



Red Flags in Vascular Lesions: When to Recognize

สุชีรา วัตรเพริศพราย

บทนำ

รอยโรคทางผิวหนังที่เกี่ยวกับหลอดเลือดสามารถแบ่งออกได้เป็น 1. กลุ่มเนื้องอกหลอดเลือด (vascular tumor) 2. กลุ่มรูปผิดปรกติของหลอดเลือด (vascular malformation) รอยโรคกลุ่มนี้สามารถพบได้ตั้งแต่เกิดหรือพบภายหลัง บางชนิดสามารถหายได้เอง บางชนิดก็มีความสำคัญทางการแพทย์ในการคัดกรอง หรือติดตามความผิดปกติอื่น ๆ ที่อาจพบร่วมด้วย โดยความผิดปกติเหล่านี้อาจส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยทั้งในระยะสั้น เช่น การพบความผิดปกติของระบบแข็งตัวของเลือด (coagulopathy) และความผิดปกติในระยะยาว เช่น การมีความผิดปกติในสมอง ทำให้เกิดอาการชัก และส่งผลต่อพัฒนาการในระยะยาวได้ ในบทนี้จะกล่าวถึงสัญญาณที่สำคัญที่จะบ่งชี้ว่ารอยโรคทางผิวหนังที่เกี่ยวกับหลอดเลือดชนิดใดควรต้องคัดกรอง หรือติดตามความผิดปกติอื่น ๆ ที่อาจพบร่วมด้วย

1. กลุ่มเนื้องอกหลอดเลือด (vascular tumor)

1.1 Infantile hemangioma (IH)

เป็นเนื้องอกหลอดเลือดที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก

อาการทางคลินิก

IH มีความหลากหลายในแง่ของขนาด ความลึก ตำแหน่งและรูปร่าง (morphology) ส่วนใหญ่สามารถแบ่ง

ตามความลึกเป็น 1) ชนิดตื้น (superficial hemangioma) รอยโรคเป็นปื้นนูนหรือก้อน สีแดงสด 2) ชนิดลึก (deep hemangioma) รอยโรคลักษณะเป็นก้อน สีออกน้ำตาล/เขียว 3) ชนิดผสมทั้งชนิดตื้นและลึก (mixed hemangioma)

การดำเนินโรค

IH นั้นจะไม่พบรอยโรคตั้งแต่แรกเกิด อาจเห็นรอยโรค precursor มีลักษณะเป็นเพียงจุดแดงเล็ก ๆ หรือรอยขาว หรือหลอดเลือดฝอยขยาย หลังจากนั้นจึงสังเกตว่ารอยโรคมีขนาดใหญ่ขึ้น การเจริญเติบโตจะเร็วมากในช่วง 4 เดือนแรก โดยเฉพาะช่วงอายุ 5-8 สัปดาห์ โดยพบว่ารอยโรคจะโตถึงร้อยละ 80 ของขนาดโตเต็มที่เมื่อเข้าเดือนที่ 4 หลังจากโตเต็มที่ รอยโรคจะเข้าสู่ระยะถดถอย (regression) เมื่อประมาณอายุ 6-12 เดือน¹ โดยเกิดขึ้นช้า ๆ รอยโรคชนิดตื้นจะเข้าสู่ระยะถดถอยเร็วกว่ารอยโรคชนิดลึก ส่วนใหญ่รอยโรคจะหายไปที่อายุ 4 ปี ร้อยละ 90 ของผู้ป่วย ส่วนรอยโรคชนิดลึกอาจอยู่ต่อเนื่องถึงอายุ 7-8 ปี² ถึงแม้ว่ารอยโรคจะหายไปเอง IH บางชนิดหรือบางตำแหน่งจะพบความผิดปกติอื่น ๆ ร่วมด้วยสูง (ตารางที่ 1) โดยจะแบ่งตาม

1. ตำแหน่ง (location) : IH ที่อยู่บางตำแหน่ง เช่น รอบตา อาจกดเบียดตาทำให้เกิดความผิดปกติของแกนลูกตา (ocular axis) สายตาวัดต่างแนว (astigmatism) ตาขี้เกียจ (amblyopia) การอุดตันท่อน้ำตา (tear-duct occlusion) เป็นต้น³ รอยโรคบริเวณที่ใส่ผ้าอ้อมมีโอกาสแตกเป็นแผลสูง⁴

ตารางที่ 1 ความผิดปกติของอวัยวะอื่น ๆ ที่อาจพบร่วมด้วยใน infantile hemangioma

ตำแหน่ง (Anatomic location)	ความผิดปกติที่อาจพบร่วมด้วย
Nasal tip, ear, large facial (especially with prominent dermal component)	Permanent scarring and disfigurement
Periorbital and retrobulbar	Ocular axis occlusion, astigmatism, amblyopia, tear-duct occlusion
Segmental mandibular (beard area) and central neck	Airway hemangioma
Perioral, lips	Ulceration, disfigurement
Lumbosacral spine	Tethered spinal cord, genital and vesicorenal anomalies
Perianal, axilla, neck	Ulceration
ขนาด/ จำนวน/ การเรียงตัว (Size/ Number/ Distribution)	ความผิดปกติที่อาจพบร่วมด้วย
Large segmental (especially facial)	PHACE syndrome
Multiple hemangiomas	Hepatic involvement with risk of congestive heart failure and hypothyroidism

