

4

Pneumonia in Immunocompromised Children: Role of Viral and Bacterial Pathogens

จามรี ธีรกุลพิศาล

Viral pneumonia

Cytomegalovirus (CMV) pneumonia

CMV เป็น herpesvirus ชนิดหนึ่งซึ่งมักจะ infect เด็กแรกเกิด หรือเด็กโตที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง การติดเชื้อนี้ทารกมักได้รับเชื้อระหว่างการคลอด ได้รับเชื้อจากน้ำนมมารดา หรือเชื้อในน้ำลาย นอกจากนี้ อาจได้รับเชื้อจากการได้รับเลือด (เชื้ออยู่ใน infected white cells) ผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อนี้อาจจะไม่แสดงอาการ (asymptomatic) แต่เมื่ออยู่ในสภาวะภูมิคุ้มกันลดลง จะแสดงอาการเกิดขึ้นได้ (reactivation) โดยปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดอาการ ได้แก่ AIDS, congenital immunodeficiencies, การเปลี่ยนถ่ายอวัยวะโดยเฉพาะไต และไขกระดูก

อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ CMV pneumonia จะมีอาการไข้ และหอบ เช่นเดียวกับปอดอักเสบจากเชื้ออื่นๆ แต่จะพบความผิดปกติของอวัยวะอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ตับม้ามโต retinitis ภาพรังสีทรวงอกจะพบลักษณะ diffuse reticulonodular infiltration ส่วน alveolar pattern จะพบน้อยกว่า¹ ผู้ป่วย immunocompromise หากมีอาการแสดงของ CMV pneumonia จะมีอัตราการตายค่อนข้างสูงถึงร้อยละ 85-90²

การวินิจฉัย

เนื่องจาก CMV สามารถตรวจพบได้ในเสมหะ, pharynx, เลือด ปัสสาวะ รวมทั้งตรวจหา CMV antibody ได้ในผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการ การตรวจ PCR for CMV ให้ประโยชน์ในกรณีที่พบผลลบ เนื่องจากมี negative predictive value ค่อนข้างสูง แต่มีค่า positive predictive value เพียงร้อยละ 6¹¹ ทำให้การวินิจฉัย CMV infection ทำได้ค่อนข้างยาก การให้ definite diagnosis คือ การตรวจพบ CMV inclusion ใน lung tissue จากการทำ lung biopsy³

การรักษา

ยังไม่มียาด้านไวรัสจำเพาะ ต่อการติดเชื้อ CMV แต่พบว่าการให้ ganciclovir ได้ผลในผู้ป่วย CMV retinitis ส่วนปอดอักเสบยังไม่มียาที่ชัดเจน มีรายงานการศึกษาพบว่า การให้ CMV-IVIG (intravenous immunoglobulin) ร่วมกับ ganciclovir รักษา CMV pneumonia ในผู้ป่วยที่ทำ bone marrow transplantation ได้ผลดี^{1,4}

Varicella-zoster virus pneumonia

Varicella-zoster virus เป็น DNA virus ในกลุ่ม herpesvirus การติดเชื้อมาจาก airborne droplets

ผ่านทางเดินหายใจ หรือ conjunctiva เชื้อจะลุกลามเข้า กระแสเลือดและแพร่กระจายไปยังอวัยวะภายใน และแสดงออกที่ผิวหนังเป็นตุ่มน้ำ ในผู้ป่วยปกติ โรคนี้จะมีอาการไม่รุนแรง แต่ในผู้ป่วย immunocompromise จะเกิด dissemination ได้สูง และในจำนวนนี้เกิดปอดอักเสบได้ร้อยละ 85 โดยอัตราการตายก็สูงมากเช่นเดียวกัน¹

อาการทางคลินิก

อาการจะมีลักษณะเช่นเดียวกับการติดเชื้ออื่นๆ คือไข้สูง ไอ หอบ ผู้ป่วยที่มีตุ่มน้ำบนผิวหนังจำนวนมาก หรือมีไข้สูงลอย หรือมีอาการปวดท้อง ปวดหลังร่วมด้วย จะมีความเสี่ยงในการเกิด dissemination และปอดอักเสบสูงกว่า และผู้ป่วยเหล่านี้มักจะมีการติดเชื้อ *S.aureus*แทรกซ้อนได้บ่อย³

