



ความผิดปกติของหลอดเลือดในเด็ก (vascular anomalies)

พัชรี คำวิไลย์ศักดิ์

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

Symposium

ความผิดปกติของหลอดเลือด แบ่งตามความผิดปกติตามลักษณะของอาการทางคลินิก ลักษณะแบ่งตามความผิดปกติทางพยาธิวิทยาของหลอดเลือด ลักษณะทางชีววิทยาดังต่อไปนี้

1. Vascular tumor ได้แก่ hemangioma, kaposiform hemangioendothelioma

2. Vascular malformations แบ่งตามความผิดปกติของระบบหลอดเลือด เช่น เส้นเลือดฝอย (capillaries) หลอดเลือดดำ (veins) ท่อน้ำเหลือง (lymphatic vessels) หลอดเลือดแดง (arteries) หรือเป็นความผิดปกติร่วมกัน

Hemangiomas

Infantile hemangiomas เป็นเนื้องอกของเส้นเลือดที่พบบ่อยที่สุดในช่วงทารก อุบัติการณ์การเกิด 1 ต่อ 100 เด็กเกิดมีชีวิต มีลักษณะที่มีความจำเพาะดังนี้ มีขนาดโตขึ้นอย่างรวดเร็ว หลังเกิดและหยุดโตหลังจากนั้นขนาดค่อยๆ เล็กลงเมื่ออายุมากขึ้น มักพบบ่อยในทารกแรกเกิดชนชาติ Caucasian อุบัติการณ์สูงขึ้นในทารกเพศหญิง คลอดก่อนกำหนด น้ำหนักตัวน้อย อาจพบทารกที่มีภาวะนี้ในมารดาอายุมาก รกเกาะต่ำ และ preeclampsia ในตำแหน่งของ hemangioma ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดคือ ศีรษะและคอ ลำตัวและส่วนแขน และขาเป็นลำดับตามมา ส่วนใหญ่แล้วมักพบกันเดียว ร้อยละ 20 พบได้ที่หลายตำแหน่ง ส่วนใหญ่แล้วมักตรวจไม่พบหลังเกิดแต่ค่อย ๆ ปรากฏชัดเจนขึ้นใน 2-3 สัปดาห์ต่อมา ลักษณะมักเป็นก้อนสีแดง บูน (erythema, raised) ชนิดของ hemangioma แบ่งเป็น ชั้นลึก (deep) ชั้นพื้นผิว (superficial) หรือมีทั้งสองชนิดรวมกัน (combined)

กลไกในการเกิดโรคยังไม่เป็นที่เข้าใจชัดเจน พบ highly

expressed ของ glucose transporter isoform 1 (GLUT1) และ placenta associated vascular antigens (Fc-gamma-receptor II, merosin, และ Lewis Y antigen) เมื่อสัมผัสเซลล์ endothelium ในระยะ proliferative และ involution phase ในภาวะปกติไม่พบ marker เหล่านี้

ระยะการเจริญเติบโตของ hemangioma ดังนี้

1. Proliferative phase ก้อน hemangioma โตอย่างรวดเร็วในระยะเวลา 4-6 เดือน ลักษณะทางคลินิกดังนี้ hemangioma ชั้นพื้นผิวจะแดงมาก ขนาดโตขึ้นทั้งชั้นพื้นผิวและชั้นลึก ชั้นลึกอาจมีขนาดโตขึ้นได้ถึงอายุ 2 ปี

2. Stationary phase ก้อน hemangioma ขนาดไม่โตขึ้น

3. Involuting phase ระยะนี้ก้อน hemangioma สามารถคงอยู่ได้นานถึง 5-6 ปี ลักษณะที่สำคัญคือสีก้อนจะจาง คล้ำลง ร้อยละ 50 ของเด็กที่มีภาวะนี้หายได้เมื่ออายุ 5 ปี ร้อยละ 70 ของเด็กที่มีภาวะนี้หายได้เมื่ออายุ 7 ปี ร้อยละ 90 ของเด็กที่มีภาวะนี้หายได้เมื่ออายุ 9 ปี

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ค่อยมีภาวะแทรกซ้อนใดๆตามมา ร้อยละ 20-40 ของผู้ป่วยอาจมีร่องรอยการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังเหลืออยู่เช่น การเปลี่ยนสีของผิวหนังบริเวณก้อนแผลเป็น ก้อนพังผืดไขมัน (fibro-fatty) รอยรอยของเส้นเลือด (telangiectasias)

อาการและอาการแสดง อาจมีพบร่องรอยโรคหลังเกิดแล้วค่อยชัดเจนขึ้นเมื่อทารกเติบโตขึ้น อาจเห็นเป็นเพียงจุดแดงๆ (telangiectasia) อาจแบ่งเป็น

