

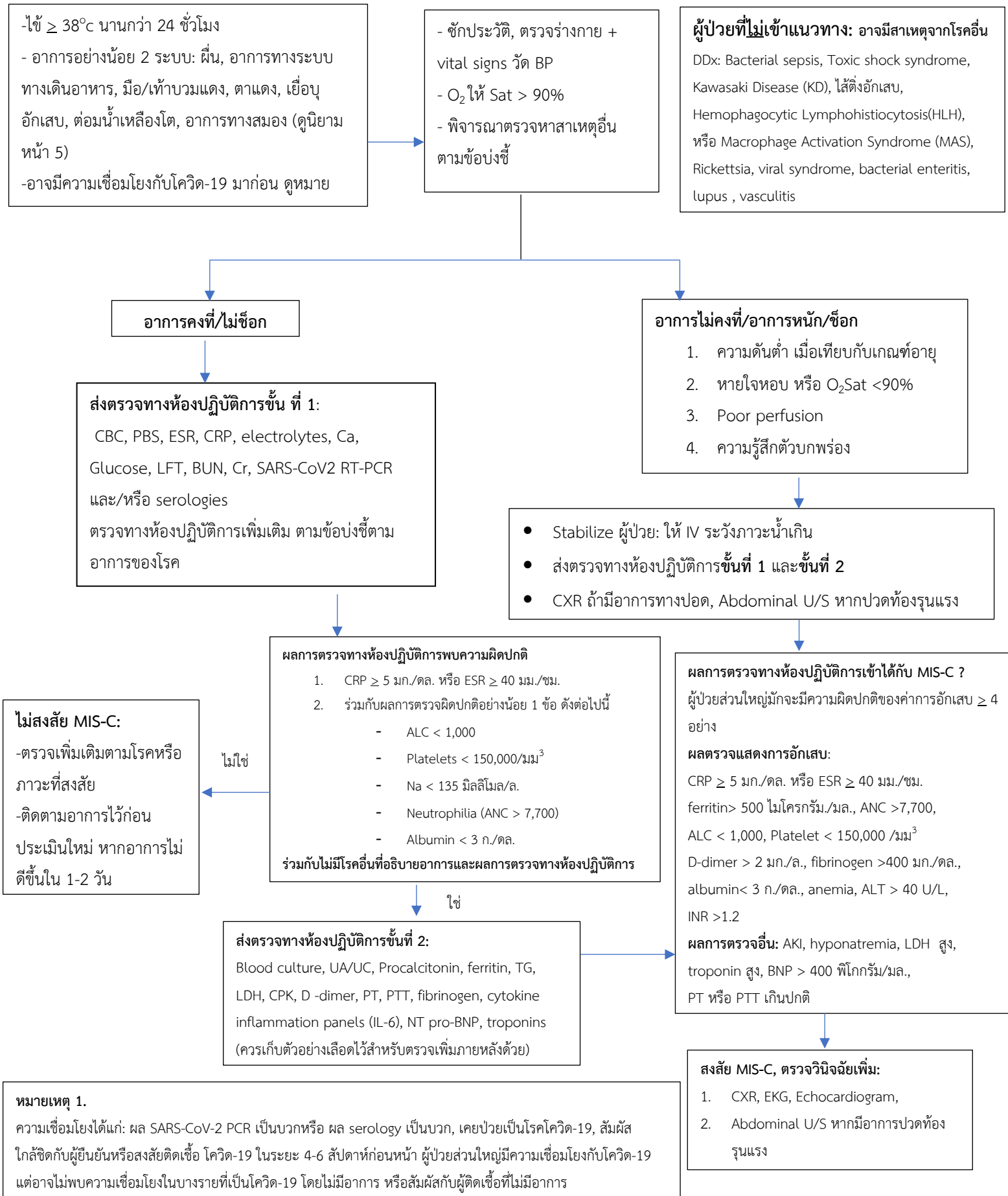


แนวทางปฏิบัติในการวินิจฉัย และดูแลรักษา
กลุ่มอาการอักเสบหลายระบบที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19 ในเด็ก
(Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; MIS-C) ในประเทศไทย
ฉบับวันที่ 4 ตุลาคม 2564

ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย
สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย
ชมรมกุมารแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย
สมาคมโรคระบบหัวใจและเวชบำบัดวิกฤตในเด็ก
ชมรมโรคข้อและรูมาติสซั่มในเด็กแห่งประเทศไทย
สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

*** แนวทางนี้จัดทำสำหรับใช้ทั่วไปกับผู้ป่วยส่วนใหญ่ แพทย์มีความเป็นอิสระที่จะปรับใช้กับผู้ป่วยแต่ละรายโดยใช้ความรู้และคำแนะนำใน
วิชาชีพทางการแพทย์ในการวินิจฉัยและรักษา **

สรุป แนวทางการวินิจฉัยผู้ป่วยเด็กที่สงสัยกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19



สรุป แนวทางการรักษาผู้ป่วยเด็กที่สงสัยกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19

อาการหนัก (cardiac dysfunction และ/หรือ ช็อก และ/ หรือ sepsis) ผู้ป่วยเข้า ICU

- Echocardiogram เมื่อแรกรับ
- Empiric antibiotics ให้ยาต้านจุลชีพ ผู้ป่วยทุกราย ที่มีอาการ MIS-C รุนแรงจนกว่าจะรู้ผลเพาะเชื้อ
แนะนำให้ Ceftriaxone โดยอาจให้ยาต้านจุลชีพอื่นร่วมด้วย ตามอาการของโรคที่สงสัย เช่น ให้ Metronidazole ร่วมด้วยหากสงสัยไส้ติ่งอักเสบ หรือให้ Ceftriaxone ร่วมกับ Vancomycin หรือ Clindamycin หากนึกถึง Toxic shock syndrome
- ปรึกษาแพทย์เฉพาะทางสาขาโรคติดเชื้อ, สาขาหัวใจและหลอดเลือดทุกราย และแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่เกี่ยวข้อง
- IVIG: ให้ 2 กรัม/กิโลกรัม 1 ครั้ง (ตาม ideal body weight) ในผู้ป่วยที่มี cardiac dysfunction อาจแบ่ง IVIG ให้ 1 กรัม/กิโลกรัม วันละครั้ง 2 วัน
- Steroids: ให้ methylprednisolone 1-2 มก./กก./วัน (ไม่เกิน 60 มก./วัน) ทางหลอดเลือดดำ ในบางกรณีอาจจำเป็นต้องให้ขนาดสูง 10-30 มก./กก./วัน 1-3 วัน (ดูคำอธิบาย หน้า13-15)
- Aspirin: ให้ขนาดต่ำ (3-5 มก./กก./วัน ขนาดสูงสุด 81 มก./วัน) ใน MIS-C (รวมทั้งเด็กที่มี ลักษณะ KD) ยกเว้นรายที่มีเกร็ดเลือดต่ำกว่า 80,000/มม³

หมายเหตุ สามารถให้ enoxaparin ขนาดป้องกัน ร่วมกับ aspirin ขนาดต่ำ (เป็นการป้องกันเกร็ดเลือด และปกป้อง coronary artery)

- VTE prophylaxis: หากไม่มีข้อห้าม (ดูหน้า18-21)
- Therapeutic anticoagulation:
 - a. ผู้ป่วยที่มี CAA z-score ≥ 10 ควรให้ aspirin ขนาดต่ำ ร่วมกับ enoxaparin ขนาดรักษา
 - b. ผู้ป่วยที่มี EF < 35 % หรือตรวจยืนยันว่ามี thrombosis ให้ enoxaparin พิจารณาให้ ASA ร่วมเป็นรายๆไป
 - GI prophylaxis จนกว่าจะหยุดให้ steroids

