือไขกระดูกอย่างใดอย่างหนึ่ง

หากตรวจพบ organism จาก marrow smear หรือ marrow biopsy โดยตรวจไม่พบจากการเพาะเชื้อ จะไม่ให้การวินิจฉัยว่ามีภาวะ disseminated fungal หรือ non-tuberculous mycobacterium infection

การวิเคราะห์ข้อมูล ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วย ลักษณะทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น รวมถึงลักษณะความผิดปกติของไขกระดูก รายงานเป็นสถิติเชิงพรรณนา การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CD4 cell counts กับลักษณะความผิดปกติของไขกระดูกโดยใช้สถิติ Chi-square หรือ Mann-Whitney U test ขึ้นกับลักษณะของข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 16.0

ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานของประชากร

ผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมด 185 คน เป็นเพศชาย 100 คน (ร้อยละ 54.1) ค่ามัธยฐานของอายุ 41 ปี มีประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาสในอดีต 57 คน (ร้อยละ 30.8) มีภาวะติดเชื้อรวมถึงการติดเชื้อแบคทีเรียขณะได้รับตรวจไขกระดูกอยู่ทั้งสิ้น 135 คน (ร้อยละ 62.5) มีประวัติโรคทางโลหิตวิทยา 14 คน (ร้อยละ 8.0) (ITP 5 คน, pure red cell aplasia 4 คน, acute leukemia 3 คน, aplastic anemia 1 คน และ drug-induced cytopenia 1 คน) **มีประวัติมะเร็งต่อมน้ำเหลือง 29 คน (ร้อยละ 15.7) ประวัติ**มะเร็งอื่นๆ 6 คน (ร้อยละ 3.1) (มะเร็งปอด 1 คน มะเร็งเต้านม 1 คน มะเร็งไต 1 คน มะเร็งรังไข่ 1 คน และมะเร็งปากมดลูก 2 คน) มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 20 คน (ร้อยละ 10.8) ไวรัสตับอักเสบซี 20 คน (ร้อยละ 10.8) และติดเชื้อทั้งไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสตับอักเสบซีร่วมด้วย 2 คน (ร้อยละ 1.1) ผู้ป่วยมีไข้ทั้งสิ้น 138 คน (ร้อยละ 74.6) โดยระยะเวลามีไข้น้อยกว่า 1 สัปดาห์ 74 คน (ร้อยละ 40) 1-2 สัปดาห์ 43 คน (ร้อยละ 23.2) และ

นานกว่า 2 สัปดาห์ 68 คน (ร้อยละ 36.8) โดยมีไข้สูงมากกว่า 38.5 °ซ. จำนวน 102 คน (ร้อยละ 55.1) มีภาวะพบตับและ/หรือม้ามโต 75 คน (ร้อยละ 40.5) และต่อมน้ำเหลืองโต 72 คน (ร้อยละ 38.9) (Table 1)

การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับขณะตรวจไขกระดูก

ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสทั้งสิ้น 64 คน (ร้อยละ 34.6) โดยเป็น AZT containing regimen 15 คน (ร้อยละ 8.1) และ non-AZT containing regimen 49 คน (ร้อยละ 26.5) ได้รับยาป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาสก่อนทำการตรวจไขกระดูกได้แก่ co-trimoxazole 92 คน (ร้อยละ 49.7) fluconazole 105 คน (ร้อยละ 56.8) clarithromycin 46 คน (ร้อยละ 24.9%) มีการใช้ยาต้านวัณโรค 39 คน (ร้อยละ 21.1) และมีการใช้ยาอื่นๆ ได้แก่ dapsone 31 คน (ร้อยละ 16.8) amphotericin B 14 คน (ร้อยละ 7.6) ยาปฏิชีวนะอื่นๆ ทางหลอดเลือด 28 คน (ร้อยละ 15.1) และยากันชัก 4 คน (ร้อยละ 2.2) (Table 2)

Table 1 Patient characteristics (n = 185)

