

Kawasaki Disease

โรค Kawasaki เป็นโรคที่มีการอักเสบของหลอดเลือดแดง และหัวใจในเด็กที่แข็งแรงดีมาก่อน Tomisaku Kawasaki รายงานโรคนี้เป็นครั้งแรกเมื่อพ.ศ.2510 ต่อมาก็มีรายงานจากหลายๆประเทศ ในประเทศไทยเริ่มรายงานครั้งแรกในพ.ศ.2519 และต่อมาก็มีรายงานถึงภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวจากการตรวจด้วย echocardiogram ปัจจุบันในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีพบว่า Kawasaki เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ไม่ได้เป็นมาแต่กำเนิดที่พบบ่อยที่สุด โดยพบประมาณปีละหลายสิบลาย มากขึ้นเรื่อยๆ และในปี 2552 ที่ผ่านมามีผู้ป่วยใหม่ถึง 70 ราย

โรคนี้พบบ่อยในเด็กเล็ก ผู้ชายเป็นมากกว่าเล็กน้อย ในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีพบว่า ร้อยละ 90 ของเด็กที่เป็นโรคนี้อายุน้อยกว่า 5 ปี โดยประมาณร้อยละ 25 อายุต่ำกว่า 1 ปี ในเด็กเล็กมากๆ และเด็กโตมากขึ้นมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดแดง และหัวใจได้มาก แม้โรคจะหายเองได้ แต่ถ้าไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่เหมาะสมเด็กจำนวนไม่น้อยจะมีภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด บางรายรุนแรงถึงชีวิต และยังมีอีกจำนวนมากที่มีความพิการหลงเหลือ

สาเหตุ

สาเหตุของโรคยังไม่ทราบแน่ชัด แต่การที่ชาวเอเชียเป็นโรคนี้มากกว่ายุโรปและสหรัฐอเมริกา อาการคล้ายการติดเชื้ออื่นๆ ตลอดจนการที่มีความเสี่ยงในการติดเชื้อในเด็กคนเดียวกัน ในพี่น้อง และในครอบครัว ทำให้สมมติฐานที่ว่ามีความเกี่ยวข้องกับพันธุกรรม ตลอดจนการสัมผัสกับอะไรบางอย่างในสิ่งแวดล้อมไม่ว่าจะเป็น สารเคมี หรือ เชื้อโรคบางชนิดเป็นไปได้มากขึ้น เข้าใจว่าอะไรบางอย่างในสิ่งแวดล้อมนั้นไปกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาทางระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ เกิดการอักเสบของหลอดเลือดแดงขึ้นทั่วร่างกาย

อาการ อาการแสดง

อาการสำคัญของโรคนี้ ประกอบด้วย ไข้ ตาแดง ปากแดง การเปลี่ยนแปลงที่มือและเท้า ผื่น และต่อมน้ำเหลืองที่โต อาการเหล่านี้เกิดในเวลาต่างๆกันทำให้ต้องติดตามอาการเป็นระยะๆ

ไข้มักจะเป็นไข้สูงเป็นพักๆ โดยช่วงที่ไข้ลดมักจะไม่ได้ลดลงจนเป็นปกติ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยโดยทั่วไปใช้เวลามีไข้ 5 วัน แต่ในรายที่มีความผิดปกติของหลอดเลือดแดง coronary ด้วยอาจไม่ต้องการ 5 วันก็ให้การวินิจฉัยได้แล้ว ถ้าไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม ไข้จะอยู่นานหลายสัปดาห์ การเปลี่ยนแปลงที่มือและเท้า เป็นลักษณะที่ไม่ค่อยเห็นในโรคอื่นๆ มือ เท้า จะบวม แดง บางรายเจ็บชัดเจนตั้งแต่ช่วงแรกของโรค ประมาณ 2-3 สัปดาห์หลังจากเริ่มมีไข้จะเห็นผิวหนังลอก โดยเริ่มลอกบริเวณรอบๆเล็บมือ เล็บเท้า อาจลามมาจนลอกทั้งฝ่ามือ ฝ่าเท้า ประมาณ 4-6 สัปดาห์หลังจากเริ่มมีไข้อาจเห็นรอยขีดเล็กๆตามแนวขวางของเล็บ ที่เรียก Beau's line

ผื่นขึ้นได้หลายแบบ ส่วนมากเป็นแบบ maculopapular มักขึ้นภายใน 5 วันแรกนับจากเริ่มมีไข้ โดยมักเป็นทั่วทั้งบริเวณลำตัว และแขน ขา โดยบริเวณ perineum ผื่นจะหนาแน่นที่สุด บางครั้งจะมีลอกคล้ายที่มือและเท้าด้วย

