



วารสารโรคผิวหนัง

ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 กรกฎาคม-กันยายน 2559

เจ้าของ

วัตถุประสงค์

บรรณาธิการผู้พิมพ์ผู้โฆษณา

บรรณาธิการผู้ช่วย

กองบรรณาธิการ

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

เผยแพร่ความรู้วิชาโรคผิวหนังแก่สมาชิกและแพทย์ทั่วไป

ประสานงานและส่งข่าวระหว่างสมาคมและสมาชิกแพทย์ทั่วไป

แพทย์หญิงณัฐฐา รัชตะนาวิน

นายแพทย์วาสนภ วชิรมน

แพทย์หญิงอมรศรี ชุณหรัศมิ์

นายแพทย์เวสราธิ เวสสโกวิท

นายแพทย์จุลพรพรธน์ อินทรศัพท์

แพทย์หญิงลีนา จุฬาโรจน์มนตรี

แพทย์หญิงชุตিকা ศรีสุทธิยากร

นายแพทย์กุลวัตร ธาดานิพนธ์

แพทย์หญิงแพรวมาลา ฉายาวิจิตศิริศิลป์

แพทย์หญิงศรีศุภลักษณ์ สิงคาลวนิช

แพทย์หญิงชนิษฐา วงศ์ประภารัตน์

แพทย์หญิงพัชรา พงษ์เจริญ

แพทย์หญิงไพลิน พวงเพชร

แพทย์หญิงศรีัญญา คุณเขต

นายแพทย์เจตน์ วิทิตสุวรรณกุล

อดีตบรรณาธิการ

นายแพทย์ธาดา เปี่ยมพงศ์สานต์

พ.ศ.2528

แพทย์หญิงกนก บุญยะรัตเวช

พ.ศ.2529-พ.ศ.2531

นายแพทย์สมยศ จารุวิจิตรรัตนา

พ.ศ.2531-พ.ศ.2535

นายแพทย์หาญ วงศ์ไวยวรรณ

พ.ศ.2535-พ.ศ.2537

นายแพทย์สมยศ จารุวิจิตรรัตนา

พ.ศ.2538-พ.ศ.2539

นายแพทย์ป่วน สุทธิพิณิจธรรม

พ.ศ.2539-พ.ศ.2542

แพทย์หญิงพรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน

พ.ศ.2542-พ.ศ.2549

สำนักงานวารสารฯ

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 9 เลขที่ 2 ซ.ศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่

แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

กำหนดออก

ปีละ 4 ฉบับ (มีนาคม, มิถุนายน, กันยายน, ธันวาคม)

การบอกรับ

ส่งให้โดยไม่คิดมูลค่า แก่ ห้องสมุดประจำโรงพยาบาลรัฐทุกแห่งในประเทศไทย

สมาชิกสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทยสามารถดาวน์โหลดที่ www.dst.or.th

สำหรับผู้สนใจติดต่อขอรับได้ที่ สำนักงานวารสารฯ

ผู้จัดทำและรวบรวม

นางสาวณิยวรรณ หิตพัฒนา

พิมพ์ที่

โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์ ถ.อรุณอมรินทร์ โทร 02-411-1523

Thai Journal of Dermatology

Vol.32 No.3 July-September 2016

Editor	Natta Rajatanavin, MD	
Associate Editor	Vasanop Vachiramon, MD	
Editorial Board	Amornsri Chunharas, MD	Srisupalak Singalavanija, MD
	Vesarat Wessagowit, MD	Chanisada Worgpraparut, MD
	Julphat Intarasupht, MD	Padcha Pongcharoen, MD
	Leena Chalarojmontri, MD	Pailin Puangpet, MD
	Chutika Srisuttiyakorn, MD	Saranya Khunkhet, MD
	Kunlawat Thadanipon, MD	Jade Wititsuwannakul, MD
	Pamela Chayavichitsilp, MD	
Past-Editors	Thada Piamphongsant, MD	1985
	Kanok Bunyaratavej, MD	1986-1988
	Somyot Charuwichitratana, MD	1988-1992
	Harn Wongwaisayawan, MD	1992-1994
	Somyot Charuwichitratana, MD	1995-1996
	Puan Suthipinittharm, MD	1997-1999
	Porntip Puvabanditsin, MD	1999-2006

Vol.32 No.3 July-September 2016 Thai Journal of Dermatology (ISSN 0125-8680) is published tri-monthly

Postmaster

Send address change to Dr.Natta Rajatanavin
9th Floor, Royal Golden Jubilee Building. 2, Soi Soonvijai, New Petchburi Rd, Bangkok,
Huaykwang, Bangkok 10310. Tel.02-716-6857, 02-716-5256, 02-716-6661-3 Ext.9012

รายนามคณะกรรมการ

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

ตั้งแต่ มีนาคม 2559 ถึง เมษายน 2561

นายก

นายแพทย์นภดล นพคุณ

อุปนายกด้านบริการการแพทย์และสังคม

แพทย์หญิงศรีสุกัลลักษณ์ สิงคาลวณิช

อุปนายกด้านวิเทศสัมพันธ์

นายแพทย์รัฐภรณ์ อิงภากรณ์

เลขานุการ

แพทย์หญิงกนกวลัย กุลทันทน์

สารบัญ

แพทย์หญิงณัฏฐา รัชตะนาวิน

เหรียญกษาปณ์

แพทย์หญิงกอบกุล อุณห์โชค

นายทะเบียน

นายแพทย์สมศักดิ์ ตันรัตนาก

ประธานวิชาการ

นายแพทย์จินดา โรจนเมธินทร์

ผู้ช่วยประธานวิชาการ

แพทย์หญิงมาริษา พงศ์พฤตนิพันธ์

ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม

แพทย์หญิงสวिरากร โอภาสวงศ์

ประธานฝ่ายแพทย์และจริยธรรม

นายแพทย์เวสสาร์ช เวสสโกวิท

ประชาสัมพันธ์

นายแพทย์ประวิตร อัสวานนพ

ผู้ช่วยประชาสัมพันธ์

แพทย์หญิงรังสิมา วณิชภักดีเดช

สารสนเทศ

นายแพทย์สิริวัฒน์ ภัทรากาณจน

ผู้ช่วยสารสนเทศ

นายแพทย์อุดมศักดิ์ วงศ์ปารมย์

ปฏิกคม

นายแพทย์รัชพล ตวงทอง

กรรมการกลางและประธานฝ่ายประสานงานฝ่ายประสานงานยา

นายแพทย์กฤษฎา ดวงไธสง

กรรมการกลางและประธานฝ่ายพิจารณาทุน

แพทย์หญิงพุกกลิน ตรีสุโกศล

กรรมการกลางและประธานฝ่ายประสานงานเวชภัณฑ์

นายแพทย์วรพงษ์ มั่นสเกียรณ

กรรมการกลางและประธานฝ่ายอบรมระยะสั้น

นายแพทย์สุมนัส บุญะรัตนา

สำนักงานสมาคม

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น ๑

เลขที่ 2 ซ.ศนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่

แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

โทร. 02-716-6857, 02-716-5256 หรือ 02-716-6661-3 ต่อ 9012

วารสารนี้ได้รับเงินอุดหนุนค่าพิมพ์จากสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย เนื้อหาบทความหรือข้อคิดเห็นใดๆ ในวารสารถือเป็นความคิดเห็นของผู้เขียนโดยเฉพาะเท่านั้น สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทยหรือ กองบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นพ้องด้วยเสมอไป

The Council of Dermatological Society of The Thailand

March 2016 – April 2018

President	Dr. Nopadon Noppakun
Vice President for Corporate Social Responsibility	Dr. Srisupalak Singalavanija
Vice President for International Affairs and Professional Liaison	Dr. Rataporn Ungpakorn
Secretary General	Dr. Kanokvalai Kulthanan
Publication and Journal	Dr. Natta Rajatanavin
Treasurer	Dr. Kobkul Aunhachoke
Registrar	Dr. Somsak Tanrattanakorn
Scientific Chairman	Dr. Jinda Rojanamatin
Assistant Scientific Chairman	Dr. Marisa Pongprutthipan
Corporate Social Responsibility	Dr. Suwirakorn Ophaswongse
Professional Standard and Ethics	Dr. Vesarat Wessagowit
Public Relations	Dr. Pravit Asawanonda
Assistant Public Relations	Dr. Rungsima Wanitphakdeedecha
Information Technology	Dr. Siriwat Patrakarn
Assistant Information Technology	Dr. Udomsak Wongparami
Social Affairs	Dr. Rattapon Thuangtong
Drug Liaison	Dr. Krisada Duangurai
Scholarship Advisory Committee	Dr. Poohglin Tresukosol
Medical Supplies Liaison	Dr. Woraphong Manuskiatti
Head of Short Course Training Program	Dr. Sumanas Bunyaratavaj

Office Dermatological Society of Thailand
9th Floor, Royal Golden Jubilee Building. 2, Soi Soonvijai,
New Petchburi Rd, Bangkok Huaykwang, Bangkok, 10310
Tel. 02-716-6857, 02-716-5256, 02-716-6661-3 Ext. 9012

คำแนะนำสำหรับผู้นิพนธ์

วารสารโรคผิวหนังมีนโยบายเผยแพร่วิชาการทางโรคผิวหนังและเรื่องที่เกี่ยวข้อง โดยสนับสนุนบทความทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ หากบทความเป็นภาษาไทยให้มีบทคัดย่อเป็นภาษาอังกฤษ และบทความเป็นภาษาอังกฤษจะมีบทคัดย่อเป็นภาษาไทย การใช้ภาษาไทยให้ยึดหลักของพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถาน การแปลศัพท์อังกฤษเป็นไทยหรือการเขียนทับศัพท์ให้ยึดหลักของราชบัณฑิตยสถาน ศัพท์ภาษาอังกฤษในเรื่องภาษาไทยให้ใช้ตัวเล็กทั้งหมด ยกเว้นชื่อเฉพาะซึ่งขึ้นต้นด้วยอักษรใหญ่ ไม่ขึ้นต้นประโยคด้วยศัพท์ภาษาอังกฤษและหลีกเลี่ยงการใช้ศัพท์ภาษาอังกฤษเป็นกริยา

ประเภทของบทความ

บทความที่ส่งมาตีพิมพ์อาจเป็น นิพนธ์ต้นฉบับ (original article) รายงานผู้ป่วย (case report) บทความฟื้นฟูวิชาการ (review article) บทความจากการประชุม ปกิณกะ บทบรรณาธิการจดหมายถึงบรรณาธิการและบทความประเภทอื่นที่เหมาะสม บทความที่ส่งมาให้พิจารณาเพื่อตีพิมพ์ใน “วารสารโรคผิวหนัง” ต้องไม่เคยตีพิมพ์หรืออยู่ในระหว่างการพิจารณาเพื่อตีพิมพ์ในวารสารอื่น

การเตรียมต้นฉบับ

การพิมพ์ต้นฉบับ ให้พิมพ์ลงในไฟล์ Word (2007 ขึ้นไป) ด้วยตัวอักษร Angsana New 16 เว้นบรรทัด (Double space) โดยพิมพ์ตามหัวข้อต่อไปนี้ ขึ้นหน้าใหม่สำหรับแต่ละหัวข้อ และพิมพ์เลขหน้าไว้มุมบนขวาสามารถส่งทาง Online ที่ Website www.dst.or.th

1. Title pages ให้ส่งเป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ (พิมพ์แยกแผ่นกัน) โดยแต่ละภาษาประกอบด้วย
 - 1.1 ชื่อเรื่อง
 - 1.2 ชื่อผู้นิพนธ์ทุกท่าน ทั้งชื่อตัวและชื่อสกุล พร้อมทั้งคุณวุฒิ (สูงสุด)
 - 1.3 สถานที่ทำงาน
 - 1.4 ชื่อ ที่อยู่ และ email ของผู้นิพนธ์ที่รับผิดชอบ (Correspondence) ในการเตรียมต้นฉบับ ระบุชื่อเรื่องอย่างสั้น (short running title) ไม่เกิน 40 ตัวอักษร พิมพ์ไว้บรรทัดล่างสุดของ title page
2. เรื่อยย่อ (Abstract) และ คำสำคัญ (Key words)
 - 2.1 เรื่อยย่อ (Abstract) ถ้าบทความที่เป็นภาษาอังกฤษ เรื่อยย่อภาษาอังกฤษไม่เกิน 250 คำ และบทื่อย่อภาษาไทยไม่เกิน 300 คำ ถ้าบทความที่เป็นภาษาไทย เรื่อยย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่เกินอย่างละ 250 คำ
 - 2.2 ระบุ key words หรือ short phrases 2-5 คำ (ภาษาไทยและภาษาอังกฤษ)