(เรียบเรียงโดย รศ. พญ.สุชีรา ฉัตรเพริตพราย ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 3)

2. ขนาด/การเรียงตัว (size/distribution) : IH ชนิด segmental จะพบความผิดปกติอื่น ๆ ร่วมด้วย มากกว่า เช่น ผู้ป่วยที่มีรอยโรคชนิด segmental ที่ใบหน้า โดยเฉพาะที่บริเวณ frontotemporal หรือ mandible อาจพบร่วมกับกลุ่มอาการ PHACE (Posterior fossa abnormalities, Hemangioma, Arterial anomalies, Cardiac abnormalities, Eye anomalies) ได้ถึงร้อยละ 30² รอยโรคขนาดใหญ่ (คำนิยามหมายถึง ขนาดมากกว่า 5 ซม.) และชนิด segmental มีโอกาสที่จะแตกเป็นแผลสูง⁴ โดยพบว่า รอยโรคชนิด segmental มีโอกาสแตกเป็นแผลสูงกว่าชนิด non-segmental 11 เท่า¹

3. จำนวน (number) : ผู้ป่วยที่มีจำนวน IH มากกว่า หรือเท่ากับ 5 รอยโรคขึ้นไปมีโอกาสเสี่ยงในการมีรอยโรคในอวัยวะภายใน โดยเฉพาะในตับ⁵

การรักษา

การดูแลรักษาผู้ป่วย IH ต้องมีการประเมินความเสี่ยงที่อาจจะพบความผิดปกติอื่น ๆ ร่วมด้วย เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพ และเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

1.2 Kaposiform hemangioendothelioma (KHE)

จัดอยู่ในกลุ่มเนื้องอกหลอดเลือดชนิด locally aggressive หรือก้ำกึ่ง (borderline) อาจพบได้ตั้งแต่แรกเกิด (ร้อยละ 50-60)^{2,6,7} หรือพบภายหลัง

อาการทางคลินิก

รอยโรคเริ่มแรกอาจเป็นเพียงรอยราบสีน้ำตาลแดงตอนแรกเกิด ต่อมารอยโรคจะหนาขึ้น ใหญ่ขึ้น และมีสีม่วงมากขึ้น อาจมีลักษณะเป็นก้อน และอาจพบขนร่วมด้วย⁸ รอยโรคชนิดนี้มักอยู่ลึกกว่า IH และ tufted angioma (TA) นอกจากนี้ยังพบร่วมกับภาวะ Kasabach-Merritt phenomenon (KMP) ได้มากถึงร้อยละ 71^{6,7} โดยในระยะที่มี KMP รอยโรคจะโตขึ้นอย่างรวดเร็ว และมีสีม่วงมากขึ้น ผู้ป่วยอาจมีอาการเจ็บในก้อนร่วมด้วย และอาจพบจุดเลือดออกที่ตำแหน่งอื่น ๆ เนื่องจากจำนวนเกล็ดเลือดต่ำมาก

การดำเนินโรค

เนื่องจาก KHE มีโอกาสเกิดภาวะ KMP สูง ดังนั้นต้องติดตามอาการ และอาการแสดงเป็นระยะ ๆ ในกรณีที่มีรอยโรคโตขึ้นอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยมีอาการเจ็บในก้อน ตรวจร่างกายพบจุดเลือดออก หรือจ้ำสีม่วงที่รอยโรคหรือตำแหน่งอื่น ๆ ต้องประเมินผู้ป่วยว่ามีภาวะ KMP ร่วมด้วยหรือไม่ เนื่องจากภาวะนี้มีความรุนแรง และคุกคามต่อชีวิตได้

การรักษา

ในกรณีที่เกิดภาวะ KMP ต้องอาศัยการดูแลแบบสหสาขาวิชาชีพ การรักษาหลักเป็นคอร์ติโคสเตียรอยด์

ขนาดสูงร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดกลุ่ม vinca alkaloids หรือยาในกลุ่ม mammalian target of rapamycin (mTOR) เช่น sirolimus หรือ rapamycin^{9,10}

1.3 Tufted angioma (TA)

เดิมใช้ชื่อว่า angioloblastoma of Nakagawa⁶ จัดอยู่ในกลุ่มเนื้องอกหลอดเลือดชนิด benign อาจพบตั้งแต่แรกเกิดได้ร้อยละ 15⁶ ส่วนใหญ่พบภายหลังในช่วง 1-2 ปีแรก

อาการทางคลินิก

รอยโรคพบเป็นปื้นนูนสีน้ำตาลแดงหรือเป็นก้อน มีความตึง (firm) อาจมีอาการเจ็บ และอาจพบขนบนรอยโรค พบร่วมกับภาวะ KMP ได้ (ร้อยละ 38-42)^{6,7} นอกจากนี้อาจพบร่วมกับภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติอย่างเดียว โดยที่จำนวนเกล็ดเลือดปกติ หรือไม่พบภาวะแทรกซ้อนใด ๆ ร่วมด้วย⁷

