

Evaluating Red Flags in Limping and Joint Pain Among Children

ปาริชาติ ขาวสุกรี

บทนำ

อาการปวดข้อและภาวะเดินกะเผลกในผู้ป่วยเด็กเป็นปัญหาที่ทำให้ทนายการวินิจฉัยโรคของกุมารแพทย์ทั่วไป เนื่องจากสามารถเป็นอาการนำของโรคได้หลายระบบ ต้องอาศัยการซักประวัติร่วมกับการตรวจร่างกายที่ละเอียด ตลอดจนการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมเพื่อการวินิจฉัยโรคได้อย่างถูกต้อง ในฐานะกุมารแพทย์จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการวินิจฉัยแยกโรคที่อันตรายรุนแรงส่งผลกระทบต่อชีวิตไม่ว่าจะเป็นโรคติดเชื้อหรือโรคมะเร็ง เพื่อรับทำการรักษาหรือส่งต่อไปยังกุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะโรคได้อย่างทันท่วงที สำหรับสาเหตุของอาการปวดข้อและภาวะเดินกะเผลกในผู้ป่วยเด็กมีอยู่หลายสาเหตุดังที่ได้กล่าวไปในบทที่ 33 ไม่ว่าจะเป็นโรคติดเชื้อ (infectious disease), โรคมะเร็ง (malignancy), โรคทางระบบภูมิคุ้มกันและรูมาติสซั่ม (autoimmune disease and rheumatological condition), โรคทางระบบประสาทจากอาการอ่อนแรง (neuromuscular disease), โรคทางกระดูก (orthopedic condition), โรคที่เกิดจากการขาดสารอาหาร เช่น โรคลักปิดลักเปิดจากการขาดวิตามินซี (scurvy) หรือโรคจากอาการปวดเรื้อรัง (chronic musculoskeletal pain) เป็นต้น โดยบทนี้จะกล่าวถึงเทคนิคในการซักประวัติและการตรวจร่างกายผู้ป่วยเด็กที่มาด้วยอาการเดินกะเผลกเพื่อใช้แยกโรคที่อันตรายรุนแรง และตัวอย่างโรคที่พบได้ในเวชปฏิบัติที่กุมารแพทย์ควรรู้จัก

อาการบ่งชี้โรคที่รุนแรงในผู้ป่วยเด็กมาด้วยอาการเดินกะเผลก (Red Flag Signs in Limping Child)

• สาเหตุจากโรคมะเร็ง

อาการปวดกระดูกหรือเดินผิดปกติเป็นอาการนำที่สำคัญของโรคมะเร็งในเด็ก เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin, neuroblastoma, Ewing sarcoma, osteosarcoma, Langerhans cell histiocytosis และเนื้องอกไขสันหลัง มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งร้อยละ 15-30 มีอาการปวดกระดูกเป็นอาการนำเพียงอาการเดียว^{1,2} จุดเด่น คือ อาการปวดมักรุนแรงจนรบกวนการนอนหลับ และความรุนแรงของอาการปวดมักรุนแรงมากขึ้นต่อเนื่อง

ข้อควรระวังในผู้ป่วยเด็กที่มีอาการเดินกะเผลกหากมี “อาการปวด” เป็นอาการเด่น โดยไม่มีลักษณะข้อติด โดยเฉพาะตอนเช้า (morning stiffness) และอาการปวดข้อรุนแรงจนตื่นมาปวดกลางคืน (awakening pain) ร่วมกับตรวจร่างกายไม่เจอน้ำในข้อที่ชัดเจนหรืออาการปวดเป็นที่กระดูกมากกว่า ให้คิดถึงภาวะอันตรายอย่างโรคมะเร็ง เช่น neuroblastoma ในเด็กเล็กที่ตรวจร่างกายคลำก้อนที่ท้องได้ลำบากและมักมีการกระจายมาที่กระดูกได้บ่อย (bone metastasis) หรือโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) ที่มีอาการปวดในไขกระดูกมากกว่าโรค juvenile idiopathic arthritis (JIA) ที่อาการมักค่อยเป็นค่อยไป ทำให้ผู้ป่วยมีความเคยชินและปรับตัวกับอาการปวดได้

จุดสังเกตหนึ่งที่ใช้แยกแยะระหว่างโรคปวดข้อจากการอักเสบกับโรคมะเร็ง ได้แก่ ผลเลือดของผู้ป่วย JIA โดยเฉพาะชนิด systemic type ที่มาด้วยอาการร่วม (constitutional symptoms) ได้แก่ ไข้ อ่อนเพลีย น้ำหนักลด คล้ายคลึงกับโรคมะเร็ง แต่จุดเด่น คือ จะมีค่าแสดงการอักเสบในเลือดที่สูงไม่ว่าจะเป็นเม็ดเลือดขาวสูงและเป็นชนิด neutrophil เด่น เกล็ดเลือด (platelet) ซึ่งเป็นหนึ่งในโปรตีนแห่งการอักเสบ (acute phase reactant) ที่สูงร่วมกับ erythrocyte sedimentation rate (ESR) และ/หรือ C-reactive protein (CRP) สูงผิดปกติ ต่างจากโรคมะเร็ง (hematologic malignancy) ที่แม้มี ESR และ/หรือ CRP สูง แต่มักมีปัญหา “cytopenia โดยเฉพาะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) น้อยกว่า 150,000 ลบ.มม. เนื่องจากเซลล์มะเร็งจะไปทำลายไขกระดูกตามการศึกษาที่ผ่านมาของ Tamashiro และคณะในปี พ.ศ. 2554³ เช่นเดียวกับงานวิจัยของ Ben-Baruch และคณะที่กล่าวถึงบทบาทของการเจาะตรวจไขกระดูก (bone marrow aspiration) ในผู้ป่วยที่มีไข้ไม่ทราบสาเหตุเพื่อแยกโรคมะเร็งในกรณีที่มีอาการปวดกระดูก ต่อมน้ำเหลืองที่คอโต ภาวะซีด และค่า lactate dehydrogenase (LDH) ในเลือดสูง⁴ ผู้เขียนจึงขอแนะนำว่าถ้าผู้ป่วยเด็กที่มีอาการเดินกะเผลกหรือปวดข้อ ไม่ว่าจะมีอาการไข้ร่วมด้วยหรือไม่ หากตรวจพบ complete blood count (CBC) มีเม็ดเลือดขาวหรือเกล็ดเลือดค่อนข้างต่ำ โดยไม่จำเป็นต้องต่ำจนเข้าเกณฑ์ของ cytopenia แต่ปริมาณเม็ดเลือด โดยเฉพาะเกล็ดเลือดที่เป็นโปรตีนแห่งการอักเสบมีค่าไม่ไป

