หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

ชื่อเรื่อง	กลุ่มอาการอักเสบหลายระบบที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19 ในเด็ก (Multisystem inflammatory syndrome in children; MIS-C) **ตอนที่ 1** ความรู้พื้นฐานและบทบาทโดยทั่วไปของเภสัชกร
รหัส	1003-1-000-001-04-2566
จำนวน	3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง	19 เมษายน 2566
วันที่หมดอายุ	18 เมษายน 2567
ชื่อ-นามสกุล ผู้เขียน	อ.ภก.เกียรติเกรียงไกร โกยรัตโกศล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

วัตถุประสงค์ เพื่อให้เภสัชกร

1. มีความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19 ในเด็ก
2. ทราบถึงบทบาทโดยทั่วไปของเภสัชกรต่อกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19 ในเด็ก

บทคัดย่อ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เกิดจากการติดเชื้อไวรัส severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) โดยการติดเชื้อในเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปีมักจะไม่มีอาการหรือมีอาการน้อย อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยเด็กบางส่วนได้เกิดกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19 ในเด็ก (multisystem inflammatory syndrome in children; MIS-C) ขึ้นมา ซึ่งพบหลังการติดเชื้อประมาณ 2-6 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยจะมีอาการคล้ายคลึงกับโรคคาวาซากิ (Kawasaki Disease; KD) กล่าวคือ มีไข้ ความดันโลหิตตก และมีอาการอักเสบกับอวัยวะหลายระบบ เช่น ระบบทางเดินอาหาร ระบบผิวหนัง และระบบหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งในรายที่รุนแรงอาจทำให้หัวใจล้มเหลว ช็อก และเสียชีวิตได้

สำหรับบทความเรื่องนี้จะแบ่งออกเป็น 2 ตอน ซึ่งในตอนที่ 1 นี้ จะเหมาะสำหรับเภสัชกรโดยทั่วไปที่ไม่ได้ทำงานทางคลินิก โดยจะกล่าวถึงความรู้พื้นฐาน และภาพรวมของ MIS-C ตั้งแต่ที่มาของกลุ่มอาการ อุบัติการณ์และความชุก ปัจจัยเสี่ยง กลไกการเกิด การป้องกัน อาการและอาการแสดง การวินิจฉัย รวมทั้งแนวโน้มในอนาคต และบทบาทโดยทั่วไปของเภสัชกรต่อ MIS-C

คำสำคัญ

กลุ่มอาการอักเสบหลายระบบที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19 ในเด็ก, โรคคาวาซากิ, โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019, Intravenous Immunoglobulin, IVIG, วัคซีนโควิด-19

บทนำ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือโรคโควิด 19 (Coronavirus Disease 2019; COVID-19) เกิดจากการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซึ่งได้เริ่มระบาดในช่วงปลายปีพ.ศ.2562 จากประเทศจีน ภายหลังเชื้อได้แพร่กระจายอย่างรวดเร็ว และกลายเป็นโรคระบาดใหญ่ทั่วโลก โดยข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ณ วันที่ 21 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2566[1] มีผู้ติดเชื้อทั่วโลกอยู่ประมาณ 757 ล้านราย และมีผู้เสียชีวิตทั้งสิ้น 6,850,594 ราย คิดเป็นอัตราการเสียชีวิตสะสมประมาณร้อยละ 0.9

โดยสำหรับประเทศไทย[2] มีผู้ติดเชื้อสะสมตั้งแต่เริ่มการระบาดทั้งสิ้นประมาณ 4.7 ล้านราย เสียชีวิต 32,771 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.7 โดยโรคมีแนวโน้มรุนแรงมากขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 60 ปี ผู้ป่วยตั้งครรภ์ และผู้ป่วยที่มีโรคร่วม เช่น โรคมะเร็ง โรคไต โรคตับแข็ง โรคอ้วน โรคระบบทางเดินหายใจเรื้อรัง และภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง[3] สำหรับข้อมูลการติดเชื้อในเด็กอายุไม่เกิน 19 ปีในประเทศไทย[2] มีผู้ติดเชื้อสะสมทั้งสิ้น 781,626 ราย เสียชีวิต 186 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.02 ซึ่งจะเห็นได้ว่าการติดเชื้อในเด็กมีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่า

สำหรับสายพันธุ์ Omicron ซึ่งปัจจุบันเป็นสายพันธุ์หลักของการระบาดนั้น ข้อมูลจากประเทศแอฟริกาใต้[4] ได้แสดงให้เห็นว่าเชื้อสายพันธุ์ดังกล่าว มีแนวโน้มความรุนแรงน้อยกว่าในเด็กเช่นเดียวกันกับสายพันธุ์อื่น ๆ ในอดีต[5] โดยอัตราการเกิดอาการรุนแรงโดยรวมอยู่ที่ร้อยละ 3 เมื่อเทียบกับร้อยละ 1.5 ในผู้ป่วยเด็กอายุไม่เกิน 19 ปี และอัตราการเสียชีวิตโดยรวมอยู่ที่ร้อยละ 0.9 เมื่อเทียบกับร้อยละ 0.1 ในผู้ป่วยเด็กอายุไม่เกิน 19 ปี

อย่างไรก็ตาม ในช่วงเดือนเมษายน ค.ศ. 2020 ซึ่งผ่านพ้นช่วงการระบาดระลอกแรกไปประมาณ 4 สัปดาห์ในประเทศสหราชอาณาจักร[6] และประเทศอิตาลี[7] ได้เริ่มมีอุบัติการณ์ของผู้ป่วยเด็กที่มีอาการคล้ายโรคคาวาซากิเพิ่มขึ้น โดยผู้ป่วยมักจะมีไข้เป็นระยะเวลานาน ระดับความดันโลหิตตก ร่วมกับมีค่าการอักเสบเพิ่มขึ้น และมีอาการทางระบบอื่น ๆ หลายระบบร่วมด้วย ยกเว้นอาการทางระบบทางเดินหายใจ ดังจะเห็นได้จากอาการที่คล้ายกันกับเกณฑ์การวินิจฉัย KD ดังแสดงในตารางที่ 1 จึงได้เริ่มมีการสอบสวนโรคและพบว่า ผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ SARS-CoV-2 โดยในระยะแรกได้รับการตั้งชื่อว่ากลุ่มอาการ pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) จากนั้น ในเดือนพฤษภาคม ค.ศ. 2020 WHO[8] และ Center for Disease Control and Prevention of United States of America (US-CDC)[9] ได้ออกแถลงการณ์ถึงกลุ่มอาการดังกล่าว ว่าน่าจะเกี่ยวข้องกับโรค COVID-19 รวมทั้งได้ตั้งชื่อว่า multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) นอกจากนี้ ยังได้ให้นิยามของ

กลุ่มอาการ MIS-C ไว้เพื่อเป็นมาตรฐานแก่ประเทศต่าง ๆ ในการเร่งเก็บข้อมูลเกี่ยวกับอาการ ความรุนแรง และระบาดวิทยา เพื่อสร้างองค์ความรู้เกี่ยวกับกลุ่มอาการนี้ให้มากขึ้น

สำหรับบทความฉบับนี้ จะครอบคลุมถึงความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับ MIS-C ได้แก่ อุบัติการณ์และความชุก ปัจจัยเสี่ยง กลไกการเกิด MIS-C การป้องกันกลุ่มอาการ MIS-C อาการ อาการแสดง และการวินิจฉัย รวมทั้งแนวโน้มของ MIS-C ในอนาคต และบทบาทโดยทั่วไปของเภสัชกรต่อผู้ป่วยเด็กทั่วไปและผู้ป่วย MIS-C

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคคาวาซากิ[10]