การดำเนินโรค

เนื่องจาก TA มีโอกาสเกิดภาวะ KMP ได้ ดังนั้นต้องติดตามอาการและอาการแสดงเป็นระยะ ๆ ในกรณีที่รอยโรคโตขึ้นอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยมีอาการเจ็บในก้อน ตรวจร่างกายพบจุดเลือดออก หรือจ้ำสีม่วงที่รอยโรคหรือตำแหน่งอื่น ๆ ต้องประเมินว่า ผู้ป่วยมีภาวะ KMP ร่วมด้วยหรือไม่

การรักษา

ต้องติดตามผู้ป่วยเป็นระยะ ๆ และพิจารณาให้การรักษาในกรณีที่มีภาวะ KMP ร่วมด้วย นอกจากนั้นอาจพิจารณาให้การรักษาในแง่ความสวยงามโดยการตัดออก

2. กลุ่มรูปผิดปกติของหลอดเลือด (vascular malformation)

2.1 Klippel-Trenaunay syndrome (KTS)

เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบน้อย จัดอยู่ในกลุ่ม phosphatidylinositol-4,-5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha gene (PIK3CA) -related overgrowth spectrum (PROS) ความผิดปกติที่เกิดขึ้นสัมพันธ์กับการเจริญมากกว่าปกติที่ไม่สมมาตร (asymmetric overgrowth) ที่เกิดจากความผิดปกติแบบ somatic mutation ของ PIK3CA^{11,12}

อาการทางคลินิก

โรคนี้เป็นกลุ่มอาการที่ประกอบไปด้วย 3 ลักษณะที่สำคัญ^{11,12} คือ 1) ขนาดของแขน หรือขาใหญ่ขึ้นแบบไม่สมมาตร (asymmetric limb hypertrophy) โดยทั่วไปด้านที่มีรอยโรค capillary malformation (CM) จะมีขนาดใหญ่ขึ้น แต่มีรายงานว่า ผู้ป่วยบางรายมีขนาดของแขน/ขาด้านที่มีรอยโรคเล็กลง (hypotrophy) จึงจัดผู้ป่วย

กลุ่มนี้เป็น inverse KTS^{13,14} 2) CM เฉพาะที่ (localized) โดย CM ที่พบบ่อยมักเป็น port-wine stain (PWS)¹² และมักพบด้านเดียวกับแขน หรือขาที่มีขนาดใหญ่ขึ้น รอยโรคมักมีขนาดใหญ่ขึ้น และสีอาจจางหรือเข้มกว่าเดิมเมื่ออายุมากขึ้น¹⁵ 3) มีรูปผิดปกติของหลอดเลือดดำ (venous malformation; VM) มักแสดงอาการเป็นเส้นเลือดขอดแต่กำเนิด (congenital lower extremity varicosities) แต่อาการแสดงอาจแตกต่างกันหลากหลาย ตั้งแต่มีเพียงการขยายตัวของหลอดเลือดดำขนาดเล็ก (ectasia of small veins) จนถึงมีหลอดเลือดดำตั้งแต่เอ็มบริโอหลงเหลือ (persistent embryonic vein) ได้แก่ lateral marginal vein หรือ vein of Servelle¹³ ซึ่งพบได้มากถึงร้อยละ 70 ของผู้ป่วย^{12,15} และ persistent sciatic vein¹² นอกจากนี้ อาจพบความผิดปกติของหลอดน้ำเหลือง (lymphatic malformation; LM) ร่วมด้วย¹⁵ ประมาณร้อยละ 15¹³ ความผิดปกติของหลอดน้ำเหลืองที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะบวมน้ำเหลือง (lymphedema) หรือพบลักษณะเป็นตุ่มน้ำ (cystic malformation) บางครั้งอาจมีเลือดออกในตุ่มน้ำ ทำให้เห็นเป็นสีเข้ม¹²

ภาวะแทรกซ้อนจากรอยโรคที่ผิวหนัง พบได้ประมาณร้อยละ 45 ของผู้ป่วย KTS ซึ่งส่วนใหญ่สัมพันธ์กับ CM เช่น เม็ดพอง (bleb) เลือดออก ผิวหนาขึ้น (ร้อยละ 25) แผล (ร้อยละ 21) ซึ่งปัจจัยที่สัมพันธ์กับความผิดปกติของผิวหนัง ได้แก่ การมี LM ร่วมด้วย, VM อยู่บริเวณสะโพก/เชิงกราน/อวัยวะเพศ CM ที่เท้า และเพศชาย¹⁶

ความผิดปกติอื่นที่พบร่วมด้วย ได้แก่

1. ความสั้นยาวของขา หรือแขน 2 ข้างต่างกัน (limb length discrepancy) ซึ่งจะมีความสำคัญที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนเมื่อมีความยาวของขาต่างกันมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ซม. ซึ่งการรักษาต้องปรึกษาศัลยแพทย์ด้านกระดูกและข้อในการพิจารณาทำการผ่าตัดเพื่อหยุดการเจริญของแผ่นสร้างกระดูก (epiphysiodesis)^{12,13}