ด้วยกับค่าการอักเสบอื่น ๆ โดยเฉพาะ ESR และ/หรือ CRP ที่สูงมาก เช่น platelet 180,000/ลบ.มม. ในขณะที่ ESR 120 มม./ชม. และ CRP 250 มก./ล. ร่วมกับซีดและ/หรือ LDH ที่สูงกว่าปกติ (โดยเฉพาะมากกว่าสองเท่าขึ้นไป)² กุมารแพทย์ผู้รักษาควรต้องคิดถึงโรคมะเร็งโดยเฉพาะมะเร็งเม็ดเลือดขาว (acute lymphoblastic leukemia, ALL) และพิจารณาเจาะตรวจไขกระดูกเพื่อยืนยันการวินิจฉัยก่อนเสมอ หรือระวังโรค neuroblastoma ในเด็กเล็ก โดยพิจารณาส่งตรวจอัลตราซาวนด์ช่องท้อง (ultrasonography of abdomen) เพื่อหาความผิดปกติต่อไป⁵

สรุปอาการปวดข้อหรือปวดกระดูกจากโรคมะเร็งมักมีลักษณะดังต่อไปนี้²

- ปวดรุนแรงมากขึ้นเรื่อย ๆ โดยไม่มีอาการอักเสบหรือข้อบวม แดง ร้อน
- มักมีอาการตอนพัก โดยเฉพาะกลางคืนจนตื่นกลางดึก
- พบอาการร่วม ได้แก่ ไข้ เหงื่อออกมากกลางคืน เบื่ออาหาร น้ำหนักลดหรือเจริญเติบโตไม่สมวัย (failure to thrive)
- ตรวจร่างกายพบต่อมน้ำเหลืองโต ตับ/ม้ามโต หรือคลำก้อนได้โตขึ้นเรื่อยๆในตำแหน่งที่มีอาการปวด โดยไม่พบลักษณะการติดเชื้อ
- ปฏิเสธอาการข้อติดหลังตื่นนอนตอนเช้า
- อาการปวดข้อหรือกระดูกที่ไม่ตอบสนองต่อการให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ^{1,6}

• สาเหตุจากโรคติดเชื้อหรือข้ออักเสบตามหลังจากการติดเชื้อ

อุบัติการณ์ของโรคข้ออักเสบติดเชื้อแบคทีเรีย (septic arthritis) อยู่ที่ประมาณ 4-5 รายต่อเด็กจำนวนแสนรายต่อปี⁷ โดยจัดเป็นภาวะฉุกเฉินที่กุมารแพทย์ต้องให้การวินิจฉัยผู้ป่วยได้อย่างรวดเร็ว เพื่อป้องกันการถูกทำลายของกระดูกอ่อนและข้อที่มักเกิดตามมาภายใน 24-48 ชั่วโมง จนอาจนำไปสู่การสูญเสียการทำงานของข้อนั้นอย่างถาวร

เมื่อมีอาการข้ออักเสบเพียง 1-2 ข้อร่วมกับอาการ “บวม แดง ร้อน” ที่ชัดเจน ไม่ว่าจะมิใช่ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ แพทย์ผู้ทำการรักษาต้องคิดถึงข้ออักเสบจากการติดเชื้อ หรือข้ออักเสบตามหลังจากการติดเชื้อ (reactive arthritis) เช่น acute rheumatic fever หรือ พบใน Reiter's syndrome ซึ่งเป็นการอักเสบตามหลังการติดเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* ในวัยรุ่นที่มีเพศสัมพันธ์โดยไม่ป้องกัน โดยมีลักษณะเฉพาะ 3 อย่าง ได้แก่ เยื่อบุตาอักเสบ (conjunctivitis), ท่อปัสสาวะอักเสบ (urethritis) หรือ ช่องคลอดอักเสบ (vaginitis) และ ข้ออักเสบ

ควรพิจารณาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม โดยเฉพาะการเจาะน้ำในข้อ (arthrocentesis) มาส่งตรวจ เนื่องจากลักษณะข้ออักเสบจนมีอาการแดง (erythema) ไม่ใช่อาการที่พบในข้ออักเสบเรื้อรังแบบ JIA **ผู้เขียนจึงขอ**

แนะนำการเจาะน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยเด็กทุกรายที่มาด้วย “อาการไข้และข้ออักเสบเพียงข้อเดียวแบบเฉียบพลัน” เพื่อช่วยวินิจฉัยโรคข้ออักเสบติดเชื้อ ซึ่งเป็นภาวะที่เร่งด่วนที่ต้องได้รับการรักษาอย่างรวดเร็วและเหมาะสม แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการข้ออักเสบแบบเรื้อรัง (นานกว่า 6 สัปดาห์) โดยความเห็นของผู้เขียนยังคงพิจารณาทำเพื่อส่งหาการติดเชื้อแบบเรื้อรัง โดยเฉพาะวัณโรค (*tuberculous arthritis*) ยิ่งในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการที่ข้อใหญ่แค่ 1-2 ข้อและ/หรือมีประวัติเสี่ยงเคยสัมผัสกับผู้ป่วยวัณโรคปอด

อาการปวดข้อสะโพกเพียงข้อเดียว (isolated hip pain) เป็นอาการนำที่พบน้อยมากของผู้ป่วยโรค JIA ยกเว้นชนิด ERA (enthesitis related arthritis) ที่มักมีอาการข้ออักเสบที่ข้อใหญ่ส่วนล่างของร่างกายและข้อแกนกลางของร่างกาย (axial joints) กุมารแพทย์ผู้ดูแลเด็กที่มีอาการดังกล่าวจึงต้องคิดถึงโรคอื่น ๆ โดยเฉพาะโรคข้อสะโพกอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย หากมีอาการปวดจนลงน้ำหนักไม่ได้และมีอาการเป็นมาไม่กัวัน แม้ตำแหน่งข้อบริเวณนั้นจะดูไม่บวม แดง ร้อนก็ตาม เนื่องจากข้อสะโพกเป็นข้อที่อยู่ลึก การตรวจร่างกายเพื่อหาลักษณะการอักเสบแบบเฉียบพลันทำได้ยากและไม่สามารถพบได้ชัดเจน นอกจากนี้ควรคิดถึงอีกภาวะหนึ่งในกรณีมีอาการเป็นมาไม่นาน คือ โรคข้อสะโพกอักเสบชนิดชั่วคราว (transient synovitis หรือ toxic synovitis) ซึ่งเป็นหนึ่งในโรคข้ออักเสบที่เกิดตามหลังการติดเชื้อไวรัส (post-infectious/reactive arthritis) ที่มักพบในเด็กอายุ 3-8 ปี⁸ โดยจุดสำคัญที่ใช้แยกจากข้อสะโพกอักเสบติดเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ ผู้ป่วยมักเดินกะเผลกแต่ยังสามารถลงน้ำหนักได้ ไข้ไม่สูง และผลเลือดค่าการอักเสบและ/หรือค่าเม็ดเลือดขาวในเลือดไม่สูงเท่าโรค septic arthritis ดัง “Kocher criteria” ซึ่งเป็นเกณฑ์ใช้ในการวินิจฉัยแยกสองภาวะนี้⁹ เกณฑ์ดังกล่าวแบ่งเป็นปัจจัยด้านอาการ 2 ข้อ และปัจจัยทางผลเลือดอีก 2 ข้อ ดังนี้

1. ไม่สามารถเดินลงน้ำหนักได้
2. ไข้สูงมีอุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38.5 องศาเซลเซียส
3. ค่าเม็ดเลือดขาวในเลือดมากกว่า 12,000 เซลล์ต่อลบ.มม.
4. ค่า ESR มากกว่า 40 มม./ชม.