ชนิดของการวินิจฉัย KD	
Complete KD มีไข้นานอย่างน้อย 5 วัน โดยไม่มีสาเหตุอื่นที่อาจอธิบายได้ และ มีอาการเข้าได้อย่างน้อย 4 ใน 5 ข้อดังต่อไปนี้	**Incomplete KD** มีไข้นานอย่างน้อย 4 วัน โดยไม่มีสาเหตุอื่นที่อาจอธิบายได้และมีอาการเข้าได้อย่างน้อย 4 ใน 5 ข้อ ดังต่อไปนี้ โดยเฉพาะอาการมือและเท้าบวมแดง
เกณฑ์อาการสำหรับวินิจฉัย KD 1) มีเยื่อบุตาขาวอักเสบทั้งสองข้างโดยไม่มีขี้ตา 2) ริมฝีปากแดง แห้งและแตก หรือมี ลิ้นเป็นตุ่มแดงคล้ายผลสตรอเบอรี่ หรือช่องปากแดงและอักเสบ 3) มือและเท้าบวมแดงในช่วง acute phase และพบปลายนิ้วลอกได้ในช่วง subacute phase 4) มีผื่นที่ผิวหนังได้ทั้งชนิดผื่น maculopapular, ผื่น erythroderma แบบกระจาย หรือ ผื่นคล้าย erythema multiforme 5) ต่อมน้ำเหลือง cervical ที่คอโต เส้นผ่าศูนย์กลาง 1.5 เซนติเมตร อย่างน้อย 1 จุด โดยมักจะเป็นข้างเดียว	
อักษรย่อ: KD; Kawasaki Disease	

อุบัติการณ์และความชุกของ MIS-C

MIS-C เป็นกลุ่มอาการที่พบได้ในเด็กทุกช่วงอายุ (แรกคลอดจนถึงอายุ 18 ปี) ที่พบหลังจากติดเชื้อ SARS-CoV-2 ไปแล้วประมาณ 2-6 สัปดาห์ โดยมีอุบัติการณ์การเกิดอยู่ที่ประมาณ 316 รายต่อการติดเชื้อ 1 ล้านครั้ง[11] โดยข้อมูลจากประเทศสหรัฐอเมริกา[12]จนถึงวันที่ 30 มกราคม พ.ศ. 2566 รายงานว่ามีจำนวนผู้ป่วย MIS-C สะสม ทั้งสิ้น 9,344 ราย และมีอัตราการเสียชีวิต 76 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.8 โดยประมาณหนึ่งในสี่ของเด็กที่ได้รับการวินิจฉัย MIS-C มีอายุน้อยกว่า 5 ปี และครึ่งหนึ่งมีอายุ 5-13 ปี โดยมีค่าอายุมัธยฐาน 9 ปี และส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 60) ซึ่ง MIS-C พบมากในกลุ่มเชื้อชาติ African, Afro-Caribbean และ Hispanic และพบน้อยในกลุ่มเชื้อชาติ East Asian[13] สำหรับข้อมูลในประเทศไทย เมื่อวันที่ 3 สิงหาคม พ.ศ. 2565 อธิบดีกรมการแพทย์รายงานว่าพบผู้ป่วย MIS-C ในประเทศไทยมากกว่า 100 ราย และจากรายงานของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี พบผู้ป่วย MIS-C ทั้งสิ้น 51 ราย โดยมีอายุตั้งแต่ 3 เดือน ถึง 11 ปี มีอายุเฉลี่ย 4.8 ปี และยังได้รายงานว่า ผู้ป่วยร้อยละ 27 มีภาวะช็อกซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต[14-16] โดยมีจำนวน

ผู้เสียชีวิตจากอาการแทรกซ้อนเส้นเลือดหัวใจโป่งพอง 1 ราย อย่างไรก็ตามรายงานดังกล่าวไม่ได้บอกช่วงเวลาการเก็บข้อมูลอย่างชัดเจน

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด MIS-C

จากการศึกษาโดย Rhedin S และคณะ[17] พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิด MIS-C ได้แก่ เพศชาย, โรคร่วมต่าง ๆ ได้แก่ โรคหอบหืด โรคอ้วน หรือโรคที่มีอายุขัยสั้นลงอย่างมีนัยสำคัญและยังไม่มียารักษาให้หายขาด เช่น มะเร็งบางชนิด รวมไปถึงอายุ โดยเด็กอายุ 5-11 ปีจะมีความเสี่ยงมากที่สุด เมื่อเทียบกับกลุ่ม 0-4 ปีและ 12-15 ปี และความเสี่ยงจะลดลงในเด็กอายุ 16 ปีขึ้นไป

ปัจจัยทางพันธุกรรม และการควบคุมเหนือพันธุกรรม (epigenetic factors) อาจมีส่วนทำให้ผู้ป่วย COVID-19 บางส่วนเกิดความเสี่ยงต่อการเกิด MIS-C มากกว่าคนทั่วไป โดยอาจจะมีความแตกต่างของยีนที่ถอดรหัสออกมาเป็น Toll-like receptors, Fc**γ** receptors หรือยีนควบคุมการผลิต cytokines ต่าง ๆ และยีน *SOCS1* (suppressor of cytokine signalling 1) ซึ่งควบคุมการตอบสนองของ interferon[18] รวมไปถึงการเปลี่ยนแปลงของ DNA methylation ซึ่งจะส่งผลต่อการแสดงออกของยีนอื่น ๆ ที่ควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันด้วย เช่น *ZEB2* (Zinc finger E-box Binding homeobox 2), *GPR111* (G Protein-Coupled Receptor 111), *SH2D1B* (SRC Homology Domain Containing 1B), และ*HLA-DRB1*(Major histocompatibility complex, class II, DR beta 1)[19] นอกจากนี้ อัตราการเกิด MIS-C ที่มากขึ้นในผู้ป่วยผิวดำ, กลุ่มเชื้อสาย Hispanic หรือ Latino และเชื้อชาติ Asian หรือ Pacific Islander เมื่อเทียบกับกลุ่ม Caucasian (Adjusted Incidence Rate Ratio เท่ากับ 5.62, 4.26 และ 2.88 ตามลำดับ)[11] ก็อาจเป็นผลมาจากปัจจัยทางพันธุกรรมด้วยเช่นกัน

นอกจากนี้ ข้อมูลความชุกของ MIS-C จำนวนมากในบางพื้นที่หรือในบางช่วงเวลา อาจบ่งบอกได้ถึงความสามารถของเชื้อบางสายพันธุ์ในการทำให้เกิดภาวะอักเสบมากเกิน (hyperinflammation) ได้มากกว่าสายพันธุ์อื่น ๆ เช่น สายพันธุ์ที่มีการกลายพันธุ์ของโปรตีน SARS-CoV-2 spike protein (D839Y/N/E) ซึ่งพบได้ในแถบยุโรป[20] หรือการพบอุบัติการณ์ของ MIS-C น้อยลงในช่วงการระบาดของสายพันธุ์ Omicron ในประเทศอิสราเอล[21] เมื่อเทียบกับช่วงที่มีการระบาดของสายพันธุ์ Alpha และ Delta อย่างไรก็ตาม ข้อมูลดังกล่าวอาจเป็นผลโดยตรงจากเชื้อสายพันธุ์ดังกล่าวเอง หรืออาจเกิดจากการมีภูมิคุ้มกันโดยธรรมชาติจากการระบาดช่วงก่อนหน้า หรือการฉีดวัคซีนที่แพร่หลายมากขึ้น ซึ่งทำให้ความสัมพันธ์ระหว่างสายพันธุ์ย่อยของเชื้อ และการเกิดภาวะ MIS-C ยังไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจนนัก

กลไกการเกิด MIS-C

กลไกการเกิด MIS-C อาจสามารถอธิบายได้จากความแตกต่างของลักษณะการก่อโรคของเชื้อ SARS-CoV-2 ในเด็กเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ โดยการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในเด็กส่วนใหญ่มักจะไม่แสดงอาการ หรือแสดง

อาการเพียงเล็กน้อย ซึ่งต่างกันอย่างเห็นได้ชัดกับผู้ใหญ่ที่พบอาการรุนแรงได้มากกว่า โดยอาจเป็นผลจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immunity) และภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (adaptive immunity) ของเด็ก ที่รวดเร็วและมีศักยภาพมากกว่า รวมไปถึงจำนวนโรคร่วมและความรุนแรงของโรคร่วมต่าง ๆ ที่พบในเด็กน้อยกว่า นอกจากนี้ อุบัติการณ์ของไข้หวัดในเด็กที่มากกว่าผู้ใหญ่ อาจทำให้กลุ่มเด็กบางส่วนมีภูมิคุ้มกันข้ามสายพันธุ์ระหว่างเชื้อไวรัส Human Coronavirus ที่ก่อโรคหวัดโดยทั่วไปและเชื้อ SARS-CoV-2 ซึ่งอยู่ใน *Coronavirus* family เดียวกันได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Sermet-Gaudelus I และคณะ[22] พบว่าเมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยกลุ่มอาการ MIS-C, COVID-19 หรือโรคอื่น ๆ แล้ว ทั้งสามกลุ่มมีระดับภูมิคุ้มกันต่อ Human Coronavirus ไม่แตกต่างกัน ซึ่งอาจเป็นหลักฐานคัดค้านสมมุติฐานดังกล่าว

