



Unusual Infections and Immune Dysregulation: When to Worry About Inborn Errors of Immunity

นริศรา สุรทานตันทน์

นิยามของภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติแต่กำเนิด (ชนิดปฐมภูมิ)

ภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติแต่กำเนิด (ชนิดปฐมภูมิ) หรือ inborn errors of immunity (IEIs) เดิมเรียกว่า primary immunodeficiencies (PID) ประกอบด้วยกลุ่มโรคซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน ไม่ว่าจะเกิดขึ้นในระดับ จีโนม (genomic variant) หรือเกิดการกลายพันธุ์เฉพาะในเนื้อเยื่อบางส่วนของร่างกายที่ไม่ใช่เซลล์สืบพันธุ์ (somatic variant) ส่งผลให้มีความผิดปกติของการพัฒนาของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้เซลล์นั้น ๆ ไม่สามารถพัฒนาเป็นเซลล์ที่ปกติได้ หรือไม่เช่นนั้นก็มีการทำงานที่ผิดปกติไป ซึ่งในที่นี่อาจเป็นการทำงานที่น้อยลง (loss-of function variant: LOF variant) หรือมากขึ้นกว่าสภาวะปกติ (gain-of function variant: GOF variant)¹

อุบัติการณ์และการจำแนกกลุ่มของภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติแต่กำเนิด (ชนิดปฐมภูมิ)

แม้ว่าแต่ละกลุ่มโรคย่อยของ IEIs จะถือเป็นกลุ่มโรคหายาก (rare diseases) แต่เนื่องจากความก้าวหน้าของเทคโนโลยีการตรวจสารพันธุกรรมที่เรียกว่า next generation sequencing (NGS) ทำให้มีการค้นพบความ

ผิดปกติทางพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุของ IEs มากถึงเกือบ 500 ยีน¹ ทำให้ความชุกรวมทุกโรคของ IEs อยู่ที่ประมาณ 1 ใน 1,200 คน²

ในส่วนการจำแนกกลุ่มโรค IEs ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในระดับนานาชาติ (International Union of Immunological Societies classification, IUIS) แบ่งตามชนิดของภูมิคุ้มกันที่มีความผิดปกติ ไม่ว่าจะเป็นส่วนของภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (innate immunity) หรือ ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง (adaptive immunity) โดยจากเอกสารล่าสุด (IUIS ปี พ.ศ. 2565)¹ แบ่งเป็นกลุ่มโรคย่อยทั้งหมด 10 กลุ่มโรค ในตารางที่ 1 แสดงชื่อกลุ่มโรคย่อยและลักษณะอาการเฉพาะที่ควรนึกถึงในแต่ละกลุ่มโรค

ตารางที่ 1 การจำแนกกลุ่มโรค IEs และลักษณะอาการเฉพาะที่ควรนึกถึงแต่ละกลุ่มโรค

กลุ่มโรค	ลักษณะอาการเฉพาะที่ควรนึกถึงแต่ละกลุ่มโรค IEs
<p>ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องด้าน T และ B ลิมโฟไซต์ (immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity) ตัวอย่างกลุ่มโรค ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> - Severe combined immunodeficiency (SCID) - Digeorge syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> - ติดเชื้อไวรัส แบคทีเรีย เชื้อรา และโปรโตซัว อย่างรุนแรงและกระจายไปหลายอวัยวะ (disseminated), ติดเชื้อฉวยโอกาส ได้แก่ Cytomegalovirus, Herpesvirus, Mycobacteria, Candida spp., Aspergillus spp., Toxoplasmosis, <i>Pneumocystis jirovecii</i>, Cryptosporidium spp., - มีผลข้างเคียงหรือติดเชื้อจากการฉีดวัคซีนชนิดมีชีวิตอ่อนกำลัง เช่น BCG vaccine, OPV vaccine, rotavirus vaccine - มีภาวะเติบโตช้าตั้งแต่ช่วงแรกของชีวิต, ตรวจร่างกายไม่พบ BCG scar, เอกซเรย์ปอดไม่พบเงาของต่อมไทมัส
<p>ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องด้าน T และ B ลิมโฟไซต์ ซึ่งมีความผิดปกติในอวัยวะอื่นร่วมด้วย (combined immunodeficiencies with syndromic features) ตัวอย่างกลุ่มโรค ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiskott-Aldrich syndrome - Ataxia telangiectasia - Hyper IgE syndrome (HIE) 	<ul style="list-style-type: none"> - มีการติดเชื้อแบคทีเรียในลักษณะข้างต้น ร่วมกับหน้าตาผิดปกติ และ/หรือ non-immunological features อื่น ๆ ได้แก่ ขนาดศีรษะเล็ก (microcephaly), กระดูกมีความผิดปกติ เช่น กระดูกหักง่าย กระดูกสันหลังผิดรูป (scoliosis), เนื้อกระดูกหนากว่าปกติ (osteopetrosis), ลักษณะพันผิดปกติ เช่น ฟันน้ำนมหลุดช้ากว่าปกติ, พัฒนาการช้า, เกล็ดเลือดต่ำและเลือดออกง่าย, มีผื่นภูมิแพ้ผิวหนังร่วมกับภาวะ ichthyosis, มีความผิดปกติทางระบบประสาท เช่น cerebella ataxia, oculocutaneous telangiectasia เป็นต้น
<p>ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องด้าน B ลิมโฟไซต์ หรือภูมิคุ้มกันทางน้ำเลือด/แอนติบอดี (predominantly antibody deficiencies) ตัวอย่างกลุ่มโรค ได้แก่</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ติดเชื้อกลุ่ม encapsulated bacteria ได้แก่ <i>Streptococcus</i> spp., <i>Haemophilus</i> spp. ซึ่งมักทำให้เกิดการติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจ ทั้งส่วนบนและส่วนล่าง ซ้ำ ๆ โดยมักใช้เวลานานกว่าจะรักษาหาย หรืออาจต้องได้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดเพื่อรักษา หรือมีการติดเชื้อ