ผู้ป่วยสัญญาณชีพคงที่ ไม่ช็อก

- Echocardiogram เมื่อแรกรับ
- Empiric antibiotics ให้ยาต้านจุลชีพ ผู้ป่วยทุกราย ที่มีอาการ MIS-C รุนแรงจนกว่าจะรู้ผลเพาะเชื้อ
แนะนำให้ Ceftriaxone โดยอาจให้ยาต้านจุลชีพอื่นร่วมด้วย ตามอาการของโรคที่สงสัย เช่น ให้ Metronidazole ร่วมด้วยหากสงสัยไส้ติ่งอักเสบ หรือให้ Ceftriaxone ร่วมกับ Vancomycin หรือ Clindamycin หากนึกถึง Toxic shock syndrome
- ปรึกษาแพทย์เฉพาะทางสาขาโรคติดเชื้อ, สาขาหัวใจและหลอดเลือดทุกราย และแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่เกี่ยวข้อง
- IVIG: ให้ 2 กรัม/กิโลกรัม 1 ครั้ง (ตาม ideal body weight) ในผู้ป่วยที่มี cardiac dysfunction อาจแบ่ง IVIG ให้ 1 กรัม/กิโลกรัม วันละครั้ง 2 วัน
- หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย IVIG ให้ steroids: methylprednisolone 1-2 มก./กก./วัน (ไม่เกิน 60 มก./วัน) ทางหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงควรได้รับการรักษาด้วย steroids ทุกราย (ดูคำอธิบาย หน้า13-15)
- Aspirin: ให้ขนาดต่ำ (3-5 มก./กก./วัน ขนาดสูงสุด 81 มก./วัน) ใน MIS-C (รวมทั้งเด็กที่มี ลักษณะ KD) ยกเว้นรายที่มีเกร็ดเลือดต่ำกว่า 80,000/มม³

หมายเหตุ สามารถให้ enoxaparin ขนาดป้องกัน ร่วมกับ aspirin ขนาดต่ำ (เป็นการป้องกันเกร็ดเลือด และปกป้อง coronary artery)

- VTE prophylaxis: หากไม่มีข้อห้าม (ดูหน้า18-21)
- Therapeutic anticoagulation:
 - a. ผู้ป่วยที่มี CAA z-score ≥ 10 ควรให้ aspirin ขนาดต่ำ ร่วมกับ enoxaparin ขนาดรักษา
 - b. ผู้ป่วยที่มี EF < 35 % หรือตรวจยืนยันว่ามี thrombosis ให้ enoxaparin พิจารณาให้ ASA ร่วม เป็นรายๆไป
 - GI prophylaxis จนกว่าจะหยุดให้ steroids

หมายเหตุ : กรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย IVIG และ steroids

1. การไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย IVIG ไม่มีกำหนดสำหรับ MIS-C ในโรคควาซากิพิจารณาที่ 36 ชม.หลังจากให้ IVIG โดยดูจาก ไข้ และอาการอื่น
2. ไม่แนะนำให้ IVIG ซ้ำ ให้ปรึกษา ผู้เชี่ยวชาญหากผู้ป่วยเหมือน KD มากกว่า
3. ในเด็กที่มีอาการหนัก ให้ methylprednisolone ขนาดสูง 10-30 มก./กก./วัน (ไม่เกิน 1,000 มก./กก./วัน)
4. บางรายอาจต้องให้การรักษาด้วยสารชีวภาพ(Biologic agents) เช่น anakinra 4-10 มก./กก./โดส ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง หรือ ทางหลอดเลือดดำทุก 6-12 ชม. หรือสารชีวภาพชนิดอื่น
5. ให้นึกถึงการวินิจฉัยโรคอื่นๆ และประเมินใหม่

แนวทางปฏิบัติในการวินิจฉัย และดูแลรักษากลุ่มอาการอักเสบหลายระบบที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19 ในเด็ก (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; MIS-C) ในประเทศไทย

บทนำ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โรคโควิด-19) เป็นโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ ซึ่งอาจจะไม่มีอาการหรือมีอาการปอดอักเสบชนิดรุนแรง เกิดจากการติดเชื้อไวรัส Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) โรคนี้เกิดได้ทุกอายุ มักมีอาการรุนแรงในผู้สูงอายุและผู้ที่มีโรคประจำตัว ขณะนี้มีการระบาดเกิดขึ้นอย่างกว้างขวางไปทั่วโลก ทำให้มีผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตจำนวนมาก เด็กมักติดเชื้อแบบไม่มีอาการ (asymptomatic) หรือมีอาการไม่รุนแรงเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ แต่หลังจากมีการระบาดเป็นวงกว้างในระลอกแรกในปีพ.ศ. 2563 มีรายงานผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 21 ปี เกิดกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบอย่างรุนแรง ซึ่งคล้ายกับโรคคาวาซากิ (Kawasaki disease) อย่างไรก็ตามในปัจจุบันปรากฏหลักฐานมากขึ้นว่า เด็กส่วนน้อยที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 อาจเกิดกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบอย่างตามหลังการป่วยแบบเฉียบพลัน โดยองค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO)¹ เรียกกลุ่มอาการนี้ว่า Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 ส่วนศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคของสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)² เรียกว่า Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; MIS-C และ Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) ของสหราชอาณาจักร เรียกว่า Paediatric multisystem inflammatory syndrome associated with Coronavirus Disease 2019 (PIMS-TS หรือ PIMS)³

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; MIS-C คือกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบที่เป็นภาวะแทรกซ้อนรุนแรงหลังจากติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เป็นภาวะที่พบได้ยาก อาจเริ่มมีอาการได้ตั้งแต่วัยที่กำลังจะหายจากโรค หรือ ตามหลังการติดเชื้อประมาณ 2-6 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการแสดงของโรคโควิด-19 เพียงเล็กน้อย หรือไม่แสดงอาการ อายุเฉลี่ยของเด็กที่พบอาการดังกล่าว คือ 9.7 ปี พบในเด็กผู้ชายมากกว่าเด็กผู้หญิง⁴

อาการและอาการแสดงของ MIS-C ได้แก่ไข้ การอักเสบ (ดูจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ) และอาการทรุดทางระบบร่างกาย หรือ ช็อก ผู้ป่วย MIS-C แสดงอาการได้หลากหลาย ได้แก่

- กลุ่มอาการคล้ายโรคคาวาซากิ คือมีไข้ ผื่น ตาแดง มือเท้าบวมแดง ปากแดง แห้ง แตก ต่อม้ำเหลืองโต และมีอาการของระบบหัวใจและหลอดเลือด หรือ อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง หรือ ท้องเสีย อาการทางระบบประสาท ปวดศีรษะ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ พบได้ใน MIS-C มากกว่าโรคคาวาซากิ

- อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่นปวดท้องถ่ายเหลว คลื่นไส้ อาเจียน ลำไส้อักเสบ ตับอักเสบ และอาการคล้ายไส้ติ่งอักเสบ
- อาการคล้าย toxic shock syndrome การหมุนเวียนโลหิตล้มเหลว การทำงานของหัวใจบกพร่อง มีภาวะ cytokine storm, macrophage activation syndrome หรือลักษณะของภาวะ hyperinflammatory
- Thrombosis หรือ ไตวายเฉียบพลัน
- หายใจหอบ จากหัวใจล้มเหลว หรือ pulmonary embolism
- อาการระบบทางเดินหายใจที่พบแบบเดียวกับโควิด-19ในผู้ใหญ่ มักไม่พบในผู้ป่วยเด็กที่เป็น MIS-C เมื่อเปรียบเทียบกับโรคคาวาซากิ ผู้ป่วย MIS-C มักจะมีอาการ myocarditis มากกว่า มีโอกาสเกิดภาวะช็อก และมีอาการที่รุนแรงกว่า⁵

เนื่องจากเด็กที่มีกลุ่มอาการ MIS-C อาจมีอาการทรุดลงอย่างรวดเร็ว อาจถึงแก่ชีวิตได้ ผู้ป่วยอาจเข้ารับการรักษาเบื้องต้นในสถานพยาบาลที่ไม่ใช่ระดับตติยภูมิ คำแนะนำนี้เป็นคำแนะนำทั่วไปให้กุมารแพทย์เข้าถึงการวินิจฉัย และรักษาผู้ป่วย MIS-C ได้อย่างเหมาะสมแบบสหสาขาอย่างทันท่วงที ตลอดจนถึงส่งต่อผู้ป่วยไปรับการรักษาในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิที่มีหอผู้ป่วยวิกฤติ (ICU) และมีความพร้อมในการตรวจวินิจฉัยและรักษาแบบสหสาขาต่อไป โดยตระหนักถึงความรุนแรงที่อาจเกิดขึ้นและตัดสินใจในการส่งต่อที่ให้โอกาสผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสมโดยเร็ว ผู้ป่วยที่เข้าข่ายสงสัย MIS-C ควรได้รับการสืบค้นและรักษาแบบ MIS-C ไว้ก่อนในระหว่างรอผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