2. การติดเชื้อภายในก้อน เช่น cellulitis การติดเชื้อในกระแสเลือด คาดว่าเกิดจากการที่มีเชื้อแบคทีเรียเพิ่มจำนวนในระบบหลอดน้ำเหลือง¹² ซึ่งผู้ป่วยจะมีอาการปวด บวม แดงบริเวณที่มีการติดเชื้อ และรอยโรคอาจมีขนาดใหญ่ขึ้น

3. การมีเลือดออกภายในก้อน อาการและอาการแสดงอาจแยกได้ยากจากการติดเชื้อ เนื่องจากมีอาการปวด บวม แดง ไม่แตกต่างกัน

4. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) รวมถึง deep vein thrombosis และ pulmonary embolism เป็นความผิดปกติที่พบได้ไม่บ่อยนัก แต่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะคุกคามต่อชีวิต (life threatening) ซึ่งอาจเกิดจากการที่มีหลอดเลือดดำตั้งแต่เอ็มบริโอหลงเหลือ เนื่องจากหลอดเลือดเหล่านี้ทำงานไม่สมบูรณ์ (incompetent) ทำให้การไหลเวียนของเลือดลดลง^{12,13} โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยมีภาวะที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันสูงกว่าปกติร่วมด้วย เช่น หลังการผ่าตัด หลังการรักษาโดยใช้สารก่อกระด้าง (sclerotherapy) ภาวะตั้งครรภ์ ดังนั้นภาวะเหล่านี้ อาจถือเป็นความเสี่ยงที่ต้องติดตาม และอาจพิจารณาการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (antithrombotic) ในผู้ป่วยที่มีภาวะ KTS ในระยะผ่าตัดและหลังผ่าตัด รวมถึงภาวะตั้งครรภ์และหลังคลอด

ในปัจจุบันยังไม่มีตัวบ่งชี้ทางคลินิกหรือทางห้องปฏิบัติการที่จะสามารถบ่งชี้ภาวะที่มีการอุดตันหลอดเลือดได้ชัดเจน ดังนั้นจึงแนะนำให้มีการตรวจค่าการแข็งตัวของเลือด (coagulogram) ไว้เป็นพื้นฐานในผู้ป่วยภาวะนี้¹⁵

5. ภาวะ **localized intravascular coagulopathy (LIC)** ทำให้เกิด consumptive coagulopathy คล้าย Kasabach-Merritt phenomenon แต่ความรุนแรงจะน้อยกว่า (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ความแตกต่างของภาวะ Kasabach-Merritt phenomenon และ localized intravascular coagulopathy

ความแตกต่าง	Kasabach-Merritt phenomenon	VM associated localized intravascular coagulopathy
อายุ	แรกเกิดและวัยทารก (infancy) พบมีการโตของรอยโรค	สามารถเกิดได้ตลอดชีวิต (lifelong) และมีการกำเริบเป็นระยะ (flares)
อาการและอาการแสดง	ปื้น (plaque) หรือก้อน (tumor) ตั้งแต่แรกเกิดหรือวัยทารก ตามด้วยอาการซ้ำจำม่วง เพอร์พิวรา (ecchymosis, bruises, purpura) มีก้อนที่มีอาการแดง เจ็บ (inflammatory, painful mass)	มักเกิดกับ VM ขนาดใหญ่มากตามขาหรือลำตัว โดยมักไม่มีอาการเลือดออกให้เห็นชัดเจน
ผลทางห้องปฏิบัติการ	เกล็ดเลือดต่ำรุนแรง (มักน้อยกว่า $5,000 \times 10^6$ เซลล์/ลิตร) ระดับไฟบริโนเจนต่ำ ระดับ D-dimers เพิ่มขึ้น	เกล็ดเลือดต่ำเล็กน้อย (มักมากกว่า $80,000 \times 10^6$ เซลล์/ลิตร) ระดับไฟบริโนเจนต่ำหรือปกติ ระดับ D-dimers สูงมาก
การดำเนินโรค	เฉียบพลัน	VM ยังคงอยู่ และค่อย ๆ แย่ลงได้ตลอดชีวิต
ผลทางรังสีวิทยา	Doppler: high-flow MRI: parenchymal tumoral signal and flow voids	Doppler: slow-flow MRI: hypersignal on T2-weighted image
การรักษา	คอร์ติโคสเตียรอยด์, vinblastine/ vincristine, sirolimus	low-molecular-weight heparin

MRI, magnetic resonance imaging; VM, vascular malformation

(เรียบเรียงโดย รศ. พญ.สุชีรา ฉัตรเพริตพราย ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 3)

6. ความผิดปกติอื่น ๆ ที่พบได้ แต่ไม่บ่อย ได้แก่

6.1 ระบบทางเดินอาหาร อาการที่พบ เช่น ปวดท้อง เลือดออกในทางเดินอาหารซึ่งจะสัมพันธ์กับ VM หรือหลอดเลือดขอด โดยรอยโรคที่ลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย (distal colon) และทวารหนัก (rectum) เป็นสาเหตุที่ทำให้เลือดออกได้บ่อยที่สุดซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 1-12.5 ของผู้ป่วย KTS¹³

