



## Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and COVID-19

รศ. พญ. ธันยวีร์ ภูธนกิจ

อ. ดร. พญ. สุวพร อนุกุลเรืองกิตติ์

อ. ดร. พญ. วรธรรมน จันทรบญจกุล

สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เชื้อ SARS-CoV-2 เริ่มมีการระบาดตั้งแต่ ต้นปี พ.ศ. 2563 ที่เริ่มจากในประเทศจีน และ ขยายวงกว้างไปในทวีปยุโรป เช่น อิตาลี อังกฤษ ฝรั่งเศส ในทวีปอเมริกา และ ในทวีปเอเชีย โดยในระยะแรกของการระบาด พบว่าโรค COVID-19 ทำให้เกิดการติดเชื้อที่ปอด โดยโรคมีความรุนแรงในผู้สูงอายุ มีผลให้เกิดระบบทางเดินหายใจล้มเหลว และมีอัตราการเสียชีวิตสูงในกลุ่มประชากรผู้สูงอายุ ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มเด็กและวัยรุ่น ที่พบว่าอาการทางระบบทางเดินหายใจ มักจะเป็นอาการของระบบทางเดินหายใจส่วนต้น อาการปอดบวมพบได้น้อย

ต่อมาในเดือน เมษายน พ.ศ. 2563 เริ่มมีรายงานจาก จากเมืองเบกาโรโม ในประเทศอิตาลี ซึ่งเริ่มมีการระบาดของ SARS-CoV2 ตั้งแต่ในช่วงเดือน กุมภาพันธ์ พ.ศ.2563 พบว่า มีเด็กได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Kawasaki-like ในช่วง เดือน มีนาคม ถึง เดือน เมษายน จำนวน 10 ราย ซึ่งอุบัติการณ์เพิ่มขึ้น 30 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการระบาดของ SARS-CoV2 โดยเด็ก 8 ราย ตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อ SARS-CoV2 IgG หรือ IgM ที่บ่งบอกว่าเคยมีการติดเชื้อในช่วงเดือนที่ผ่านมา และมีข้อสังเกตที่สำคัญ คือ อายุเฉลี่ยของเด็กที่มีรายงานคือ 7.5 ปี (ซึ่งสูงกว่าเด็กที่ได้รับการวินิจฉัย Kawasaki ก่อนหน้านี้ ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 3 ปี) และพบอาการแทรกซ้อนที่รุนแรงกว่า เช่น กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) ภาวะ Kawasaki diseases shock syndrome (KDSS) การตรวจนับเม็ดเลือดมักพบเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ต่ำ เกร็ดเลือดต่ำ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเข้าได้กับภาวะ macrophage activating syndrome (MAS) อีกทั้งการรักษาใช้ภูมิคุ้มกันโกลบูลิน ได้ผลไม่ดึ้นัก ควรให้สเตียรอยด์ควบคู่ไปด้วย (1)

รายงานจากกรุงปารีส ประเทศฝรั่งเศส พบผู้ป่วยเด็ก 21 รายในช่วงระหว่าง 27 เมษายน ถึง 11 พฤษภาคม 2564 ที่มีอาการของ Kawasaki-like โดยพบว่ามีอาการนำของระบบทางเดินอาหารเด่น (ร้อยละ 90) อาทิเช่น ปวดท้อง อาเจียน ถ่ายเหลว พบหลักฐานของการติดเชื้อ SARS-CoV2 (ตรวจพบเชื้อไวรัสจาก PCR 8 ราย ตรวจพบ SARS CoV2 IgG 19 ราย)

พบภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (ร้อยละ 76) มีภาวะ KDSS (ร้อยละ 56) การรักษาใช้อิมมูโนโกลบูลิน โดยร้อยละ 24 ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ต้องให้อิมมูโนโกลบูลินเป็นครั้งที่สอง และโดยรวมร้อยละ 46 ให้เสียชีวิตร่วมด้วยในการรักษา (2)

