

แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กที่สงสัยภาวะติดเชื้อไวรัสซิกาแต่กำเนิด

(Guidance for the Evaluation and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection)

โดยราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย

19 กันยายน 2016

โรคติดเชื้อไวรัส Zika (Zika virus disease) เกิดจากการติดเชื้อไวรัส Zika (Zika Virus-ZIKV) ถูกแยกเชื้อได้ครั้งแรกจากน้ำเหลืองของลิงริสส์ (Rhesus) เมื่อปี พ.ศ. 2490 ในปาซิกา ประเทศยูกันดา⁽¹⁾ มียุงลาย (Aedes) เป็นพาหะนำโรคสามารถแพร่ติดต่อได้โดยการถูกยุงลายที่มีเชื้อไวรัส Zika กัด มีรายงานพบการแพร่เชื้อจากแม่สู่ลูก และทางเพศสัมพันธ์ สถานการณ์โรคติดเชื้อไวรัส Zika ทั่วโลกในขณะนี้ ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก ตั้งแต่ปี 2550 ถึง วันที่ 8 กันยายน 2559 รายงานว่า มีประเทศที่พบผู้ติดเชื้อไวรัส Zika ทั้งหมดจำนวน 72 ประเทศทั่วโลก

การระบาดในหมู่เกาะ Yap ในปีพ.ศ.2552 พบว่าร้อยละ 80ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัส Zika เป็น asymptomatic infection⁽²⁾ ในช่วงที่เกิดการระบาดเป็นวงกว้าง ในหมู่เกาะเฟรนช์โปลินีเซีย ในปี พ.ศ. 2556 และประเทศบราซิล ในปี พ.ศ. 2558 ได้มีการรายงานภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการติดเชื้อไวรัส Zika ต่อระบบประสาท ซึ่งการระบาดที่ประเทศบราซิลครั้งล่าสุดนี้⁽³⁾ เป็นครั้งแรกที่พบว่า มีรายงานว่าการติดเชื้อไวรัส Zika อาจสัมพันธ์กับภาวะ microcephaly (ศีรษะเล็กแต่กำเนิด) ในทารกซึ่งพบมากขึ้นประมาณ 20 เท่าในพื้นที่ที่มีการระบาด⁽¹⁸⁾ ทำให้ วันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2559 องค์การอนามัยโลกประกาศให้ โรคติดเชื้อไวรัสซิกาเป็น “ภาวะฉุกเฉินทางสาธารณสุข ระหว่างประเทศ (Public Health Emergency of International Concern หรือ PHEIC)” ในที่สุดได้มีการพิสูจน์ว่า จากการศึกษที่พบ Zika virus RNA ในสมองและ amniotic fluid ของทารกที่มีภาวะ microcephaly⁽¹⁾ จึงมีการให้นิยามของภาวะ Congenital Zika syndrome ขึ้นมา

สำหรับประเทศไทย ข้อมูลจากสำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค พบผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสซิกาครั้งแรกปี พ.ศ. 2555 แต่ไม่เคยระบาดมาก่อน โดยในช่วง พ.ศ. 2555-2558 พบรายงานผู้ป่วยกระจายทุกภาคและมีผู้ป่วยยืนยันเฉลี่ยปีละ 5 ราย โดย ในปี 2559 ตั้งแต่ต้นปีจนถึงประมาณต้นเดือนกันยายนมีรายงานผู้ป่วยสะสม จำนวน 279 ราย ใน 22 จังหวัดทั่วประเทศ แม้ในประเทศไทยยังไม่เคยพบ ภาวะ congenital Zika syndrome มาก่อนอย่างแน่ชัดแต่การที่มีการพบผู้ป่วยติดเชื้อไวรัส Zika อย่างต่อเนื่องในประเทศไทย ทำให้ต้องเฝ้าระวังว่าอาจเกิดภาวะนี้ขึ้นได้

ภาวะ microcephaly รวมถึง ความผิดปกติอื่นๆของสมอง ที่พบใน congenital Zika syndrome ยังสามารถพบได้ในโรคติดเชื้อแต่กำเนิดอื่นๆ เช่น TORCHS (Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex, Syphilis, Others เช่น varicella, parvovirusB19 และ HIV เป็นต้น) และอาจเกิดจากภาวะที่ไม่ใช่การติดเชื้อ เช่น ความผิดปกติทางพันธุกรรมหรือโครโมโซม ความผิดปกติทางเมตาบอลิก การได้รับสารเคมีระหว่างการตั้งครรภ์ ซึ่งทำให้มีอาการที่คล้ายคลึงกับที่พบในทารกที่เป็น congenital Zika syndrome ได้ องค์การอนามัยโลกรายงานการพบภาวะ microcephaly อยู่ในช่วงตั้งแต่ 0.5-20 ต่อทารกแรกเกิด 10,000 ราย⁽¹⁸⁾ โดยรายงานในประเทศไทยพบภาวะ microcephaly ในทารกอยู่แล้วประมาณ 0.44 ต่อทารกแรกเกิด 10,000 ราย สำหรับการรักษา congenital Zika syndrome แม้ในปัจจุบันยังไม่มียาต้านไวรัสที่จำเพาะกับไวรัส Zika แต่การดูแลที่เหมาะสมจะช่วยลดผลกระทบ และทำให้ผลลัพธ์ของทารกกลุ่มนี้ดีขึ้น

เมื่อทารกในครรภ์มีการติดเชื้อไวรัส Zika ไวรัสจะเพิ่มจำนวนขึ้นภายในเซลล์ประสาท โดยมี target ที่เซลล์ neural progenitor cells ทำให้เซลล์ประสาทตั้งต้นถูกทำลาย จึงไม่มีการเพิ่มจำนวน (neuronal proliferation) การเคลื่อนย้าย (migration) และ การพัฒนาเปลี่ยนแปลง (differentiation) ของเซลล์ประสาท⁽⁴⁾ ส่งผลต่อการเจริญเติบโตของเซลล์สมอง ทำให้ทารกที่ติดเชื้อเกิดความพิการแต่กำเนิด ทั้งด้านสมอง การได้ยิน การมองเห็น พัฒนาการและสติปัญญา

