

ภาวะไตอักเสบจากการติดเชื้อไวรัส BK ใน Native Kidney BKV Nephropathy in Native Kidney

ศิริหทัย คนไว, พ.บ., อรรถพงศ์ ผ่องพิทักษ์ชัย, พ.บ., สุวิกรานต์ วงศ์ประไพโรจน์, พ.บ.
Sirihatai Konwai, M.D., Atthaphong Phongphithakchai, M.D., Suwikran Wongpraphairot, M.D.

หน่วยโรคไต สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90110
ประเทศไทย

Nephrology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai,
Songkhla 90110, Thailand.

บทคัดย่อ

BK virus (BKV) nephropathy เป็นภาวะติดเชื้อ BK virus ที่ไต ซึ่งพบมากในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต (kidney transplantation) แต่อย่างไรก็ตาม BKV nephropathy ยังสามารถพบในกลุ่มผู้ป่วยอื่นได้ ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยอาการแสดงทางไตได้แก่การตรวจพบค่าไตผิดปกติ แต่มักจะพบปัสสาวะเป็นเลือดจาก hemorrhagic cystitis ได้บ่อยในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก นอกจากนี้ยังมีรายงานอาการแสดงของการติดเชื้อ BKV ในอวัยวะอื่น ๆ อีกด้วย การวินิจฉัยหลักคือการเจาะเนื้อไตเพื่อตรวจพยาธิวิทยา โดยจะพบลักษณะ cytopathic change บริเวณท่อไตจากการย้อม light microscopy และย้อมเซลล์ติดเชื้อ BKV ด้วย Simian virus 40 (SV40) ส่วนการรักษา BKV nephropathy ในปัจจุบันยังคงอ้างอิงการรักษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต เนื่องจากยังมีรายงานผู้ป่วย BKV nephropathy ในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตน้อย โดยการรักษาหลักคือการลดยา หรือหยุดยากดภูมิ การเปลี่ยนยากดภูมิเป็นชนิด mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors หรือการให้ยาเสริมแม้ว่าปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนชัดเจน ได้แก่ cidofovir, leflunomide หรือ intravenous immunoglobulin (IVIG) โดยสรุปการติดเชื้อ BK virus ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ปลูกถ่ายไตแม้ว่าจะพบได้น้อย แต่มีความสำคัญเนื่องจากหากไม่ได้รับการรักษา จะมีผลทำให้ไตเสื่อมและนำไปสู่การบำบัดทดแทนไตในระยะท้ายที่สุด

คำสำคัญ: Native kidney; ไวรัส BK; ยากดภูมิ

ABSTRACT

BKV nephropathy is the most common disease in kidney transplant recipients, causes from infected BKV in the transplant kidney. However, BKV nephropathy also can be found in the native kidney patients who are immunocompromised such as solid organ transplant, hematologic disease, bone marrow transplantation, human immunodeficiency virus (HIV) disease and autoimmune disease. Mostly renal manifestation is declination of glomerular filtration rate (GFR) in BKV nephropathy of the native kidney, and hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation patients. However, other organs can be infected by BKV and also show other extrarenal manifestation. Kidney biopsy is the gold standard for diagnosis. The histology shows cytopathic change of tubular cell by light microscopy and SV40 positive. Due to limited data of BKV in the native kidney, so treatment in this group still base on treatment in kidney transplant patients which are reduction or cessation of immunosuppressive drugs, or changing medication to mTOR inhibitor or adding adjunctive therapy with cidofovir, leflunomide or IVIG. Although the incidence of BKV nephropathy in the native kidney was low, early diagnosis is very important. Delayed treatment of BKV nephropathy may lead to renal injury, renal failure and need for dialysis finally.

Keywords: BK virus; immunosuppressive agents; native kidney

บทนำ

BKV เป็นไวรัสที่อยู่ในกลุ่ม polyomaviridae family ซึ่งมีลักษณะ non-envelope, circular และ double-stranded DNA ซึ่งนอกจากจะมี BKV อยู่ในกลุ่ม polyomaviridae แล้ว ยังมี JC virus (JCV), SV40 และ Merckle cell virus รวมด้วย¹ โดย BKV ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ.1971 จากปัสสาวะของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีปัญหาไตวาย หลังจากนั้นจนถึงปัจจุบัน BKV nephropathy ถือเป็นสาเหตุสำคัญสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดไตวายในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้ถึงร้อยละ 1.0-10.0 อันนำไปสู่การสูญเสียไต (graft loss) ด้วยเหตุนี้จึงมีแนวทางการตรวจเชื้อจากปัสสาวะหรือในเลือดหลังปลูกถ่ายไตเพื่อนำไปสู่การวินิจฉัย และได้รับการรักษาเร็วขึ้น²

แต่ในปัจจุบันมีรายงานพบการติดเชื้อ BKV nephropathy ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไตเพิ่มมากขึ้นทั้งในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะอื่น ๆ นอกเหนือจากไต ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยโรคเลือด หรือผู้ป่วยที่มีโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง เป็นต้น ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเหล่านั้นมีค่าการทำงานของไตลดลง และนำไปสู่การรักษาบำบัดทดแทนไตในที่สุด โดยผู้ป่วยที่ติดเชื้อ BKV จะเป็นผู้ป่วยกลุ่มภูมิคุ้มกันต่ำ (immunocompromised host) และนอกจากมีอาการแสดง

การติดเชื้อที่ไตแล้ว ยังมีอาการแสดงของการติดเชื้อในอวัยวะอื่นอีกด้วย ด้วยเหตุนี้ผู้เขียนจึงจัดทำรวบรวมข้อมูลอาการและอาการแสดงการติดเชื้อ BKV ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไต (native kidneys) และแนวทางการรักษา