6.2 ระบบทางเดินปัสสาวะ พบได้น้อย มักมาด้วยอาการเลือดออกในปัสสาวะชนิดที่เห็นด้วย ตาเปล่า ซึ่งมักเป็น ๆ หาย ๆ (recurrent gross hematuria) โดยผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกในปัสสาวะชนิดที่เห็นด้วย ตาเปล่ามักมีรอยโรคที่ผิวหนังจำนวนมาก โดยเฉพาะบริเวณลำตัว เชิงกราน หรืออวัยวะเพศ¹³

6.3 ระบบทางเดินหายใจ โดยเฉพาะปอด มักสัมพันธ์กับภาวะลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ และนำไปสู่ภาวะความดันในปอดสูง (pulmonary hypertension)¹³

6.4 ระบบประสาทและสมอง พบได้น้อยมาก แต่มีรุนแรง เช่น ภาวะสมองขาดเลือด (ischemic stroke) หรืออัมพาตของขา (paraplegia) จากภาวะหลอดเลือดอุดตัน, arteriovenous malformation ในสมอง, หลอดเลือดโป่งพองขนาดใหญ่ (giant aneurysm) ในสมองหลายอัน¹³

การดำเนินโรค

มีลักษณะเหมือนกลุ่มรูปผิดปกติของหลอดเลือดทั่วไปที่จะไม่หายไป และอาจพบภาวะแทรกซ้อนอื่นตามมาในภายหลัง

การรักษา

ในปัจจุบันยังไม่มี การรักษาจำเพาะสำหรับโรคนี้ การรักษาต้องอาศัยการดูแลเป็นทีมสหสาขา (multidisciplinary)¹² การรักษาเน้นการรักษาแบบประคับประคองและรักษาตามอาการ ฝ้าติดตามภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบร่วมด้วย เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

การรักษาแบบประคับประคอง^{12,13} ได้แก่

- การยกอวัยวะให้สูง การพันผ้ารัด (compressive therapy) หรือใช้ elastic garment เพื่อป้องกันอาการบวม หรือปัญหาที่เกิดจากหลอดเลือดขอด
- แนะนำการดูแลรักษาผิวให้สะอาด รวมถึงดูแลรักษาแผลจากการแกะหรือเกาตั้งแต่วัยแรก เพื่อลดโอกาสติดเชื้อ
- การทำเลเซอร์บริเวณรอยโรคที่ผิวหนัง เพื่อลดให้รอยโรคจางลง ลดโอกาสเกิดเลือดออก
- การผ่าตัดจะพิจารณาทำเมื่อมีภาวะแทรกซ้อน เช่น limb length discrepancy เลือดออก ติดเชื้อ หรือภาวะลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือด

- ติดตามความผิดปกติทางเลือด (hematologic abnormalities) เป็นระยะ ๆ
- การประเมินปัญหาสภาวะจิตใจของผู้ป่วยและครอบครัว

นอกจากนี้ยังมีการใช้ยา sirolimus ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม mTOR ออกฤทธิ์ยับยั้งวิถีทาง phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/ Akt/ mTOR^{12,13} ทำให้หยุดการทำงานของ mTOR¹ ส่งผลให้หยุดการเจริญเติบโตของเซลล์และเนื้อเยื่อ มีรายงานการใช้ sirolimus ในผู้ป่วย 29 รายที่มี capillary lymphatic venous malformations รวมถึง KTS และ Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, Epidermal Nevis, Spinal/ Skeletal Anomalies/Scoliosis (CLOVES) พบว่า ร้อยละ 93 ของผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น และร้อยละ 86 มีอาการดีขึ้นอย่างน้อย 1 อาการ ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ นิวโทรฟิลในเลือดต่ำ ลิมโฟไซต์ในเลือดต่ำ ติดเชื้อง่าย แผลในปาก¹⁷

2.2 Sturge-Weber syndrome (SWS)

จัดเป็นกลุ่มอาการ neurocutaneous ที่พบได้ตั้งแต่แรกเกิด โดยพบความผิดปกติของผิวหนัง สมองและตา โรคนี้อาจเกิดจาก somatic mutation ของยีน *GNAQ* บนโครโมโซมที่ 9 (9q21) ซึ่งส่งผลกระทบต่อ neural crest ที่พัฒนามาจากสมองส่วนหน้า (forebrain) ทำให้เกิดความผิดปกติของหลอดเลือดที่ผิวหนังบริเวณหน้าผาก เปลือกสมอง (cerebral cortex) และตา¹⁸