ความรุนแรงที่น้อยกว่าของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในเด็กเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ อาจสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ MIS-C ที่พบได้ในเด็กมากกว่าผู้ใหญ่ โดยอาจสามารถอธิบายได้จาก แนวทางการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในเด็กที่แตกต่างกับผู้ใหญ่เมื่อตอบสนองต่อเชื้อไวรัส ตามสมมุติฐานของศาสตราจารย์ Petter Brodin ผู้เชี่ยวชาญด้านภูมิคุ้มกันวิทยาเด็ก[23] โดยระบบภูมิคุ้มกันของเด็ก จะมีเป้าหมายเพื่อทำให้ร่างกายเคยชินกับเชื้อ (tolerance) ซึ่งเห็นได้ชัดจากวิธีการลดความรุนแรงของการติดเชื้อให้ได้มากที่สุด โดยหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะอักเสบให้น้อยที่สุด ในการติดเชื้อ SARS-CoV-2 หรือ Epstein-Barr virus ในเด็ก

สมมุติฐานดังกล่าว สามารถอธิบายเพิ่มเติมได้ จากการใช้พลังงานที่แตกต่างกันระหว่างร่างกายของเด็กและผู้ใหญ่ เนื่องจากร่างกายของเด็กอยู่ในวัยเจริญเติบโต มีความต้องการใช้พลังงานและสารอาหารจำนวนมาก ทั้งในการดำเนินชีวิตประจำวันและการเจริญเติบโต ซึ่งการเกิดภาวะอักเสบนั้นจำเป็นที่จะต้องอาศัยพลังงานและสารอาหาร เพื่อสร้างสารเคมีต่าง ๆ และซ่อมแซมเนื้อเยื่อที่เสียหายจากการติดเชื้อและจากภาวะอักเสบเอง อันอาจจะส่งผลต่อสมดุลการใช้พลังงานในร่างกายของเด็ก จนทำให้เด็กมีน้ำหนักลด และมีการเจริญเติบโตหยุดชะงักได้

ด้วยเหตุนี้ ร่างกายเด็กจึงใช้การตอบสนองต่อการติดเชื้อด้วยแนวทาง tolerance ซึ่งตรงข้ามกันกับแนวทางการต่อต้านเชื้อ (resistance) อันจะทำให้เกิดการอักเสบเป็นจำนวนมาก อย่างไรก็ตาม แนวทาง resistance มีข้อดีคือ สามารถช่วยกำจัดเชื้อที่หลบซ่อนในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ดีกว่า ด้วยเหตุนี้ แนวทาง tolerance ดังกล่าวที่มักพบในร่างกายเด็ก จะทำให้เชื้อไวรัสยังคงหลบซ่อนตามเนื้อเยื่อของเด็กได้ โดยเฉพาะ SARS-CoV-2 ที่สามารถหลบซ่อนบริเวณทางเดินอาหารได้ ซึ่งจะนำไปสู่ความเกี่ยวข้องกับสมมุติฐานของกลไกการเกิด MIS-C ที่จะได้กล่าวถึงต่อไป

กลไกที่แน่ชัดของการเกิดกลุ่มอาการ MIS-C ยังไม่เป็นที่ปรากฏในปัจจุบัน แต่คาดว่าน่าจะสัมพันธ์กับลักษณะของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 โดยจากแบบจำลองทางคอมพิวเตอร์ พบว่าส่วน Spike 1 glycoprotein ของเชื้อ SARS-CoV-2 มีโครงสร้างที่คล้ายกันกับส่วน enterotoxin B ของเชื้อ *Staphylococcus* (SEB)

ที่สามารถทำให้เกิด Toxic shock syndrome (TSS) ได้ โดย SARS-CoV-2 spike 1 glycoprotein อาจมีคุณสมบัติเป็น superantigen[24] ที่สามารถจับกับ T-Cell Receptors (TCRs) บนเม็ดเลือดขาวชนิด T-cell และโปรตีน Major histocompatibility complex (MHC) Class II บน Antigen-Presenting Cell ได้สูง และมีลักษณะการจับที่ไม่เหมือนกับแอนติเจนโดยทั่วไป อันจะทำให้เกิดการเพิ่มจำนวน และการกระตุ้น T-cell รวมทั้งการผลิต Cytokine ต่าง ๆ ออกมามากผิดปกติ จนทำให้เกิด Cytokine Storm ได้ในที่สุด

อย่างไรก็ตาม การเกิด Toxic shock syndrome จากการติดเชื้อ *Staphylococcus* นั้นพบได้หลังจากการติดเชื้อไม่กี่วัน ในขณะที่ผู้ป่วย MIS-C มักจะเกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ในช่วงหลายสัปดาห์หลังจากการติดเชื้อ ซึ่งอาจอธิบายได้จากการที่ผู้ป่วย MIS-C มีการซึมผ่านของสารต่าง ๆ ของทางเดินอาหาร (gut permeability) ที่เพิ่มขึ้นจากภาวะอักเสบเรื้อรัง และการหลั่งของสาร zonulin จากการกระตุ้นของ SARS-CoV-2 spike 1 glycoprotein ซึ่งเป็นผลให้ผู้ป่วย MIS-C สัมผัสกับ SARS-CoV-2 spike 1 glycoprotein เป็นระยะเวลานาน และเกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่องจนพัฒนาเป็นภาวะ MIS-C ได้ในหลายสัปดาห์ต่อมา

จากปัจจัยส่งเสริมดังกล่าว ผู้ป่วย MIS-C จะเกิดภาวะ cytokine storm จากการมีระดับของ cytokines ชนิดต่าง ๆ เพิ่มสูงขึ้น ประกอบด้วย Interleukin-6 (IL-6), IL-10, IL-17A, tumor necrosis factor (TNF-α), และ interferon γ (IFN-γ) รวมถึง chemokines เช่น C-X-C Motif Chemokine Ligand 5 (CXCL5), CXCL11, CXCL1 และ CXCL6 เนื่องจากมีการกระตุ้นจากเชื้อไวรัส และมีกระบวนการควบคุมการทำงานของภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติไป หลังจากการติดเชื้อ โดย cytokines ที่เพิ่มขึ้น สามารถกระตุ้น Neutrophils และ Monocytes ให้เพิ่มการสร้าง Alarmin ซึ่งเป็นสายเปปไทด์ที่เพิ่มการอักเสบที่จำเพาะกับเซลล์ Endothelial ของหลอดเลือดได้ รวมทั้ง Chemokines ชนิดต่าง ๆ ยังทำหน้าที่ดึงดูดให้เซลล์ภูมิคุ้มกันต่าง ๆ มายังเนื้อเยื่อมากขึ้น เป็นผลให้เกิดการอักเสบในหลายอวัยวะทั่วร่างกาย นอกจากนี้ ผู้ป่วยอาจเกิด Immunoglobulin G (IgG) และ Immunoglobulin A (IgA) autoantibodies ที่สามารถจับกับเนื้อเยื่อทางเดินอาหาร เซลล์เยื่อบุผิว เซลล์ภูมิคุ้มกัน และ เซลล์ endothelial ของหลอดเลือด อันจะก่อให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อเหล่านี้ได้ในที่สุด[18, 25]

การป้องกันกลุ่มอาการ MIS-C

ในการป้องกันกลุ่มอาการ MIS-C นอกเหนือไปจากการป้องกันไม่ให้ติดเชื้อโดยตรงแล้ว การฉีดวัคซีน COVID-19 อาจสามารถช่วยลดอุบัติการณ์การเกิด MIS-C ได้ โดยรายงานในวัยรุ่นอายุ 12-18 ปีในประเทศฝรั่งเศส [26] เปรียบเทียบการเกิด MIS-C ระหว่างผู้ที่ได้รับวัคซีน COVID-19 เข็มแรกกับผู้ที่ยังไม่ได้ฉีด โดยการศึกษานี้ใช้วัคซีนชนิด messenger Ribonucleic Acid (mRNA) เป็นหลัก (ร้อยละ 95) พบว่ามี Hazard Ratio (HR) เท่ากับ 0.09 (95%CI = 0.04-0.21, P-value < 0.001) เมื่อติดตามที่ 42 วัน ซึ่งสอดคล้องกับ รายงานจากประเทศสหรัฐอเมริกา[27] ที่พบว่าวัยรุ่นอายุ 12-18 ปี มีอัตราการเกิด MIS-C ร้อยละ 4.9 ในผู้ที่ได้รับวัคซีน COVID-19 ของ

