

ไข้ไม่ทราบสาเหตุในเด็ก : แนวทางในการดูแลรักษา

ทวิวงศ์ ตันตราชีวธร พ.บ., ว.ว.กุมารเวชศาสตร์, อ.ว.เวชศาสตร์ครอบครัว, อ.ว.กุมารเวชศาสตร์โรคติดเชื้อ*

บทคัดย่อ

ไข้ไม่ทราบสาเหตุเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยและสร้างความวิตกกังวลแก่แพทย์ผู้รักษา แม้ว่าจะมีความเห็นแตกต่างกันเกี่ยวกับคำจำกัดความของไข้ไม่ทราบสาเหตุในเด็ก แต่ปัจจุบันมีแนวโน้มที่จะใช้นิยาม “ไข้ยาวนานเกิน 7 วันโดยไม่ทราบสาเหตุจากการซักประวัติ ตรวจร่างกายและตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น” สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากโรคที่พบบ่อยแต่มีอาการและการแสดงไม่ชัดเจนหรือไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัยมากกว่าโรคที่พบน้อย สาเหตุที่พบบ่อยที่สุด คือ โรคติดเชื้อ รองลงมาคือ โรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และมะเร็งตามลำดับ การตรวจวินิจฉัยเบื้องต้นจะประกอบไปด้วย การซักประวัติ การตรวจร่างกายอย่างละเอียด การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นที่ควรทำทุกราย ได้แก่ CBC และดู peripheral blood smear ตรวจปัสสาวะ การถ่ายภาพรังสีทรวงอก เพาะเชื้อจากเลือด erythrocyte sedimentation rate (ESR) หรือ C-reactive protein (CRP) และการทดสอบทูเบอร์คูลิน ถ้ายังไม่สามารถให้การวินิจฉัยโรคได้ ควรติดตามประเมินผู้ป่วยเป็นระยะๆ การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมจะขึ้นอยู่กับข้อมูลที่ได้เพิ่มเติมจากการซักประวัติและตรวจร่างกาย สิ่งสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยไข้ไม่ทราบสาเหตุคือการค้นหาผู้ป่วยที่มีสาเหตุมาจากโรคที่มีความรุนแรงหรือเป็นอันตรายต่อชีวิต ซึ่งถ้าได้รับการรักษาล่าช้าจะมีภาวะแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม ไข้ไม่ทราบสาเหตุในเด็กมีการพยากรณ์โรคดีกว่าผู้ใหญ่ และมีอัตราการตายประมาณร้อยละ 2.5-17.0

Abstract

Fever of Unknown Origin in Children: Approach and Management

Taweewong Tantracheewathorn MD

Department of Pediatrics, BMA Medical College and Vajira Hospital

Fever of unknown origin (FUO) is a troublesome medical problem and occurs frequently in pediatric patients. Although there are various definitions of FUO in children, the definition recently used by many experts is “fever for more than 7 days which the initial history, physical examination and laboratory evaluation fail to reveal a cause”. The causes of FUO are common diseases with unusual or incomplete manifestations rather than rare diseases. The three most common causes are infectious diseases, collagen vascular diseases and malignancy respectively. The principles for management are thorough history taking and physical examination. The initial laboratory tests in all patients should include CBC with peripheral blood smear, urine examination, chest x-ray,

*ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

hemoculture, erythrocyte sedimentation rate (ESR) or C-reactive protein (CRP) and tuberculin test. If the diagnosis can't be done by the preliminary data, periodic reassessments are helpful for the correct diagnosis. The extent of laboratory investigation depends on history and physical examination, and should be directed toward the most likely diagnostic possibilities. The importance in evaluating FUO is to identify patients with serious or life-threatening causes which delayed in diagnosis and treatment could increase morbidity and mortality. However, the prognosis of pediatric FUO is better than adult and the mortality rate is about 2.5-17.0%.

Key words: fever, fever of unknown origin, children

บทนำ

ไข้เป็นอาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ ส่วนมากมักเป็นระยะเวลาสั้นๆ แล้วหายได้เอง หรือหายเมื่อได้รับการรักษา แต่มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งซึ่งมีไข้เป็นเวลานานโดยไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ แม้ว่าจะได้ทำการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาสาเหตุแล้วก็ตาม ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะได้รับการวินิจฉัยเป็นไข้ไม่ทราบสาเหตุ (fever of unknown origin, FUO) ไข้ไม่ทราบสาเหตุในเด็กเป็นปัญหาที่สร้างความกังวลใจแก่ผู้พบ บิดามารดา ผู้ปกครองและแพทย์ผู้ทำการรักษา ในปัจจุบันยังไม่มีข้อตกลงแน่ชัดเกี่ยวกับระยะเวลาของไข้ในการวินิจฉัยไข้ไม่ทราบสาเหตุในเด็ก¹⁻³ มีทั้งที่ใช้ระยะเวลาของไข้นานเกินกว่า 3 สัปดาห์⁴⁻⁷ นานเกินกว่า 2 สัปดาห์⁸⁻¹⁰ และนานเกินกว่า 1 สัปดาห์¹¹⁻¹⁶ แต่มีแนวโน้มที่จะใช้ระยะเวลานี้ลงเนื่องจากปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับเรื่องไข้ไม่ทราบสาเหตุมิเพิ่มมากขึ้น ประกอบกับมีการตรวจค้นทางห้องปฏิบัติการที่ทันสมัยรวดเร็ว และแม่นยำมากขึ้น ทำให้โรคที่เคยเป็นสาเหตุสำคัญของไข้ไม่ทราบสาเหตุ ได้รับการวินิจฉัยเร็วขึ้น^{11,12} จึงไม่ควรรอให้มีไข้ นานถึง 2-3 สัปดาห์แล้วค่อยให้การวินิจฉัย แต่ในขณะเดียวกัน ก็ไม่ควรด่วนวินิจฉัยเร็วเกินไป เนื่องจากผู้ป่วยส่วนหนึ่งอาจไม่แสดงอาการตามระบบในระยะแรก แต่จะแสดงอาการชัดเจนในเวลาต่อมา และผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะหายไปได้เอง ปัจจุบันจึงมีผู้ใช้เกณฑ์ “ไข้สูงเกินกว่า 38.3 °C ติดต่อกันนานเกินกว่า 7 วัน โดยไม่ทราบสาเหตุจากการซักประวัติ ตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ”^{1,11-16}

ความผิดพลาดที่พบบ่อยๆ คือ การนำการเจ็บป่วย 2 ครั้ง มารวมกัน เช่น ผู้ป่วยมีไข้มาระยะเวลานานต่อมาไขลง 1-3 วัน แล้วกลับมีไข้อีกครั้งจากการเจ็บป่วยครั้งใหม่ เป็นต้น สำหรับผู้ป่วยที่มีไข้ไม่เกิน 7 วันแต่ยังตรวจไม่พบสาเหตุของไข้จากการซักประวัติ ตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะจัดอยู่ในกลุ่ม “fever without source” ซึ่งเมื่อติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป พบว่ามีการดำเนินโรคได้ 3 รูปแบบคือ ไข้หายไปเอง