นิยามของโรค

ตามคำแนะนำของ CDC และ WHO นิยามของ Multisystem Inflammatory Syndrome in Children คือ

1. ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 0-21 ปี ที่มีไข้ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ นาน 24 ชั่วโมง ร่วมกับมีอาการอย่างน้อย 2 ระบบ ขึ้นไป ได้แก่
 1. ผื่น, ตาแดง, หรือมีอาการอักเสบของเยื่อต่างๆ
 2. ความดันโลหิตต่ำ หรือ ช็อก
 3. มีอาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด
 4. มีภาวะเลือดออกง่ายจากการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ
 5. มีอาการทางระบบทางเดินอาหาร
 6. มีอาการทางเดินหายใจ เช่น ปอดอักเสบ pulmonary embolism
 7. มีอาการทางระบบประสาท เช่น ชัก เยื่อหุ้มสมองอักเสบ stroke
 8. มีอาการไตวายเฉียบพลัน

หมายเหตุ ในผู้ป่วยที่มีไข้ ร่วมกับมีอาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เพียง 1 ระบบ ให้สงสัยว่าผู้ป่วยอาจมีภาวะของ MIS-C

และ

2. มีผลเลือดแสดงถึงการอักเสบ อย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้

1. ↑ CRP (≥ 5 มก./ดล.)
2. ↑ ESR (≥ 40 มม./ชม.)
3. ↑ Fibrinogen (> 400 มก./ดล.)
4. ↑ Procalcitonin (> 0.05 นาโนกรัม/มล.)
5. ↑ D-dimer (> 2 มก./ลิตร)
6. ↑ Ferritin (> 500 ไมโครกรัม/มล.)
7. ↑ LDH (> 280 หน่วย/ลิตร)
8. ↑ IL-6 (> 1.8 พิโกกรัม/มล.)
9. Neutrophilia (ANC $> 7,700$)
10. Lymphopenia (ALC $< 1,000$)
11. Hypoalbuminemia (< 3 ก./ดล.)

และ

3. มีผลตรวจยืนยัน ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. ผลการตรวจ RT-PCR ของ SARS-CoV-2 เป็นบวก
2. ผลการตรวจ serology ของ SARS-CoV-2 เป็นบวก
3. ผลการตรวจ antigen test ของ SARS-CoV-2 เป็นบวก
4. มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยโควิด-19 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา

และ

4. ไม่พบสาเหตุโรคอื่น ๆ ที่มีลักษณะอาการคล้ายกัน ได้แก่ Toxic shock syndrome (TSS), Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) เป็นต้น

การตรวจเพื่อการวินิจฉัย MIS-C

- ผู้ป่วยโควิด-19 ที่เป็นเด็กมักมีอาการน้อย และหายได้อย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ตาม MIS-C เป็นภาวะแทรกซ้อนรุนแรงของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ระบาดวิทยาของกลุ่มอาการนี้คือ จะพบในท้องถิ่นที่มีการระบาดของโควิด-19
- เด็กที่อยู่ในข่ายสงสัย MIS-C ควรได้รับการตรวจหาสาเหตุอื่น ที่ทำให้เกิดอาการต่างๆคล้าย MIS-C เช่น การตรวจภาพรังสีปอด ตรวจภาพรังสีช่องท้อง การตรวจระบบประสาท รวมทั้งการตรวจน้ำไขสันหลัง เป็นต้น

- ผู้ป่วย MIS-C มีโอกาสได้รับผลกระทบต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงความรุนแรงของโรค โดยพบภาวะช็อก (cardiogenic และ vasodilatory) ร้อยละ 50-80, LV dysfunction ร้อยละ 20-55, coronary artery dilatation หรือ aneurysm (CAA) ร้อยละ 20, ความผิดปกติของการนำกระแสไฟฟ้าในหัวใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง atrioventricular block ร้อยละ 20 เป็นต้น
- ควรรับเด็กที่อยู่ในข่าย สงสัย MIS-C ไว้ในโรงพยาบาลเพื่อสังเกตอาการระหว่างที่รอผลการตรวจ โดยเฉพาะผู้ป่วยมีอาการต่อไปนี้
 - สัญญาณชีพผิดปกติ (หัวใจเต้นเร็ว หายใจเร็ว)
 - หายใจลำบาก
 - มีอาการทางระบบประสาท
 - มีการทำงานของตับและไตบกพร่องแม้เพียงเล็กน้อย
 - มีค่าการอักเสบสูงมาก เช่น CRP > 10 มก./ดล.
 - EKG ผิดปกติ หรือ ค่า BNP หรือ troponin I หรือ T สูงกว่าปกติ

เด็กที่รับไว้ในโรงพยาบาลด้วยกลุ่มอาการ MIS-C ควรได้รับการดูแลโดยทีมสหสาขา (โดยแพทย์สาขาโรคติดเชื้อ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤติ โรคข้อและรูมาตัสซึม โรคโลหิตวิทยา โรคทางเดินอาหาร และสาขาอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง)

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19

(Multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) และโรคคาวาซากิ (Kawasaki disease)

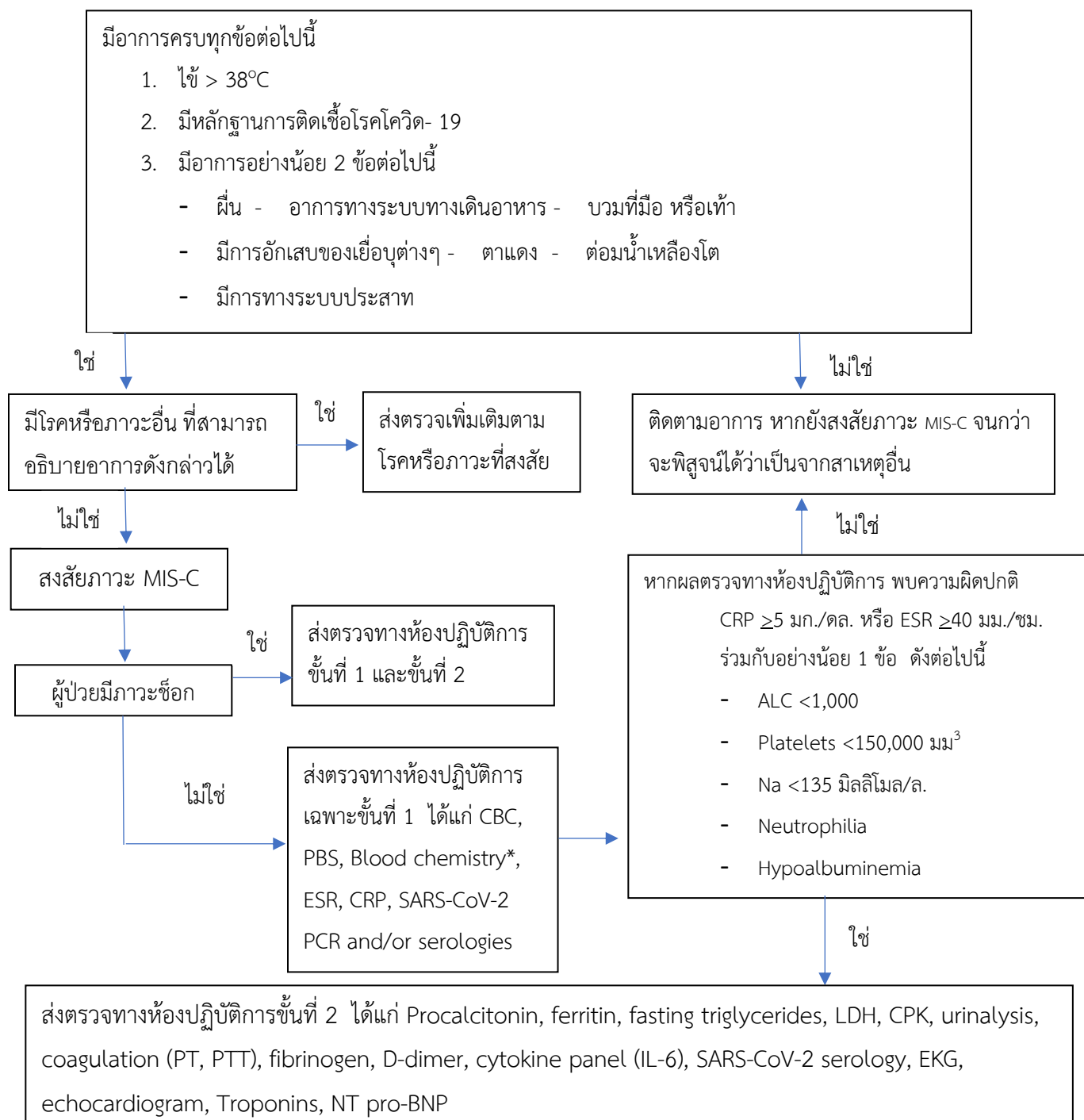
เกณฑ์การวินิจฉัย	RCPCH*	CDC**	WHO***	Classic Kawasaki disease
อายุ	ทุกกลุ่มอายุ	<21 ปี	0-19 ปี	≤ 5 ปี
ไข้	มีไข้ต่อเนื่อง ≥ 38.5 °C	มีไข้ ≥ 38 °C นาน 24 ชั่วโมง	มีไข้ ≥ 3 วัน	มีไข้ ≥ 5 วัน
อาการแสดง	มีทั้งสองกลุ่มอาการดังต่อไปนี้ 1. Single or multiorgan dysfunction 2. มีอาการอื่นนอกเหนือจากนี้ได้แก่ ปวดท้อง, สับสน, ตาแดง, ไอ, ท้องเสีย, ปวดศีรษะ, ต่อม้ำเหลืองโต, เยื่ออักเสบ, คอขาว, อาการทางระบบหัวใจ,	มีทั้งสองกลุ่มอาการดังต่อไปนี้ 1. มีอาการป่วยรุนแรงจนต้องนอน รพ. 2. มีอาการป่วยอย่างน้อย 2 ระบบ ขึ้นไป ได้แก่ หัวใจและหลอดเลือด: ความดันต่ำ มีการสูงขึ้นของ troponin/BNP,	มีอาการอย่างน้อย 2 อาการดังต่อไปนี้ 1. ผื่น, ตาแดง, หรือมี อาการอักเสบของเยื่อบุต่าง ๆ 2. มีความดันต่ำ หรือ ช็อก 3. มีอาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด	มีอาการอย่างน้อย 4 ข้อได้แก่ 1. ตาแดงทั้ง 2 ข้างแบบไม่มีขี้ตา 2. มีการเปลี่ยนแปลงของริมฝีปากและ เยื่อช่องปาก 3. มีการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังบริเวณ มือและ