ตาแดงจะเป็นทั้ง 2 ข้าง มักเห็นภายใน 2-4 วันแรกนับจากเริ่มมีไข้ การแดงจะเป็นบริเวณตาขาวมาก (bulbar conjunctiva) รอบๆ ม่านตาจะไม่ค่อยแดง (limbus sparing) ไม่ค่อยมีขี้ตา และไม่ค่อยเจ็บ

ริมฝีปากแดง และแห้ง เห็นได้ชัดตั้งแต่วันแรกของโรค บางครั้งมีริมฝีปากแตก อาจมีเลือดออกด้วย เชื้อบูในปากจะแดงด้วย แต่ไม่มีแผล ลิ้นจะแดงและมี prominent papillae ที่เรียก "strawberry tongue"

ต่อมน้ำเหลืองที่โตมักพบที่ anterior cervical triangle มักเป็นข้างเดียว ขนาดตามเกณฑ์การวินิจฉัย ต้องมีเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 1.5 ซม. ลักษณะค่อนข้างแข็ง ไม่ fluctuate สังเกตบริเวณที่ต่อมน้ำเหลืองโตจะพบว่าผิวหนังมักไม่แดงกว่าบริเวณรอบๆ และกดไม่ค่อยเจ็บ

การวินิจฉัย

American Heart Association ได้ให้เกณฑ์การวินิจฉัย Kawasaki ไว้ดังนี้

1. Fever persisting at least 5 days
2. Presence of at least 4 principal features
 - 2.1 Changes in extremities
 - 2.1.1 Acute: Erythema of palms, soles; edema of hands, feet
 - 2.1.2 Subacute: Periungual peeling of fingers, toes in weeks 2 and 3
 - 2.2 Polymorphous exanthema
 - 2.3 Bilateral bulbar conjunctival injection without exudates
 - 2.4 Changes in lips and oral cavity: Erythema, lips cracking, strawberry tongue, diffuse injection of oral and pharyngeal mucosae
 - 2.5 Cervical lymphadenopathy (>1.5-cm diameter), usually unilateral
1. Exclusion of other diseases with similar findings ได้แก่ Viral infections (eg, measles, adenovirus, enterovirus, Epstein-Barr virus), Scarlet fever, Staphylococcal scalded skin syndrome, Toxic shock syndrome, Bacterial cervical lymphadenitis, Drug hypersensitivity reactions, Stevens-Johnson syndrome, Juvenile rheumatoid arthritis, Rocky Mountain spotted fever, Leptospirosis, Mercury hypersensitivity reaction (acrodynia)
2. Other clinical and laboratory findings
 - 2.1 Cardiovascular findings
 - 2.1.1 Congestive heart failure, myocarditis, pericarditis, valvular regurgitation
 - 2.1.2 Coronary artery abnormalities

- 2.1.3 Aneurysms of medium-size noncoronary arteries
- 2.1.4 Raynaud's phenomenon
- 2.1.5 Peripheral gangrene
- 2.2 Musculoskeletal system - Arthritis, arthralgia
- 2.3 Gastrointestinal tract
 - 2.3.1 Diarrhea, vomiting, abdominal pain
 - 2.3.2 Hepatic dysfunction
 - 2.3.3 Hydrops of gallbladder
- 2.4 Central nervous system
 - 2.4.1 Extreme irritability
 - 2.4.2 Aseptic meningitis
 - 2.4.3 Sensorineural hearing loss
- 2.5 Genitourinary system - Urethritis/meatitis
- 2.6 Other findings
 - 2.6.1 Erythema, induration at BCG inoculation site
 - 2.6.2 Anterior uveitis (mild)
 - 2.6.3 Desquamating rash in groin
- 2.7 Laboratory findings in acute Kawasaki disease
 - 2.7.1 Leukocytosis ($>15,000/\text{mm}^3$) with neutrophilia and immature forms
 - 2.7.2 Elevated ESR
 - 2.7.3 Elevated CRP
 - 2.7.4 Anemia
 - 2.7.5 Abnormal plasma lipids
 - 2.7.6 Hypoalbuminemia ($<3.0 \text{ g/dL}$)
 - 2.7.7 Hyponatremia
 - 2.7.8 Thrombocytosis after week 1st ($>450,000/\text{mm}^3$)
 - 2.7.9 Sterile pyuria (>10 white blood cells/high-power field)
 - 2.7.10 Elevated serum transaminases
 - 2.7.11 Elevated serum gamma glutamyl transpeptidase
 - 2.7.12 Pleocytosis of cerebrospinal fluid
 - 2.7.13 Leukocytosis in synovial fluid

