

รายงานผู้ป่วย

COVID-19 in children with severe combined immune deficiency received hematopoietic stem cell transplantation in 2022

Piyapong Laopakorn, Preawkalaya Suksai, Supamas Harintajinda, Kaewalee Thamjamratsri,

Natchanun Klangkalya, Watcharoot Kanchongkittiphon, Wiparat Manuyakorn

Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Ramathibodi hospital, Mahidol University

Received September 15, 2024 Revised December 2, 2024 Accepted December 20, 2024

Abstract

Background: Children with inborn errors of immunity (IEIs) appear to experience more severe Coronavirus disease 2019 (COVID-19) than immunocompetent pediatric populations. Here in we report clinical characteristics and treatment outcomes of COVID-19 in three children with severe combined immune deficiency (SCID) who received hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Case Presentation: We reported COVID-19 in 3 patients with SCID, two case underwent haploidentical HSCT in the ages of 6 months and 2.8 years and one match related HSCT in the age 9 months with favorable engraftment, stable graft function, and no current immunosuppressive medication. However, one of them required regular subcutaneous immunoglobulin injection. During 2022, post-HSCT 10 years, 6 years and 8 years respectively, they encountered COVID-19 which were confirmed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) testing with mild symptoms including low-grade fever, cough, and rhinorrhea. Two of them received oral favipiravir treatment. None needed oxygen, and all had uncomplicated recovery. At the time of this report, none of them experience long COVID-19 symptoms.

Conclusion: Favorable clinical outcomes of COVID-19 are reported in children with SCID receiving HSCT.

Keywords: COVID-19, inborn errors of immunity, severe combined immunodeficiency

รายงานผู้ป่วยเด็กโรค Severe Combined Immune Deficiency หลังรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกแล้วติดเชื้อ COVID-19 ในปี ค.ศ. 2022

ปิยะพงษ์ เล่าห์ภากรณ์, แพรวกัลยา สุกใส, ศุภมาส หรินทจินดา, เกวลี ธรรมจรัสศรี,
ณัฐชนัญ กลางกัลยา, วัชรุตม์ กันจงกิตติพร, วิภารัตน์ มนูญากร

สาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกัน ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ผู้ป่วยเด็กที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิดมีโอกาสที่จะติดเชื้อโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ที่รุนแรงกว่าในกลุ่มประชากรเด็กปกติ ในรายงานผู้ป่วยตัวอย่างนี้จะมุ่งเน้นถึงอาการ การรักษา และผลการรักษาในผู้ป่วยเด็ก severe combined immune deficiency (SCID) หลังได้รับการรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก (hematopoietic stem cell transplantation; HSCT) และมีการติดเชื้อ COVID-19

รายงานผู้ป่วย: ผู้ป่วย 3 รายเป็นผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค SCID โดยผู้ป่วย 2 รายได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกชนิด haploidentical HSCT ที่อายุ 6 เดือน และ 2.8 เดือนตามลำดับ และผู้ป่วย 1 ราย ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกชนิด match related HSCT ที่อายุ 9 เดือน ผลการการรักษาได้ผลดีทั้ง 3 ราย การทำงานของ T cell อยู่ในเกณฑ์ปกติ และสามารถหยุดยากดภูมิคุ้มกันได้ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วย 1 ราย ต้องได้รับการทดแทนอิมมูโนโกลบูลินทางชั้นใต้ผิวหนังอย่างต่อเนื่องช่วงการระบาดของโรค COVID-19 ในปี ค.ศ. 2022 ซึ่งเป็นระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกเป็นระยะเวลา 10 ปี 6 ปี และ 8 ปี ตามลำดับ ผู้ป่วยติดเชื้อ COVID-19 โดยมีการตรวจยืนยันด้วย real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) ผู้ป่วยทั้งสามรายมีอาการไม่รุนแรง มีอาการ ไข้ต่ำ ๆ ไอ น้ำมูก ผู้ป่วย 2 ใน 3 รายได้รับยาต้านไวรัส favipiravir และทั้งหมดไม่ต้องได้รับออกซิเจน และมีการฟื้นตัวได้ดี ไม่มีผลแทรกซ้อนในเวลาที่รายงานผู้ป่วยทั้ง 3 ราย ไม่มีอาการของภาวะ long COVID-19