มีอาการและอาการแสดงตามระบบทำให้สามารถวินิจฉัยโรคได้ และมีไข้ต่อเนื่องจนเข้าเกณฑ์ของไข้ไม่ทราบสาเหตุ¹⁴

สาเหตุและการวินิจฉัยแยกโรค

สาเหตุของไข้ไม่ทราบสาเหตุในเด็กที่พบบ่อย ได้แก่ โรคติดเชื้อ โรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และมะเร็ง ดังแสดงในตารางที่ 1 สาเหตุส่วนใหญ่ของไข้ไม่ทราบสาเหตุในเด็ก เป็นโรคที่พบบ่อยแต่มีอาการไม่ตรงรูปแบบหรือไม่ครบถ้วนตามเกณฑ์การวินิจฉัยมากกว่าโรคที่พบน้อย สาเหตุในแต่ละรายมีความแตกต่างกันตามเกณฑ์การวินิจฉัย ภูมิภาค ที่ทำการศึกษ และความพร้อมทางห้องปฏิบัติการ^{4,5,7-9} เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ใช้ระยะเวลาของไข้นานกว่า 2-3 สัปดาห์^{2,4-10} พบว่าการวินิจฉัยไข้ไม่ทราบสาเหตุในเด็ก โดยใช้เกณฑ์ไข้นานเกิน 7 วัน³ มีสาเหตุจากโรคติดเชื้อเพิ่มขึ้น แต่พบมะเร็งและโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันลดลง ส่วนสาเหตุอื่นๆ และผู้ป่วยที่ไม่พบสาเหตุใกล้เคียงกัน ดังแสดงในตารางที่ 2

1. การติดเชื้อ พบว่าประมาณร้อยละ 50 มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ สาเหตุอื่นๆ ได้แก่ การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ระบบประสาทส่วนกลาง วัณโรค การติดเชื้อในกระแสเลือด การติดเชื้อระบบทางเดินอาหาร การติดเชื้อในกระดูก mononucleosis การติดเชื้อของเยื่อหุ้มหัวใจ มาลาเรีย occult abscess ฯลฯ²⁰ ทั้งนี้สาเหตุจากโรคติดเชื้อมักแตกต่างกันตามภูมิภาคที่ทำการศึกษา สำหรับในเด็กไทยที่มีไข้โดยไม่ทราบสาเหตุนานเกิน 1 สัปดาห์ มักเกิดจากการติดเชื้อ ได้แก่ วัณโรค มาลาเรีย ไขรากราดน้อย rickettsia leptospirosis เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ การอักเสบในช่องท้อง การติดเชื้อในทางเดินหายใจ การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อในกระแสเลือด เยื่อหุ้มสมองอักเสบ การติดเชื้อในกระดูกและข้อ^{11,21,22} สำหรับไข้เลือดออกไม่จัดเป็นสาเหตุของ FUO เนื่องจากผู้ป่วยไข้เลือดออกมักมีไข้ลงภายใน 7 วัน และวินิจฉัยได้ก่อนวันที่ 7 ของไข้^{23,24} จึงควรจัดเป็น fever without source มากกว่า FUO³

ตารางที่ 1 สาเหตุของ FUO ในเด็ก^{12,17}

สาเหตุ	ประกอบด้วย
1. Infections	
Bacteria specific organism	Actinomycoses, Bartonellosis (Cat scratch disease), Brucellosis, Melioidosis, Mycoplasma, Meningococemia (chronic), Salmonellosis, Tuberculosis, nontuberculous mycobacteria, Tularemia
localized infections	Abscess (abdominal, brain, dental, hepatic, pelvic, perinephric, rectal, subphrenic), Cholangitis, Infective endocarditis, Mastoiditis, Osteomyelitis, Pneumonia, Pyelonephritis, Sinusitis
Viruses	CMV, EBV, Hepatitis, HIV
Spirochetes	Borrelia recurrentis (relapsing fever), Leptospirosis, Syphilis
Chlamydia	<i>Lymphogranuloma venereum</i> , Psittacosis
Rickettsia	<i>Murine typhus</i> , Q fever, <i>scrub typhus</i> , Thai tick typhus
Fungus	Candidiasis, Cryptococcosis, Histoplasmosis, Penicilliosis
Parasites	Amebiasis, Giardiasis, Malaria, Toxoplasmosis, Trichinosis, Visceral larva migrans
2. Collagen vascular diseases	Behcet's disease, Juvenile dermatomyositis, Juvenile rheumatoid arthritis, Polyarteritis nodosa, Rheumatic fever, Systemic lupus erythematosus
3. Malignancies	Atrial myxoma, Hodgkin's disease, Leukemia, Lymphoma, Neuroblastoma, Ovarian tumor, Sarcoma, Wilms' tumor
4. Miscellaneous	Chronic active hepatitis, Crohn's disease, Diabetes insipidus, Drug fever, Ectodermal dysplasia, Fabry's disease, Factitious fever, Familial dysautonomia, Granulomatous colitis, Hypersensitivity pneumonitis, Infantile cortical hyperostosis, Kawasaki disease, Kikuchi-Fujimoto disease, Pancreatitis, Periodic fever, Pulmonary embolism, Sarcoidosis, Serum sickness, Thermoregulatory dysfunction, Thrombophlebitis, Thyroiditis, Thyrotoxicosis, Ulcerative colitis

2. **Collagen vascular disease** ที่พบบ่อยที่สุดคือ juvenile rheumatoid arthritis (JRA) รองลงมาได้แก่ systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatic fever และ vasculitis ต่างๆ ส่วนสาเหตุอื่นซึ่งพบน้อยได้แก่ Wegener granulomatosis, polyarteritis nodosa, Behcet disease^{4,5,8,17}

สำหรับอาการและอาการแสดงของ JRA นั้นมักพบไข้สูง 1-3 ครั้งต่อวัน เป็นลักษณะ spiking fever ในระหว่างไข้ขึ้นอาจพบผื่นแดงๆ ที่ลำตัว แขนขา ผื่นจะจางหายไปอย่าง

รวดเร็วหลังไข้ลง (evanescent erythematous rash) อาจพบต่อมน้ำเหลืองโต คับม้ามโต หรืออาการทางข้อร่วมด้วยได้ ในบางครั้งผู้ป่วยอาจมาด้วยไข้เรื้อรังนานหลายสัปดาห์หรือหลายเดือนก่อนที่จะมีอาการทางกระดูกและข้อ เนื่องจากไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะสำหรับโรคนี้ อีกทั้งผลการตรวจ rheumatoid factor มักปกติ จึงทำให้วินิจฉัยโรคได้ยาก มักต้องวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ออกไปก่อน หรืออาจต้องให้การรักษาเพื่อการวินิจฉัย (therapeutic diagnosis) ผู้ป่วยจะมีการตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยา NSAIDs,

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบการศึกษาไข้ไม่ทราบสาเหตุในเด็กซึ่งใช้ระยะเวลาของไข้ในการวินิจฉัยแตกต่างกัน

