

รายงานผู้ป่วยโรคเด็กดักแต่ 1 ราย

Lamellar ichthyosis : A case report 12 years follow-up

Sarunya Songkhunnadham

สรุณญา สงคุณธรรม พ.บ.*

ABSTRACT

Lamellar ichthyosis is an autosomal recessive disorder characterized by onset of ichthyosis at birth, involving the entire body surface. The newborn was born encased in a translucent colloidian membrane, which is taut and impair respiration and sucking. During second weeks of life, the membrane broke up and peeled off leaving fissures, with impairment of the barrier to infection and water loss lead to difficulties in thermal regulation, an increased risk of infection. The colloidian baby survived because of fully supportive care in neonatal intensive care unit.

Now he is over twelve years old with generalized scale that is accentuated in flexural areas as well as on the forehead and lower extremities. Eclabium subsides but ectropion remains and scarring alopecia at the periphery of the scalp, small and deformed ear are observed as a sequelae of excessively taut skin, and heat intolerance occurs due to obstruction of sweat duct by plates of scale. The treatment with a low dose oral retinoid (Acitretin) results in an improvement which is manifested by the decrease in the scale and thickness of lesions and heat intolerance. Side effect were not observed.

บทคัดย่อ

รายงานการติดตามผู้ป่วยเด็กชายเป็นบุตรคนที่สองของครอบครัวที่มีประวัติการแต่งงานในเครือญาติ แรกเกิดมีลักษณะเป็น colloidian baby ซึ่งลักษณะผิวหนังที่ผิดปกติทำให้เสี่ยงต่อปัญหาการควบคุมอุณหภูมิร่างกาย การสูญเสียน้ำ และการติดเชื้อ การหายใจและการดูดนม ช่วงแรกเกิดได้รับการรักษาประคับประคองที่ตึกผู้ป่วยหนักทารกแรกเกิด ต่อมาถูกหุ้มตัวลอกออก ผิวหนังมีสะเก็ดขนาดใหญ่หนา สีเหลืองน้ำตาล บริเวณใบหน้าซีกบนพบสะเก็ดมากกว่า อาการปากปลิ้นหายไป อาการตาปลิ้นยังคงอยู่ ใบหูมีรูปร่างผิดปกติ มีสะเก็ดบนหนังศีรษะ จอตาปกติ ผิวหนังไม่มีเหงื่อออก ทนความร้อนไม่ได้ ลักษณะเข้าได้กับ LI ซึ่งเป็นโรคที่พบน้อยมาก (1:300,000) ได้ติดตามการรักษามาเป็นเวลากว่า 12 ปี ช่วงแรกได้เฉพาะผลที่กระตุ้นเพิ่มความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง และมารดาช่วยระบายความร้อนให้ผู้ป่วย ด้วยการทำถ้ำน้ำสำหรับแช่ตัวระบายความร้อนหลังออกกำลังกาย ช่วง 4 ปีหลังได้รับการรักษาด้วย Acitretin พบว่าตอบสนองต่อยาได้ดี สะเก็ดหนาตามตัวลดลงมาก ทนความร้อนได้ดีขึ้น

* นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ (ด้านเวชกรรม สาขากุมารเวชกรรม) กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลศรีสะเกษ

บทนำ

Ichthyosis เป็นโรคผิวหนังที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (Genodermatoses) โดยพบความผิดปกติในการสร้างเคอราติน (keratin) ผู้ป่วยมีลักษณะผิวที่แห้งและเป็นสะเก็ด คำว่า ichthy มาจากภาษากรีกว่า ichthys แปลว่า ปลา เนื่องจากผิวหนังทั่วๆ ไปมีสะเก็ดคล้ายปลา ถึงแม้จะไม่เหมือนมาก แต่เป็นคำที่ใช้ต่อๆ กันมา

Ichthyosis เป็นโรคผิวหนังที่มีความผิดปกติของผิวหนังในชั้นหนังกำพร้า (epidermis) ปกติเซลล์ในชั้นหนังกำพร้า (keratinocyte) แบ่งเป็น 5 ชั้น⁽¹⁾ เรียงลำดับจากบนลงล่างคือ corneum, lucidum, granular, spinous และ basal ชั้น basal มี germinative cell ที่แบ่งตัวทุก 19 วัน หลังจากที่ถูกแบ่งตัวเซลล์ในชั้น basal จะยับยั้งตัวขึ้นบนเปลี่ยนไปเป็นเซลล์ในชั้น spinous และ granular การเปลี่ยนแปลงนี้ใช้เวลา 2 สัปดาห์ เซลล์ในชั้น granular จะเปลี่ยนเป็นเซลล์ในชั้น corneum และหลุดออกไปภายใน 2 สัปดาห์ การยับยั้งตัวจากชั้นล่างขึ้นชั้นบนและหลุดลอกออกนั้นจะทำให้ส่วนประกอบบางอย่างในเซลล์หายไปโดยชั้น corneum จะไม่มีนิวเคลียส เซลล์มีการสร้างเคอราตินมากขึ้นซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญของชั้น corneum ถ้าการสร้างเคอราตินผิดปกติไปทำให้การหลุดลอกของเซลล์ผิวหนังผิดปกติไปด้วย (desquamation)

Van scott, Frost และ Weinstein แบ่งความผิดปกติที่เกิดขึ้นในชั้น corneum ของผู้ป่วย ichthyosis เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ^(2,3)