สรุป: ในผู้ป่วยโรค SCID หลังได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกและมีการติดเชื้อ COVID-19 มีอาการที่ไม่รุนแรง ไม่มีผู้ป่วยที่เสียชีวิต

คำสำคัญ: COVID-19, inborn errors of immunity, severe combined immunodeficiency

บทนำ

ในปี พ.ศ. 2562 มีการระบาดใหญ่ของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (coronavirus disease 2019; COVID-19) ซึ่งเกิดจากไวรัสซาร์ส-โควิ (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2; SARS-CoV-2) ก่อให้เกิดการอักเสบภายในปอด (lung inflammation) และเกิดภาวะ cytokine storm ตามมาโดยผู้ที่ติดเชื้ออาจมีอาการหลากหลายตั้งแต่อาการทางทางเดินหายใจส่วนบนเล็กน้อย จนถึงอาการรุนแรงมีระบบทางเดินหายใจล้มเหลวและเสียชีวิตได้ การกำจัดเชื้อจากร่างกายต้องอาศัยการทำงานของภูมิคุ้มกันของร่างกายทั้งแบบปฐมภูมิ (innate immunity) และ ทุติยภูมิ (adaptive immunity) ดังนั้นผู้ป่วยโรค severe combined immunodeficiency (SCID) จึงน่าจะเป็นกลุ่มที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูงกว่าและเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่รุนแรงกว่าคนทั่วไปได้จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิด มีระดับความรุนแรงของการเป็นโรค COVID-19 ได้หลากหลายตั้งแต่อาการน้อย จนถึงอาการรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้¹⁻³ ในรายงานฉบับนี้ได้รายงานผู้ป่วยโรค SCID ที่เข้ารับการรักษาที่ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล หลังได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกและมีการเกิดโรค COVID-19 ตามมาทั้งหมด 3 ราย

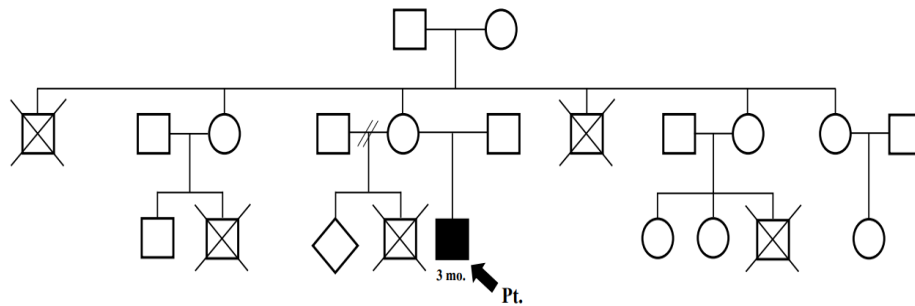
รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยรายที่ 1

ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 10 ปี โรคประจำตัว SCID ได้รับการวินิจฉัยที่อายุ 3 เดือน เนื่องจากมีเชื้อราในช่องปากเรื้อรัง (persistent oral candidiasis) มีการติดเชื้อ rhino virus/enterovirus pneumonia ร่วมกับมีประวัติพี่ชายต่างบิดามีโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิด

ผู้ป่วยได้รับการตรวจประเมินโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิด พบมีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ต่ำ (absolute lymphocyte count) เท่ากับ 2,691 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร โดยในเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปีควรมีปริมาณมากกว่า 3,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ตรวจปริมาณชนิด T cell (lymphocyte subpopulation) พบปริมาณ CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ เท่ากับ 0 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ไม่มี T cell ที่ทำหน้าที่กระตุ้นการทำงานการแบ่งตัวของเม็ดเลือดขาวเลย ปริมาณ B cell (CD19⁺) ที่ทำหน้าที่สร้างภูมิคุ้มกันมาจัดเชื้อโรคนอกเซลล์ เท่ากับ 333 (ค่าปกติ 300-2,000) เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีปริมาณค่อนข้างน้อย ปริมาณ NK cell (CD16⁺/56⁺) ที่ทำหน้าที่ทำลายเซลล์แปลกปลอมหรือเซลล์ที่ติดเชื้อ เท่ากับ 8 (ค่าปกติ 170-1,100) เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีปริมาณน้อย ตรวจการทำงานของ T cell (phytohaemagglutinin stimulation, PHA) มีการทำงานต่ำ ปริมาณอิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) ที่ พบปริมาณต่ำทั้งหมด [IgG 210 (ค่าปกติ 311-549) มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร IgA 5.6 (ค่าปกติ 19-41) มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร IgM 18 (ค่าปกติ 8-34) มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร]