ประเทศ	ระยะเวลาของไข้ ในการวินิจฉัย	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	กลุ่มโรคที่เป็นสาเหตุ (ร้อยละ)				
			ติดเชื้อ	เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	มะเร็ง	อื่นๆ	ไม่ทราบสาเหตุ
ไทย ¹⁸	3 วัน-2 สัปดาห์	1,137	38.7	0	0	0	61.3
อังกฤษ ¹⁹	>5 วัน	165	55.2	5.5	1.8	10.9	26.6
ไทย ³	>7 วัน	117	65.8	0.9	3.4	10.3	19.7
สหรัฐ ⁸	>2 สัปดาห์	100	52	20	6	10	12
คูเวต ⁹	>2 สัปดาห์	221	78	5	2	0	15
ตุรกี ¹⁰	>2 สัปดาห์	80	58.7	6.3	2.5	20	12.5
สหรัฐ ⁴	>3 สัปดาห์	99	29.3	11.1	8.1	19.2	32.3
สหรัฐ ⁵	>3 สัปดาห์	54	33	20	13	15	19
สหรัฐ ⁶	>3 สัปดาห์	109	22	6	2	3	67
อาร์เจนตินา ⁷	>3 สัปดาห์	113	36.3	13.3	9.7	21.2	19.5
เซอร์เบีย ²	>3 สัปดาห์	185	37.8	12.9	6.5	13.7	29.1

methotrexate หรือ disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) ชนิดต่าง ๆ^{25,26} สำหรับ SLE และ rheumatic fever อาจมาด้วยข้ออักเสบโดยยังไม่มีอาการข้ออักเสบ (arthritis) หรือมีอาการไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัย ต้องอาศัยการติดตามและประเมินผู้ป่วยหลายครั้งเป็นระยะๆ จึงจะสามารถให้การวินิจฉัยได้

3. มะเร็ง โดยมะเร็งที่พบบ่อยที่สุด คือ มะเร็งของระบบ lymphoreticular ได้แก่ leukemia และ lymphoma ที่พบรองลงมาได้แก่ neuroblastoma, Wilms' tumor, hepatoblastoma, sarcoma, ovarian tumor, atrial myxoma เป็นต้น ผู้ป่วยมักมีอาการร่วมอื่นๆ เช่น ชีต เลือดออก ต่อมเหงื่อโต ตับม้ามโต อาการทางกระดูกและกล้ามเนื้อ เช่น ปวดกระดูก ปวดข้อ ข้ออักเสบ ปวดกล้ามเนื้อ^{12,38}

4. สาเหตุอื่นๆ ที่อาจพบได้ ได้แก่

4.1 Kawasaki disease ในระยะแรกอาจมีไข้ อย่างเดียวหรือมีอาการไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรค โดยเฉพาะในเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 1 ปี อาจมาด้วยไข้ร่วมกับอาการเพียงบางส่วนของโรคซึ่งปรากฏในระยะเวลาสั้นๆ หรือพบเพียง coronary aneurysm เรียกว่า atypical Kawasaki disease ทำให้วินิจฉัยและรักษาล่าช้า ซึ่งทำให้เกิดความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือด และอาจเสียชีวิตได้ การส่งตรวจ

echocardiogram จึงมีความสำคัญในการวินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่ม รักษาโดยให้ ASA และ IVIG เมื่อมีข้อบ่งชี้^{27,28}

4.2 Inflammatory bowel disease เช่น Crohn's disease ผู้ป่วยจะมีถ่ายเหลว การเจริญเติบโตช้า น้ำหนัก ผื่น ปวดข้อ เป็นต้น พบบ่อยกว่า ulcerative colitis ซึ่งมีสัมพันธ์กับ bloody diarrhea

4.3 Drug fever มีประวัติได้รับยามาก่อน 7-14 วันขึ้นไป อาจมีไข้ต่ำๆ ถึงไข้สูง (อุณหภูมิ 38-43°C) ไข้ไม่ ธรรมดาที่แน่นอน ประมาณร้อยละ 20 พบว่ามีผื่นหรืออาการ คันร่วมด้วย เมื่อหยุดยาไข้จะลดลงภายใน 48-72 ชั่วโมง ยกเว้นยาบางอย่างซึ่งใช้เวลานานในการขับถ่ายเช่น iodide อาจมีไข้นานถึง 1 เดือน เมื่อไข้หายแล้วกลับมาให้ยาตัวเดิมอีก ก็ไม่จำเป็นต้องมีไข้ ไข้จากยาไม่เกี่ยวกับการแพ้ยา จึงไม่จำเป็นต้องมี eosinophilia ยาที่พบเป็นสาเหตุบ่อยๆ ได้แก่ ยาปฏิชีวนะ (penicillin, cotrimoxazole, cephalosporins, tetracycline, clindamycin, amphotericin-B, isoniazid, AZT) ยากันชัก (phenytoin, carbamazepine, haloperidol, barbiturates) ยาต้านมะเร็ง (bleomycin, adriamycin, Ara-C, L-asparaginase) ยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด (hydralazine, methyl dopa, quinidine, nifedipine) และยาต้านการอักเสบ (aspirin, ibuprofen, naproxen, corticosteroids)^{29,30}

4.4 Periodic fever ส่วนมากเป็นการติดเชื้อซ้ำๆ ของเชื้อที่พบบ่อยโดยเฉพาะเชื้อไวรัส ส่วนน้อยเป็น truly periodic fever เช่น cyclic neutropenia ซึ่งผู้ป่วยจะมีไข้ นาน 3-4 สัปดาห์ ทุก 5-6 สัปดาห์ ช่วงที่ไม่มีไข้เด็กจะมีอาการปกติ สมายดี ขณะมีไข้จะมี neutropenia ผู้ป่วยบางส่วนมี periodic fever ร่วมกับ pharyngitis, aphthous stomatitis (Marshall syndrome) กลไกการเกิด periodic fever ยังไม่ทราบแน่ชัด³¹

4.5 Anhidrotic ectodermal dysplasia เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีความผิดปกติของผิวหนัง ผู้ป่วยไม่มีต่อมเหงื่อจึงไม่สามารถระบายความร้อนโดยการขับเหงื่อได้ ทำให้อุณหภูมิร่างกายสูงเวลาอากาศร้อน

4.6 Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) พบน้อยมาก มีรายงานว่ามาด้วยไข้ไม่ทราบสาเหตุได้ มักพบร่วมกับต่อมน้ำเหลืองที่คอโตและเจ็บ วินิจฉัยจากการตรวจชิ้นเนื้อต่อมน้ำเหลือง (histological finding) โรคนี้ยังไม่ทราบสาเหตุ แต่อาการหายได้เองและไม่กลับเป็นซ้ำอีก^{32,33}

4.7 Diabetes insipidus มีการสูญเสียน้ำทางปัสสาวะ ทำให้ขาดน้ำและมีไข้ได้

4.8 Thermoregulatory dysfunction เช่นจากการบาดเจ็บที่รุนแรงต่อสมอง (severe brain injury), subdural hematoma หรือ effusion

4.9 Pseudo FUO เกิดจากการแกล้งทำ (factitious fever) มักมีไข้ต่ำๆ รูปแบบของไข้ไม่แน่นอนและไม่ตอบสนองต่อยาลดไข้ ตรวจร่างกายไม่พบสิ่งผิดปกติ ซิฟเฟอร์เดินเข้าไม่สัมพันธ์กับไข้ที่สูงขึ้น ไม่พบอาการและอาการแสดงจากระบบ อาจมีการขาดเรียนบ่อยๆ การตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่พบสิ่งผิดปกติ วินิจฉัยโดยการสังเกตอย่างใกล้ชิดและวัดอุณหภูมิอย่างถูกต้อง สำหรับในเด็กเล็กควรวัดอุณหภูมิทางทวารหนัก^{12,29}