อัตราการเกิดความผิดปกติของสมองของทารกที่เกิดจากมารดาที่ติดเชื้อไวรัส Zika ระหว่างตั้งครรภ์นี้ยังไม่เป็นที่แน่ชัด อยู่ที่ประมาณร้อยละ 1-29^(3,5) โดยสามารถพบความผิดปกติของทารกได้แม้มารดาไม่มีอาการผิดปกติ (asymptomatic mothers)⁽⁶⁾ การเกิดภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด ในทารกแรกเกิดสามารถพบได้ไม่ว่ามารดาจะติดเชื้อไวรัส Zika ในช่วงไตรมาสที่ 1, 2 หรือ 3 การระบาดในหมู่เกาะเฟรนช์โปลินีเซีย⁽⁵⁾ พบว่าความเสี่ยงในการเกิดภาวะ microcephaly ในทารกจะสูงสุดในมารดาที่ติดเชื้อในช่วงไตรมาสแรก รองลงมาคือ ช่วงไตรมาสที่ 2 โดยมีความเสี่ยง (risk ratio) 53.4 เท่า และ 23.2 เท่า ตามลำดับและ ข้อมูลการระบาดของไวรัส Zika ในประเทศโคลัมเบีย⁽⁶⁾ ในช่วงสิงหาคม พ.ศ. 2558 ถึง เมษายน 2559 พบว่า มารดาที่ติดเชื้อไวรัส Zika ในช่วงไตรมาสที่ 3 คลอดทารกที่มีภาวะ microcephaly ถึง ร้อยละ 10 และ ทารกที่เกิดจากมารดาที่ติดเชื้อไวรัส Zika ระหว่างตั้งครรภ์ไม่จำเป็นต้องมีความผิดปกติเหล่านี้เสมอไป ข้อมูลในประเทศบราซิลพบว่าทารกที่เป็น congenital Zika syndrome 1 ใน 5 มีความยาวรอบศีรษะปกติ⁽⁷⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในระยะหลัง พบว่า ไวรัส Zika ที่พบระบาดในบราซิลที่ทำให้เกิดภาวะ microcephaly อาจไม่เหมือนกับ ไวรัส Zika ที่พบในทวีปเอเชีย⁽²¹⁾ เพราะ จากการพบผู้ป่วยติดเชื้อไวรัส Zika เป็นระยะๆ

ในประเทศอินโดนีเซีย,ไทย, ฟิลิปปินส์ , เวียดนาม , มาเลเซีย, กัมพูชา และลาว ไม่เคยมีรายงานทารกที่มีภาวะ microcephaly หรือ ความผิดปกติทางสมองจากการติดเชื้อไวรัส Zika ในแถบภูมิภาคนี้มาก่อน

การติดเชื้อไวรัส Zika ในเด็กที่ติดเชื้อแบบ postnatal infection เช่น ติดจากโดยยุงลายกัด อาการจะคล้ายคลึงกับในผู้ใหญ่และไม่รุนแรง เช่น มีผื่นแดงแบบ maculopapular ที่บริเวณลำตัวแขนขา ไข้ ปวดศีรษะ เยื่อบุตาอักเสบตาแดง (แต่ไม่มีขี้ตา) อ่อนเพลีย แต่ข้อมูลเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด⁽⁸⁾

วัตถุประสงค์ แนวทางปฏิบัตินี้จะจัดทำขึ้นเพื่อเป็นแนวทางในการดูแลรักษาทารกที่อาจรับเชื้อไวรัส Zika ขณะอยู่ในครรภ์ รวมทั้งทารกที่สงสัยภาวะ congenital Zika syndrome แก่แพทย์และเจ้าหน้าที่ในเวชปฏิบัติ

การวินิจฉัยภาวะศีรษะเล็ก (Microcephaly)

การวัดเส้นรอบศีรษะทารก โดยวางสายวัดผ่านส่วนบนของกระดูกเบ้าตาบริเวณหน้าผาก ไปยังส่วนที่นูนที่สุดของส่วนหลังของศีรษะ (occipitofrontal circumference) โดยควรวัด ภายใน 24 ชั่วโมงแรก แต่ถ้าไม่ได้ทำ ให้วัดภายในอายุ 72 ชั่วโมงแรก อย่างไรก็ตามถ้าพบทารกที่สงสัยภาวะ microcephaly ในภายหลังให้วัดความยาวศีรษะทันทีและควรวินิจฉัยภาวะ microcephaly ให้ได้ภายในอายุ 3 เดือน