1. Ichthyosis ที่เกิดจากการเกาะติดกันแน่น (retention) ของเซลล์ในชั้น corneum

เนื่องจากเซลล์ไม่สามารถหลุดลอกออกได้ตามปกติเช่น ichthyosis vulgaris, recessive X-linked ichthyosis (RXLI) และ lamellar ichthyosis (LI)

2. Ichthyosis ที่เกิดจากเซลล์ในชั้น basal มีการแบ่งตัวมากผิดปกติ (hyperproliferation) เช่น non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma (NBCIE), Refsum's disease ซึ่งปกติแล้วการเปลี่ยนแปลงจากเซลล์ในชั้น basal ไปเป็น corneum ใช้เวลา 14 วัน แต่ในกลุ่มนี้ใช้เวลาเพียง 4-5 วันเท่านั้น ในช่วงเวลาต่อมา Williams และ Elias ใช้อาการทางคลินิก พันธุกรรมที่ผิดปกติ² และผลทางชีวเคมีช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค

LI เป็น ichthyosis ที่รุนแรงถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive (AR) จึงมักพบประวัติการแต่งงานในเครือญาติความชุกของโรคประมาณ 1:300,000

โรคกลุ่ม Ichthyosis มีเขียนในตำราทางโรคผิวหนังโดย Willan เมื่อปีพ.ศ. 2351 ส่วน LI มีรายงานครั้งแรกโดย Seligman เมื่อปี พ.ศ. 2438 สำหรับในประเทศไทย ชลบุรี สีดกะลินและคณะ รายงานผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 6 ปี เมื่อปี พ.ศ. 2518⁴ หลังจากนั้นปี พ.ศ. 2541 ศิริศุภลักษณ์ สิงคาลวณิช รายงาน Harlequin ichthyosis (HI) ในนาม “เด็กดักแด่” ทำให้โรคนี้เป็นที่รู้จักกว้างขวางขึ้น เพราะเป็นผู้ป่วย HI ที่มีอาการรุนแรงมากและรอดชีวิตเป็นรายแรกของประเทศไทย

ในรายงานนี้เป็นผู้ป่วย LI คลอดที่โรงพยาบาลศรีสะเกษและติดตามการรักษามากว่า 12 ปี

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายไทยเกิดวันที่ 24 กันยายน พ.ศ. 2539 อายุครรภ์ 36 สัปดาห์ คลอดก่อนกำหนดโดยวิธีผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องเพราะมารดาน้ำเดิน มีลักษณะผิวหนังผิดปกติ เป็นเชื้อหุ้มหนาห่อตัวคล้ายมีกาวน้ำขุ่นมีปากปลิ้น ตาปลิ้น มีการบวมตึงของมือเท้า ผิวหนังแดงทั่วๆ ไป (colloidian baby) ผิวหนังบางแห่งแห้งแตกเป็นร่อง น้ำหนักแรกเกิด 2,400 กรัม ความยาว 48 เซนติเมตร รอบศีรษะ 32 เซนติเมตร ผู้ป่วยรักษาตัวที่ตึกผู้ป่วยหนักเด็กนาน 15 วัน โดยได้รับการรักษาแบบประคับประคอง ให้อยู่ในตู้อบเพื่อช่วยควบคุมอุณหภูมิกาย ให้อาหารน้ำและให้พลังงานให้เพียงพอโดยผ่านทางสายให้อาหาร ให้ยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาภาวะติดเชื้อ ปฏิเสธการฉีดยา แพทย์เรื่องตาปลิ้น ได้รับน้ำตาเทียม ยาปฏิชีวนะหยอดตา ตรวจและรักษาภาวะสมดุลของเกลือแร่ น้ำตาลในร่างกาย หลังจากนั้นเมื่ออายุ 14 วัน ถุงห่อหุ้มตัวได้หลุดลอกออกเป็นผิวแดงๆ ต่อมา มีสะเก็ดทั่วตัว อาการปากปลิ้นหายไป ส่วนอาการตาปลิ้นยังคงอยู่ ผิวหนังร่างกายมีสะเก็ดขนาดใหญ่หนา สีเหลืองน้ำตาล ตรงกลางสะเก็ดติดแน่นกับผิวหนัง สะเก็ดนี้พบได้มากที่บริเวณใบหน้า ลำตัว แขนขา รวมทั้งบริเวณข้อพับ ที่ใบหน้า พบที่ใบหน้าซีกบนมากคือที่หน้าผาก แก้ม ที่หนังศีรษะมีสะเก็ด ทำให้ผมหยาบและมีผมร่วง ใบหูมีลักษณะผิดปกติ ฝ่ามือฝ่าเท้าหนาขึ้น (ภาพที่ 1) เป็นลักษณะที่เข้าได้กับ LI ซึ่งการวินิจฉัยแยกโรคดูในตารางที่ 1 ประกอบ ผู้ป่วยไม่มีเหงื่อออกเนื่องจากท่อเปิดของต่อมเหงื่อถูกอุดตันด้วยสะเก็ดหนังที่หนาขึ้น ทำให้มีอาการตัวร้อนเนื่องจากการระบายความร้อนเป็นไปไม่ได้ไม่ตี ซึ่ง