Pfizer-BioNTech ครบ 2 เข็มเทียบกับร้อยละ 35.9 ในผู้ที่ไม่ได้ฉีด คิดเป็น Vaccine Effectiveness ต่อการเกิด MIS-C รุนแรงร้อยละ 91 (95%CI, ร้อยละ 78-97)

ทั้งนี้ เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากวัคซีนในกลุ่มประชากรเด็ก ที่มีความเสี่ยงในการเกิดสูงที่สุดสามกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มเด็กชายอายุ 16-17 ปี, กลุ่มเด็กชายอายุ 12-15 ปี และ กลุ่มเด็กชายอายุ 5-11 ปี โดยมีอุบัติการณ์การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบภายใน 7 วันหลังได้รับวัคซีน Pfizer-BioNTech เข็มที่สองอยู่ที่ประมาณ 106, 70 และ 3 รายต่อการฉีดวัคซีน 1 ล้านครั้ง ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นว่าการฉีดวัคซีนยังมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงมาก[28, 29]

การเริ่มให้ยาต้านไวรัส SARS-CoV-2 ให้เร็วในเด็กที่อยู่ในช่วงเริ่มติดเชื้อ อาจส่งผลต่ออัตราการเกิด MIS-C ได้ เนื่องจากลักษณะการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่แตกต่างกันระหว่างในเด็กและผู้ใหญ่[18] โดยผู้ป่วยเด็ก COVID-19 หรือ MIS-C มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิด IgG มากกว่า IgM antibody ต่อ S glycoprotein และ N protein ของเชื้อไวรัส ทำให้มีความสามารถในการลบล้างฤทธิ์ของเชื้อไวรัส (virus-neutralizing) ได้ต่ำกว่าผู้ใหญ่ ซึ่งมีการสร้าง antibody ได้มากกว่าและหลากหลายชนิดกว่า อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีหลักฐานและข้อมูลที่แน่ชัดถึงความสัมพันธ์ดังกล่าว

สำหรับ Long-acting Antibody ต่อ SARS-CoV-2 เช่น tixagevimab และ cilgavimab ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานว่าสามารถป้องกันการเกิด MIS-C ได้

อาการ อาการแสดง และการวินิจฉัย

WHO[8] และ US-CDC[30] ได้บัญญัติหลักเกณฑ์นิยามผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ไว้ โดยแนวทางปฏิบัติในการวินิจฉัยและดูแลรักษาโดยราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย[31] ได้ดัดแปลงหลักเกณฑ์ทั้งสองเข้าด้วยกันเพื่อใช้ในการวินิจฉัย MIS-C ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 เกณฑ์นิยาม MIS-C ของ WHO, US-CDC และ แนวทางปฏิบัติฯประเทศไทย

	WHO[8] (15 พฤษภาคม 2563)	US-CDC[30] (พฤษภาคม 2564)	แนวทางปฏิบัติฯประเทศไทย (8 เมษายน 2565)[31]
เกณฑ์	ต้องครบองค์ประกอบทั้ง 6 ด้าน ได้แก่ อายุ, ไข้, ผลตรวจแสดงการอักเสบ, อาการ, การแยกออกจากสาเหตุอื่น และ การติดเชื้อ SARS-CoV-2.		
อายุ	เด็กและวัยรุ่นอายุ 0–19 ปี	น้อยกว่า 21 ปี	อายุ 0-21 ปี
ไข้	ไข้มากกว่า 3 วัน	มีไข้มากกว่าหรือเท่ากับ 38 องศาเซลเซียส เป็นเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 24 ชั่วโมง	มีไข้มากกว่าหรือเท่ากับ 38 องศาเซลเซียส นาน 24 ชั่วโมง
ค่าการอักเสบ	การเพิ่มขึ้นของผลตรวจแสดงการอักเสบ เช่น ESR, CRP, หรือ procalcitonin.	มีหลักฐานยืนยันว่ามีภาวะอักเสบ ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของ CRP, ESR, fibrinogen, procalcitonin, d-dimer, ferritin, LDH หรือ IL-6, การเพิ่มขึ้นของ neutrophils,	มีผลเลือดแสดงถึงการอักเสบ อย่างน้อย 1 ข้อ 1.การเพิ่มขึ้นของ CRP (≥ 3 มก./ดล.) 2.การเพิ่มขึ้นของ ESR (≥ 40 มม./ชม.)

		การลดลงของ lymphocytes และ ระดับ albumin ต่ำ	3.การเพิ่มขึ้นของ fibrinogen (> 400 มก./ดล.) 4.การเพิ่มขึ้นของ procalcitonin (> 0.05 นาโนกรัม/มล.) 5.การเพิ่มขึ้นของ D-dimer (> 2 มก./ลิตร) 6.การเพิ่มขึ้นของ ferritin (> 500 นาโนกรัม/มล.) 7.การเพิ่มขึ้นของ LDH (> 280 หน่วย/ลิตร) 8.การเพิ่มขึ้นของ IL-6 (> 1.8 พิกโกกรัม/มล.) 9.ระดับ neutrophils เพิ่มขึ้น (ANC > 7,700) 10.ระดับ lymphocytes ลดลง (ALC < 1,000) 11.ภาวะ albumin ในเลือดต่ำ (< 3 กรัม/ดล.)
อาการ	มีอาการเข้าได้กับสองข้อ ต่อไปนี้ 1. มีผื่น หรือเยื่อบุตาอักเสบแบบไม่เป็นหนอง หรือมีการอักเสบของเยื่อบุผิวหนัง (ปาก, มือ หรือเท้า) 2. ความดันโลหิตต่ำ หรือมีภาวะช็อก 3. มีการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ, เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ, ลิ้นหัวใจอักเสบ, หรือความผิดปกติของเส้นเลือดหัวใจโคโรนารี (โดยวินิจฉัยจาก Echocardiogram หรือการเพิ่มขึ้นของ Troponin/NT-proBNP), 4. การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (จากค่า PT, PTT, ค่า D-dimers เพิ่มขึ้น) 5. ปัญหาทางระบบทางเดินอาหารเฉียบพลัน (ท้องเสีย, อาเจียน, หรือปวดท้อง).	มีการเจ็บป่วยที่รุนแรงจนต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอย่างน้อย 2 ระบบอวัยวะ (ระบบหัวใจ, ระบบไต, ระบบการหายใจ, ระบบโลหิตวิทยา, ระบบทางเดินอาหาร, ระบบผิวหนัง หรือ ระบบประสาท)	มีอาการอย่างน้อย 2 ระบบ ขึ้นไป ได้แก่ 1. ผื่น, ตาแดง, หรือมีอาการอักเสบของเยื่อบุต่าง ๆ 2. ความดันโลหิตต่ำ หรือ ช็อก 3. มีอาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด 4. มีภาวะเลือดออกง่ายจากการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ 5. มีอาการทางระบบทางเดินอาหาร 6. มีอาการทางเดินหายใจ เช่น ปอดอักเสบ , pulmonary embolism 7. มีอาการทางระบบประสาท เช่น ชัก, เยื่อหุ้มสมองอักเสบ, stroke 8. มีอาการไตวายฉับพลัน
การแยกออกจากสาเหตุอื่น	ไม่มีสาเหตุทางด้านการติดเชื้ออันชัดเจนอื่น ๆ ที่เป็นสาเหตุของการอักเสบ เช่น ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อแบคทีเรีย, Staphylococcal หรือ Streptococcal Shock syndromes	ไม่มีการวินิจฉัยอื่นที่อธิบายสาเหตุของอาการได้	ไม่พบสาเหตุโรคอื่นๆ ที่มีลักษณะอาการคล้ายกัน ได้แก่ Toxic Shock Syndrome (TSS), Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS) เป็นต้น
การติดเชื้อ	มีหลักฐานของการติดเชื้อ COVID-19 (RT-PCR, antigen test or serology), หรือ	• มีผลบวกต่อการติดเชื้อ COVID-19 หรือ ติดเชื้อมาก่อนหน้านี้ (โดยวินิจฉัย	มีผลตรวจยืนยัน ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ 1. ผลการตรวจ RT-PCR ของ SARS-CoV-2 เป็นบวก

