

CASE DISCUSSION 1

ศก.อุว.พีระพา วอจ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยนครสวรรค์

ประวัติ

ผู้ป่วยชาย อายุ 55 ปี อาชีพครู ภูมิลำเนา จ.สุโขทัย มาพบแพทย์ด้วยเรื่องคล้ำได้ก้อนที่ท้องน้อยด้านขวา มา 3 เดือน มีไข้มา 1 เดือน น้ำหนักลด 6 กิโลกรัม ในช่วง 2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล

ตรวจร่างกาย

ECOG performance status I no cervical and axillary lymphadenopathy no hepatosplenomegaly ill defined pelvic mass at right lower quadrant abdomen, 5 cm in size, not tender bilateral inguinal lymphadenopathy, 3-5 cm in size

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 12.6 g/dl, Hct 38%, MCV 84 fl, wbc 12,680 /mm³, N 89%, plt 576,000 /mm³

LFT: albumin 3.9 g/dl, globulin 3.5 g/dl, TB 0.6 mg/dl, DB 0.4 mg/dl, AST 42 U/L (normal 0-37 U/L), ALT 29 U/L (normal 0-41 U/L), alkaline phosphatase 214 U/L (normal 35-110 U/L)

LDH: 813 U/L (normal 135-225 U/L)

Abdominal CT scan: matted lymph node at right external iliac, 3.3x4.6 cm in size, and bilateral inguinal lymphadenopathy
Right inguinal node biopsy: diffuse large B cell lymphoma

Bone marrow study: no lymphoma involvement

ประวัติการดำเนินโรค

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), low intermediate risk [age-adjusted International Prognostic Index (IPI) score (1/3)] ได้รับการรักษาด้วย R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) ทุก 3 สัปดาห์ หลังให้ R-CHOP ครั้งที่ 4 พบว่า right external iliac node จาก CT scan ยุบลงประมาณ

ครึ่งหนึ่ง (3.0x2.2 cm) จึงให้ R-CHOP ต่อไปอีก 4 ครั้ง รวม 8 ครั้ง โดยระหว่างให้การรักษา และหลังสิ้นสุดการรักษาด้วย R-CHOP มีการติดเชื้อฉวยโอกาสเกิดขึ้นหลายครั้งดังนี้

หลังให้ R-CHOP ครั้งแรก พบ oral thrush ได้รับการรักษาด้วย nystatin มี neutropenia (absolute neutrophil count 703 /mm³) จึงให้ secondary prophylaxis ด้วย filgrastim ในการรักษาครั้งต่อมา



หลังให้ R-CHOP ครั้งที่ 5 มีไข้ ไอ 3 สัปดาห์ พบ diffuse interstitial infiltration จาก chest film และ diffuse ground glass opacity กระจายในปอดทั้งสองข้างจาก chest CT scan ผู้ป่วยได้รับการทำ bronchoscopy พบ vocal cord paralysis จาก candidiasis และ CMV pneumonitis จาก endobronchial biopsy ซึ่งพบ inflammatory cells with intranuclear inclusion ร่วมกับ positive CMV immunostaining ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย intravenous ganciclovir 2 สัปดาห์ CMV viral load จาก 8,460 copies/ml (3.93 log) ลดลงจนถึง undetectable ก่อนกลับบ้าน และได้รับ oral valganciclovir และ nystatin ต่อเนื่อง

หลังให้ R-CHOP ครั้งที่ 7 มี skin nodule ที่น่องกลางมือซ้าย ได้รับการทำ excisional biopsy ผลเป็น phaeoerythromycosis สามารถตัด lesion ออกได้หมด 2 เดือน หลังสิ้นสุดการรักษา