3. ชนิดของบทความ

ชนิดของบทความ	เรื่องย่อ (Abstract)	เนื้อหา	เอกสารอ้างอิง	Keyword	รูปและ แผนภาพ
นิพนธ์ต้นฉบับ (Original article) ภาษาอังกฤษ	ควรประกอบด้วย -Background -Materials and methods -Results -Conclusion (Maximum word count 250)	ควรประกอบด้วย Introduction Materials and methods Results Discussion (Word count 2,000- 3,000)	ไม่เกิน 30	2-5 คำ	-รูปส่งเป็นไฟล์ JPG ขนาด อย่างน้อย 300 dpi -แผนภาพส่ง เป็นไฟล์ EPS รูปและแผน ภาพรวม ไม่เกิน 8 รูป
นิพนธ์ต้นฉบับ (Original article) ภาษาไทย	ควรประกอบด้วย บทนำ วัสดุและ วิธีการ ผล สรุปผล (ไม่เกิน 250 คำ)	ควรประกอบด้วย บทนำ วัสดุและวิธีการ ผล วิวิจารณ์ (2,000-3,000 คำ)	ไม่เกิน 30	2-5 คำ	ไม่เกิน 8 รูป
บทความฟื้นฟูวิชา (Review article) ภาษาอังกฤษ	ควรเป็นบทย่อที่พูด ถึงภาพรวมของ บทความ โดยไม่ต้อง แบ่งหัวข้อชัดเจน เหมือน original article (ไม่เกิน 250 คำ)	เนื้อหา 2,000-3,000 คำ	ไม่เกิน 30	2-5 คำ	ไม่เกิน 8 รูป
บทความฟื้นฟูวิชา (Review article) ภาษาไทย	ควรเป็นบทย่อที่พูด ถึงภาพรวมของ บทความ โดยไม่ต้อง แบ่งหัวข้อชัดเจน เหมือน original article (ไม่เกิน 250 คำ)	เนื้อหา 2,000-3,000 คำ	ไม่เกิน 30	2-5 คำ	ไม่เกิน 8 รูป

ชนิดของบทความ	เรื่องย่อ (Abstract)	เนื้อหา	เอกสารอ้างอิง	Keyword	รูปและ แผนภาพ
รายงานผู้ป่วย (ภาษาอังกฤษ เท่านั้น)	ควรเป็นบทย่อที่พูดถึง ภาพรวมของบทความ โดยไม่ต้องแบ่งหัวข้อ ชัดเจนเหมือน original article (ไม่เกิน 250 คำ)	ควรเป็นรายงานที่มี ความแปลกใหม่ <u>ไม่</u> <u>เหมือนในตำรา</u> ไม่ว่าจะ เป็นในแง่อาการ อาการ แสดง ลักษณะทางพยาธิ วิทยา และการ ตอบสนองต่อการรักษา ใหม่ เนื้อหา ประกอบด้วย clinical history and physical examination, pathology, diagnosis, discussion, learning points.(700- 1,000คำ)	ไม่เกิน 10	2-5 คำ	ไม่เกิน 5 รูป
Clinicopathologi cal cases- วัตถุประสงค์เพื่อให้ ผู้อ่านสามารถ วินิจฉัยผู้ป่วยที่พบ ได้ไม่บ่อย (ภาษาอังกฤษ เท่านั้น)	ไม่ต้องมี	ควรเป็นตัวอย่างผู้ป่วยที่ พบได้ไม่บ่อย และมี ลักษณะที่ตรงกับตำรา เนื้อหาประกอบด้วย clinical history and physical examination , pathology, diagnosis, brief review เกี่ยวกับโรค นั้นๆ (500- 800 คำ)	ไม่เกิน 10	2-5 คำ	ไม่เกิน 5 รูป

การเตรียมไฟล์ต้นฉบับ

1. ไฟล์แรก Title pages ให้ส่งเป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ (พิมพ์แยกหน้ากัน) โดยแต่ละภาษาประกอบด้วย

1.1 ชื่อเรื่อง

1.2 ชื่อผู้พิมพ์ทุกท่าน ทั้งชื่อตัวและชื่อสกุล พร้อมทั้งคุณวุฒิ (สูงสุด)

1.3 สถานที่ทำงาน

1.4 ชื่อ ที่อยู่ และ email ของผู้พิมพ์ที่รับผิดชอบ (Correspondence) ในการเตรียมต้นฉบับ ระบุชื่อเรื่องอย่างสั้น (short running title) ไม่เกิน 40 ตัวอักษร พิมพ์ไว้บรรทัดล่างสุดของ title page

2. ไฟล์ที่สอง เรื่องย่อ (Abstract) และ คำสำคัญ (Key words) ตามที่ระบุไว้ในตารางข้อ 3

3. ไฟล์ที่สาม บทความ (Body text) รวมทั้งเอกสารอ้างอิง และตาราง ตามที่ระบุในตารางข้อ 3

4. ไฟล์ที่สี่ รูปและ Diagram จำนวนแล้วแต่ประเภทของบทความ ตามที่ระบุในตารางข้อ 3

4. กิตติคุณประกาศ (Acknowledgements)

5. เอกสารอ้างอิง (References) การอ้างอิงเอกสารไม่ควรเกินตามที่กำหนดไว้ในตารางข้อ 3.

และใช้ระบบ Vancouver ใส่หมายเลขเรียง

ลำดับที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง ไม่ใช่เรียงตามตัวอักษรของผู้พิมพ์

การย่อชื่อวารสาร ให้ใช้ตาม Index Medicus

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความที่ตีพิมพ์ในวารสาร

5.1 บทความธรรมดาใส่ชื่อผู้พิมพ์ทุกคนถ้ามีจำนวน 6 คน หรือน้อยกว่า (ถ้ามากกว่า 6 คน ให้ใส่ชื่อ 3 คนแรกตามด้วย et al.) โดยใส่ชื่อสกุลก่อนและใช้เครื่องหมายวรรคตอน ดังตัวอย่าง

Rajatanavin N, Suwanachote S, Kulkollakarn S. Dihydroxyacetone: a safe camouflaging option in vitiligo. Int J Dermatol. 2008; 47: 402-6.

Suthipinittharm P, Noppakun N, Kulthanan K, et al. Opinions and perceptions on acne: a community-based questionnaire study in Thai students. J Med Assoc Thai. 2013; 96: 952-9.

ถ้าเอกสารเป็นภาษาไทย ให้เขียนชื่อก่อนนามสกุลดังนี้

สมพันธ์ บุญยคุปต์. ไวรัสตับอักเสบบี : 3 ระบาดวิทยาและการเกิด

พยาธิสภาพ. แพทยสมาคม 2518; 4: 165-71.

5.2 ผู้พิมพ์เป็นกลุ่มในหน่วยงาน

The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Recommended method for the determination of gamma-glutamyltransferase in blood. Scan J Clin Lab Invest 1976; 36: 119-25.

หนังสือ

5.3 ผู้นิพนธ์คนเดียว

Osler AG. Complement: mechanisms and functions. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1976.

5.4 ผู้นิพนธ์เป็นกลุ่มในหน่วยงาน

American Medical Association Department of Drugs. AMA drug evaluations. 3rd ed. Littleton: Publishing Sciences Group, 1977.

5.5 ผู้นิพนธ์หลายคน แต่มีบรรณาธิการหรือหัวหน้าในการเขียนนั้น

Rhodes AJ, Van Rooyen CE, comps. Textbook of virology: for students and practitioners of medicine and the other health sciences. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1967.

5.6 อ้างเฉพาะบทใดบทหนึ่ง

Weinstein L. Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodermson WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders. 1974: 457-72.

5.7 รายงานของหน่วยงาน

National Center for Health Statistics. Acute conditions: incidence and associated disability, United States July 1968-June 1969. Rockville, Md: National Center for Health Statistics, 1972. (Vital and health statistics. Series 10: Data from the National Health Survey, No 69) [DHEW publication No (HSM) 72-1036].

เอกสารอื่น ๆ

5.8 บทความจากหนังสือพิมพ์รายวัน

Shaffer RA. Advances in chemistry are starting to unlock mysteries of the brain: discoveries could help cure alcoholism and insomnia, explain mental illness. How the messengers work. Wall Street Journal. 1977 Aug 12: 1 (col 1), 10 (col 1).

5.9 บทความจากวารสารรายปักษ์ หรือวารสารรายเดือน

Rouche B. Annals of medicine: The Santa Claus culture. The New Yorker 1971 Sept. 4: 66-81.

5.10 บทความจากเอกสารอิเล็กทรอนิกส์

จิราภรณ์ จันทรจักร. การเขียนรายการอ้างอิงในเอกสารวิชาการทางการแพทย์ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2551 [เข้าถึงเมื่อ 18 ต.ค. 2554]. เข้าถึงได้จาก: <http://liblog.dpu.ac.th/analyresource/wp-content/uploads/2010/06/reference08.pdf>

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

6. ตาราง (table) พิมพ์เป็นแผ่นแยกต่างหาก แผ่นละตารางเรียงลำดับก่อนหลังตามที่อ้างอิง

ในเนื้อเรื่อง คำอธิบายเพิ่มเติมใส่ข้างใต้ตาราง โดยใช้เครื่องหมายสำหรับเชิงอรรถเรียง

ลำดับดังนี้ *,†,§,||,¶, **,††, ‡,§§,|||,¶¶

7. รูป และ คำบรรยายภาพ ถ้าเป็นบทความภาษาไทยให้ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษอย่างใดอย่างหนึ่ง เรียงลำดับภาพตามที่อ้างอิงในเนื้อเรื่องภาพประกอบ ภาพถ่ายใช้ file JPG 300 dpi, กราฟหรือภาพวาดใช้ file EPS 600 dpi

หากภาพถ่ายเห็นใบหน้าผู้ป่วยให้ส่งเอกสารให้คำยินยอมจากผู้ป่วยในการตีพิมพ์ลงวารสารทางการแพทย์ ด้วย

Instructions for authors

Type of article/ description	Abstract and Keyword	Body text	Reference	Figure and diagram/flowchart
Original article Original reports present data that have not yet been published. The article can be prepared in Thai or English.	The structured abstracts are required with the following format: Background, Objective, Methods, Results, Conclusion. Abstract must be typed in BOTH English AND Thai. (Maximum word count 250) The number of keyword is 2-5 in Thai AND English	This should be divided into sections with the headings: Introduction, Materials and methods, Results, Discussion, Acknowledgments, References, Tables, Legends. Body text can be prepared either in English OR Thai. (Word count 2,000-3,000)	Maximun 30 references	Figures cannot be embedded in Microsoft programs (Word, PowerPoint, etc.) as this decreases resolution size. Figures must be submitted separately in JPEG format, at least 300 dpi. Diagram must be submitted separately in EPS format. The maximun of 8 figures including diagram is allowed.

Type of article/ description	Abstract and Keyword	Body text	Reference	Figure and diagram/flowchart
Review article A concise, high-quality review article of recent advances in laboratory or clinical research. The article can be prepared in Thai or English.	Review articles must include an unstructured abstract. It must be typed in BOTH English AND Thai. (Maximum word count 250) The number of keyword is 2-5 in Thai AND English.	Body text can be prepared either in English OR Thai. The word count of body text should be 2,000-3,000 words. Use of tables and figures is encouraged.	Maximum 30 references	Similar to original article. The maximum of 8 figures including diagram is allowed.
Case report (English only) This type of article is aimed to publish original case reports covering the entire spectrum of dermatology. The presented case should not typically stated in the textbook. These could be novel in one of the following points (e.g., clinical presentation, histopathology, diagnosis, response to treatment, toxicities of therapy, etc.)	Similar to review article.	The clinical history, pathology and illustration(s) should be presented. This should be followed by the diagnosis and brief review. The word count should be 700-1,000 words.	Maximum 10 references	Similar to original article. The maximum of 5 figures including diagram is allowed.

Type of article/ description	Abstract and Keyword	Body text	Reference	Figure and diagram/flowchart
Clinicopathological case (English only). This type of article is aimed to provide a test of the reader's diagnostic skills. The case should be typical according to the textbook.	Abstract is not required. The article should include 2-5 keywords in English	The clinical history, pathology and illustration(s) should be presented. This should be followed by the diagnosis and brief review. All clinicopathological cases must also include 3-5 questions (MCQs) with 5 answer choices and the correct answer which test the knowledge of the reader. The word count should be 500-800 words.	Maximum 10 references	Similar to original article. The maximum of 5 figures including diagram is allowed.

Example references

Journal article

Rajatanavin N, Suwanachote S, Kulkollakarn S. Dihydroxyacetone: a safe camouflaging option in vitiligo. *Int J Dermatol*. 2008; 47: 402-6.

Suthipinittharm P, Noppakun N, Kulthanan K, et al. Opinions and perceptions on acne: a community-based questionnaire study in Thai students. *J Med Assoc Thai*. 2013; 96: 952-9.

Chapter in book

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodemann WA Jr, Sodemann WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: WB Saunders. 1974: 457-72.

Book

Osler AG. *Complement: mechanisms and functions*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1976.

Rhodes AJ, Van Rooyen CE, comps. *Textbook of virology: for students and practitioners of medicine and the other health sciences*. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1967.

Abstract/supplement

Roxburgh J, Cooke RA, Deverall P, et al. Haemodynamic function of the carbomedics bileaflet prosthesis [abstract]. Br Heart J 1995;73(Suppl 2):P37.

Electronic citations

Websites are referenced with their URL and access date, and as much other information as is available. Access date is important as websites can be updated and URLs change. The "date accessed" can be later than the acceptance date of the paper, and it can be just the month accessed.

Electronic journal articles

Morse SS. Factors in the emergency of infectious diseases. Emerg Infect Dis 1995 Jan-Mar;1(1). www.cdc.gov/ncidod/EID/vol1no1/morse.htm (accessed 5 Jun 1998).