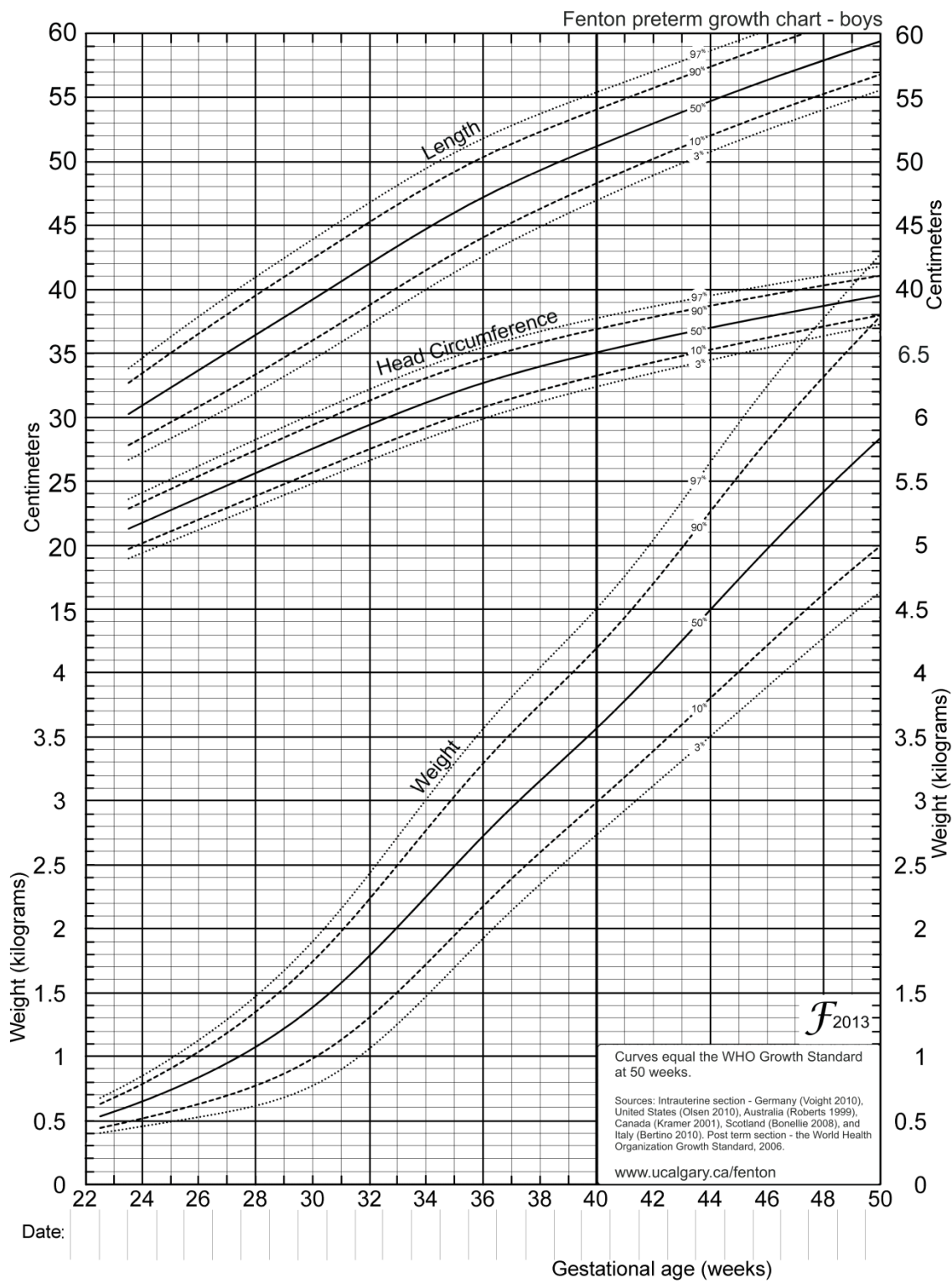
เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ microcephaly ใช้เกณฑ์วินิจฉัยต่างๆกัน สำหรับประเทศไทยให้ใช้เกณฑ์ของ WHO คือ ความยาวเส้นรอบศีรษะที่มีค่าต่ำกว่า Percentile ที่ 3 หรือ ต่ำกว่า -2 SD ของค่าปกติในเพศและกลุ่มอายุครรภ์ของทารกนั้นๆ ส่วนภาวะศีรษะเล็กอย่างรุนแรง (severe microcephaly) หมายถึง ความยาวเส้นรอบศีรษะต่ำกว่า -3 SD ของค่าปกติในเพศและอายุครรภ์นั้นๆ ซึ่งมักจะสัมพันธ์กับความผิดปกติทางสมอง โดยค่าเกณฑ์มาตรฐานของเส้นรอบศีรษะที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะ microcephaly แตกต่างตามอายุครรภ์ของทารกดังนี้

1. ทารกแรกเกิดครบกำหนด (Term/Mature infant) หรือ ทารกแรกเกิดที่มีอายุครรภ์ 37 สัปดาห์ หรือมากกว่า ถ้าทราบอายุครรภ์ที่แน่นอนให้ใช้เกณฑ์ ต่ำกว่า -2SD ของ WHO INTERGROWTH-21 สำหรับเพศและอายุครรภ์ หากไม่ทราบอายุครรภ์ที่แน่นอนแต่ทราบว่าเป็นทารกคลอดครบกำหนด ให้ใช้เกณฑ์เส้นรอบศีรษะ ต่ำกว่า Percentile ที่ 3 ของ WHO Child Growth Standards โดยได้สรุปรวมมาไว้ใน ตารางที่ 1
2. ทารกเกิดก่อนกำหนด (Preterm infant) หรือ ทารกแรกเกิดที่มีอายุน้อยกว่า 37 สัปดาห์ ให้ใช้เส้นรอบศีรษะที่ต่ำกว่า Percentile ที่ 3 ของ Fenton preterm growth chart ในเพศและกลุ่ม อายุครรภ์ของทารกนั้น (รูปที่ 1 และ รูปที่ 2) โดยให้ใช้กราฟนี้จนกระทั่งทารกมีอายุหลังปฏิสนธิ(Post conceptional age) 50 สัปดาห์ จึงให้ใช้ WHO Child Growth Standards ต่อไป