ตรวจยืนยันทางพันธุกรรมด้วยการตรวจวิธี whole exome sequencing พบการกลายพันธุ์ของ *IL2RG* gene ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ X-linked recessive SCID (T-B+NK-) มีพงสาวลีตามรูปที่ 1



รูปที่ 1 พงสาวลีของผู้ป่วยรายที่ 1

ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกจากมารดา หรือ haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) ตั้งแต่อายุ 6 เดือน หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกผู้ป่วยมีปริมาณและการทำงานของ T cell ปกติ แต่พบว่ายังมีการทำงานของ B cell น้อย (poor B cell engraftment) มีระดับ immunoglobulin ต่ำกว่าปกติ ผู้ป่วยจึงต้องได้รับ intravenous immunoglobulin (IVIG) 400 – 600 mg/kg ทุก 3 – 4 สัปดาห์ ต่อมาได้เปลี่ยนรูปแบบการให้เป็นทางใต้ผิวหนัง (subcutaneous immunoglobulin, SCIG) ทุกสัปดาห์เมื่ออายุ 6 ปี จนถึงปัจจุบัน ผู้ป่วยได้หยุดยากดภูมิคุ้มกัน (sirolimus) เมื่ออายุ 3 ปี 2 เดือน หลังได้รับการรักษาผู้ป่วยไม่มีการติดเชื้อรุนแรงที่ต้องเข้ารับการรักษารักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยได้รับวัคซีนตามคำแนะนำ แต่ยังไม่เคยได้รับวัคซีนโควิด-19

การติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

ในเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2565 เป็นระยะเวลา 7 ปีหลังหยุดยากดภูมิคุ้มกันและ 10 ปีหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก ผู้ป่วยติดเชื้อ COVID-19 จากบิดา ผู้ป่วยเริ่มมีอาการไข้ต่ำ ๆ ไอมีเสมหะ น้ำมูกใสเล็กน้อยไม่มีหอบเหนื่อย ตรวจพบการติดเชื้อจากการทำ nasopharyngeal swab for SARS-CoV-2 qualitative real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) และเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล ตรวจร่างกายมีเพียงไข้ 38 C และคอแดงเล็กน้อย ค่าความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือด (oxygen saturation) และ ภาพถ่ายรังสีทรวงอกอยู่ในเกณฑ์ปกติภายหลังได้รับการรักษาด้วยยา favipiravir ยารักษาตามอาการ ร่วมกับได้รับ subcutaneous immunoglobulin 5 grams ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดี อาการไข้ ไอ น้ำมูกลดลง ตรวจติดตามภาพถ่ายรังสีทรวงอก ไม่พบการดำเนินโรคมารุนแรง และได้ออกจากโรงพยาบาลหลังได้ยา favipiravir ครบ 5 วัน หลังจากนั้นไม่มีอาการผิดปกติทางการหายใจ สามารถออกกำลังกายได้ปกติ ไม่มีอาการหอบเหนื่อย

ผู้ป่วยรายที่ 2

ผู้ป่วยเด็กชาย อายุ 8 ปี 2 เดือน ภูมิลำเนา จังหวัดกรุงเทพมหานคร โรคประจำตัว SCID ได้รับการวินิจฉัยที่อายุ 3 เดือน เนื่องจากมีอาการถ่ายอุจจาระเหลวเรื้อรัง ปอดติดเชื้อ ติดเชื้อราในช่องปาก ร่วมกับมีน้ำหนักและส่วนสูงต่ำกว่าเกณฑ์ จึงได้รับการตรวจประเมินโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิด

ผลพบคล้ายกับในรายแรก มีปริมาณ absolute lymphocyte count ต่ำเท่ากับ 96.4 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ตรวจปริมาณ T cell (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) เท่ากับ 0 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร B cell (CD19⁺) และ NK cell (CD16⁺/56⁺) เท่ากับ 0 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ตรวจการทำงานของ T cell พบผิดปกติปริมาณ immunoglobulin ต่ำทั้งหมด เข้าได้กับโรค SCID ชนิด T-B-NK- ในผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้รับการตรวจยืนยันทางพันธุกรรมเนื่องจากมีปัญหาค่าใช้จ่าย

ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากพี่ชาย (match related HSCT) ที่อายุ 9 เดือน หลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก ผู้ป่วยไม่มีภาวะแทรกซ้อน ไม่มีอาการของ graft-versus-host disease (GVHD) หลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก สามารถหยุดยากภูมิคุ้มกันได้ภายใน 5 เดือน ผู้ป่วยได้รับวัคซีนครบตามคำแนะนำ แต่ยังไม่เคยได้รับวัคซีนโควิด-19

การติดโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

หลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก 8 ปี ผู้ป่วยมีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ ปกติ การทำงานของ T cell ปกติ ระดับ immunoglobulin ปกติ ไม่มีติดเชื้อ ไม่มียาประจำตัว ครั้งนี้ผู้ป่วยมีอาการไอ น้ำมูก 6 วันก่อนมาโรงพยาบาล ไม่มีไข้ ไม่มีหอบเหนื่อย ไม่ซึม รับประทานอาหารได้ปกติ ก่อนมีอาการ 2 วัน ผู้ป่วยสัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยโรค COVID-19 แต่เมื่อมาโรงพยาบาลผู้ป่วยอาการดีขึ้นแล้ว ไม่เหนื่อย ไม่ไอ ไม่มีน้ำมูก รับประทานอาหารได้ปกติ ตรวจร่างกายแรกรับ อุณหภูมิร่างกายปกติ การหายใจปกติ ค่าความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือดปกติ ตรวจพบการติดเชื้อจากการทำ nasopharyngeal swab RT-PCR for SARS-CoV-2 ผลภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบมีการติดเชื้อในปอด ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 ภาพถ่ายรังสีทรวงอกของผู้ป่วยรายที่ 2 พบมี patchy ground-glass opacities in both lungs, especially in left lung

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นปอดอักเสบจากโรค COVID-19 แต่เมื่อมาโรงพยาบาลนับเป็นวันที่ 6 หลังจากวันแรกที่เริ่มมีอาการและผู้ป่วยอาการทั่วไปดี ไม่ต้องใช้ออกซิเจน ไม่ต้องให้สารน้ำหรือยาลดไข้ ร่วมกับผลการประเมินการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยกลับมาเป็นปกติแล้วหลังได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส และเข้ารับการรักษาสังเกตอาการในโรงพยาบาลต่ออีก 6 วัน หลังกลับบ้านให้ผู้ป่วยกักตัวเป็นระยะเวลารวมทั้งหมด 14 วัน

ผู้ป่วยรายที่ 3

ผู้ป่วยเด็กชายไทย อายุ 9 ปี 3 เดือน ได้รับวินิจฉัยเป็น leaky SCID (atypical SCID) ที่อายุ 2 ปี มาด้วยเมื่ออายุ 1 ปี 7 เดือน มีอาการชักตาเหลือก เรียกไม่รู้ตัว ตรวจพบมีเกล็ดเลือดต่ำ และ recurrent oral candidiasis จึงได้รับการตรวจประเมินโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิด พบปริมาณ absolute lymphocyte count ปกติ 3,740 ต่อเซลล์ลูกบาศก์มิลลิเมตร ตรวจ lymphocyte subpopulation และระดับ immunoglobulin ชนิดต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลการตรวจ lymphocyte subpopulation และระดับ immunoglobulin ชนิดต่าง ๆ ในผู้ป่วยรายที่ 3

| Lymphocyte subset | อายุ 2 ปี | | ค่าปกติ |
|---------------------------------|-----------|----------|-------------|
| | % | จำนวนนับ | |
| CD3+ T cells (cells/cu.mm.) | 69 | 3,491 | 1,400-3,700 |
| CD4+ T cells (cells/cu.mm.) | 1 | 50 | 700-2,200 |
| CD8+ T cells ((cells/cu.mm.) | 27 | 1,366 | 490-1,300 |
| CD19/20 B cells (cells/cu.mm.) | 5 | 253 | 390-1,400 |
| CD16/56 NK cells (cells/cu.mm.) | 28 | 1,417 | 130-720 |
| CD3+ CD4- CD8- (cells/cu.mm.) | 40 | 2,024 | - |
| TCRgd T cells (cells/cu.mm.) | 98.5 | 3,440 | - |

| Immunoglobulin | อายุ 2 ปี | ค่าปกติ |
|----------------|-----------|---------|
| IgG (mg/dL) | 2,020 | 553-971 |
| IgA (mg/dL) | 149 | 26-74 |
| IgM (mg/dL) | 346 | 36-82 |