Characteristics	N (%)
Male sex	100 (54.1)
Age group	
< 30 years	22 (11.9)
30-60 years	156 (84.3)
> 60 years	7 (3.8)
History of opportunistic infections	57 (30.8)
Current infections	115 (62.2)
Lymphoma	29 (15.7)
Solid tumor	6 (3.2)
Thalassemia	3 (1.6)
Viral hepatitis infection	
HBV	20 (10.8)
HCV	20 (10.8)
HBV and HCV	2 (1.1)
Renal failure	3 (1.6)
Hepatosplenomegaly	75 (40.5)
Lymphadenopathy	72 (38.9)
Body temperature (°C)	
< 37.3	34 (18.4)
37.3 – 38.5	49 (26.5)
> 38.5	102 (55.1)

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

ผลทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับการเจาะไขกระดูก ส่วนใหญ่มีระดับเม็ดเลือดต่ำ โดยค่ามัธยฐานของระดับ hemoglobin คือ 8.3 กรัมต่อเดซิลิตร ส่วนค่ามัธยฐานของจำนวนเม็ดเลือดขาว, absolute neutrophil count (ANC) และจำนวนเกล็ดเลือด คือ 3,700, 2,346 และ 129,000/ไมโครลิตร ตามลำดับ ส่วนค่ามัธยฐานของระดับ CD4 คือ 26 เซลล์/ไมโครลิตร (Table 3)

Table 2 Concurrent medication at the time of bone marrow examination (n = 185)

Agents	N (%)
HAART therapy	
AZT containing	15 (8.1)
Non-AZT containing	49 (26.5)
Co-trimoxazole	92 (49.7)
Fluconazole	105 (56.8)
Clarithromycin	46 (24.9)
Anti-tuberculosis agents	39 (21.1)
Other medications	
Dapsone	31 (16.8)
Amphotericin B	14 (7.6)
IV Antibiotics	28 (15.1)
Anticonvulsants	4 (2.2)

Table 3 Laboratory parameters at the time of bone marrow examination

Lab value	Median (range)
Hemoglobin(g/dL)	8.3 (1.8-14.4)
WBC count (/microlitre)	3,700 (520-37,000)
ANC(/microlitre)	2,346 (21-32,722)
CD4 cell counts (/microlitre)	26 (1-997)
Platelet counts (/microlitre)	129,000 (3,000-609,000)
Serum albumin (g/dL)	2.9 (1.0-4.7)
Serum globulin (g/dL)	4.1 (1.7-8.4)
AST (U/L)	73 (14-1,089)
ALT (U/L)	37 (6-366)
Alkaline phosphatase (U/L)	144 (18-3,190)

ข้อบ่งชี้ของการตรวจไขกระดูก ได้แก่ การไข้ร่วมกับเม็ดเลือดต่ำ 116 คน (ร้อยละ 62.7) ไข้ไม่ทราบสาเหตุ 13 คน (ร้อยละ 7.0) เม็ดเลือดต่ำโดยไม่ทราบสาเหตุ (cytopenia) 27 คน (ร้อยละ 14.6) และตรวจเพื่อประเมินระยะโรค ของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง 29 คน (ร้อยละ 15.7)

ผลการตรวจไขกระดูก (Table 4) พบว่าปริมาณเซลล์ในไขกระดูกปกติ 96 คน (ร้อยละ 51.9) ลดลง 61 คน (ร้อยละ 33) และเพิ่มขึ้น 28 คน (ร้อยละ 15.1) รายละเอียดของเซลล์แต่ละชนิดในไขกระดูกมีดังนี้