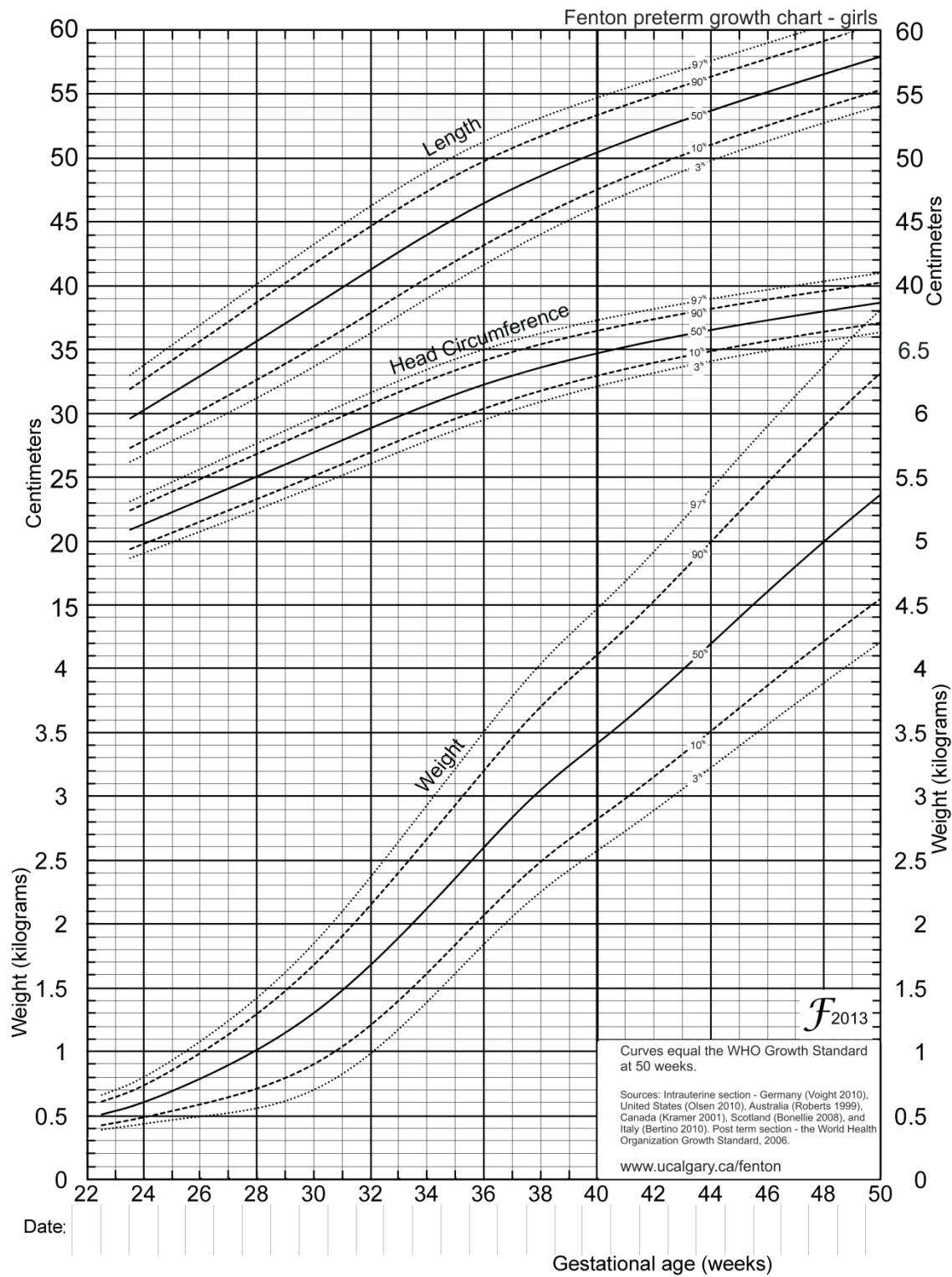
ตารางที่ 1 ค่ามาตรฐานเส้นรอบศีรษะเพื่อการวินิจฉัยภาวะศีรษะเล็กในประเทศไทยในทารกที่คลอดครบกำหนด^(18,20) (อ้างอิงของ WHO Child Growth Standards และ INTERGROWTH-21)

ทารกคลอดครบกำหนด (Term infant)	เส้นรอบศีรษะที่ใช้เป็นเกณฑ์ (Percentile ที่ 3 หรือ -2SD) หน่วย (cm)	
	ชาย	หญิง
แรกเกิด (อายุไม่เกิน 3 วัน) - ไม่ทราบอายุครรภ์ที่แน่นอน ^a (แต่ทราบว่าครบกำหนด) - ทราบอายุครรภ์ที่แน่นอน ^b		
อายุครรภ์ 37 สัปดาห์	32.1	31.7
38 สัปดาห์	30.5	30.2
39 สัปดาห์	31.0	30.7
40 สัปดาห์	31.5	31.2
41 สัปดาห์	32.0	31.6
42 สัปดาห์	32.4	31.9
อายุหลังเกิด^a		
1 สัปดาห์	32.9	32.4
2 สัปดาห์	33.7	33.1
3 สัปดาห์	34.3	33.7
4 สัปดาห์	34.9	34.2
5 สัปดาห์	35.4	34.6
6 สัปดาห์	35.9	35.0
7 สัปดาห์	36.3	35.4
8 สัปดาห์	36.7	35.7
9 สัปดาห์	37.0	36.1
10 สัปดาห์	37.4	36.4
11 สัปดาห์	37.7	36.7
12 สัปดาห์	38.0	36.9
13 สัปดาห์	38.3	37.2
a; เกณฑ์ตาม WHO Child Growth Standards และ b; เกณฑ์ตาม WHO INTERGROWTH-21		

รูปที่ 1 Fenton preterm growth chart ในทารกเพศชาย⁽⁹⁾



รูปที่ 2 Fenton preterm growth chart ในทารกเพศหญิง⁽⁹⁾



การวินิจฉัยภาวะ congenital Zika syndrome

Congenital Zika syndrome⁽¹⁰⁾ คือ การพบความผิดปกติแต่กำเนิดที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส Zika ของมารดาในระหว่างการตั้งครรภ์ ซึ่งความผิดปกติที่เห็นเด่นชัดของ congenital Zika syndrome ได้แก่ ภาวะ microcephaly หรือ intracranial calcifications แต่ยังคงมีความผิดปกติอื่นๆ ที่พบร่วมได้หลายอย่าง โดยอวัยวะที่ได้รับผลกระทบมากที่สุดคือ ระบบประสาท ระบบการมองเห็น การได้ยิน ความพิการภายนอก ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ความผิดปกติแต่กำเนิดที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส Zika ของมารดาในระหว่างการตั้งครรภ์

อวัยวะ	ความผิดปกติที่พบใน Congenital Zika syndrome
ระบบประสาท - ศีรษะเล็กแต่กำเนิด (Microcephaly)⁽⁷⁾ - ความผิดปกติของระบบประสาทอื่นๆ^(7, 11) - ความผิดปกติของ neuroimaging^(12, 13)	วัดเส้นรอบศีรษะทารก มีค่าความยาวเส้นรอบวงต่ำกว่า 3 Percentile ของค่าปกติในเพศและกลุ่มอายุครรภ์ของทารกนั้น Hypertonia, hypotonia, spasticity, hyperreflexia, severe irritability, seizures, collapse of the skull, over-lapping cranial sutures, prominent occipital bone, redundant scalp skin, severe neurologic impairment Intracranial calcifications, ventriculomegaly and extra-axial fluid, abnormal gyral patterns (เช่น polymicrogyria), decreased brain parenchymal volume, cortical atrophy and malformation, hypoplasia of the cerebellum, cerebellar vermis or brainstem, delayed myelination, thinning or hypoplasia of the corpus callosum
การมองเห็น (Ocular abnormalities)^(14, 15)	chorioretinal atrophy or scarring, pigmentary changes, optic nerve hypoplasia, optic disc pallor, increased optic disc cupping, hemorrhagic retinopathy, abnormal retinal vasculature
การได้ยิน⁽¹⁶⁾	sensorineural hearing loss
ความพิการภายนอก⁽¹¹⁾	clubfoot and contractures of single or multiple joints, arthrogryposis