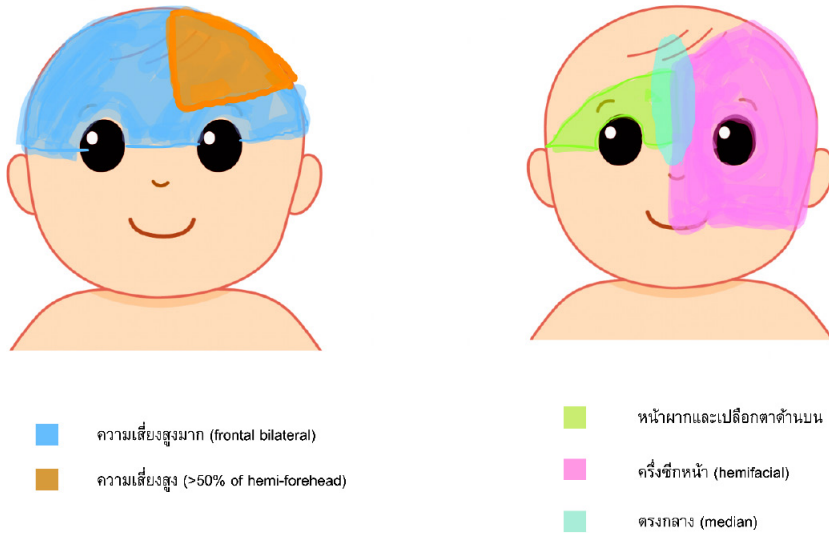
อาการทางคลินิก

ผู้ป่วย SWS มักแสดงอาการอย่างน้อย 2 ใน 3 อย่าง ได้แก่ 1) PWS ที่ใบหน้า 2) VM ของสมอง 3) VM ของตา

รอยโรค PWS จะมีสีแดงเข้ม ขอบเขตชัดเจน และมักสังเกตเห็นได้ตั้งแต่เกิด ตำแหน่งรอยโรคอาจอยู่ข้างเดียว ทั้ง 2 ข้าง หรืออยู่ตรงกลาง

ตำแหน่งของรอยโรค PWS ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติในสมอง SWS ได้แก่ ตำแหน่งหน้าผาก รวมถึงเปลือกตาบน โดยเฉพาะหน้าผากทั้ง 2 ด้าน (bilateral forehead) หรือขนาดเกินครึ่งหนึ่งของหน้าผาก 1 ด้าน (>50% of hemi-forehead) ตรงกลาง (median) และครึ่งซีกหน้า (hemifacial)^{19,20} (รูปที่ 1) ซึ่งพัฒนามาจาก frontonasal placode โดย frontonasal placode มีเซลล์ต้นกำเนิด (progenitor cells) ร่วมกับสมอง²¹

ส่วนตำแหน่งของรอยโรค PWS ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของตา ได้แก่ บริเวณหน้าผากจากกึ่งกลางใบหน้าถึงเส้นลากระหว่างหางตาไปแนวเหนือใบหู รวมถึงเปลือกตา²¹ โดยพบว่า รอยโรคที่อยู่ทั้งเปลือกตาบนและเปลือกตาล่างจะมีความเสี่ยงมากที่สุด ในขณะที่รอยโรคบริเวณเปลือกตาล่างจะเสี่ยงมากกว่ารอยโรคที่เปลือกตาบน (ร้อยละ 83 และ 18 ตามลำดับ) นอกจากนี้รอยโรคขนาดใหญ่ (extensive) หรือรอยโรคที่มีทั้ง 2 ด้าน ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของตาเช่นกัน²⁰



รูปที่ 1 แสดงตำแหน่งของ port-wine stain ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด Sturge-Weber syndrome (รูปจัดทำโดย รศ. พญ.สุชีรา ฉัตรเพริศพราย ข้อมูลรวบรวมจากเอกสารอ้างอิงที่ 20)

อาการของระบบประสาทที่อาจพบร่วมด้วย ได้แก่ ชัก ภาวะคล้ายโรคหลอดเลือดสมอง (stroke-like episodes) ปวดศีรษะ พัฒนาการช้า อาการชักพบได้ประมาณร้อยละ 75-80 ของผู้ป่วย SWS โดยอายุที่มีอาการครั้งแรกจะไม่แน่นอน ส่วนใหญ่มักมีอาการภายในขวบปีแรก แต่มีรายงานเริ่มการชักครั้งแรกในผู้ใหญ่เช่นกัน²¹

ความผิดปกติทางตมักพบได้ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วย โดยเฉพาะตาด้านเดียวกับที่มีรอยโรคที่ผิวหนัง ความผิดปกติที่พบสามารถเป็นได้ตั้งแต่หนังตา เยื่อบุตา ลึกลงไปถึงชั้นม่านตาดำ (retina) ผู้ป่วยอาจพบมีความผิดปกติของลูกตาสส่วนหน้า (anterior segment) เช่น ต้อกระจกหรือต้อหิน และอาจพบความผิดปกติของลูกตาสส่วนหลัง (posterior segment) ได้บ่อย เช่น choroidal hemangiomas²¹ มีการศึกษาในประเทศเกาหลีใต้พบอุบัติการณ์ของต้อหินในร้อยละ 8.3 ของผู้ป่วย SWS โดยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 83.3) วินิจฉัยได้ก่อนอายุ 1 ปี²² ดังนั้นควรส่งปรึกษาจักษุแพทย์ทันทีที่สงสัยภาวะนี้ เนื่องจากต้อหินสามารถแสดงอาการได้ตั้งแต่แรกเกิด²³