พยาธิกำเนิดของโรค

จากหลายการศึกษาค้นพบว่าสามารถตรวจพบเชื้อ BKV ในร่างกายมนุษย์ได้ตั้งแต่ 1 เดือนหลังคลอด แต่การติดเชื้อนี้จะไม่ก่อให้เกิดอาการเนื่องจากในร่างกายจะยังคงมีภูมิคุ้มกันที่ได้จากมารดา แต่หลังจากภูมิคุ้มกันจากมารดาหมดไป BKV ก็ จะตรวจเจอเพิ่มมากขึ้น โดยพบมากถึงร้อยละ 65.0-90.0 ในอายุ 5-10 ปี ส่วนช่องทางการติดเชื้อยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าติดต่อกันผ่านทางเดินหายใจ²

Primary BKV infection ส่วนใหญ่จะไม่มีอาการ หรือมีอาการทางเดินหายใจส่วนบนซึ่งไม่รุนแรงและอาการหายไปเองได้ แต่หลังจากนั้นเชื้อ BKV จะแพร่กระจายไปติดอยู่ที่เยื่อผิวของไต (epithelial cell) และทางเดินปัสสาวะ เรียกระยะนี้ว่า latent phase ซึ่งมีการศึกษาของ Hirsch และคณะ³ พบว่าในประชากรทั่วไปที่สุขภาพแข็งแรงปกติตรวจพบ BKV antibodies และเป็น latent infection ของ BKV ได้ถึงร้อยละ

70.0-90.0 โดยการติดเชื้อ latent infection จะไม่ก่อให้เกิดอาการหากคนนั้นยังมีภูมิคุ้มกันที่ปกติ แต่เมื่อใดก็ตามที่มีภูมิคุ้มกันในร่างกายลดลง ก็จะมีผลให้เกิดกระตุ้นการติดเชื้อ BKV ได้ (reactivation of BKV)

เมื่อเกิดการกระตุ้นการติดเชื้อ BKV ตำแหน่งเยื่อหุ้มท่อไต ที่มีเชื้อ BKV อยู่จะมีการเปลี่ยนแปลงจำนวนมากขึ้น และขนาดโตขึ้น ก่อให้เกิด intranuclear basophilic inclusion และเซลล์เยื่อหุ้มท่อไตที่ติดเชื้อจะหลุดออกจาก basement membranes กลายเป็น decoy cell ในปัสสาวะ นอกจากนี้เชื้อไวรัสจะมีการแบ่งตัวเพิ่มมากขึ้นที่เยื่อหุ้มท่อไต ทำให้เยื่อหุ้มท่อไตตายลง ไวรัสหลุดออกมาในปัสสาวะ หลังจากนั้นเชื้อไวรัสจะแพร่กระจายผ่าน interstitium เข้าสู่กระแสเลือด และก่อให้เกิดการอักเสบ และทำลายบริเวณ tubulointerstitium ของไต กลายเป็น BKV nephropathy

อุบัติการณ์

แม้ว่าจากการศึกษาจะพบว่าในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ จะก่อให้เกิดการกระตุ้นการติดเชื้อ BKV แต่อย่างไรก็ตาม ก็ยังพบ BKV nephropathy มากในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไต มากกว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะอื่น ๆ สนับสนุนจาก systematic review ของ Viswesh และคณะ⁴ ซึ่งรวบรวมข้อมูล BK viruria และ viremia ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ปลูกถ่ายตับ หัวใจ ปอด และตับอ่อน ตั้งแต่ มกราคม ปี ค.ศ.1980 จนถึงเดือน กรกฎาคม ปี ค.ศ.2014 โดยพบว่าในกลุ่มปลูกถ่ายอวัยวะที่ไม่ใช่ไต (หัวใจ ตับ ปอด และตับอ่อน) มี BK viruria ร้อยละ 20.0 และ BK viremia ร้อยละ 3.0 ซึ่งน้อยเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี BK viruria อยู่ร้อยละ 30.0-60.0 และ BK viremia ร้อยละ 10.0-20.0 โดยผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะหัวใจพบ BK viremia มากสุดในกลุ่มปลูกถ่ายอวัยวะที่ไม่ใช่ไต ซึ่งสาเหตุที่ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต มีโอกาสการเกิด BKV nephropathy มากกว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะอื่น ๆ เนื่องจากไตของผู้บริจาคที่มีเชื้อ BKV ถูกกระตุ้นจาก ischemia-reperfusion injury, กระบวนการผ่าตัดที่ก่อให้เกิดภัยอันตรายต่อเซลล์ รวมถึงยากดภูมิขนาดสูงที่ได้รับก่อนและหลังผ่าตัด

มีรายงานการศึกษารวบรวมการเกิด BKV nephropathy ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไตซึ่งเป็น systematic review ปี ค.ศ.2019 ของ Shah และคณะ⁵ รวมรวมผู้ป่วย ได้ 65 ราย

โดยผู้ป่วยเหล่านี้แบ่งได้เป็น solid organ transplant (หัวใจ ปอด ตับ และตับอ่อน) 21 ราย (ร้อยละ 32.0) ผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก 19 ราย (ร้อยละ 29.0) ผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือด 10 ราย (ร้อยละ 15.0) ผู้ป่วย HIV 10 ราย (ร้อยละ 15.0) และอื่น ๆ อีก 5 ราย ได้แก่ผู้ป่วยโรค autoimmune disease 1 ราย primary immunodeficiency 1 ราย มะเร็งต่อมลูกหมาก 1 ราย วัณโรคปอด 1 ราย และ เบาหวาน 1 ราย โดยในกลุ่ม solid organ transplant 21 ราย เป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะหัวใจ 13 ราย ปลูกถ่ายอวัยวะปอด 6 ราย และปลูกถ่ายอวัยวะตับ และตับอ่อนอย่างละ 1 ราย และร้อยละ 21.5 ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย BKV nephropathy ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต นอกจากการศึกษาของ Shah และคณะ แล้ว ยังมีรายงานการศึกษารวบรวม BKV nephropathy ในโรคอื่น ๆ ดังสรุปในตารางที่ 1