ตารางที่ 1 การจำแนกกลุ่มโรค IELs และลักษณะอาการเฉพาะที่ควรนึกถึงแต่ละกลุ่มโรค (ต่อ)

กลุ่มโรค	ลักษณะอาการเฉพาะที่ควรนึกถึงแต่ละกลุ่มโรค IELs
<ul style="list-style-type: none"> - X-linked/ autosomal recessive agammaglobulinemia - Common variable immunodeficiency (CVID) - IgG subclass deficiency - Specific antibody deficiency (SAD) - Selective IgA deficiency - Transient hypogammaglobulinemia of infancy (THI) 	<p>รุนแรง เช่น ติดเข้ากระแสเลือด หรือติดเชื้อเข้าเยื่อหุ้มสมอง หรือแพร่กระจายไปที่อวัยวะอื่น เช่น ติดเชื้อเข้าข้อ</p> <ul style="list-style-type: none"> - ผู้ป่วยอาจติดเชื้อที่ร่างกายใช้แอนติบอดีเป็นกลไกหลักในการป้องกันเชื้อโรค ได้แก่ <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Giardia lamblia</i>, <i>Campylobacter</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., enterovirus, norovirus แบบทำให้เกิดการถ่ายเหลวแบบเรื้อรัง - มีผลข้างเคียงจาก OPV vaccine ที่เรียกว่า vaccine-associated paralytic polio (VAPP)
<p>ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ทำให้การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันผิดปกติ (diseases of immune dysregulation)</p>	<p>เป็นภาวะที่มีความผิดปกติของการควบคุมระบบภูมิคุ้มกัน ตัวอย่างกลุ่มโรค ได้แก่</p> <p>(1) Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy (APECED) เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน <i>AIRE</i> ซึ่งสร้างโปรตีนชื่อ autoimmune regulator ทำหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของ self-antigen ในต่อมไทมัส มีความสำคัญต่อกระบวนการ negative selection ดังนั้นผู้ป่วยโรคนี้จึงจะมีอาการของโรค autoimmune diseases ในหลาย ๆ อวัยวะ ลักษณะอาการสำคัญของโรค ได้แก่ การติดเชื้อราบริเวณเยื่อ (chronic mucocutaneous candidiasis หรือ CMC), มีภาวะ hypoparathyroidism, adrenal insufficiency หรือ cytopenias จากภาวะ autoimmune disease</p> <p>(2) X-linked lymphoproliferative syndrome เป็นภาวะที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่สร้างโปรตีน SLAM- associated protein (SAP) ซึ่งสำคัญต่อการทำงานของ natural killer (NK), T, และ B cells ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อไวรัสมากกว่าปกติ โดยเฉพาะ Epstein-Barr virus (EBV) อาการของผู้ป่วย ได้แก่ การมีภาวะ hemophagocytic lymphohistiocytosis หรือ infectious mononucleosis อย่างรุนแรง หรือมีระดับแอนติบอดีต่ำ หรือ EBV associated B cell lymphoma ภายหลังจากการติดเชื้อ EBV</p> <p>(3) Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) ผู้ป่วยมีการกลายพันธุ์ของยีนบางกลุ่ม เช่น ยีน perforin ทำให้มีความผิดปกติของการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวกลุ่ม NK cells และ cytotoxic T cells ทำให้ติดเชื้อไวรัสได้ง่ายกว่าปกติ นอกจากนี้ร่างกายผู้ป่วยจะเกิดการกำเริบที่มากเกินไปของเซลล์แมโครฟาจ เกิดการจับกินเม็ดเลือดแดงที่เรียกว่าเกิดภาวะ hemophagocytosis อย่างรุนแรงแต่เด็กหรือมีการกลับเป็นซ้ำ</p>

ตารางที่ 1 การจำแนกกลุ่มโรค IELs และลักษณะอาการเฉพาะที่ที่ควรนึกถึงแต่ละกลุ่มโรค (ต่อ)