ในปัจจุบันแม้มีความรู้เกี่ยวกับไข้ไม่ทราบสาเหตุมากขึ้น และมีเครื่องมือวินิจฉัยที่ทันสมัยยิ่งขึ้น แต่ยังไม่พบสาเหตุของไข้ (undiagnosis) ใกล้เกี่ยวกับการศึกษาในอดีต ทั้งนี้เนื่องจากโรคที่ไม่ได้รับการวินิจฉัย ได้แก่โรคติดเชื้อไวรัส ซึ่งการวินิจฉัยจำเป็นต้องส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเฉพาะ^{3,6} อีกกลุ่มหนึ่งเป็นโรคที่พบน้อยหรือวินิจฉัยยาก การศึกษาติดตามระยะยาวในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่ามีการพยากรณ์โรคดี ผู้ป่วยส่วนมากไข้ลงเองในเวลาต่อมาโดยไม่พบสาเหตุ มีส่วนน้อยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหรือเป็นไข้เป็นๆ หายๆ (periodic fever)^{34,35}

การซักประวัติ

ก่อนอื่นต้องประเมินว่าผู้ป่วยมีไข้ติดต่อกันนานเกิน 7 วันจริงหรือไม่ เป็นแบบเฉียบพลัน ค่อยเป็นค่อยไป หรือเรื้อรัง ลักษณะของไข้เป็นอย่างไร จากการศึกษาพบว่ารูปแบบของไข่มักไม่สัมพันธ์กับการวินิจฉัยโรค ยกเว้นบางกรณีที่มีลักษณะเฉพาะ เช่น high spiking fever พบได้ใน JRA, pyogenic infection หรือฝีหนองที่มี transient bacteremia ส่วน sustained fever พบได้ในไข้ไทฟอยด์ relapsing fever พบได้ในมาลาเรีย lymphoma การติดเชื้อ Borrelia, rat bite fever เป็นต้น^{12,29} การเช็ดตัวและการให้ยาลดไข้เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้รูปแบบของไข้เปลี่ยนแปลง การมีไข้เป็นๆ หายๆ นานเป็นปีมักพบในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม ความผิดปกติของสมองส่วนกลางที่ควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย ความผิดปกติทางกายวิภาคและผู้ที่มิภูมิต้านทานบกพร่อง เช่น cyclic neutropenia, IgG subclass deficiency เป็นต้น^{10,12,29}

การซักประวัติตามระบบโดยละเอียด เป็นแนวทางสำคัญในการวินิจฉัยโรค ควรถามอาการและอาการแสดงเฉพาะที่ (localized signs and symptoms) ที่บอกสาเหตุของไข้ เช่น การมีอาการปัสสาวะแสบขัดกระปริดกระปรอย ปวดบั้นเอว บ่งถึงการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ การมีอาการไอ น้ำมูกหรือเสมหะบ่งถึงการติดเชื้อในทางเดินหายใจ การมีอาการอาเจียน ถ่ายเหลวบ่งถึงการติดเชื้อในทางเดินอาหาร เป็นต้น ซึ่งอาการและอาการแสดงเหล่านี้อาจจะไม่ปรากฏในตอนแรก แต่อาจตรวจพบในการติดตามและประเมินผู้ป่วยในเวลาต่อมา รวมทั้งควรถามถึงอาการที่ไม่จำเพาะซึ่งอาจช่วยในการวินิจฉัยด้วย เช่น ปวดเมื่อย อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ผื่น ต่อมน้ำเหลืองโต เป็นต้น น้ำหนักที่ลดลงหรือคงที่ในเด็กอาจบ่งถึงการเจ็บป่วยเรื้อรัง

ประวัติการรักษาก็ได้แก่ ยาที่ได้รับ เช่น ยาต้านจุลชีพ อาจเป็นสาเหตุของไข้จากยาได้ ประวัติโรคประจำตัว การเจ็บป่วยในอดีตของผู้ป่วยและครอบครัว เช่น การสัมผัสเชื้อวัณโรค ประวัติได้รับเลือดอาจติดเชื้อ HIV ตับอักเสบ มาลาเรีย CMV และ EBV ได้ ประวัติภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิด โรคเลือด ตัดม้าม ผู้ที่มีประวัติได้รับการผ่าตัดม้ามในเวลาไม่นานอาจมีแหล่งสำหรับการติดเชื้อซ่อนเร้นอยู่

ประวัติการเดินทาง เช่น เดินทางไปชายแดนที่มีป่าเขาอาจติดเชื้อมาลาเรีย หรือ เดินทางไปชายแดนที่มีน้ำท่วมอาจเป็นโรค leptospirosis ได้ ประวัติโดนแมลงหรือยุงกัดรวมทั้งประวัติสัมผัสสัตว์ต่างๆ เช่น นก (psittacosis) แมว (toxoplasmosis) เป็นต้น

ประวัติการเลี้ยงดูเด็กที่อยู่ในสถานรับเลี้ยงมักเจ็บป่วยบ่อย ทำให้บิดามารดาเข้าใจผิดว่าเป็นไข้ต่อเนื่องกัน นอกจากนี้ยังมี

โอกาสติดเชื้อบางอย่างได้บ่อย เช่น CMV, EBV, salmonella, ตับอักเสบ เป็นต้น

การตรวจร่างกาย¹¹

ต้องตรวจร่างกายโดยละเอียดทุกระบบ พิจารณาลักษณะทั่วไปของเด็กว่าเป็นอย่างไร ป่วยเพียงเล็กน้อยหรือรุนแรง ต้องการความรีบด่วนในการดูแลรักษาเพียงใด ดูสัญญาณชีพ (vital signs) วัดอุณหภูมิ อัตราการหายใจ ผู้ป่วยที่หายใจหอบ บ่งถึงโรคทางระบบทางเดินหายใจ หรือหัวใจและหลอดเลือด ถ้ามีความดันเลือดสูงอาจมีเนื้องอกเช่น neuroblastoma, pheochromocytoma หรือมีความผิดปกติของไต ประเมินภาวะขาดน้ำ ผู้ป่วยที่ขาดน้ำมากๆ อาจมีไข้ขึ้นได้ ผู้ป่วยที่มีไข้แต่ไม่มีเหงื่อออก พบในภาวะขาดน้ำ เช่น มีการเสียน้ำ อาเจียน ถ่ายเหลว, DI, anhidrotic ectodermal dysplasia, familial dysautonomia หรือได้รับยา atropine เป็นต้น ควรประเมินภาวะโภชนาการ น้ำหนัก การเจริญเติบโตของเด็ก เปรียบเทียบกับก่อนเจ็บป่วย