ดังนั้นจากการศึกษาชี้ให้เห็นว่าแม้การเกิด BKV nephropathy ในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจะพบไม่บ่อยนัก แต่การวินิจฉัยแยกโรคการติดเชื้อ BKV nephropathy มีความสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจ และผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก เพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยที่เร็วขึ้น และได้รับการรักษาที่เหมาะสมก่อนที่จะมีความเสียหายเกินกว่าที่จะฟื้นกลับมาเป็นดังเดิมได้

อาการแสดงทางคลินิก

อาการแสดงของการติดเชื้อ BKV ในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจากรายงานการศึกษานั้นมีอาการแสดงที่พบบ่อยดังนี้

1. BKV nephropathy

คล้ายคลึงกับผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยมักจะตรวจพบค่าไตอักเสบซึ่งไม่พบสาเหตุอื่นอธิบาย โดยที่การตรวจปัสสาวะ (urinalysis) ไม่พบความผิดปกติ ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้ที่มีการติดเชื้อ BKV จะมีการทำงานของไตที่ลดลงเรื่อย ๆ นำไปสู่การฟอกเลือดในท้ายที่สุดโดยเฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 30.0

ในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจะพบการแสดงของปัสสาวะเป็นเลือด (hemorrhagic cystitis) ได้บ่อยกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยเฉพาะในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 22.3 โดยผู้ป่วยมักจะมาด้วยปัสสาวะเป็นเลือด ปวดท้อง หรือมีปัญหาปัสสาวะไม่ออกจากการที่เลือดอุดตันทางเดินปัสสาวะ โดยพบว่าในระยะยาวผู้ป่วย

ตารางที่ 1 แสดงโรคที่มีรายงานพบ BKV nephropathy ในผู้ป่วย native kidney⁵⁻¹⁰

Solid organ transplant	Heart transplant Lung transplant Liver transplant Pancreas transplant
Hematologic stem cell transplant	
Hematologic malignancy	Acute lymphocytic leukemia, Chronic lymphocytic leukemia, Hodgkin's disease, Non-hodgkin lymphoma
Infection	Pulmonary tuberculosis HIV infection
Autoimmune disease	Systemic lupus erythematosus, Rheumatoid arthritis, Granulomatosis with polyangiitis
Other	Prostate cancer Hyper-IgM

ตารางที่ 2 แสดงอาการและการติดเชื้อ BKV ในผู้ป่วย native kidney²

ระบบ	พยาธิสภาพ
Uropoietic system	Nephropathy Hemorrhagic cystitis Ureteritis-ureteral obstruction
Respiratory system	Upper respiratory infection Pneumonia
Central nervous system	Meningoencephalitis Progressive multifocal leukoencephalopathy
Retinae	Retinitis Progressive outer retinal necrosis
Blood vessels	Vasculitis
Gastrointestinal system	Intestinal ulcers Lower gastrointestinal bleeding
Hematopoietic system	Pancytopenia Neutropenia Hemophagocytic syndrome Polyclonal gammopathy

กลุ่มนี้ที่ตรวจพบการติดเชื้อ BKV จะมีการทำงานของไตที่ลดลง และมีโอกาสได้รับการฟอกไตในอนาคตสูงถึง 6 เท่า¹

นอกจากอาการที่กล่าวมาข้างต้น การติดเชื้อ BKV ยังสามารถมีอาการและอาการแสดงการติดเชื้อในระบบอื่นได้ ดังสรุปจากการศึกษาของ Vigil และคณะ² ในตารางที่ 2

2. ผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก (bone marrow or stem cell transplant)

อาการแสดงส่วนใหญ่พบปัสสาวะเป็นเลือดจาก hemorrhagic cystitis ซึ่งมีการศึกษาพบความสัมพันธ์ของระดับ BKV ในปัสสาวะและในเลือด กับอาการแสดงของ hemorrhagic cystitis^{11,12} โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ ยากดภูมิที่ผู้ป่วยได้รับ ผู้ป่วยที่เป็น graft versus host disease ผู้ป่วยที่ได้รับ myeloablative conditioning หรือ cord blood stem cell transplantation หรือผู้ป่วยที่มี cytomegalovirus (CMV) infection ผู้ป่วย mismatch donor หรือผู้ป่วยที่มี BK autoantibodies สูงก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ¹³ นอกจากนี้การติดเชื้อ BKV ยังมีรายงานอาการแสดงอื่น ๆ ได้แก่ ureteral stenosis¹⁴ และ BK nephropathy^{15,16} ระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดอาการ BKV อยู่ที่ 1.91 ปี⁵ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ทำหัตถ์ที่สุดมีปัญหาไตเสื่อมรุนแรงจนต้องได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไต

3. ผู้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ

ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะหัวใจ จากรายงานการศึกษาของ Shah และคณะ⁵ พบรายงานผู้ป่วย 13 ราย โดยร้อยละ 38.5 เกิดขึ้นขณะเป็นเด็ก ร้อยละ 69 ต้องได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต และมีรายงานการเสียชีวิตที่ร้อยละ 38.5 ซึ่งการเกิด BKV nephropathy ในผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจมากกว่ากลุ่มปลูกถ่ายอวัยวะอื่นที่ไม่ใช่ไต และยังมีการศึกษา