- Megakaryocyte มีจำนวนปกติ 114 คน (ร้อยละ 61.6) ลดลง 36 คน (ร้อยละ 19.5) เพิ่มขึ้น 19 คน (ร้อยละ 10.3) และ dysplastic change 16 คน (ร้อยละ 8.6)
- Myeloid series มีจำนวนปกติ 108 คน (ร้อยละ 50.4) ลดลง 49 คน (ร้อยละ 26.5) เพิ่มขึ้น 6 คน (ร้อยละ 3.2) และ dysplastic change 22 คน (ร้อยละ 11.9)
- Erythroid series มีจำนวนปกติ 106 คน (ร้อยละ 57.3) ลดลง 54 คน (ร้อยละ 29.2) เพิ่มขึ้น 6 คน (ร้อยละ 3.2) และ dysplastic changes 19 คน (ร้อยละ 10.3)
- Plasma cell มีจำนวนปกติ 92 คน (ร้อยละ 49.7) เพิ่มขึ้น 93 คน (ร้อยละ 50.3) โดยไม่พบว่ามีจำนวนลดลงและ dysplastic change
- Lymphoid series มีจำนวนปกติ 179 คน (ร้อยละ 96.8) ลดลง 2 คน (ร้อยละ 1.1) เพิ่มขึ้น 4 คน (ร้อยละ 2.2)
- Eosinophil มีจำนวนปกติ 181 คน (ร้อยละ 97.8) เพิ่มขึ้น 4 คน (ร้อยละ 2.2) ไม่พบว่ามีจำนวนลดลง

พบไขกระดูกผิดปกติทั้งสิ้น 75 คน (ร้อยละ 40.5) มีลักษณะ dysplastic change 41 คน (ร้อยละ 22.1) เป็นการติดเชื้อในไขกระดูกจากตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ 21 คน (ร้อยละ 11.4) พบมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแพร่กระจายจากการตรวจประเมินระยะโรค 5 คน (ร้อยละ 2.7) และความผิดปกติอื่นๆ 8 คน (ร้อยละ 4.5) ได้แก่

- aplastic anemia 5 คน (ร้อยละ 2.7): โดยเพิ่มขึ้นมา 4 รายซึ่งไม่มีประวัติของ aplastic anemia มาก่อนหลังจากการตรวจไขกระดูก
- pure red cell aplasia 2 คน (ร้อยละ 1.1): จากประวัติเดิมของการเป็น pure red cell aplasia มาก่อน 4 คน เมื่อทำการตรวจไขกระดูกแล้วพบว่าเข้าได้กับ pure red cell aplasia จริงเพียง 2 คน
- drug-induced cytopenia 1 คน (ร้อยละ 0.5)

Table 4 Descriptive findings of tri-lineage hematopoiesis (n = 185)

Results	N (%)
Cellularity	
Normocellular	96 (51.9)
Hypocellular	61 (33.0)
Hypercellular	28 (15.1)
Cell lines	
Megakaryocyte	
Normal	114 (61.6)
Decrease	36 (19.5)
Increase	19 (10.3)
Dysplastic change	16 (8.6)
Myeloid series	
Normal	108 (50.4)
Decrease	49 (26.5)
Increase	6 (3.2)
Dysplastic change	22 (11.9)
Erythroid series	
Normal	106 (57.3)
Decrease	54 (29.2)
Increase	6 (3.2)
Dysplastic change	19 (10.3)
Lymphoid series	
Normal	179 (96.8)
Decrease	2 (1.1)
Increase	4 (2.2)
Plasma cells	
Normal	92 (49.7)
Decrease	0
Increase	93 (50.3)
Eosinophils	
Normal	181 (97.8)
Decrease	0
Increase	4 (2.2)

การติดเชื้อแพร่กระจาย

ผู้ป่วยได้รับการเพาะเชื้อจากเลือดและเลือดจากไขกระดูก 161 คน **(ร้อยละ 87) และ 125 คน (ร้อยละ 67.6) ตามลำดับ ตรวจ** พบเชื้อในเลือด 45 คน (ร้อยละ 27.9) และในไขกระดูก 40 คน **(ร้อยละ 32.0) ตามลำดับ สำหรับผู้ป่วยที่พบเชื้อนั้นแบ่งเป็น 2** ประเภทใหญ่ๆ ตามเชื้อที่พบมากที่สุด ได้แก่ การติดเชื้อรา และ non-tuberculous mycobacteria