ตรวจผิวหนัง ผื่น บาดแผล รอยฟกช้ำ จุดเลือดออก ตุ่มหนอง ก้อนต่างๆ อาจช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ เช่น petechiae ใน infective endocarditis พบ purpura เป็นแฉกๆ ใน meningococcemia อาจพบ splinter hemorrhage ใน infective endocarditis หรือพบ seborrheic dermatitis ใน Letterer Siwe syndrome ส่วนผื่นใน JRA มีลักษณะเฉพาะ คือ ผื่นจะขึ้นตอนมีไข้และหายไปอย่างรวดเร็วเมื่อไข้ลง (evanescent rash)

ตรวจตา อาจพบ iridocyclitis (JRA), Roth's spot (IE), phlyctenular conjunctivitis (วัณโรค), ตาแดง (Kawasaki disease, scrub typhus, leptospirosis, measles), papilledema (เนื้องอกของสมอง subdural hematoma, meningoencephalitis), uveitis (Kawasaki disease, JRA, SLE และ vasculitis), chorioretinitis (CMV, toxoplasmosis และ syphilis), proptosis (orbital tumor, orbital infection, thyrotoxicosis มะเร็งที่มีการแพร่กระจาย, neuroblastoma)

ควรตรวจหู กอ จมูกทุกครั้ง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีน้ำมูกเหลืองเขียวติดต่อกันเป็นเวลานานกว่าปกติ หรือสงสัยไซนัสอักเสบ อาจพบ posterior mucopurulent discharge หรือกดเจ็บบริเวณไซนัสที่อักเสบได้ ตรวจดูเชื้อแก้วหูเพื่อดูว่ามีหูชั้นกลางอักเสบหรือไม่ อาจพบรอยแผลในปากและเชื้อใน SLE

การพบตอม้ำเหลืองโตเฉพาะที่มักเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย วัณโรค และมะเร็งของตอม้ำเหลือง ส่วนน้ำเหลืองโตทั่วไปมักพบในการติดเชื้อไวรัสเช่น HIV, infectious mononucleosis, mononucleosis like syndrome CMV, toxoplasmosis, JRA และ leukemia

การตรวจปอด ในเด็กเล็กที่เป็นปอดอักเสบ อาจฟังไม่ได้ยินเสียง crepitation เนื่องจากมีการขุ่น การฟังเสียงหายใจได้เบาอาจมี pleural effusion ได้ในปอดอักเสบและ SLE การตรวจหัวใจได้ยินเสียง murmur อาจมีสาเหตุจาก infective endocarditis, rheumatic fever และ Kawasaki disease เสียง friction rubs และ pericarditis ซึ่งพบใน SLE และ JRA ส่วนใน myocarditis มักพบหัวใจเต้นผิดปกติหรืออาจมีอาการแสดงของกล้ามเนื้อหัวใจได้

การตรวจหน้าท้อง การคลำได้ตบม้ามโตอาจพบร่วมกับตอม้ำเหลืองโตได้ อาจคลำได้ก้อนในกรณีเป็นเนื้องอกหรือมะเร็ง ถ้าคลำได้ก้อนกดเจ็บบ่งถึงฝีอักเสบในช่องท้องหรืออวัยวะต่างๆ กดเจ็บบริเวณบั้นเอว (costovertebral angle) บ่งถึง pyelonephritis การมีไข้ร่วมกับตับโตพบในการติดเชื้อมาลาเรีย ไทฟอยด์ และ IM เป็นต้น

การตรวจบริเวณกล้ามเนื้อ กระดูก และข้อ ควรตรวจมีอาการปวดบวมแดงร้อนตามกล้ามเนื้อมัดต่างๆ กระดูกข้อหรือไม่ สังเกตลักษณะและท่าทางการเดิน การปวดกล้ามเนื้อพบใน dermatomyositis, tropical pyomyositis พบบ่อยในข้อนิ้ว การปวดข้อ ข้ออักเสบพบใน collagen vascular disease, septic arthritis, toxic synovitis หรือ rheumatoid arthritis การอ่อนแรงของกล้ามเนื้อโดยเฉพาะกล้ามเนื้อส่วนต้น (proximal muscle weakness) ใน dermatomyositis คลำ spine ว่ามีก้อนหรือกดเจ็บหรือไม่ (แสดงถึง intra-abdominal abscess, dyskitis) ตรวจ sacroiliac joint และการ flexion ของหลังโดยเฉพาะในเด็กวัยรุ่น ช่วยในการวินิจฉัย spinal arthritis ได้²⁵ การตรวจทางระบบประสาท การเปลี่ยนระดับการรู้สติ meningeal irritation signs และ neurological signs ต่างๆ

การตรวจทางทวารหนัก ควรทำด้วยความระมัดระวัง และนุ่มนวลอาจมีอาการเจ็บปวดหรือคลำได้ก้อนรอบๆ ทวาร เนื่องจากฝีในช่องท้องหรือถุงเชิงกราน ตอม้ำเหลืองในช่องกรานอักเสบ (iliac lymphadenitis) หรือมีก้อนเนื้องอก ตรวจอุจจาระหา occult blood (guaiac test) ช่วยในการวินิจฉัย inflammatory bowel disease

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ขึ้นอยู่กับข้อมูลที่ได้จากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และอายุของผู้ป่วย ควรตรวจเท่าที่จำเป็นและจำเพาะต่อโรคที่คิดถึงมากที่สุด ควรเลือกวิธีที่ทำได้ง่ายและราคาถูกก่อนวิธีที่ซับซ้อน invasive หรือราคาแพง ในกรณีที่โรครุนแรงหรือผู้ป่วยเจ็บป่วยมากควรส่งตรวจโดยรีบด่วน ในกรณีที่เด็กดูสบายดีหรืออาการไม่มากอาจรอได้ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนหนึ่งไข้ลงได้เอง ในบางกรณีอาจต้องส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยแยกโรคที่สงสัยออกไปด้วย¹¹ การตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับผู้ป่วยเด็กที่มาด้วยไข้ไม่ทราบสาเหตุได้แก่

1. CBC การพบจำนวนนิวโทรฟิล $> 10,000/\text{mm}^3$ หรือพบ band form $> 500/\text{mm}^3$ การพบ toxic granule หรือ vacuolization สัมพันธ์กับการติดเชื้อแบคทีเรีย^{12,17} ขณะที่การติดเชื้อไวรัสจะพบ lymphocytosis หรือ atypical lymphocyte การพบเม็ดเลือดขาวที่มีลักษณะรูปร่างแปลกๆ ได้แก่ immature WBC, blast cells หรือมี pancytopenia บ่งว่าสาเหตุน่าจะเกิดจากมะเร็ง ภาวะ eosinophilia พบได้ในโรคภูมิแพ้ การติดเชื้อปรสิต ภาวะช็อค พบได้ในการเจ็บป่วยเรื้อรัง การติดเชื้อมาลาเรีย JRA และ inflammatory bowel disease ภาวะ thrombocytosis พบได้ใน Kawasaki disease ส่วน thrombocytopenia พบในการติดเชื้อแบคทีเรียรุนแรง การติดเชื้อไวรัสโดยเฉพาะไข้เลือดออก นอกจากนี้ควรดู peripheral blood smear ด้วยทุกครั้งซึ่งจะช่วยให้การวินิจฉัย leukemia และมาลาเรียได้