โดยพบว่าหากผู้ป่วยไม่มีปัจจัยดังกล่าวข้างต้นเลยจะมีโอกาสเป็นโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อที่สะโพกน้อยมากเพียงร้อยละ 0.2 หากมีปัจจัยเพียงหนึ่งข้อจากสี่ข้อจะมีโอกาสเป็นร้อยละ 3, การมีสองข้อจะเพิ่มความเสี่ยงเป็นร้อยละ 40 การมีสามข้อรวมกันเป็นร้อยละ 93 และการมีครบทั้งสี่ข้อคิดเป็นร้อยละ 99 จึงมีข้อแนะนำว่าหากผู้ป่วยเด็กมีปัจจัยดังกล่าวมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ข้อขึ้นไป ควรจะได้รับการส่งตรวจอัลตราซาวนด์ เพื่อดูปริมาตรและลักษณะน้ำไขข้อ หากยังมีความสงสัยว่าจะมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อแบคทีเรียให้พิจารณาส่งตรวจน้ำไขข้อต่อไป¹⁰ สำหรับโรคข้อสะโพกอักเสบชนิดชั่วคราว จะพบเม็ดเลือดขาวในน้ำไขข้อไม่สูงมากประมาณ 5,000 - 15,000 เซลล์ต่อลบ.มม.และย้อมสีน้ำไม่พบเชื้อแบคทีเรียใด ๆ ต่อมาได้มีการปรับเอา CRP มาใช้เป็นปัจจัยที่ห้า ซึ่งจากการศึกษาของ Caird และคณะพบว่าจะช่วยในการแยกระหว่างภาวะนี้กับการติดเชื้อแบคทีเรียที่ข้อสะโพกได้ดีขึ้น

กล่าวคือถ้าผู้ป่วยมีปัจจัยดังกล่าวครบทั้งสี่ข้อข้างต้น ร่วมกับการมีค่า CRP มากกว่า 20 มก./ล. จะมีโอกาสเป็นโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่เชื้อสะโพกสูงถึงร้อยละ 98¹¹

นอกจากนี้ กุมารแพทย์ต้องระมัดระวังเสมอว่า ในผู้ป่วยเด็กเล็กที่ยังไม่สามารถสื่อสารได้ชัดเจนอาการเดินกะเผลกโดยเฉพาะการเดินแบบต้องงอข้อสะโพกทั้งสองข้างหรือไม่ยอมลงน้ำหนัก อาจเป็นอาการนำของความผิดปกติจากโรคในช่องท้องและอาการปวดท้อง ไม่ว่าจะเป็นโรคไส้ติ่งอักเสบ (appendicitis) ภาวะอัมพาบบิดขั้ว (testicular torsion) หรือการติดเชื้อเป็นหนองที่กล้ามเนื้อรอบข้อ (psoas abscess/pyomyositis) ซึ่งเป็นภาวะฉุกเฉินที่ต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน¹² ผู้เขียนจึงขอแนะนำให้ตรวจร่างกายระบบอื่น โดยเฉพาะการคลำท้องหาจุดกดเจ็บ และเปิดดูอวัยวะเพศร่วมด้วยเสมอในเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 3 ปี (toddler) ที่มาด้วยอาการเดินกะเผลก

• สาเหตุจากโรคทางกระดูก

กุมารแพทย์ควรพยายามซักประวัติอุบัติเหตุที่ไม่ชัดเจนในเด็กเล็ก เช่น การลื่นล้ม ถูกดึงในสนามเด็กเล่น ซึ่งอาจทำให้มีกระดูกหักหรือเลื่อนหลุดได้ (toddler's fracture) โดยเฉพาะตำแหน่งกระดูก tibial shaft¹³ และพิจารณาส่งตรวจเอกซเรย์ในตำแหน่งที่สงสัยต่อไป อย่างไรก็ตาม แม้ภาพเอกซเรย์ครั้งแรกจะปกติ หากยังมีความสงสัยควรติดตามคนไข้อย่างใกล้ชิด หรือส่งปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านกระดูกและข้อ (orthopedics) ต่อไป เนื่องจากกระดูกหักในเด็กเล็กอาจเป็นชนิดไม่เลื่อนหลุดจากกัน (torus fracture) ทำให้แปลผลเอกซเรย์ได้ยากและต้องติดตามอีกครั้งภายใน 7-10 วันจึงจะเห็นรอยสมาน (healing) ได้ชัดเจนขึ้น^{12,14} นอกจากนี้ สิ่งที่ควรพึงระวังเสมอสำหรับผู้ป่วยเด็กที่มาด้วยอาการปวดข้อหรือเดินกะเผลก คือ สาเหตุที่เกิดจากการทารุณกรรมเด็กจากผู้เลี้ยงดู (non-accidental injury, child abuse) โดยเฉพาะกรณีที่กระดูกหักในเด็กที่ยังไม่สามารถเดินได้คล่อง หรือกระดูกหักหลายตำแหน่ง (different stages of healing) แพทย์ผู้ซักประวัติจึงต้องสังเกตปฏิสัมพันธ์ของผู้ดูแลกับเด็กอย่างละเอียด หากมีความสงสัยในภาวะดังกล่าวการสัมภาษณ์แยกกันระหว่างผู้ป่วย (หากโตพอที่จะให้ข้อมูล) กับพ่อแม่ผู้เลี้ยงดูจะให้ข้อมูลที่ชัดเจนมากขึ้น หรือส่งต่อเจ้าหน้าที่ฝ่ายสวัสดิภาพเด็กหรือหน่วยงานสังคมสงเคราะห์ เพื่อทำการสืบหาข้อมูลเชิงลึกและให้การช่วยเหลือต่อไป

ข้อควรระวังในกรณีที่ผู้ป่วยมาด้วย “อาการปวดข้อสะโพกแบบเรื้อรังเพียงข้อเดียว” ก่อนจะให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคทางรูมาติสซั่ม JIA ซึ่งพบอาการนำมาด้วยการอักเสบที่ข้อสะโพกข้อเดียวได้น้อยมาก ต้องแยกภาวะติดเชื้อโดยเฉพาะวัณโรคที่กระดูกและข้อดังกล่าวไปข้างต้น แพทย์ผู้ดูแลควรต้องคิดถึงโรคทางกระดูกโดยตรง (orthopedic conditions) ไม่ว่าจะเป็นโรค developmental dysplasia of hip (DDH) ในเด็กเล็ก ยิ่งในรายที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ เพศหญิง (9:1 เพศหญิงเด่น) เป็นบุตรคนแรก มีประวัติครอบครัวเป็นโรค DDH คลอดท่าก้น (breech position) หรือภาวะน้ำคร่ำน้อยเมื่ออยู่ในครรภ์มารดา (oligohydramnios)⁷ และคิดถึงโรค Legg-Calve-