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อราชนิดแพร่กระจาย 37 คน โดยตรวจพบเชื้อรา ในไขกระดูกจากการดูกล้องจุลทรรศน์ 14 คน ได้แก่ penilcilliosis (10 คน) histoplasmosis (3 คน) และ cryptococcosis (1 คน) ตรวจพบเชื้อราจากการเพาะเชื้อในเลือดในผู้ป่วย 25 คน ได้แก่ *Penicillium marneffeii* (23 คน) และ *Cryptococcus neoformans* (2 คน) ตรวจพบเชื้อราจากการเพาะเชื้อจากไขกระดูก ในผู้ป่วย 25 คน ได้แก่ *Penicillium marneffeii* (22 คน) และ *Histoplasma capsulatum* (3 คน) โดยพบการติดเชื้อราจากการ เพาะเชื้อทั้งจากเลือดและไขกระดูกร่วมกัน 13 คน (ร้อยละ 35.1)

ในผู้ป่วยที่ตรวจพบการติดเชื้อราจากการตรวจไขกระดูกด้วย กล้องจุลทรรศน์ เพาะเชื้อขึ้นในเลือด 7 คน เพาะเชื้อขึ้นจากเลือด ของไขกระดูก 9 คน เพาะเชื้อขึ้นทั้งจากเลือดและเลือดของไขกระดูก 6 คน และเพาะเชื้อไม่ขึ้นทั้งในเลือดและเลือดของ ไขกระดูก 2 คน ในกลุ่มที่ไม่พบเชื้อจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์นั้น พบ การติดเชื้อจากการเพาะเชื้อขึ้นในเลือด 16 คน เพาะเชื้อขึ้นจาก เลือดของไขกระดูก 13 คน เพาะเชื้อขึ้นทั้งจากเลือดและเลือด ของไขกระดูก 7 คน และเพาะเชื้อไม่ขึ้นทั้งในเลือดและเลือดของ ไขกระดูก 150 คน (Table 5) **โดยเมื่อคำนวณความไวของการ** ตรวจพบด้วยกล้องจุลทรรศน์เทียบกับการเพาะเชื้อจากเลือด และ/หรือเลือดจากไขกระดูกพบว่ามีความไวเท่ากับร้อยละ 30.3 มีความ จำเพาะเท่ากับร้อยละ 98.6 positive predictive value **ร้อยละ** 83.3 และ negative predictive value ร้อยละ 86.7 (Table 6)

ส่วนผู้ป่วยที่ติดเชื้อ non-tuberculous mycobacterium ชนิด แพร่กระจายพบทั้งหมด 9 คน ตรวจพบเพียง 3 คนจากหลักฐาน ทางพยาธิวิทยา (ร้อยละ 33.3) ตรวจพบการติดเชื้อจากการเพาะ เชื้อจากเลือดและจากเลือดในไขกระดูกในผู้ป่วย 4 (ร้อยละ 44.4) และ 7 **คน (ร้อยละ 77.8) ตามลำดับ โดยมีเพียง 2 คน (ร้อยละ** 22.2) ที่ตรวจพบจากการเพาะเชื้อทั้งในเลือดและในไขกระดูกร่วมกัน

ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ acid fast bacilli (AFB) จากการตรวจ ไขกระดูกด้วยกล้องจุลทรรศน์ พบว่าสามารถเพาะเชื้อ non-tuberculous mycobacteria (NTM) ขึ้นในเลือด 1 คน เพาะ เชื้อขึ้นจากเลือดของไขกระดูก 3 คน เพาะเชื้อขึ้นทั้งจากเลือดและ เลือดของไขกระดูก 1 คน และเพาะเชื้อไม่ขึ้นทั้งในเลือดและเลือด ของไขกระดูก 2 คน ในกลุ่มที่ไม่พบ AFB จากการตรวจด้วยกล้อง จุลทรรศน์ พบว่าเพาะเชื้อ NTM ขึ้นในเลือด 3 คน เพาะเชื้อขึ้น จากเลือดของไขกระดูก 4 คน เพาะเชื้อขึ้นทั้งจากเลือดและเลือด ของไขกระดูก 1 คน และเพาะเชื้อไม่ขึ้นทั้งในเลือดและเลือดของ ไขกระดูก 174 คน (Table 7) **โดยเมื่อคำนวณความไวของการ** ตรวจพบ ด้วยกล้องจุลทรรศน์เทียบกับ การเพาะเชื้อจากเลือด และ/หรือเลือดจากไขกระดูกพบว่ามีความไวเท่ากับร้อยละ 33.3 มีความ จำเพาะเท่ากับร้อยละ 98.8 positive predictive value **ร้อยละ**