	เจ็บคอ, มือและเท้าบวม หน้ามืด หรืออาเจียน	ตรวจ echocardiogram พบความผิดปกติ, หัวใจเต้นผิดจังหวะ ทางเดินหายใจ: ปอด อักเสบ acute respiratory distress syndrome ลิ่มเลือดอุดตัน ตันในปอด (pulmonary embolism) ทางเดินอาหาร: ท้องเสีย ท้องอืด เลือดออกใน ทางเดินอาหาร ตับอักเสบบวม ผิวหนัง: ผื่นแดง เยื่อ บวมอักเสบ ผื่น ประสาท: ชัก เยื่อหุ้ม สมองอักเสบ หลอดเลือด สมองผิดปกติ (Stroke) การแข็งตัวของเลือด ผิดปกติ ไต: ไตวายฉับพลัน	4. มีภาวะเลือดออกง่าย จากการแข็งตัวของ เลือดผิดปกติ 5. มีอาการทางระบบ ทางเดินอาหาร	เท้า (ฝ่ามือ ฝ่าเท้าแดง มือ เท้าบวม) 4. ผื่นผิวหนังลักษณะได้ หลายรูปแบบ 5. ต่อมเหงื่อบริเวณ คอ ขนาด ≥ 1.5 เซนติเมตร ด้านใดด้าน หนึ่ง
ค่าการอักเสบ	พบ 3 ข้อดังต่อไปนี้ 1. Neutrophilia 2. ค่า CRP เพิ่มขึ้น 3. Lymphopenia	มีค่าการอักเสบเพิ่มขึ้น อย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้ 1. CRP 2. ESR 3. Fibrinogen 4. Procalcitonin 5. D-dimer 6. Ferritin 7. LDH 8. IL-6 9. Neutrophilia 10. Lymphopenia 11. Hypoalbuminemia	มีค่าการอักเสบเพิ่มขึ้น อย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้ 1. CRP 2. ESR 3. Procalcitonin	CRP > 3.0 มก./ดล. และ/ หรือ ESR > 40 มม./ชม.

หลักฐานการติดเชื้อ SARS-COV2	อาจมีผลการติดเชื้อโดยการตรวจแบบ PCR ให้ผลเป็นบวกหรือลบ	มีผลตรวจยืนยันดังต่อไปนี้ 1. ผลการตรวจ PCR เป็นบวก 2. ผลการตรวจ serology เป็นบวก 3. ผลการตรวจ antigen test เป็นบวก 4. สัมผัสกับผู้ป่วยโควิด -19 ภายใน 4 สัปดาห์ก่อน	มีผลตรวจยืนยันดังต่อไปนี้ 1. ผลการตรวจ PCR เป็นบวก 2. ผลการตรวจ serology เป็นบวก 3. ผลการตรวจ antigen test เป็นบวก 4. สัมผัสกับผู้ป่วยโควิด -19	-
อื่นๆ	ไม่พบการติดเชื้ออื่น	ไม่พบการติดเชื้ออื่น	ไม่พบการติดเชื้ออื่น	ไม่พบการติดเชื้ออื่น

*Royal College of Pediatric and Child Health ประเทศสหราชอาณาจักร, **Center for Disease Control and Prevention ประเทศสหรัฐอเมริกา, ***WHO World Health Organization

ควรนึกเสมอว่า ในระยะเวลาที่มีการระบาดของโรคโควิด-19 ยังคงมีเด็กที่ป่วยด้วยกลุ่มอาการ Kawasaki Disease โดยไม่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19 ที่ยังต้องการได้รับการวินิจฉัย และรักษาตามแนวทางการรักษา Kawasaki Disease



รูปที่ 1. แนวทางการวินิจฉัยผู้ป่วยเด็กที่สงสัยกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19 (Multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C)^{6,7}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจขั้นที่ 1

CBC, peripheral smear (PBS), ESR, CRP, Blood chemistry* (electrolytes, calcium, blood glucose, liver function tests, kidney function tests), SARS-CoV-2 PCR and/or serologies

การตรวจขั้นที่ 2

Procalcitonin, ferritin, fasting triglycerides, LDH, urinalysis, coagulation (PT, PTT), fibrinogen, d-dimer, cytokine panel (IL-6), SARS-CoV-2 serology, EKG, echocardiogram, Troponins, NT pro-BNP

การตรวจเพิ่มเติม ตามการวินิจฉัยแยกโรค

เพาะเชื้อในเลือด ปัสสาวะ อุจจาระ และการตรวจ serology สำหรับโรคติดเชื้อ ตามอาการที่สงสัย

การตรวจด้วยวิธี Imaging (ข้อบ่งชี้ตามอาการ)

Chest X-ray (CXR), EKG+ Echocardiogram, Abdominal Ultrasound, Chest CT, Heart MRI