การวินิจฉัยภาวะ congenital Zika syndrome อาศัยอาการทางคลินิก ร่วมกับข้อมูลทางระบาดวิทยาที่มารดามีการติดเชื้อไวรัส Zika ระหว่างตั้งครรภ์ หรือ มารดาที่อาศัยอยู่ หรือมีประวัติเดินทางเข้าไปในพื้นที่ที่มีการระบาดของ

ไวรัส Zika ร่วมกับ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของทารก แต่มีข้อจำกัดของการตรวจทาง serology เพราะโอกาสสูงมากที่จะให้ผลบวกปลอม เนื่องจากสามารถเกิด cross-reactivity กับเชื้อไวรัสเดงกีทั้ง 4 ชนิด และเชื้อไวรัสในกลุ่ม Flavivirus ได้ เช่น เชื้อไวรัสไข้สมองอักเสบเจอี ไวรัสไข้เหลือง เชื้อไวรัสเวสต์ไนล์ การตรวจ serology ในมารดา จึงไม่สามารถนำมาวินิจฉัยได้ (แต่การตรวจ Zika IgM ในทารกสามารถเชื่อถือผลได้ เพราะทารกมักไม่เคยติดเชื้อ Flavivirus อื่นๆ มาก่อน) ดังนั้น เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แม่นยำจำเป็นต้องใช้การตรวจหาสารพันธุกรรมของไวรัส Zika โดยวิธี RT-PCR (Reverse transcription–polymerase chain reaction) ซึ่งตรวจได้จาก สิ่งส่งตรวจต่างๆ เช่น รก(placenta), plasma, tissue และ ปัสสาวะ ไม่เป็นที่แน่ชัดว่าไวรัส Zika สามารถพบในปัสสาวะของทารกที่เป็น congenital Zika syndrome ได้นานเท่าไร แต่ในเลือดของทารกสามารถตรวจพบไวรัส Zika ด้วยวิธี RT-PCR ได้ในอัตราที่ค่อนข้างสูง และหญิงตั้งครรภ์มีโอกาสตรวจพบ RT-PCR เป็นบวกในเลือดได้นานกว่าคนปกติทั่วไป

นอกจากนี้ในการวินิจฉัยภาวะ congenital Zika syndrome จำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ด้วย ซึ่งต้องซักประวัติมารดา เช่น ประวัติความเจ็บป่วยระหว่างตั้งครรภ์ ประวัติการดื่ม alcohol ประวัติสัมผัสสารเคมี รังสีหรือโลหะหนัก ภาวะขาดอาหารของมารดา ประวัติทางพันธุกรรม และต้องส่งตรวจหาการติดเชื้อแต่กำเนิดอื่นๆ ที่อาจทำให้เกิดอาการคล้าย congenital Zika syndrome (เช่น TORCHs) ในทารกด้วย

ทารกที่ต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจัยการติดเชื้อไวรัส Zika ได้แก่

1. ทารกที่คลอดจากมารดาที่ยืนยันหรือสงสัยว่ามีการติดเชื้อไวรัส Zika
2. ทารกที่อายุน้อยกว่า 1 เดือน ที่ตรวจพบความผิดปกติ ที่สงสัยว่าอาจเป็น congenital Zika syndrome (ตารางที่ 2) ในกรณีที่อายุเกิน 1 เดือน แต่หากสงสัยให้ปรึกษาสำนักกระบาดก่อนส่งตรวจเป็นรายๆ ไป

ตารางที่ 3 การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจัยการติดเชื้อไวรัส Zika ในทารกแรกเกิด ⁽¹⁰⁾

วิธีการตรวจ	การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ
1. Serology	เก็บตัวอย่าง plasma ครั้งที่หนึ่งของทารกและ มารดา* เพื่อส่งตรวจภูมิคุ้มกันชนิด IgM (ZIKV IgM และ Dengue IgM) และหาก ZIKV IgM ให้ผลลบ ให้เก็บ plasma ครั้งที่สอง ของทารกอีก ครั้งในอีก 3-4 สัปดาห์ เพื่อตรวจภูมิคุ้มกันชนิด IgG (ZIKV IgG และ Dengue IgG) โดยต้องโทรแจ้งสำนักกระบาดวิทยาทุกครั้งที่จะส่งตรวจ และ
2. RT-PCR	เก็บตัวอย่าง ปัสสาวะและ plasma ของทารกและมารดา* เพื่อส่งตรวจหาสารพันธุกรรมของไวรัส Zika โดยวิธี RT-PCR (ถ้าทารกได้ทำการตรวจน้ำไขสันหลัง ให้ส่ง CSF ตรวจ RT-PCR