กลุ่มโรค	ลักษณะอาการเฉพาะที่ที่ควรนึกถึงแต่ละกลุ่มโรค IELs
<p>ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องของเซลล์กลุ่มแมโครฟาจ (congenital defects of phagocytes) ตัวอย่างกลุ่มโรคได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chronic granulomatous disease (CGD) - Leukocyte adhesion deficiency (LAD) 	<p>(1) ผู้ป่วยกลุ่มโรค chronic granulomatous disorders มักมาด้วยการติดเชื้อที่ผิวหนังแบบซ้ำ ๆ มีฝีหนองที่อวัยวะภายใน ติดเชื้อที่ปอดแบบ necrotizing pneumonia หรือติดเชื้อที่กระดุกจากเชื้อกลุ่ม catalase positive microorganisms ตัวอย่างเช่น <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Burkholderia cepacia</i>, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> เป็นต้น นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมี granulomas ที่หลายอวัยวะในร่างกาย มีภาวะลำไส้อักเสบเรื้อรัง (inflammatory bowel disease) หรือมีแผลในปากเป็น ๆ หาย ๆ</p> <p>(2) ผู้ป่วยที่มีภาวะ migratory defect ของเซลล์กลุ่มแมโครฟาจ หรือที่เรียกว่าภาวะ leukocyte adhesion deficiency (LAD) มักมาด้วยการติดเชื้อบ่อยซ้ำ ๆ อาจมีประวัติสายสะดือหลุดช้าหลังอายุ 1 เดือน และแผลหายช้าหรือแผลไม่ติด เมื่อเจาะเลือดพบว่า มี persistent leukocytosis และ persistent neutrophilia ในช่วงที่ไม่มีอาการแสดงของการติดเชื้อ</p>
<p>ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องด้านภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด (defects in intrinsic and innate immunity)</p>	<p>ตัวอย่างกลุ่มโรคได้แก่</p> <p>(1) กลุ่มที่มีอาการแสดงโดยการติดเชื้อจำเพาะบางชนิดซ้ำ ๆ ได้แก่ <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> อย่างรุนแรง เช่น มีอาการแสดงแบบ meningitis, sepsis, osteomyelitis โดยที่มีไข้ต่ำหรือไม่มีไข้ เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณภายในเซลล์แมโครฟาจ ได้แก่ กลุ่มโมเลกุล IRAK4, Myd88 เป็นต้น</p> <p>(2) กลุ่มภาวะ Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD) เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับ IL-12/IFN gamma pathway ซึ่งเป็นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ตอบสนองต่อการติดเชื้อที่อาศัยอยู่ภายในเซลล์ (intracellular organisms) โดยเฉพาะ <i>Mycobacterium</i> species และ <i>Salmonella</i> spp. ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อกลุ่ม low virulent/atypical mycobacteria หรือมีการติดเชื้อจากการได้รับวัคซีน BCG เกิดภาวะ osteomyelitis หรือ disseminated infection (ติดเชื้อแบบแพร่กระจาย) ภาวะเหล่านี้เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนในกลุ่มโมเลกุล IFNGR1, IFNGR2, IL12Rp40 (IL-12 และ IL-23) เป็นต้น นอกจากนี้ผู้ป่วยยังอาจติดเชื้อ <i>Mycobacterium tuberculosis</i> แบบซ้ำ ๆ หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาดีเท่าที่ควรก็ได้</p>

ตารางที่ 1 การจำแนกกลุ่มโรค IEs และลักษณะอาการเฉพาะที่ที่ควรนึกถึงแต่ละกลุ่มโรค (ต่อ)

กลุ่มโรค	ลักษณะอาการเฉพาะที่ที่ควรนึกถึงแต่ละกลุ่มโรค IEs
<p>ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ทำให้เกิดการอักเสบสูงผิดปกติ (autoinflammatory diseases)</p>	<p>เป็นกลุ่มโรคที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองทาง innate immune system ทำให้ผู้ป่วยมีการอักเสบ ได้แก่ มีไข้สูงเป็น ๆ หาย ๆ (periodic fever) มีผื่น ต่อม้ำเหลืองโต หรือภาวะ serositis เมื่อตรวจเลือดจะพบค่าการอักเสบ ESR และ CRP สูง โดยไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ อาการดังกล่าวมักเกิดขึ้นโดยไม่มีสิ่งกระตุ้น ภาวะที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ familial mediterranean fever (FMF), TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS), inherited hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome (HIDS), Blau’s syndrome, pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome (PAPA) เป็นต้น บางกลุ่มโรคอาการอาจสัมพันธ์กับปัจจัยกระตุ้นบางชนิด เช่น ความเย็น ได้แก่ กลุ่มอาการที่เรียกว่า cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)</p>
<p>ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องของโปรตีนคอมพลีเมนต์ (complement deficiencies)</p>	<p>(1) ติดเชื้อกลุ่ม encapsulated bacteria ได้แก่ <i>Streptococcus</i> spp., <i>Haemophilus</i> spp. ซึ่งมักทำให้เกิดการติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจ ทั้งส่วนบนและส่วนล่าง ติดเข้ากระแสเลือดหรือติดเชื้อขึ้นเยื่อหุ้มสมอง หรือมีการแพร่กระจายไปที่อวัยวะอื่น เช่น ติดเชื้อเข้าข้อ</p> <p>(2) ติดเชื้อ <i>Neisseria</i> spp. ซ้ำๆ</p> <p>(3) มีภาวะ autoimmunity, lupus-like diseases ที่อาการแสดงมักรุนแรงตั้งแต่เด็ก</p>
<p>ภาวะไขกระดูกบกพร่อง (bone marrow failure)</p>	<p>Aplastic anemia</p>
<p>ภาวะ Phenocopies of inborn errors of immunity</p>	<p>ประกอบด้วยกลุ่มโรคที่มีอาการคล้ายคลึงกับ IEs แต่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องในระดับจีโนม (genomic mutation) ได้แก่</p> <p>(1) ภาวะที่เกิดจากการกลายพันธุ์เฉพาะในบางเซลล์ (somatic mutation) โดยที่เซลล์อื่นปกติ ยกตัวอย่างเช่น โรค autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน TNFRSF6 ซึ่งทำหน้าที่ในการควบคุมกระบวนการ lymphocyte apoptosis ไม่ว่าผู้ป่วยจะมีการกลายพันธุ์ในระดับจีโนมหรือเฉพาะบางเซลล์ ก็จะมีอาการแสดงคล้ายคลึงกัน กล่าวคือ มีต่อมน้ำเหลืองและตับม้ามโต มีโอกาสเกิด lymphoma และ autoimmune disease ได้สูงกว่า</p>