รายงานจากสหภาพยุโรปในวันที่ 15 พฤษภาคม พ.ศ. 2563 พบว่ามีรายงานผู้ป่วยเด็กที่มีอาการของ pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS) ในสหภาพยุโรป และ อังกฤษ อย่างน้อย 230 ราย และเสียชีวิต 2 ราย (3) รายงานจากกรุงนิวยอร์ก ประเทศสหรัฐอเมริกา ในวันที่ 11 พฤษภาคม 2563 มีรายงานผู้ป่วยเด็กอย่างน้อย 85 รายที่มีอาการคล้ายกับ Kawasaki-like หรือ toxic shock syndrome ที่มีความเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV2 โดยมีผู้ป่วยเสียชีวิตอย่างน้อย 3 รายที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์นี้ และอีก 2 รายอยู่ในระหว่างการสอบสวนข้อมูล (4)

### เกณฑ์การวินิจฉัย Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

องค์การอนามัยโลกประกาศเกณฑ์ที่ต้องเฝ้าระวังและได้ให้คำนิยามของกลุ่มอาการนี้ว่า Multisystem inflammatory disorder in children and adolescent เมื่อวันที่ 15 พฤษภาคม พ.ศ. 2563 สำหรับทางยุโรปตั้งชื่อภาวะนี้ว่า paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection (PIMS-TS) และทางสหรัฐอเมริกา CDC ได้ตั้งชื่อว่า Multisystem Inflammatory syndrome in children (MIS-C) ซึ่งมีอาการ อาการแสดง และผลทางห้องปฏิบัติการไปในแนวทางเดียวกัน และบางส่วนใกล้เคียงกับเกณฑ์การวินิจฉัยโรค Kawasaki diseases ดังแสดงในตาราง

เกณฑ์การวินิจฉัย	WHO Criteria: Multisystem inflammatory disorder in children and adolescent (MID-CA) (5)	RCPCH: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS) (6)	CDC: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) (7)	Kawasaki diseases
อาการ	<p>ไข้ &gt; 3 วัน และ อาการอย่างน้อย 2 ใน 4 ดังต่อไปนี้</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ผื่น ตาแดงแบบไม่มีขี้ตา หรืออาการอักเสบของเยื่อต่างๆ (ปาก มือ เท้า)</li> <li>ความดันต่ำหรือช็อค</li> <li>ความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ลิ้นหัวใจอักเสบ เส้นเลือดหัวใจผิดปกติ โดยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง หรือ มีการสูงขึ้นของ Troponin/NT-proBNP</li> <li>อาการของระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง ท้องเสีย อาเจียน</li> </ol>	<p>ไข้ต่อเนื่อง &gt; 38.5 องศาเซลเซียส</p> <p><b>ส่วนใหญ่</b></p> <p>ต้องใช้ออกซิเจน และ ความดันต่ำ</p> <p><b>บางส่วน</b></p> <p><b>หัวใจและหลอดเลือด:</b> เป็นลม</p> <p><b>ทางเดินหายใจ:</b> ไอ เจ็บคอ</p> <p><b>เยื่อ:</b> ตาแดง เยื่อต่างๆอักเสบ</p> <p><b>ทางเดินอาหาร:</b> ปวดท้อง ท้องเสีย อาเจียน</p> <p><b>ผิวหนัง:</b> ผื่น มือเท้าบวม การเปลี่ยนแปลงของเยื่อเมือก</p> <p><b>ประสาท:</b> สับสน ปวดศีรษะ</p> <p><b>อื่นๆ:</b> ต่อม้ำเหลืองโต คอบวม</p>	<p>ไข้ <math>\geq</math> 24 ชั่วโมง และมีอาการรุนแรงที่ต้องนอนโรงพยาบาล โดยมีอาการอย่างน้อย 2 ระบบได้แก่</p> <p><b>หัวใจและหลอดเลือด:</b> ความดันต่ำ มีการสูงขึ้นของ troponin/BNP, ตรวจ echocardiogram พบความผิดปกติ, หัวใจเต้นผิดจังหวะ</p> <p><b>ทางเดินหายใจ:</b> ปอดอักเสบ acute respiratory distress syndrome ลิ้มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism)</p> <p><b>ทางเดินอาหาร:</b> ท้องเสีย ท้องอืด เลือดออกทางเดินอาหาร ตับอักเสบ</p> <p><b>ผิวหนัง:</b> ผื่นผิวหนังแดง เยื่ออักเสบ ผื่น</p> <p><b>ประสาท:</b> ชัก เยื่อหุ้มสมองอักเสบ หลอดเลือดสมองผิดปกติ (Stroke)</p> <p><b>เลือด:</b> การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ</p> <p><b>ไต:</b> ไตวายฉับพลัน</p>	<p>ไข้ <math>\geq</math> 5 วัน และ</p> <p>อาการอย่างน้อย 4 ใน 5 ดัง ต่อไปนี้</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ตาแดงทั้ง 2 ข้างแบบไม่มีขี้ตา</li> <li>มีการเปลี่ยนแปลงของริมฝีปากและเยื่อช่องปาก (ริมฝีปากแดง มีรอยแยกที่ริมฝีปาก ลิ้นเป็นตุ่มแดงคล้ายผลสตรอเบอรี่ คอหอยแดงชัดเจน)</li> <li>มีการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังบริเวณมือและเท้า (ฝ่ามือ ฝ่าเท้าแดง มือเท้าบวม)</li> <li>ผื่นผิวหนังลักษณะได้หลายรูปแบบ</li> <li>ต่อมน้ำเหลืองบริเวณลำคอ โตกว่า 1.5 เซนติเมตร ด้านใดด้านหนึ่ง</li> </ol>