การวินิจฉัย

ภาพรังสีทรวงอก จะพบลักษณะ bilateral diffuse infiltration ซึ่งหากพบร่วมกับมี vesicle ที่ผิวหนัง ก็จะช่วยในการวินิจฉัย

การรักษา

Acyclovir เป็น drug of choice ซึ่งควรจะให้การรักษาโดยเร็วที่สุด หากให้ยาตั้งแต่ยังไม่มีการ lung involvement จะป้องกันการเกิดภาวะปอดอักเสบได้ดี ในกรณีเกิดปอดอักเสบแล้ว การรักษาโดยการให้ยา acyclovir ขนาดของยา 30 มก./กก./วัน แบ่ง IV infusion ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 7-10 วัน หรืออย่างน้อย 2 วันหลังจากไม่มีผื่นใหม่เกิดขึ้น⁵⁻⁶

ในผู้ป่วย immunocompromise หากได้รับประวัติ การติดเชื้อ varicella-zoster ควรให้ varicella-zoster immunoglobulin ภายใน 3 วันหลังการสัมผัสเชื้อเพื่อ ป้องกันหรือลดความรุนแรงของการเกิดโรค⁷

Respiratory syncytial virus (RSV) pneumonia

RSV เป็นสาเหตุของ nonfatal infection ในเด็กเล็ก แต่ใน immunocompromised host อาจทำให้เกิดการติดเชื้อรุนแรงได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ

T lymphocyte ทำให้เกิดปอดอักเสบรุนแรง หรือ giant cell pneumonia โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี graft-versus-host reaction และจะมี virus shedding อยู่เป็นเวลานาน³

อาการทางคลินิก

อาการจะเหมือนกับปอดอักเสบจากเชื้ออื่นๆ ที่เกิดจากไวรัส คือ ไข้ ไอ หอบ ตรวจพบ wheezing ได้

การวินิจฉัย

RSV isolation จาก nasal wash ต้องใช้เวลานานในการเพาะเชื้อ การทำ immunofluorescent antibody technique เพื่อตรวจหา viral antigen หรือ ELISA และ RIA ก็จะช่วยการวินิจฉัยได้รวดเร็วขึ้น ในปัจจุบัน การใช้ RT-PCR จะช่วยในการวินิจฉัยในรวดเร็ว ภายใน 24 ชั่วโมง แต่ยังไม่สามารถทำได้โดยทั่วไป

การรักษา

Ribavirin เป็นการรักษาจำเพาะ แต่ต้องบริหาร โดยวิธีการสูดพ่น ซึ่งพบมี teratogenic effect ในสตรี ตั้งครรภ์ได้ และยานี้ยังไม่ใช้ในประเทศไทย

การป้องกัน

การให้ RSV-IVIG or Palivizumab เพื่อป้องกันการเกิดโรคในผู้ป่วย immunocompromised ยังไม่มีการแนะนำชัดเจน แต่ในบางแห่งอาจมีการแนะนำให้ใช้ ในช่วงเวลาที่มีการระบาดของ RSV⁸

Adenovirus pneumonia

Adenovirus เป็น DNA virus ซึ่งพบเป็น community-acquired lower respiratory tract infection ในคนปกติ แต่ใน immunocompromised host มักจะเกิดเป็น nosocomial infection โดยได้รับเชื้อมาจาก บุคลากร และทำให้เกิดการติดเชื้อรุนแรงที่มีอัตราการตายสูง¹

อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยจะมีอาการเช่นเดียวกับปอดอักเสบจากสาเหตุอื่น คือ ไข้ ไอ หอบ โดยเกิดเป็น progressive necrotizing bronchitis หรือ bronchiolitis obliteran