ในผู้ป่วยรายนี้ แม่ได้สังเกตถึงปัญหานี้ และได้ประยุกตแก้ไขด้วยการเตรียมถึงน้ำให้เด็กลงแช่เวลาต้องไปกินข้าว ตากแดดจัด มารดาจะใช้น้ำราดเสื้อให้เปียก บริเวณที่เด็กวิ่งเล่นจะมีถังน้ำไว้ให้ลงแช่ได้ เพื่อช่วยระบายความร้อนหลังออกกำลังกาย ปัญหาที่พบหลังการแช่น้ำบ่อยๆ ก็คือจะมีเชื้อราขึ้นที่ซอกนิ้วเท้า ซึ่งก็มีรายงานว่า การติดเชื้อรา *Trichophyton rubrum* พบได้บ่อยขึ้นในคนไข้กลุ่มนี้อยู่แล้ว จากการตรวจตาไม่พบภาวะกระจกตาขุ่น การตรวจด้วย slit lamp ปกติ ซึ่งความผิดปกติทางตาพบได้บ่อยใน RXLI ช่วง 8 ปีแรกรักษาตามอาการโดยให้สารให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนังคือน้ำมันมะกอกและ Eucerin pH5 ต่อมาเมื่อเดือนธันวาคม 2547 ผู้ป่วยได้เข้าเป็นคนไข้ในพระบรมราชานุเคราะห์ จึงได้รับการส่งตัวไปรักษาต่อที่สถาบันโรคผิวหนัง กรุงเทพฯ จึงได้เริ่มให้การรักษาด้วย Acitretin (Neotigason) ขนาด 10 mg 1 เม็ดวันละ 1 ครั้ง ผลการรักษาพบว่าสะเก็ดหนาตามตัวลดลงมาก ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีพอสมควรและได้เฝ้าระวังติดตามการทำงานของตับ ภาวะไขมันในเส้นเลือด ตรวจจลตราชาวนด์พบมีภาวะไขมันสะสมในเนื้อตับเล็กน้อย (mild fatty liver) จากการติดตามการเจริญเติบโต พบว่าช่วงสิบปีแรกน้ำหนักตกเกณฑ์ขาดสารอาหารระดับหนึ่ง ต่อมาเมื่ออายุ 11-12 ปี พบว่าน้ำหนักเพิ่มขึ้นเกินเกณฑ์มาตรฐานได้ทำการตรวจระดับเชาวน์ปัญญาด้วย WISC (Weschler intelligence scale for children) พบว่า Verbal IQ = 74, Performance IQ = 70, Full scale = 70 ผลคือคาบเรียนรู้ช้า ตรวจการได้ยินปกติ ตรวจตาพบว่าตาปลิ้น กระจกตาแห้ง สายตาสปกติ

ประวัติครอบครัว

เป็นบุตรคนที่สองในจำนวน 2 คน มีพี่สาว 1 คน แข็งแรงดี มีประวัติการแต่งงานในเครือญาติ (Consanguinity) คือ บิดาของมารดาผู้ป่วยเป็นพี่ชายของมารดาของบิดาผู้ป่วย (เป็นลูกพี่ลูกน้องกัน) และยังมีการแต่งงานในเครือญาติอีก 1 คู่ในครอบครัวนี้ แต่บุตรของคู่นั้นปกติ (แสดงในแผนภูมิที่ 1 ประกอบ)

วิจารณ์

LI เป็นโรคที่มีความรุนแรง ผู้ป่วยกลุ่มนี้ แม้ว่าอายุมากขึ้น อาการทางผิวหนังก็ไม่ดีขึ้นหรือเป็นมากขึ้น มีการศึกษามากมายถึงสาเหตุของโรคพบว่า ความผิดปกติในระดับยีน transglutaminase 1 (TGM1 gene)^(4,5,6,7) บนโครโมโซมคู่ที่ 14q11 ที่ควบคุมเอนไซม์ TGM ซึ่งมีความสำคัญต่อระบบการรักษาความชุ่มชื้นระหว่างเซลล์ของ keratinocyte ซึ่งเรียกว่า cornified cell envelop system⁽⁸⁾ ซึ่งเกี่ยวกับโปรตีนคือ involucrin, loricrin⁽⁹⁾ ส่วนในกลุ่มโรค HI ซึ่งมีความรุนแรงมากที่สุดพบว่า มีความผิดปกติของการทำงานของโปรตีน Adenosine Triphosphate-Binding Cassette A12 (ABCA12) ซึ่งการค้นพบนี้นำไปสู่การวินิจฉัยก่อนคลอด⁽¹⁰⁾ และการรักษาด้วย gene therapy^(4,5) ในอนาคต การรักษาในช่วงแรกเกิดที่มีภาวะ colloidian baby เนื่องจากทารกจะมีผิวหนังผิดปกติทำให้เสี่ยงต่อปัญหาการควบคุมอุณหภูมิร่างกาย การสูญเสียน้ำ และการติดเชื้อและอาจมีภาวะ hypernatremic dehydration^(3,11) จึงต้องติดตามดูแลใกล้ชิด ควรอยู่ใน humidified incubator ให้ยาปฏิชีวนะ ให้อาหาร น้ำ และพลังงานให้ พอเพียง เพราะทารกจะมีปัญหาด้านการดูดกลืนนมและน้ำเนื่องจากหน้าอกถูกรัดด้วย