	และ CSF ZIKV IgM ด้วย)
3. ตรวจหาเชื้ออื่น ๆ เฉพาะในทารกที่มีตรวจพบความผิดปกติ **	3.1 เก็บตัวอย่าง Serum (Clot blood) ของทารก ส่งตรวจ TORCHS titers** (Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex และ Syphilis) 3.2 เก็บปัสสาวะของทารก ภายในอายุ 3 สัปดาห์ เพื่อตรวจ Urine CMV isolation หรือ CMV DNA detection (PCR)
หมายเหตุ - *ส่งส่งตรวจของมารดา เฉพาะในมารดาที่ไม่เคยตรวจหาไวรัส Zika มาก่อน - ** ส่งตรวจหา TORCHS เฉพาะในทารกที่มีความผิดปกติเพื่อสืบค้นหาเหตุติดเชื้ออื่น ๆ - การเก็บตัวอย่างเลือด ไม่แนะนำให้เก็บเลือดจากสายสะดือ (cord blood) เพราะจะให้ผล false positive ได้ - หากทำได้ควรเก็บตัวอย่างภายในอายุ 2 วันแรก เพราะถ้าเก็บหลังจากอายุ 2 วันไปแล้วจะไม่สามารถแยกได้ว่าเป็น congenital, perinatal หรือ postnatal อย่างไรก็ตามแม้จะตรวจเลือดหลังอายุ 2 วันก็ยังมีประโยชน์ในการวินิจฉัย - ส่วนการตรวจ RT-PCR จากplacenta ถ้าได้ผลบวก บอกได้ว่ามารดามีการติดเชื้อไวรัส Zika แต่ไม่สามารถบอกได้ว่าเป็น congenital Zika virus infection หรือไม่ - RT-PCR= reverse transcription–polymerase chain reaction	

ตารางที่ 4 การแปลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของ plasma ปัสสาวะ และ/หรือน้ำไขสันหลังของทารก เพื่อ วินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสซิกาแต่กำเนิด (Congenital Zika virus infection)⁽¹⁰⁾

ผลการตรวจของทารก		การแปลผล
RT-PCR (serum,urine, or CSF)	IgM	
Positive	Positive or Negative	Confirmed congenital Zika virus infection
Negative	Positive	Probable congenital Zika virus infection
Negative	Negative	Negative for congenital Zika virus infection
RT-PCR= reverse transcription–polymerase chain reaction		
หมายเหตุ - ถ้า RT-PCR ให้ผลบวกจะช่วย confirmed Zika virus infection แต่ถ้าผล RT-PCR เป็นลบไม่สามารถแยกการติดเชื้อไวรัส Zika ออกไป ได้ - การตรวจภูมิคุ้มกันชนิด IgM ของเชื้อไวรัสซิกา (ZIKV IgM) มีโอกาสสูงมากที่จะให้ผลบวกปลอม เนื่องจากสามารถเกิด cross-reactivity กับเชื้อไวรัสเดงกีทั้ง 4 ชนิด และเชื้อไวรัสในกลุ่ม Flavivirus ได้ เช่น เชื้อไวรัสไข้สมองอักเสบเจอี ไวรัสไข้เหลือง เชื้อไวรัสเวสต์ไนล์ โดยเฉพาะกรณีที่เป็นการติดเชื้อแบบทุติยภูมิ (secondary flavivirus infection) แต่ในกลุ่มทารกแรกเกิด สามารถใช้การตรวจภูมิคุ้มกันชนิด IgM ได้ เนื่องจากโอกาสที่จะพบผลบวกปลอมดังกล่าว		

ค่อนข้างน้อย เพราะทารกมีโอกาสติดเชื้อ Flavivirus อื่นๆ มาก่อนน้อยมาก

การดูแลรักษาทารกที่สงสัยภาวะ congenital Zika syndrome หรือ ทารกที่คลอดจากมารดาที่ติดเชื้อไวรัส Zika ระหว่างการตั้งครรภ์

เนื่องจากยังไม่มีการรักษาจำเพาะในโรคนี้ และข้อมูลต่างๆยังมีจำกัด ดังนั้น หลักการดูแลทารกที่สงสัย congenital Zika syndrome และทารกที่สงสัยว่าอาจติดเชื้อจากมารดาที่มีการติดเชื้อ Zika ระหว่างการตั้งครรภ์ คือ การติดตามอาการอย่างใกล้ชิด ประเมินความผิดปกติที่เกิดขึ้น และให้การรักษาตามเหมาะสม โดยทีมสหสาขาวิชาชีพ (multidisciplinary team) แต่ในพ.ที่ไม่สามารถทำได้ อาจจำเป็นต้องส่งปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ทารกมีผลลัพธ์ที่ดี การดูแลมุ่งเน้นให้ครอบครัวเป็นศูนย์กลาง แพทย์ผู้ดูแลควรให้ความรู้ เรื่องโรค พยากรณ์โรค คำแนะนำการดูแลผู้ป่วย รวมทั้งให้การช่วยเหลือด้านจิตใจแก่ครอบครัวของผู้ป่วย

แม้ว่าจะมีรายงานการตรวจพบ Zika virus ในนมแม่⁽¹⁷⁾ แต่ไม่เคยมีรายงานการติดเชื้อไวรัส Zika จากการให้ breastfeeding จากข้อมูลในปัจจุบันพบว่า การให้นมแม่มีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่จะติดเชื้อ Zika ดังนั้นแม่ทุกรายที่มีการติดเชื้อไวรัส Zika ขณะตั้งครรภ์สามารถให้นมแม่แก่ทารกได้ซึ่งเป็นไปตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก

ทารกที่สงสัยภาวะ congenital Zika syndrome หรือ ทารกที่เกิดจากมารดาที่สงสัยหรือยืนยันว่าติดเชื้อไวรัส Zika ระหว่างการตั้งครรภ์ ควรได้รับการติดตามอย่างต่อเนื่อง โดยกุมารแพทย์หรือแพทย์ทั่วไป นัดที่อายุ 1,2,3,4,6,9,12,18 และ 24 เดือน⁽¹⁸⁾ เพื่อติดตาม การเจริญเติบโตและการพัฒนาการ โดยทุกครั้งให้บันทึก ความยาวรอบศีรษะ น้ำหนัก ความสูง และพัฒนาการ อย่างสม่ำเสมอในช่วง 2 ปีแรก ถ้าทารกมีความผิดปกติของการมองเห็นหรือการได้ยินให้รีบส่งต่อไปยังแพทย์เฉพาะทางให้เร็วที่สุด

ตารางที่ 5 แนวทางการดูแลรักษาทารกที่สงสัยภาวะ congenital Zika syndrome หรือ ทารกที่คลอดจากมารดาที่ติดเชื้อไวรัส Zika ระหว่างการตั้งครรภ์^(10,18)