SARS-CoV-2	น่าจะได้รับการสัมผัสกับผู้ที่ป่วย COVID-19	ได้ทั้งจากวิธี RT-PCR, serology, or antigen test) • สัมผัสกับผู้ที่เข้าข่ายหรือได้รับการยืนยันว่าติดเชื้อ COVID-19 ภายใน 4 สัปดาห์ก่อนมีอาการ	2. ผลการตรวจ serology ของ SARS-CoV-2 เป็นบวก 3. ผลการตรวจ antigen test ของ SARS-CoV-2 เป็นบวก 4. มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยโควิด -19 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา
หมายเหตุ		ผู้ป่วยที่อาการสามารถเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยโรคคาวาซากิ ทั้งแบบทุกข้อหรือบางส่วน ควรได้รับการรายงานว่าเป็น MIS-C หากอาการเหล่านั้นตรงกับนิยามของ MIS-C	ในผู้ป่วยที่มีไข้ ร่วมกับมีอาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เพียง 1 ระบบ ให้สงสัยว่าผู้ป่วยอาจมีกลุ่มอาการ MIS-C
อักษรย่อ: COVID-19, Coronavirus Disease 2019; CRP, C-Reactive Protein; ESR, Erythrocyte Sedimentation Rate; IL-6, Interleukin-6; LDH, Lactate Dehydrogenase, MIS-C, multisystem inflammatory syndrome in children; NT-pro-BNP, N-terminal Pro B-type Natriuretic Peptide; PT, Prothrombin Time; PTT, Partial Thromboplastin Time; RT-PCR, Real Time Polymerase Chain Reaction; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; US-CDC, Center for Disease Control and Prevention of United States of America; WHO, World Health Organization; ชม., ชั่วโมง; ดล., เดซิลิตร; มก., มิลลิกรัม; มม., มิลลิเมตร; มล., มิลลิลิตร			

จากการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมาน[32, 33] พบว่าผู้ป่วย MIS-C ส่วนใหญ่มักจะมีอาการหลังจากติดเชื้อ 2-6 สัปดาห์ โดยอาการหลักคือ ไข้เป็นระยะเวลานาน โดยพบได้มากถึงร้อยละ 90-100 ซึ่งเกือบทั้งหมดมีไข้อย่างน้อย 4 วัน (ร้อยละ 90) อาการที่พบบ่อยรองลงมา ได้แก่ อาการเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย อาเจียน และปวดท้อง ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 40 ถึง 80, อาการทางผิวหนัง เช่น ผื่น และเยื่อบุตาอักเสบ พบได้ประมาณร้อยละ 50 นอกจากนี้ยังพบอาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ค่อนข้างบ่อย เช่น ความดันโลหิตตกประมาณร้อยละ 60, ภาวะช็อกประมาณร้อยละ 40-60 และ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ร้อยละ 30 สำหรับอาการทางระบบทางเดินหายใจและประสาทอาจพบได้บ้างแต่ไม่บ่อย (ร้อยละ 30-40) เช่น ไอ หายใจหอบเหนื่อย ปวดหัว โดยอาการเหล่านี้สามารถพบได้ใน KD ด้วยเช่นกัน ซึ่งจะเห็นได้จากบางส่วนของเกณฑ์นิยาม MIS-C (ตารางที่ 2) ที่มีความคล้ายคลึงกับเกณฑ์วินิจฉัย KD[10] (ตารางที่ 1) อย่างไรก็ตาม MIS-C และ KD มีข้อแตกต่างกันในบางประการ ดังแสดงในตารางที่ 3

สำหรับการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วย MIS-C มักพบการมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ต่ำและจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ ได้บ่อยกว่าผู้ป่วย KD ดังตารางที่ 3 นอกจากนี้ การศึกษาของ Jiang L และคณะ[32] ได้รายงานสัดส่วนของผู้ป่วย ที่มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ Alanine Transaminase (ALT) มากกว่า 40 หน่วยต่อลิตรทั้งสิ้นร้อยละ 64 ของผู้ป่วยทั้งหมด และเป็นที่น่าสังเกตว่า การมีระดับ albumin ในเลือดต่ำ และการมีระดับโซเดียมในเลือดต่ำ พบได้น้อยเพียงร้อยละ 16 และ 11 ของผู้ป่วยทั้งหมด ตามลำดับ แต่ได้ถูกพิจารณาใช้เป็นหนึ่งในเกณฑ์ร่วม เพื่อคัดกรองผู้ป่วยในแผนผังการวินิจฉัยของแนวทางเวชปฏิบัติของ American College of Rheumatology (ACR) ฉบับที่ 3[13] อันจะได้กล่าวถึงต่อไป

ในด้านของค่าการอักเสบ การศึกษาของ Jiang L และ คณะ[32] พบว่าผู้ป่วย MIS-C เกือบทุกรายมีค่า C-Reactive Protein (CRP) สูง (ร้อยละ 93 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วย MIS-C เมื่อเทียบกับ KD ดังตารางที่ 3 ในขณะที่การสูงขึ้นของค่า D-dimer และ ferritin พบได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 70 และ 60 ของผู้ป่วยทั้งหมด ตามลำดับ) สำหรับการสูงขึ้นของค่า ESR พบได้เพียงประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมด และการสูงขึ้นของค่า procalcitonin, fibrinogen และ Lactate Dehydrogenase (LDH) พบได้น้อย เพียงประมาณร้อยละ 40, 25, 18 ของผู้ป่วยทั้งหมด ตามลำดับ นอกจากนี้ ในผู้ป่วย MIS-C ยังอาจพบการเพิ่มขึ้นของ cardiac biomarkers ได้เช่นกัน โดยพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ troponin และ pro B-type natriuretic peptide (pro-BNP) คิดเป็นร้อยละ 60 และ 50 ของผู้ป่วยทั้งหมด ตามลำดับ ในขณะที่มีเพียงประมาณร้อยละ 8 เท่านั้นที่มีการเพิ่มขึ้นของ Creatine Kinase - Myocardial Band (CK-MB) สำหรับผลการตรวจ Echocardiogram ที่ผิดปกติพบได้ถึงประมาณร้อยละ 60 ของผู้ป่วยทั้งหมด

อย่างไรก็ตาม มีหลักฐานจำนวนมากขึ้นเรื่อย ๆ ที่ชี้ให้เห็นว่าอาการและภาวะแทรกซ้อนของ MIS-C อาจแตกต่างกันในเด็กแต่ละช่วงวัย ซึ่งในอนาคตอาจนำมาใช้จำแนกเกณฑ์ให้เหมาะสมในการวินิจฉัยโรคได้มากขึ้นต่อไป โดยในเด็กเล็กมีแนวโน้มว่าจะมีอาการคล้ายคลึงกับ KD ในขณะที่ในเด็กโตจะเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและภาวะช็อกได้มากกว่า[34]

ตารางที่ 3 ความแตกต่างระหว่าง KD กับ MIS-C[32, 33]

ข้อแตกต่าง	Kawasaki Disease (KD)	Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)
1. อายุ	มักพบในกลุ่มเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี (สัดส่วนผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 5 ปี มีประมาณร้อยละ 85)	มักพบในเด็กอายุมากกว่า 5 ปี (สัดส่วนผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 5 ปี มีประมาณร้อยละ 25)
2. อาการและอาการแสดง		
2.1 อาการทางผิวหนัง ได้แก่ เยื่อบุตาขาวอักเสบ, ต่อมน้ำเหลืองที่คอโต และ ผื่น	**พบได้มากกว่า**	พบได้น้อยกว่า
2.2 อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด		
2.2.1 การโป่งพองของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (coronary artery aneurysms)	**พบได้มากกว่า**	พบได้น้อยกว่า
2.2.2 ความผิดปกติของการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular systolic dysfunction)	พบได้น้อยกว่า	**พบได้มากกว่า**