ของ Lorica และคณะ¹⁷ ที่พบอาการแสดงของการติดเชื้อ BKV ในอวัยวะอื่นได้แก่ BK encephalomyelitis ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะหัวใจในผู้ป่วยอายุ 3 ปี แต่จากการศึกษาของ Puliyanda และคณะ¹⁸ พบ BKV สูงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจและไตร้อยละ 9.1 เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะหัวใจที่ไม่พบเชื้อ BKV ในเลือดเลย ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าการเกิด BKV nephropathy ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะหัวใจ แม้ว่าจะมีโอกาสพบได้น้อย แต่ก็เป็นการติดเชื้อที่มีความสำคัญ เพราะการติดเชื้อไวรัสนี้ส่งผลต่ออัตราการพลาพและอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น และมีความเสี่ยงพบได้มากขึ้นในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะคู่กับไต

สำหรับในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะปอด จากการศึกษานี้ของ Shah และคณะ⁵ พบรายงานผู้ป่วย 6 ราย โดยร้อยละ 33.3 ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต และมีรายงานการเสียชีวิตที่ร้อยละ 16.7 นอกจาก BKV nephropathy แล้ว ยังมีรายงานอาการแสดงการติดเชื้อ BK hemorrhagic cystitis ด้วย¹⁹

ส่วนในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะตับพบรายงานผู้ป่วยเป็น BKV nephropathy 3 ราย^{5,9,10} โดยผู้ป่วยมีผลเลือดการทำงานของไตลดลง และได้รับการวินิจฉัย BKV nephropathy แม้ว่าในปัจจุบันจากการศึกษาจะยังพบความสัมพันธ์ของการพบ BK ในปัสสาวะหรือในเลือด กับการเกิด BKV nephropathy แต่ก็ยังมีการพบ BKV nephropathy ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ แม้ว่าจะยังพบน้อยมาก ส่วนในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะตับอ่อนพบ BKV nephropathy 1 ราย⁵ โดยส่วนใหญ่มักพบ BKV nephropathy ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะตับ หรือตับอ่อนคู่ร่วมกับปลูกถ่ายไต

4. ผู้ป่วยมะเร็งระบบเลือด (hematologic malignancy)

สามารถพบอาการแสดงได้ทั้ง BKV nephropathy หรือเป็น BKV cystitis ซึ่งจาก Shah และคณะ⁵ พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่วินิจฉัยเป็นโรคเลือดจนตรวจพบเป็น BKV nephropathy อยู่ที่ 3 ปี และต้องได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตอยู่ที่ร้อยละ 30.0

5. ผู้ป่วยโรคเอดส์ (human immunodeficiency virus)

ในปัจจุบันมีรายงานผู้ป่วย 10 ราย โดยมีอาการแสดงทั้ง BKV nephropathy และ hemorrhagic cystitis อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยอยู่ที่ 34.5 ปี ระดับ CD4 เฉลี่ย อยู่ที่ $4 \times 10^6/L$ และต้องได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตอยู่ที่ร้อยละ 30.0^{2,5}

ปัจจัยเสี่ยง

เนื่องจากการศึกษาในอดีตทำการศึกษปัจจัยเสี่ยงของการเกิด BKV nephropathy ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ยังไม่มีการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ BKV ในกลุ่มผู้ป่วยอื่น แต่อย่างไรก็ตามจากรายงานการศึกษาที่ผ่านมาดูเหมือนปัจจัยหลักที่ทำให้ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะอื่นที่ไม่ใช่ไตมีโอกาสเป็น BKV nephropathy ได้แก่ การมีภาวะภูมิคุ้มกันที่ต่ำ ทั้งจากการได้ยากดภูมิ การได้ยาเคมีบำบัด หรือจากภูมิคุ้มกันบกพร่อง แต่อย่างไรก็ตามแม้จะพบว่ายากดภูมิเป็นปัจจัยสำคัญของการติดเชื้อ BKV แต่ก็ยังพบการติดเชื้อชนิดนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้น้อยมากเมื่อเทียบกับผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยเชื่อว่าสาเหตุที่พบการติดเชื้อ BKV ได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นจาก ischemia-reperfusion injury ของไตที่ปลูกถ่ายกระตุ้น BKV ให้แบ่งตัวและก่อโรคตามมา¹

ตารางที่ 3 แสดงการตรวจ เพื่อการวินิจฉัยการติดเชื้อ BKV ในเลือดหรือในปัสสาวะผู้ป่วยปลูกถ่ายไต¹

การตรวจ	ระดับวินิจฉัย	Sensitivity ร้อยละ	Specificity ร้อยละ	PPV ร้อยละ	NPV ร้อยละ
Decoy cell	มากกว่า 10 cells/cytospin	25-100	71-96	5-57	97-100
BKV PCR ในปัสสาวะ	มากกว่า 1×10^7 copies/mL	100	92-96	31-67	100
BKV PCR ในเลือด	มากกว่า 1×10^4 copies/mL	100	88-96	50-82	100

PCR = polymerase chain reaction; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value

การวินิจฉัย

เนื่องด้วย BKV nephropathy พบได้น้อยในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ดังนั้นในปัจจุบันการวินิจฉัย BKV nephropathy ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังคงอ้างอิงตามแนวทางการวินิจฉัย BKV nephropathy ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ซึ่งทาง American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice (AST-IDCOP) ปี 2019 ได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัย BKV nephropathy ดังสรุปในตารางที่ 3