พบมี CD4⁺T cell ต่ำ, B cell ต่ำ, T cell ชนิดแกมมาเดลต้า (TCRgd T cell) สูงผิดปกติ 3,440 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ตรวจการทำงานของ T cell ด้วยวิธี specific antigen stimulation พบผิดปกติ ตรวจวิเคราะห์ทางพันธุกรรมพบมีการผ่าเหล่าที่ไม่เอธิบายโรคของผู้ป่วย หลังจากนั้นผู้ป่วยมีอาการถ่ายอุจจาระเหลวเรื้อรัง ต้องกลืนตรวจทางเดินอาหารพบ candida esophagitis และถ้าใส่ใหญ่มีการติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) จึงได้วินิจฉัยโรค leaky SCID ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ European Society for Immunodeficiencies (ESID) คือ 1) มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันผิดปกติ คือมี chronic diarrhea, invasive fungal infection และยังมีน้องสาวผู้ป่วยมีอาการเช่นเดียวกับผู้ป่วย 2) CD4⁺T cell มีปริมาณน้อย มีการเพิ่มขึ้นของ TCRgd T cell และการทำงานของ T cell ลดลง 3) ไม่ติดเชื้อ HIV

เมื่อผู้ป่วยอายุ 2 ปี 5 เดือน อาการชักเป็นถี่ขึ้น ชีวมลง แขนขาอ่อนแรง ไม่พูด คิดถึง central nervous system vasculitis จากตัวโรคที่ทำให้มีภูมิคุ้มกันผิดปกติที่เป็นมากขึ้น ผู้ป่วยได้ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากมารดาชนิด haploidentical HSCT ที่อายุ 2 ปี 8 เดือน มีภาวะแทรกซ้อน GVHD ชนิดไม่รุนแรงได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์ระยะสั้น และยากดภูมิคุ้มกัน cyclosporin A ติดตามภูมิคุ้มกันผู้ป่วยอยู่ในเกณฑ์ปกติ ยังมีเกร็งแขนขา 1-3 ครั้งต่อวัน ผู้ป่วยตื่นรู้ตัวมากขึ้นเล็กน้อย หันตามเสียง พูดอ้ออ นอนติดเตียง ผู้ป่วยได้หยุดการให้ยากดภูมิคุ้มกันหลังปลูกถ่ายฯ 760 วัน ปัจจุบันผู้ป่วยได้ฉีดวัคซีนตามคำแนะนำสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกจนครบ ยังไม่ได้รับวัคซีนโควิด-19 มียาประจำตัวเฉพาะยากันชัก

การติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

เมื่อผู้ป่วยอายุ 8 ปี 7 เดือน (post HSCT 6 ปี) ผู้ป่วยเริ่มมีไข้ต่ำ ๆ มีขาขากระดูกบวมมากขึ้น ผู้ป่วยนอนติดเตียงไม่ได้ ออกนอกบ้าน มารดาทำการตรวจ antigen test kit (ATK) COVID-19 ผู้ป่วยพบเป็นผลบวก ผู้ป่วยยังไม่เคยติดเชื้อนี้มาก่อน คนในบ้านมีเพียงมารดาที่เคยป่วยเป็น COVID-19 เมื่อ 1 เดือนก่อนหน้าที่ผู้ป่วยจะมีอาการ และมารดาผู้ป่วยได้แยกกักตัวช่วงที่มีอาการ เนื่องจากผู้ป่วยอาการไม่รุนแรง จึงได้เข้าสู่ระบบรักษาโควิด-19 ทางไกลที่บ้านและได้รับยา favipiravir มารับประทานเป็นระยะเวลา 5 วัน ผู้ป่วยอาการดีขึ้นตามลำดับ หลังรับประทานยาได้ 2 วัน ไม่มีไข้ ไม่หอบเหนื่อย รับประทานอาหารได้