2.2.3 ลิ้นหัวใจไมตรัลรั่ว (mitral regurgitation)		
2.2.4 หัวใจเต้นผิดจังหวะ		
2.2.4 การมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion)		
2.2.5 ภาวะช็อก		
2.3 อาการระบบทางเดินอาหาร	พบได้น้อยกว่า	**พบได้มากกว่า**
2.4 อาการทางระบบประสาท	พบได้น้อยกว่า	**พบได้มากกว่า**
2.5 การมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion)	พบได้น้อยกว่า	**พบได้มากกว่า**
3. ค่าทางห้องปฏิบัติการ		
3.1 จำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 150,000 เซลล์/ mm^3	พบได้น้อยกว่า	**พบได้มากกว่า**
3.2 จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ต่ำ		
3.3 ระดับ CRP สูง		
อักษรย่อ: CRP; C-Reactive Protein		

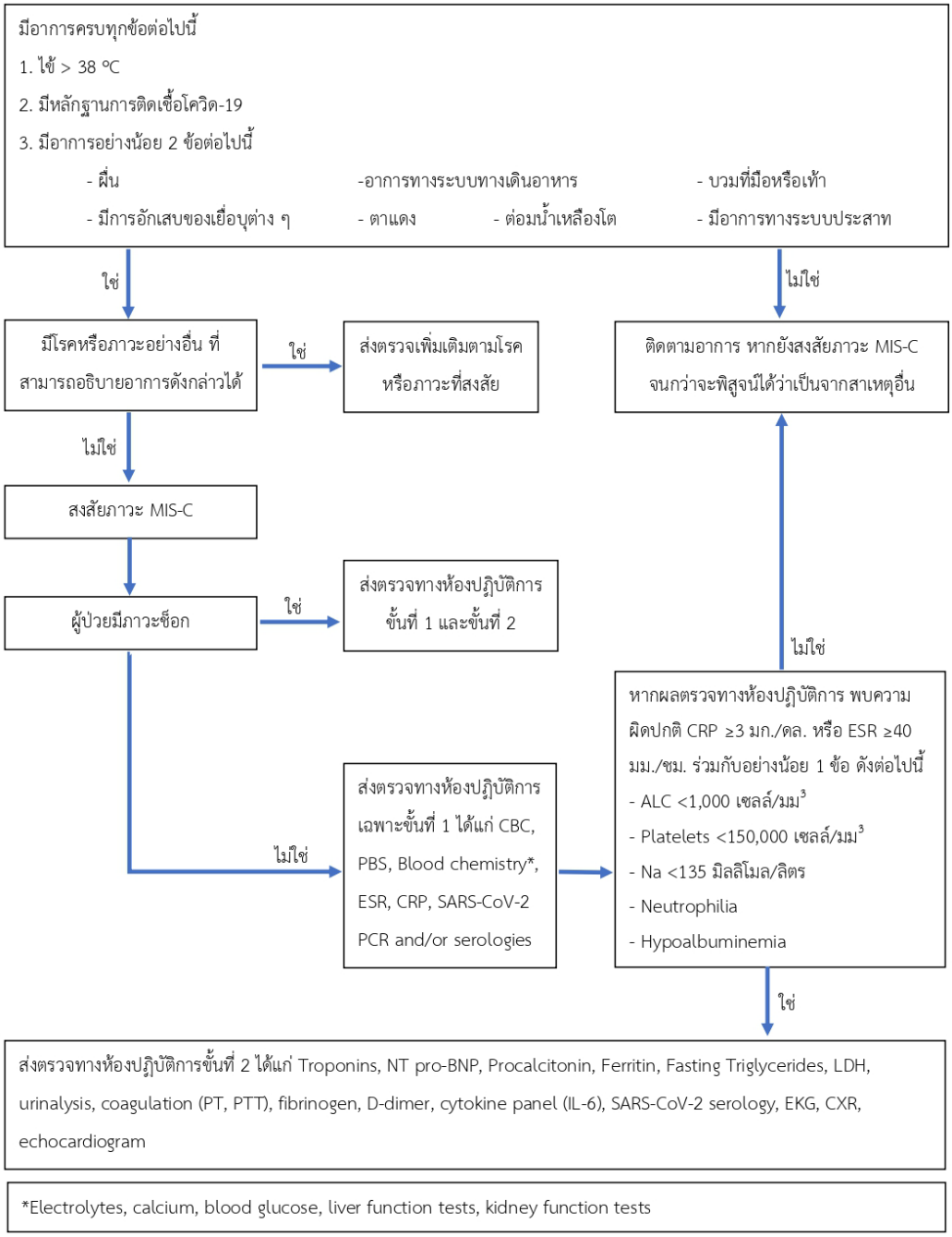
ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานชัดเจนของค่าความไว หรือความจำเพาะของเกณฑ์การวินิจฉัย MIS-C ทั้งในแง่อาการทางคลินิกหรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ อย่างไรก็ตาม ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทยและชมรม/สมาคมแพทย์สาขาต่าง ๆ[31] ได้ร่วมกันจัดทำแนวทางการวินิจฉัย MIS-C ไว้ โดยดัดแปลงมาจากแนวทางเวชปฏิบัติของ ACR[13] ร่วมกับการลงความเห็นโดยผู้เชี่ยวชาญในหลายสาขา ดังแสดงในรูปที่ 1 ซึ่งจะแบ่งการตรวจทางห้องปฏิบัติการออกเป็น 2 ขั้นหลัก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ เพิ่มเติมตามข้อบ่งชี้ตามอาการและการวินิจฉัยแยกโรค

โดยการตรวจขั้นที่ 1 จะเป็นการตรวจขั้นพื้นฐาน ทำได้ในสถานพยาบาลเกือบทุกขั้น มีจุดมุ่งหมายเพื่อที่จะคัดแยกผู้ป่วยที่ไม่น่าจะมีกลุ่มอาการ MIS-C ออกก่อน ด้วยการตรวจ SARS-CoV-2 PCR หรือ serologies นอกจากนี้ การตรวจขั้นที่ 1 ยังมีการประเมินภาวะอักเสบในร่างกายด้วย CRP และ ESR รวมถึงการตรวจทางโลหิตวิทยาที่เข้าได้ เช่น จำนวนเกล็ดเลือดต่ำ, จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ต่ำ, จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil สูง, ระดับโซเดียมในเลือดต่ำและระดับ albumin ในเลือดต่ำ ก่อนที่จะได้รับการตรวจขั้นที่ 2 ต่อไป

จากรูปที่ 1 จะเห็นว่า บางส่วนของการตรวจในขั้นที่ 2 เป็นการตรวจที่ไม่ได้รวมอยู่ในเกณฑ์นิยามและวินิจฉัยโรค แต่เป็นการตรวจเพื่อค้นหาอาการแทรกซ้อนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง โดยเฉพาะกับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง เนื่องจากสามารถช่วยในการวางแผนการรักษาให้เหมาะสมยิ่งขึ้น เช่น

ช่วยในการประเมินภาวะน้ำเกินในร่างกายก่อนการให้ Intravenous Immunoglobulin (IVIG) เพื่อป้องกันภาวะน้ำท่วมปอด หรือช่วยประเมินความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ ทำให้สามารถพิจารณาการปรับการให้สารน้ำหรือการให้ยากระตุ้นหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงยาต้านเกล็ดเลือด/ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดได้

ทั้งนี้ กลุ่มยาที่จะใช้ในการรักษา MIS-C ประกอบไปด้วย สี่กลุ่มหลัก ได้แก่ กลุ่มยาลดอาการอักเสบ (Intravenous Immunoglobulin [IVIG] และ ยาปรับภูมิคุ้มกัน [Immunomodulators] เช่น Corticosteroids, Anakinra หรือ Infliximab), กลุ่มยากระตุ้นหัวใจและหลอดเลือดและพยุงสัญญาณชีพตามอาการ (สารน้ำ/vasopressors/inotropes), กลุ่มยาต้านเกล็ดเลือด/ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด เช่น Aspirin, Heparin หรือ Enoxaparin และ กลุ่มยาป้องกันภาวะหัวใจล้มเหลวจากความผิดปกติของการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย เช่น Diuretics, β-Blockers หรือ Angiotensin II Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)



