

ฉบับแปลไทย (Thai Translations)

Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens

[https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(22\)00166-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(22)00166-2/fulltext)

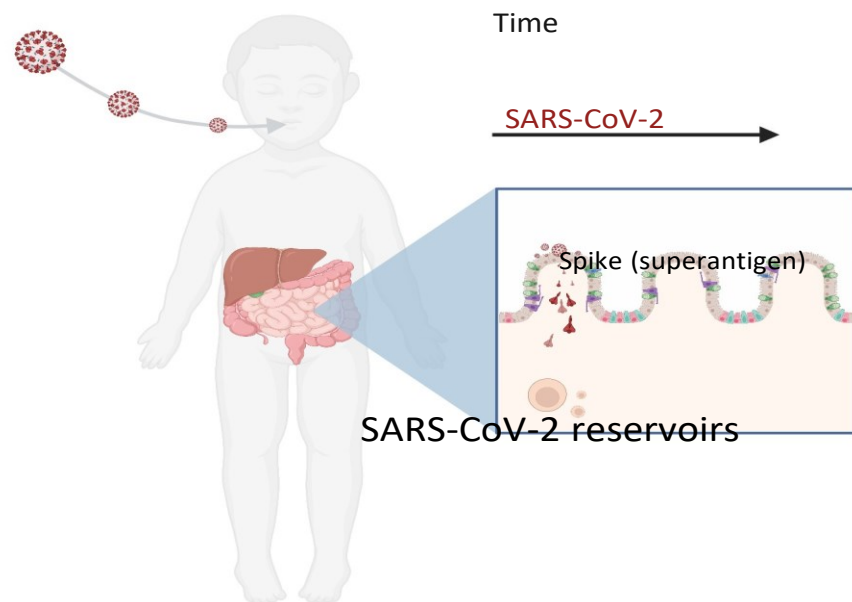
## ไวรัสตับอักเสบชนิดเฉียบพลันที่มีอาการรุนแรงในเด็ก: ศึกษาซูเปอร์แอนติเจนเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2

เมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีรายงานเกี่ยวกับเด็ก ๆ ที่ป่วยด้วยโรคไวรัสตับอักเสบชนิดเฉียบพลันที่มีอาการรุนแรงในสหราชอาณาจักร ยุโรป สหรัฐอเมริกา อิสราเอล และญี่ปุ่น ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการของระบบทางเดินอาหาร และต่อจากนั้นก็พัฒนาเป็นภาวะตัวเหลือง (jaundice) และในบางรายก็พัฒนาเป็นภาวะตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure) จนถึงขณะนี้ยังไม่พบการรับสัมผัสจากสิ่งแวดล้อมที่มีร่วมกัน และเชื้อก่อโรค (infectious agent) ก็ยังคงเป็นสาเหตุที่มีความเป็นไปได้มากที่สุด ไม่มีการพบเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิด A ชนิด B ชนิด C ชนิด D และชนิด E ในผู้ป่วยเหล่านี้ แต่ 72% ของเด็ก ๆ ที่ป่วยด้วยโรคไวรัสตับอักเสบชนิดเฉียบพลันที่มีอาการรุนแรงในสหราชอาณาจักร ที่ได้รับการตรวจหาเชื้ออะดีโนไวรัสมีการตรวจพบเชื้อชนิดนี้ และจากผู้ป่วยประเภทย่อย ๆ (subtyped) จำนวน 18 รายในสหราชอาณาจักร ทั้งหมดได้รับการระบุว่าเป็นเชื้ออะดีโนไวรัสชนิด 41 F (adenovirus 41F) นี่ไม่ใช่ประเภทย่อย ๆ ที่พิเศษไม่ธรรมดา (uncommon subtype) และมันมีผลกระทบอย่างโดดเด่นต่อเด็กเล็ก ๆ และผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันอ่อนแอ (immunocompromised) อย่างไรก็ตามเท่าที่เรารู้ยังไม่เคยมีรายงานมาก่อนหน้านี้ว่าเชื้ออะดีโนไวรัสชนิด 41 F เป็นสาเหตุของโรคไวรัสตับอักเสบชนิดเฉียบพลันที่มีอาการรุนแรง