ภาพรังสีทรวงอก จะพบลักษณะ diffuse infiltration

การวินิจฉัย

การให้การวินิจฉัยที่แน่นอน คือ การพบ adenoviral inclusion จากการทำ lung biopsy หรือตรวจพบเชื้อจาก viral culture ซึ่งไม่สามารถทำได้โดยทั่วไป การตรวจหา titer ก็ใช้เวลานาน ดังนั้นส่วนใหญ่ให้คิดถึงเชื้อนี้ในกรณีที่ผู้ป่วยมี progressive pneumonia ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่เหมาะสมร่วมกับมีอาการความผิดปกติของไตและตับร่วมด้วย และเกิดโรคขึ้นในช่วงที่มีการระบาดของเชื้อนี้ในชุมชนนั้นๆ¹

การรักษา

ยังไม่มียาด้านไวรัสจำเพาะ การรักษาจึงเป็นการรักษาตามอาการ และรักษาแบบประคับประคอง ที่สำคัญคือการป้องกันการติดเชื้อจากบุคลากรของสถานพยาบาลหรือบุคคลใกล้ชิด

Bacterial pneumonia

Bacterial pneumonia เป็นการอักเสบของปอดที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย โดยทั่วไปมักจะบอกเชื้อที่เป็นสาเหตุที่แท้จริงได้ยาก การวินิจฉัยเชื้อที่เป็นสาเหตุมักอาศัยอุบัติการณ์การติดเชื้อในแต่ละกลุ่มอายุหรือสถานะของผู้ป่วยเป็นสำคัญ เช่น ในผู้ป่วยเด็กทั่วไปเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุสำคัญในทุกกลุ่มอายุ คือ *S. pneumoniae* ยกเว้นในเด็กแรกเกิด; เด็กแรกเกิดจะพบเชื้อ *group B Streptococcus* และ gram-negative enteric bacilli บางชนิด; ในเด็กวัยก่อนเรียนจะพบเชื้อ *H. influenzae* เป็นสาเหตุสำคัญ; เชื้อ *group A Streptococcus* จะเป็นสาเหตุของปอดอักเสบในเด็กที่มีการติดเชื้อไวรัสบางชนิดอยู่ก่อน เช่น measles, influenza หรือ chickenpox

ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือเป็นโรคมะเร็ง เชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของปอดอักเสบ ก็จะมีพบเชื้อที่เป็นสาเหตุได้เช่นเดียวกับเด็กทั่วไป แต่อาจจะพบสาเหตุจากเชื้อแบคทีเรียบางชนิดเพิ่มขึ้นตามสถานะของระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติไป ตามตารางที่ 1

อาการทางคลินิก

อาการของปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย จะมีลักษณะเช่นเดียวกับปอดอักเสบทั่วไปซึ่งมักไม่มีลักษณะเฉพาะ การวินิจฉัยแยกเชื้อที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ มักจะเป็นการแยกเชื้อเป็นกลุ่ม เช่น แบคทีเรีย ไวรัส เชื้อรา โปรโตซัว (PCP) หรือ mycobacterium เพื่อการให้การรักษามากกว่า ซึ่งอาจมีแนวทาง ดังนี้

Early localized pulmonary infiltration

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของปอดเฉพาะที่ตั้งแต่เริ่มต้น มักจะเป็นสาเหตุจากแบคทีเรีย เช่น gram negative bacilli: *Klebsiella* species, *Pseudomonas* species หรือ *Enterobacteriaceae* อื่น ซึ่งในกลุ่มนี้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี febrile neutropenia อาจจะไม่จำเป็นต้องใช้ invasive technique ในการตรวจหาเชื้อที่แน่นอน มักแนะนำให้เริ่มการรักษาด้วย broad spectrum antibiotics ที่ครอบคลุมเชื้อทั้ง gram positive และ gram negative แล้วสังเกตอาการ 2-3 วัน หากผู้ป่วยดีขึ้นก็ให้การรักษาต่อจนครบ 2-3 สัปดาห์ หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือทรุดลงภายใน 72 ชั่วโมง จึงควรพิจารณา investigation เพิ่มเติม เช่น broncho-alveolar lavage⁹