มีไข้ ไอ 3 สัปดาห์ พบ diffuse interstitial infiltration ร่วมกับ multiple patchy infiltration จาก chest film และ diffuse fine reticulonodular opacity ร่วมกับ scattered ground glass opacity กระจายทั่วปอด ขณะนั้นผู้ป่วยยังได้รับ valganciclovir และ nystatin ต่อเนื่อง ผู้ป่วยได้รับการทำ bronchoscopy และ bronchoalveolar lavage พบ cyst ของ Pneumocystis jirovecii จาก GMS และ Giemsa stain จึงได้รับการวินิจฉัย Pneumocystis pneumonia (PCP) และให้การรักษาด้วย cotrimoxazole

4 เดือน หลังสิ้นสุดการรักษาด้วย R-CHOP มีไข้ ไอ น้อย 10 วัน พบ consolidation ที่ right lower lung ผู้ป่วยได้รับการทำ bronchoscopy และ transbronchial biopsy พบ cluster of septate fungal hyphae with dichotomous branching จาก GMS stain ให้การวินิจฉัย invasive pulmonary aspergillosis ได้รับการรักษาด้วย amphotericin B และ voriconazole ต่อเนื่อง

6 เดือน หลังสิ้นสุดการรักษาด้วย R-CHOP มีถ่ายดำ esophagogastroduodenoscopy พบ multiple duodenal ulcer ผล duodenal biopsy พบ enlarged epithelial และ endothelial cells with eosinophilic intranuclear and intracytoplasmic inclusion ร่วมกับ positive CMV immunostaining ขณะนั้นแพทย์ได้หยุด valganciclovir ไปแล้ว จึงต้องกลับมาให้การรักษา CMV enteritis อีกครั้ง และตัดสินใจให้รักษามภาวะ hypogammaglobulinemia ด้วย intravenous immunoglobulin (IVIG) เนื่องจากสังเกตว่า ระดับ serum globulin อยู่ในเกณฑ์ต่ำมาก โดยมีผล LFT ดังนี้ LFT: albumin 2.8 g/dl, globulin 0.9 g/dl, TB 2.89 mg/dl, DB 1.93 mg/dl, AST 24 U/L (normal 0-37 U/L), ALT 5 U/L (normal 0-41 U/L), alkaline phosphatase 94 U/L (normal 35-110 U/L) เป็นที่น่าเสียดายว่าขณะนั้นไม่ได้ส่ง immunoglobulin (Ig) level เพื่อให้การวินิจฉัยภาวะดังกล่าว แต่จากค่า globulin 900 mg/dl (0.9 g/dl) ซึ่งเป็นระดับของ Ig ทั้งหมด จึงมีความเป็นไปได้มากที่สุดที่ระดับ Ig จะอยู่ในระดับที่ต่ำกว่า 600 mg/dl ซึ่งใช้ในการวินิจฉัย hypogammaglobulinemia

อภิปราย

ผู้ป่วยรายนี้เป็นตัวอย่างของผู้ป่วยที่น่าจะมี hypogammaglobulinemia จากการรักษาด้วย rituximab ร่วมกับเคมีบำบัด สังเกตจากค่า serum globulin ก่อน และหลังสิ้นสุดการรักษาซึ่งแตกต่างกันอย่างมาก (3.5 และ 0.9g/dl) โดยผู้ป่วยมีการติดเชื้อแทรกซ้อน

หลายครั้ง อย่างไรก็ตามก็มีข้อสังเกตว่าเชื้อฉวยโอกาสที่พบในผู้ป่วยรายนี้ไม่ว่าจะเป็น CMV pneumonitis / enteritis, PCP หรือ candidiasis ล้วนเป็น intracellular pathogen ซึ่งต้องการระบบ cell-mediated immune response (CMI) ในการกำจัดเชื้อ ซึ่งขัดแย้งกับความบกพร่องของระบบ humoral-mediated immune response (HMI) จาก B cell deficiency ที่เกิดในตัวผู้ป่วย ซึ่งมีความสำคัญในกลไกการกำจัด extracellular pathogen โดยเฉพาะแบคทีเรีย การติดเชื้อดังกล่าวจึงเป็นตัวแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของ hypogammaglobulinemia และ B cell deficiency จาก rituximab กับระบบ CMI