แผ่นหนังที่หนาขึ้น จึงต้องให้อาหารทาง nasogastric tube (NG tube) และมักเป็นทารกคลอดก่อนกำหนด นอกจากนี้ต้องระวังการใช้ยาทา keratolytic เนื่องจากผิวหนังเด็กดูดซึมยาได้มาก อาจเกิดผลข้างเคียงจากยาได้สูง เช่นยาในกลุ่ม salicylic acid⁽¹²⁾

มีการศึกษาถึงการใช้ผลิตภัณฑ์เพิ่มความชุ่มชื้นแก่ผิวหนังว่ากลุ่มที่ประกอบด้วย 5% lactic acid ผสมรวมกับ 20% propyleneglycol จะมีประสิทธิภาพดี⁽¹³⁾ ซึ่งจะช่วยให้ลดการระเหยของน้ำจากชั้นผิวหนัง⁽⁹⁾ มีการศึกษาการใช้ N-acetylcysteine, 0.05% Tazarotene ซึ่งช่วยให้อาการดีขึ้นได้ เรื่องการรักษาโดยใช้กรดของวิตามิน เอ (retinoids) มีการศึกษาการใช้ Etretinate และ Acitretin โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่ม HI และ LI โดยมีการศึกษาถึงขนาดที่เหมาะสมในการใช้รักษา พบว่าส่วนใหญ่ต้องการขนาดยาต่ำคือ ≤ 25 mg ต่อวัน

Etretinate เมื่อมี hydrolysis ในตับจะได้ Acitretin ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ Etretinate ละลายได้ดีในไขมันและละลายได้เป็น 50 เท่าของ Acitretin ยาจะไปสะสมในไขมันทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยายาวถึง 120 วัน และตรวจพบในร่างกายนาน 6-12 เดือนหลังหยุดยา แต่ Acitretin สามารถกำจัดได้ภายใน 2 วัน พบว่า Acitretin อาจแปรรูปกลับเป็น Etretinate ในร่างกายได้โดยเฉพาะถ้าได้รับแอลกอฮอล์ จึงแนะนำให้ผู้ป่วยงดแอลกอฮอล์ในระหว่างรับประทานยาและหลังหยุดยานาน 2 เดือน ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่ได้รับยาต้องคุมกำเนิด⁽¹⁴⁾ ในระหว่างที่รับประทานยาและต้องคุมกำเนิดต่อเนื่องไปอีกนาน 2 ปี หลังหยุดยาเพราะยานี้สะสมอยู่ที่ไขมันในร่างกาย สามารถทำให้เด็กในครรภ์พิการได้ ซึ่งความผิดปกติที่รายงานจากการที่มารดาได้รับ Etretinate เช่น

meningocele, multiple synostosis, facial dysmorphism, syndactylies, malformation of hip, ankle การบริจาดโลหิตต้องหยุดยา ก่อน 1 ปี ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยโรคตับ โรคไตที่รุนแรงและผู้ที่ มีไขมันในเลือดสูง ห้ามใช้ในหญิงมีครรภ์

ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้พบมีอาการข้างเคียง คือมีผิวและเยื่อบุแห้งซึ่งผลจาก retinoids ทำให้ การสร้าง sebum ลดลง ชั้น cornified บางลง ผิวจึงแห้งแตก โดยเฉพาะริมฝีปาก เยื่อบุตาแห้ง จากการลดปริมาณไขมันซึ่งสร้างจากต่อม meibomian บริเวณเยื่อบุตา⁽¹⁴⁾ จึงได้ใช้น้ำตาเทียม เพื่อช่วยหล่อลื่นดวงตา ส่วนอาการมองเห็น ลดลงในเวลากลางคืน (night blindness) ไม่พบ ในผู้ป่วยรายนี้ ส่วนผลข้างเคียงต่อไต สมอ ณ์ ตับอ่อน ัธยรอยต์ ลำไส้ กระดูก ไขมันในเลือด และระบบโลหิตไม่พบในผู้ป่วยรายนี้ ส่วนผลการ ตรวจทางห้องปฏิบัติการค่า alkaline phosphatase ในผู้ป่วยรายนี้อยู่ในช่วง 220-261 U/L ถ้าเทียบกับค่าปกติในผู้ใหญ่จะสูง แต่ค่าปกติในเด็กจะสูง กว่าผู้ใหญ่ คือในเด็กอายุ 1-9 ปี ค่าปกติ 145-420 U/L อายุ 10-11 ปี ค่าปกติ 130-560 U/L เนื่องจาก มีการเจริญเติบโตของกระดูกมากเมื่อเข้าสู่วัยรุ่น

ส่วนการให้การวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis) สามารถทำได้โดย

1. Fetoscope ทำให้เห็นทารกในครรภ์ ได้โดยตรงและทำ fetal skin biopsy ซึ่งหัตถการ

นี้มีความเสี่ยงมาก chorionic villus sampling หรือ amniocentesis

2. การตรวจ genotype เช่นการตรวจ วิเคราะห์หา mutation ของ keratinocyte TGM gene^(10,15) เพื่อวินิจฉัย LI