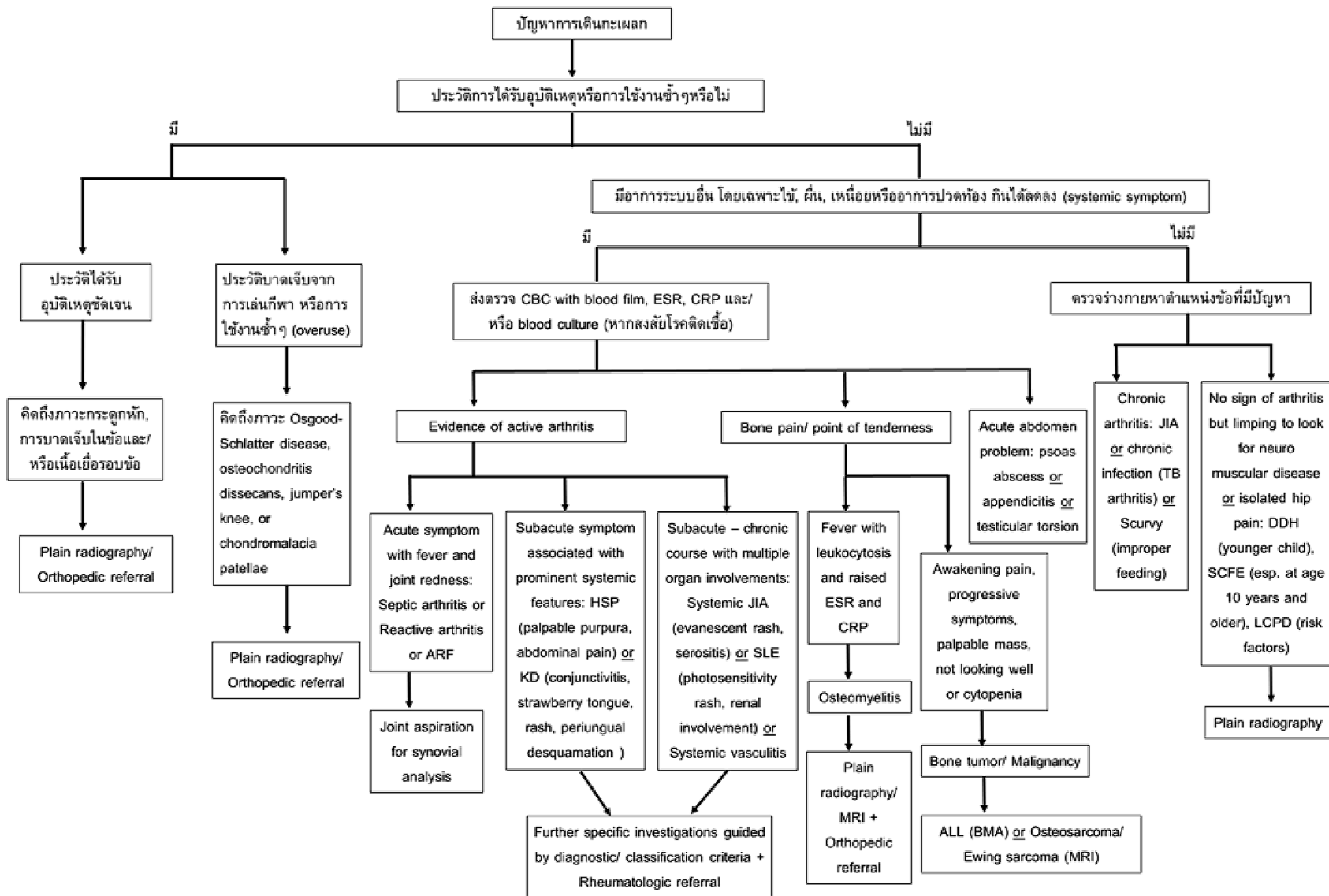
Perthes disease (LCPD), slipped capital femoral epiphysis (SCFE) ในเด็กโต ซึ่งสามารถวินิจฉัยได้โดยการส่งตรวจเอกซเรย์สะโพก

กรณีผู้ป่วยเด็กมาด้วยปัญหาปวดขาข้างหนึ่งเป็น ๆ หาย ๆ โดยผู้ป่วยดูแข็งแรงตามปกติ ไม่มีอาการร่วมอย่างอื่นที่ชัดเจน ก่อนที่กุมารแพทย์จะให้การวินิจฉัยผู้ป่วยว่าเป็นโรคปวดขาจากการเจริญเติบโต (growing pains/benign nocturnal pain of childhood) ที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ แพทย์ผู้ดูแลควรแยกโรคทางกระดูกที่เรียกว่า “osteoid osteoma” ซึ่งเป็นหนึ่งในโรคเนื้องอกกระดูกแบบไม่รุนแรง (benign bone tumor) ออกไปก่อนเสมอ โดยโรคนี้นี้มักพบในเด็กวัยเรียนเช่นเดียวกับ growing pains และเจอน้อยมากในเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 3 ปี แต่อาการเด่นที่แตกต่างจากโรคปวดขาจากการเจริญเติบโต ได้แก่ การมีจุดกดเจ็บตามกระดูก (localized tenderness) ที่ชัดเจน มักเป็นที่ขาข้างใดข้างหนึ่ง และผู้ป่วยมีการเจ็บหรือเดินกะเผลกในช่วงกลางวันจนรบกวนการใช้ชีวิตตามปกติ¹⁵ ซึ่งต่างจาก growing pains ที่เด็กจะไม่มีอาการปวดหรือเดินกะเผลกระหว่างวัน และอาการมักเป็นที่ขาทั้งสองข้างสลับกันไปมาได้ สำหรับการวินิจฉัยภาวะ osteoid osteoma สามารถทำได้โดยการส่งตรวจเอกซเรย์ ตลอดจนการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography, CT) ที่จะให้รายละเอียดได้ชัดเจนต่อไป¹⁶

• สาเหตุจากโรคทางระบบประสาท

อาการเดินกะเผลกในผู้ป่วยเด็กอาจมีสาเหตุมาจากกล้ามเนื้ออ่อนแรง เช่น congenital myopathies หรือโรคกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากภูมิคุ้มกัน (juvenile dermatomyositis, JDM) นอกจากนี้สาเหตุอื่น ๆ ของโรคทางระบบประสาทที่ควรนึกถึง ได้แก่ acute post-infectious cerebellar ataxia, benign paroxysmal positional vertigo หรือ brain or spinal cord tumor¹⁷ ดังนั้นการตรวจร่างกายระบบประสาทให้ครบถ้วนในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีความสำคัญในการยืนยันการวินิจฉัยโรคต่อไป

ผู้เขียนเสนอแนะแนวทางวินิจฉัยแยกโรคโดยสังเขปของผู้ป่วยเด็กที่มาด้วยอาการเดินกะเผลกและคำแนะนำในการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แนวทางวินิจฉัยผู้ป่วยเด็กที่มาด้วยอาการเดินกะเผลก (ALL, acute lymphocytic leukemia; ARF, acute rheumatic fever; BMA, bone marrow aspiration; CBC, complete blood count; CRP, C-reactive protein; DDH, developmental dysplasia of hip; ESR, Erythrocyte sedimentation rate; HSP, Henoch-Schönlein purpura; JIA, juvenile idiopathic arthritis; KD, Kawasaki disease; LCPD, Legg-Calve-Perthes disease; MRI, magnetic resonance imaging; SCFE, slipped capital femoral epiphysis; SLE, systemic lupus erythematosus; TB, tuberculosis)