จากการศึกษาพบว่า humoral immunity จาก CMV-specific antibody สามารถควบคุมการแพร่กระจายของ CMV ในหนูทดลอง¹ รายงานในคนพบว่า IgG deficiency อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อ CMV จากการพบ disseminated CMV ในผู้ป่วย common variable immunodeficiency ซึ่งมี hypogammaglobulinemia^{2,3} และการพบ CMV colitis ในผู้ป่วย rheumatoid arthritis ซึ่งมี hypogammaglobulinemia จากการใช้ rituximab⁴ นอกจากนี้ยังมีรายงานที่แสดงให้เห็นว่าหากมีความบกพร่องของ T cell ร่วมกับ hypogammaglobulinemia ยิ่งทำให้เกิดการติดเชื้อ CMV ง่ายขึ้น โดยมีรายงานการติดเชื้อ CMV รุนแรงในผู้ป่วย cardiac transplant ที่ได้รับ immunosuppressive therapy 5 ราย ซึ่งมีระดับ IgG ต่ำ (323 ± 18 mg/dl) เทียบกับ cardiac transplant อีก 15 ราย ที่ไม่มีการติดเชื้อ CMV และมีระดับ IgG ปกติ (639 ± 63 mg/dl) รายงานดังกล่าวประสบความสำเร็จในการใช้ IVIG ร่วมกับ antiviral therapy ในการรักษา⁵



Pneumocystis jirovecii เป็นเชื้อราที่สำคัญเกิดการติดเชื้อขยโอกาสในผู้ป่วยโรคเอดส์ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของ CD4+ lymphocyte ในการกำจัดเชื้อ โดยการเหนี่ยวนำ และกระตุ้น phagocytic cell โดยตรง หรือ กระตุ้น B cell ให้เปลี่ยนเป็น plasma cell ที่สร้าง *Pneumocystis*-specific antibody และทำให้เกิด antibody-mediated phagocytosis การค้นพบความสำคัญของ B cell ที่มีต่อการติดเชื้อ *Pneumocystis* เริ่มจากการสังเกตว่าหนูทดลองที่ไม่มี B cell มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *Pneumocystis* ซึ่งแต่เดิมเชื่อว่าเกิดจากการขาด IgG ในหนูเหล่านั้น⁵ จนกระทั่งมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า นอกจากหน้าที่ในการสร้าง Ig แล้ว B cell ยังมีความสำคัญในการกระตุ้น CD4+ T cell ให้เปลี่ยนเป็น effector และ memory CD4+ เพื่อตอบสนองต่อการติดเชื้อ *Pneumocystis* ในปอดของหนูทดลอง^{7, 8} การศึกษาในระยะต่อมมีการใช้ anti CD20 antibody ในหนูทดลอง ตามด้วยการติดเชื้อ *Pneumocystis murina* ผลการศึกษาพบว่าหนูทดลองเสี่ยงต่อการเกิด primary *Pneumocystis* infection มากขึ้น⁹ ข้อมูลเหล่านี้บ่งบอกว่าการลดลงของ B cell อาจเหนี่ยวนำให้เกิด T cell dysfunction และเป็นปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *Pneumocystis* มีรายงานการเกิด *Pneumocystis* infection ในผู้ป่วยที่ใช้ rituximab หลายรายงาน^{10, 11}