Digital Object Identifier (DOI)

A DOI is a unique string created to identify a piece of intellectual property in an online environment and is particularly useful for articles that are published online before appearing in print (and therefore have not yet been assigned the traditional volume, issue and page number references). The DOI is a permanent identifier of all versions of an article, whether raw manuscript or edited proof, online or in print. Thus the DOI should ideally be included in the citation even if you want to cite a print version of an article.

How to cite articles with a DOI before they have appeared in print

Alwick K, Vronken M, de Mos T, et al. Cardiac risk factors: prospective cohort study. Ann Rheum Dis Published Online First: 5 February 2004. doi:10.1136/ard.2003.001234

How to cite articles with a DOI once they have appeared in print

Vole P, Smith H, Brown N, et al. Treatments for malaria: randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2003;327:765–8 doi:10.1136/ard.2003.001234 [published Online First: 5 February 2002].

PLEASE NOTE: RESPONSIBILITY FOR THE ACCURACY AND COMPLETENESS OF REFERENCES RESTS ENTIRELY WITH THE AUTHOR.

Submit an Article to www.dst.or.th and email to contact@dst.or.th

การส่งบทความ ส่งต้นฉบับ 1 ชุด และ ส่งไฟล์บทความที่ www.dst.or.th พร้อม email แจ้งบรรณาธิการ

มายัง

แพทย์หญิงณัฏฐา รัชตะนาวิน

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 9

เลขที่ 2 ซ.ศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่

แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

โทร. 02-716-6857, 02-716-5256 E-mail: contact@dst.or.th

สมาชิกสมาคมแพทย์ผิวหนังฯ

ย้ายที่อยู่ กรุณาแจ้ง

นายแพทย์สมศักดิ์ ตันรัตนากร

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 9

เลขที่ 2 ซ.ศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่

แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

โทร. 02-716-6857, 02-716-5256 E-mail: contact@dst.or.th

สารบัญ

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสีผิวบริเวณใน-นอกร่มผ้าในเชิงปริมาณ 167-178

กับการจำแนกสีผิวตามความไวแสงในคนไทย

ชญาดา ชัยบุตร

ศานีรัตน์ พรธำรักษ์เจริญ

ศักดา อางองค์ วลลิภากร

การติดเชื้อราที่เล็บ

179-198

ฤทธิ สมิทธิฤทธิ

ปิยกานต์ ลิ้มธัญญกุล

รายงานผู้ป่วย

รายงานผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหลอดเลือด ชนิด Tufted angioma 199-204

ที่เกิดในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ในประเทศไทย

มณสิญา พงษ์ชมพร

เบ็ญจัสซีว์ ปัทมดิลก

รายงานผู้ป่วย PASH syndrome ที่รักษาด้วย etanercept

205-211

กาญจนา เหลืองรังษิยากุล

กอบกุล อุณหโชค

ชุตিকা ศรีสุทธิยากร

รายงานผู้ป่วยโรค systematized epidermal nevus

212-216

นงศักดิ์ ชนะสุนน

แพรมาลา ฉายาวิจิตรศิลป์

รายงานผู้ป่วยโรค neurofibromatosis type1 ที่มีผื่นรอยโรคที่มีสีหลายแบบ	218-223
ศิริวรรณ ปาละวิสุทธิ์	
ชนันท์ กำธรรัตน์	
 รายงานผู้ป่วย A case report of febrile ulceronecrotic mucha-habermann	224-229
disease in thailand.	
อารยา กীরติมหาตม์	
ปัญญวิศ สุทธิกุลณเศรษฐ์	
สุธิชา เชาว์วิศิษฐ	

Contents

Original article

- The relationship between constitutive-facultative skin color by colorimeter and skin phototype in Thailand. 167-178

Chayada Chaiyabutr
Saneerat Porntharukcharoen
Sakda Arj-ong Vallipakorn

- Onychomycosis: An update. 179-198

Rithee Smithrithee
Piyakan Limtanyakul

Case report

- A Case Report of Late-Onset and Pregnancy-Related Tufted Angioma in Thailand. 199-204

Monsiya Pongchomporn
Bensachee Pattamadilok

- PASH syndrome with Etanercept treatment, a case report. 205-211

Kanjana Lueangrangsiyakul
Kobkul Aunhachoke
Chutika Srisuttiyakorn

- Systematized epidermal nevus: A rare case report and a review of literature. 212-216

Nongsak Chanasumon
Praemala Chayavichitsilp

Neurofibromatosis type 1 with progressive cribriform and
zosteriform hyperpigmentation and agminated lentiginosis:
a synchronous coincidence or a pathophysiological link?

Siriwan Palawisuth
Chanat Kumtornrut

217-223

A Case Report of Febrile Ulceronecrotic Mucha-Habermann
Disease in Thailand.

Araya Keeratimahat
Poonawis Sudtikoonaseth
Suthicha Jaovisidha

224-229

The relationship between constitutive-facultative skin color by colorimeter and skin phototype in Thailand.

Chayada Chaiyabutr MD,

Saneerat Porntharukcharoen MD,

Sakda Arj-ong Vallipakorn MD.

ABSTRACT:

CHAIYABUTR C*, PORNTHARUKCHAROEN S*, ARJ-ONG VALLIPAKORN S**. THE RELATIONSHIP BETWEEN CONSTITUTIVE-FACULTATIVE SKIN COLOR BY COLORIMETER AND SKIN PHOTOTYPE IN THAILAND. THAI J DEMATOL 2016; 32: 167-178.

**DIVISION OF DERMATOLOGY, FACULTY OF MEDICINE, RAMATHIBODI HOSPITAL, MAHIDOL UNIVERSITY,*

***SECTION OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY AND BIOSTATISTICS, FACULTY OF MEDICINE, RAMATHIBODI HOSPITAL, MAHIDOL UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.*

Skin phototype classification is very important to the dermatologist. It can be used for carrying out a risk assessment for some skin diseases and estimating the treatment parameters in phototherapy and laser.

Minimal erythema dose (MED) testing is generally accepted method for assessing skin phototypes; however, this procedure is very complicated and time consuming. Currently, Dermatologist usually assesses the patient's skin color by classification according to Fitzpatrick system.

The aim of this study is to define the correlations between skin phototypes assessed by the dermatologist and others, including (1) self-assessment using a Fitzpatrick Skin Score questionnaire and (2) constitutive and facultative skin color measures with the colorimeter.

This cross-sectional descriptive study included 336 Thai patients. The patients were requested to complete the Fitzpatrick skin score questionnaire, then evaluate the skin phototype by the dermatologist and be measured their skin color in both sun exposed and unexposed area.

Statistically significant correlations between self-assessment phototype and dermatologist-assessment phototype were found. Colorimetric values of constitutive and facultative skin color were also useful for phototype classification group especially the melanin index (M).

Key words : skin phototype, Fitzpatrick, colorimeter

บทคัดย่อ:

ชญาดา ชัยบุตร*, ศาณิรัตน์ พรธำรักษ์เจริญ*, ศักดา อาจงค์ วลลิภากร** การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสีผิวบริเวณใน-นอกร่มผ้าในเชิงปริมาณ กับการจำแนกสีผิวตามความไวแสงในคนไทย วารสารโรคผิวหนัง 2559; 32: 167-178.

*สาขาวิชาโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี, มหาวิทยาลัยมหิดล

**กลุ่มสาขาระบาดวิทยาคลินิกและชีวสถิติ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี, มหาวิทยาลัยมหิดล

การจำแนกสีผิวตามความไวแสง (skin phototype) มีความสำคัญสำหรับแพทย์ผิวหนังเป็นอย่างมาก ทั้งในแง่การประเมินความเสี่ยงต่อโรคบางชนิด การประเมินค่าพลังงานแสงแดดและเลเซอร์ก่อนทำการรักษา

การประเมิน skin phototype ตามมาตรฐาน ด้วยการทำ minimal erythema dose (MED) นั้นมีความยุ่งยากและใช้เวลานานในการแปลผล จึงมีความพยายามที่จะประเมินด้วยวิธีอื่นๆ ที่สะดวกมากกว่า ซึ่งส่วนใหญ่แพทย์ผิวหนังมักเป็นผู้ประเมินเอง การศึกษานี้จึงทำเพื่อหาวิธีที่จะเปรียบเทียบกับ skin phototype ด้วยวิธีต่างๆ ทั้งโดยการใช้แบบสอบถามให้ผู้ป่วยตอบ, การประเมินของแพทย์ และการวัดด้วยเครื่องวัดสี (colorimeter)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบตัดขวาง สุ่มผู้ป่วย จำนวน 336 คน โดยให้ผู้ป่วยตอบแบบสอบถามจำแนก skin phototype ของตนเองด้วย Fitzpatrick Skin Score questionnaire, จากนั้นให้แพทย์ประเมิน skin phototype ของผู้ป่วย และทำการวัดสีผิวทั้งใน และ นอกร่มผ้า ด้วยเครื่อง colorimeter และนำมาเปรียบเทียบกับ skin phototype ที่แพทย์แบ่งกลุ่มไว้

ผลการศึกษาพบว่า แบบสอบถามการจำแนก skin phototype ที่ให้ผู้ป่วยตอบ เพื่อแยกสีผิวดังตนเอง (Fitzpatrick Skin Score questionnaire) กับที่แพทย์ประเมินไว้ นั้น มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

และเมื่อนำค่า colorimeter ที่วัดได้ มาจำแนกกลุ่มตาม skin phototype ที่แพทย์แบ่งไว้ ก็พบว่า สามารถนำค่า colorimeter หลายค่า มาใช้ในการแบ่งกลุ่มได้เช่นกัน โดยเฉพาะค่า melanin index น่าจะเป็นตัวที่ใช้แบ่งกลุ่มได้ดีที่สุด

คำสำคัญ : สีผิว, การวัดสี, เครื่องวัดสี

บทนำ

การประเมินสีผิวตามความไวแสง (Skin phototype) มีความสำคัญในโรคผิวหนังเป็นอย่างมาก ทั้งในแง่ของการประเมินสภาพผิว การประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคผิวหนังบางชนิด การเลือกปริมาณแสงแดดและแสงเลเซอร์ที่ใช้ในการรักษาโรคผิวหนัง รวมถึงการให้คำแนะนำในการป้องกันการเสื่อมของผิวตามวัยหรือจากแสงแดด

Skin phototype ถูกกล่าวถึงครั้งแรกโดย Fitzpatrick¹ โดยประเมินจากลักษณะทางกายภาพ และการเปลี่ยนแปลงของผิวเวลาถูกแสงแดด ว่าสีผิวคล้ำขึ้นหรือมีอาการไหม้แดงง่ายเพียงใด ในปัจจุบัน Skin phototype ถูกแบ่งออกเป็น 6 กลุ่ม ดังในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การประเมินสีผิวตามความไวแสง (Skin phototype) โดย Fitzpatrick¹

การจำแนกสีผิวตามความไวแสง	ปฏิกิริยาตอบสนองเวลาโดนแสงแดด	สีผม/สีตา
Skin phototype		
1	มักจะมีผิวไหม้แดดเสมอ,ไม่เคยมีผิวคล้ำ	ผมสีแดง/ตาสีฟ้า
2	ไหม้แดดได้ง่าย,มีผิวคล้ำขึ้นได้เล็กน้อย	ผมสีแดงน้ำตาล/ตาสีฟ้า/เขียว
3	ผิวไหม้แดดปานกลาง,มีผิวคล้ำขึ้นได้ปานกลาง	ผมสีน้ำตาลทอง/ตาสีเขียวออกฟ้า
4	มีผิวไหม้แดดได้น้อย,ผิวมักมีสีคล้ำขึ้น	ผมสีน้ำตาล/ตาสีน้ำตาลออกเขียว
5	ผิวแทบจะไม่เคยไหม้แดด,ผิวคล้ำขึ้นมาก	ผมสีดำ/ตาสีน้ำตาลเข้ม
6	ผิวไม่เคยไหม้แดด,ผิวคล้ำมากจนดำ	ผมสีดำเข้ม/ตาสีดำเข้ม

วิธีประเมิน skin phototype ที่แม่นยำที่สุดคือ การฉายแสงอัลตราไวโอเล็ตและดูค่าความเข้มแสงที่น้อยที่สุดที่ทำให้ผิวเกิดรอยแดง (Minimal erythema dose หรือ MED)โดยได้มีการศึกษาถึงช่วงของMED ของแต่ละskin phototype ในการศึกษาก่อนหน้านี้แล้ว² อย่างไรก็ตาม การประเมิน skin phototype ด้วยวิธีนี้มีความยุ่งยาก ไม่สามารถทำได้ในทุกโรงพยาบาล และต้องใช้เวลาทำนาน ทำให้ไม่สะดวกกับผู้ป่วย จึงได้มีการนำความเข้มของสีผิว

มาประเมิน skin phototype โดยตรงแทน ซึ่งที่ผ่านมา การประเมิน skin phototype โดยใช้ความเข้มของสีผิวนั้น อาศัยการประเมินสีผิวจากการประเมินด้วยสายตาของแพทย์หรือจากการวัดด้วยเครื่องวัดสีผิว³⁻⁶ ร่วมกับประวัติการตอบสนองของผิวเวลาสัมผัสแสงแดดว่าสีผิวเข้มขึ้นหรือมีอาการไหม้แดง มาใช้ในการประเมิน skin phototype

Onychomycosis: An update

Rithee Smithrithee MD, PhD,

Piyakan Limtanyakul MD.