นอกจากนี้ มีรายงานความผิดปกติอื่น ๆ ที่อาจพบได้ในผู้ป่วย SWS²⁰ ได้แก่ ความผิดปกติในช่องปาก เช่น เหงือกมีขนาดใหญ่ขึ้น (gingival hyperplasia) มีรอยโรคที่เหงือกและเพดานปาก (gingival and palatal angiomatosis) ความผิดปกติที่ไต เช่น renal hypertension ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ เช่น hypothalamic hypopituitarism, หรือภาวะขาดไทรอยด์

การดำเนินโรค

รอยโรคที่ใบหน้าจะคงอยู่ตลอด อาจแดงเข้มขึ้น หรือม่วงขึ้นตามอายุ รอยโรคโดยเฉพาะบริเวณกลางใบหน้า (mid-face) มีแนวโน้มที่จะมีการพอง (ectasia) ของหลอดเลือด หรือหลอดเลือดหนาตัว (thickening) มากขึ้น

เนื้อเยื่ออ่อนโตเกิน (soft tissue hypertrophy) ปุ่มเล็กเพิ่มจำนวนมากขึ้น (proliferative nodules) ซึ่งเสี่ยงต่อการมีเลือดออก และในผู้ป่วยส่วนน้อยอาจมีการติดเชื้อแทรกซ้อน¹⁸

การดูแลรักษา

มีข้อตกลงของผู้เชี่ยวชาญในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่สงสัย SWS ดังนี้^{18,21}

- การรักษารอยโรค PWS ขึ้นกับหลายปัจจัย โดยมีจุดประสงค์เพื่อลดผลกระทบต่อด้านจิตใจและสังคมให้น้อยที่สุด ลดโอกาสที่รอยโรคจะรุนแรงเป็นปุ่มเล็ก (diminish nodularity) การโตเกินของเนื้อเยื่อ (tissue hypertrophy) ดังนั้นการรักษาด้วย pulsed dye laser (PDL) จะยังคงเป็นการรักษาอันดับแรกในการรักษารอยโรคที่ผิวหนัง อย่างไรก็ตามในบางกรณีที่ต้องใช้การดมยาสลบ ต้องคำนึงถึงความเสี่ยงจากการดมยาสลบในเด็กเล็กร่วมด้วย ถ้าไม่จำเป็นต้องมีการดมยาสลบ PDL ถือว่าเป็นการรักษาที่มีความปลอดภัย
- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีรอยโรค PWS ที่มีความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติของสมอง แนะนำให้ส่งต่อผู้ป่วยไปให้กุมารแพทย์ระบบประสาทและสมอง เพื่อประเมินอาการทางระบบประสาทและติดตามอาการเป็นระยะ ๆ
- ในทารกที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด SWS แต่ยังไม่มีอาการชัก หรืออาการทางระบบประสาทใด ๆ ไม่แนะนำให้ส่งตรวจ neuroimaging ทุกราย เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจให้ผลลบลวงจากการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) ในระยะแรก ยกเว้นในกรณีที่พิจารณาว่า การรักษาก่อนเกิดอาการ (presymptomatic treatment) อาจมีประโยชน์ เช่น ผู้ป่วยที่มีรอยโรค PWS ทั้ง 2 ข้างซึ่งจะมีโอกาสมีรอยโรคในสมองทั้ง 2 ข้างด้วย นอกจาก MRI การตรวจประเมินที่อาจมีประโยชน์ คือ การตรวจคลื่นสมอง (electroencephalography) ซึ่งสามารถประเมินรอยโรคที่เปลือกสมองและโอกาสชัก (subclinical seizure activity) ได้ รวมถึงการตรวจ transcranial doppler จะพบว่าในผู้ป่วย SWS จะมี peak systolic velocity และ end diastolic velocity ต่ำกว่าคนปกติ^{20,24} และ pulsatility index เพิ่มขึ้น²⁴
- ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น SWS และอาการทางระบบประสาทคงที่ไม่จำเป็นต้องตรวจติดตาม neuroimaging เป็นกิจวัตร (routine)
- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีรอยโรค PWS ที่มีความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติของตา แนะนำให้ส่งต่อผู้ป่วยไปให้จักษุแพทย์เพื่อประเมินอาการทางตาและติดตามอาการเป็นระยะ ๆ โดยสาเหตุทางตาที่ทำให้ผู้ป่วยตาบอดใน SWS ได้แก่ ภาวะต้อหิน และตาซีเกียจ ซึ่งทั้ง 2 ภาวะนี้สามารถรักษาได้ ถ้าได้รับการรักษาตั้งแต่วัยแรก
- มีการศึกษาการใช้ยา sirolimus มาใช้ในการรักษาผู้ป่วย SWS ที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับกระบวนการคิด (cognitive impairment) หรือมีภาวะคล้ายโรคหลอดเลือดสมอง เนื่องจาก somatic mutation ในโปรตีน Gαq มีการกระตุ้นวิถีทาง mTOR ในเซลล์หลอดเลือดที่มีรูปผิดปกติด้วย²⁴ อย่างไรก็ตามการศึกษามีเป็นเพียงการศึกษาขนาดเล็ก ยังคงต้องรอข้อมูลการศึกษาอื่น ๆ เพิ่มเติม