เกณฑ์การวินิจฉัย	WHO Criteria: Multisystem inflammatory disorder in children and adolescent (MID-CA) (5)	RCPCH: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS) (6)	CDC: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) (7)	Kawasaki diseases
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	มีค่าการอักเสบสูง เช่น Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) หรือ procalcitonin	<b>ส่วนใหญ่</b> ค่าการอักเสบสูง เช่น CRP, D-dimers, ferritin, fibrinogen Hypoalbuminemia <b>CBC:</b> Neutrophilia, lymphopenia <b>บางส่วน</b> Acute kidney injury, anemia, coagulopathy, thrombocytopenia, transaminitis, high IL-10 and IL-6, raised CK, raised LDH, raised triglycerides, raised troponin, proteinuria,	ค่าการอักเสบสูง เช่น CRP, ESR, Fibrinogen, procalcitonin, d-dimer, ferritin, LDH, IL-6 Hypoalbuminemia Neutrophilia, lymphopenia	CRP $\geq$ 3.0 มก/ดล และ/หรือ ESR $\geq$ 40 มม/ชม
อื่นๆ	ตรวจไม่พบการติดเชื้อจากเชื้ออื่นๆ เช่น เชื้อแบคทีเรียอื่นๆ	ตรวจไม่พบสาเหตุอื่นหรือเข้าเกณฑ์วินิจฉัยอื่นๆ เช่น การติดเชื้อแบคทีเรีย Toxic shock syndrome การติดเชื้อไวรัสที่เกี่ยวกับกล้ามเนื้อหัวใจ อักเสบเช่น enterovirus	ตรวจไม่พบสาเหตุอื่นหรือเข้าเกณฑ์วินิจฉัยอื่นๆ	ตรวจไม่พบสาเหตุอื่นหรือเข้าเกณฑ์วินิจฉัยอื่นๆ
COVID-19	มีหลักฐานการติดเชื้อไวรัส SARS CoV2 จากวิธีการตรวจต่างๆเช่น RT-PCR,	อาจพบหรือไม่พบเชื้อ	ตรวจพบเชื้อ SARS-CoV2 ด้วยวิธี	