ABSTRACT:

SMITHRITHEE R, LIMTANYAKUL R. ONYCHOMYCOSIS: AN UPDATE. THAI J DERMATOL 2016; 32: 179-198.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, SRINAKHARINWIROT UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Onychomycosis is a common superficial fungal infection. The infected nail shows nail discoloration, onycholysis, subungual hyperkeratosis, and onychodystrophy. Onychomycosis may cause by dermatophytes, yeasts, and mold. The definite diagnosis is made by visually detection of fungal hyphae by microscopy and fungal culture. Topical treatment show limited efficacy. The gold standard treatment is oral antifungal drugs for several months. Lately, the new modalities of treatment have been introduced in order to improve fungal eradication and minimize the adverse effect of long term drug administration. The definition of improvement and cure are vary from study to study. Even standard oral regimen were started, the resistance, fungal hyphae are found or fungal culture still positive. The treatment option for onychomycosis need further randomised clinical trials.

Keyword: onychomycosis, diagnosis, treatment

บทคัดย่อ:

ฤทธิ สมิทธิฤทธิ, ปิยากันต์ ลิ้มธัญญกุล การติดเชื้อราที่เล็บ วารสารโรคผิวหนัง 2559; 32: 179-198.

สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การติดเชื้อราที่เล็บเป็นการติดเชื้อราที่แผ่นเล็บ จัดเป็นการติดเชื้อราที่ผิวหนังชั้นตื้นที่พบได้บ่อย โดยทั่วไปนอกจากจะมีความผิดปกติของแผ่นเล็บ สีเล็บผิดปกติ มีขุยใต้เล็บ เล็บร่อนได้ เชื้อที่ก่อการติดเชื้อที่เล็บนั้น มีได้ทั้งกลุ่มสายรา dermatophytes, เชื้อกลุ่มยีสต์ และเชื้อรากลุ่ม mold การวินิจฉัยอาศัยการตรวจพบสายราจากการตรวจด้วยกล้อง

From : Division of Dermatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Corresponding author: Rithee Smithrithee, MD, PhD., email : dr.rithee@gmail.com

จุลทรรศน์ และส่งตัวอย่างเพาะเชื้อเพื่อช่วยวางแผนการรักษา การรักษาด้วยยาทาเฉพาะที่มีประสิทธิภาพน้อยกว่าการรักษาด้วยยารับประทานซึ่งจัดเป็นการรักษามาตรฐาน การรักษาใช้เวลานานหลายเดือน นอกจากนี้ การประเมินผลการรักษา และการหายนั้นยังมีความหลากหลายตามงานศึกษา แม้รักษาตามการรักษามาตรฐานด้วยยาชนิดรับประทานแล้ว บางครั้งก็ยังคงพบการติดต่อกับการรักษา ยังคงพบสายราจากรอยโรค หรือเพาะเชื้อขึ้น ทำให้ต้องพัฒนานวธีการรักษาเพื่อกำจัดเชื้อราจากเล็บที่ติดเชื้อต่อไป

คำสำคัญ: เชื้อราที่เล็บ, การวินิจฉัย, การรักษา

การติดเชื้อราที่เล็บ (onychomycosis) พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่มีโรคของเล็บ โดยพบเป็นสาเหตุที่ทำให้เล็บเจริญผิดปกติ (onychodystrophy) ได้ถึงร้อยละ 50 การติดเชื้อราของเล็บพบได้ประมาณร้อยละ 14^{1,2} โดยจะอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นในกลุ่มคนที่มีอายุมากขึ้น โดยเฉพาะเมื่ออายุมากกว่า 60 ปี³ ในปัจจุบันพบการติดเชื้อราที่เล็บเพิ่มสูงขึ้นกว่าในอดีตมาก โดยเฉพาะในเด็กและวัยรุ่น จากการศึกษาพบว่า การติดเชื้อราในกลุ่ม dermatophyte ในเด็กนั้นเป็นการติดเชื้อราที่เล็บถึงร้อยละ 20 สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อราที่เล็บ ได้แก่ การบาดเจ็บของเล็บ (nail trauma), ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น การติดเชื้อ HIV, โรคเบาหวาน และกลุ่มโรคที่มีเลือดมาเลี้ยงอวัยวะส่วนปลายไม่พอ (peripheral vascular insufficiency) อุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นอาจเป็นผลทางอ้อมจากการใส่รองเท้าที่คับเกินไป มีผู้ได้รับยาเคมีคุ้มกันมากขึ้น และการเพิ่มการใช้ตู้เก็บของสาธารณะร่วมกัน (communal locker room)¹⁻⁶

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อราที่เล็บนิ้วเท้า ตามปกติมักเริ่มติดเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes ที่เท้า (tinea pedis) มาก่อน หลังจากนั้น การติดเชื้อราจะลุกลามมายังเล็บส่วน nail bed ซึ่งกำจัดเชื้อให้หายขาดได้ยาก ทำให้บริเวณนี้เป็นแหล่งที่เชื้อซ่อนตัวอยู่ (reservoir) เมื่อรักษาจนมีอาการทางคลินิกหายเป็นปกติแล้ว ก็มักจะเกิดการติดเชื้อราชนิดเดิมซ้ำๆ หรือมีการกระจายเชื้อติดต่อไปยังบริเวณรอบๆ ได้โดยง่าย ผู้ป่วยที่ติดเชื้อราที่เล็บนิ้วหัวแม่มือเท้าจะพบว่าการติดเชื้อรา

ในตำแหน่งอื่นๆ ของร่างกายร่วมด้วยถึงร้อยละ 40 สำหรับการติดเชื้อราในตำแหน่งอื่นที่พบร่วมด้วยนั้น การติดเชื้อราที่เท้า (tinea pedis) พบได้บ่อยที่สุดเมื่อเทียบกับการติดเชื้อราที่อื่นๆ คิดเป็นร้อยละ 30⁷ การติดเชื้อราที่สามารถเกิดจากเชื้อราได้หลายกลุ่ม ทั้งกลุ่ม dermatophytes, กลุ่ม nondermatophyte molds, และกลุ่มยีสต์ (yeasts) เล็บนิ้วเท้าจะมีโอกาสติดเชื้อรามากกว่าเล็บนิ้วมือ โดยเฉพาะหัวแม่มือ และหัวแม่มือ³ การติดเชื้อราที่เล็บอาจจะเกิดเพียงนิ้วเดียวก็ได้ แต่ว่ายมักจะพบว่ามีการติดเชื้อราที่หลายเล็บมากกว่าจะพบเพียงเล็บเดียว อาจพบการติดเชื้อราที่มีร่วร่วมด้วย โดยพบได้ทั้งในมือข้างเดียวกัน มืออีกข้างหนึ่ง มือทั้งสองข้าง และยังอาจพบการติดเชื้อราที่เท้าร่วมด้วย

เชื้อสาเหตุ

มักจะจำแนกเชื้อราที่ก่อโรคเป็นกลุ่ม dermatophytes, กลุ่ม nondermatophyte molds, และกลุ่ม yeasts การติดเชื้อราที่เล็บจะมีความผิดปกติของเล็บและเนื้อเยื่อส่วนต่างๆ ของเล็บ โดยอาจจะมีความผิดปกติของแผ่นเล็บและผิวหนังใต้เล็บ นอกจากนี้ยังสามารถพบว่าเชื้อราหลายชนิดสามารถสร้างเม็ดสี (fungal melanin) ได้ เมื่อมีการติดเชื้อราที่เล็บ จะทำให้เล็บมีสีผิดไปจากเล็บปกติได้ เม็ดสีที่เชื้อราสร้างขึ้น หรือ fungal melanin นั้นต่างจาก melanin ในมนุษย์ ในมนุษย์การสร้าง melanin จะใช้ tyrosine เป็นสารตั้งต้น (precursor) สำหรับเชื้อราจะสร้าง fungal melanin

จากสารตั้งต้นคือ dihydroxynaphthalene ผ่าน pentaketide pathway เพื่อการปรับตัว fungal melanin จะช่วยป้องกันเชื้อราจากภาวะเครียดจากสิ่งแวดล้อม (environmental stress) และอาจจะสามารถทนกับสภาพแวดล้อมบางอย่างได้ดีกว่าราที่ไม่ได้สร้างเม็ดสี เช่น ราที่สร้างเม็ดสีจะทนต่ออุณหภูมิที่สูงหรือต่ำมากผิดปกติ (extreme temperature variations) รวมถึงแสงอัลตราไวโอเล็ต (ultraviolet) รังสีเอ็กซ์เรย์ (X-ray) หรือรังสีแกมมา (gamma radiation) ได้ดีกว่าราที่ไม่สร้างเม็ดสี สำหรับการติดเชื้อราเหล่านี้ในมนุษย์ จากการศึกษาพบว่าเชื้อราที่สร้างเม็ดสีจะทนต่อระบบป้องกันตัว (host defense system) ที่ใช้ออนุมูลอิสระ (free radical) ได้กว่าเชื้อรากลุ่มที่ไม่สร้างเม็ดสี นั่นหมายถึงเชื้อราที่สร้างเม็ดสีได้ อาจจะมีควมรุนแรงในการก่อโรค

(virulence) มากกว่า และ/หรือมีอาจติดต่อยาด้านเชื้อรา มากกว่าเชื้อรากลุ่มที่ไม่สร้างเม็ดสีนั่นเอง⁶

กลุ่ม dermatophytes เช่น *T. rubrum varietas nigricans* สามารถสร้างเม็ดสีทำให้เล็บเกิด longitudinal melanonychia โดยทั่วไปแถบของสีจะเล็กใกล้โคนเล็บ และกว้างออกทางปลายเล็บ เนื่องจากการติดเชื้อมักมาจากปลายเล็บเข้าสู่โคนเล็บ (distal-to-proximal extension of infection) ช่วยให้แยกจากสาเหตุอื่นๆ ของ longitudinal melanonychia อาทิ สีที่เกิดตามชาติพันธุ์ (racial melanonychia พบในคนแอฟริกา หรือคนญี่ปุ่น), โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis), หรือโรคที่มีความผิดปกติของต่อมหมวกไต เช่น Addison disease เป็นต้น

กลุ่มราดำ เช่น *Scytalidium dimidiatum*, *Aspergillus niger*, และ *Alternaria alternata* มักจะทำให้เล็บเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลทั่วๆ ทั้งแผ่นเล็บ^{7, 8}

ตารางที่ 1 แสดงชนิดของเชื้อราที่สามารถสร้างเม็ดสีได้และสร้างเม็ดสีไม่ได้

Phaeoid agents of fungal melanonychia	Nonphaeoid agents of fungal melanonychia
<i>Acroecium nigrum</i>	<i>Aspergillus niger</i>
<i>Alternaria species</i>	<i>Blastomyces</i>
<i>Alternaria alternata</i>	<i>Candida species</i>
<i>Alternaria chlamydospora</i>	<i>Candida albican</i>
<i>Alternaria tenuis</i>	<i>Candida humicola</i>
<i>Alternaria humicola</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Alternaria pluriseptata</i>	<i>Candida tropicalis</i>
<i>Aureobasidium pullulans</i> (possible case)	<i>Trichophyton rubrum</i>
<i>Botryodiplodia (Lasiodiplodia) theobromae</i>	<i>Trichophyton soudanense</i>
<i>Chaetomium perpulchrum</i>	
<i>Cladosporium sphaerospermum</i>	
<i>Curvularia lunata</i>	
<i>Exophiala (Wangiella) jeanselmei</i>	
<i>Exophiala (Wangiella) dermatitidis</i>	

Phaeoid agents of fungal melanonychia	Nonphaeoid agents of fungal melanonychia
<i>Fusarium oxysporum</i>	
<i>Homodendrum elatum</i>	
<i>Microascus desmosporus</i>	
<i>Phyllostictina sydow</i> (possible case)	
<i>Pyrenochaeta unguis-hominis</i>	
<i>Natrassia mangiferae</i> (<i>Hendersonula toruloidea</i>)*	
<i>Scytalidium dimidiatum</i>	
<i>Scytalidium hyalinum</i> †	

*synanamorph of *Scytalidium dimidiatum*.

† hyaline mutant of *Scytalidium dimidiatum*

ที่มา Finch J, Arenas R, Baran R. Fungal melanonychia. J Am Acad Dermatol. 2012;66:830-41.