- Hemangioma ชั้นพื้นผิว (superficial) พบมากที่สุด มีลักษณะ ผิวหนังถูกยกขึ้นมีสีแดง บางครั้งเรียกว่า "strawberry" หรือ "capillary" hemangioma



- Hemangioma ชั้นลึก (deep) ชั้นผิวหนังถูกยกขึ้นจะเห็นลักษณะคล้าย bluish บางครั้งเรียกว่า "cavernous" hemangiomas

- Combined hemangiomas มีทั้งชั้นพื้นผิวและลึก รวมกัน

- Multiple hemangiomas มีลักษณะ hemangioma ที่ผิวหนังมากกว่าหรือเท่ากับ 5 ตำแหน่งซึ่งจำเป็นต้องมองหาอวัยวะภายในร่างกายเพราะอาจมี hemangioma พบได้โดยเฉพาะตับเป็นตำแหน่งพบบ่อยที่สุด

- Segmental hemangiomas ลักษณะของ hemangioma ที่มีการกระจายแบบ linear หรือ geographic are มักพบภาวะแทรกซ้อนได้บ่อยและต้องการรักษาที่ยาวนานขึ้น ผลการรักษาค่อนข้างไม่ดี

Congenital hemangioma มีความแตกต่างจาก infantile hamngioma เพราะพบได้ตั้งแต่แรกเกิดและสามารถตรวจพบได้ตั้งแต่ในครรภ์ แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มดังต่อไปนี้

- Rapidly involuting congenital hemangiomas (RICH) ลักษณะก่อนเด่นชัดตั้งแต่แรกเกิด และก่อนยุบลงได้เร็วในขวบปีแรก มักพบที่บริเวณศีรษะและคอหรือระยะครึ่งล่าง ขนาดของก้อนตั้งแต่เล็กจนมากกว่า 10 ซม.

- Non-involuting congenital hemangiomas (NICH) ก่อนเห็นชัดตั้งแต่แรกเกิดแต่ไม่ยุบลงเจริญไปตามการโตของเด็กและอาจต้องใช้การผ่าตัดเอาก้อนออก

ทั้งสองชนิดลักษณะของก้อนเป็นชนิด high flow ทำให้วินิจฉัยโรคเป็น arteriovenous malformations

Infantile hemangioma มีลักษณะของ histochemical endothelial marker คือ Glut-1 ซึ่งไม่เหมือนกับ hemangioma ชนิดอื่นๆ hemangioma มักมี CD31+ ซึ่งแสดงถึงเซลล์ endothelium SMA+ ซึ่งแสดงถึง pericytes, mast cells และ factor XIIIa+ ซึ่งแสดงถึง dendritic cells

การวินิจฉัยโรค เริ่มจากการซักประวัติและตรวจร่างกาย การตรวจทางภาพรังสีอาจช่วยในการวินิจฉัยโรค การตรวจชิ้นเนื้อทำเมื่อสงสัยภาวะมะเร็ง การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เมื่อสงสัยภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น

ภาวะแทรกซ้อน

- Ulceration มักเกิดในช่วงการเติบโตของของก้อน อาจพบภาวะเลือดออกได้

- เกร็ดเลือดต่ำและความผิดปกติของการแข็งตัวของ

เลือด และ fibrinogen ต่ำ

- หัวใจล้มเหลวมักเป็นแบบ high output จากการมีกรดแลคติกไหลเวียนของเลือด arterioveous shunting

การรักษา

เป้าหมายของการรักษา

- เพื่อป้องกันผลแทรกซ้อนที่อาจทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตหรือการทำงานของอวัยวะที่สำคัญบกพร่อง

- เพื่อป้องกันภาวะผิดรูปจากการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังเมื่อการดำเนินของโรคสงบ

- ลดภาวะความวิตกกังวลของพ่อแม่และครอบครัว

- ให้การรักษาภาวะแทรกซ้อนอย่างเหมาะสมเช่น เลือดออก ติดเชื้อ

ดังนั้นการรักษาขึ้นอยู่กับ ขนาด ตำแหน่ง และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากก้อนในช่วงเวลาที่ให้การวินิจฉัยโรค อายุของผู้ป่วยและระยะการเจริญของก้อน เช่น hemangioma แบบ large segmental, ที่ใบหน้า และมีภาวะ ulcer มักต้องให้การรักษา การรักษาประกอบด้วย

1. การให้ยารักษา (medical therapy)

2. การผ่าตัด (surgical excision)

3. การให้เลเซอร์ (laser therapy)