เกณฑ์การวินิจฉัย	WHO Criteria: Multisystem inflammatory disorder in children and adolescent (MID-CA) (5)	RCPCH: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS) (6)	CDC: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) (7)	Kawasaki diseases
	antigen test หรือ serology หรือมีประวัติสัมผัสผู้ป่วยยืนยันการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019		RT-PCR, antigen test, serology test หรือมีสัมผัสผู้ป่วยวินิจฉัยโรคภายใน 4 สัปดาห์ก่อนวินิจฉัยโรค	

## การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาหลักฐานการติดเชื้อไวรัส SARS CoV2 (8)

1. **การตรวจหาเชื้อไวรัส** ด้วยวิธีการตรวจหาสารพันธุกรรมจากวิธี Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) จากสิ่งส่งตรวจทางเดินหายใจ เพื่อตรวจ RNA gene target เช่น envelope (env), nucleocapsid (N), Spike (S), RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) และ ORF1 gene ซึ่งสามารถตรวจพบตั้งแต่วันแรกของการมีอาการและค่อยๆลดลงประมาณ 3 สัปดาห์ สำหรับความไวของการตรวจขึ้นกับชนิดของตัวอย่างสิ่งส่งตรวจด้วย โดย bronchoalveolar lavage จะมีความไวสูงที่สุด ตามด้วย sputum, nasal swab และ pharyngeal swab ตามลำดับ สำหรับผู้ป่วยที่แสดงอาการของ MIS-C ซึ่งเกิดจากภาวะการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายตามหลังการติดเชื้อระยะหนึ่งแล้ว จึงมักจะตรวจไม่พบเชื้อในระบบทางเดินหายใจ จากรายงานในประเทศอังกฤษ ในผู้ป่วยเด็ก 58 ที่ได้รับการวินิจฉัย PIMS-TS พบ SARS-CoV-2 PCR ให้ผลบวกร้อยละ 26 (9)

2. **การตรวจภูมิคุ้มกัน** มักจะตรวจพบในสัปดาห์ที่ 2 ของการติดเชื้อ โดยในระยะแรกของการติดเชื้อ จะตรวจพบ IgA หรือ IgM และค่อยๆลดลงหลังจากในสัปดาห์ที่ 4-8 ของการติดเชื้อ สำหรับ IgG จะคงอยู่ได้นานกว่า 2 เดือน จึงแนะนำให้ใช้ในการตรวจในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการแสดงที่เข้าข่ายของ MIS-C จากรายงานในประเทศอังกฤษ ในผู้ป่วยเด็ก 58 ที่ได้รับการวินิจฉัย PIMS-TS พบ SARS-CoV-2 IgG ให้ผลบวกร้อยละ 87 (9)

## การรักษาภาวะ Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) (10-11)

ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาภาวะ MIS-C ชัดเจน จากรายงานส่วนใหญ่ให้การรักษาโดยใช้แนวทางเช่นเดียวกับการรักษา Kawasaki disease แต่ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ หลักในการรักษาประกอบด้วย 1) การให้การักษาแบบประคับประคอง 2) การให้ยากลุ่มต้านการอักเสบ

- 1) **การรักษาแบบประคับประคอง** ประกอบด้วย การให้สารน้ำอย่างเหมาะสม การให้ยากลุ่ม inotropic drugs ช่วยการหายใจตามความเหมาะสม ในบางรายที่อาการรุนแรงมาก อาจต้องใช้เครื่องพองการทำงานของหัวใจและปอด (extracorporeal membranous oxygenation, ECMO)
- 2) **การให้ยากลุ่มต้านการอักเสบ (Anti-inflammatory measures)** จากรายงานส่วนใหญ่ให้การรักษาเช่นเดียวกับการรักษา Kawasaki disease โดยการให้ Intravenous immunoglobulin (IVIG) ขนาด 2 กรัม/กิโลกรัม การให้ยา aspirin เพื่อลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดหัวใจ โดยขนาดยา aspirin ยังหลากหลายทั้งแบบ high dose 80-100 มก./กก./วัน ซึ่งต้องระวังผลข้างเคียงเรื่องเลือดออกง่าย หรือการให้ขนาดยาแบบ low dose 3-5 มก./กก./วัน