โดยทั่วไปภายหลังการปลูกถ่ายไต แนะนำให้ทำการเจาะเลือดส่งตรวจระดับไวรัสด้วยวิธี PCR หลังการปลูกถ่ายไต ทุกเดือนจนครบ 9 เดือน หลังจากนั้นติดตามทุก 3 เดือนจนครบ 2 ปี หลังการปลูกถ่ายอวัยวะ หรือเมื่อมีอาการแสดงสงสัย ได้แก่ ตรวจพบค่าไตผิดปกติ หรือเมื่อมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรค BKV nephropathy เช่น การปรับยากดภูมิสูงขึ้น เป็นต้น อีกทั้งแนะนำการตรวจปริมาณ BK virus ก่อนการเจาะเนื้อไต ในกรณีผู้ป่วยได้รับการทำการเจาะเนื้อไตแบบเฝ้าระวัง (renal allograft biopsy for surveillance) ในส่วนของการส่งตรวจปัสสาวะนั้น ทาง AST-IDCOP 2019 แนะนำการตรวจหาไวรัสในปัสสาวะตามระยะเวลาเหมือนการตรวจระดับไวรัสในเลือด หรือการตรวจ decoy cell ทุก 2 สัปดาห์ใน 3 เดือนแรก หลังจากนั้นส่งตรวจทุก 1 เดือนจนครบ 6 เดือนของการปลูกถ่ายอวัยวะ และทุก 3 เดือนจนครบ 2 ปี หากระดับไวรัสในปัสสาวะหรือตรวจพบ decoy cell เกินกว่าค่าที่กำหนดดังในตารางที่ 3 ให้ทำการตรวจระดับไวรัสในเลือดด้วยวิธี PCR อีกครั้งเพื่อพิจารณาการรักษา อย่างไรก็ตามการตรวจคัดกรองระดับไวรัสในปัสสาวะไม่ได้มีค่าตรวจที่คุ้มค่าเหนือกว่าชัดเจนเมื่อเทียบกับการตรวจเลือด ด้วยเหตุนี้ทาง AST-IDCOP 2019 จึงแนะนำการเจาะเลือดตรวจระดับไวรัสในการเฝ้าระวังและป้องกันโรค BKV nephropathy ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยมีความน่าจะเป็นที่จะเป็นโรค BKV nephropathy จริง (positive predictive value) เมื่อมี BK virus ในเลือดมากกว่า 10^4 copies/mL ร้อยละ 30-50 และลดโอกาสผลลบลง (false negative rate) จากการตรวจชิ้นเนื้อไตน้อยกว่าร้อยละ 10 หากมีระดับ BK virus ในเลือดมากกว่า 10^6 copies/mL หรือมีค่าไตผิดปกติตั้งแต่ต้นมากกว่าร้อยละ 20 หรือเมื่อตรวจพบ polyoma virus-clusters (haufen) จากการตรวจวิธี electron microscopy ร่วมด้วย²⁰

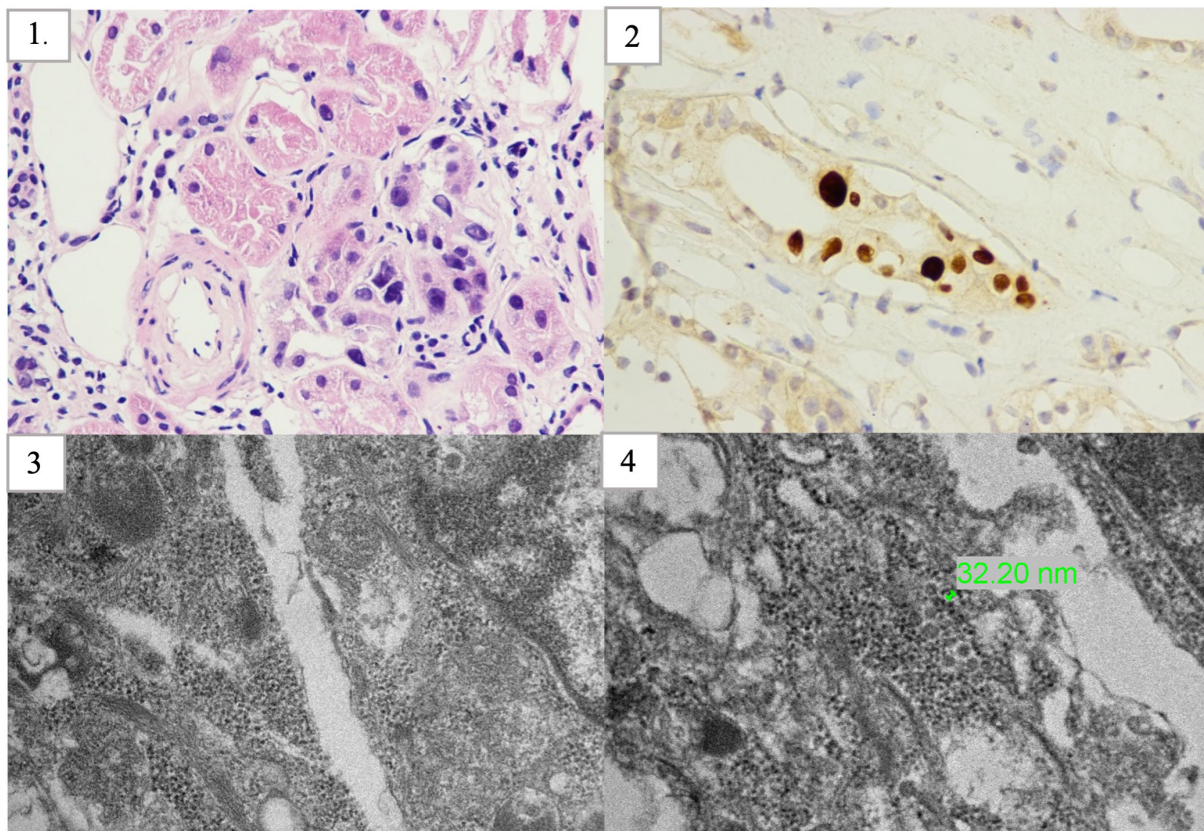
อย่างไรก็ตามรายงานผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะอื่น ได้แก่ หัวใจ ปอด ตับ ตับอ่อน ผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก หรือผู้ป่วย