Table 5 Correlation of microscopic examination and culture for patients with disseminated fungal infection

Technique	Only blood culture +	Only marrow culture +	Both marrow and blood culture +	Both marrow and blood culture -
Positive fungus from marrow examination	7	9	6	2
Negative fungus from marrow examination	16	13	7	150

Table 6 Diagnostic value of bone marrow smear for disseminated fungal infection

Technique	Blood and/or bone marrow +	Blood and bone marrow -
Positive fungus from marrow examination	10	2
Negative fungus from marrow examination	23	150

Table 7 Correlation of microscopic examination and culture for patients with Non-tuberculous mycobacterium

	Only blood culture +	Only marrow culture +	Both marrow and blood culture +	Both marrow and blood culture -
Positive NTM from marrow examination	1	3	1	2
Negative NTM from marrow examination	3	4	1	174

60.0 และ negative predictive value ร้อยละ 96.6 (Table 8)

Dysplastic changes ของไขกระดูก

ผู้ป่วยที่มี dyshemopiesis เกินร้อยละ 10 ของเซลล์ในแต่ละสายของการสร้างเม็ดเลือด พบทั้งหมด 41 คน (ร้อยละ 22.1) พบความผิดปกติของ erythroid lineage 10 คน (ร้อยละ 5.4) myeloid lineage 12 คน (ร้อยละ 6.5) megakaryocyte 9 คน (ร้อยละ 4.9) และผู้ป่วยที่มี dysplastic change ของเม็ดเลือดตั้งแต่ 2 สายขึ้นไป 10 คน (ร้อยละ 5.4)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบความผิดปกติของไขกระดูก

จาก univariate analysis ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบความผิดปกติของไขกระดูก ได้แก่ ผู้ที่มี CD4 ต่ำกว่า 50 เซลล์/ไมโครลิตร (p = 0.021) การมีประวัติติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อน (p = 0.010) การติดเชื้อในขณะที่ทำการตรวจไขกระดูก (p = 0.049) ภาวะตับม้ามโต (p = 0.044) ภาวะไข้สูงกว่า 38.5°ซ. (p = 0.004) ระดับ hemoglobin ที่น้อยกว่าเท่ากับ 8 กรัมต่อเดซิลิตร (p = 0.003) ระดับ ANC น้อยกว่า 1,000/ไมโครลิตร (p = 0.018) และภาวะ bicytopenia/pancytopenia (p = 0.018) แต่จาก multivariate analysis พบว่าระดับ CD4 ที่ต่ำกว่า 50 เซลล์/ไมโครลิตร [OR = 1.006 (95%CI: 1.001-1.010), p = 0.008] และระดับ hemoglobin ที่ต่ำกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร [OR = 2.037 (95%CI: 1.062-3.906), p = 0.032] เท่านั้นที่มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบความผิดปกติของไขกระดูก (Table 9)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อของไขกระดูก

โดยรวมการติดเชื้อที่ไขกระดูกทั้งจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ และ/หรือจากการเพาะเชื้อจากไขกระดูก พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อของไขกระดูกจาก univariate analysis ได้แก่ ระดับ CD4 ที่ต่ำกว่า 50 เซลล์/ไมโครลิตร (p = 0.002) ภาวะตับม้ามโต (p = 0.001) ต่อมน้ำเหลืองโต (p = 0.022) มีไข้สูงมากกว่า 38.5°ซ. (p = 0.003) serum albumin น้อยกว่า 3 กรัมต่อเดซิลิตร (p = 0.009) และระดับ alkaline phosphatase สูงกว่า 200 ยูนิตต่อลิตร (p = 0.008) แต่จาก multivariate analysis พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อในไขกระดูกอย่างอิสระได้แก่ ระดับ CD4 ที่ต่ำกว่า 50 เซลล์/ไมโครลิตร [OR 5.551 (95%CI: 1.210-25.463), p = 0.027] ภาวะตับม้ามโต [OR 4.167 (95%CI: 1.405-12.346), p = 0.010] และภาวะไข้สูงมากกว่า 38.5°ซ. [OR 3.906 (95%CI: 1.064-14.286), p = 0.040] (Table 10)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ dysplastic change ของไขกระดูก