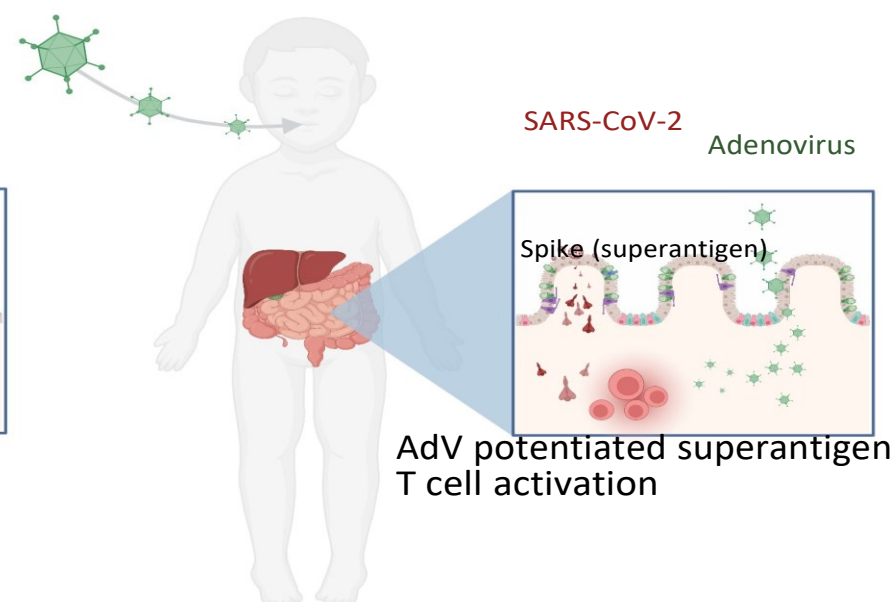
เชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ได้รับการระบุขึ้น 18% ของจำนวนผู้ป่วยที่รายงานในสหราชอาณาจักร และในผู้ป่วย 11 ราย (11%) ในจำนวน 97 รายในประเทศอังกฤษที่มีข้อมูลการตรวจหาเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นบวกในขณะที่รับเข้าเป็นผู้ป่วยใน และอีก 3 รายมีผลการตรวจเป็นบวกภายใน 8 สัปดาห์ก่อนหน้าการรับเข้าเป็นผู้ป่วยใน การตรวจทางเซรัมวิทยาซึ่งดำเนินการอย่างต่อเนื่องมีแนวโน้มในการที่จะให้ผลว่ามีเด็ก ๆ จำนวนมากขึ้นที่ป่วยด้วยโรคไวรัสตับอักเสบชนิดเฉียบพลันและมีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในขณะนี้หรือก่อนหน้านี้ มีรายงานว่าผู้ป่วยจำนวน 11 รายจาก 12 รายในอิสราเอลป่วยด้วยโรคโควิด-19 เมื่อไม่กี่เดือนมานี้ และผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบส่วนใหญ่ที่ได้รับรายงานเป็นผู้ป่วยที่มีอายุน้อยเกินกว่าที่จะได้รับวัคซีนโรคโควิด-19 การติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 สามารถส่งผลให้เกิดการก่อตัวขึ้นของแหล่งกักเก็บไวรัส (viral reservoir) การคงอยู่ของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในระบบทางเดินอาหารสามารถนำไปสู่การปลดปล่อยโปรตีนของไวรัสซ้ำ ๆ ทั่วเยื่อเมือกลำไส้ (intestinal epithelium) ซึ่งทำให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเพิ่มมากขึ้น การกระตุ้นภูมิคุ้มกันซ้ำ ๆ เช่นนี้อาจจะมีการอาศัยลักษณะเด่นของซูเปอร์แอนติเจน (superantigen motif) ภายในโปรตีนส่วนหนาม (spike protein) ของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ซึ่งมีความเหมือนหรือคล้ายคลึงกับเชื้อ Staphylococcal enterotoxin B และเหนี่ยวนำให้เกิดการกระตุ้นของ T cell ที่กว้างและไม่จำเพาะเจาะจง การกระตุ้นเซลล์ภูมิคุ้มกันที่อาศัยซูเปอร์แอนติเจนเป็นสื่อกลาง (superantigen-mediated immune-cell activation) นี้ได้รับการเสนอว่าเป็นกลไกชนิด causal mechanism ของกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบ (multisystem inflammatory syndrome) ในเด็ก