3. 3-dimension ultrasound ซึ่งมีการ ศึกษามากในการวินิจฉัย HI⁽¹⁶⁾

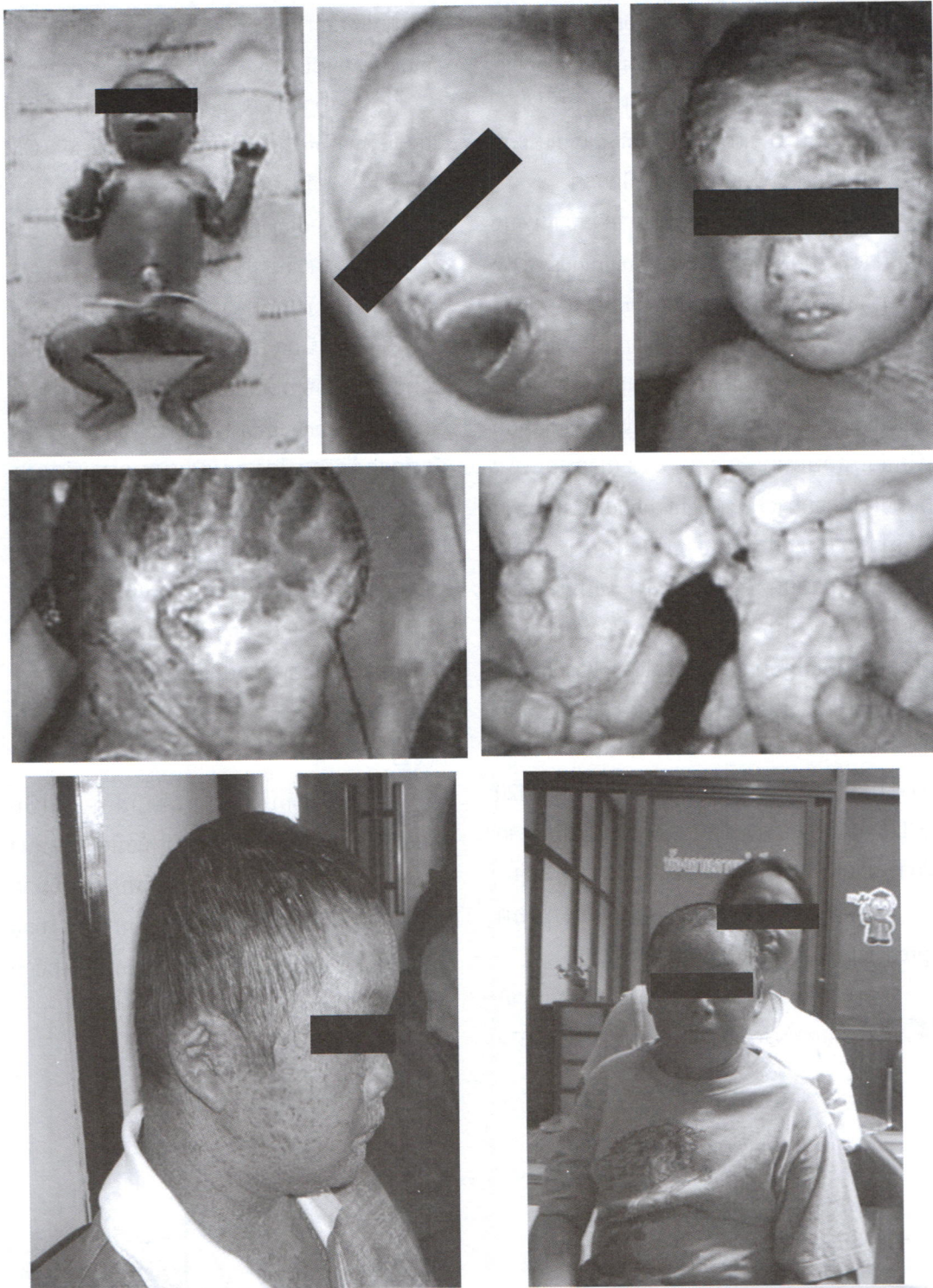
การให้การรักษาด้วย gene transfer⁽¹⁷⁾

ขณะนี้การรักษาในระดับชั้นยังอยู่ใน ขั้นตอนการศึกษาทดลองเป็นส่วนใหญ่ โดยการทำให้ cutaneous gene transfer นอกร่างกาย เริ่มต้น ด้วยการตัดชิ้นเนื้อของผู้ป่วยออกมาเพื่อแยก keratinocyte ไปเพาะเลี้ยง นำ therapeutic gene ใส่ลงไปใน keratinocyte แล้วเพาะเลี้ยงให้เพิ่ม จำนวน แล้วทำการปลูกถ่าย (grafting) กลับเข้าสู่ผิวหนังผู้ป่วย ซึ่งในการทดลองพบว่าได้ผลดีในการรักษาเซลล์ของผู้ป่วยที่เป็น LI