ตารางที่ 1 การจำแนกกลุ่มโรค IEIs และลักษณะอาการเฉพาะที่ควรนึกถึงแต่ละกลุ่มโรค (ต่อ)

กลุ่มโรค	ลักษณะอาการเฉพาะที่ควรนึกถึงแต่ละกลุ่มโรค IEIs
ภาวะ Phenocopies of inborn errors of immunity (ต่อ)	<p>คนปกติ การให้การวินิจฉัยผู้ป่วยในกลุ่มนี้ ทำได้โดยการตรวจพบมีกลายพันธุ์ของยีนดังกล่าวเฉพาะบางกลุ่มเซลล์ ได้แก่ alpha/beta double-negative T (DNT) cells โดยที่ cell อื่น ๆ ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนดังกล่าว</p> <p>(2) ภาวะการมี autoantibodies ต่อ cytokine ต่าง ๆ ยกตัวอย่างเช่น ภาวะ adult-onset immunodeficiency with susceptibility to mycobacteria เกิดจากการมี autoantibody ต่อ IFN gamma ผู้ป่วยที่มี autoantibody ต่อ IL-6 มีอาการแสดงคล้ายคลึงกับภาวะ hyper IgE syndrome ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน STAT3 ซึ่งสร้างโปรตีน transcription factor STAT6 ที่เกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณของ IL-6 ผู้ป่วยที่มี autoantibody ต่อ GM-CSF อาจเกิดภาวะ pulmonary alveolar proteinosis (PAP) และ cryptococcal meningitis เป็นต้น</p>

(เรียบเรียงโดย ผศ. พญ.นริศรา สุรทนต์ นนท์ รวบรวมข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงที่ 1, 4)

อาการแสดงที่ควรสงสัยภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติแต่กำเนิด (ชนิดปฐมภูมิ)

อาการแสดงของภาวะ IEIs อาจเป็นในแง่ของการติดเชื้อที่รุนแรงหรือบ่อยผิดปกติ (infection-related) เนื่องจากภูมิคุ้มกันในการป้องกันเชื้อโรคทำงานได้ลดลง หรืออาจแสดงออกในลักษณะภูมิคุ้มกันตอบสนองไวเกิน (immune dysregulation) ทำให้เกิดอาการของโรคภูมิแพ้ โรคแพ้ภูมิตัวเอง (autoimmune disease) ภาวะ lymphoproliferation ภาวะ autoinflammation รวมทั้งโรคมะเร็งได้ โดยในคนใช้คนเดียวกันอาจมีอาการแสดงทั้งแบบ infection-related และ immune dysregulation ได้ ไม่จำเป็นต้องมีอาการแสดงเพียงด้านใดด้านหนึ่ง

ข้อสังเกตของอาการทางคลินิกที่ควรสงสัยภาวะ IEIs³⁻⁵ ได้แก่

1. การติดเชื้อที่ผิดปกติ กล่าวคือ

- การติดเชื้อแบคทีเรียที่เกิดขึ้นซ้ำ ๆ (บ่อยกว่าที่ควรจะเป็นในวัยของผู้ป่วย) เนื่องจากการทำงานของภูมิคุ้มกันมีการพัฒนาไปตามอายุ ดังนั้นการติดเชื้อชนิดเดียวกันในเด็กแต่ละวัย จึงมีความหมายแตกต่างกัน ในเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปีหรือเด็กที่คลอดก่อนกำหนด อาจมีเชื้อราในปาก (oral thrush) ซึ่งถือเป็นเรื่องปกติ ในขณะที่

เชื้อราในปากในเด็กโตนั้น อาจจะต้องนึกถึงภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องมากขึ้น นอกจากนี้ ควรพิจารณาร่วมกับภาวะแวดล้อมอื่น ๆ ด้วย ตัวอย่างเช่น เด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี หรือเด็กที่ไปสถานเลี้ยงเด็กก่อน อาจติดเชื้อไวรัสที่ทางเดินหายใจส่วนต้นได้ถึง 6-10 ครั้งต่อปี โดยแต่ละครั้งมีอาการประมาณ 1-2 สัปดาห์ นอกจากนี้ ในช่วงฤดูหนาว ความถี่ในการติดเชื้อมักจะเยอะกว่าฤดูอื่น เป็นต้น