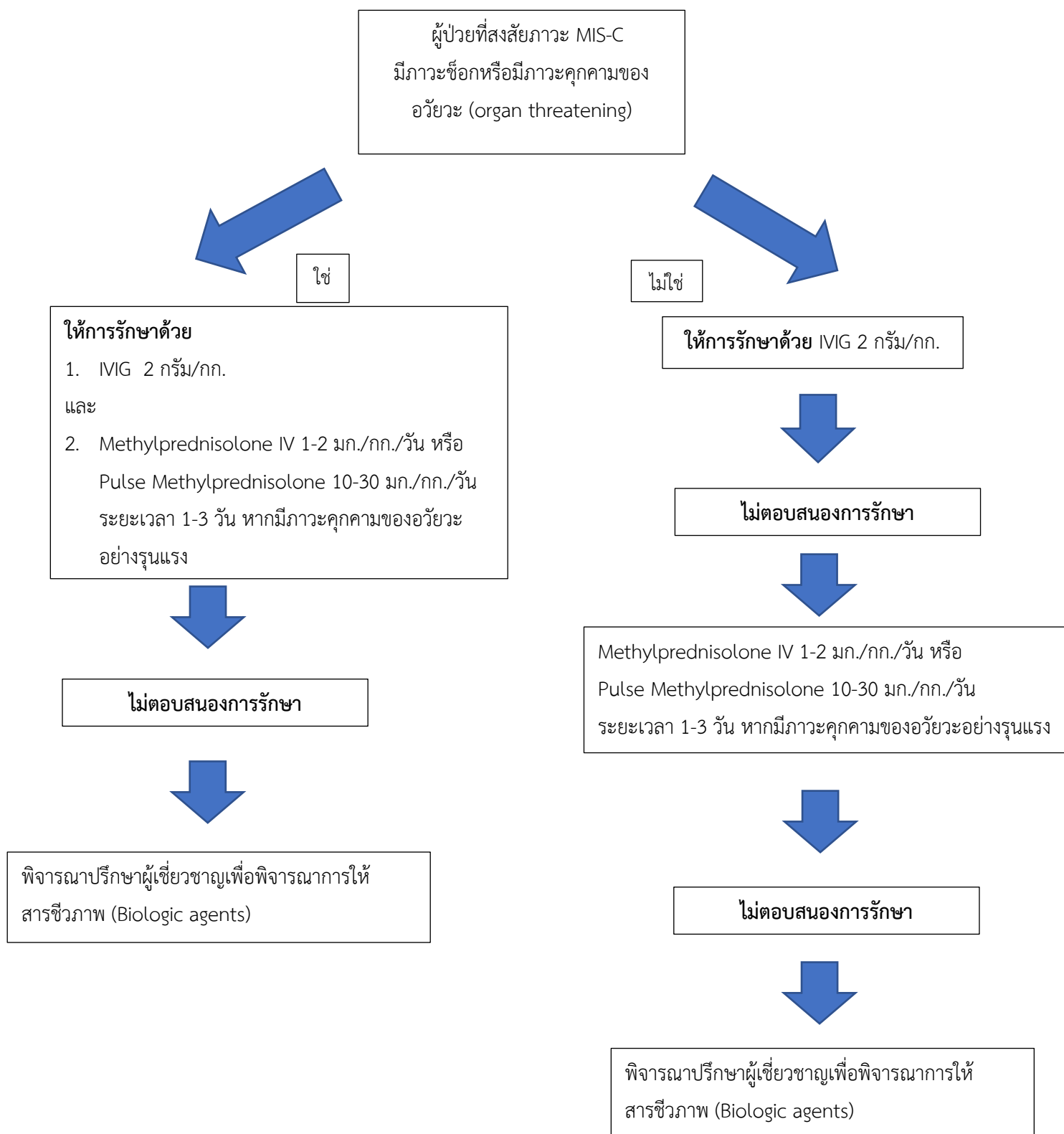
คำอธิบายการตรวจห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมทางหัวใจและหลอดเลือด

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นทางหัวใจและหลอดเลือด เพื่อช่วยในการวินิจฉัยและวางแผนการรักษา ได้แก่ cardiac enzyme (Troponin-T หรือ Troponin-I), B-type natriuretic peptide (BNP) หรือ N-terminal proBNP (NT-proBNP), CXR, EKG และปรึกษากุมารแพทย์หรืออายุรแพทย์โรคหัวใจ โดยตรวจ echocardiogram ประเมินการทำงานของหัวใจร่วมกับประเมิน volume status ก่อนเริ่มให้ intravenous immunoglobulin (IVIG) เพื่อระมัดระวังการเกิดภาวะน้ำท่วมปอดแบบเฉียบพลัน (acute pulmonary edema) ข้อสังเกตในรายที่มีค่า BNP หรือ NT-proBNP ขึ้นสูง หรือพบหัวใจโตจาก CXR บ่งบอกถึงการทำงานของหัวใจที่ลดลง ให้ระมัดระวังการให้สารน้ำให้มาก และอาจพิจารณาให้ยากระตุ้นหัวใจและหลอดเลือด (inotropic drug) อย่างรวดเร็ว ซึ่งต่างจากการรักษาภาวะช็อกชนิดอื่น

- Troponin-I หรือ Troponin-T บ่งบอกถึงการบาดเจ็บจากการอักเสบหรือขาดเลือดของกล้ามเนื้อหัวใจ ถ้ามีค่าที่ผิดปกติ(เทียบค่าปกติในห้องปฏิบัติการที่ส่งตรวจ) แนะนำให้ส่งตรวจเกือบทุกวันโดยเฉพาะ 3 วันแรก จนค่ากลับมาเป็นปกติ
- BNP หรือ NT-proBNP บ่งบอกถึงการทำงานของหัวใจที่บกพร่อง ถ้ามีค่าที่ผิดปกติ(เทียบค่าปกติในห้องปฏิบัติการที่ส่งตรวจ) แนะนำให้ส่งตรวจเกือบทุกวันโดยเฉพาะ 3 วันแรก จนค่ากลับมาเป็นปกติ

- EKG ดูการนำของกระแสไฟฟ้า ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ แนะนำให้ตรวจอย่างน้อยทุก 2 วัน กรณีที่พบความผิดปกติของการนำกระแสไฟฟ้าให้ monitor ตลอด 24 ชม. โดยเครื่อง monitor EKG ข้างเตียง หรือ telemetry EKG หรือ Holter EKG
- Echocardiogram ตรวจ LV size, ventricular/valvular function, LV global longitudinal strain (GLS), pericardial effusion, coronary artery dimensions โดยเทียบ Z-scores ดัชนีพื้นที่ผิวของร่างกาย แนะนำทำวันที่เริ่มวินิจฉัย ตรวจซ้ำที่ 7-14 วัน, 4-6 สัปดาห์, 4-6 เดือนและ 1 ปี กรณีตรวจพบความผิดปกติให้พิจารณาทำให้อีกขึ้น โดยเฉพาะ CAA ให้ตรวจทุก 2-3 วันจนขนาด aneurysm ไม่ใหญ่ขึ้นหรือเริ่มคงที่
- Cardiac magnetic resonance imaging (MRI) ตรวจลักษณะการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจ การทำงานของหัวใจและหลอดเลือด การเกิดแผลเป็นในหัวใจ (T1/T2-weighted imaging, T1 mapping, late gadolinium enhancement) พิจารณาทำในรายที่มี LV dysfunction (EF < 50%) ควรทำภายใน 2 สัปดาห์ ถึง 2 เดือน ในสถานที่ที่สามารถตรวจได้
- Coronary computed tomography angiography (CCTA) ตรวจดูลักษณะ ขนาดของเส้นเลือดหัวใจ ใช้ในกรณีที่การตรวจ echocardiogram ให้ข้อมูลไม่ชัดเจน เช่น เด็กมีขนาดตัวที่ใหญ่ หรือสงสัย CAA ส่วนปลายของหลอดเลือดหัวใจ

รูปที่ 2 แนวทางการรักษาเบื้องต้นของเด็กที่สงสัยกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19
(Multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C⁷)



การรักษาผู้ป่วยเด็กที่สงสัยกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19

เป้าหมายของการรักษาภาวะ MIS-C คือการลดการอักเสบกับภาวะ life/organ threatening และป้องกันภาวะแทรกซ้อน เช่น coronary artery aneurysm, myocardial fibrosis/scarring, and fixed cardiac conduction abnormalities ในระยะยาว การตัดสินใจเริ่มการรักษา MIS-C แพทย์ผู้รักษาต้องมั่นใจว่าผู้ป่วยไม่ได้มีสาเหตุอื่น เพราะการรักษาจะต้องให้ยาในกลุ่ม immunomodulatory ซึ่งอาจจะส่งผลต่อการรักษาโรคอื่น นอกจากนั้นพิจารณาให้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมกว้างตามอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย หรือตามตำแหน่งที่คิดว่าเป็นสาเหตุของการติดเชื้อ (source of infection) ในรายที่คิดว่าผู้ป่วยมีภาวะ ติดเชื้อรุนแรง แนะนำให้ Ceftriaxone โดยอาจให้ยาต้านจุลชีพอื่นร่วมด้วย ตามอาการของโรคที่สงสัย เช่น ให้ Metronidazole ร่วมด้วยหากสงสัยไส้ติ่งอักเสบ หรือให้ Ceftriaxone ร่วมกับ Vancomycin หรือ Clindamycin หากนึกถึง Toxic shock syndrome