จาก univariate analysis ไม่พบความสัมพันธ์ของ dysplastic changes กับระดับ CD4 (p = 0.507) แต่พบว่าประวัติของการติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อน (p = 0.042) และการได้รับยาป้องกัน

Table 8 Diagnostic value of bone marrow smear for disseminated NTM infection

	Blood and/or bone marrow +	Blood and bone marrow -
Positive NTM from marrow examination	3	2
Negative NTM from marrow examination	6	174

Table 9 Factors associated with abnormal bone marrow findings

Characteristic	Odds ratio (95%CI), p-value
Univariate analysis	
CD4 < 50 /microlitre	0.021
Opportunistic infection history	0.010
Current infection	0.049
Hepatomegaly and/or splenomegaly	0.044
Body temperature > 38.5°C	0.004
Hb ≤ 8 g/dL	0.003
ANC < 1,000 /microlitre	0.018
Bicytopenia and/or pancytopenia	0.018
Multivariate analysis	
CD4 < 50 /microlitre	1.006 (1.001-1.010), 0.008
Hb ≤ 8 g/dL	2.037 (1.062-3.906), 0.032

Table 10 Factors associated with bone marrow infection

Characteristic	Odds ratio (95% CI), p-value
Univariate analysis	
CD4 < 50 /microlitre	0.002
Hepatomegaly and/or splenomegaly	0.001
Lymphadenopathy	0.022
Body temperature > 38.5˚C	0.003
Serum albumin < 3 g/dL	0.009
Alkaline phosphatase > 200 U/L	0.008
Multivariate analysis	
CD4 < 50 /microlitre	5.551 (1.210-25.463), 0.027
Hepatomegaly and/or splenomegaly	4.167 (1.405-12.346), 0.010
Body temperature > 38.5˚C	3.906 (1.064-14.286), 0.040

การติดเชื้อฉวยโอกาส (p = 0.007) มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบ dysplastic changes แต่จาก multivariate analysis มีเพียงประวัติของการติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อนเท่านั้นที่สัมพันธ์กับ dysplastic change ของไขกระดูก [OR 2.10 (95%CI: 1.02-4.33), p = 0.042]

วิจารณ์

จากการศึกษานี้พบว่าความผิดปกติของไขกระดูกที่พบได้มากที่สุดในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีคือ dyshemopoisis (ร้อยละ 22.1) รองมาคือภาวะติดเชื้อในไขกระดูก (ร้อยละ 11.4) ปัจจัยอิสระที่สัมพันธ์กับการตรวจพบความผิดปกติของไขกระดูก ได้แก่ระดับ CD4 ต่ำกว่า 50 เซลล์/ไมโครลิตร และภาวะโลหิตจางที่ระดับ hemoglobin ต่ำกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร โดยเฉพาะอย่างยิ่ง พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตรวจพบการติดเชื้อในไขกระดูกได้แก่ ระดับ CD4 ที่ต่ำกว่า 50 เซลล์/ไมโครลิตร (OR 5.5) ภาวะตับม้ามโต (OR 4.2) และภาวะไข้สูงกว่า 38.5˚ซ. (OR 3.9) ดังนั้นหากพบปัจจัยข้างต้นจะช่วยประกอบการพิจารณาทำหัตถการเจาะไขกระดูกในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเพื่อสืบค้นสาเหตุของโรคต่อไป