ตัวอย่างสาเหตุโรคของผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาเดินกระเผลก

โรคติดเชื้อวัณโรคที่กระดูกและข้อจากวัคซีนบีซีจี (BCG osteitis)

ระบาดวิทยา

วัคซีนบีซีจี (Bacillus Calmette-Guérin, BCG) เป็นวัคซีนที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อวัณโรคชนิดรุนแรง โดยเฉพาะการติดเชื้อวัณโรคที่เยื่อหุ้มสมองและการติดเชื้อวัณโรคแบบแพร่กระจาย ปัจจุบันวัคซีนชนิดนี้อยู่ในแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของกระทรวงสาธารณสุข (expanded program on immunization, EPI) ที่จัดฉีดให้ในเด็กแรกเกิดทุกคนในประเทศไทย อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่มีรายงานจากการใช้วัคซีนชนิดนี้แม้จะพบได้น้อย แต่ทำให้อาการรุนแรง คือ โรคข้อและกระดูกอักเสบจากบีซีจี (BCG osteitis) ซึ่งมีรายงานจากองค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2561 ว่าเกิดภาวะนี้ตั้งแต่ 0.01-700 รายต่อประชากรล้านคน ขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ของวัคซีนบีซีจีที่ใช้และชนชาติ โดยพบตามหลังการฉีดวัคซีนได้นานหลายเดือนจนถึง 2 ปี และกว่าร้อยละ 95 ของผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยก่อนอายุ 5 ปี¹⁸ สำหรับอุบัติการณ์การเกิดภาวะนี้ยังไม่มีรายงานชัดเจนในประเทศไทย แต่พบในประเทศแถบเอเชีย เช่น ใต้หวันคิดเป็น 30 รายต่อประชากรล้านคนที่ได้รับวัคซีนบีซีจีช่วงปี พ.ศ. 2551-2555¹⁹ จากการศึกษาของนพ.รัตนชัย เริ่มรวมและคณะในปี พ.ศ. 2561 ที่โรงพยาบาลศิริราชย้อนหลังไป 10 ปี (ตั้งแต่ พ.ศ. 2550-2559) พบผู้ป่วยเด็ก 95 รายที่มีปัญหาเกิดผลข้างเคียงจากวัคซีนบีซีจีชนิด Tokyo-172 strain ที่ทำให้เกิดโรค (BCG-induced disease) โดยมีเพียง 5 ราย (คิดเป็นร้อยละ 5) ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้อและกระดูกอักเสบจากบีซีจี²⁰

พยาธิกำเนิดและกลไกการเกิดโรค

กลไกการเกิดโรคเชื่อว่า เป็นจากการกระจายของเชื้อวัณโรคทางกระแสเลือดและต่อมน้ำเหลืองเป็นหลัก จึงทำให้เกิดการอักเสบที่กระดูกและข้อในตำแหน่งคนละด้านกับที่ฉีดวัคซีนบีซีจี หรือกระจายมายังกระดูกส่วนอื่นที่ไกลออกไป สาเหตุของการเกิดโรคข้อและกระดูกอักเสบจากบีซีจีในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดอาจมีหลายปัจจัยร่วมกัน เช่น เชื้อชาติ พันธุกรรมของผู้รับวัคซีน สายพันธุ์ของวัคซีนบีซีจี ขั้นตอนการผลิตวัคซีน ขนาดยาที่ใช้และตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนบีซีจี เป็นต้น^{21,22} อย่างไรก็ตามมีหลายรายงานกล่าวว่า การเป็นโรคนี้ไม่สัมพันธ์กับภาวะภูมิคุ้มกันที่บกพร่องของผู้ได้รับวัคซีน ต่างจากผลข้างเคียงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อวัณโรคแบบแพร่กระจาย (disseminated BCG) ความจริงแล้วโรค BCG osteitis มักเกิดในผู้ป่วยเด็กที่แข็งแรงปกติ^{19,20,21}

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการปวด บวมตำแหน่งที่เป็น จนนำไปสู่ปัญหาในการใช้งานข้อนั้น ๆ บางครั้งมีอาการ

แดงร้อนและมีไข้ร่วมด้วย การดำเนินโรคช้าและค่อยเป็นค่อยไป ทำให้เกิดปัญหาวินิจฉัยได้ยากในระยะแรกต่างจากโรคกระดูกอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย (pyogenic osteomyelitis)^{23,24} มีรายงานค่ามัธยฐานของระยะเวลาหลังจากได้รับวัคซีนบีซีจีจนเกิดอาการของโรคที่ 13.9 เดือน (ค่าพิสัย 2–46 เดือน)¹⁸ ตำแหน่งที่พบบากที่สุดคืออวัยวะส่วนล่าง (lower extremity) พบได้ร้อยละ 55.6 โดยเฉพาะที่ metaphysis และ epiphysis of long bone รองลงมาเป็นที่กระดูกส่วนกลางของร่างกาย (axial skeleton) เช่น กระดูกสันหลังพบได้ร้อยละ 26 และเกิดที่กระดูกส่วนแขนร้อยละ 15.4 ตลอดจนเกิดหลายตำแหน่งพร้อมกัน (multiple bones) ได้ร้อยละ 3 ตามลำดับ¹⁸

การวินิจฉัยและการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การวินิจฉัยโรคข้อและกระดูกอักเสบจากบีซีจีอาศัยจากประวัติที่เข้าได้ดังกล่าว ร่วมกับการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่ว่าจะเป็นภาพเอกซเรย์ที่แสดงให้เห็นลักษณะ periarticular osteopenia, periosteal reaction, bone erosion ไปจนถึง cortical irregularity และ joint space narrowing เมื่อโรคดำเนินไปมากแล้ว หรือการส่งภาพจากเครื่องคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) ในกรณีผู้ป่วยเป็นมา



รูปที่ 2 ภาพ plain radiography และ magnetic resonance imaging (MRI, T2 weighted image) ของมือขวาในผู้ป่วยเด็กอายุ 10 เดือนที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น tuberculous dactylitis จากเชื้อบีซีจี หรือที่เรียกว่า “spina ventosa” แสดงให้เห็น soft tissue swelling ที่ตำแหน่งนิ้วชี้ด้านขวาและ fusiform swelling with bone erosion at the second proximal phalanges and periosteal reaction at the second metacarpal bone จาก plain radiography และ MRI มีลักษณะ infiltrative marrow lesion with bone expansion at the second proximal phalanges and enhanced synovial thickening of the second metacarpophalangeal joint (รูปถ่ายโดย พญ.ปาริชาติ ขาวสุทธิ์)

ไม่นาน จะสามารถช่วยให้เห็นความผิดปกติตั้งแต่ในระยะแรก ไม่ว่าจะเป็น synovial proliferation, joint effusion, cartilaginous destruction, subchondral erosion, bone marrow edema หรือ cold abscess (thin enhancing rim)^{23,25} ดังแสดงตัวอย่างผู้ป่วยเด็กอายุ 10 เดือนที่มาด้วยอาการนิ้วชี้ด้านขวาบวมและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นข้อและเส้นเอ็นอักเสบจากเชื้อบีซีจี (BCG/ tuberculous dactylitis) ดังในรูปที่ 2