อาการทางคลินิก

อาการแสดงทางคลินิก (clinical signs) ที่บ่งว่า ผู้ป่วย น่าจะมีการติดเชื้อราที่เล็บที่สำคัญ มีลักษณะสำคัญ 4 อย่าง คือ 1) Nail discoloration หรือเล็บเปลี่ยนสี พบได้บ่อยที่สุด โดยจะพบมีแถบสี (striae) หรือปื้น (patch) สีขาว/เหลือง ไปจนถึงสีส้ม/น้ำตาล 2) Onycholysis 3) Subungual hyperkeratosis และ 4) Thickening of nail โดยจะพบเป็นอาการทางคลินิกได้ดังนี้

Dorsolateral subungual type หรือมักย่อว่า DLSO (**D**orso**l**ateral **s**ubungual **o**nychomycosis) การติดเชื้อราที่ปลายเล็บ เป็นกลุ่มที่พบได้บ่อยที่สุด สามารถเกิดได้จากเชื้อราชนิดใดก็ได้ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น เชื้อราผ่านเข้าสู่ผิวหนังกำพวด (epidermis) ในชั้น stratum corneum ของผิวหนังใต้เล็บส่วน hyponychium และ distal nail bed เชื้อราจะเริ่มก่อตัวเป็นวงทึบแสง เห็นเป็นสีขาวหรือสีเหลืองปนน้ำตาลที่ขอบด้านไกลตัวที่สุดของเล็บ (distal edge) การติดเชื้อจะกระจายผ่าน nail bed เข้าหาตัว (proximally

spreading) ไปยังด้านล่างของแผ่นเล็บ (ventral nail plate) การติดเชื้อจะรบกวนการสร้างผิวหนังปกติของ nail bed โดยทำให้เกิดการสร้าง keratin จาก nail bed มากขึ้น (subungual hyperkeratosis) และเมื่อการติดเชื้อลุกลามไปถึงแผ่นเล็บ (nail plate) จะทำให้แผ่นเล็บผิดรูป (dystrophic nail) มากขึ้นเรื่อย ๆ

สำหรับกลุ่ม nondermatophyte molds และกลุ่ม yeasts มักจะพบมีการอักเสบของผิวหนังรอบๆ เล็บร่วมด้วย (periungual inflammation) DLSO ที่เกิดจากเชื้อ *Acremonium* มักจะพบเส้นบางๆ สีขาวตามความยาวของเล็บบริเวณกลางแผ่นเล็บได้

Proximal subungual type หรือมักย่อว่า PSO (**P**roximal **s**ubungual **o**nychomycosis) หรือการติดเชื้อราที่โคนเล็บ การติดเชื้อราแบบนี้ มักเกิดจากเชื้อรา *T. rubrum* และ *T. megninii* เป็นผลให้เล็บชุ่มกลายเป็นสีขาวจนถึงสีเบจหรือสีน้ำตาลอ่อน (white to beige) บริเวณโคนเล็บ หลังจากนั้นจะลามออกซำๆ จนทั่วเล็บ และทำให้เกิด subungual hyperkeratosis,

leukonychia, proximal onycholysis และ/หรือมีการทำลายของแผ่นเล็บทั้งหมดจนเล็บผิดรูป (nail dystrophy) ผู้ป่วยที่ตรวจพบ PSO ควรได้รับการตรวจการติดเชื้อ HIV เพราะการตรวจพบ PSO ถือเป็น marker ที่บ่งว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อ HIV

การติดเชื้อราในกลุ่ม nondermatophyte molds ที่ติดเชื้อราที่โคนเล็บ อาจจะทำให้โคนเล็บเกิดเปลี่ยนสี (discoloration) ได้ โดยมีสาเหตุมาจากการอักเสบของเนื้อเยื่อรอบๆ เล็บ (periungual inflammation) บางครั้งก็อาจจะพบว่ามีอาการอักเสบมากจนเป็นหนอง (purulent discharge) ร่วมด้วย ปัจจุบัน อุบัติการณ์ของการติดเชื้อราที่เล็บแบบ PSO ที่เกิดจากเชื้อราในกลุ่ม nondermatophyte molds สูงขึ้นมาก บางการศึกษาพบถึงร้อยละ 76 ของผู้ป่วยติดเชื้อราที่เล็บแบบ PSO

White superficial type หรือมักย่อว่า WSO* (White superficial onychomycosis บางครั้งเรียก SWO หรือ superficial white nail ก็มีความหมายเช่นเดียวกัน) การติดเชื้อราบนแผ่นเล็บนี้ เกิดจากการที่เชื้อราลุกลามผ่านแผ่นเล็บด้านบน (dorsal nail plate) โดยตรง เป็นผลให้เล็บเปลี่ยนเป็นสีขาว หรือสีเหลืองด้าน (dull yellow) มีขอบเขตชัดเจน ซึ่งอาจจะพบบริเวณส่วนใดของเล็บก็ได้ สำหรับนิ้วเท้า WSO มักเกิดจากเชื้อ *T. interdigitale* และยังอาจเกิดจากเชื้อราในกลุ่ม nondermatophyte molds เช่น *Aspergillus*, *Scopulariopsis*, และ *Fusarium* ได้ด้วย ส่วนเชื้อ *Candida spp.* ก็สามารถลุกลามผ่านเยื่อชั้น hyponychial (hyponychial epithelium) และติดเชื้อลุกลามไปทั่วทั้งความหนาของแผ่นเล็บ (nail plate) ได้

ตารางที่ 2 อาการทางคลินิกที่สัมพันธ์กับเชื้อราในกลุ่ม nondermatophyte molds ชนิดต่างๆ

	DLSO	PSO	WSO
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	27 (30.7)	10 (62.5)	-
<i>Aspergillus species</i>	23 (26.1)	6 (37.5)	12 (25.5)
<i>Acremonium species</i>	15 (17.0)	-	21 (44.7)
<i>Fusarium species</i>	13 (14.8)	-	13 (27.7)
<i>Onychocola canadensis</i>	4 (4.5)	-	1 (2.1)
<i>Nattractia dimidiatum</i>	4 (4.5)	-	-
<i>Scytalidium dimidiatum</i>	1 (1.1)	-	-
<i>Alternaria species</i>	1 (1.1)	-	-
	88 (100)	16 (100)	47 (100)

ที่มา Gupta AK, Drummond-Main C, Cooper EA, Brintnell W, Piraccini BM, Tosti A. Systematic review of nondermatophyte mold onychomycosis: diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment. J Am Acad Dermatol. 2012;66:494-502

การติดเชื้อราแบบ WSO จากเชื้อราในกลุ่ม nondermatophyte molds นั้นมักไม่มีอาการทางคลินิก แตกต่างจากการติดเชื้อกลุ่ม dermatophytes ทำให้การ

แยกจากกลุ่ม dermatophytes ได้ยากมาก อย่างไรก็ตาม การติดเชื้อราในกลุ่ม nondermatophyte molds มีแนวโน้มจะกินลึกลงไปใแผ่นเล็บมากกว่า และมักพบรอย

โรคมีขนาดใหญ่กว่า หรืออาจจะมีการติดเชื้อทั้งแผ่นเล็บก็ได้^{7, 9} สำหรับในประเทศไทย จากการทบทวนวรรณกรรมในฐานข้อมูลพบสถิติการติดเชื้อราที่เท้าและนิ้วเท้าไว้ตั้งแต่ปี 2547 ที่สถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์

กรุงเทพมหานคร¹⁰ เป็นที่น่าสังเกตว่า เชื้อก่อโรคที่พบในแต่ละท้องถิ่น แต่ละประเทศมีความแตกต่างกัน ดังนั้นจึงควรทำการตรวจเพาะเชื้อทุกครั้งที่พบการติดเชื้อราที่เล็บ เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้องและสามารถให้การรักษาได้อย่างเหมาะสม

ตารางที่ 3 เชื้อราที่ก่อโรคที่เท้าในประเทศไทย

เชื้อที่แยกได้	Onychomycosis	Tinea pedis
<u>Dermatophytes</u>	12 (36.3)	28 (36.8)
<i>T. rubrum</i>	10 (30.3)	10 (13.2)
<i>T. mentagrophytes</i>	1 (3.0)	14 (18.4)
<i>E. floccosum</i>	1 (3.0)	4 (5.2)
<u>Nondermatophytes</u>	17 (51.6)	44 (57.9)
<i>Scytalidium dimidiatum</i>	12 (36.4)	41 (54.0)
<i>Fusarium species</i>	5 (15.2)	3 (3.9)
<u>Yeasts</u>	2 (6.0)	2 (2.6)
<i>C. albicans</i>	1 (3.0)	2 (2.6)
<i>C. parapsilosis</i>	1 (3.0)	0
<u>Mixed infection</u>	1 (3.0)	0
<i>T. rubrum</i> + <i>Fusarium species</i>	1 (3.0)	0
Unidentified	1 (3.0)	2 (2.6)

ที่มา Ungpakorn R, Lohaprathan S, Reangchainam S. Prevalence of foot diseases in outpatients attending the Institute of Dermatology, Bangkok, Thailand. Clin Exp Dermatol. 2004;29:87-90.

การวินิจฉัย

แม้ผู้ป่วยที่มาด้วยเล็บผิดปกติ (dystrophic nail) จะมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อราที่เล็บถึงร้อยละ 50 ก็ตาม แต่ก็ยังจำเป็นต้องตรวจเพื่อยืนยันว่าเล็บที่ผิดปกติเกิดจากการติดเชื้อราจริง เพราะการรักษาด้วยยาฆ่าเชื้อราชนิดรับประทานมีผลข้างเคียงค่อนข้างสูง และใช้เวลานานในการรักษา สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วย

วินิจฉัยที่นิยมกันในปัจจุบันได้แก่ 1) การการตรวจ KOH preparation จากสิ่งส่งตรวจที่เก็บจากผิวหนังใต้เล็บ 2) การตรวจย้อมแผ่นเล็บด้วยสีย้อม PAS (Periodic acid-Schiff stain) เพื่อดูตรวจหาสาหร่ายหรือเชื้อรา โดยพบว่าหากผลการเพาะเชื้อราเป็นบวก การตรวจด้วยการย้อมมีความไว (sensitivity) สูงกว่าการตรวจสาหร่ายด้วย KOH preparation¹¹ 3) การเพาะเชื้อรา (fungal culture) ใน

SDA (Sabouraud Dextrose Agar) ที่ผสมยาปฏิชีวนะหรือไม่ผสมยาปฏิชีวนะ เพื่อให้สามารถระบุเชื้อราที่เป็นสาเหตุได้

ในกรณีที่เพาะเชื้อได้ผลบวก มีแนวทางในการพิจารณาดังนี้

1.1. ถ้าการเพาะเชื้อแยกได้เชื้อกลุ่ม dermatophyte แสดงว่าเชื้อที่แยกได้เป็นเชื้อก่อโรค

1.2. ถ้าการเพาะเชื้อ แยกได้เชื้อกลุ่ม nondermatophyte mold หรือ yeast จะถือว่าเป็นเชื้อก่อโรคเมื่อการตรวจสิ่งตรวจพบมีสายรา (hyphae), สปอร์ (spore) หรือพบ yeast

1.3. การเพาะเชื้อพบมีการเติบโตของเชื้อรากลุ่ม nondermatophyte mold อย่างมาก โดยไม่พบว่าเชื้อกลุ่ม dermatophyte ร่วมด้วย

แม้ว่าลักษณะทางคลินิกจะเข้าได้กับเชื้อรา และการตรวจ KOH preparation ก็พบเชื้อรา แต่การเพาะเชื้อ มักจะได้ผลลบ เพื่อลดอุบัติการณ์ของผลลบลง (false negative result) ดังกล่าว อาจจะแก้ไขโดยการตัดเล็บที่จะส่งเพาะเชื้อให้มีขนาดใหญ่ขึ้น และเก็บตัวอย่างซ้ำใน

กรณีที่ไม่มีพบเชื้อ แต่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้และการตรวจ KOH preparation พบเชื้อรา นอกจากนี้ สามารถใช้ dermoscopy ช่วยเลือกจุดที่มีโอกาสส่งตรวจพบเชื้อรามากที่สุดได้ด้วย¹²

ปัจจุบันมีการศึกษาการตรวจด้วยการตรวจการติดเชื้อราที่ผิวหนังขั้นต้นด้วย molecular biology technique โดยการเก็บสิ่งส่งตรวจเพื่อหาสารพันธุกรรม (RNA หรือ DNA) ตรวจด้วยชุดตรวจที่ผลิตจำหน่ายทั่วไป^{13, 14} อย่างไรก็ตาม สำหรับเชื้อราที่เล็บพบว่า การนำวิธีการนี้มาใช้ยังมีข้อจำกัด ทั้งผลการตรวจ ค่าใช้จ่าย และไม่สามารถตรวจสอบความไวต่อยาด้านเชื้อราได้¹⁴

ในกลุ่มเชื้อราที่เป็นกลุ่ม non-dermatophyte mold อาจพบสายราแต่การเพาะเชื้อให้ผลลบ ในกรณีที่อาการเข้าได้ ควรส่งเพาะเชื้อซ้ำ 2 – 3 ครั้ง เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัย¹⁵

สำหรับการวินิจฉัยการติดเชื้อราที่เล็บจากเชื้อรากลุ่ม dermatophytes อาจจะพิจารณาตามเกณฑ์วินิจฉัยดังตาราง¹⁶

ตารางที่ 4 เกณฑ์ในการวินิจฉัยการติดเชื้อราที่เล็บจากเชื้อรากลุ่ม dermatophyte

Clinical	Primary criteria	White/yellow or orange/brown patches or streaks Onycholysis
	Secondary criteria*	Subungual hyperkeratosis/debris
		Nail plate thickening
Laboratory	Positive microscopic evidence	
	Positive culture of dermatophyte	

*Tinea pedis often occurs concomitantly with pedal onychomycosis, and tinea manuum with infected fingernails.