ผู้ป่วยทั้ง 3 รายยังมาติดตามรักษาโรค SCID เป็นระยะ ในเวลาที่น่าเสนอกรณีศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีอาการของ long COVID-19 จากการซักประวัติและตรวจร่างกาย สรุปรายงานผู้ป่วยทั้ง 3 ราย แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สรุปรายงานผู้ป่วยทั้ง 3 ราย

| | | รายที่ 1 | รายที่ 2 | รายที่ 3 |
|---|-----------------------|--|---|--|
| อายุ | | 10 ปี | 8 ปี 2 เดือน | 9 ปี 3 เดือน |
| อายุที่วินิจฉัย SCID | | 3 เดือน | 3 เดือน | 2 ปี |
| อายุที่ได้รับ HSCT | | 6 เดือน | 9 เดือน | 2 ปี 8 เดือน |
| ชนิด HSCT | | haploidentical | match related | haploidentical |
| โรคประจำตัวอื่น | | B cell lymphoma at frontal area complete excision เมื่อมกราคม พ.ศ. 2555 | central hypothyroidism วินิจฉัยเมื่อมีนาคม พ.ศ. 2556 | intractable focal epilepsy with spastic cerebral palsy วินิจฉัยเมื่อสิงหาคม พ.ศ. 2558 |
| ยาประจำตัว | | ไม่มี | Levothyroxine (50 มก.) 1 เม็ดวันละครึ่ง | baclofen (10 มก.) 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง clonazepam (0.5 มก.) 2 เม็ด วันละครึ่ง diazepam (2 มก.) 1 เม็ด วันละ 4 ครั้ง lacosamide (100 มก.) 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง topiramate (50 มก.) 3 เม็ด วันละ 2 ครั้ง |
| การทำงานของภูมิคุ้มกันก่อนติดโรคติดเชื้อ COVID-19 | | poor B cell engraftment on weekly SCIG | immunocompetent | immunocompetent |
| ติดโรคติดเชื้อ COVID-19 | ระยะเวลาหลัง HSCT | 10 ปี | 8 ปี | 6 ปี |
| | อาการ | ไข้ ไอ น้ำมูก | ไอ น้ำมูก | ไข้ จากกระดูกบ่อขุ่น |
| | Days of illness (DOI) | 1 | 6 | 1 |

| | รายที่ 1 | รายที่ 2 | รายที่ 3 |
|------------|--|----------------------------------|-------------------|
| การรักษา | รับไว้รักษาใน โรงพยาบาล 5 วัน favipiravir 5 วัน SCIG 5 กรัม | รับไว้รักษาใน โรงพยาบาล 6 วัน | favipiravir 5 วัน |
| ผลการรักษา | ดี | ดี | ดี |

อภิปรายและวิจารณ์

รายงานผู้ป่วยนี้ได้ แสดงถึงผู้ป่วยโรค SCID 3 รายที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกแล้วภายหลังมีการติดเชื้อ COVID-19 มีอาการไม่รุนแรงเหมือนในผู้ป่วยทั่วไป มีเพียงอาการไข้ต่ำ ๆ ไอ มีน้ำมูก หรือ ไม่มีอาการ อาการของผู้ป่วยจัดเป็นอาการไม่รุนแรง อาการดีขึ้นได้อย่างรวดเร็ว

ผลการศึกษาในงานวิจัยอื่นพบว่า การติดเชื้อ COVID-19 ในผู้ป่วยภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิดมีความรุนแรงแตกต่างกันตามในแต่ละการศึกษา มีการศึกษาที่รายงานถึงผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรง มีอัตราการเสียชีวิตไม่ต่างจากประชากรทั่วไป^{4,5} และมีอาการรุนแรงมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าประชากรทั่วไป^{1,2,6} พบว่าอาการที่รุนแรงแตกต่างกันเกิดได้จากหลายปัจจัย เช่น ชนิดของภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ต่างกัน โดยเฉพาะในกลุ่ม combined immunodeficiency⁷, immune dysregulation⁶, innate immune defect and impair type 1 interferon response มักมีอาการรุนแรงและมีอัตราการเสียชีวิตสูง^{3,8} การได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก การใช้ยากดภูมิคุ้มกันอยู่ เป็นต้น

มีการรายงานผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิด SCID ที่ได้รับการทำปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกสำเร็จและมีการติดเชื้อ COVID-19 ไม่มาก พบว่าผู้ป่วย SCID ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกแล้วมีการติดเชื้อ COVID-19 มีอาการไม่รุนแรง^{4-6,8} เช่นเดียวกับในผู้ป่วยกรณีศึกษาที่รายงานในรายงานฉบับนี้ การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกจากสาเหตุโรคเลือดแล้วมีการติดเชื้อ COVID-19 ยังพบมีอัตราการตายที่ร้อยละ 20-39 สูงกว่าในประชากรปกติ^{1,2,9} หลายการศึกษาพบว่าปัจจัยเสี่ยงในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกที่ติดเชื้อ COVID-19 แล้วมีอาการรุนแรงคือ 1) อายุมาก 2) มีภาวะ GVHD อยู่ 3) ระยะเวลาหลังการทำปลูกถ่ายฯ ถึงติดเชื้อ COVID-19 น้อยกว่า 12 เดือน^{1,10,11} การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกในระยะแรกจะง่ายต่อการติดเชื้อและมีความรุนแรงจากการติดเชื้อมาก เนื่องจากยังต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกัน มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะ GVHD และภูมิคุ้มกันยังกลับคืนมาไม่สมบูรณ์ ทำให้เสี่ยงต่อการเป็นโรค COVID-19 ที่รุนแรงและพบอัตราการตายมากกว่าในประชากรปกติ¹¹ อย่างไรก็ตามเมื่อภูมิคุ้มกันกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติและใช้ยากดภูมิคุ้มกันไม่มากแล้วเมื่อติด

โรค COVID-19 ผู้ป่วยมักมีอาการไม่รุนแรงและมีอัตราการตายไม่ต่างจากประชากรทั่วไป^{5,8} อาการรุนแรงน้อยกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิด SCID ที่ไม่ได้รับการทำปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก^{5,8} นอกจากนี้แม้บางการศึกษาพบว่าการฉีดวัคซีนโควิด-19 ไม่พบว่าช่วยป้องกันในผู้ป่วยกลุ่มนี้¹¹ หลายการศึกษาพบว่าวัคซีนโควิด-19 ในปัจจุบันมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ^{5,12,13} ถึงแม้ในผู้ป่วยกรณีศึกษาจะไม่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ก่อนมีการติดเชื้อ แต่ก็มีอาการไม่รุนแรงจากภูมิคุ้มกันที่กลับมาปกติจากการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก

การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก (HSCT) สามารถทำได้ในภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องบางชนิด¹⁴ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกเป็นการนำเอาเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตของผู้อื่นหรือของตนเองที่เก็บไว้มาใช้ในการรักษาโรค โดยการทดแทนเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตของผู้รับ แบ่งชนิดของผู้บริจาคตามความเหมือนของ human leukocyte antigens (HLA) กับ HLA ผู้รับบริจาคคือ เหมือนกันทั้งหมด (matched un-/related donor) หรือ เหมือนกันเพียงครั้งเดียว เช่น จากพ่อหรือแม่ของผู้ป่วย (haploidentical donor) บ่อยครั้งที่ HLA เหมือนกันทั้งหมดของผู้บริจาคหาได้ยาก ทำให้ผู้ป่วยได้รับ haploidentical donor มากขึ้นหรืออย่างในกรณีผู้ป่วยตัวอย่างที่ยกมาข้างต้น การที่มีความเหมือนกันของ HLA น้อยลงในกลุ่มผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง จะทำให้เกิดภาวะ GVHD ได้มากขึ้น อย่างไรก็ตามในปัจจุบันการรักษาด้วยวิธี haploidentical HSCT มีความสำเร็จสูงขึ้นและปลอดภัยมากขึ้น^{14,15} นอกจากนี้พบว่าชนิดของผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกไม่ได้สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค COVID-19 ที่มากกว่าชนิด matched donor¹¹ ในผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ยกมาหลังทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกชนิด haploidentical donor ก็สามารถมีภูมิคุ้มกันกลับมาเป็นปกติหรือใกล้เคียงปกติ ทำให้เมื่อมีการติดเชื้อ COVID-19 อาการไม่รุนแรงและอาการดีขึ้นได้อย่างรวดเร็ว