- **การติดเชื้อที่รุนแรงมากกว่าหนึ่งครั้ง** ตัวอย่างเช่น เยื่อหุ้มสมองอักเสบ, ติดเชื้อที่กระดูก (osteomyelitis), ติดเชื้อเข้ากระแสเลือด, ปอดอักเสบ หรือมีหนองที่อวัยวะภายใน (deep seated abscess)
- **มีภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ** ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่หูชั้นกลางแบบเฉียบพลันและมีภาวะแทรกซ้อนเป็นโพรงกกหูอักเสบ (mastoiditis)
- **ติดเชื้อฉวยโอกาส** เช่น *Pneumocystis jirovecii*, *Chromobacterium violaceum*, มีเชื้อราในปากหรือเชื้อราที่ผิวหนังซ้ำ ๆ หรือรักษาให้หายได้ยาก ติดเชื้อหูด (warts) หรือ หูดข้าวสุก (molluscum) แบบทั่วตัวและรักษาหายได้ยาก ติดเชื้อในลักษณะที่เรียกว่า invasive pneumococcal disease (IPD) กล่าวคือ ติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม *Streptococcus pneumoniae* ก่อให้เกิดภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ หรือติดเชื้อเข้ากระแสเลือด ตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป ในเด็กอายุมากกว่า 2 ปีขึ้นไป
- **ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่เชื้อก่อโรคไวต่อยาต้านจุลชีพนั้น**
- **ติดเชื้อจากการให้วัคซีนชนิดมีชีวิตแบบอ่อนกำลัง** (lived attenuated vaccine) เช่น disseminated BCGosis, vaccine-associated paralytic polio paralysis (VAPP) จากการได้รับวัคซีนโปลิโอมีชีวิตแบบอ่อนกำลัง หรือติดเชื้อจากการได้รับวัคซีนโรคตาชนิดมีชีวิตแบบอ่อนกำลัง เป็นต้น

2. ตรวจพบความผิดปกติจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น persistent lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia หรือ hypogammaglobulinemia

3. มีประวัติคนในครอบครัวมีภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติแต่กำเนิด หรือเสียชีวิตตั้งแต่อายุน้อย และ/หรือ มีประวัติคลอดทารกที่ตายในครรภ์ของคนในครอบครัว หากซักประวัติพบว่ามีการแต่งงานในหมู่เครือญาติ (consanguineous family) จะมีโอกาสเกิดโรคที่ความผิดปกติที่เกิดจากยีนด้อย (autosomal recessive) มากขึ้น

4. มีอาการแสดงนอกเหนือระบบภูมิคุ้มกัน (non-immunologic features) ที่เข้าได้กับโรคภูมิคุ้มกันผิดปกติแต่กำเนิด เช่น เลี้ยงไม่โต ท้องเสียเรื้อรัง ในภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องด้าน T ลิมโฟไซท์, เป็นแผลแล้วแผลหายช้ากว่าปกติโดยไม่เป็นหนอง หรือสะดือหลุดช้าเกินกว่าอายุ 1 เดือน ในภาวะ leukocyte adhesion deficiency, มีลักษณะหน้าตาผิดปกติ (dysmorphic face) และ/หรือ โรคหัวใจผิดปกติแต่กำเนิด ในภาวะ 22q11 deletion syndrome และ trisomy 21, ตรวจพบ scleral telangiectasias ร่วมกับ ataxia ในภาวะ ataxia telangiectasia เป็นต้น

5. อาการแสดงทางภาวะแพ้ภูมิตนเอง (autoimmune diseases) ที่ควรสงสัยภาวะ IEIs

- ภาวะ autoimmune cytopenia ที่มีความผิดปกติในหลาย cell lineage (Evan syndrome) รวมทั้งในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน
- ภาวะ autoimmune endocrinopathies ที่มีความผิดปกติของต่อมไร้ท่อหลายชนิด มีประวัติคนในครอบครัวมีอาการคล้ายกัน หรืออาการเกิดขึ้นตั้งแต่ช่วงแรกของชีวิต
- มีภาวะ SLE หรือ connective tissue disease ตั้งแต่เด็ก โดยในเด็กผู้ชายจะมีแนวโน้มมีสาเหตุจากภาวะ IEIs มากกว่าเด็กผู้หญิง หรือมีประวัติคนในครอบครัวเป็น SLE
- ภาวะ non-malignant lymphoproliferation โดยที่ผู้ป่วยมีภาวะ cytopenia ร่วมด้วย หรือมีประวัติคนในครอบครัวมีอาการคล้ายกัน
- ภาวะ sarcoidosis-like กล่าวคือ มี granuloma ตามอวัยวะต่าง ๆ นอกเหนือจากปอด รวมทั้งไม่มีอาการแสดงอื่นของโรค sarcoidosis
- Early-onset inflammatory bowel diseases โดยที่อาการเกิดก่อนอายุ 5 ปี
- Early-onset vasculitis (polyarteritis nodosa (PAN)-like)