ที่มา Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B, Hay RJ, Joseph WS, Tosti A, Fleckman P, Ghannoum M, Armstrong DG, Markinson BC, Elewski BE. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure. J Am Acad Dermatol. 2007;56:939-44.

ปัจจัยที่บ่งถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่¹⁶

1. การติดเชื้อราที่เล็บ มีพื้นที่มากกว่าร้อยละ 50 แสดงถึงการมีปริมาณเชื้อรามาก
2. มีการติดเชื้อราที่ด้านข้างของเล็บชัดเจน เนื่องจากข้างเล็บจะมีช่องว่างระหว่างแผ่นเล็บกับผิวหนังใต้เล็บ เป็นส่วนที่เชื้อราสามารถซ่อนตัวอยู่ได้
3. Subungual hyperkeratosis มีความหนา มากกว่า 2 มิลลิเมตร
4. มีเส้น (streaks) สีขาว/เหลืองหรือสีส้ม/น้ำตาลในแผ่นเล็บ
5. เล็บผิดรูปมาก (total dystrophic onychomycosis) แสดงถึง nail matrix มีการติดเชื้อ ด้วย
6. ชนิดของการติดเชื้อ เช่น ติดเชื้อราที่ไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา เช่น *Scytalidium spp.* Mold, yeasts หรือการมีการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย
7. ผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากสาเหตุต่างๆ รวมถึงเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดี
8. การไหลเวียนโลหิตปลายมือปลายเท้าไม่ดีอย่าง มาก (diminished peripheral circulation)

การตรวจทางพยาธิวิทยา

การตัดเชื้อเนื้อ ในที่นี้หมายถึงการตัดแผ่นเล็บบริเวณที่ติดเชื้อรา รวมถึงเนื้อเยื่อใต้แผ่นเล็บ เช่น nail bed หรือ nail matrix เพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา นอกจากจะช่วยให้การวินิจฉัยแล้ว บางครั้งการตัดชิ้นเนื้อในบริเวณที่มีการติดเชื้อออกเป็นการกำจัดเชื้อ ช่วยในการรักษาด้วย การตรวจทางพยาธิวิทยา จะทำได้โดยการตัดแผ่นเล็บมาตรวจ หรืออาจจะใช้ punch biopsy ตัดเล็บ ลงไปถึงผิวหนังใต้เล็บ (nail bed หรือ nail matrix) มีรายงานว่าไม่พบการตรวจ KOH จากขุยใต้เล็บ แต่ตรวจพบในแผ่นเล็บ (nail plate) ได้ถึงร้อยละ 3¹⁷ ในรายที่มีอาการเข้าได้แต่ตรวจ

KOH ไม่พบสายรา ควรส่งตรวจทางพยาธิวิทยาร่วมด้วย การตรวจทางพยาธิวิทยาของแผ่นเล็บ จะพบสายรา ระหว่างชั้นของแผ่นเล็บ (nail laminae) ที่เรียงตัวขนานกับผิวของแผ่นเล็บ ที่แผ่นเล็บด้านล่างที่ติดกับ nail bed และที่ชั้น stratum corneum ของ nail bed

การตรวจทางพยาธิวิทยาจากการตัดชิ้นเนื้อด้วย punch biopsy นอกจากจะพบความผิดปกติที่แผ่นเล็บแล้ว ผิวหนังชั้น epidermis อาจพบมี spongiosis และ focal hyperkeratosis แสดงถึงการอักเสบในชั้น epidermis สำหรับในชั้น dermis อาจพบมีการอักเสบ (dermal inflammation response) ได้แต่จะมีความรุนแรงน้อยมาก

ในกลุ่ม WSO จะพบเชื้อก่อโรค (organisms) จะพบบริเวณด้านบนของแผ่นเล็บ (dorsal nail) และจะมีลักษณะเฉพาะคือ perforating organs สาย mycelium ของเชื้อราบนแผ่นเล็บ (nail plate) และ eroding fronds พบสายราแทรกเข้าไปในแผ่นเล็บ (nail plate) ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV พบว่าเชื้อราจะแทรกลึกในแผ่นเล็บ¹⁸

ในกลุ่มการติดเชื้อราที่เล็บจากเชื้อรากลุ่ม *Candida spp.* จะพบมีสายราแบบ pseudohyphae แทรกตัวเข้าไปทั่วทั้งแผ่นเล็บ, cuticle ที่อยู่ใกล้เคียง, ชั้นผิวหนัง stratum granulosum และ stratum spinosum ของ nail bed และ stratum corneum ของผิวหนังใต้เล็บ ส่วน hyponychium ด้วย

การวินิจฉัยแยกโรค (Differential diagnosis)

จากลักษณะของเล็บที่มีความผิดปกติ อาจจะว่ามีลักษณะคล้ายความผิดปกติของเล็บในโรคผิวหนังกลุ่ม Inflammatory skin diseases (psoriasis, lichen planus, lichen striatus, alopecia areata, chronic dermatitis, pityriasis rubra pilaris) โรค autoimmune bullous diseases (pemphigus

vulgaris, bullous pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita, dermatitis herpetiformis), การติดเชื้อชนิดอื่นๆ นอกเหนือจากเชื้อรา เช่น หูด หิด โรคผิวหนัง Genodermatoses เช่น bullous epidermolysis, Darier disease, congenital pachyonychia, การบาดเจ็บของเล็บและแผ่นเล็บ ทั้งจากการร่อนเท้า การทำเล็บ หรือจากการมีกระดูกงอกใต้เล็บ (subungual exostosis) และกลุ่มเนื้องอกต่างๆ (Bowen's disease, squamous cell carcinoma, fibroma, subungual keratoacanthoma, myxoid cyst, melanoma) นอกจากนี้ ยังอาจจะเกิดจากโรคตามระบบ เช่น Amyloidosis, เบาหวาน, thyroid disease, porphyria, Yellow nail syndrome, paraneoplastic syndrome, Bazex paraneoplastic acrokeratosis, โรคที่มีความผิดปกติของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เช่น lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, scleroderma ผลจากภาวะขาดสารอาหาร หรือจากยาบางชนิด เช่น tetracycline, retinoids, และ antiretroviral drugs ก็ได้

สำหรับ candida paronychia อาการทางคลินิก มักจะพบการอักเสบของผิวหนังข้างเล็บ (nail fold) และพบมีตุ่มหนองร่วมด้วย จึงจะต้องแยกจาก Acute bacterial paronychia ด้วย เพราะมีการรักษาแตกต่างกัน นอกจากนี้ จะต้องแยกจาก paronychia ที่พบร่วมกับโรคตามระบบอื่นๆ เช่น Hypoparathyroidism, Celiac disease, acrodermatitis enteropathica, reactive arthritis syndrome, acrokeratosis paraneoplastica, และในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม retinoid¹⁹

การรักษา

การรักษาการติดเชื้อราที่เล็บนั้น ใช้เวลาในการรักษานาน การรักษาในปัจจุบันจึงมีเป้าหมายในการเพิ่ม

ประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อรา ลดระยะเวลาการรักษาให้สั้นลงเพื่อลดผลข้างเคียงของยา การรักษาในปัจจุบัน ได้แก่ การรักษาด้วยยาทาเฉพาะที่ ทั้งการทายาเพียงอย่างเดียว และวิธีการต่างๆ ที่พัฒนาขึ้นเพื่อให้ยาทาเฉพาะที่สามารถซึมผ่านแผ่นเล็บได้ดีขึ้น การรักษาด้วยยากิน และการรักษาด้วยแสงและเลเซอร์ รวมถึง Photodynamic therapy และการผ่าตัด

การรักษาด้วยยาทา²⁰⁻²⁶

เนื่องจากยากินที่ต้องใช้ระยะเวลานานและมีผลข้างเคียง รวมถึงปฏิกิริยากับยากินชนิดอื่นๆ จึงมีการพัฒนายาทาเฉพาะที่เพื่อรักษาเชื้อราที่เล็บ แต่ด้วยข้อจำกัดด้านการซึมผ่านของยาทาเฉพาะที่ผ่านแผ่นเล็บ ยาทาเฉพาะที่จึงมักได้ผลดีกับ WSO อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ที่มี WSO การใช้ยาทาเฉพาะที่อย่างเดียวอาจไม่ได้ผล¹⁸ คุณสมบัติของยาทาที่สามารถผ่านเข้าสู่แผ่นเล็บได้ดี ควรมีน้ำหนักโมเลกุล (molecular weight) ต่ำ มีความสามารถในการละลายน้ำได้ดี (hydrophilic property) และไม่ยึดเกาะกับเคราติน (keratin binding)²⁷

Efinaconazole

เป็นยาในกลุ่ม triazole ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ lanosterol 14 α -demethylase ซึ่งจำเป็นในการกระบวนการสังเคราะห์ ergosterol ที่เป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อรา

Efinaconazole มีในจำหน่ายในรูปแบบของ 5% efinaconazole solution และ 10% efinaconazole solution ใช้ทาบนแผ่นเล็บวันละครั้งนาน 48 สัปดาห์ โดยให้ผลการรักษาดีแม้ในผู้ป่วยเบาหวาน²⁸

10% efinaconazole solution ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาในสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่เล็บแบบ DLSO ที่อาการน้อยถึงปานกลาง

ซึ่งมีอาการดังนี้ 1) แผ่นเล็บติดเชื้อราร้อยละ 20-50 โดยไม่พบกลุ่มก้อนเชื้อรา (fungal spike) และการติดเชื้อไม่ลุกลามไปยัง matrix และ lanula 2) มีการติดเชื้อของเล็บห่างจากโคนเล็บ (proximal nail) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิเมตร 3) ความหนาของเล็บ (thickness) น้อยกว่า 3 มิลลิเมตร และ 4) เชื้อสาเหตุเป็นเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes หรือติดเชื้อร่วมกันระหว่างเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes และ *candida spp.* (จากผล KOH preparation หรือผลเพาะเชื้อ)

Luliconazole

เป็นยาต้านเชื้อราในกลุ่ม imidazole มีจำหน่ายในรูปแบบ 1% luliconazole cream สำหรับการติดเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes ขณะนี้กำลังมีการศึกษา 10% luliconazole cream ในการรักษา DLSO ยานี้มีจำหน่ายในประเทศญี่ปุ่น

Terbinafine

เป็นอนุพันธ์ของ allylamine โดย terbinafine ยับยั้งการสังเคราะห์ ergosterol โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ squalene epoxidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์สารที่ส่วนประกอบของผนังเซลล์ของเชื้อรา ซึ่งได้ผลดีกับเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes และ yeast อยู่ในรูปของ topical terbinafine solution โดยใช้ทาวันละ 1-2 ครั้งนาน 6-12 เดือน

Amorolfine

Amorolfine เป็นยาในกลุ่ม morpholine ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ D14 reductase และเอนไซม์ D7-D8 isomerase ซึ่งทำให้การสังเคราะห์ ergosterol ลดลงและเพิ่มการสะสมของ ignosterol ที่เยื่อหุ้มเซลล์ด้านใน (cytoplasmic cell membrane) ทำให้เชื้อราไม่สามารถสร้างเยื่อหุ้มเซลล์ได้

Amorolfine มีจำหน่ายในรูปแบบของยาทาเล็บ (nail lacquer) 5% amorolfine nail lacquer โดยจะทาเล็บแต่ละครั้งติดต่อกันเป็นเวลา 6 เดือน

Amorolfine พบว่า สามารถใช้ได้ผลดีในการรักษาเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes, *Candida spp.*, และ nondermatophyte molds บางชนิด แม้ยานี้ได้รับการรับรองให้ใช้ได้ในทวีปยุโรป แต่ยังไม่ได้รับการรับรองในทวีปอเมริกาเหนือ

Ciclopirox²⁹

อยู่ในรูป ciclopirox olamine ยา ciclopirox เป็นอนุพันธ์ของ hydroxypyridone กลไกในการออกฤทธิ์ของ ciclopirox ยังไม่ชัดเจนนัก เท่าที่มีรายงานในปัจจุบันพบว่า ciclopirox จะทำหน้าที่จับ (chelation) กับ trivalent cations metal (เช่น Fe^{3+}) มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ต้องใช้โลหะ (metal-dependent enzymes) เช่น catalase และ peroxidase โดยมีผลให้เกิด disrupting DNA repair, cell division signals และ structures (mitotic spindles) และรบกวนการทำงานของบางอย่าง intracellular transport ด้วย จึงมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อราและสามารถใช้ ciclopirox ร่วมกับยาอื่น ๆ ในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย โดยเฉพาะแบคทีเรียแกรมลบ (gram negative bacteria) หลายชนิดด้วย นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่า ciclopirox ในรูปกินสามารถรักษามะเร็งทางโลหิตวิทยาได้ นอกจากนี้ยังพบว่า ciclopirox ทำให้เซลล์มะเร็งชนิด rhabdomyosarcoma เกิดการตายแบบ autophagy ผ่านการกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งสร้างอนุมูลอิสระชนิด reactive oxygen species ได้ ซึ่งจะไม่กล่าวรายละเอียดในที่นี้

Ciclopirox มีจัดจำหน่ายในรูปแบบยาทาเล็บ 8% ciclopirox lacquer มีฤทธิ์ต้านเชื้อกลุ่ม

dermatophytes, nondermatophyte molds, และ yeast โดยทาทุกวันติดต่อกันเป็นเวลา 9 – 12 เดือน