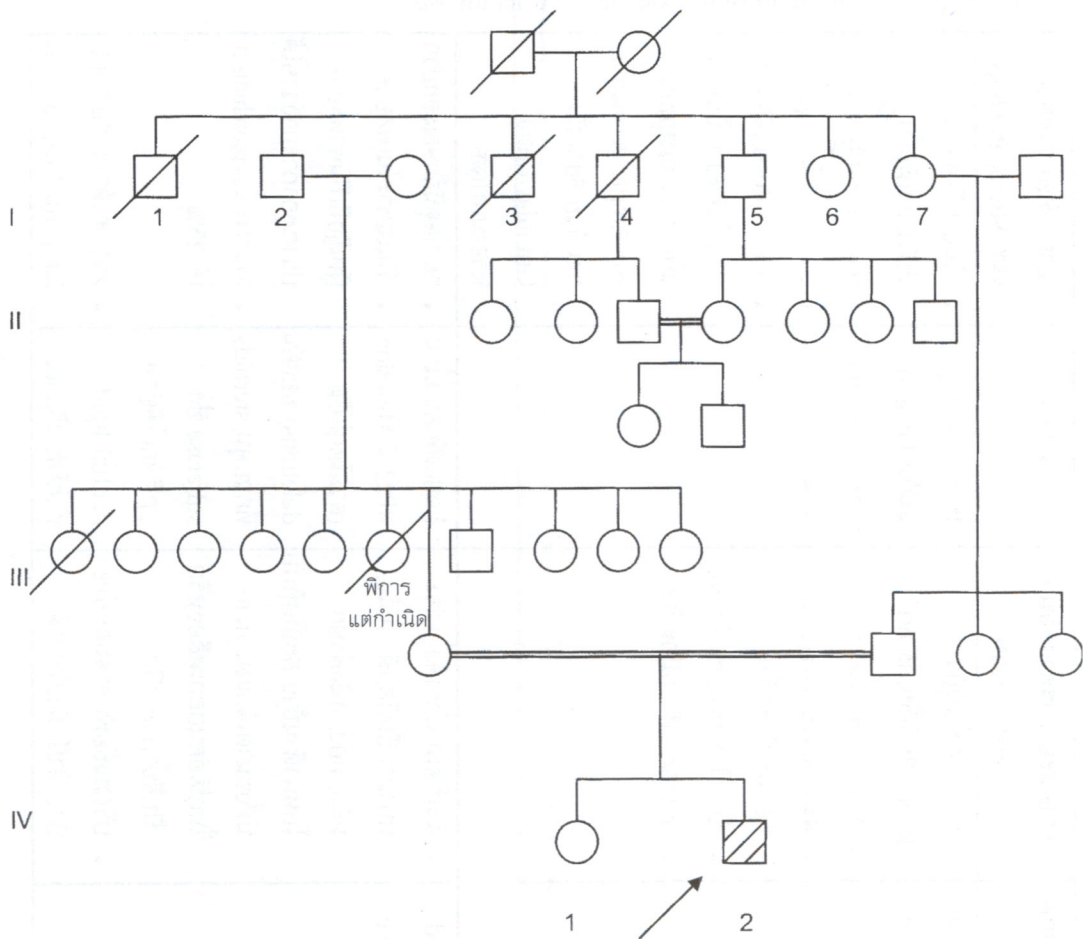
สรุป

ผู้ป่วยเด็กชายแรกเกิดมีลักษณะเป็น colloidian baby เมื่อโตขึ้นผิวหนังมีสะเก็ดหนา อาการเข้าได้กับ LI ซึ่งเป็นโรคที่พบได้น้อยมาก ช่วงแรกรักษาประคับประคองตามอาการ ช่วงหลังได้รับยา retinoids คือ Acitretin ได้รายงาน การดำเนินโรคตลอดระยะเวลา 12 ปี





ภาพที่ 1 แสดงภาพผู้ป่วยโรคเด็กดักแด่



แผนภูมิที่ 1 แสดงพงศาวลี (Pedigree) ผู้ป่วย

บิดามารดาของผู้ป่วยรายนี้ มีประวัติการแต่งงานในเครือญาติ คือ บิดาของมารดาผู้ป่วยเป็นพี่ชายของมารดาของบิดาผู้ป่วย [บิดามารดาผู้ป่วยเป็นลูกพี่ลูกน้องกัน (Consanguineous marriage)]

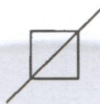
เลขโรมัน แสดง Generation ที่

เลขอารบิก แสดงบุคคลในแต่ละ Generation ตามลำดับ

คนที่มีลูกศรชี้ หมายถึง index case (ผู้ป่วย)



สัญลักษณ์แสดงการแต่งงานระหว่างญาติ (Consanguineous marriage)



หมายถึงผู้ที่เสียชีวิตแล้ว

ตารางที่ 1 แสดงการวินิจฉัยแยกโรคชนิดต่างๆ ของ Ichthyosis

ชนิด	อุบัติการณ์	อายุที่เริ่มมีอาการ	การถ่ายทอด	ลักษณะอาการทางคลินิกทางพันธุกรรม	สาเหตุ	อาการที่พบร่วมด้วยและ Micropathology
Ichthyosis vulgaris	พบบ่อย 1 : 250	หลังอายุ 3 เดือน	Autosomal dominant	อาการแสดงในผู้ป่วยแตกต่างกันมีตั้งแต่ผิวแห้งแห้งธรรมดาจนถึงอาการมาก • สะเก็ดขาวบางละเอียด • ขอบสะเก็ดยกขึ้น • เป็นบริเวณที่แขนขาด้านนอก • บริเวณข้อพับไม่มีสะเก็ด	ไม่ทราบสาเหตุ แนซ์ด Filaggrin หรือ profilaggrin ลดลงหรือหายไป	- เส้นลายมือที่เข้มและมีปริมาณเพิ่มขึ้น (Hyperlinearity of palm) - อาการคันเมื่ออายุมากขึ้น - พบ keratosis pilaris (ผิวหนังที่หยาบเป็นหนามแหลมบริเวณรูขุมขน) - พบ Atopic dermatitis ร่วมด้วย 50% ขึ้น - Granular ลดลงหรือไม่พบเลย
Recessive X-linked ichthyosis (RXL)	1 : 6,000	ช่วงอายุ 3 เดือน ถึง 1 ปี • แรกเกิดบางรายพบเป็น Collodian baby	X-linked Recessive	- สะเก็ดพบได้ทั่วตัว แต่จะหนามากขึ้นที่คอด้านหลัง, หลัง, ท้อง, หนังศีรษะ, ใบหน้าด้านข้าง สะเก็ดที่พบมีทั้งขนาดเล็กและขนาดใหญ่อ่อนนอกเหลืองหรือเป็นสีน้ำตาล หรือดำ - บริเวณข้อพับอาจมีสะเก็ดบ้าง ผ้ามือผ่าเท้าปกติ	ผิดปกติที่โครโมโซม XP22 มี Mutation (ส่วนใหญ่เป็น deletions) ของยีนที่ควบคุม steroids sulfatase ซึ่งปกติต้องใช้ยอย neutral lipid ทำให้พบปริมาณ	- สะเก็ดดูมีลักษณะสกปรก - เป็นเฉพาะในเพศชาย - ผู้หญิงที่เป็นพาหะอาจปรากฏอาการบางอย่างได้ - พบภาวะ Cryptorchidism ได้ 25% - ตรวจตาด้วยเครื่อง slit lamp พบ Deep corneal