การส่งตรวจจำเพาะที่ช่วยในการยืนยันการวินิจฉัย คือ การนำชิ้นเนื้อกระดูก น้ำในข้อ หรือเยื่อหุ้มข้อ (synovial biopsy) ส่งย้อมหาการติดเชื้อบีซีจีโดยวิธี polymerase chain reaction (PCR) หรือเพาะเชื้อ ตลอดจนส่งพยาธิวิทยาดูลักษณะ necrotizing granulomatous inflammation ทั้งนี้มีการกล่าวถึงเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคนี้ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2537 โดย Kröger และคณะ ดังแสดงในตารางที่ 1²⁶

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกอักเสบจากบีซีจี (BCG osteitis)

หลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคข้อและกระดูกอักเสบจากบีซีจี
1. มีประวัติเคยได้รับวัคซีนบีซีจีมาก่อน
2. ปฏิเสธประวัติสัมผัสใกล้ชิดผู้ป่วยวัณโรคปอด
3. มีอาการปวด บวม ร้อนที่ตำแหน่งกระดูกและข้อ ร่วมกับภาพถ่ายรังสีเข้าได้กับภาวะกระดูกอักเสบ
4. การตรวจทางห้องปฏิบัติการมีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ <ul style="list-style-type: none"> - แยกเชื้อ <i>Mycobacterium Bovis</i> สายพันธุ์บีซีจีได้จากตำแหน่งติดเชื้อ - ตำแหน่งติดเชื้อย้อมพบเชื้อติดสี AFB - ผลชิ้นเนื้อจากตำแหน่งติดเชื้อมีลักษณะทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับการติดเชื้อวัณโรค (epithelioid cell granuloma)

(เรียบเรียงโดย พญ.ปาริชาติ ขาวสุทธิ รวบรวมข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงที่ 23)

การดูแลรักษาและการพยากรณ์โรค

ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางรักษาโรคนี้โดยเฉพาะ การรักษานิยมให้ยาต้านวัณโรค 3-4 ตัวขึ้นไป ได้แก่ isoniazid, rifampicin หรือ ethambutol แต่ไม่ใช่ pyrazinamide เพราะเชื้อบีซีจี *Mycobacterium bovis* คื้อยานี้โดยธรรมชาติอยู่แล้ว ระยะเวลาที่รักษาประมาณ 12 เดือน (เฉลี่ยตั้งแต่ 6-24 เดือน)^{18,22} อาจพิจารณาให้ยานานขึ้นและใช้ยาขนานที่สอง (second-line anti-TB medications) เช่น levofloxacin, streptomycin, amikacin หรือ moxifloxacin ในกรณีเป็นหลายตำแหน่ง หรือเป็นที่กระดูกสันหลัง (vertebral involvement) เนื่องจากมักมีอาการรุนแรงและเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อน¹⁹ ในทางปฏิบัติผู้ป่วยส่วนมากจะได้รับการผ่าตัด (debridement) ร่วมด้วย เพื่อตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจ และระบายหนองหรือตัดเนื้อตายออกให้ยาเข้าสู่ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อได้ดีขึ้น ในบางรายอาจจะจำเป็นต้องมีการผ่าตัดซ้ำอีก 1-2 ครั้งหากมีการตอบสนองไม่ดีต่อยาต้านวัณโรค

หากผู้ป่วยตอบสนองต่อยาได้ดี ไม่ว่าจะเป็นการปวดบวมลดลง หรือกลับมาใช้งานข้อนั้น ๆ ได้ตามปกติ สามารถให้ยาหลายขนานร่วมกัน ได้แก่ isoniazid, rifampicin และ ethambutol แค่ 2 เดือน แล้วตามด้วยยา isoniazid และ rifampin คู่กันต่อเนื่องอีก 10 เดือน²⁷

การพยากรณ์ของโรคนี้ พบว่าร้อยละ 97 หายโดยสมบูรณ์ไม่มีความพิการเกิดขึ้น²² มีส่วนน้อยที่กระดูกถูกทำลายจนผิดรูปทำให้มีผลต่อการเจริญเติบโตของเด็ก เช่น ขาทั้งสองข้างยาวไม่เท่ากัน (leg length discrepancy) กระดูกสันหลังคดผิดรูป (gibbus deformity) หรือบางรายเกิดแผลเป็น (keloid) ขนาดใหญ่เมื่อแผลผ่าตัดหาย²⁴

โรคปวดขาหรือเดินกะเผลกจากการขาดวิตามินซีหรือโรคลักปิดลักเปิด (Scurvy)

อาการและอาการแสดง

วิตามินซีเป็นส่วนประกอบสำคัญในการสร้างคอลลาเจนหรือเนื้อเยื่อเกี่ยวพันในร่างกาย ซึ่งวิตามินซีนี้ไม่สามารถสร้างได้เองหรือสะสมเก็บไว้ในร่างกาย จึงต้องได้รับการกินอาหารจากภายนอกเป็นหลัก โดยมากเมื่อร่างกายไม่ได้รับวิตามินซีในปริมาณที่เหมาะสมนาน 1-3 เดือนจะเริ่มเกิดอาการ²⁸ ไม่ว่าจะเป็อ่อนเพลีย เบื่ออาหารหรือดูหงุดหงิดง่ายในเด็กเล็กซึ่งเป็นอาการที่ไม่จำเพาะ ต่อมาจึงเริ่มมีอาการเลือดออกง่ายเนื่องจากหลอดเลือดที่ไม่แข็งแรง ไม่ว่าจะเป็จุดเลือดออกตามตัว เหงือกบวมหรือมีเลือดออกตามไรฟัน แผลหายยาก ผมหักงอผิดปกติที่เรียกว่า “corkscrew hair” ไปจนถึงอาการการมีเลือดออกในชั้นใต้กระดูก (subperiosteal hemorrhage) ซึ่งมักเกิดที่ขาส่วนล่างของร่างกายจึงทำให้เด็กมีอาการปวดและไม่ยอมเดินลงน้ำหนัก บางครั้งอาจมีอาการคล้ายขาทั้งสองข้างอ่อนแรงที่เรียกว่า “pseudoparalysis”²⁹ ข้อควรระวัง คือ ผู้ป่วยบางรายจะมีอาการเด่นที่ทำให้ผู้ปกครองพามาพบแพทย์ อาการเรื่องการเดินและไม่มีประวัติเรื่องเลือดออกง่ายนำมาก่อน จึงเป็นความท้าทายกับกุมารแพทย์ในการซักประวัติและตรวจร่างกาย ตลอดจนถึงโรคนี้เป็นหนึ่งในการวินิจฉัยแยกโรคไว้เสมอ