Tavaborole

Tavaborole เป็น benzoxaborole molecule ในกลุ่ม oxaborole ยา tavaborole ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ Leucyl-tRNA synthetase ซึ่งทำหน้าที่สังเคราะห์โปรตีน

Tavaborole มีจำหน่ายในรูป 5% tavaborole solution ใช้ทาวันละ 1 ครั้งติดต่อกัน 48 สัปดาห์

Tazarotene

0.1% Tazarotene gel มีข้อบ่งชี้ในการรักษา psoriasis nail มีการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 15 ราย พบว่าในผู้ป่วยมีการติดเชื้อราที่เล็บชนิด DLSSO พบว่า tazarotene gel มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อรากลุ่ม Candida และ Trichophyton บางสายพันธุ์ได้³⁰

ME1111

Succinate dehydrogenase inhibitors เดิมแพร่หลายในกลไกการยับยั้งเชื้อราศัตรูพืช ME1111 เป็นสารที่มีขนาดน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ยับยั้ง succinate dehydrogenase complex II ในเชื้อ dermatophytes โดยพบว่ามีความสามารถในการซึมผ่านเล็บได้ดีตามความเข้มข้น และกำจัดเชื้อราได้ผลดี ขณะนี้กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา

LTX-109³¹

Antimicrobial peptides เป็นสารประกอบโปรตีนที่ทำหน้าที่กำจัดเชื้อใน innate immune system สาร LTX-109 เป็น short cationic antimicrobial peptides ที่สังเคราะห์ขึ้น มีฤทธิ์กำจัดเชื้อราผ่านการทำให้เยื่อหุ้มเซลล์แตก การศึกษาพบว่า LTX-109 มีประสิทธิภาพในการกำจัด *C. albican* และ *T. rubrum* สูงกว่า topical terbinafine และ amorolfine lacquer ในเล็บที่ติดเชื้อราในหลอดทดลอง

การเพิ่มการซึมผ่านยาทาเฉพาะที่

Ultraviolet-curable gel formulation

โดยการใช้เจลที่มีส่วนผสมของ ethanol หรือ 1-methyl-2-pyrrolidinone (NMP) ร่วมกับ amorolfine หรือ terbinafine ลงบนเล็บแล้วฉายด้วย UV light พบว่าสามารถเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านของยา และยาจะอยู่ในแผ่นเล็บได้นานกว่า โดยสามารถใช้เพียง 2 ครั้งต่อเดือนเท่านั้น²⁵

Liposomal film formulation

โดยการนำ terbinafine ในรูปของ liposomal formulation มาผสมกับ bioadhesive polymers แล้วทาเล็บวันละครั้ง²⁵

Iontophoresis³²

Iontophoresis เป็นเทคนิคในการเพิ่มการดูดซึมของสารผ่านผิวหนังด้วยการใช้ไฟฟ้าผลักระหว่างขั้วไฟฟ้า มีรายงานการใช้เครื่อง iontophoresis ผลักยา terbinafine และ Ciclopirox ผ่านแผ่นเล็บ (nail plate) เพื่อรักษาเชื้อราที่เล็บ ประสิทธิภาพในการรักษาขึ้นกับความเข้มข้น (pH) ของสารตัวกลาง, ความเข้มข้นของประจุในสารที่จะให้ผล และพลังงานไฟฟ้า (current density) ที่ใช้

Ultrasound³²

การใช้คลื่นเสียง ultrasound เพื่อเพิ่มการดูดซึมของสารต่าง ๆ ผ่านผิวหนัง รวมถึงเล็บได้ อย่างไรก็ตาม จนถึงปัจจุบันยังไม่มีรายงานใช้รักษาการติดเชื้อราที่เล็บ

การเจาะแผ่นเล็บก่อนใช้ยาทาเฉพาะที่

มีการใช้ Fractional laser ทั้งชนิด fractional CO₂ laser³³ และ fractional Er:YAG laser³⁴ ทำให้เกิดรูบนแผ่นเล็บ ร่วมกับยาทาเฉพาะที่ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการดูดซึมของยาทา พบว่าได้ผลการรักษาดี โดยสามารถลดระยะเวลาที่ใช้ในการทายาเฉพาะที่ลงได้ แต่มี

ค่าใช้จ่ายที่สูง มีรายงานการพัฒนาเครื่องมือที่ออกแบบพิเศษ เพื่อเจาะผ่านแผ่นเล็บก่อนจะทาด้วย 1% terbinafine solution พบว่ามีประสิทธิภาพในการเพิ่มการดูดซึมของยาทาเฉพาะที่ผ่านรูที่เจาะบนแผ่นเล็บ³⁵ การรักษาด้วยวิธีเหล่านี้ยังมีข้อจำกัดเรื่องของจำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยมีน้อย

การรักษาด้วยยารับประทาน^{20, 22, 36, 37}

การรักษาด้วยยารับประทานจัดว่าเป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน มีรายงานการศึกษาจำนวนมาก มีรายละเอียดต่างๆ กันไป ยาที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ในปัจจุบันสามารถสรุปได้ดังนี้

Terbinafine

ในขนาด 250 มิลลิกรัม/วัน โดยมีการศึกษาระยะเวลาในการให้ยาเป็นเวลานานต่าง ๆ กัน รวมถึงการให้แบบ pulse therapy พบว่า การรักษาที่ได้ผลดี ผลข้างเคียงน้อย และคุ้มค่าการรักษามากที่สุดคือการใช้ยาในขนาด 250 มิลลิกรัม/วัน นาน 12 สัปดาห์

Fluconazole

Fluconazole เป็นยาในกลุ่ม triazole จากการศึกษายืนยันผลการรักษา ผลข้างเคียง และความคุ้มค่าการรักษา พบว่าการใช้ยาขนาด 150 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 6 เดือน ได้ผลดีที่สุด

Itraconazole

Itraconazole ก็เป็นยาในกลุ่ม triazole เช่นกัน การศึกษาเปรียบเทียบพบว่า การบริหารยาแบบ pulse therapy ให้ผลการรักษาไม่ต่างจากการบริหารยาแบบกินทุกวัน สำหรับขนาดและระยะเวลาในการรักษาที่แนะนำคือ ขนาด 400 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 1 สัปดาห์/เดือน เป็นเวลา 3 เดือนสำหรับเล็บนิ้วมือและ 4 เดือนสำหรับเล็บเท้า หรือขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 12 สัปดาห์

Albaconazole

Albaconazole เป็นยาในกลุ่ม triazole ที่ใช้เพียงสัปดาห์ละครั้ง การศึกษาพบว่าได้ผลดีที่ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ติดต่อกันนาน 36 สัปดาห์³⁸ การศึกษาพบว่าไม่ทำให้มีความปกติของการเดินของหัวใจ³⁹

Posaconazole

Posaconazole หรือ Noxafil® เป็นยาในกลุ่ม broad spectrum triazole ที่พัฒนามาจากยา itraconazole โดยจะมีฤทธิ์คลุมเชื้อราได้มากกว่า itraconazole มักใช้ในการป้องกันเชื้อราในกลุ่ม *Aspergillus spp.* และ *Candida spp.* ในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน และใช้ในกรณีที่เป็น oropharyngeal candidiasis ที่ดื้อยา itraconazole และ fluconazole

ในปัจจุบันยังอยู่ระหว่างการทบทวนเพื่อใช้ในการรักษาเชื้อราที่เล็บ ยานี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

การใช้ยารับประทานร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด³⁶

มีการศึกษาที่ใช้ยาร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด โดยหวังผลเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ต่อการรักษาด้วยยาเพียงตัวเดียว การใช้ยารับประทานร่วมกันหลายตัวแม้ว่าจะเพิ่มประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อรา แต่ก็ต้องคำนึงถึงค่าใช้จ่าย และผลข้างเคียงจากการใช้ยาหลายตัวด้วย

- Fluconazole และ terbinafine
- Fluconazole, itraconazole และ terbinafine
- Itraconazole และ terbinafine
- Posaconazole และ terbinafine
- Griseofulvin และ terbinafine
- Griseofulvin และ itraconazole
- Fluconazole, griseofulvin, itraconazole, ketoconazole และ terbinafine

การรักษาด้วยแสงและเลเซอร์

เลเซอร์^{22, 32, 37, 40-44}

แม้กลไกการรักษาของเลเซอร์กับการติดเชื้อราที่เล็บยังไม่แน่ชัด เชื่อกันว่าอาจเป็นผลจาก photothermal effect มีการศึกษาโดยใช้ Diode laser และ Neodymium –Yttrium aluminum garnet Laser (Nd:YAG) บางรายงานพบว่าได้ผลในผู้ป่วยที่ติดเชื้อราที่เล็บที่รักษาด้วยยาทาแล้วไม่ได้ผล และมีข้อห้ามในการใช้ยารับประทาน เช่น ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงในการเกิด diabetics foot ulcer การรักษาด้วย Nd:YAG laser ที่ความยาวคลื่นตั้งแต่ 1064, 1320 และ 1540 นาโนเมตร ทั้งในแบบ Long-pulsed laser system (35 มิลลิวินาที), Short-pulsed laser system (300 – 650 ไมโครวินาที) และ Q-switched laser systems ด้วย Q-switched ND:YAG (1064 นาโนเมตร) ผลการรักษาก็ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม บางรายงานได้ผลดีกว่า แต่จำนวนผู้ป่วยน้อย การประเมินผลการรักษามักเน้นที่ลักษณะทางคลินิกและมีรายงานการวิจัยแบบ randomized controlled study ไม่มากนัก^{40, 43} นอกจากนี้ยังมีค่าใช้จ่ายสูง ในปัจจุบันยังไม่มีหรือนำมาใช้รักษาผู้ป่วยทั่วไป

Photodynamic therapy^{25, 32, 37, 44-46}

กลไกการกำจัดเชื้อราอาศัย reactive oxygen species ปัจจุบันสาร photosensitizer มีจัดจำหน่ายในท้องตลาดอยู่ 2 ชนิด ได้แก่ 5-aminolevulinic acid (20% ALA) และ methyl aminolevulinate (16% MAL) สารทั้งสองชนิดนี้ทำให้เกิดการสะสมของ protoporphyrin X เมื่อทาสารดังกล่าวไว้บนรอยโรค 3-5 ชั่วโมง สาร protoporphyrin X มีความสามารถในการดูดกลืนแสงในช่วงความยาวคลื่น 410 และ 630 นาโน

เมตรได้ดี จึงมีการนำแสงสีแดงและแสงสีฟ้ามาใช้ในการรักษาร่วมด้วย

แสงสีแดงมีประสิทธิภาพในการผ่านลงไปยังแผ่นเล็บได้ดีกว่าแสงสีฟ้า เพื่อให้ ALA และ MAL สามารถดูดซึมได้มากขึ้น สามารถใช้ 20% หรือ 40% urea cream หรือ urea ointment ทาบนแผ่นเล็บก่อน ผลการรักษายังมีความแตกต่างกันมาก จำเป็นต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม⁴⁶

Hematoporphyrin derivatives เป็นสารที่ผสมระหว่าง monomeric และ oligomeric porphyrins ที่ได้จากเลือด มีในรูปชื่อการค้า Photogem® solution (5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) เมื่อใช้ 20% urea cream ทา 10 นาที แล้วกรอแผ่นเล็บด้วย pneumatic diamond drill จากนั้นทา Photogem 1 ชั่วโมงก่อนจะฉายแสงความยาวคลื่น 630 นาโนเมตร พลังงาน 54 จูล/ตารางเซนติเมตรเป็นเวลา 9 นาที สัปดาห์ละครั้ง พบว่า หลังการรักษา 6 สัปดาห์ ผู้ป่วยหายโดยไม่พบเชื้อรา

Methylene blue สามารถดูดซึมแสงในช่วงความยาวคลื่น 600 – 660 นาโนเมตร พบว่า สามารถรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อราที่เล็บรุนแรง (มีการลุกลามไปยัง lanula และ matrix, แผ่นเล็บติดเชื้อรามากกว่าร้อยละ 50 ร่วมกับมีก้อนรา (dermatophytoma) หรือมี subungual hyperkeratosis หนากว่า 2 มิลลิเมตร

Toluidine blue ในรูปของ toluidine gel (100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) จะดูดซึมแสงในช่วงความยาวคลื่น 635 นาโนเมตร พบว่าสามารถใช้รักษาการติดเชื้อราที่เล็บจากเชื้อรากลุ่ม dermatophytes ได้

การรักษาด้วยวิธีนี้แม้จะรายงานว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาเชื้อราที่เล็บ มีผลแทรกซ้อนต่ำ แต่ก็มีการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนไม่มากนัก นอกจากนี้ยังพบว่า เชื้อก่อโรคแต่ละชนิดยังมีการตอบสนองไม่เหมือนกันอีกด้วย การรักษาด้วยวิธีนี้จำเป็นต้องรอการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มี

จำนวนมากขึ้นก่อนจะสามารถสรุปได้ถึงประสิทธิภาพในการรักษา

การผ่าตัด²²

การถอดเล็บ (nail avulsion) เป็นการผ่าตัดเพื่อนำส่วนที่ติดเชื้อของเล็บ หรือการถอดเล็บทั้งแผ่นเล็บออก การถอดเล็บสามารถทำได้ทั้งการผ่าตัด และการถอดเล็บด้วยการใช้สารเคมี (chemical nail avulsion) ขอบ่งชี้ในการทำการผ่าตัด ได้แก่