การปฏิบัติ	ทารกที่มีอาการ/อาการแสดง สงสัยหรือเข้าได้กับ congenital Zika syndrome	ทารกที่ไม่มีอาการผิดปกติแต่คลอดจากมารดาติดเชื้อไวรัส Zika ระหว่างตั้งครรภ์
นิยาม	มีอาการทางคลินิกหรือ neuroimaging เข้าได้ดังตารางที่ 2 โดย มารดาอาจมีหรือไม่มี หลักฐานยืนยันว่าติดไวรัส Zika	ทารกไม่มีอาการผิดปกติ แต่คลอดจาก มารดาที่ติดเชื้อไวรัส Zika ไม่ว่ามารดาจะมีอาการหรือไม่
ตรวจร่างกายตอนแรกเกิดหรือแรกพบ	- Routine newborn care: ตรวจร่างกายและระบบประสาท วัด HC, weight, length	- Routine newborn care: ตรวจร่างกายและระบบประสาท วัด HC, weight, length
Investigations ตอนแรกเกิด หรือ แรกพบ	- ส่งตรวจหา Zika virus ในลูก (ตารางที่ 3-4) - ถ้ามารดาไม่เคยตรวจให้ส่ง RT-PCR จาก plasma, ปัสสาวะของมารดา - ตรวจหา TORCHS* ที่อาจเป็นสาเหตุ - ตรวจ placenta histology - CBC, LFTs, metabolic panel** - ตรวจตาโดยจักษุแพทย์ - ตรวจการได้ยิน (ABR)*** ก่อนกลับบ้านหรือ ภายในอายุ 1 เดือนแรก - Film long bone และ Film skull - Head Ultrasound และ พิจารณา ส่ง advance neuroimaging (CT หรือ MRI)	- ส่งตรวจหา Zika virus ในลูก (ตารางที่ 3-4) - ตรวจตาโดยจักษุแพทย์ - ตรวจการได้ยิน (OAE หรือ ABR) ก่อนกลับบ้านหรือ ภายในอายุ 1 เดือนแรก - Head Ultrasound
การติดตามที่ OPD	- Routine care, ติดตามการเจริญเติบโต ให้วัคซีน - วัดความยาวรอบศีรษะทุกครั้งที่ได้มารับวัคซีน และ ตรวจคัดกรองพัฒนาการตามอายุ - ประเมินการดูคกกลืน การสำลัก การนอนหลับ การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ เช่น อาการชัก	- Routine care, ติดตามการเจริญเติบโต ให้วัคซีน - วัดความยาวรอบศีรษะทุกครั้งที่ได้มารับวัคซีน และ ตรวจคัดกรองพัฒนาการตามอายุ
การตรวจเพิ่มเติมในแต่ละช่วงอายุ		
2 สัปดาห์	Thyroid function test (TSH, Free T4)	-
1 เดือน	ตรวจร่างกายทางระบบประสาท	-
2 เดือน	ตรวจร่างกายทางระบบประสาท	-
3 เดือน	TSH, Free T4 และตรวจตาโดยจักษุแพทย์	-
4-6 เดือน	ตรวจการได้ยิน ABR ซ้ำ	พิจารณา ตรวจการได้ยิน ABR หากสงสัยว่าการได้ยินผิดปกติ
9 เดือน	-	หากไม่ได้ตรวจ ABR ที่ 4-6 เดือนให้ตรวจการได้ยินแบบคัดกรองชนิดสังเกตพฤติกรรมตอบสนองต่อเสียง (behavioral auditory diagnostic testing) ที่อายุ 9 เดือน

12,18 และ 24 เดือน	Routine care, HC, development screening	Routine care, HC, development screening
หมายเหตุ - คำย่อ OAE= Otoacoustic emissions; ABR = auditory brainstem response; CBC = complete blood count; LFTs = liver function tests; HC = head circumference; RT-PCR = reverse transcription–polymerase chain reaction * TORCHS = Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex and Syphilis ** Metabolic panel; blood sugar, screening TSH, blood electrolyte ***การตรวจ OAE ไม่เพียงพอในการคัดกรองการได้ยินในเด็กที่มีอาการของ congenital Zika syndrome จำเป็นต้องตรวจ ABR ในผู้ที่ไม่สามารถทำได้ให้ส่งต่อเพื่อตรวจ ABR		

ทารกที่มีอาการสงสัยภาวะ congenital Zika syndrome ต้องรายงานสำนักระบาดทุกราย ส่วนทารกที่ไม่มีอาการแต่เกิดจากมารดาที่ติดเชื้อ หากตรวจพบความผิดปกติในภายหลัง ให้รายงานมาที่สำนักระบาดเช่นกัน ทาง email: zikaboe@gmail.com

การปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ ในทารกที่มีความผิดปกติที่เข้าได้กับ Congenital Zika syndrome ให้พิจารณาส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ตามความผิดปกติในแต่ละระบบที่พบในผู้ป่วยแต่ละราย

- กุมารแพทย์สาขาประสาทวิทยาเพื่อประเมินและรักษาความผิดปกติทางระบบประสาท
- กุมารแพทย์โรคติดเชื้อเพื่อวินิจฉัยและรักษาโรคติดเชื้อแต่กำเนิดอื่นๆ
- จักษุแพทย์ เพื่อตรวจตาอย่างละเอียด
- แพทย์โสต ศอ นาสิก เพื่อตรวจการได้ยิน
- กุมารแพทย์โรคต่อมไร้ท่อ เพื่อประเมิน ความผิดปกติของการทำงานของ hypothalamus หรือ ต่อม pituitary เนื่องจากทารกที่มีความผิดปกติของสมอง มีความเสี่ยงที่จะเกิด hypothalamic dysfunction นำไปสู่การทำงานผิดปกติของต่อม pituitary แม้ว่าการตรวจคัดกรอง TSH ตอนแรกเกิดจะปกติ แนะนำให้ตรวจ TSH, Free T4 (+/- total T4) ซ้ำ ที่อายุ 2 สัปดาห์ และ ที่อายุ 3 เดือน ถ้าค่าใดค่าหนึ่งผิดปกติให้ส่งปรึกษากุมารแพทย์โรคต่อมไร้ท่อ
- ศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์ แพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู เฉพาะ ทารกที่มี hypertonia, club foot หรือ arthrogrypotic-like conditions
- กุมารแพทย์สาขาพัฒนาการพฤติกรรมถ้าพบที่มีความผิดปกติของพัฒนาการ