มีการรายงานเกี่ยวกับโรคไวรัสตับอักเสบชนิดเฉียบพลันในเด็ก ๆ ที่มีกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบ แต่เท่าที่ผ่านมายังไม่เคยมีการศึกษาเกี่ยวกับการติดเชื้อร่วม (co-infection) ของเชื้อไวรัสชนิดอื่น ๆ เราตั้งสมมุติฐานไว้ว่ากรณีผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบชนิดเฉียบพลันที่มีอาการรุนแรงในเด็กที่มีการรายงานเมื่อเร็ว ๆ นี้ อาจจะเป็นผลที่ติดตามมาจากการติดเชื้ออะดีโนไวรัสร่วมกับความสามารถของเชื้อไวรัสในการทำให้ติดเชื้อในลำไส้ (intestinal trophism) ในเด็ก ๆ ที่มีการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 มาก่อนหน้านี้ และนำพา (carry) แหล่งกักเก็บไวรัส (viral reservoirs) ([ภาคผนวก](#)) ในหลอดทดลองการติดเชื้ออะดีโนไวรัสทำให้ไวต่อภาวะที่ออกซิกซ็อก (toxic shock) ที่ตามมาซึ่งอาศัย Staphylococcal-enterotoxin-B เป็นสื่อกลาง และนำไปสู่ภาวะตับวายและการเสียชีวิต ผลลัพธ์นี้ได้รับการอธิบายโดยการเอนเอียงของภูมิคุ้มกันประเภทที่ 1 (type-1 immune skewing) ที่ได้รับการกระตุ้นเหนี่ยวนำจากเชื้ออะดีโนไวรัส ซึ่งเมื่อได้รับการบริหาร (administration) จาก Staphylococcal enterotoxin B ซึ่งตามมาก็นำไปสู่การสร้าง IFN- $\gamma$  ที่มากเกินไป และการทำลายตัวเองของเซลล์ hepatocytes ที่อาศัย IFN- $\gamma$  เป็นสื่อกลาง เมื่อแปลเป็นสถานการณ์ในปัจจุบันแล้วเราเสนอว่าเด็ก ๆ ที่ป่วยด้วยโรคไวรัสตับอักเสบชนิดเฉียบพลันควรได้รับการศึกษาวิจัยสำหรับการคงอยู่ของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในอุจจาระ การเอนเอียง (skewing) ของ T-cell receptor และ IFN- $\gamma$  upregulation เนื่องจากว่ามันอาจจะสามารถให้หลักฐานเกี่ยวกับกลไกของซูเปอร์แอนติเจนเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในเจ้าบ้าน (host) ที่ไวต่อเชื้ออะดีโนไวรัสชนิด 41F ถ้าหากมีการพบหลักฐานของการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่อาศัยซูเปอร์แอนติเจนเป็นสื่อกลางแล้ว การบำบัดรักษาโดยการปรับเปลี่ยนการทำงานของภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory therapies) ก็ควรได้รับการพิจารณาในเด็ก ๆ ที่ป่วยเป็นโรคไวรัสตับอักเสบชนิดเฉียบพลันที่มีอาการรุนแรง

## SARS-CoV-2 infection



## Adenovirus infection



ภาพประกอบที่ 1. สมมุติฐานของพยาธิวิทยาที่อาศัยซูเปอร์แอนติเจนเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ซึ่งได้รับการเสริมกำลังจากเชื้ออะดีโนไวรัสเป็นสื่อกลาง (**AdV potentiated SARS-CoV-2 superantigen-mediated pathology**) ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบชนิดเฉียบพลันที่มีอาการรุนแรง. หลังจากติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 แล้วแหล่งกักเก็บไวรัส (**viral reservoirs**) ก็ถูกรายงาน และเมื่อเวลาผ่านไปก็อาจจะนำไปสู่การกระตุ้นเซลล์ภูมิคุ้มกันซ้ำ ๆ ที่อาศัยซูเปอร์แอนติเจนเป็นสื่อกลาง อย่างที่แสดงให้เห็นในกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็ก (**MIS-C**). ถ้าหากว่าแหล่งกักเก็บไวรัส (**viral reservoirs**) ที่ว่านี้มีอยู่และเด็กมีการติดเชื้ออะดีโนไวรัสต่อมาภายหลัง ปรากฏการณ์ที่อาศัยซูเปอร์แอนติเจนเป็นสื่อกลางนี้ก็อาจจะชัดเจนมากขึ้นเป็นอย่างมาก และมีศักยภาพความเป็นไปได้ในการก่อให้เกิดพยาธิวิทยาของภูมิคุ้มกันอย่างเช่นในกรณีผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบชนิดเฉียบพลันที่มีอาการรุนแรงที่รายงานเมื่อเร็ว ๆ นี้ ซึ่งเป็นเหตุผลว่าเพราะเหตุใดหลักฐานของพยาธิวิทยาของภูมิคุ้มกันที่ว่านี้จึงควรได้รับการศึกษาค้นหาสาเหตุในรายผู้ป่วยเหล่านี้