การศึกษาในอดีตโดย Gary และคณะ[12] ศึกษาผู้ป่วยเอชไอวี 250 คนที่ได้รับการตรวจไขกระดูก พบว่าภาวะโลหิตจางที่ระดับ hemoglobin ต่ำกว่า 8.8 กรัมต่อเดซิลิตร และ CD4 ที่ต่ำกว่า 200 เซลล์/ไมโครลิตร สัมพันธ์กับการตรวจพบความผิดปกติของไขกระดูก เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Phillip และคณะ[13] ในผู้ป่วยเอชไอวี 133 คนที่ได้รับการตรวจไขกระดูกเนื่องจากสงสัยการติดเชื้อชนิดแพร่กระจาย พบว่าระดับ hematocrit ต่ำกว่าร้อยละ 25 และ CD4 ที่ต่ำกว่า 50 เซลล์/ไมโครลิตร มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อในไขกระดูกซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของรายงานฉบับนี้

จากการศึกษานี้พบว่าความไวของการตรวจพบด้วยกล้องจุลทรรศน์เทียบกับการเพาะเชื้อจากเลือดและ/หรือเลือดจากไขกระดูกของ Penicilloisis และ non-tuberculous mycobacteria เท่ากับ ร้อยละ 30.3 และร้อยละ 33.3 ตามลำดับซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีตโดย Phillip และคณะ[13] โดยสังเกตว่ามีบางส่วนของผู้ป่วยที่ตรวจเพาะเชื้อขึ้นทั้งในเลือดและเลือดจากไขกระดูกใน Penicillosis 13 ราย และ non-tuberculous mycobacteria 2 ราย ซึ่งสนับสนุนว่าควรต้องทำการตรวจเพาะเชื้อทั้ง 2 ส่วน จึงจะสามารถวินิจฉัยการติดเชื้อดังกล่าวได้ครบถ้วนยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ แม้ว่าจะมีความไวที่ต่ำ แต่ก็ยังคงมีบทบาทสำคัญในการวินิจฉัยโรคติดเชื้อระยะแพร่กระจาย เพราะมีความไวสูง ให้ผลตรวจรวดเร็วกว่าจึงสามารถพิจารณาให้การรักษาได้ทันทีหากตรวจพบเชื้อ โดยไม่ต้องรอผลเพาะเชื้อซึ่งใช้เวลานานกว่ามาก

สรุป

ปัจจัยทางคลินิคที่สัมพันธ์กับการตรวจพบการติดเชื้อของไขกระดูกได้แก่ ระดับ CD4 ต่ำ ภาวะตับม้ามโต และภาวะไข้สูง จึงเป็นข้อบ่งชี้สำคัญในการสืบค้นด้วยการตรวจไขกระดูก แต่มีความไวต่ำ คือตรวจพบการติดเชื้อได้เพียงหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่ติดเชื้อแพร่กระจายทั้งหมด ดังนั้นการเพาะเชื้อ ในเลือดและ/หรือจากไขกระดูก จึงยังคงความสำคัญและช่วยเพิ่มความไวในการวินิจฉัยมากขึ้น ในกรณี ผู้ป่วยที่สงสัยการติดเชื้อแพร่กระจายที่ต้องการการรักษาเร่งด่วน การเจาะไขกระดูก และตรวจพบการติดเชื้อจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะสามารถให้การรักษาได้ทันที ซึ่งรวดเร็วกว่าการรอผล เพาะเชื้อ