ข้อบ่งชี้ของการรักษาแบบเร่งด่วน เช่น ก้อนในตำแหน่งที่อาจทำให้เสี่ยงต่อการเสียชีวิต ก้อนอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของอวัยวะที่สำคัญในร่างกาย และความเป็นไปได้ที่อาจทำให้เกิดแผลเป็นที่ผิดรูปหรือถาวร จะชกกล่าวถึงการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว

การให้ยารักษา

1. Corticosteroid เป็นยาที่นำมาใช้ในการรักษาตัวแรกของภาวะ hemangioma ที่มีภาวะแทรกซ้อน ถูกนำมาใช้ในปี คศ. 1960s ให้ผลการรักษาร้อยละ 70-90 กลไกในการออกฤทธิ์ของยานี้ยังไม่ชัดเจน แต่อาจเป็นผลจากการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างของเส้นเลือด (antiangiogenesis) ซึ่งมีผลทำให้ลดการแบ่งตัวของเซลล์ endothelium จากการที่เซลล์ endothelium ตายก่อนวัยอันควร ยานี้สามารถให้รูปแบบกิน ทาเฉพาะที่ หรือฉีดเข้าก้อนโดยตรง ข้อแนะนำขนาดการให้ยาแบบกินเริ่มต้นที่ขนาด 2-3 มก./กก./วัน ให้ครั้งเดียวตอนเช้า การตอบสนองมักเกิดในสัปดาห์ที่สอง ถ้าตอบสนองดีควรให้ต่อเนื่องไปอีก 4-6 สัปดาห์แล้วค่อยลด



ขนาดยาสูง มักให้ประมาณ 4-6 เดือน ถ้ามีภาวะกระเพาะอาหารอักเสบอาจให้ยากลุ่ม ranitidine ร่วมกับผลแทรกซ้อนที่อาจพบได้แก่ ลดการเจริญเติบโต เพิ่มน้ำหนัก การติดเชื้ออากาการหนาววม ภาวะการกดการ ทำงานของ hypothalamic-pituitary axis ได้ ถ้าให้ระยะเวลา ยาวนานอาจเกิดการกดภูมิคุ้มของร่างกาย ความดันโลหิตสูง น้ำตาลในเลือดสูง การเปลี่ยนแปลงทางตา กล้ามเนื้ออักเสบ กระดูกพรุน กล้ามเนื้อหัวใจทำงานผิดปกติและการเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาท

2. Propranolol กลไกการออกฤทธิ์ไม่ชัดเจน สมมติฐานคือยามีฤทธิ์ยับยั้ง โด-adrenergic มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของสีและคล้ำก่อนนุ่มขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงแรกของการให้ยา และอีกกลไกที่อาจเป็นไปได้คือทำให้ growth factor เช่น vascular endothelial growth factor เกิด down-regulation และเพิ่ม up-regulation ของ cellular apoptosis ทำให้ตายก่อนวัยอันควร ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้คือหัวใจเต้นช้าลง ความดันโลหิตต่ำ น้ำตาลในเลือดต่ำ หลอดลมหดเกร็ง ขนาดยาระหว่าง 1-3 มก./กก./วัน หรือขนาดเฉลี่ย 2 มก./กก./วัน แบ่งให้สามเวลา

ข้อห้ามการใช้ของ propranolol ไม่ควรใช้ในทารกหรือเด็กที่มีภาวะเหล่านี้

- Cardiogenic shock
- Sinus bradycardia
- Hypotension
- Greater than first-degree heart block

- Heart failure
- Asthma
- Hypersensitivity to propranolol

3. Vincristine ใช้เมื่อผู้ป่วยล้มเหลวหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา steroid vincristine มีฤทธิ์ยับยั้งกลไก mitotic spindle microtubule ทำให้เซลล์เนื้องอกตายก่อนวัยอันควร ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นคือเส้นประสาทส่วนปลายผิดปกติ (peripheral neuropathy) ที่องผูกปวดกราม กระสับกระส่าย ความผิดปกติของอิลเคไตไต

4. Interferon ปัจจุบันเนื่องจากยานี้มีผลทำให้เกิดอาการข้างเคียงทางระบบประสาทคือสมองพิการแบบ spastic diplegia จึงไม่นำมาใช้มีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเส้นเลือด (antiangiogenesis) ซึ่งมีผลทำให้ลดการแบ่งตัวของเซลล์ endotheliumจากการลด (downregulating) fibroblast growth factor

บรรณานุกรม

1. Adams DM. a hematologist's/oncologist's approach to vascular tumors-chemotherapy, coagulopathy, and other aspects of care. US Pediatrics Review.2007; 23-25
2. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, Chun RH, et al. Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference.Pediatrics.2013;131;128-140