ภูมิคุ้มกันต่ำที่เป็นโรค BKV nephropathy ยังพบน้อย ทำให้ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาการวินิจฉัยด้วยปริมาณไวรัสจากการตรวจเลือดหรือปัสสาวะในการวินิจฉัย BKV nephropathy ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ดังนั้น AST-IDCOP ปี 2019 จึงไม่แนะนำให้ตรวจระดับเชื้อไวรัส BK ในปัสสาวะหรือในเลือดเป็นระยะๆ หลังการปลูกถ่ายอวัยวะอื่นที่ไม่ใช่ไต แม้ว่าในรายงานการศึกษาของ BKV nephropathy ในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะไตส่วนใหญ่จะตรวจพบค่าไวรัส BK สูงเกินกว่าค่าอ้างอิงของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตก็ตาม การศึกษาที่ผ่านมาจึงยังยึดแนวทางการวินิจฉัยการติดเชื้อ BKV ในเลือดหรือในปัสสาวะใน native kidney เหมือนกับในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต และจะทำการตรวจในผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้กับ BKV nephropathy ได้แก่ มีค่าไตอักเสบโดยไม่พบสาเหตุอื่นที่อธิบายได้ หรือปัสสาวะเป็นเลือด เป็นต้น

การวินิจฉัยสุดท้าย (definitive diagnosis) คือการเจาะเนื้อไตเพื่อเอาเนื้อไตมาตรวจดูลักษณะทางพยาธิวิทยา ซึ่งลักษณะทางพยาธิวิทยาของ BKV nephropathy ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ปลูกถ่ายไตไม่ได้แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยจะพบท่อไตอักเสบ (tubulitis) และเนื้อไตส่วน interstitium อักเสบ อีกทั้งจะพบเซลล์ที่มีการติดเชื้อ BKV ที่มีลักษณะ viral cytopathic change ตรงตำแหน่งท่อไต โดยจาก light microscopy จะพบเซลล์มีนิวเคลียสขนาดใหญ่ และมี basophilic inclusion อยู่บริเวณขอบของนิวเคลียส และไม่มี viral inclusion ใน cytoplasm ของเซลล์ ซึ่งต่างจากการติดเชื้อไวรัส CMV ที่จะพบ viral inclusion และ หากย้อม SV40 ซึ่งเป็นการย้อมติดบริเวณ tag ของ polyomaviruses จะติดบริเวณเซลล์ที่ติดเชื้อ ดังนั้นการย้อม SV40 จะไม่สามารถแยกการติดเชื้อ BKV จาก polyomaviruses ตัวอื่น ๆ ได้ แต่อย่างไรก็ตามรายงานการติดเชื้อ Polyomaviruses ชนิดอื่น ๆ ในเนื้อไตนั้นพบน้อยกว่า BKV มาก และจะไม่ตรวจพบหลักฐานของ immune complex เมื่อย้อมดู immunofluorescence หรือตรวจด้วย electron microscopy รูปที่ 1

การรักษา

เนื่องด้วยยังไม่มีแนวทางการตรวจระดับ BK virus เพื่อเฝ้าระวังการเกิด BKV nephropathy ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะที่ไม่ใช่ไต ดังนั้นโดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะตรวจพบเมื่อเกิดโรค BKV nephropathy แล้ว และในปัจจุบัน



รูปที่ 1 (1) ลักษณะพยาธิสภาพของไตในผู้ป่วย membranous nephropathy ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ที่พบการติดเชื้อ BK virus โดยพบลักษณะของท่อไตอักเสบ (tubulitis) และเซลล์ท่อไตที่มี cytopathic change (2) แสดงการย้อมติด Simian Virus40 (SV40) ในเนื้อไตของผู้ป่วย (3) และ (4) แสดงไวรัสในเนื้อไตผู้ป่วยจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

ยังไม่มียารักษาไวรัสที่สามารถออกฤทธิ์โดยตรงต่อไวรัส BK ได้ การรักษาในปัจจุบันจึงอ้างอิงตามรายงานผู้ป่วยและการศึกษาในอดีตที่จัดทำในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยยังไม่มีการศึกษาชนิดแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized control trial)

1. การลดขนาดยากดภูมิ (immunosuppression reduction) และการใช้ยา mTOR inhibitors

จากหลายการศึกษาพบว่า การลดขนาดยากดภูมิสามารถช่วยลดระดับไวรัส BK ในเลือดได้ และลดโอกาสการเกิด BKV nephropathy โดยจากการศึกษา systematic review ปี ค.ศ.2010 ของ Johnston ซึ่งรวบรวมการศึกษาชนิด cohort 8 การศึกษา และรายงานผู้ป่วย 13 การศึกษา พบว่าในผู้ป่วยที่

ได้รับการรักษาด้วยการลดระดับยากดภูมิ ไม่ว่าจะเป็นการลดขนาดยาร้อยละ 25.0-50.0 หรือหยุดยา mycophenolate mofetil (MMF) หรือ azathioprine หรือการลดระดับยา calcineurin inhibitor (CNI) หรือการเปลี่ยนชนิด tacrolimus เป็น cyclosporine สามารถลดระดับไวรัสในปัสสาวะได้ร้อยละ 40.0-96.0 และในเลือดได้ถึงร้อยละ 7.0-80.0 โดยที่อัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ 8/100 ราย/ปีที่ติดตาม²¹ หรือจากการศึกษาของ Schaub และคณะ ที่ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยากดภูมิระยะต่อเนื่อง (maintenance) เป็นชนิด tacrolimus และ MMF เมื่อติดตามพบระดับไวรัส BK ในเลือดสูงขึ้นจะทำการลดระดับยา tacrolimus และ MMF ซึ่งพบว่าร้อยละ 92 ของผู้เข้าการศึกษาสามารถลดระดับไวรัส BK อยู่ในระดับปกติได้²²