เอกสารอ้างอิง

1. *Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV) infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. Blood 1998;91:301-8.*
2. *Zon LI, Arkin C, Groopman JE. Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). Br J Haematol 1987;66:251.*
3. *Kulkosky J, Bouhamdan M, Geist A, Nunnari G, Phinney DG, Pomerantz RJ. Pathogenesis of HIV-1 infection within bone marrow cells. Leuk Lymphoma 2000;37:497-515.*
4. *McNamara LA, Collins KL. Hematopoietic stem/precursor cells as HIV reservoirs. Curr Opin HIV AIDS 2011;6:43-8.*
5. *Chen TL, Wong WW, Chiou TJ. Hemophagocytic syndrome: an unusual manifestation of acute human immunodeficiency virus infection. Int J Hematol 2003;78:450-2.*
6. *Keisu M, Wilholm BE, Palmblad J. Trimethoprim-sulphamethoxazole-associated blood dyscracias. Ten years' experience of the Swedish spontaneous reporting system. J Intern Med 1990;228:353-60.*
7. *Bradbury BD, Jick SS. Itraconazole and fluconazole and certain rare,serious adverse events. Pharmacotherapy 2002;22:697-700.*
8. *Lor E, Liu YO. Didanosine-associated eosinophilia with acute thrombocytopenia. Ann Pharmacotherapy. 1993;27:23-5.*
9. *Karpatkin S, Nardi M, Green D. Platelet and coagulation defects associated with HIV-1 infection. Thromb Haemost 2002;88:389-401.*
10. *Ananworanich J, Phanuphak N, Nuesch R, et al. Recurring thrombocytopenia associated with structed treatment interruption in patients with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 2003;37:723-5.*
11. *Tripathi AK, Kalra P, Misra R, et al. Study of Bone Marrow Abnormalities in Patients with HIV disease. Journal of Association of Physicians of India 2005;53:105-10*
12. *Gary B, Helen A,Claire H, et al. Diagnostic utility of bone marrow sampling in HIV positive patients. Genitorurin Med 1997;73:117-21*
13. *Phillip K, Steven R, James S. Utility of bone marrow culture and biopsy in the diagnosis of disseminated infectious in AIDS. Am J Hematol 1997;56:1-4*
14. *Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity and mortality. Br J Haematol 2003;121:949-51.*
15. *Keiser P, Rademacher S, Smith JW. Utility of bone marrow culture and biopsy in the diagnosis of disseminated infections in AIDS. Am J Hematol 1997;56:1-4.*
16. *Morais JC, Machado M, Biasoli I, et al. Changing patterns of AIDS impact on the indications and diagnostics yield of bone marrow biopsies. J Infect Dis 2010;14:419-421.*

The Relevance Of CD4 Cell Counts and Abnormal Bone Marrow Findings Among HIV-Infected Patients in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital

Thanawat Rattanathammethee, Lalita Norasetthada, Adisak Tantiworawit,

Ekarat Rattarittamrong and Chatree Chai-adisaksopa

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

Abstract: *Hematologic and bone marrow abnormalities in patients with the HIV infection are common. The incidence of cytopenia correlates directly with the degree of immunosuppression. The causes of these abnormalities include bone marrow infection, impaired hematopoiesis, immune-mediated cytopenia, nutritional deficiencies, and drug effects.* ***Objectives:*** *The aim was to study the correlation of CD4 cell counts and bone marrow abnormalities in HIV-infected patients, including the clinical factors predicting bone marrow infection.* ***Materials and Methods:*** *We retrospectively reviewed the records of HIV-infected adult patients who had undergone a bone marrow examination in Chiang Mai University Hospital between 2006 and 2010. The clinical characteristics, laboratory results and bone marrow findings were recorded.* ***Results:*** *There were 185 HIV-infected patients with a median age of 41 years (range 24-75). At the time of bone marrow examination, 84.3% of patients had fever and/or cytopenia in which 48% of them had bicytopenia /pancytopenia. Abnormal bone marrow findings were found in 77 (41.6%) patients, including dysplastic changes (22.1%), bone marrow infection (12.4%) and lymphoma involving bone marrow (2.7%). The bone marrow infection were independently associated with CD4 counts of less than 50/μL [OR 5.5 (95%CI: 1.21-25.46), p-value = 0.02], hepatosplenomegaly [OR 4.16 (95%CI: 1.40-12.34), p-value = 0.010] and fever > 38.5°C [OR 3.90 (95%CI: 1.06-14.28), p-value = 0.040]. Among patients with disseminated fungal infection and mycobacterial infection, the microorganisms can be demonstrated microscopically in bone marrow examination only one-third of patients.* ***Conclusions:*** *Indices of suspected bone marrow infection among patients with HIV infection were lower CD4 cell counts of less than 50/μL, hepatosplenomegaly and high-grade fever. The sensitivity of bone marrow microscopic examination in the detection of disseminated fungal or mycobacterial infection was low as 30%. However in feverish HIV infected patients, the specific antimicrobial therapy can be initiated promptly after microscopic detection of microorganism in the bone marrow smear.*

Key Words : ● *CD4 cell counts* ● *Bone marrow findings* ● *HIV infection*

J Hematol Transfus Med 2013;23:283-91.