6. อาการแสดงทางโรคภูมิแพ้ ที่ควรสงสัยภาวะ IEIs ได้แก่

- ผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (eczema) ที่เริ่มแสดงอาการก่อนอายุ 2 เดือน ผื่นรุนแรงและลุกลามทั่วตัว ผู้ป่วยอาจมีอาการแสดงอื่น ๆ ร่วมด้วย ได้แก่ ฟันน้ำนมหลุดช้า (delayed primary teeth shedding) หน้าตาผิดปกติ กล่าวคือ ผิวหน้าหยาบกร้าน (coarse face) จมูกกว้าง มีกระดูกสันหลังคด (scoliosis) ซึ่งพบในกลุ่มโรค hyper IgE syndrome ที่ถ่ายทอดทางยีนเด่น (autosomal dominant hyper IgE syndrome) หากพบ eczema ร่วมกับภาวะ enteropathy อาจทำให้สงสัยภาวะ immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked (IPEX) syndrome เป็นต้น
- ภาวะตัวแดง (erythroderma) ที่เกิดขึ้นตั้งแต่ช่วงทารก อาจพบใน Omenn syndrome ซึ่งเป็นโรคที่มีความภูมิคุ้มกันผิดปกติด้าน T และ B ลิมโฟไซต์, อาจพบร่วมกับการมี bamboo hair ในโรค Netherton syndrome, ในผู้ป่วยบางคนที่มีภาวะ 22q11 deletion syndrome ส่วนหนึ่งอาจพบว่า erythroderma ได้

7. อาการแสดงทางโรคมะเร็ง (malignancy) ที่ควรสงสัยภาวะ IEIs ได้แก่ ผู้ป่วยมีมะเร็งหลายชนิด

ในคนเดียว และ/หรือมีประวัติคนในครอบครัวมีอาการแสดงของภาวะ immune dysregulation หรือมีการติดเชื้อที่ผิดปกติตามที่กล่าวข้างต้น

การวินิจฉัยแยกโรคของภาวะอื่นที่มีอาการแสดงคล้ายคลึงกับ IEIs

อาการแสดงที่กล่าวไปข้างต้นทำให้แพทย์ควรนึกถึงภาวะ IEIs อย่างไรก็ตาม ภาวะอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน หรือความผิดปกติในอวัยวะอื่น ๆ อาจมีอาการแสดงคล้ายคลึงกับ IEIs ได้ ตัวอย่างเช่น

1. ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดทุติยภูมิ (secondary immunodeficiency) หมายถึง การที่ภูมิคุ้มกันของร่างกายต่ำลงเนื่องจากปัจจัยภายนอก ได้แก่

- ภาวะขาดสารอาหาร (protein calorie malnutrition) ภาวะขาดวิตามินและแร่ธาตุ (vitamin A, zinc)
- Infectious diseases (HIV, Epstein Barr virus, cytomegalovirus)
- Immunosuppressive therapies and radiation
- Malignancies and other infiltrative diseases (leukemia, lymphomas, metastatic cancer)
- Protein-losing disorders มีการสูญเสีย immunoglobulin ทางไตหรือทางเดินอาหาร ตัวอย่างเช่น nephrotic syndrome, protein-losing enteropathy, intestinal lymphangiectasia

2. ภาวะอื่นที่ไม่ใช่ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (non-immunological causes)

2.1 เด็กปกติซึ่งอาจมีปัจจัยเสี่ยงบางอย่างร่วมด้วย ในวัยทารกและ early childhood ระบบภูมิคุ้มกันบางระบบพัฒนาไม่เต็มที่ ตัวอย่างเช่น ระดับ IgG2 antibody ซึ่งเป็นแอนติบอดีหลักในการตอบสนองต่อ polysaccharide encapsulated organisms เช่น pneumococcus จะพัฒนาเต็มที่ในช่วงอายุ 2-5 ปี ระดับ IgA level ซึ่งเป็นภูมิต้านทานต่อการติดเชื้อบริเวณเยื่อหุ้มจะพัฒนาเต็มที่หลังอายุ 10 ปี ดังนั้นเด็กเล็กจึงอาจติดเชื้อได้ง่ายกว่าเด็กโตหรือผู้ใหญ่ เด็กปกติในช่วงอายุ 0-5 ปีแรก อาจติดเชื้อทางเดินหายใจได้ 6-8 ครั้งต่อปี โดยเฉพาะในช่วงฤดูฝนหรือฤดูหนาว เด็กที่ไป **day care** หรือ**มีพี่อยู่ในช่วงวัยเรียน (school age)** หรือ**มีประวัติสัมผัสควั่นบุรี** ความถี่ในการติดเชื้ออาจเพิ่มขึ้นจนถึง 10-12 ครั้งต่อปี

2.2 ภาวะภูมิแพ้ทางเดินหายใจ ภาวะภูมิแพ้ทำให้เกิด chronic inflammation ของทางเดินหายใจ ทำให้เชื้อโรคสามารถเข้าสู่ร่างกายได้ง่ายขึ้น ผู้ป่วยมักมีการติดเชื้อเพิ่มขึ้นในช่วงเปลี่ยนฤดูกาล เช่น ช่วงฤดูฝนหรือฤดูหนาว หรือมีประวัติครอบครัวหรือประวัติในอดีตเป็นภูมิแพ้