ชนิด	อุบัติการณ์	อายุที่เริ่มมีอาการ	การถ่ายทอด	ลักษณะอาการทางคลินิก	สาเหตุ	อาการที่พบร่วมด้วย และ Micropathology
Lamellar ichthyosis	พบน้อยมาก 1:300,000	แรกเกิดเป็นลักษณะ Colloidian baby บางรายมีผิวหนังแรกเกิดปกติ เริ่มผิปกปิดตอนอายุ 3 เดือน	Autosomal recessive	- บางรายมีสะเก็ดติดแน่นดำที่คอคล้ายผู้ป่วยสกลปรก เรียกว่า ichthyosis nigricans - สะเก็ดขนาดใหญ่มาก, หยิบ, หมา สีสน้ำตาลเข้ม เรียบ - ใบหน้าซีดขาวเป็นมากกว่าใบหน้าซีดขาว - สะเก็ดพบที่ลำตัว แขน ขา รวมทั้งบริเวณข้อพับด้วยเสมอ - ฝ่ามือฝ่าเท้าจะหนาขึ้นจนแตกเป็นรอยเส้นลายมือเด่นชัดขึ้น - scarring alopecia	Cholesterol sulphate มากขึ้นในสะเก็ดผิวหนัง	- dystrophy - พบกระจกตาได้ 50%
Epidermolytic hyperkeratosis (Bullous congenital ichthyosis erythroderma)	พบน้อยมาก <1:100,000	แรกเกิดถึง 6 เดือน	Autosomal dominant	- อาการพบได้ 2 แบบ คือ ตุ่มน้ำและสะเก็ด - ไม่พบ ectropion - ช่วงสัปดาห์แรกจะเป็นตุ่มน้ำพอง แดงออกมีน้ำใสๆ ไหลออกมา	มี mutation ใน gene ที่ควบคุม keratin1 หรือ keratin10 ใน voerner type ผิดปกติที่ gene	- ผิวหนังจะแดงทั่วๆ ไป - คลอตก่อนกำหนดพบได้บ่อย - ภาวะตาบอดจะมี ความรุนแรงเพิ่มขึ้นได้ - Orthokeratotic hyperkeratosis - Acanthosis - Free sterols และ Ceramides ในผิวหนังชั้น Stratum corneum จะมีการต่ำลง

ชนิด	อุบัติการณ์	อายุที่เริ่มมีอาการ	การถ่ายทอด	ลักษณะอาการทางคลินิก ทางพันธุกรรม	สาเหตุ	อาการที่พบร่วมด้วย และ Micropathology
				• มักมีติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำเติม • บริเวณตม่น้ำลดลงไปในช่วงขวบปีแรก แต่กลับเป็นอีกได้ • สะเก็ดหนาตามตัวปรากฏในเดือนที่สาม มักมีกลิ่นตัวเหม็นมากถ้าเป็นรุนแรง	ที่ควบคุม keratin9	
Non-Bullous congenital ichthyosiform erythroderma (NBCIE)	พบน้อย 1 : 100,000 - 1: 300,000	บางรายแรกเกิด เป็น Colloidian baby	Autosomal Recessive	อาการรุนแรงน้อยกว่า LI แต่มีอาการแดง (Erythroderma) มากกว่า สะเก็ดที่พบละเอียด ขาว พบที่ใบหน้า หนังศีรษะ ลำตัวและแขนด้านนอก อาการตาบอดหรือผมร่วงพบไม่บ่อย ฝ่ามือฝ่าเท้าหนาแต่ไม่มากเกินไป ขรุขระเหงื่อออกน้อย อาการพบได้ตลอดชีวิต บางรายดีขึ้นเมื่อเข้าสู่วัยรุ่น อาจเป็นจากต่อมไทมัสผลิตไทมัสมากเกินไป	ไม่ทราบ	• ไม่เฉพาะเจาะจง • คล้าย LI คือมี hyperkeratosis Acanthosis Parakeratosis