อักษรย่อ: ALC, Absolute Lymphocyte Count; CBC, Complete Blood Count; CRP, C-Reactive Protein; CXR, Chest X-ray; EKG, Electrocardiogram; ESR, Erythrocyte Sedimentation Rate; IL-6, Interleukin-6; LDH, Lactate Dehydrogenase, MIS-C, multisystem inflammatory syndrome in children, Na, Sodium; NT-pro-BNP, N-terminal Pro B-type Natriuretic Peptide; PBS, Peripheral Blood Smear; PCR, Polymerase Chain Reaction; PT, Prothrombin Time; PTT, Partial Thromboplastin Time; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; ชม., ชั่วโมง; ดล., เดซิลิตร; มก., มิลลิกรัม; มม., มิลลิเมตร; มล., มิลลิลิตร

รูปที่ 1 แผนผังการให้การวินิจฉัยผู้ป่วย MIS-C (จากแนวทางฯของประเทศไทย ฉบับวันที่ 8 เมษายน 2565)[31]

แนวโน้มของ MIS-C ในอนาคต

เนื่องด้วยการศึกษาบางชิ้นได้ชี้ให้เห็นว่า การฉีดวัคซีนในเด็กมีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ที่ลดลงของ MIS-C[26, 27] ร่วมกับข้อมูลสนับสนุน จากประเทศอิสราเอลและประเทศสหรัฐอเมริกา[9, 21] ที่พบอุบัติการณ์ที่น้อยลงในช่วงหลัง ถึงแม้อาจยังไม่สามารถอธิบายความสัมพันธ์ได้ชัดเจนนัก อย่างไรก็ตาม อัตราความครอบคลุมของการได้รับวัคซีน COVID-19 ที่มากขึ้นทั้งในเด็กโตและเด็กเล็ก อาจทำให้พบการเกิด MIS-C ได้ยากมากขึ้นในอนาคต[35] กระนั้น เนื่องด้วยข้อมูลการฉีดวัคซีนในเด็กเล็ก และข้อมูลระยะยาวของการฉีดวัคซีนยังมีน้อย จึงยังเป็นเรื่องที่จะต้องติดตามต่อไป

การระบาดในวงกว้างมากขึ้น ซึ่งส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากการประกาศให้ COVID-19 เป็นโรคประจำถิ่น รวมทั้งพฤติกรรมการป้องกันการติดเชื้อที่เคร่งครัดน้อยลงของประชาชนในหลาย ๆ ประเทศทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย อาจทำให้พบเชื้อกลายพันธุ์สายพันธุ์ใหม่ ๆ ที่ทำให้เกิด MIS-C มากขึ้นหรือน้อยลงในอนาคต และส่งผลต่ออุบัติการณ์ของ MIS-C นอกจากนี้ ข้อมูลเกี่ยวกับผลระยะยาวของ MIS-C ต่อสุขภาพและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยยังคงมีอยู่น้อย ถึงแม้การศึกษาบางชิ้นจะชี้ให้เห็นว่า ความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับหลอดเลือดหัวใจเป็นเพียงแค่ชั่วคราวเท่านั้น[36] อย่างไรก็ตาม ผลระยะยาวที่ไม่รุนแรงที่อาจส่งผลต่อคุณภาพชีวิต ยังคงเป็นช่องว่างของการวิจัย ดังนั้นในอนาคต ข้อมูลที่มีมากขึ้นเกี่ยวกับทั้ง กลไกการเกิด และผลระยะยาวของทั้งภาวะและวัคซีน อาจทำให้เข้าใจลักษณะของภาวะดังกล่าวได้มากขึ้น และช่วยให้มนุษย์สามารถจัดการกับปัญหาต่าง ๆ ที่เกิดจากเชื้อ SARs-CoV-2 ได้

บทบาทโดยทั่วไปของเภสัชกร

นอกเหนือไปจากบทบาทหน้าที่พื้นฐานของเภสัชกรที่ต้องปฏิบัติโดยทั่วไปแล้ว เนื่องด้วย MIS-C มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่ซับซ้อน และค่อนข้างรุนแรง เภสัชกรที่ไม่ได้ทำงานด้านคลินิกโดยตรง อาจมีส่วนช่วยในการแนะนำและให้ความรู้แก่ผู้ปกครอง ในเรื่องอาการแสดงที่สำคัญหรือรุนแรงของ MIS-C ที่อาจเกิดขึ้นได้ภายหลังการติดเชื้อ SARs-CoV-2 เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเข้ารับการรักษาได้อย่างทันท่วงที

นอกจากนี้ ในบทบาทการป้องกันการเกิด MIS-C อาจสามารถทำได้ผ่านการเน้นย้ำความสำคัญของการรับวัคซีน COVID-19 รวมไปถึงการซักถามประวัติและสมุดบันทึกประวัติการรับวัคซีน เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดโรคติดเชื้ออื่น ๆ ซึ่งเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงของการเกิด MIS-C ได้ การซักถามประวัติดังกล่าวยังอาจช่วยให้สามารถให้คำแนะนำในเรื่องการฉีดวัคซีนได้เหมาะสมยิ่งขึ้น เช่น ผู้ป่วย MIS-C เด็กเล็กที่เคยได้รับยา IVIG ในขนาดสูงถึง 2 g/kg ซึ่งควรได้รับการงดเว้นการให้วัคซีนเชื้อเป็นออกไปอย่างน้อย 11 เดือน[37]

การแนะนำการออกกำลังกายในผู้ป่วย MIS-C ก็เป็นเรื่องที่สำคัญเช่นกัน โดยผู้ป่วย MIS-C ที่มีความผิดปกติทางหัวใจร่วมด้วยเล็กน้อย ควรงดเว้นการออกกำลังกายในช่วง 1-2 สัปดาห์แรก และ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางหัวใจร่วมด้วยมาก ควรงดเว้นการออกกำลังกายใด ๆ อย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ และควรงดเว้นการออกกำลังกายอย่างหักโหม หรือการเข้าร่วมแข่งขันกีฬา ในช่วง 4-6 เดือนแรก[31]

สำหรับผู้ป่วยบางรายอาจได้รับยาที่มีวิธีใช้พิเศษ เช่น ผู้ป่วยที่กำลังลดขนาดยา Corticosteroid ลง หรือยาเทคนิคพิเศษ เช่น enoxaparin หรือ ผู้ป่วย MIS-C ที่มีโรคร่วมอยู่เดิม และมีปริมาณยาค่อนข้างมาก การช่วยแนะนำวิธีใช้ยา การจัดตารางการใช้ยา และการจัดเก็บยา ให้สอดคล้องกับวิถีชีวิตของเด็กก็เป็นบทบาทที่สำคัญของเภสัชกรเช่นกัน และสุดท้าย องค์ความรู้ต่าง ๆ เกี่ยวกับกลุ่มอาการ MIS-C มีการพัฒนาไปอย่างรวดเร็วและต่อเนื่องตลอดเวลา เนื่องจากเป็นโรคที่เกิดขึ้นได้ไม่นานนัก ซึ่งอาจทำให้ในอนาคต ข้อมูลเกี่ยวกับอุบัติการณ์และความชุก ปัจจัยเสี่ยง กลไกการเกิด อาการและอาการแสดง เกณฑ์การวินิจฉัย รวมถึงการป้องกันกลุ่มอาการ MIS-C มีการเปลี่ยนแปลงไปจากปัจจุบันได้มาก เพราะฉะนั้น เพื่อที่จะสามารถให้การบริบาลทางเภสัชกรรม และให้ความรู้แก่ผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมที่สุด เภสัชกรจึงควรติดตามข่าวสาร และข้อมูลทางวิชาการใหม่ ๆ ในอนาคตเกี่ยวกับกลุ่มอาการ MIS-C อย่างสม่ำเสมอ