2.3 ความผิดปกติของโครงสร้างหรือการทำงานของอวัยวะในร่างกาย (anatomical and functional abnormalities) ตัวอย่างเช่น

- **ความผิดปกติของโครงสร้างและการทำงานของหลอดลมและปอด** เป็นสาเหตุของปอดติดเชื้อซ้ำ ๆ ได้ ตัวอย่างเช่น tracheoesophageal fistula, tracheobronchial foreign bodies, cystic fibrosis, immotile cilia disease เป็นต้น

- **Congenital heart disease** ในกลุ่มที่มีเลือดไปที่ปอดมากขึ้น เป็นอีกสาเหตุหนึ่งของปอดติดเชื้อซ้ำ ๆ ได้
- **ภาวะกรดไหลย้อน** (gastro-esophageal reflux disorder)

แนวทางการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการด้านภูมิคุ้มกันและแนวทางการรักษาโรค IEIs ที่พบได้บ่อย

จากประวัติและตรวจร่างกายของผู้ป่วย มักจะทำให้เราได้แนวทางในการส่งตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการด้านภูมิคุ้มกัน ในบางกลุ่มโรค ผู้ป่วยอาจได้การวินิจฉัยเบื้องต้นและแพทย์สามารถตัดสินใจให้การรักษาแบบฉุกเฉินและกึ่งฉุกเฉินที่จำเป็น โดยไม่ต้องรอผลตรวจวินิจฉัยการกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรมซึ่งอาจใช้เวลานาน ตารางที่ 2 แสดงคำแนะนำในการส่งตรวจการทดสอบทางห้องปฏิบัติการทางภูมิคุ้มกันของแต่ละกลุ่มโรคย่อย IEIs และตารางที่ 3 แสดงคำแนะนำในการส่งตรวจการทดสอบทางห้องปฏิบัติการทางภูมิคุ้มกันของแต่ละกลุ่มโรคย่อย IEIs

ตารางที่ 2 แนวทางการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการทางภูมิคุ้มกัน

กลุ่มโรค	การตรวจเบื้องต้น	การตรวจที่ซับซ้อนขึ้น
Predominantly antibody deficiencies	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serum immunoglobulin levels: IgG, IgM, IgA and IgE levels compared to age-matched controls 2. Serum IgG subclasses (restricted utility) 3. Natural antibodies (e.g. isohemagglutinins) 4. Specific antibody responses to protein antigen (e.g. tetanus, diphtheria) or polysaccharide antigen (23-serotype pneumococcal, salmonella polysaccharide) 5. Lymphocyte enumeration for B lymphocyte numbers 	<ol style="list-style-type: none"> 1. B-cell phenotyping for naïve and memory B cell enumeration 2. Immunoblot or flow cytometric analysis for protein expression according to the related gene defects e.g. BTK expression in monocytes (XLA), CD40L/ CD40 expression (CD40L and CD40 deficiency)

ตารางที่ 2 แนวทางการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการทางภูมิคุ้มกัน (ต่อ)

กลุ่มโรค	การตรวจเบื้องต้น	การตรวจที่ซับซ้อนขึ้น
Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity	<ol style="list-style-type: none"> 1.CBC with differential counts for absolute lymphocyte counts 2.Chest x-ray to identify any structural abnormalities such as an absent thymus gland 3.Lymphocyte enumeration including T-cell, B-cell, and NK cell numbers 	<ol style="list-style-type: none"> 1 Extended T-cell phenotyping for evaluation of naïve and memory T cell numbers 2.Mitogen and antigen-specific lymphocyte proliferation test 3.Evaluation for possibly maternal T-cell engraftment 4.In vitro cytokine production 5.Enzyme assays to measure adenosine deaminase 6.T cell receptor excision circles (TRECs) assay 7.VβTCR repertoire immunophenotyping 8.Th17 enumeration 9. Radiosensitivity testing
Immunodeficiencies affecting NK and NKT lymphocytes	NK/NKT cell immunophenotyping (CD3, CD16, CD56)	<ol style="list-style-type: none"> 1.NK cytotoxicity assays measuring markers of cell death such as release of radio-labeled chromium or flow cytometric analysis of markers of apoptosis (e.g. annexin V, 7-ADD) 2.Expanded NK/NKT cell immunophenotyping (e.g. KIRs, NKG2D) <ol style="list-style-type: none"> 1. Degranulation assay quantifying cell surface CD107a expression, the presence of the intracellular cytotoxic proteins (e.g. perforin/ granzyme) 2. NK ADCC activity assay 3. NK cytokine production (TNF-alpha and IFN-gamma using ELISA or ELISPOT assay)

ตารางที่ 2 แนวทางการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการทางภูมิคุ้มกัน (ต่อ)