สรุป

รอยโรคทางผิวหนังที่เกี่ยวกับหลอดเลือดส่วนใหญ่ไม่มีอันตราย หรือไม่มีความผิดปกติอื่น ๆ ร่วมด้วย อย่างไรก็ตามมีบางภาวะตั้งที่กล่าวข้างต้นที่พบร่วมกับความผิดปกติอื่น ๆ ได้ ดังนั้นในฐานะกุมารแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ควรตระหนักถึงสัญญาณที่จะบ่งชี้ว่ารอยโรคทางผิวหนังที่เกี่ยวกับหลอดเลือดชนิดใดควรต้องคัดกรองหรือติดตามความผิดปกติอื่น ๆ ที่อาจพบร่วมด้วย เพื่อก่อให้เกิดประโยชน์กับผู้ป่วยมากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics* 2015; 136: e1060-104.
2. Léauté-Labrèze C, Harper JL, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet* 2017; 390: 85-94.
3. Maguiness SM, Frieden IJ. Vascular birthmarks: tumors and malformations. In: Schachner LA, Hansen RC, Krafchik BR, et al., editors. *Pediatric Dermatology*. 4th ed. China: Mosby Elsevier; 2011. p. 1135-80.
4. Fernández Faith E, Shah SD, Braun M, et al. Incidence and clinical factors associated with ulceration in infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2023; 88: 414-20.
5. Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF, Wargon O, Wong LF. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85: 1379-92.
6. Johnson AB, Richter GT. Vascular Anomalies. *Clin Perinatol* 2018; 45: 737-49.
7. Briones M, Adams D. Neonatal Vascular Tumors. *Clin Perinatol* 2021; 48: 181-98.
8. Frieden IJ, Rogers M, Garzon MC. Conditions masquerading as infantile haemangioma: Part 1. *Australas J Dermatol* 2009; 50: 77-97; quiz 8.
9. Heymann WR. The Merit of Sirolimus for the Kasabach-Merritt Phenomenon. *Skinmed* 2019; 17: 394-5.
10. Wang H, Guo X, Duan Y, Zheng B, Gao Y. Sirolimus as initial therapy for kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *Pediatr Dermatol* 2018; 35: 635-8.
11. Martinez-Lopez A, Salvador-Rodriguez L, Montero-Vilchez T, Molina-Leyva A, Tercedor-Sanchez J, Arias-Santiago S. Vascular malformations syndromes: an update. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31: 747-53.
12. John PR. Klippel-Trenaunay Syndrome. *Tech Vasc Interv Radiol* 2019; 22: 100634.
13. Pavone P, Marino L, Cacciaguerra G, et al. Klippel-Trenaunay Syndrome, Segmental/Focal Overgrowth Malformations: A Review. *Children (Basel)* 2023; 10: 1421.
14. Santino MFF, Lopes MJP. Inverse Klippel-Trenaunay Syndrome. *Rev Paul Pediatr* 2020; 38: e2020091.
15. Hughes M, Hao M, Luu M. PIK3CA vascular overgrowth syndromes: an update. *Curr Opin Pediatr* 2020; 32: 539-46.
16. Anderson KR, Nguyen H, Schoch JJ, Lohse CM, Driscoll DJ, Tollefson MM. Skin-Related complications of Klippel-Trenaunay Syndrome: a retrospective review of 410 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: 517-22.

17. Engel ER, Hammill A, Adams D, et al. Response to sirolimus in capillary lymphatic venous malformations and associated syndromes: Impact on symptomatology, quality of life, and radiographic response. *Pediatr Blood Cancer* 2023; 70: e30215.
18. Sabeti S, Ball KL, Burkhart C, et al. Consensus Statement for the Management and Treatment of Port-Wine Birthmarks in Sturge-Weber Syndrome. *JAMA Dermatol* 2021; 157: 98-104.
19. Dutkiewicz AS, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, et al. A prospective study of risk for Sturge-Weber syndrome in children with upper facial port-wine stain. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 473-80.
20. Sánchez-Espino LF, Ivars M, Antoñanzas J, Baselga E. Sturge-Weber Syndrome: A Review of Pathophysiology, Genetics, Clinical Features, and Current Management Approache. *Appl Clin Genet* 2023; 16: 63-81.
21. Sabeti S, Ball KL, Bhattacharya SK, et al. Consensus Statement for the Management and Treatment of Sturge-Weber Syndrome: Neurology, Neuroimaging, and Ophthalmology Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021; 121: 59-66.
22. Ha A, Kim SH, Baek SU, Kim JS, Yoon HJ, Kim YK. Incidence of Sturge-Weber Syndrome and Risk of Secondary Glaucoma: A Nationwide Population-based Study Using a Rare Disease Registry. *Am J Ophthalmol* 2023; 247: 121-6.
23. Poliner A, Fernandez Faith E, Blieden L, Kelly KM, Metry D. Port-wine Birthmarks: Update on Diagnosis, Risk Assessment for Sturge-Weber Syndrome, and Management. *Pediatr Rev* 2022; 43: 507-16.
24. Yeom S, Comi AM. Updates on Sturge-Weber Syndrome. *Stroke* 2022; 53: 3769-79.