Pulse methylprednisolone นาน 3 วัน พิจารณาให้ร่วมด้วยสำหรับในรายที่มีอาการรุนแรงหรือเป็นกลุ่มเสี่ยงสูง ได้แก่ ทารก, Kawasaki shock syndrome, CRP >130 g/dL, การตรวจ echocardiogram พบ Z score >2.5 หรือตรวจพบ aneurysms

ยาอื่น ๆ เช่น Interleukin-1 receptor antagonist (ยา anakinra), Anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody (ยา tocilizumab) ยังไม่มีข้อมูลด้านผลการรักษาที่ชัดเจน ผู้เชี่ยวชาญพิจารณาให้ใช้ในกรณีที่มีอาการที่เข้าได้กับ cytokine release syndrome กล่าวคือ อาการไข้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย IVIG และ steroid ร่วมกับมีค่าการอักเสบ inflammatory marker (C-reactive protein, D-dimer, ferritin) และ proinflammatory cytokines (IL-6) สูง

ประสบการณ์ในการรักษาผู้ป่วย จากรายงานของประเทศฝรั่งเศส ในผู้ป่วยเด็ก MIS-C จำนวน 21 ราย ทุก รายได้รับการรักษาด้วย IVIG ขนาด 2 กรัม/กก. และยา aspirin ขนาด 3-5 มก./กก./วัน มีผู้ป่วยจำนวน 7 ราย ได้รับยา corticosteroid ขนาดยา 2-10 มก./กก./วันร่วมด้วย มีผู้ป่วยจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 24) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย IVIG ในครั้งแรก จึงได้รับการรักษาด้วย IVIG ครั้งที่ 2 ร่วมกับ corticosteroid 2 มก./กก./วัน

**โดยสรุป** ภาวะ Multisystem Inflammatory Syndrome in Children หรือ paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection เป็นกลุ่มอาการที่ควรเฝ้าระวัง และ ในการวินิจฉัยควรส่งตรวจภูมิคุ้มกันวิทยาเพื่อค้นหาร่องรอยของการติดเชื้อ SARS-CoV2 ร่วมด้วย สำหรับการรักษานั้น ควรมีความระมัดระวัง เนื่องจากมีความรุนแรงสูงกว่า Kawasaki syndrome และ มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนในระยะแรก เช่น ภาวะช็อค หรือ ภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว เช่น coronary aneurysm ได้มากกว่า และในบางกรณี ควรให้ยาต้านการอักเสบเพิ่มเติมจากการรักษาด้วย intravenous immunoglobulin

## บรรณานุกรม

1. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 May 13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
2. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study *BMJ* 2020; 369 doi: <https://doi.org/cuml1.md.chula.ac.th/10.1136/bmj.m2094>
3. ECDC. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARSCoV-2 infection in children, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatricinflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf>
4. New York State Government. Amid Ongoing COVID-19 Pandemic, Governor Cuomo Announces New York is Notifying 49 Other States of COVID-Related Illness in Children 2020 [11/05/2020]. Available from: <https://www.governor.ny.gov/news/amid-ongoing-covid-19-pandemic-governor-cuomo-announces-new-york-notifying-49-other-states>.)
5. World health organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescent with COVID-19. Scientific brief 15 May 2020. CC BY-NC-SA 3.0 IGO Available from <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
6. Royal College of Paediatrics and Child Health, editor. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. UK: Royal College of Paediatrics and Child Health; 2020. 1 May 2020. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
7. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 2020. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
8. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic test for SARS-CoV2. *JAMA*. Published online May 06, 2020. Doi:10.1001/jama.2020.8259
9. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jun 8. doi: 10.1001/jama.2020.10369.



10. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol.* 2020;101232. [published online ahead of print, 2020 May 23].
11. Zahra Belhadjer , Mathilde Méot , Fanny Bajolle. **et al Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic** *Circulation* 2020 May 17.