จากแนวทางปฏิบัติของ American College of Rheumatology (ACR) Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children⁷ **ดังรูปที่ 2** ยาชนิดแรกใช้ในการรักษา MIS-C คือ intravenous immunoglobulin (IVIG) แนะนำให้ใช้ขนาด 2 กรัม/กก. ทางหลอดเลือดดำ โดยคิดน้ำหนักจาก ideal body weight หรือ weight for height (ขนาดสูงสุด ไม่เกิน 100 กรัม/วัน) เนื่องจากการใช้ IVIG มีโอกาสการเกิดภาวะ hemolytic anemia และ volume overload ดังนั้นก่อนที่จะให้ IVIG ผู้ป่วยต้องได้รับการประเมิน cardiac function และ volume status เพื่อระมัดระวังการเกิดภาวะน้ำท่วมปอดแบบเฉียบพลัน (acute pulmonary edema) กรณีที่สงสัยภาวะน้ำเกินหรือมี LV dysfunction ควรพิจารณาแบ่งให้ IVIG 1 กรัม/กก. วันละครั้งเป็นระยะเวลา 2 วันแทน

กรณีผู้ป่วยมีภาวะช็อก และ/หรือ LV dysfunction พิจารณาให้ inotropic drugs เช่น adrenaline, dopamine, dobutamine, noradrenaline เป็นต้น ขึ้นกับสภาวะ shock ของคนไข้ว่าเป็นแบบ cardiogenic หรือ vasodilatory หรือพบทั้งสองกรณี

ส่วนยาในกลุ่ม glucocorticoids แนะนำให้การรักษาด้วย methylprednisolone ขนาด 1–2 มก./กก./วัน (ขนาดสูงสุด 60 มก./วัน) ทางหลอดเลือดดำ โดยให้ร่วมกับ IVIG เมื่อผู้ป่วยมีภาวะช็อกหรือมีภาวะคุกคามของอวัยวะ (organ threatening) ที่สำคัญ เช่น หัวใจ เป็นต้น หรือกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย IVIG 2 กรัม/กก. อย่างเดียว อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยมีภาวะคุกคามของอวัยวะอย่างรุนแรงหรือหลายระบบ เช่น severe myocarditis หรือ multiple organ dysfunction/failure อาจพิจารณาให้ pulse methylprednisolone ขนาด 10-30 มก./กก./วัน (ขนาดสูงสุด 1 กรัม/วัน) ทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลา 1-3 วัน และรักษาต่อด้วย methylprednisolone ขนาด 1–2 มก./กก./วัน หากสถานพยาบาลนั้นไม่มี methylprednisolone อาจพิจารณารักษาด้วย glucocorticoids อื่นที่มีขนาดยาเทียบเท่ากัน เช่น Dexamethasone 10 มก./ม²/วัน

อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาให้ IVIG เพียงอย่างเดียวก่อนในรายที่สงสัยว่าผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อรุนแรงร่วมด้วย (severe infection) แล้วพิจารณาให้ methylprednisolone ตามหลังจากการไม่พบหลักฐานว่าผู้ป่วยมีภาวะการติดเชื้อ

การพิจารณาว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่ ไม่มีหลักเกณฑ์โดยตรงสำหรับ MIS-C แต่ในโรคคาวาซากิ พิจารณาที่ 36 ชั่วโมงหลังจากให้ IVIG เสร็จสิ้น โดยประเมินจากไข้ลดลง อาการทางคลินิก หรือตามผลค่าการอักเสบที่ลดลง เช่น ค่า CRP โดยทั่วไปการรักษาด้วย ยากลุ่ม immunomodulatory จะใช้เวลาในการรักษาอย่างน้อย 2-3 สัปดาห์โดยลดขนาดเป็นระยะเพื่อป้องกันการอักเสบกลับเป็นซ้ำ

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการด้วย IVIG และ glucocorticoids ควรพิจารณาปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาการรักษาด้วยสารชีวภาพ (Biologic agents)⁷⁻¹² อื่นๆ เช่น

- Anakinra (IL-1 receptor antagonist) ขนาดที่ให้ 4-10 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำ หรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ขนาดยาสูงสุด 100 มก. ยานี้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเด็กที่เป็น MIS-C รุนแรง โดยอยู่ในคำแนะนำการรักษาของ ACR⁷ โดยควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและความเสียหายของอวัยวะที่เกิดการอักเสบโดยออกฤทธิ์ยับยั้ง IL-1 และใช้ในการรักษาภาวะ cytokine storm อื่น ๆ เช่น ภาวะ macrophage activation syndrome อย่างไรก็ตามยานี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย
- Tocilizumab (Monoclonal anti-IL-6 antibodies) ขนาดที่ให้ 8 มก./กก./โดส ทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว ขนาดสูงสุด 800 มก. มีรายงานการใช้ในการลดการอักเสบในผู้ป่วยโควิด-19¹¹
- Infliximab (Monoclonal anti-tumor necrotic factor (TNF) antibodies) ขนาดยาที่ให้ 10 มก./กก./โดส ทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว มีการศึกษาการใช้ infliximab ร่วมกับ IVIG ในผู้ป่วย MIS-C พบว่าลดการอักเสบและลดการเกิด left ventricular dysfunction ได้ดีกว่าการให้ IVIG อย่างเดียว¹²
- Janus kinase-inhibitor (JAK/STAT blocker) เช่น baricitinib ในผู้ป่วยอายุ ≥ 9 ปี ขนาดยา 4 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยอายุ < 9 ปี ขนาดยา 2 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง มีข้อมูลใช้ยานี้ในการลดการอักเสบ และการปรับการตอบสนองของภูมิคุ้มกันและการส่งสัญญาณที่ขึ้นกับ interferon ในการรักษา MIS-C

การติดตามดูแลผู้ป่วย MIS-C ในทางด้านหัวใจและหลอดเลือด

ติดตามระยะยาวอย่างน้อย 1 ปี โดยรายละเอียดมีดังนี้⁷

- ในกรณีที่ไม่มีโรคหัวใจร่วม ให้งดออกกำลังกายหักโหมหรือแข่งขันนาน 2 สัปดาห์ ถ้ามีโรคหัวใจร่วมด้วย ให้งดออกกำลังกายหักโหมหรือแข่งขันนาน 6 เดือน

- ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามการรักษา ตรวจ EKG และ echocardiogram ที่ 7-14 วัน, 4-6 สัปดาห์, 4-6 เดือน และ 1 ปี ถ้าพบความผิดปกติให้พิจารณาตรวจให้ถี่ขึ้นและติดตามในระยะยาว
- ยา aspirin ขนาดต่ำ (3-5 มก./กก./วัน, ขนาดสูงสุด 81 มก./วัน) เริ่มให้เมื่อวินิจฉัย MIS-C และหยุดให้เมื่อตรวจไม่พบความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจที่ 4 สัปดาห์ แต่ถ้ายังมีความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจ ยังคงให้ต่อไปจนกว่าจะปกติ หลีกเลี่ยงการให้ aspirin ในรายที่มีเลือดออก มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกง่าย เกร็ดเลือดน้อยกว่า 80,000/มม³
- กรณีตรวจพบ CAA (Z-score 2.5-10) ให้ aspirin ขนาดต่ำ (3-5 มก./กก./วัน) ให้จนกว่าขนาดจะกลับมาเป็นปกติ
- กรณีพบ giant CAA (Z-score ≥ 10) ให้ aspirin ขนาดต่ำ (3-5 มก./กก./วัน) ร่วมกับ enoxaparin (factor Xa level 0.5-1) หรือ warfarin (INR 2-3) (ดูในตาราง)
- กรณี EF < 35 % หรือมีภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ให้ยา enoxaparin ระหว่างอยู่ในโรงพยาบาลและอย่างน้อย 2 สัปดาห์ เมื่อกลับบ้านแล้วหลังจากนั้นขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาว่าจะให้ enoxaparin หรือ warfarin ต่อไป
- พิจารณาให้ยา ACEI และ/หรือ B-blocker ในผู้ป่วยที่ยังคงมี ventricular dysfunction
- พิจารณาให้ยา B-blocker ในผู้ป่วยที่มี Z-score ของหลอดเลือดหัวใจมากกว่า 10
- กรณีตรวจพบ CAA (Z-score ≥ 5) พิจารณาทำ exercise stress test หรือ cardiac imaging เช่น CCTA, CMR เป็นต้น ที่ 4-6 เดือน และ 1 ปี
- พิจารณาการทำ cardiac MRI ในผู้ป่วยที่มี LV dysfunction (EF < 50%) ภายใน 6 เดือน ตรวจลักษณะการเกิดพังผืด หรือแผลเป็นในหัวใจ (T1/T2-weighted imaging, late gadolinium enhancement)