กลุ่มโรค	การตรวจเบื้องต้น	การตรวจที่ซับซ้อนขึ้น
Congenital defects of phagocytes	1.CBC with differential counts for absolute neutrophil counts 2.Serial CBC for cyclic neutropenia 3.Flow cytometric-based dihydrorhodamine-123 (DHR) assay for testing NADPH+ oxidative activity or nitro blue tetrazolium (NBT) assay	1.Phagocyte cell immunophenotyping (e.g. CD14, CD18, CD11a,b,c, CD15, gp91phox) 2.Chemotaxis assay 3.Bactericidal activity
Complement deficiencies	C3, C4, CH50, AH50	Individual complement components evaluation including properdin, Factor B and D, H-I
Defects in intrinsic and innate immunity	None	1.Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases (MSMD) panel (e.g. flow cytometry for surface protein expression of IL12R, IFNgammaR1, and IFNgammaR2) 2.Toll-like receptor assay
Combined immunodeficiencies with syndromic features	1.Chromosomal microarray 2.Karyotype 3.CBC with differential counts 4.Lymphocyte enumeration including T-cell, B-cell, and NK cell numbers	None
Diseases of immune dysregulation and Autoinflammatory diseases	1.CBC with differential counts 2.Lymphocyte enumeration including T-cell, B-cell, and NK cell numbers 3.Enumeration for double negative T-cells 4.B-cell phenotyping	Regulatory T cells and Th17 enumeration

(เรียบเรียงโดย ผศ. พญ.นริศรา สุรทนต์ รวบรวมข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงที่ 6, 7, 8)

ตารางที่ 3 แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติแต่กำเนิดที่พบบ่อย

กลุ่มโรค	การให้ภูมิคุ้มกันทางน้ำเลือด (immunoglobulin supplement)	การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell transplantation)	การรักษาอื่น ๆ
Predominantly antibody deficiencies	ใช่	ไม่ใช่	<ul style="list-style-type: none"> - ควรหลีกเลี่ยงการให้วัคซีนมีชีวิตแบบอ่อนกำลังทั้งในผู้ป่วยและครอบครัว ยกเว้น ในกรณีที่เป็น selective IgA deficiency, IgG subclass deficiency, THI อาจให้ได้ - ให้ยาปฏิชีวนะให้ครอบคลุมการติดเชื้อ - อาจให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ (anti-microbial prophylaxis) ในบางกรณี - ให้ conjugated pneumococcal vaccine ในผู้ป่วยที่มี specific antibody deficiency
Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity	ใช่	ใช่	<ul style="list-style-type: none"> - หลีกเลี่ยงการให้วัคซีนมีชีวิตแบบอ่อนกำลังทั้งในผู้ป่วยและครอบครัว - ให้ยาปฏิชีวนะให้ครอบคลุมการติดเชื้อ - อาจให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ (anti-microbial prophylaxis ทั้ง antibacterial agent, anti-fungal agent, anti-viral agent) ในบางกรณี โดยเฉพาะ SCID - หากจำเป็นต้องให้เลือดหรือส่วนประกอบของเลือด ควรให้เป็น nonirradiated, CMV-negative blood products
Phagocytic defects	ไม่ใช่	ใช่ (CGD และ LAD)	<ul style="list-style-type: none"> - หลีกเลี่ยงการให้วัคซีนไวรัสมีชีวิตแบบอ่อนกำลัง ได้แก่ MMR vaccine ทั้งในผู้ป่วยและครอบครัว - ให้ยาปฏิชีวนะให้ครอบคลุมการติดเชื้อ - อาจให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ (anti-microbial prophylaxis) ในบางกรณี - Fucose supplementation ใน LAD type II - Granulocyte transfusions: CGD
Complement deficiencies	No	No	<ul style="list-style-type: none"> - ให้ยาปฏิชีวนะให้ครอบคลุมการติดเชื้อ - พิจารณาให้ pneumococcal vaccine: C3, C4 deficiency

CGD, chronic granulomatous disease; CMV, cytomegalovirus; LAD, leukocyte adhesion deficiency; MMR, measles, mumps and rubella; SCID, severe combined immunodeficiency; THI, transient hypogammaglobulinemia of infancy (เรียบเรียงโดย ผศ. พญ.นริศรา สุรทนต์นนท์ รวบรวมข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงที่ 9)

เอกสารอ้างอิง

1. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. *J Clin Immunol* 2022; 42: 1508-20.
2. Goudouris ES, Felix MMR, Kuschnir FC, Solé D. Malignancies in the inborn errors of immunity. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2024; 70(Suppl 1): e2024S104.
3. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MR, Fischer A, et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(5):1332-41. e5.
4. Mauracher AA, Gujer E, Bachmann LM, Güsewell S, Schmid JP. Patterns of immune dysregulation in primary immunodeficiencies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148: 1332-41.e5.
5. Smith KL, Dai D, Modi BP, Sara R, Garabedian E, Marsh RA, et al. Inborn errors of immunity associated with type 2 inflammation in the USIDNET registry. *Front Immunol* 2022; 13: 831279.
6. Paris K, Sorensen RU. Assessment and clinical interpretation of polysaccharide antibody responses. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2007; 99(5): 462-4.
7. Jirapongsananuruk O, Malech HL, Kuhns DB, Niemela JE, Brown MR, Anderson-Cohen M, et al. Diagnostic paradigm for evaluation of male patients with chronic granulomatous disease, based on the dihydrorhodamine 123 assay. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 374-9.
8. Oliveira JB, Notarangelo LD, Fleisher TA. Applications of flow cytometry for the study of primary immune deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 499-509.
9. Perez E. Future of therapy for inborn errors of immunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022; 63: 75-89.