สำหรับ aspergillosis มีรายงานที่แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ rituximab และการติดเชื้อ aspergillus^{12, 13} แต่บทบาทของ B cell ในการติดเชื้อดังกล่าวยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด¹²⁻¹⁴ ข้อมูลที่กล่าวมาทั้งหมดนี้สะท้อนให้เห็นว่าระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทั้ง CMI และ HMI มีความเกี่ยวเนื่องซึ่งกันและกัน การแบ่งโอกาสเสี่ยงในการติดเชื้อที่เฉพาะเจาะจงแต่ละชนิดตามความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันแต่ละระบบไม่สามารถทำได้อย่างชัดเจน ยิ่งไปกว่านั้น การรักษาด้วยยาหลายชนิดอาจก่อให้เกิดความบกพร่องของภูมิคุ้มกันในหลายส่วนไปพร้อม ๆ กัน ในผู้ป่วยบางรายอาจมีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่องจากพันธุกรรมบางอย่างอยู่ก่อนแล้วซึ่งไม่ได้รับการตรวจประเมินก่อนได้รับการรักษา สิ่งเหล่านี้เป็นสิ่งที่แพทย์ต้องคำนึงถึงขณะให้การรักษาผู้ป่วยแต่ละราย

โดยหลักการกลไกการทำงานของ rituximab ไม่ควรรบกวนระดับของ Ig ที่มีอยู่แล้วในตัวผู้ป่วย เนื่องจาก antigen-specific IgG สร้างจาก plasma cell ซึ่งไม่มี surface CD20 แต่จากการศึกษาขนาดใหญ่ของการศึกษา พบว่าผู้ป่วย B cell lymphoma ที่ได้รับ rituximab มีสัดส่วนการเกิด hypogammaglobulinemia

ที่สูงมาก การศึกษาแรกพบสัดส่วนของ hypogammaglobulinemia ถึงร้อยละ 23.7 จากผู้ป่วย 114 ราย¹⁵ และพบถึงร้อยละ 38.5 จากผู้ป่วย 179 ราย ในอีกหนึ่งการศึกษา โดยการศึกษาหลังนี้พบผู้ป่วย symptomatic hypogammaglobulinemia ร้อยละ 6.6¹⁶ การติดเชื้อที่พบส่วนใหญ่มักเป็น sinopulmonary bacterial infection ที่ไม่มีภาวะ neutropenia ร่วมด้วย¹⁷ สอดคล้องกับความสำคัญของระบบ HMI ในการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย และมีการเปรียบเทียบให้เห็นว่า การใช้ IVIG สามารถลดการติดเชื้อดังกล่าวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁸ อย่างไรก็ตามก็ตีข้อมูลจาก randomized controlled trial ขนาดใหญ่ และ meta-analysis ไม่พบการเพิ่มขึ้นของการติดเชื้อที่รุนแรงภายหลังได้รับ rituximab ในผู้ป่วย rheumatoid arthritis¹⁸ เทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งขัดแย้งกับรายงานในผู้ป่วย lymphoma¹⁹ ที่พบการเพิ่มขึ้นของการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับ maintenance therapy ด้วย rituximab ดังนั้นการเฝ้าระวังการติดเชื้อแบคทีเรีย (non-neutropenic bacterial infection) รวมทั้งการติดเชื้อขยโอกาสอื่นๆ ในผู้ป่วยที่ใช้ rituximab ร่วมกับเคมีบำบัด จึงยังเป็นสิ่งที่แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยต้องพิจารณา ผู้ป่วยรายนี้หลังได้รับ IVIG ทุกเดือนเป็นเวลา 1 ปี ร่วมกับ antimicrobial prophylaxis เป็นเวลา 2 ปี ปัจจุบันสามารถหยุดการรักษาทั้งหมดได้ lymphoma ของผู้ป่วยตอบสนองในระดับ complete remission มาเป็นเวลา 4 ปี หลังได้รับ R-CHOP ครั้งสุดท้าย