2. Acute phase reactants ได้แก่ การตรวจ erythrocyte sedimentation rate (ESR) และ C-reactive protein (CRP) ค่า ESR > 30 มม./ชม. หรือ CRP > 10 มก./ลิตร จะพบในการติดเชื้อแบคทีเรีย การอักเสบของเนื้อเยื่อ collagen vascular disease และมะเร็ง ส่วนค่า ESR ที่สูงเกิน 100 มม./ชม. พบได้ใน Kawasaki disease วัณโรค และ collagen vascular disease¹⁷ CRP สามารถบอถึงภาวะการติดเชื้อและการอักเสบของเนื้อเยื่อได้ดีกว่า ESR และ acute phase reactants ตัวอื่นๆ เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตสั้นเพียง 4-7 ชั่วโมง CRP จะมีค่าสูงในกรณีที่มีการอักเสบและบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ และลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อการอักเสบหายไป จึงช่วยในการติดตามผลการรักษาได้ นอกจากนี้ CRP ยังไม่เปลี่ยนแปลงตามช่วงเวลาของวัน ไม่ขึ้นกับอายุ เพศ และความเข้มข้นของเลือด ต่างจาก ESR ซึ่งมีค่าสูงขึ้นในเพศหญิง และให้ผลบวกลงในภาวะช็อคและการตั้งครรภ์¹⁸

3. การเพาะเชื้อ จากเลือด ปัสสาวะ อุจจาระ น้ำไข

สันหลัง หรือน้ำคั่งหลังจากบริเวณที่มีการติดเชื้อ ในบางกรณีอาจต้องส่งเพาะเชื้อจากเลือดซ้ำหลายครั้ง เช่น ใน endocarditis, osteomyelitis หรือ deep seated abscess ซึ่งมีเชื้อในกระแสเลือดเป็นบางช่วง ในกรณีเชื้อที่สงสัยเป็นเชื้อที่ขึ้นยากหรือ anaerobe ซึ่งต้องการอาหารเลี้ยงเชื้อพิเศษ ควรแจ้งห้องปฏิบัติการล่วงหน้า

4. การส่งตรวจเพื่อหาตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ ส่งตรวจเอกซเรย์ปอดในกรณีสงสัยว่ามีรอยโรคในปอด อาจพบเงาหัวใจโตในเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) การตรวจปัสสาวะและเพาะเชื้อในกรณีสงสัยการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ การพบ sterile pyuria ช่วยทำให้เกิดถึง Kawasaki disease มากขึ้น ถ้าผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยง เช่น เคยได้รับเลือดหรือบิดามารดาเป็น HIV disease ควรตรวจ anti HIV ด้วย ถ้าสงสัยวัณโรคนอกจากย้อม AFB และเพาะเชื้อแล้วควรทำ tuberculin test ด้วย หน้าที่ของตับผิดปกติ จะพบในตับอักเสบ, CMV, leptospirosis เป็นต้น ค่า LDH ที่สูงมากๆ จะพบในการติดเชื้อ PCP และมะเร็งที่มีอาการทางกระดูกและกล้ามเนื้อ^{25,37,38}

5. การตรวจทาง serology และตรวจหาแอนติเจน ช่วยในการวินิจฉัย infectious mononucleosis, CMV, toxoplasmosis, leptospirosis, salmonellosis, และ rickettsial disease สำหรับ rickettsia ปัจจุบันนิยมใช้วิธี indirect immunoperoxidase test หรือ indirect immunofluorescent test ซึ่งมีความไวและความจำเพาะสูงมาก^{14,39} ควรตรวจ ANA ในเด็กอายุ 5 ปีขึ้นไปซึ่งมีไข้โดยไม่ทราบสาเหตุ เนื่องจากพบอุบัติการณ์ของ collagen vascular disease เพิ่มขึ้น

6. การตรวจไขกระดูก ในกรณีสงสัยมะเร็ง เช่น leukemia, มะเร็งแพร่กระจายมาที่ไขกระดูก, histiocytosis, hemophagocytosis, storage diseases ในบางกรณีควรส่งเพาะเชื้อจากไขกระดูกด้วย เพราะอาจช่วยในการวินิจฉัยวัณโรค และ *Penicillium marneffei* ได้

7. Imaging techniques และ radionuclide scan การตรวจ ultrasonography, CT scan, MRI, Technetium bone scan, Gallium หรือ Indium WBC scan เป็นต้น จะช่วยหาตำแหน่งของโรคได้ดี และเป็นวิธีที่ไม่ invasive แต่เนื่องจากการตรวจเหล่านี้ยังมีราคาค่อนข้างแพง จึงควรส่งตรวจตามความจำเป็นและเมื่อมีข้อบ่งชี้เท่านั้น^{6,40,41}

8. Echocardiography การตรวจหา vegetations ในโรค infective endocarditis, coronary aneurysm ใน Kawasaki disease การตรวจพบความผิดปกติของหัวใจในโรค rheumatic heart disease หรือ pericarditis ใน JRA เป็นต้น

9. การตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจ กรณีมีก้อน เช่น ตัดชิ้นเนื้อจากตับ ไต ต่อมท่อน้ำเหลือง เป็นต้น อาจใช้วิธีส่องกล้องเพื่อตรวจร่องรอยพยาธิสภาพแล้วจึงตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจเช่น bronchoscopy, laparoscopy, GI endoscopy เป็นต้น

สาเหตุที่ทำให้วินิจฉัยล่าช้า

สาเหตุของ FUO ส่วนใหญ่เป็นโรคที่พบได้บ่อย แต่มีอาการหรืออาการแสดงที่ไม่ชัดเจนหรือไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคนั้นๆ จึงทำให้วินิจฉัยโรคได้ยาก มีรายงานจากการศึกษาในต่างประเทศ ซึ่งรวบรวมผู้ป่วยเด็กที่มีไข้ไม่ทราบสาเหตุจำนวน 418 คน พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 5 รายที่เป็นโรคที่พบได้บ่อย ได้แก่ Behcet syndrome, ichthyosis, blue diaper syndrome, diencephalic seizure disorder และ chronic lead และ/หรือ arsenic intoxication^{4,5,8,19}

นอกจากนี้สาเหตุที่ทำให้วินิจฉัยโรคล่าช้าได้แก่ ชักประวัติตรวจร่างกายไม่ครบถ้วน การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการล่าช้าหรือไม่เหมาะสม การแปลผลไม่ถูกต้อง การได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนทำให้บดบังอาการ หรือทำให้เพาะเชื้อไม่ขึ้น^{3-5,8,12,42} ถ้าแพทย์ผู้ดูแลรักษามีความรู้และประสบการณ์จะช่วยให้นิวินิจฉัยโรคได้ถูกต้องและรวดเร็วมากขึ้น