ส่วนยา mTOR inhibitors จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า mTOR inhibitors สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัส BK ได้ ด้วยเหตุนี้จึงมีการศึกษา mTOR inhibitors มาใช้ในการรักษา BKV nephropathy ซึ่งจากการศึกษาของ Jacobi และคณะ²³ และ Polanco และคณะ²⁴ พบว่าในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็น BKV nephropathy ได้รับการรักษาลดยาภูมิคุ้มกัน CNIs และเปลี่ยนยากลุ่ม MMF เป็นยาในกลุ่ม mTOR inhibitors สามารถลดระดับไวรัส BK ในเลือดได้ และแนวโน้มภาวะสลายไต (allografts rejection) ไม่ได้สูงขึ้น ดังนั้นในปัจจุบันตามคำแนะนำของ KDIGO 2009 การลดระดับยาภูมิคุ้มกันจึงเป็นการรักษาหลัก โดยลดลงร้อยละ 50.0 ของยาในกลุ่ม CNIs และหยุดยาหรือเปลี่ยนชนิด antimetabolite เป็นกลุ่มยา mTOR inhibitors

โดยทาง AST-IDCOP 2019 แนะนำให้ติดตามค่าไต creatinine และระดับ BK virus ในเลือดอย่างน้อยทุก 2 สัปดาห์ตลอดการรักษาจนกว่าตรวจไม่พบเชื้อ เพื่อประเมินการตอบสนองต่อการปรับยาภูมิคุ้มกัน หากโรคยังไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการปรับลดระดับยาภูมิคุ้มกัน หรือการเปลี่ยนยาเป็นกลุ่ม mTOR inhibitors แล้ว พิจารณารักษาด้วยยาเสริมอื่นเพิ่มเติม (adjunctive therapy) ได้แก่ cidofovir, leflunomide หรือ intravenous Immunoglobulin²⁰

2. ยา cidofovir

ในปัจจุบันยา cidofovir ยังไม่มีการศึกษาที่ดีที่สามารถยืนยันว่าการให้เสริม (adjunctive therapy) ร่วมกับการลดยาภูมิคุ้มกัน สามารถลดปริมาณเชื้อไวรัส BK ได้เหนือกว่าการลดยาภูมิคุ้มกันเพียงอย่างเดียว แม้ว่าจะมีรายงานการรักษาผู้ป่วยบางรายที่พบว่า cidofovir สามารถลดระดับไวรัส BK ในเลือด และไตวายจากการติดเชื้อได้^{25,26} ขนาดยาแนะนำ 0.25-1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ เป็นจำนวนรวม 4 ครั้ง ร่วมกับการลดยาภูมิคุ้มกัน และต้องติดตามผลข้างเคียงที่พบได้ ได้แก่ ตาอักเสบ (anterior uveitis) เลือดเป็นกรด โปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 2 กรัมใน 24 ชั่วโมง

3. Leflunomide

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาสนับสนุนชัดเจนในการใช้ leflunomide ทดแทนยา MMF ร่วมกับการลดยาภูมิคุ้มกันในการรักษา BK nephropathy²¹ รวมถึงหากใช้ยาชนิดนี้ต้องติดตาม

ผลข้างเคียงที่พบได้ ได้แก่ ตับอักเสบ ซีดจากภาวะเม็ดเลือดแดงแตกตัว thrombotic microangiopathy เกิดเลือดดำ โดยขนาดยาแนะนำ leflunomide 100 มิลลิกรัม (ทดแทน MMF) 5 วัน หลังจากนั้นปรับเป็น 40 มิลลิกรัมต่อวัน

4. Intravenous immunoglobulin (IVIG)

ปัจจุบันมี IVIG ชนิดที่มี antibody ต่อต้านไวรัส BK ได้ทุกสายพันธุ์ (genotype) ซึ่งมีรายงานการศึกษาผู้ป่วยและการศึกษาชนิด retrospective study พบว่าการให้ IVIG 1-2 กรัม/กิโลกรัม ร่วมกับการลดยาภูมิคุ้มกัน สามารถลดระดับไวรัส BK ในเลือด และการสูญเสียไต (graft loss) ได้ แต่ก็ยังมีรายงานการศึกษาที่ไม่พบการลดปริมาณไวรัส BK ในเลือด อีกทั้ง IVIG ไม่สามารถผ่านเข้าเซลล์ และผ่านผนังการกรองของไต (glomerular basement membrane) ค่าครึ่งชีวิตของยา IVIG สั้น ดังนั้นประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อไวรัส BK ในระยะยาวข้อมูลยังไม่ชัดเจน รวมถึงราคาที่สูง จึงยังไม่ได้แนะนำให้เป็นการรักษาเสริมร่วมกับการลดยาภูมิคุ้มกันในปัจจุบัน