เอกสารอ้างอิง

1. Wirtz N, Schader SI, Holtappels R, Simon CO, Lemmermann NA, Reddehase MJ, Podlech J. Polyclonal cytomegalovirus-specific antibodies not only prevent virus dissemination from the portal of entry but also inhibit focal virus spread within target tissues. *Med Microbiol Immunol* 2008;197(2):151-8.
2. Medlicott SA, Codere S, Home G, Panaccione R. Multimodal immunosuppressant therapy in steroid-refractory common variable immunodeficiency sprue: a case report complicating cytomegalovirus infection. *Int J Surg Pathol* 2006;14(1):101-6.
3. Wada Y, Sato T, Kitajima H, Kubo M. Chronic cytomegalovirus infection that present specific clinical course—a case of a boy with common variable immunodeficiency. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1995;18(2):247-55.
4. Vallet H, Houllite R, Azria A, Mariette X. Cytomegalovirus colitis

- and hypo-IgG after rituximab therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011;38(5):965-6.
5. Sarmiento E, Fernández-Yáñez J, Muñoz P, Palomo J, Rodríguez-Molina JJ, Bermejo J, Catalan P, Bouza E, Fernández-Cruz E, Carbone J. Hypogammaglobulinemia after heart transplantation: use of intravenous immunoglobulin replacement therapy in relapsing CMV disease. *Int Immunopharmacol* 2005;5(1):97-101.
 6. Marcotte H, Levesque D, Delanay K, Bourgeault A, de la Durantaye R, Brochu S, Lavoie MC. *Pneumocystis carinii* infection in transgenic B cell-deficient mice. *J Infect Dis* 1996;173(4):1034-7.
 7. Lund FE, Hollifield M, Schuer K, Lines JL, Randall TD, Garty BA. B cells are required for generation of protective effector and memory CD4 cells in response to *Pneumocystis* lung infection. *J Immunol* 2006;176(10):6147-54.
 8. Lund FE, Schuer K, Hollifield M, Randall TD, Garty BA. Clearance of *Pneumocystis carinii* in mice is dependent on B cells but not on Pcarinii-specific antibody. *J Immunol* 2003;171(3):1423-30.
 9. Elsegeiny W, Eddens T, Chen K, Kolls JK. Anti-CD20 antibody therapy and susceptibility to *Pneumocystis* pneumonia. *Infect Immun* 2015;83(5):2043-52.
 10. Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, Salzberger B, Schölermerich J, Fleck M. Fatal *Pneumocystis* pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(8):1256-7.
 11. Deborska-Materkowska K, Kozinska-Przybyl O, Mikaszewska



- Sokolewicz M, Durlik M. Fatal late-onset *Pneumocystis* pneumonia after rituximab: administration for posttransplantation recurrence of focal segmental glomerulosclerosis—case report. *Transplant Proc* 2014;46(8):2908-11.
12. Gil L, Kozłowska-Skrzypczak M, Mol A, Popławski D, Słyczyński J, Komarnicki M. Increased risk for invasive aspergillosis in patients with lymphoproliferative diseases after autologous hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(2):121-6.
 13. van der Velden WJ, Blijlevens NM, Klont RR, Donnelly JP, Verweij PE. Primary hepatic invasive aspergillosis with progression after rituximab therapy for a post transplantation lymphoproliferative disorder. *Ann Hematol* 2006;85(9):621-3.
 14. Nedel WL, Kontoyannis DP, Pasqualotto AC. Aspergillosis in patients treated with monoclonal antibodies. *Rev Iberoam Micol* 2009;26(3):175-83.
 15. Makatsori M, Kiani-Alikhan S, Manson AL, Verma N, Leandro M, Gurugama NP, Longhurst HJ, Grigoriadou S, Buckland M, Kanfer E, Hanson S, Ibrahim MA, Grimbacher B, Chee R, Seneviratne SL. Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment—incidence and outcomes. *QJM* 2014;107(10):821-8.
 16. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13(2):106-11.
 17. Cabanillas F, Libby I, Pavia O, Rivera E. High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: a frequently unrecognized and easily treatable complication. *Ann Oncol* 2006;17(9):1424-7.
 18. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68(1):25-32.
 19. Aksoy S, Dizdar O, Hayran M, Harputluoglu H. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2009;50(3):357-65.