ส่วนใหญ่การวินิจฉัยไม่ยากเนื่องจากมีอาการ อาการแสดงชัดเจน ตาม clinical criteria เพียงแต่ต้องเข้าใจว่าอาการเหล่านี้เกิดในเวลาต่าง ๆ กัน จึงติดตามอาการเป็นระยะๆ เพื่อให้ได้การวินิจฉัย ในรายที่ไข้ยังไม่ครบ 5 วัน แต่ตรวจ echocardiogram พบความผิดปกติของหลอดเลือดแดง coronary ด้วยก็ให้การวินิจฉัยได้แล้ว

ในเด็กเล็กที่มีไข้หลายวัน และมีอาการอื่นที่เข้าได้เพียง 2-3 clinical criteria การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และ echocardiogram จะช่วยในการวินิจฉัย หรือวินิจฉัยแยกโรค Kawasaki ได้มาก เรียกรายเหล่านี้เป็น Incomplete form ของโรค Kawasaki การตรวจ echocardiogram ในรายเหล่านี้อาจพบ coronary abnormalities, perivascular brightness, decreased left ventricular (LV) contractility, valvular regurgitation หรือ pericardial effusion

อาการอื่นๆที่อาจพบได้

1. อาการและอาการแสดงทางระบบไหลเวียนโลหิต

ในระยะเฉียบพลัน ไม่กี่วันแรกหลังจากเริ่มมีไข้ เด็กจะมีอาการและอาการแสดงทางระบบไหลเวียนโลหิตได้มาก อาจตรวจได้ hyperdynamic precordium, tachycardia, gallop rhythm, innocent flow murmur บางรายที่มี significant mitral regurgitation อาจฟังได้ pansystolic murmur บางรายมี poor myocardial function มาก แสดงอาการแบบ low cardiac output syndrome หรือถึง shock ได้ การตรวจ Electrocardiography อาจพบ arrhythmia, prolonged PR interval, ST-T wave changes.

2. อาการและอาการแสดงทางระบบอื่นๆ

เด็กโรค Kawasaki มักถูกระงับกระสายมากกว่าเด็กที่ป่วยเป็นไข้อื่นๆ อาการอาเจียน ถ่ายเหลว ปวดท้อง พบได้ถึงร้อยละ 30 เด็กเล็กพบอาการเหล่านี้ได้บ่อยกว่าเด็กโต คับโต ตัวเหลือง ได้ hydrops gallbladder พบได้ถึงร้อยละ 15 ส่วนมากพบภายใน 2 สัปดาห์แรกของโรค ในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติ มหาราชนิเองเคยพบผู้ป่วยมี hydrops gall bladder อยู่ได้หลายเดือน มีปวดข้อ ข้อบวมได้หลายๆข้อพร้อมกัน ทั้งข้อเล็กและใหญ่ ในญี่ปุ่นพบการบวมแดง บริเวณที่ฉีดวัคซีน Bacille Calmette-Guérin (BCG) ไม่น้อย แต่ข้อมูลของทางสถาบันฯ ไม่พบอาการดังกล่าวเลย อาการอื่นที่พบได้นานๆครั้งเช่น testicular swelling, pulmonary nodules and infiltrates, pleural effusions

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบ leukocytosis ได้บ่อย anemia ถ้ามีมักพบ normal red blood cell index จำนวน platelet จะสูงขึ้นราวสัปดาห์ที่ 2 เป็นต้นไป กว่าจะกลับสู่ค่าปกติใช้เวลา 6-8 สัปดาห์ บางรายมี thrombocytopenia ซึ่งเป็นกลุ่มที่เสี่ยงสูงต่อการเกิด coronary aneurysms การตรวจ acute phase reactant เช่น erythrocyte sedimentation rate (ESR) และ C-reactive protein (CRP) จะพบว่าสูงขึ้นอยู่นานหลายสัปดาห์ การตรวจอื่นที่อาจพบได้ ได้แก่ Hypoalbuminemia, depressed plasma cholesterol, high-density

lipoprotein (HDL), and apolipoprotein AI มีการเพิ่มของ serum transaminases และ bilirubin บางรายมี sterile pyuria, aseptic meningitis