Refractory localized pulmonary infiltration

ผู้ป่วยที่มี persistence pulmonary infiltration เกินกว่า 72 ชั่วโมงหลังได้รับการรักษาแล้ว อาจมีสาเหตุจากเชื้ออื่น เช่น *L. pneumophila*, *P. carinii*, *Mycoplasma pneumoniae*, fungus หรือ gram negative bacilli ที่ resistance สูง ก็ควรพิจารณา investigation เช่น การทำ BAL หากไม่สามารถทำได้ ก็พิจารณาปรับเปลี่ยนยาต้านจุลชีพ เช่น Co-trimoxazole ร่วมกับ erythromycin และ extended spectrum ครอบคลุม gram negative bacilli⁹

Nodular, Cavitory and lung abscess lesion

ผู้ป่วยที่พบ infiltration เป็นชนิด nodule มักพบในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคมะเร็ง เชื้อที่เป็นสาเหตุมักเป็น fungus และ *Nocardia* แต่หากพบเป็น cavity หรือ abscess ให้คิดถึงเชื้อ *Aspergillus* species ในผู้ป่วย AIDS เชื้อ PCP และ *Mycobacteria* ก็ทำให้เกิด cavi-

ตารางที่ 1 Typical Pulmonary pathogens associated with immune disorder¹⁰

Immune disorder	Bacteria	Typical pulmonary pathogen		
		Fungus	Virus	Protozoa/others
Neutropenia				
Chronic	<i>H. influenzae</i> ,			
Neutrophil function disorder	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Klebsiella</i>			
Acute	Gram-negative organisms, Including	<i>Candida</i> sp.,		
Prolonged, hospitalized patients	<i>Pseudomonas</i>	<i>Aspergillus</i> sp., <i>Mucor</i> , <i>Fusaria</i>		
Agamma/hypogammaglobulinemia	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> <i>Pseudomonas</i>	<i>Aspergillus</i> sp. PCP		
Congenital T cell disorders	<i>Ligionella</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Listeria</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Salmonella</i>	<i>Candida</i> sp. <i>Cryptococcus</i> , PCP	CMV, VZV, HSV, EBV, adenovirus	Toxoplasmosis
AIDS	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. avium-intracellulare</i>	<i>Cryptococcus</i> , PCP	CMV	Toxoplasmosis
Complement deficiencies	Virulent encapsulated (e.g. <i>S.pneumoniae</i>)			
Immunosuppressive therapy (e.g., renal, liver, lung transplant)	<i>S. aureus</i> , <i>Listeria</i> , <i>M. tuberculosis</i>	<i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Histoplasmosis</i> , <i>Cryptococcus</i> , PCP	CMV, VZV, HSV	Toxoplasmosis
Bone marrow transplant				
Early	<i>Pseudomonas</i> , gram-negative	<i>Candida</i> sp.,	HSV	
Late	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoiae</i>	<i>Aspergillus</i> , PCP	CMV, EBV, VZV	Toxoplasmosis

CMV = cytomegalovirus, VZV = varicella zoster, HSV = herpes simplex virus, EBV = Epstein-Barr virus

tary lesion¹⁰

Late-onset localized pulmonary infiltration

ผู้ป่วยที่พบมี pulmonary infiltration ในระยะที่มี persistent neutropenia หรือในระยะ recovery ของภาวะ neutropenia อาจเกิดจาก unrecognized หรือ radiographically inapparent pulmonary infiltration

ที่มีอยู่เดิม ให้สังเกตอาการผู้ป่วยเป็นหลัก หากอาการผู้ป่วยอยู่ในเกณฑ์ดีให้สังเกตอาการต่ออย่างใกล้ชิด โดยยังไม่ต้องเปลี่ยนแปลงการรักษา แต่หาก pulmonary infiltration นั้นพบมากขึ้นร่วมกับการให้การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ และอาการผู้ป่วยยังไม่ดีขึ้น อาจจะมีสาเหตุมาจาก invasive mycoses หรือ แบคทีเรียที่ดื้อยาไวรัส หรือโปรโตซัว ในกรณีนี้ ควรพิจารณา investigation เพิ่ม