ตารางที่ 2 คำแนะนำการตรวจและรักษาทางด้านหัวใจและหลอดเลือดในการติดตามระยะยาวสำหรับโรค

MIS-C

ความรุนแรงของโรค	ระยะเวลานับจาก การวินิจฉัย	Exercise restriction	Investigation	ยา anticoagulation /enoxaparin	ยา anti-platelet (low dose ASA)	ยารักษา heart failure
Mild (no cardiac involvement)	7-14 วัน	งดออกกำลังกาย	EKG Echocardiogram	ไม่แนะนำ	แนะนำให้	ไม่แนะนำ
	4-6 สัปดาห์	ออกกำลังกายได้	EKG Echocardiogram	ไม่แนะนำ	แนะนำให้	ไม่แนะนำ

	4-6 เดือน	ออกกำลัง กายได้	EKG Echocardiogram	ไม่แนะนำ	ไม่แนะนำ	ไม่แนะนำ
	12 เดือน	ออกกำลัง กายได้	EKG Echocardiogram	ไม่แนะนำ	ไม่แนะนำ	ไม่แนะนำ
Cardiac involvement with Ventricular dysfunction	7-14 วัน	งดออก กำลังกาย	EKG Echocardiogram	ถ้า EF < 35% แนะนำให้ enoxaparin	แนะนำให้	พิจารณา diuretic, ACEI และ B-blocker
	4-6 สัปดาห์	งดออก กำลังกาย	EKG Echocardiogram	ถ้า EF < 35% แนะนำให้ warfarin หรือ enoxaparin	แนะนำให้	ถ้ายัง ผิดปกติ พิจารณา ACEI และ B-blocker
	4-6 เดือน	งดออก กำลังกาย หักโหมหรือ แข่งขัน	EKG Echocardiogram พิจารณา exercise stress test	ถ้า EF < 35% แนะนำให้ warfarin หรือ enoxaparin	หยุดยา กรณีพบ CAA ให้ต่อ	ถ้ายัง ผิดปกติ พิจารณา ACEI และ B-blocker
	12 เดือน	ถ้าผลการ ตรวจปกติ ให้ออก กำลังกายได้	EKG Echocardiogram พิจารณา exercise stress test	ถ้า EF < 35% แนะนำให้ warfarin หรือ enoxaparin	หยุดยา กรณีพบ CAA ให้ต่อ	ถ้ายัง ผิดปกติ พิจารณา ACEI และ B-blocker
Cardiac involvement with CAA	7-14 วัน	งดออก กำลังกาย	EKG Echocardiogram	ถ้า z-score ≥ 10 แนะนำให้ enoxaparin	แนะนำให้	พิจารณา B-blocker
	4-6 สัปดาห์	งดออก กำลังกาย	EKG Echocardiogram	ถ้า z-score ≥ 10	แนะนำให้	พิจารณา B-blocker

				แนะนำให้ warfarin หรือ enoxaparin		
	4-6 เดือน	งดออก กำลังกาย หักโหมหรือ แข่งขัน	EKG Echocardiogram พิจารณา exercise stress test	ถ้า z-score ≥ 10 แนะนำให้ warfarin หรือ enoxaparin	ถ้ายังผิดปกติ แนะนำให้ต่อ ถ้าปกติแนะนำ หยุดยา	พิจารณา B-blocker
	12 เดือน	ถ้าผลการ ตรวจปกติ ให้ออก กำลังกายได้	EKG Echocardiogram พิจารณา exercise stress test	ถ้า z-score ≥ 10 แนะนำให้ warfarin หรือ enoxaparin	ถ้ายังผิดปกติ แนะนำให้ต่อ ถ้าปกติแนะนำ หยุดยา	พิจารณา B-blocker

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ASA, acetylsalicylic acid; B-blocker, beta-blocker; CAA, coronary artery aneurysm; EF, ejection fraction; EKG, electrocardiogram; MIS-C, Multisystem Inflammatory Syndrome in Children.

การรักษาอื่นๆ (Ancillary treatment)

Thromboprophylaxis¹³⁻¹⁶

อุบัติการณ์การเกิดหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยเด็ก พบร้อยละ 3-8 ซึ่งน้อยกว่าในผู้ใหญ่ ตำแหน่งที่พบบ่อย ได้แก่ หลอดเลือดดำใหญ่ที่แขนหรือขาอุดตัน (deep vein thrombosis) และหลอดเลือดแดง pulmonary อุดตัน (pulmonary embolism) และลิ่มเลือดภายในหัวใจ (intracardiac thrombosis) อุบัติการณ์หลอดเลือดอุดตันจะเพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มที่วินิจฉัย MIS-C ที่มีอายุมากกว่า 12 ปีขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ 19 International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) ได้แนะนำแนวทางการให้การป้องกันการเกิดหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยเด็ก โดยปรับแนวทางจากรายงานการเกิดหลอดเลือดอุดตันในผู้ใหญ่ ปัจจุบันเสี่ยงที่มีรายงานในผู้ป่วยเด็ก และความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ ดังแสดงในตาราง

เหตุการณ์	D-dimer >5 เท่า UNL	ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด หลอดเลือดอุดตัน	การให้การ ป้องกัน
นอนโรงพยาบาลเพื่อรักษาโควิด-19 หรือได้รับการวินิจฉัย MIS-C	ใช่	ไม่มี	แนะนำ
	ไม่ใช่	มี*	แนะนำ
	ไม่ใช่	ไม่มี	ไม่แนะนำ

*ปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่ สายสวนหลอดเลือด เครื่องช่วยหายใจไม่สามารถเคลื่อนไหวร่างกายได้ (complete immobility) หรือคาดการณ์ว่าต้องนอนโรงพยาบาลนานเกิน 72 ชั่วโมง ภาวะอ้วน (มี body mass index มากกว่า 30 กก./ตร.ม. หรือเกินเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 95) โรคมะเร็ง โรค nephrotic syndrome หรือ Inflammatory disease เช่น SLE, โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดหรือเกิดขึ้นภายหลังที่มีการไหลเวียนของเลือดดำซ้ำ หรือไหลกลับเข้าสู่หัวใจผิดปกติ, มีประวัติหลอดเลือดอุดตันมาก่อน หรือมีภาวะ thrombophilia (เช่น ภาวะพร่อง protein S หรือ protein C, antiphospholipid syndrome), วัยรุ่นหรืออายุมากกว่า 12 ปี การใช้ยาคุมกำเนิดที่มี estrogen เป็นส่วนประกอบ และภายหลังการตัดม้าม หากมีปัจจัยเสี่ยง 1 ข้อ ถือว่ามีความเสี่ยงต่ำ 2 ข้อ ถือว่ามีความเสี่ยงปานกลาง และ 3 ข้อขึ้นไป ถือว่ามีความเสี่ยงสูง

ชนิดของยาที่ใช้ในการป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วย MIS-C

มีรายงานข้อแนะนำการให้ยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) และยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ในผู้ป่วยเด็กที่วินิจฉัย MIS-C ดังนี้

เหตุการณ์	ข้อแนะนำ	ระยะเวลา/หมายเหตุ
MIS-C	Aspirin ขนาด 3-5 มก./กก./วัน (สูงสุด 81 มก.) หรือ unfractionated heparin/enoxaparin ในขนาดป้องกัน	จนกระทั่งระดับเกล็ดเลือดปกติ ($<450,000/\text{mm}^3$) หรือไม่พบ CAAs ส่วน unfractionated heparin/enoxaparin ให้จนกระทั่ง D-dimer <5 เท่าของค่าปกติสูงสุด หรือ 30 วันหลังจากออกจาก โรงพยาบาล (นับจุดที่ถึงเร็วกว่า)
MIS-C with CAAs (Z score 2.5-10.0)	Aspirin ขนาด 3-5 มก./กก./วัน (สูงสุด 81 มก.) หรือ unfractionated heparin/enoxaparin ในขนาดป้องกัน	จนกระทั่งระดับเกล็ดเลือดปกติ ($<450,000/\text{mm}^3$) หรือไม่พบ CAAs ส่วน unfractionated heparin/enoxaparin ให้จนกระทั่ง D-dimer <5 เท่าของค่าปกติสูงสุด หรือ 30 วันหลังจากออกจาก โรงพยาบาล (นับจุดที่ถึงเร็วกว่า)