พยากรณ์โรค

แม้ว่า ทารกที่ศีรษะเล็ก และที่มีความผิดปกติของสมอง มักมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี แต่ทารกศีรษะเล็กจำนวนมากมีพัฒนาการที่ปกติได้ และทารกที่เส้นรอบศีรษะปกติเมื่อแรกเกิด อาจมีอาการทางสมองหรือมีความผิดปกติเกิดขึ้นในภายหลังได้ พยากรณ์โรคระยะยาวยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

แนวทางปฏิบัติ นี้เป็นเพียงการแนะนำหลักการในการดูแลรักษาทารกที่สงสัยภาวะ congenital Zika syndrome หรือ ทารกที่คลอดจากมารดาที่ติดเชื้อไวรัส Zika ระหว่างการตั้งครรภ์ เท่านั้น แต่สามารถปรับตามผู้ป่วยเป็นรายๆไปและ ปรับตามบริบทและความเหมาะสมของโรงพยาบาลตามพื้นที่นั้นๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. N Engl J Med. 2016;374(16):1552-63.
2. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. N Engl J Med. 2009;360(24):2536-43.
3. Brasil P, Pereira JP, Jr., Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. N Engl J Med. 2016.
4. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. Cell stem cell. 2016;18(5):587-90.
5. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–2015: a retrospective study. Lancet. 2016;387(10033):2125-32.
6. Pacheco O, Beltran M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, et al. Zika Virus Disease in Colombia - Preliminary Report. N Engl J Med. 2016.
7. Franca GV, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CM, Carmo EH, Pedi VD, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. Lancet. 2016;388(10047):891-7.
8. Karwowski MP, Nelson JM, Staples JE, Fischer M, Fleming-Dutra KE, Villanueva J, et al. Zika Virus Disease: A CDC Update for Pediatric Health Care Providers. Pediatrics. 2016;137(5).
9. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatr. 2013;13:59.
10. Russell K, Oliver SE, Lewis L, Barfield WD, Cragan J, Meaney-Delman D, et al. Update: Interim Guidance for the Evaluation and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, August 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(33):870-8.
11. Miranda-Filho Dde B, Martelli CM, Ximenes RA, Araujo TV, Rocha MA, Ramos RC, et al. Initial Description of the Presumed Congenital Zika Syndrome. Am J Public Health. 2016;106(4):598-600.

12. de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ*. 2016;353:i1901.
13. Hazin AN, Poretti A, Turchi Martelli CM, Huisman TA, Di Cavalcanti Souza Cruz D, Tenorio M, et al. Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. *N Engl J Med*. 2016;374(22):2193-5.
14. Miranda HA, 2nd, Costa MC, Frazao MA, Simao N, Franchischini S, Moshfeghi DM. Expanded Spectrum of Congenital Ocular Findings in Microcephaly with Presumed Zika Infection. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1788-94.
15. Ventura CV, Maia M, Ventura BV, Linden VV, Araujo EB, Ramos RC, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79(1):1-3.
16. Leal MC, Muniz LF, Ferreira TS, Santos CM, Almeida LC, Van Der Linden V, et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection - Brazil, November 2015-May 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(34):917-9.
17. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descoux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet*. 2016;387(10023):1051.
18. World Health Organization. Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero Interim guidance [Internet]. 2016 [cited 2016 August 30]. Available from: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/assessment-infants/en/>
19. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. คณะทำงานจัดทำคู่มือการป้องกันควบคุมโรคติดเชื้อไวรัสซิกาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุข. คู่มือการป้องกันควบคุมโรคติดเชื้อไวรัสซิกาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุข ปี 2559 [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 16 ก.ย. 2559]. เข้าถึงได้จาก: http://beid.ddc.moph.go.th/beid_2014/sites/default/files/zika_virus010959.pdf
20. World Health Organization. WHO Child Growth Standards: Head circumference-for-age [Internet]. 2007 [cited 2016 September 16] Available from: http://www.who.int/childgrowth/standards/hc_for_age/en/
21. สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. Molecular sequence of Zika virus in South East Asia and Latin America: Situation of Zika virus infection in Thailand 2012-2016 [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 19 ก.ย. 2559]. เข้าถึงได้จาก: http://nih.dmhc.moph.go.th/data/data/59/22_6/1_2.pdf

รายชื่อแพทย์ร่วมนแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กที่สงสัยว่าภาวะติดเชื้อไวรัสซิกาแต่กำเนิด

ชื่อ-สกุล	สังกัด	email
ศ.พญ.กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ	หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	kulkanya.cho@mahidol.ac.th
รศ. พลตรีหญิงฤดีวิไล สามโกเศศ	อาจารย์ที่ปรึกษา หน่วยโรคติดเชื้อ กองกุมาร เวชกรรม รพ. พระมงกุฎเกล้า	rudiwilai_samakoses@hotmail.com
รศ.พญ. จันทิมา พุกษานานนท์	หน่วยพัฒนาการและการเจริญเติบโต คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	pchandhi@hotmail.com
ผศ.นพ. สันติ ปุณณหิตานนท์	หน่วยทารกแรกเกิด คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	sphtnd@yahoo.com
อาจารย์พญ. จุไร วงศ์สวัสดิ์	กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข	juraiw@hotmail.com
อาจารย์พญ.ปิยรัชต์ สันตะรัตติวงศ์	หน่วยโรคติดเชื้อ กลุ่มงานกุมารเวชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี	drjunesunta@yahoo.com
ศ.นพ.อนันต์นิตย วิสุทธิพันธ์	หน่วยประสาทวิทยา ภาควิชากุมารเวช ศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล รามาธิบดี	anannit.vis@mahidol.ac.th
นพ. กฤษวิฐ ปลอดดี	นายแพทย์ปฏิบัติการ สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค	dr.kritchavat@gmail.com
พญ. พุทธิชาติ ชันดี	แพทย์ประจำบ้านต่อยอด กุมารแพทย์โรคติด เชื้อ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	dewputtichart@gmail.com