เติม เช่น CT scan of the chest หรือ bronchoscopy with BAL หากผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่ไม่สามารถทำการตรวจเพิ่มเติมได้หรือมีข้อห้ามก็ควรพิจารณาเพิ่มยารักษาเชื้อรา เช่น Amphotericin B ร่วมไปด้วย

Diffuse pulmonary infiltration

เชื้อที่เป็นสาเหตุของ diffuse pulmonary infiltration ขึ้นกับสภาวะของผู้ป่วย เช่น

- ผู้ป่วยที่มีภาวะ neutropenia เชื้อที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ได้แก่ *P. carinii*, CMV, *L. pneumophila* หรือ *M. pneumoniae* ส่วนน้อยเกิดจาก mycobacteria, varicella-zoster, influenza A, RSV และ *Candida* species
- ผู้ป่วยที่ได้รับ corticosteroids เชื้อที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ ได้แก่ tuberculosis, histoplasmosis หรือ cryptococcosis

- ผู้ป่วย HIV, bone marrow or solid organ transplant, severe combined immunodeficiency ที่ไม่มีภาวะ neutropenia เชื้อส่วนใหญ่ได้แก่ *P. carinii*, CMV, mycobacteria ผู้ป่วยที่มี adequate neutrophil มักจะพบเชื้อราเป็นสาเหตุน้อย

อย่างไรก็ตาม การเกิด diffuse pulmonary infiltration ในผู้ป่วยเหล่านี้ อาจมีสาเหตุมาจาก noninfectious cause ได้ เช่น radiation pneumonitis, chemotherapy, หรือ lymphoid interstitial pneumonitis ดังนั้น หากเป็นไปได้ ควรทำการตรวจเพิ่มเติม เพื่อให้การวินิจฉัยที่แน่นอน แต่หากไม่สามารถทำได้ ก็ควรให้ empirical antibiotics ขึ้นกับลักษณะของ infiltration ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Stokes DC. Respiratory infections in immunocompromised hosts. In: Taussig LM, Landau LI, Le Souef PN, Morgan WJ, Martinez FDSly PD, eds. Pediatric respiratory medicine. St Louis: Mosby, 1998:664-81.
2. Meyers JD, Flournoy H, Wade JC, et al. Biology of interstitial pneumonia after marrow transplantation. In: Gale RP, ed. Recent advances in bone marrow transplantation. New York: Alan R. Liss, 1983:405-23.
3. Hughes WT. Pneumonia in the immunosuppressed host. In: Hilman BC, ed. Pediatric respiratory disease: diagnosis and treatment. Philadelphia: W.B.Saunders, 1993:296-304.
4. Pass RF, BuraphachewpW. Cytomegalovirus. In: Chernick V, Boat TF, Kendig EL, Jr, eds. Kendig's disorder of the respiratory tract in children. Philadelphia: W.B.Saunders, 1998:970-1.
5. Balfour HH Jr. Intravenous acyclovir therapy for varicella in immunosuppressed children. J Pediatr 1984;104:134-6.
6. Balfour HH Jr, Brown B, Laskin OL, et al. Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. N Engl J Med 1983;308:1448-53.
7. Enter for Disease Control: Varicella-zoster immunoglobulin for the prevention of chicken pox. Ann Intern Med 1984;100:859-65.
8. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed, 2000.
9. Mustafa MM. Infections in the immunocompromised host. In: Elzouki AY, Harfi HA, Nazer HM., eds. Textbook of Clinical Pediatrics. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001:351-61.
10. Stokes DC. Diagnostic approach to pulmonary infections in the immunocompromised pediatric host. In: Chernick V, Boat TF, Kendig EL, Jr, eds. Kendig's disorder of the respiratory tract in children. Philadelphia: W.B.Saunders, 1998:415-30.