Echocardiogram เป็นการตรวจที่สำคัญ ที่ช่วยทั้งในการวินิจฉัย และติดตามผู้ป่วย ในรายที่โรคไม่ซับซ้อน ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบไหลเวียนโลหิตอย่างน้อยควรตรวจ echocardiogram เมื่อแรกวินิจฉัย และตรวจซ้ำเมื่อโรคดำเนินไปแล้ว 2 สัปดาห์ อีก 1 ครั้ง และเมื่อโรคดำเนินไปแล้ว 6-8 สัปดาห์ อีก 1 ครั้ง ในรายที่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบไหลเวียนโลหิตซึ่งส่วนใหญ่ในระยะ acute จะมี myocarditis, valvular regurgitation, pericardial effusion ระยะต่อมาจะมี coronary aneurysm กรณีเหล่านี้พิจารณาตรวจเพื่อติดตามภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวเป็นรายๆไป

การตรวจ non-invasive อื่นๆ เช่น Magnetic resonance imaging (MRI), Magnetic resonance angiogram (MRA) และ Ultrafast CT กำลังมีบทบาทมากขึ้นเรื่อยๆ อยู่ในระหว่างการศึกษาความคุ้มค่า Cardiac stress test และ cardiac catheterization and angiography ทำในรายที่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบไหลเวียนโลหิต

การรักษา

การรักษาในระยะแรกประกอบด้วย

1. Aspirin

American Heart Association แนะนำให้ aspirin ในขนาด 80-100 มก/นน.ตัว 1 กก. แบ่งให้วันละ 4 ครั้ง ในช่วง acute phase ไปจนกว่าไข้จะลดไป 48-72 ชั่วโมง หรือ ไปจนถึงวันที่ 14 นับจากเริ่มมีไข้ อย่างไรก็ตาม ในหลายสถาบันใช้ขนาดยาน้อยกว่านี้⁷ โดยผลไม่แตกต่างกัน⁸ หลังจากนั้นก็ลดขนาดยาลงเหลือ 3-5 มก/นน.ตัว 1 กก. วันละครั้งเดียวไปจนตรวจ echocardiogram แน่ใจว่าไม่มี coronary aneurysm แล้วหลัง 6-8 สัปดาห์นับจากวันที่เริ่มมีไข้ ส่วนในรายที่มี coronary aneurysm ให้ aspirin ในขนาดนี้ตลอดไป คำแนะนำของ American Heart Association แนะนำให้เด็กที่ได้ aspirin เหล่านี้รับวัคซีน influenza ด้วยทุกปี และระวังการติดเชื้อ varicella ด้วยเพราะกลัว Reye syndrome สำหรับในประเทศไทยไม่เคยมีข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่าง influenza หรือ varicella กับ Reye syndrome ในไทยมาก่อน การจะให้วัคซีนคงต้องพิจารณาเป็นรายๆไป

1. Intravenous immune globulin (IVIG)

การให้ IVIG ในขนาด 2 กรัม/นน.ตัว 1 กก. ครั้งเดียว ภายใน 10 วันแรกของโรค สามารถลดอาการไข้ได้เร็ว และลดภาวะแทรกซ้อนทางระบบไหลเวียนโลหิตได้ชัดเจน coronary aneurysm ลดลงจากร้อยละ 15-25 เหลือไม่ถึงร้อยละ 5 IVIG ของสภากาชาดไทยได้ผลดีไม่แตกต่างจากผลิตภัณฑ์อื่นๆที่เคยใช้กันมา ทำให้ปัญหาเรื่องค่าใช้จ่ายลดลง และคุ้มค่าเมื่อคำนึงถึงผลในระยะยาว

การให้ IVIG มีผลต่อการสร้างภูมิคุ้มกัน การฉีดวัคซีน measles และ varicella จึงควรเลื่อนไป 11 เดือนหลังได้ IVIG

การรักษาและติดตามในระยะยาวเป็นสิ่งจำเป็นในรายที่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบไหลเวียนโลหิต ผู้ป่วยเหล่านี้จำเป็นต้องติดตามอาการ อาการแสดง ตรวจ echocardiogram ตรวจพิเศษอื่นๆเช่น stress test, MRA, cardiac angiogram เป็นระยะๆตลอดจนให้ยาป้องกัน coronary thrombosis ในรายที่มี acute coronary thrombosis อาจต้องให้ thrombolytic therapy ในรายที่มีหลอดเลือด coronary ตีบ ตัน อาจต้องใช้การผ่าตัด หรือ catheter intervention ต่อไป