บทสรุป

รายงานนี้กล่าวถึงผู้ป่วยกรณีศึกษา 3 รายวินิจฉัยเป็นโรค SCID ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกชนิด matched donor หรือ haploidentical donor สำเร็จเป็นระยะเวลาหนึ่ง ได้หยุดยากภูมิคุ้มกันแล้ว ภายหลังจากติดเชื้อโรค COVID-19 ผู้ป่วยทั้งหมดมีอาการไม่รุนแรงเหมือนในผู้ป่วยทั่วไป ไม่มีผู้ป่วยที่เสียชีวิต ในเวลานำเสนอกรณีศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีอาการของ long COVID-19 อย่างไรก็ตามเป็นเพียงกรณีศึกษาผู้ป่วยเพียง 3 ราย อาจไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ของการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกและอาการหลังติดเชื้อโรค COVID-19 ได้

กิตติกรรมประกาศ

ผู้นิพนธ์ขอขอบคุณที่มอจารย์ แพทย์ประจำบ้านต่อยอด พยาบาลวิชาชีพและเจ้าหน้าที่ประจำหน่วย ภูมิแพ้และภูมิคุ้มกัน ในเด็ก และแพทย์ประจำบ้านและพยาบาลที่แผนกผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกภาควิชากุมารเวช ศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดีที่มีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Sharma A, Bhatt NS, St Martin A, Abid MB, Bloomquist J, Chemaly RF, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: An observational cohort study. *Lancet Haematol.* 2021;8(3):e185-e93.
1. Ljungman P, de la Camara R, Mikulska M, Tridello G, Aguado B, Zahrani MA, et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *Leukemia.* 2021;35:2885-94.
2. Alhumaid S, Al Mutared KM, Al Alawi Z, Sabr Z, Alkhars O, Alabdulqader M, et al. Severity of SARS-CoV-2 infection in children with inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies): A systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2023;19:69.
3. Giardino G, Milito C, Lougaris V, Punziano A, Carrabba M, Cinetto F, et al. The Impact of SARS-CoV-2 infection in patients with inborn errors of immunity: The Experience of the Italian Primary Immunodeficiencies Network (IPINet). *J Clin Immunol.* 2022;42:935-46.
4. Delmonte OM, Castagnoli R, Notarangelo LD. COVID-19 and inborn errors of immunity. *Physiology (Bethesda).* 2022;37(6):0.
5. Karakoc Aydiner E, Bilgic Eltan S, Babayeva R, Aydiner O, Kepenekli E, Kolukisa B, et al. Adverse COVID-19 outcomes in immune deficiencies: Inequality exists between subclasses. *Allergy.* 2022;77:282-95.
6. Babaei M, Kanannejad Z, Sepahi N, Alyasin S. The effect of COVID-19 pandemic on patients with primary immunodeficiency: A cohort study. *Iran J Med Sci.* 2022;47:162-6.
7. Bucciol G, Tangye SG, Meyts I. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: Lessons learned. *Curr Opin Pediatr.* 2021;33:648-56.
8. Coll E, Fernández-Ruiz M, Sánchez-Álvarez JE, Martínez-Fernández JR, Crespo M, Gayoso J, et al. COVID-19 in transplant recipients: The Spanish experience. *Am J Transplant.* 2021;21:1825-37.

9. Varma A, Kosuri S, Ustun C, Ibrahim U, Moreira J, Bishop MR, et al. COVID-19 infection in hematopoietic cell transplantation: Age, time from transplant and steroids matter. *Leukemia*. 2020;34:2809-12.
10. Busca A, Salmanton-García J, Marchesi F, Farina F, Seval GC, Van Doesum J, et al. Outcome of COVID-19 in allogeneic stem cell transplant recipients: Results from the EPICOVIDEHA registry. *Front Immunol*. 2023;14:1125030.
11. Matkowska-Kocjan A, Owoc-Lempach J, Ludwikowska K, Szenborn F, Moskwa N, Kurek K, et al. COVID-19 mRNA vaccine tolerance and immunogenicity in hematopoietic stem cell transplantation recipients aged 5-11 years old-non-randomized clinical trial. *Vaccines (Basel)*. 2023;11:195.
12. Watanabe M, Yakushijin K, Funakoshi Y, Ohji G, Ichikawa H, Sakai H, et al. A third dose COVID-19 vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Vaccines (Basel)*. 2022;10:1830.
13. Dell'Orso G, Bagnasco F, Giardino S, Pierri F, Ferrando G, Di Martino D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity: 30-year single-center experience. *Front Immunol*. 2023;14:1103080.
14. Slatter M, Lum SH. Personalized hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Front Immunol*. 2023;14:1162605.