ชนิด	อุบัติการณ์	อายุที่เริ่มมีอาการ	การถ่ายทอด	ลักษณะอาการทางคลินิกทางพันธุกรรม	สาเหตุ	อาการที่พบร่วมด้วยและ Micropathology
Harlequin ichthyosis	พบน้อยมาก	แรกเกิด	Autosomal recessive	- มีความรุนแรงมากที่สุด มักเสียชีวิตภายใน 3-4 วัน หลังเกิด - มักเป็นทารกคลอดก่อนกำหนดมีผิวหนังเป็นแผ่นหนา ห่อหุ้มคล้ายใส่เสื้อเกราะหนา ผิวแตกแยกเป็นร่องลึก ผิวที่หนานี้จะตั้งรังงกดรั่วจนทำให้ลูกแบบ ใบหูผิดปกติ มี ectropion, eclabium แขนขาแข็งในทางอ นี้นิ้วมือ นิ้วเท้าเล็กลง ทำให้มีเท้า มีลักษณะ claw like ใบหน้า ทรวงอกและท้องถูกรัดแน่นจนทำให้หายใจดูดยและกลืนได้ไม่สะดวกและเสี่ยงต่อการติดเชื้อ	Mutation ของโปรตีน Adenosine triphosphate-binding cassette A12 (ABCA12)	- ไม่จำเพาะ - X-ray diffraction พบว่าเคอราตินที่พบเป็นเบต้าโปรตีนมากกว่าอัลฟาโปรตีน - มี Hyperkeratosis อย่างมากจนเลงลึกถึง hair follicle และ pilosebaceous structure

บรรณานุกรม

1. Latkowski JM, Freedberg IM. Epidermal cell kinetics, Epidermal differentiation and keratinization In: Latkowski JM, Freedberg IM, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th ed. New York : Mcgraw-Hill ; 1999:133-44.
2. DiGiovanna JJ. Ichthyosiform dermatoses In: Latkowski JM, Freedberg IM, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th ed. New York : Mcgraw-Hill ; 1999 : 581-603.
3. รัตน์ อัครพันธุ์. Genodermatoses.ใน: สุรเกียรติ์ อาชานุกาพ, ปรียา กุลละวณิชย์, ประวิตรพิ ศาลยบุตร และคณะ, บรรณาธิการ. ตำรา โรคผิวหนังในเวชปฏิบัติปัจจุบัน.(Dermatology 2010). กรุงเทพฯ : โฮลิสติก พับลิชชิ่ง ; 2548 : 464-79.
4. Choate KA, Medalie DA, Morgan JR, et al. Corrective gene transfer in the human skin disorder lamellar ichthyosis. Nature Medicine 1996;2(11):1263-7.
5. Choate KA, Kinsella TM, Williams ML, et al. Transglutaminase 1 delivery to lamellar ichthyosis keratinocytes. Human Gene Therapy 1996;7(18):2247-53.
6. Parmentier L, Blanchet-Bardon C, Nguyen S, et al. Autosomal recessive lamellar ichthyosis : identification of a new mutation in transglutaminase 1 and evidence for genetic heterogeneity. Human Molecular Genetics 1995;4(8):1391-5.
7. Russel LJ, DiGiovanna JJ, Rogers GR, et al. Mutations in the gene for transglutaminase 1 in autosomal recessive lamellar ichthyosis. Nature Genetics 1995;9(3): 279-83.
8. Candi E, Melino G, Lahm A, et al. Transglutaminase 1 mutations in lamellar ichthyosis. Loss of activity due to failure of activation by proteolytic processing. Journal of Biological Chemistry 1998; 273(22):13693-702.
9. พิษิต สุวรรณประกร. แนวทางในการตัดสินใจรักษาโรคผิวหนัง.กรุงเทพฯ: ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2543 : 3-11.
10. Schorderet DF, Huber M, Laurini RN, et al. Prenatal diagnosis of lamellar ichthyosis by direct mutational analysis of the keratinocyte transglutaminase gene. Prenatal Diagnosis 1997;17(5):483-6.
11. Ozturk A, Caksen H, Cetin N, et al. A retrospective study on 16 colloidion babies. Turkish Journal of Pediatrics 1997;39(1):55-9.
12. Abdel-Magid EH, el-Awad Ahmed FR. Salicylate intoxication in an infant with ichthyosis transmitted through skin ointment-a case report. Pediatrics 1995; 95(3):456.
13. Ganemo A, Virtanen M, Vahlquist A. Improved topical treatment if lamellar ichthyosis : a double-blind study of four different cream formulations. British Journal of Dermatology 1999;141(6): 1027-32.

14. พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน. Systemic retinoids. ใน: สุรเกียรติ์ อาชานุกาพ, ปรียา กุลละวณิช, ประวีตรพิศาลบุตร และคณะ, บรรณาธิการ. ตำราโรคผิวหนังในเวชปฏิบัติปัจจุบัน (Dermatology 2010). กรุงเทพฯ: โฮลิสติก แพบลิชชิง; 2548: หน้า 730-8.
15. Bichakjian CK, Nair RP, Wu WW, et al. Prenatal exclusion of lamellar ichthyosis based on identification of two new mutations in the transglutaminase 1 gene. *Journal of Investigative Dermatology* 1998;110(2):179-82.
16. Suresh s, Vijayalakshmi R, Idrani S, et al. Short foot length: a diagnostic pointer for harlequin ichthyosis. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2004;23(12):1653-7.
17. Choate KA, Khavari PA. Direct cutaneous gene delivery in a human genetic skin disease. *Human Gene Therapy* 1997;8(14): 1659-65.