โดยสรุป BKV nephropathy สามารถพบได้ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ ทั้งจากโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรคเมเรียมะเร็งเม็ดเลือด หรือผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะซึ่งต้องได้รับยาภูมิคุ้มกัน แม้ว่าอัตราการพบ BKV nephropathy จะสูงในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ นั้นจะพบได้น้อยซึ่งส่วนใหญ่เป็นรายงานการศึกษา แต่อย่างไรก็ตาม ยังคงแนะนำวินิจฉัยแยกโรค BKV nephropathy ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำที่ตรวจพบการทำงานของไตผิดปกติโดยไม่ทราบสาเหตุ เพื่อนำไปสู่การวินิจฉัย และการรักษาที่เร็วขึ้น ลดอัตราการเกิดภาวะไตวายเรื้อรังจนนำไปสู่การบำบัดทดแทนไต หรือการเสียชีวิตของผู้ป่วย

กิตติกรรมประกาศ

ภาพทางพยาธิวิทยาในบทความนี้ได้รับการสนับสนุนจากสาขาวิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

เอกสารอ้างอิง

1. Cohen-Bucay A, Ramirez-Andrade SE, Gordon CE, Francis JM, Chitalia VC. Advances in BK virus complications in organ transplantation and beyond. *Kidney Med* 2020;2:771-86.

2. Vigil D, Konstantinov NK, Barry M, Harford AM, Servilla KS, Kim YH, et al. BK nephropathy in the native kidneys of patients with organ transplants: clinical spectrum of BK infection. *World J Transplant* 2016;6:472-504.
3. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347:488-96.
4. Viswesh V, Yost SE, Kaplan B. The prevalence and implications of BK virus replication in non-renal solid organ transplant recipients: a systematic review. *Transplant Rev (Orlando)* 2015;29:175-80.
5. Shah A, Kumar V, Palmer MB, Trofe-Clark J, Laskin B, Sawinski D, et al. Native kidney BK virus nephropathy, a systematic review. *Transpl Infect Dis* 2019;21:e13083.
6. Colla L, Mesiano P, Morellini V, Besso L, Cavallo R, Bergallo M, et al. Human polyomavirus BK in patients with lupus nephritis: clinical and histological correlations. *Lupus* 2007;16:881-6.
7. Gupta N, Lawrence RM, Nguyen C, Modica RF. Review article: BK virus in systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:34.
8. Amatruda J, Dieckhaus K, Hegde P, Taylor J, 3rd. Bladder cancer versus hemorrhagic cystitis: a case of mistaken identity in a 34-year-old male undergoing therapy for granulomatosis with polyangiitis. *Case Rep Nephrol Urol* 2014;4:120-5.
9. Lai C, Bleasel J, McGrath J, Majumdar A, Kirwan P, Anderson L, et al. BK nephropathy as a cause of renal dysfunction in an abo-incompatible liver transplant patient. *Transplantation* 2020;104:e83-e4.
10. Sekulic M, Sloan R, Guo S, Anderson MD, Markowitz GS. BK virus nephropathy in the native kidney of a liver transplant recipient. *Kidney Int Rep* 2021;6:1743-6.
11. Leung AY, Yuen KY, Kwong YL. Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:929-37.
12. Erard V, Storer B, Corey L, Nollkamper J, Huang ML, Limaye A, et al. BK virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: frequency, risk factors, and association with postengraftment hemorrhagic cystitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1861-5.
13. delaCruz J, Pursell K. BK virus and its role in hematopoietic stem cell transplantation: evolution of a pathogen. *Curr Infect Dis Rep* 2014;16:417.
14. Haab AC, Keller IS, Padevit C, John H. BK virus associated pronounced hemorrhagic cystoureteritis after bone marrow transplantation. *Can J Urol* 2015;22:8009-11.
15. Stracke S, Helmchen U, von Müller L, Bunjes D, Keller F. Polyoma virus-associated interstitial nephritis in a patient with acute myeloid leukaemia and peripheral blood stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2431-3.
16. Aksenova M, Tsetlina V, Gutovskaya E, Mitrofanova A, Balashov D, Maschan A. BK virus nephropathy in a pediatric patient after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2015;19:E29-32.
17. Lorica C, Bueno TG, Garcia-Buitrago MT, Rusconi P, Gonzalez IA. BK virus nephropathy in a pediatric heart transplant recipient with post-transplant lymphoproliferative disorder: a case report and review of literature. *Pediatr Transplant* 2013;17:E55-61.
18. Puliya DP, Amet N, Dhawan A, Hilo L, Radha RK, Bunnaprast S, et al. Isolated heart and liver transplant recipients are at low risk for polyomavirus BKV nephropathy. *Clin Transplant* 2006;20:289-94.
19. Elidemir O, Chang IF, Schechter MG, Mallory GB. BK virus-associated hemorrhagic cystitis in a pediatric lung transplant recipient. *Pediatr Transplant* 2007;11:807-10.
20. Hirsch HH, Randhawa PS. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious diseases community of practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13528.
21. Johnston O, Jaswal D, Gill JS, Doucette S, Fergusson DA, Knoll GA. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation* 2010;89:1057-70.
22. Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, Steiger J, Mihatsch MJ, Hopfer H, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant* 2010;10:2615-23.
23. Jacobi J, Prignitz A, Büttner M, Korn K, Weidemann A, Hilgers KF, et al. BK viremia and polyomavirus nephropathy in 352 kidney transplants; risk factors and potential role of mTOR inhibition. *BMC Nephrol* 2013;14:207.

24. Polanco N, Gutiérrez E, Folgueira MD, Trujillo H, Sevillano Á, González E, et al. Successful treatment of bk nephropathy with tacrolimus and mTOR inhibitors. Transplantation 2018;102:S327.
25. Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E, Evenepoel P, Claes K, Snoeck R, et al. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. Am J Transplant 2005;5:1997-2004.
26. Kuten SA, Patel SJ, Knight RJ, Gaber LW, DeVos JM, Gaber AO. Observations on the use of cidofovir for BK virus infection in renal transplantation. Transpl Infect Dis 2014;16:975-83.