บทสรุป

ผู้ป่วยเด็ก COVID-19 มักจะมีอาการไม่รุนแรง แต่บางส่วนสามารถเกิด MIS-C ได้หลังจากการติดเชื้อไป 2-6 สัปดาห์ โดยพบได้ประมาณ 316 รายต่อการติดเชื้อ 1 ล้านครั้ง และมีอัตราการเสียชีวิตที่ประมาณร้อยละ 0.8 กลไกการเกิดโรคยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจจะเกิดจากการที่โปรตีนของไวรัสกระตุ้นการทำงานของภูมิคุ้มกันอย่างผิดปกติ ในผู้ที่มีปัจจัยร่วมทางพันธุกรรม ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยเกิดการอักเสบทั่วร่างกาย อาการที่เกิดขึ้นมักจะมีอาการคล้ายกับ KD แต่ MIS-C มักจะเกิดในเด็กช่วงอายุสูงกว่า (5-11 ปี) และมักพบอาการทางระบบทางเดินอาหาร ความผิดปกติของการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย และค่าการอักเสบที่มากกว่ากลุ่ม KD โดยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิด MIS-C ได้แก่ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว เช่น หอบหืด และโรคอ้วน การวินิจฉัยจะใช้เกณฑ์ทางด้านไข้ อาการแสดง ค่าการอักเสบ หลักฐานการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ก่อนหน้า รวมทั้งการพิจารณาตัดโรคอื่นออกก่อนทำการวินิจฉัย การป้องกัน MIS-C นั้น หลักฐานการใช้ยาต้านไวรัสหรือ Antibody ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 ต่อการเกิด MIS-C ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่การฉีดวัคซีนโควิดชนิด mRNA สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด MIS-C ได้ ซึ่งอาจเป็นผลให้ในอนาคตอาจพบ MIS-C ได้ยากมากขึ้น ซึ่งเป็นเรื่องที่ต้องติดตามต่อไปในอนาคต สำหรับเภสัชกรอาจมีบทบาททั่วไป ในแง่ของการให้ความรู้แก่ผู้ปกครอง การเน้นย้ำความสำคัญของการรับวัคซีน COVID-19 และการซักถามประวัติและสมุดบันทึกประวัติการรับวัคซีน ซึ่งอาจช่วยป้องกันการเกิด MIS-C ได้ รวมไปถึงการช่วยแนะนำวิธีใช้ยา การจัดตารางการใช้ยา และการจัดเก็บยา ให้สอดคล้องกับวิถีชีวิตของเด็ก และการติดตามสถานการณ์และข่าวสารอยู่เสมอ เพื่อให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยได้อย่างดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard 2022 [cited 2023 February 26]. Available from: https://covid19.who.int/.
2. กระทรวงสาธารณสุขประเทศไทย. สถานการณ์ผู้ป่วย COVID-19 รายวัน (ข้อมูลอัพเดทครั้งสุดท้าย วันที่ 1 ตุลาคม 2565). 2022 [cited 2022 December 11]. Available from: https://ddc.moph.go.th/covid19-daily-dashboard/?dashboard=select-trend-line.
3. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines: National Institutes of Health; 2022 [cited 2022 October 17]. Available from: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/.
4. Jassat W, Abdool Karim SS, Mudara C, Welch R, Ozougwu L, Groome MJ, et al. Clinical severity of COVID-19 in patients admitted to hospital during the omicron wave in South Africa: a retrospective observational study. The Lancet Global Health. 2022;10(7):e961-e9.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-42.
6. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. The Lancet. 2020;395(10237):1607-8.
7. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. The Lancet. 2020;395(10239):1771-8.
8. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 Scientific Brief 2022 [cited 2022 October 17]. Available from: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Department of Health and Human Services, CDC; 2022 [cited 2022 October 17]. Available from: https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp.
10. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(17):e927-e99.
11. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. JAMA Network Open. 2021;4(6):e2116420-e.

12. Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker. Atlanta, GA: US: Department of Health and Human Services, CDC; 2022 [cited 2023 February 26]. Available from: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance.
13. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. Arthritis Rheumatol. 2022;74(4):e1-e20.
14. Department of Medical Services. หมอเด็กเผย ภาวะ MIS-C ในเด็กสามารถป้องกันได้ด้วยวัคซีน. 2022 [cited 2022 October 17]. Available from: https://pr.moph.go.th/?url=pr/detail/2/02/176975/.
15. Queen Sirikit National Institute of Child Health. หมอเด็กเผย ภาวะ MIS-C ในเด็กสามารถรักษาได้. 2022 [cited 2022 October 17]. Available from: https://www.childrenhospital.go.th/14632/.
16. Department of Medical Services. ภาวะ MIS-C (มิสซี) และ LONG COVID (ลองโควิด) ในเด็ก. 2022 [cited 2022 October 17]. Available from: https://www.dms.go.th/Content/Select_Landding_page?contentId=32015.
17. Rhedin S, Lundholm C, Horne A, Smew AI, Osvald EC, Haddadi A, et al. Risk factors for multisystem inflammatory syndrome in children - A population-based cohort study of over 2 million children. Lancet Reg Health Eur. 2022;19:100443.
18. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. Nat Rev Rheumatol. 2021;17(12):731-48.
19. Davalos V, García-Prieto CA, Ferrer G, Aguilera-Albesa S, Valencia-Ramos J, Rodríguez-Palmero A, et al. Epigenetic profiling linked to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A multicenter, retrospective study. EClinicalMedicine. 2022;50:101515.
20. Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, Noval Rivas M, Paschold L, Willscher E, et al. Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(41):25254-62.
21. Levy N, Koppel JH, Kaplan O, Yechiam H, Shahar-Nissan K, Cohen NK, et al. Severity and Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During 3 SARS-CoV-2 Pandemic Waves in Israel. JAMA. 2022;327(24):2452-4.
22. Sermet-Gaudelus I, Temmam S, Huon C, Behillil S, Gajdos V, Bigot T, et al. Prior infection by seasonal coronaviruses, as assessed by serology, does not prevent SARS-CoV-2 infection and disease in children, France, April to June 2020. Euro Surveill. 2021;26(13).
23. Brodin P. SARS-CoV-2 infections in children: Understanding diverse outcomes. Immunity. 2022;55(2):201-9.
24. Noval Rivas M, Porritt RA, Cheng MH, Bahar I, Arditi M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Long COVID: The SARS-CoV-2 Viral Superantigen Hypothesis. Front Immunol. 2022;13:941009.
25. Roarty C, Waterfield T. Review and future directions for PIMS-TS (MIS-C). Arch Dis Child. 2022.

26. Levy M, Recher M, Hubert H, Javouhey E, Fléchelles O, Leteurtre S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. JAMA. 2022;327(3):281-3.
27. Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, Halasa NB, Price AM, Boom JA, et al. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12-18 Years - United States, July-December 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(2):52-8.
28. Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. JAMA. 2022;327(4):331-40.
29. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). COVID-19 vaccine safety updates: Primary series in children ages 5–11 years: Centers for Disease Control and Prevention; 2022 [cited 2022 October 17]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-05-19/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) 2022 [cited 2022 October 17]. Available from: https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp/index.html.
31. ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย, สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย, ชมรมกุมารแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย, สมาคมโรคระบบหายใจและเวชบำบัดวิกฤตในเด็ก, ชมรมโรคข้อและรูมาติสซั่มในเด็กแห่งประเทศไทย, สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย. แนวทางปฏิบัติในการวินิจฉัย และดูแลรักษา กลุ่มอาการอักเสบหลายระบบที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19 ในเด็ก (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; MIS-C) และโรคโควิด-19 ในเด็กที่มีการอักเสบรุนแรง (Hyperinflammation in Pediatric COVID-19) ในประเทศไทย ฉบับวันที่ 8 เมษายน 2565.2022 [cited 2022 December 11]. Available from: https://www.pidst.or.th/A1161.html.
32. Jiang L, Tang K, Irfan O, Li X, Zhang E, Bhutta Z. Epidemiology, Clinical Features, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Adolescents-a Live Systematic Review and Meta-analysis. Curr Pediatr Rep. 2022;10(2):19-30.
33. Santos MO, Gonçalves LC, Silva PAN, Moreira ALE, Ito CRM, Peixoto FAO, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. J Pediatr (Rio J). 2022;98(4):338-49.
34. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. New England Journal of Medicine. 2020;383(4):347-58.
35. Lee PI, Hsueh PR. Multisystem inflammatory syndrome in children: A dysregulated autoimmune disorder following COVID-19. J Microbiol Immunol Infect. 2023.
36. Fabi M, Petrovic B, Andreozzi L, Corinaldesi E, Filice E, Biagi C, et al. Circulating Endothelial Cells: A New Possible Marker of Endothelial Damage in Kawasaki Disease, Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Acute SARS-CoV-2 Infection. Int J Mol Sci. 2022;23(17).

37. Committee on Infectious Diseases AAoP, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases: American Academy of Pediatrics; 2021.