MIS-C with CAAs (Z score >10.0)	Aspirin ขนาด 3-5 มก./กก./วัน (สูงสุด 81 มก.) และ unfractionated heparin/enoxaparin ขนาดรักษา	ระยะยาว ส่วน unfractionated heparin/enoxaparin ให้จนกระทั่ง D-dimer <5 เท่าของค่าปกติสูงสุด หรือ 30 วันหลังจากออกจากโรงพยาบาล (นับจุดที่ถึงเร็วกว่า)
MIS-C with thrombosis or EF <35%	Unfractionated heparin/enoxaparin ในขนาดรักษา พิจารณาให้ ASA ร่วมเป็น รายๆไป	อย่างน้อย 3 เดือน

CAAs, coronary artery aneurysms; EF, ejection fraction

พิจารณาปรึกษาโลหิตแพทย์หากมีการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เนื่องจากการให้ยาต้านเกล็ดเลือด ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดจะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกสูงขึ้น จึงควรพิจารณาเป็นราย ๆ ไป

ขนาดยา unfractionated heparin โดยบริหารยาทางการให้ทางหลอดเลือดดำ (intravenous route)

Unfractionated heparin	ขนาดรักษา (ยูนิต/กก./ชั่วโมง)	ขนาดป้องกัน (ยูนิต/กก./ชั่วโมง)
ขนาดเริ่มต้น (loading dose)	75 ยูนิต/กก. ในเวลามากกว่า 10 นาทีขึ้นไป	ไม่มี
อายุ		
< 12 เดือน	28	14
≥ 12 เดือน	20	10

ให้ติดตามระดับ PTT หรือ anti-Xa for unfractionated heparin หลังเริ่มให้ยา unfractionated heparin 4 ชม. เมื่อให้ยาในขนาดรักษา และปรับยาตาม nomogram ปกติของการให้ยา unfractionated heparin

ขนาดยา enoxaparin (low-molecular-weight heparin) โดยบริหารยาทางการฉีดเข้าเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection)

Enoxaparin	ขนาดรักษา (มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง)	ขนาดป้องกัน (มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง)
อายุ		
< 2 เดือน	1.5	0.75
≥ 2 เดือน	1.0	0.5

ไม่แนะนำให้ให้ยา enoxaparin ในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance ≤ 30 มล./นาที/1.73 ม.²

ถ้าตรวจ anti-Xa for enoxaparin ได้ ให้พิจารณาส่งตรวจ anti-Xa for enoxaparin หลังได้ เฉพาะเมื่อให้ยาในขนาดรักษา ตั้งแต่ dose ที่ 2 ขึ้นไปโดยเจาะเลือดหลังได้ยา 4-6 ชั่วโมง และปรับยาตาม nomogram

ปกติของการให้ยา enoxaparin ในผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกมีระดับเกล็ดเลือด $\leq 20,000/\text{mm}^3$ หรือความเสี่ยงของอาการเลือดออกอื่น ๆ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดและยาต้านการแข็งตัวของเลือด หรือปรึกษาโลหิตแพทย์ เนื่องจากการให้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดจะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกสูงขึ้น จึงควรพิจารณาเป็นราย ๆ ไป

References

1. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Updated May 15, 2020. Accessed August 25, 2020.
2. CDC. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/children/mis-c.html>. Updated May 20, 2020. Accessed October 1, 2020
3. Royal College of Pediatrics and Child Health. Guidance Paediatrics multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf> . Cited 19 Sep 2021.
4. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074-87.
5. Evans C, Davies P. SARS-CoV-2 paediatric inflammatory syndrome. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2021;31(3):110-5.
6. Cattalini M, Taddio A, Bracaglia C, Cimaz R, Paolera SD, Filocamo G, La Torre F, Lattanzi B, Marchesi A, Simonini G, Zuccotti G, Zunica F, Villani A, Ravelli A; Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): a diagnostic and treatment guidance from

- the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*. 2021 Feb 8;47(1):24. doi: 10.1186/s13052-021-00980-2. PMID: 33557873; PMCID: PMC7868856.
7. 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 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(4):e13-e29.
 8. Tanner T, Wahezi DM. Hyperinflammation and the utility of immunomodulatory medications in children with COVID-19. *Paediatr Respir Rev*. 2020 Sep;35:81-87.
 9. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, Schaefer BA, Ambrusko SJ, Pastore JV, Turkovich SJ, Gomez-Duarte OG, Hicar MD. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020 May 23:101232. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.
 10. Costagliola G, Spada E, Consolini R. Severe COVID-19 in pediatric age: an update on the role of the anti-rheumatic agents. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021 May 4;19(1):68. doi: 10.1186/s12969-021-00559-5. PMID: 33947420; PMCID: PMC8094984.
 11. DeBiasi RL, Harahsheh AS, Srinivasalu H, Krishnan A, Sharron MP, Parikh K, Smith K, Bell M, Michael D, Delaney M, Campos J, Vilain E, LoTiempo J, Kline JN, Ronis T, Majumdar S, Sadler E, Conway SR, Berul CI, Sule S, Lahoz R, Anusinha E, Pershad J, Bundy V, Wells E, Bost JE, Wessel D; Children's National Hospital MIS-C Taskforce. Multisystem Inflammatory Syndrome of Children: Subphenotypes, Risk Factors, Biomarkers, Cytokine Profiles, and Viral Sequencing. *J Pediatr*. 2021 Jun 25:S0022-3476(21)00518-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.06.002.
 12. Cole LD, Osborne CM, Silveira LJ, Rao S, Lockwood JM, Kunkel MJ, MacBrayne CE, Heizer HR, Anderson MS, Jone PN, Dominguez SR. IVIG Compared to IVIG Plus Infliximab in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*. 2021 Sep 21:e2021052702. doi: 10.1542/peds.2021-052702. Epub ahead of print. PMID: 34548377.
 13. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al; Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis Subcommittee of the ISTH SSC. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant

- thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):3099-3105.
14. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood.* 2021;138(2):190–198.
 15. Sharathkumar AA, Faustino EVS, Takemoto CM. How we approach thrombosis risk in children with COVID-19 infection and MIS-C. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68:e29049.
 16. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(22):3292-3316.

รายนามคณะกรรมการจัดทำแนวทางปฏิบัติในการวินิจฉัย และดูแลรักษากลุ่มอาการอักเสบหลายระบบ
ที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด-19 ในเด็ก (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; MIS-C)
ในประเทศไทย

1. รศ. พล.ต.หญิง ฤดีวิไล สามโกเศศ	ประธานคณะกรรมการ	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
2. รศ.(พิเศษ) นพ. ทวี โชติพิทยสุนนท์	คณะกรรมการ	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
3. ศ.พญ. กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ม.มหิดล
4. ศ.นพ. กฤตย์วิกรม ดรungsk์พิศิษฏ์กุล	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ม.มหิดล
5. รศ.พญ. ดารินทร์ ซอโสตถิกุล	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
6. ศ.นพ. รุจิภัตต์ สำราญสำรวจกิจ	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
7. รศ.พญ. วันทปรียา พงษ์สามารถ	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ม.มหิดล
8. รศ.พญ. ศิริรัตน์ จารุณนิช	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ม.มหิดล
9. ผศ.นพ. สุเทพ วาณิชยกุล	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ม.มหิดล
10. ผศ.นพ. บันดาล ชี้อตรง	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต
11. ผศ.นพ. รัฐพล ว่องวันดี	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต
12. ผศ.ดร.นพ. สิริระ นันทพิศาล	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต
13. นพ. เฉลิมไทย เอกศิลป์	คณะกรรมการ	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
14. พญ. พรรณธิป ภัทรกุลวิวัฒน์	คณะกรรมการ	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
15. ดร.พญ. วรระฆมน จันทระเบญจกุล	คณะกรรมการ	คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
16. พญ. ธิราภา นิเวศวิวัฒน์	คณะกรรมการ	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า