แต่ก่อนมีความเชื่อว่าโรคลักปิดลักเปิดมีความเสี่ยงเฉพาะในผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาโรคเรื้อรัง ไม่ว่าจะเป็โรคลำไส้อักเสบเรื้อรังชนิด Crohn disease หรือ celiac disease ผู้ป่วยมีปัญหาจำกัดการกินเนื่องจากแพ้อาหารหรือมีโรคทางสมองและ/หรือพัฒนาการที่ผิดปกติ เช่น โรคออทิสติก³⁰ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันพบผู้ป่วยเด็กที่ประสบปัญหาขาดวิตามินซีมากขึ้นแม้เป็เด็กที่แข็งแรงดี การเจริญเติบโตอยู่ในเกณฑ์ปกติและไม่โรคประจำตัว ตลอดจนถึงไม่ได้มาจากครอบครัวที่ยากจน เนื่องจากเป็ปัญหาเรื่อง “พฤติกรรมเลือกกิน” และไม่ได้จัดอาหารเสริมที่เหมาะสมตามวัย³¹ การซักประวัติการกินอาหารจึงเป็เรื่องที่สำคัณที่ต้องระลึกถึงเสมอในผู้ป่วยเด็กที่มาด้วยอาการปวดขา ข้อบวมหรือเดินกะเผลก

การวินิจฉัยและการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การวินิจฉัยโรคนี้อาศัยการซักประวัติและการตรวจร่างกายดังกล่าว ตลอดจนการส่งภาพถ่ายทางรังสีที่มีลักษณะเฉพาะในโรคนี้ ไม่ว่าจะเป็น Trummerfeld zone, White line of Frankel, Pelkan spur หรือ Wimberger sign (sclerotic ring around epiphyses) และการตรวจทางห้องปฏิบัติการวัดระดับวิตามินซีในเลือด แม้ว่าจากข้อมูลที่ผ่านมา ระดับวิตามินซีในเลือดอาจไม่สามารถบ่งบอกภาพรวมของวิตามินซีที่สะสมในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกายได้ อย่างไรก็ตามหากมีอาการที่เข้าได้กับภาวะนี้ ร่วมกับการมีระดับวิตามินซีในเลือดต่ำกว่า **2.5 มก./ล.** จัดได้ว่าผู้ป่วยน่าจะมีปัญหาโรคหลักปิดล็อกเปิดจริง สำหรับการตรวจที่จะบอกได้จำเพาะกว่าจะเป็นระดับวิตามินซีในเม็ดเลือดขาว (leukocyte concentration) แต่เป็นการตรวจที่ไม่แพร่หลายและมีใช้ในงานวิจัยเป็นหลัก²⁸ สิ่งที่เป็นปัญหาในเวชปฏิบัติ คือ อาการแสดงทางข้อของโรคขาดวิตามินซีมีได้หลากหลาย ไม่ว่าจะเป็นอาการเดินกะเผลกดังกล่าว ไปจนถึงอาการข้อบวมเพราะมีเลือดออกในข้อจนทำให้อาการคล้ายคลึงกับโรคข้ออักเสบ หรือการมีเลือดออกในชั้นกล้ามเนื้อจนมีอาการปวดและค่าเอนไซม์กล้ามเนื้อขึ้นสูงคล้ายโรคกล้ามเนื้ออักเสบ ไปจนถึงอาการปวดกระดูกที่ทำให้สับสนกับโรคกระดูก³² จึงต้องพึงระวังก่อนการวินิจฉัยโรคนี้ให้แยกจากโรคอื่น ๆ ไม่ว่าจะเป็นโรคข้อรูมาตัสซึม โรคหลอดเลือดอักเสบ โรคติดเชื้อ หรือโรคกระดูกที่อาจให้อาการคล้ายคลึงกัน โดยการพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมที่เหมาะสมและไม่สิ้นเปลืองโดยไม่จำเป็น โดยส่วนตัวหากสงสัยโรคนี้มากที่สุดผู้เขียนจะแนะนำให้รักษาด้วยวิตามินซีไปก่อน ซึ่งทั่วไปผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็วภายในไม่กี่วันจากการสังเกตของพ่อแม่ผู้เลี้ยงดูเป็นการช่วยยืนยันการวินิจฉัยภาวะนี้อีกทางหนึ่ง แต่ในทางตรงกันข้ามหากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือยังคงปวดขา เดินกะเผลกนานกว่า 1-2 สัปดาห์ให้กุมารแพทย์ประเมินผู้ป่วยใหม่อีกครั้งว่าการวินิจฉัยเดิมถูกต้องหรือไม่ และ/หรือพิจารณาส่งตัวผู้ป่วยต่อมายังผู้เชี่ยวชาญต่อไป

การดูแลรักษาและการพยากรณ์โรค

ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาที่จำเพาะของผู้ป่วยเด็กในภาวะนี้ โดยทั่วไปแนะนำให้วิตามินซีทดแทนทางปากขนาด 100-300 มก./วันจนถึง 1000 มก./วันในช่วงแรกจนกว่าจะอาการของผู้ป่วยจะดีขึ้น โดยมากมักจะไม่เกินสองถึงสี่สัปดาห์ แล้วจึงเปลี่ยนเป็นขนาดที่ต่ำลง เช่น วันละ 100 มก.ต่อเนื่องไปอีก 2-3 เดือน หรือจนกว่าผู้ป่วยจะสามารถปรับการกินอาหารที่มีวิตามินซีได้ตามที่ต้องการตามอายุ³³ โดยสิ่งที่สำคัญไม่ยิ่งหย่อนไปกว่ากัน คือ การแก้ไขปัญหาการกินอาหารของผู้ป่วยควบคู่กัน ในกรณีที่สาเหตุของโรคนี้มาจากพฤติกรรมการกินอาหารของเด็ก เพื่อเป็นการแก้ไขปัญหานี้ในระยะยาวและป้องกันไม่ทำให้ผู้ป่วยกลับมาเป็นโรคนี้ซ้ำอีก³⁰

สรุป

ประวัติที่มีความสำคัญและเป็นสัญญาณเตือน (red flag signs) ในผู้ป่วยเด็กที่มาด้วยปัญหาเดินกะเผลก ทำให้แพทย์ทั่วไปหรือกุมารแพทย์ต้องนึกถึงภาวะอันตรายรุนแรงถึงแก่ชีวิต โดยเฉพาะโรคข้ออักเสบติดเชื้อหรือ

โรคมะเร็ง ได้แก่ อาการไข้สูง น้ำหนักลด ความอยากอาหารลดลงหรือเจริญเติบโตไม่สมวัย ดูซึมอ่อนเพลีย ปวดรุนแรงมากขึ้นเรื่อย ๆ ปวดจนตื่นกลางดึก ไม่สามารถเดินลงน้ำหนักได้เอง (non-weight bearing) ตลอดจนไม่สามารถทำกิจกรรมได้ตามปกติ เพื่อรีบให้การวินิจฉัย รักษา และพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยมายังกุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญต่อไป สำหรับโรคข้อและกระดูกอักเสบจากปัสสาวะเป็นหนึ่งในกรณีวินิจฉัยแยกโรคในกรณีเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 2 ปีที่มาด้วยอาการปวดบวมที่ข้ออย่างค่อยเป็นค่อยไป ยิ่งเฉพาะในรายที่มีการตอบสนองไม่ดีต่อยาปฏิชีวนะ และอย่าลืมซักประวัติพฤติกรรมกรกินอาหารเสมอในผู้ป่วยเด็กที่มาด้วยอาการปวดขา ข้อบวมหรือเดินกะเผลก เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคขาดวิตามินซีหรือโรคลักปิดลักเปิด แม้เป็นเด็กที่ดูแข็งแรงดีหรือน้ำหนักตัวไม่ต่ำกว่าเกณฑ์