การดูแลรักษา

ควรรับไว้รักษาในโรงพยาบาลในกรณีเด็กมีไข้มานาน หรือหาสาเหตุไม่พบหลังจากให้การรักษแบบผู้ป่วยนอก เจ็บป่วยรุนแรง หรือมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก เพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มขึ้นและยังสามารถซักประวัติ ตรวจร่างกายเพิ่มเติม สังเกตลักษณะของไข้ อาการและอาการแสดงในระหว่างที่อยู่ในโรงพยาบาลได้อีกด้วย เพราะบางกรณีบิดามารดาอาจจะเลหยหรือลืมประวัติที่สำคัญซึ่งช่วยในการวินิจฉัยโรค เช่น ประวัติโดนสัตว์กัด ประวัติเดินทาง เป็นต้น¹¹ ผู้ป่วย FUO มักมาพบแพทย์ด้วยอาการไข้เพียงอย่างเดียวหรือมีอาการและอาการแสดงที่ไม่จำเพาะ ส่วนอาการและอาการแสดงเฉพาะโรคจะปรากฏขึ้นเองในภายหลังตามระยะการดำเนินโรค³ หลักสำคัญในการดูแลรักษา คือ

1. ซักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียด การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นที่ควรทำทุกราย ได้แก่ CBC และดู peripheral blood smear ตรวจปัสสาวะ การถ่ายภาพรังสีทรวงอก เพาะเชื้อจากเลือด การตรวจหา ESR (หรือ CRP) และ tuberculin test การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ควรส่งตรวจเท่าที่จำเป็นและจำเพาะต่อโรคที่สงสัย โดยพิจารณา

จากอายุ ระบาดวิทยาของเชื้อก่อโรค และข้อมูลจากการซักประวัติและตรวจร่างกาย โดยเน้นโรคที่พบบ่อยและเลือกวิธีที่ noninvasive และสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายน้อยก่อน สาเหตุของ FUO ส่วนใหญ่วินิจฉัยได้จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน^{3,4,7} การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ราคาแพงหรือ invasive ควรทำเมื่อมีข้อบ่งชี้ชัดเจนเท่านั้น เช่น สงสัยโรคที่รุนแรงซึ่งถ้าวินิจฉัยและรักษาล่าช้าจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตได้

2. กรณีที่ในเบื้องต้นยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยโรคได้ แพทย์ควรประเมินอาการผู้ป่วยร่วมกับการตรวจร่างกายเป็นระยะๆ หมั่นสังเกตและสนใจอาการและอาการแสดงที่ปรากฏขึ้นระหว่างการรักษา และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเกี่ยวกับปัญหาที่พบเพิ่มเติมขึ้นๆ ควรอธิบายผลการตรวจวินิจฉัยและแนวทางการรักษาให้ ผู้ป่วย บิดา มารดา หรือผู้ปกครองของผู้ป่วยทราบโดยละเอียดเพื่อให้คลายความวิตกกังวล

3. สิ่งสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยไข้ไม่ทราบสาเหตุ คือ การค้นหาผู้ป่วยที่สาเหตุของไข้เกิดจากโรคที่รุนแรงหรือเป็นอันตรายต่อชีวิต ซึ่งถ้าได้รับการวินิจฉัยและรักษาล่าช้าจะมีภาวะแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตเพิ่มขึ้น สิ่งที่ต้องถึงโรคที่รุนแรงหรือจำเป็นต้องให้การรักษจำเพาะ ได้แก่ อาการทางข้อ ผิวหนัง อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด จำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่า 15,000 เซลล์/มม.³ จำนวนนิวโทรฟิลมากกว่า 10,000 เซลล์/มม.³ และ ESR มากกว่า 20 มม./ชม.^{3,7,8}

4. ผู้ป่วยที่สบายดีหรือมีอาการคงที่ควรรักษาตามอาการ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนมากไข้จะลดลงเองโดยไม่พบสาเหตุ

การรักษาแบ่งเป็น การรักษาตามอาการ ได้แก่ การลดไข้โดยการให้ยาลดไข้ เช็ดตัวด้วยน้ำอุ่น และให้สารน้ำให้เพียงพอเพื่อให้ร่างกายระบายความร้อนได้ดีขึ้น สำหรับการรักษจำเพาะขึ้นกับสาเหตุของโรคเป็นสำคัญ การให้ยาปฏิชีวนะรักษาไปก่อนโดยยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด นอกจากจะไม่เกิดประโยชน์แล้วยังทำให้การวินิจฉัยล่าช้า เนื่องจากไปบดบังอาการ เปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคและทำให้เพาะเชื้อไม่ขึ้น เช่น ใน endocarditis osteomyelitis หรือ meningitis จึงไม่แนะนำให้ยาปฏิชีวนะโดยยังไม่ทราบสาเหตุของโรค ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันบกพร่อง การให้ยาด้านวัณโรครักษาในเด็กที่สงสัยวัณโรคชนิดแพร่กระจาย และการให้ NSAIDs ในกรณีสงสัย JRA^{17,20} การทำ exploratory laparotomy โดยไม่มีข้อบ่งชี้ชัดเจนเป็นอันไม่ควรกระทำเนื่องจากในปัจจุบันมีการตรวจทางรังสีวิทยาที่ทันสมัยและมีประสิทธิภาพสูง^{11,12}

การพยากรณ์โรค

ขึ้นกับสาเหตุของโรค การวินิจฉัยและรักษา FUO ในเด็กมีการพยากรณ์โรคดีกว่าผู้ใหญ่ เนื่องจากสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากโรคติดเชื้อ และพบมะเร็งน้อยกว่าผู้ใหญ่ ไขจะหายไปได้เองโดยไม่ได้รับการวินิจฉัยในผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10-25 แต่ผู้ป่วยส่วนหนึ่งยังคงมีไข้ต่อเนื่องและไม่ทราบสาเหตุแม้จะทำการตรวจค้นโดยละเอียดแล้ว ในภาพรวมแล้วพบว่ามียัตราตายประมาณร้อยละ 2.5-17^{2,5,8}

สรุป

ปัจจุบันมีแนวโน้มที่จะวินิจฉัยไข้ไม่ทราบสาเหตุเร็วขึ้นคือใช้นานเกิน 7 วันโดยไม่ทราบการวินิจฉัยจากการซักประวัติ ตรวจร่างกายและตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น เนื่องจากมีความรู้และเครื่องมือที่ทันสมัยมากขึ้น สาเหตุของไข้ไม่ทราบสาเหตุในเด็กเกิดจากการติดเชื้อ โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และมะเร็งตามลำดับ สาเหตุส่วนใหญ่เป็นโรคที่พบบ่อยแต่แสดงอาการไม่ตรงรูปแบบหรือไม่ครบถ้วนตามเกณฑ์การวินิจฉัยมากกว่าโรคที่พบน้อย สิ่งสำคัญในการวินิจฉัยคือ การซักประวัติ ตรวจร่างกายโดยละเอียด การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะต่อโรคที่สงสัย ร่วมกับประเมินผู้ป่วยเป็นระยะ เพื่อหาสาเหตุของโรคและให้การรักษาจำเพาะตามสาเหตุ สิ่งสำคัญคือ การค้นหาผู้ป่วยที่สาเหตุของไข้เกิดจากโรคที่รุนแรงหรือเป็นอันตรายต่อชีวิต ซึ่งถ้าได้รับการวินิจฉัยและรักษาล่าช้าจะมีภาวะแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตเพิ่มขึ้น สิ่งที่ต้องถึงโรคที่รุนแรงหรือจำเป็นต้องให้การรักษาจำเพาะ ได้แก่ อาการทางข้อ ผิวหนัง อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด จำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่า 15,000 เซลล์/มม.³ นิวโทรฟิลมากกว่า 10,000 เซลล์/มม.³ และ ESR มากกว่า 20 มม./ชม. ผู้ป่วยที่สบายดีหรือมีอาการคงที่ควรรักษาตามอาการ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนมากไขลงเองโดยไม่พบสาเหตุ แม้จะมีไขนาน แต่การพยากรณ์โรคดี การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ invasive และราคาแพง ควรทำเมื่อมีข้อบ่งชี้เท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Listernick RL. A child with a fever of unknown origin: firm rounds at the Children Memorial Hospital, Chicago. *Pediatr Annals* 2002; 31: 342-7.
2. Pasic S, Minic A, Djuric P, Micic D, Kuzmanovic