เอกสารอ้างอิง

1. Suter B, Jones Y. The Curious Case of the Limping Toddler. *Clin Pediatr (Phila)* 2016; 55: 574-6.
2. Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, Dent PB, Gottlieb BS, Rabinovich CE. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006; 117: e840-4.
3. Tamashiro MS, Aikawa NE, Campos LM, Cristofani LM, Odone-Filho V, Silva CA. Discrimination of acute lymphoblastic leukemia from systemic-onset juvenile idiopathic arthritis at disease onset. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66: 1665-9.
4. Ben-Baruch S, Canaan J, Braunstein R, Perry C, Ben-Ezra J, Polliack A, et al. Predictive parameters for a diagnostic bone marrow biopsy specimen in the work-up of fever of unknown origin. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 136-42.
5. Parmar R, Wadia F, Yassa R, Zenios M. Neuroblastoma: a rare cause of a limping child. How to avoid a delayed diagnosis? *J Pediatr Orthop* 2013; 33: e45-51.
6. Al Boukai AA, Al Sunaidi MZ. Extra-abdominal “skeletal” presentation of metastatic neuroblastoma. *Int J Pediatr Adolesc Med* 2016; 3: 187-9.
7. Khan SA, Raja H, Waheed A. The limping child - when to worry and when to refer: a GP’s guide. *Br J Gen Pract* 2020; 70: 467.
8. Yagdiran A, Zarghooni K, Semler JO, Eysel P. Hip Pain in Children. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 72-82.
9. Kocher MS, Zurakowski D, Kasser JR. Differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children: an evidence-based clinical prediction algorithm. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 1662-70.
10. Taekema HC, Landham PR, Maconochie I. Towards evidence based medicine for paediatricians. Distinguishing between transient synovitis and septic arthritis in the limping child: how useful are clinical prediction tools? *Arch Dis Child* 2009; 94: 167-8.
11. Caird MS, Flynn JM, Leung YL, Millman JE, D’Italia JG, Dormans JP. Factors distinguishing septic arthritis from transient synovitis of the hip in children. A prospective study. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 1251-7.

12. Payares-Lizano M. The Limping Child. *Pediatr Clin North Am* 2020; 67: 119-38.
13. Cristaldi S, Boni A, Ferro V, Musolino A, Della Vecchia N, Boccuzzi E, et al. Atraumatic Limping Child, a Challenge for Pediatricians: An Observational Age-Related Study in a Pediatric Emergency Department. *Children (Basel)* 2024; 11.
14. Hatt D, Kupelian C, Stover LB, Pade K. Not Your Average Limping Toddler. *Clin Pediatr (Phila)* 2024: 99228241235980.
15. Napora J, Walejko S, Mazurek T. Osteoid Osteoma, a Diagnostic Problem: A Series of Atypical and Mimicking Presentations and Review of the Recent Literature. *J Clin Med* 2023; 12.
16. Laliotis N, Chrysanthou C, Konstantinidis P, Papadopoulou L. Osteoid Osteoma in Children Younger than 3 Years of Age. *Case Rep Orthop* 2019; 2019: 8201639.
17. Pedroso JL, Vale TC, Braga-Neto P, Dutra LA, França MC, Jr., Teive HAG, et al. Acute cerebellar ataxia: differential diagnosis and clinical approach. *Arq Neuropsiquiatr* 2019; 77: 184-93.
18. Lin WL, Chiu NC, Lee PH, Huang AS, Huang FY, Chi H, et al. Management of Bacillus Calmette-Guérin osteomyelitis/osteitis in immunocompetent children-A systematic review. *Vaccine* 2015; 33: 4391-7.
19. Huang CY, Chiu NC, Chi H, Huang FY, Chang PH. Clinical Manifestations, Management, and Outcomes of Osteitis/Osteomyelitis Caused by Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin in Children: Comparison by Site(s) of Affected Bones. *J Pediatr* 2019; 207: 97-102.
20. Rermruay R, Rungmaitree S, Chatpornvorarux S, Brukesawan C, Wittawatmongkol O, Lapphra K, et al. Clinical features and outcomes of Bacille Calmette-Guérin (BCG)-induced diseases following neonatal BCG Tokyo-172 strain immunization. *Vaccine* 2018; 36: 4046-53.
21. Pöyhönen L, Nuolivirta K, Vuononvirta J, Kröger L, Huhtala H, Mertsola J, et al. Toll-like receptor 2 subfamily gene polymorphisms are associated with Bacillus Calmette-Guérin osteitis following newborn vaccination. *Acta Paediatr* 2015; 104: 485-90.
22. Korppi M. The sixty-year story of Finnish Bacillus Calmette-Guérin (BCG) osteitis. *Acta Paediatr* 2021; 110: 1119-24.
23. Tsujioka Y, Nozaki T, Nishimura G, Miyazaki O, Jinzaki M, Kono T. BCG osteomyelitis: tips for diagnosis. *Skeletal Radiol* 2022; 51: 1571-84.
24. Tsai YL, Chen YJ, Lai YC. Long-term follow-up of osteomyelitis caused by Bacille Calmette-Guérin vaccination in immunocompetent children. *Sci Rep* 2020; 10: 4072.
25. Mahomed N, Kilborn T, Smit EJ, Chu WCW, Young CYM, Koranteng N, et al. Tuberculosis revisited: classic imaging findings in childhood. *Pediatr Radiol* 2023; 53: 1799-828.
26. Kröger L, Brander E, Korppi M, Wasz-Höckert O, Backman A, Kröger H, et al. Osteitis after newborn vaccination with three different Bacillus Calmette-Guérin vaccines: twenty-nine years of experience. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 113-6.
27. Avcu G, Sahbudak Bal Z, Cavusoglu C, Vardar F. Osteomyelitis Caused by Bacillus Calmette-Guérin Vaccination in a Healthy Toddler. *J Trop Pediatr* 2020; 66: 103-5.

28. Deirawan H, Fakhoury JW, Zarka M, Bluth MH, Moossavi M. Revisiting the pathobiology of scurvy: a review of the literature in the context of a challenging case. *Int J Dermatol* 2020.
29. Hirschmann JV, Raugi GJ. Adult scurvy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 895-906; quiz 7-10.
30. Brambilla A, Pizza C, Lasagni D, Lachina L, Resti M, Trapani S. Pediatric Scurvy: When Contemporary Eating Habits Bring Back the Past. *Front Pediatr* 2018; 6: 126.
31. Gallizzi R, Valenzise M, Passanisi S, Pajno GB, De Luca F, Zirilli G. Scurvy may occur even in children with no underlying risk factors: a case report. *J Med Case Rep* 2020; 14: 18.
32. Ferrari C, Possemato N, Pipitone N, Manger B, Salvarani C. Rheumatic manifestations of scurvy. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 26.
33. Shah D, Sachdev H.P.S. Vitamin C (Ascorbic acid) deficiency and excess. In: Kliegman RM, St. Geme JW, Blum NJ, Tasker RC, Shah SS, Wilson KM, et al. editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 373-5