- M, Sarjanovic L, Markovic M. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. *Acta Paediatr* 2006; 95: 463-6.
3. ทวีวงศ์ ดันตราชีวิต. ไข้ไม่ทราบสาเหตุในเด็ก. *วารสารกุมารเวชศาสตร์* 2547; 43: 108-15.
4. McClung HJ. Prolonged fever of unknown origin in children. *Am J Dis Child* 1972; 124: 544-50.
5. Lohr JA, Hendley JO. Prolonged fever of unknown origin: a record of experience with 54 childhood patients. *Clin Pediatr* 1977; 16: 768-73.
6. Steele RW, Jones SM, Lowe BA. Usefulness of scanning procedures for diagnosis of fever of unknown origin in children. *J Pediatr* 1991; 119: 526-30.
7. Chantada G, Casak S, Plata JD. Children with fever of unknown origin in Argentina: an analysis of 113 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 260-3.
8. Pizzo PA, Lovejoy FH, Smith DH. Prolonged fever in children: review of 100 cases. *Pediatrics* 1975; 55: 468-73.
9. Mouaket AE, El-Ghanim MM, Abd-El-Al YK, Al-Quod N. Prolonged unexplained pyrexia: a review of 221 paediatric cases from Kuwait. *Infection* 1990; 18: 226-9.
10. Cogulu O, Koturoglu G, Kurugol Z, Ozkinay F, Vardar F, Ozkinay C. Evaluation of 80 children with prolonged fever. *Pediatr Int* 2003; 45: 564-9.
11. ทวีวงศ์ ดันตราชีวิต. ไข้ไม่ทราบสาเหตุในเด็ก. *วารสารกุมารเวชศาสตร์* 2544; 40: 315-25.
12. Lorin MI, Feigin RD. Fever without source and fever of unknown origin. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editors. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004. p.825-36.
13. Gartner JC. Fever of unknown origin. *Adv Pediatr Infect Dis* 1992; 7: 1-24.
14. วีรชัย วัฒนวิริเดช. Febrile illness: a practical approach to febrile infant and childhood II. ใน: ทวี โชติพิทย-สุนนท์, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. *Update in pediatric infectious diseases*. กรุงเทพมหานคร: ชัยเจริญ; 2542.

หน้า 36-44.

15. Akpede GO, Akenzua GI. Aetiology and management of children with acute fever of unknown origin. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 169-93.
16. McCarthy PL. Fever without apparent source on clinical examination. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 112-20.
17. Powel KR. Fever without a focus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004. p.841-6.
18. Leelarasamee A, Chupaprawan C, Chenchittikul M, Udompanthurat S. Etiologies of acute undifferentiated febrile illness in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 464-72.
19. Brewis EG. Undiagnosed fever. *BMJ* 1965; 1: 107-10.
20. Berman S. Prolonged fever without a source. In: Berman S, editor. *Pediatric decision making*. 3rd ed. Saint Louis: Mosby Year Book; 1996. p.248-9.
21. สมศักดิ์ โล่ห์เลขา. ไข. ใน: วันดี วราวิทย์, ประพุทธศิริพันธุ์, สุรางค์ เจียมจรรยา, บรรณาธิการ. *ตำรากุมารเวชศาสตร์* 3. กรุงเทพมหานคร: โฮลิสติก พับลิชชิ่ง; 2541. หน้า 319-26.
22. จอห์นสัน คิลโกทาล. ไข้เฉียบพลันไม่ทราบสาเหตุ. ใน: นลินี อัสวโกติ, บรรณาธิการ. *การรักษาด้วยวิธีการในปัจจุบันสำหรับโรคติดเชื้อที่พบบ่อย*. กรุงเทพมหานคร: ที.พี.พรินท์ จำกัด; 2537. หน้า 125-59.
23. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 480-96.
24. Pancharoen C, Kulwichit W, Tantawichian T, Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue infection: a global concern. *J Med Assoc Thai* 2002; 85(suppl1): 25-33.
25. Miller ML, Szer I, Yogev R. Fever of unknown origin. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 999-1015.
26. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1655-66.
27. Rosenfield EA, Corydon KE, Shulman ST. Kawasaki disease in infant less than one year of age. *J Pediatr* 1995; 126: 524-9.
28. Chang FY, Hwang B, Chen SJ, Lee PC, Meng CC, Lu JH. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 241-4.
29. Mackowiak PA, Durack DT. Fever of unknown origin. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principle and practice of infectious disease*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.622-33.
30. Mackowiak PA, LeMaistre CF. Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. *Intern Med* 1987; 106: 728-33.
31. Thomas KT, Edwards KM. Periodic fever syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 68-9.
32. Scagni P, Peisino MG, Bianchi M, Morello M, Sardi N, Linari A, et al. Kikuchi-Fujimoto disease is a rare cause of lymphadenopathy and fever of unknown origin in children: report of two cases and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 337-40.
33. Yu HL, Lee SS, Tsai HC, Huang CK, Chen YS, Lin HH, et al. Clinical manifestations of Kikuchi's disease in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 35-40.
34. Miller LC, Sisson BA, Tucker LB, Schaller JG. Prolonged fevers of unknown origin in children: patterns of presentation and outcome. *J Pediatr* 1996; 12: 419-23.
35. Talano JAM, Katz BZ. Long term follow-up of children with fever of unknown origin. *Clin Pediatr* 2000; 39: 715-7.
36. Jaye DL, Waites KB. Clinical Applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-47.
37. Wallendal M, Stork L, Hollister JR. The discriminating value of serum LDH values in children with malignant neoplasms presenting as joint pain.

- Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 70-3.
38. Goncalves M, Terreri MT, Barbosa CA, Len CA, Lee L, Hilario MO. Diagnosis of malignancies in children with musculoskeletal complaints. Sao Paulo Med J 2005; 123: 21-3.
39. American Academy of Pediatrics. Rickettsial diseases. In: Pickering LK, editor. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Illinois: Elk Grove Village; 2003. p.529-31.
40. Knockaert DC, Mortelmans LA, de Loo MC, et al. Clinical value of gallium-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin. Clin Infect Dis 1994; 18: 601-5.
41. Syrjala MT, Valtonen V, Liewendahl K. Diagnostic significance of indium-111 granulocyte scintigraphy in febrile patients. J Nucl Med 1987; 28: 155-60.
42. Akpede GO, Akenzua GI. Management of children with prolonged fever of unknown origin and difficulties in the management of unknown origin in children in developing countries. Pediatr Drugs 2001; 3: 247-62.