1. การติดเชื้อลุกลามไปยังเนื้อเยื่อที่อยู่รอบ ๆ เกินเนื้อเยื่อข้างเล็บ (nail fold)
2. ในกรณีที่มีการติดเชื้อซ้ำ ๆ ของแผ่นเล็บ (nail plate) และ nail bed
3. เพื่อกำจัดแผ่นเล็บและ nail bed ที่ติดเชื้อ
4. การตัดส่วนของ nail matrix ที่ติดเชื้อออก โดยใช้ punch biopsy

การถอดเล็บด้วยการผ่าตัด (surgical nail avulsion)

การถอดเล็บด้วยการผ่าตัด สามารถกระทำได้ 2 วิธี แยกตามลักษณะทางกายวิภาคของเล็บ โดยแบ่งเป็น distal nail avulsion และ proximal nail avulsion

Distal nail avulsion จะถอดเล็บโดยใช้อุปกรณ์ผ่าตัดสอดไปบริเวณปลายเล็บแล้วค่อย ๆ แยกแผ่นเล็บ (nail plate) ออกจากเนื้อเยื่อ nail bed ด้านล่าง หลังจากนั้นใช้อุปกรณ์แยกแผ่นเล็บออกจากเนื้อเยื่อของ nail matrix บริเวณโคนเล็บ และดึงแผ่นเล็บ (nail plate) ออกได้ทั้งแผ่น

Proximal nail avulsion จะทำได้ยากกว่า มักสงวนไว้ทำในกรณีที่การติดเชื้อราที่เล็บเป็นแบบ DLSO ที่มีเล็บส่วนปลายผิดปกติ อุปกรณ์ถอดเล็บจะใส่ไปที่ โคนเล็บ ระหว่างแผ่นเล็บ (nail plate) กับ proximal groove และ proximal nail fold เมื่อแผ่นเล็บหลุดจากโคนเล็บ

แล้วก็ใช้อุปกรณ์ถอดเล็บแยกแผ่นเล็บจากโคนเล็บไปยังปลายเล็บจนแผ่นเล็บหลุดออกไป

การถอดเล็บมีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงกว่าวิธีอื่นๆ อย่างไรก็ตาม การใช้ยาทาพร้อมด้วยจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้น

การถอดเล็บด้วยการใช้สารเคมี (chemical avulsion)

การถอดเล็บด้วยการใช้สารเคมีนิยมทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อราที่เล็บ ที่มีภาวะหรือโรคเหล่านี้ร่วมด้วย ได้แก่ peripheral vascular disease, connective tissue disease, เบาหวาน และผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออกง่ายหยุดยาก (hemostasis) สารเคมีที่ใช้ได้การสารเคมีที่มีฤทธิ์เป็น keratolytic agent เช่น salicylic acid และ urea Phenol นิยมใช้ใน chemical matricectomy และมีการใช้ 10% sodium hydroxide

การใช้สารเคมีในการถอดเล็บอาจใช้ร่วมกับยาต้านเชื้อรา ที่นิยมใช้ ได้แก่ 40% urea cream, 40% urea cream และ 1% bifonazole โดยจะแบ่งการรักษาเป็น 2 ระยะคือ การรักษาในสัปดาห์แรกเพื่อให้เล็บนุ่มลง และอีก 2 สัปดาห์ต่อมาในการกำจัดแผ่นเล็บที่เหลือ ตามปกติหลังจากนั้นจะทายา 1% bifonazole cream ทาเพื่อกำจัดเชื้อราต่อไป การใช้สารเคมีแม้จะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออกง่าย และมีการติดเชื้อซ้ำต่ำ แต่การทำลายเนื้อเยื่อจะทำให้แผลหายช้าลง

การประเมินผลการรักษา

การประเมินความรุนแรงของการติดเชื้อราที่เล็บ รวมถึงเกณฑ์ในการประเมินว่าผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อราที่เล็บนั้น ในปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์ในการวินิจฉัยที่ใช้กันเป็นมาตรฐาน

การประเมินความรุนแรงของการติดเชื้อราที่เล็บ และการติดตามการรักษา อาจอาศัยการเปลี่ยนแปลงของ onychomycosis severity index (OSI)⁴⁷ ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 Onychomycosis severity index

Area of involvement		Proximity of disease to matrix		Presence of dermatophytoma or subungual hyperkeratosis > 2 mm	
Affected nail (%)	Point	Amount of involvement from distal edge	point	present	point
0	0	< 1/4	1	No	0
1 – 10	1	1/4 – 1/2	2	Yes	10
11 – 25	2	>1/2 – 3/4	3		
25 – 50	3	>3/4	4		
51 - 75	4	Matrix involvement	5		
76 - 100	5				

ตารางที่ 6 Proposed definitions of cure when assessing patient with onychomycosis in clinical trials

Criteria for cure
<p>A) 100% absence of clinical signs of onychomycosis (mycology not required) OR</p> <p>B) Negative mycological laboratory result with one or more of following clinical signs</p> <p>i) Distal subungual hyperkeratosis or onycholysis leaving < 10% of nail plate affected</p> <p>ii) Nail-plate thickening that does not improve with treatment because of comorbid condition</p>
Criteria for noncure
<p>A) Presence of positive mycological results OR</p> <p>B) Any of the 4 clinical signs, even in the presence of negative mycological results</p> <p>i) Residual major changes (>10%) of the nail plate compatible with dermatophyte infection</p> <p>ii) White/yellow or orange/brown patches or streaks in or beneath the nail</p> <p>iii) Lateral onycholysis with debris in an otherwise clear nail plate</p> <p>iv) Hyperkeratosis on the lateral nail plate/nailfold edge</p>

ที่มา Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B, Hay RJ, Joseph WS, Tosti A, Fleckman P, Ghannoum M, Armstrong DG, Markinson BC, Elewski BE. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure. J Am Acad Dermatol. 2007;56:939-44.

ตารางที่ 7 สรุปการใช้ยาในการรักษาเชื้อราที่เล็บจำแนกตาม Strength of recommendation*

	Treatment in adults	Suggested method of use and monitoring	Cautions
	SYSTEMICS		
A*	First line of treatment for dermatophytes onychomycosis <u>Itraconazole</u> <u>Terbinafine</u> generally preferred over itraconazole (fungicidal property)	200 mg/day for 12 weeks, or Pulse therapy 400 mg/day for 1 week/month (2 pulses for fingernails and 3 pulses for toenails). It is optimally absorbed with food and an acidic pH Monitoring hepatic function tests is recommended in 1) patients with preexisting liver impairment, 2) continuous therapy for more than a month 3) with concomitant use of hepatotoxic drugs 250 mg/day for 6 weeks for fingernails and 12-16 weeks in toenail infection History of hepatotoxicity or liver impairment: Baseline liver function tests and a complete full blood count	Headache and gastrointestinal upset CI: heart failure, hepatotoxicity Headache, taste disturbance and gastrointestinal upset. Aggravate psoriasis and cause a subacute lupus-like syndrome CI: liver and/or renal impairment
B*	<u>Fluconazole</u> : Alternative in patients unable to tolerate terbinafine or itraconazole	150-450 mg/week, 3 months in fingernail and at least 6 months in toenail infections. Baseline liver function tests and full blood count. Monitor liver function tests in high-dose or prolonged therapy and in those at risk because of concomitant hepatotoxic drug use	Headache and gastrointestinal upset CI: liver and/or renal impairment
C*	<u>Griseofulvin</u> : lower efficacy and higher relapse rates	500-1000 mg/day given for 6-9 months in fingernail infection and 12-18 months in toenail infection. It should be taken with fatty food to increase absorption	Headache and gastrointestinal upset CI: liver impairment
D*	<u>Combination treatment</u>	Only if response to topical monotherapy is likely to be poor	Drug toxicity and drug interaction
	TOPICALS: for superficial and distal onychomycosis and for patients in whom systemic therapy is contraindicated		
D*	<u>Amorolfine</u> <u>Ciclopirox</u> <u>Tioconazole</u>	5% lacquer applied once or twice a week for 6-12 months 8% lacquer applied once daily for up to 48 weeks 28% solution applied twice daily for 6-12 months	Rare: local burning, pruritus and erythema Rare: local erythema Allergic contact dermatitis

* ดูรายละเอียดเพิ่มเติมที่ Appendix

ที่มา Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. Br J Dermatol 2014;171:937-58.

สำหรับการตัดสินใจว่าผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อราที่เล็บแล้ว Scher RK et al. (2007) เสนอเกณฑ์ในการให้การประเมินผลการรักษาเชื้อราที่เล็บ โดยกำหนดให้

1. Clinical cure หมายถึง แผ่นเล็บไม่มีลักษณะของการติดเชื้อราร้อยละ 80 – 100
2. Mycological cure หมายถึง ตรวจไม่พบเชื้อราจากการตรวจ KOH preparation และผลเพาะเชื้อไม่พบเชื้อรา
3. Complete cure หมายถึง ผู้ป่วยมีทั้ง clinical cure และ mycological cure

และเสนอแนวคิดในการกำหนดค่านิยมของการรักษาเชื้อราที่สามารถกำจัดเชื้อได้ และไม่ได้ตามตารางที่ 6

อย่างไรก็ตาม การใช้เกณฑ์ประเมินดังกล่าว อาจจะทำให้เปรียบเทียบผลการวิจัยเป็นไปได้อาบาก ด้วยร้อยละของความสำเร็จในการรักษาก็ขึ้นกับความรุนแรงของการติดเชื้อราที่เล็บด้วย บางครั้งพบว่าอาการทางคลินิกหายแล้ว การเพาะเชื้อราให้ผลลบ แต่ยังพบสายราจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อยู่⁴⁸ เมื่อพิจารณาผลการรักษาควรคำนึงถึง

- การรักษาควรจะใช้เวลาอย่างน้อย 12 เดือน อาจจะยืดเวลานานถึง 18 เดือนเพื่อให้ผลการรักษาทางคลินิกแสดงถึงพยาธิสภาพที่แท้จริงของเล็บ
- ควรเริ่มประเมินครั้งแรก หลังการรักษาเป็นเวลา 3–6 เดือน เพื่อให้เซลล์เชื้อราที่ตายแล้วและยาที่ยังคงค้างอยู่หมดไปก่อน
- เกณฑ์ประเมินการหาย ไม่ควรนับการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์พบมีสายราที่ตายแล้ว และควรจะมีการเพาะเชื้อซ้ำใหม่
- การวินิจฉัยว่าการรักษาเชื้อราที่เล็บหายขาด ควรจะไม่มีอาการทางคลินิกและการเพาะเชื้อไม่ควรพบเชื้อ โดยไม่รวมผลทางกล้องจุลทรรศน์ การประเมินควรจะมี

ระยะเวลาให้เชื้อที่ตายแล้วและยาที่ใช้รักษาหมดฤทธิ์ไปก่อน (wash out period) ก่อนจะประเมินอีกครั้ง

สำหรับการรักษาเชื้อราที่เล็บ สามารถพอสรุปตามหลักฐานทางการแพทย์ (evidence-based) เพื่อให้เป็นแนวทางในการพิจารณาการรักษาการติดเชื้อราที่เล็บ ดังตารางที่ 7

การป้องกัน

การหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อราที่เล็บ เช่น หลีกเลี่ยงการบาดเจ็บของเล็บ และเนื้อเยื่อรอบเล็บจากการทำเล็บ การใส่รองเท้าที่พอดี ไม่คับหรือหลวมจนเกินไป และควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ดีในผู้ป่วยเบาหวาน อาจช่วยลดโอกาสติดเชื้อราที่เล็บได้

การใช้ยาที่มี fungicidal effect เช่น terbinafine อาจลดอัตราการกลับเป็นซ้ำได้ ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยากินพบว่า itraconazole มีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงกว่า terbinafine⁴⁹ เนื่องจากมีรายงานการติดเชื้อที่เล็บร่วมกับการติดเชื้อราที่เท้า (tinea pedis) ได้บ่อย โดยมีการแพร่ระบาดจาก tinea pedis ในกลุ่มนักศึกษา และผู้ที่ใช้พื้นที่สาธารณะร่วมกัน เช่น ห้องอาบน้ำสาธารณะ หรือสระว่ายน้ำ การหลีกเลี่ยงสถานที่ดังกล่าว หรือการสวมรองเท้าแตะในห้องอาบน้ำ อาจช่วยลดการติดเชื้อราได้ Terbinafine spray ซึ่งมีจำหน่ายทั้งในรูปสารละลาย (solution) และผงแป้ง (powder) เมื่อนำมาใช้กับรองเท้า พบว่ากำจัดเชื้อรา *T. rubrum* ได้อาจช่วยลดการติดเชื้อรา และการติดเชื้อซ้ำโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เคยมีการติดเชื้อราที่เล็บขณะใช้รองเท้านั้น⁵⁰ สำหรับการกำจัดเชื้อในรองเท้าเพื่อลดการปนเปื้อนเชื้อรา พบว่าการอบรองเท้าด้วยก๊าซโอโซน (ozone gas)⁵¹ หรือใช้แสงอัลตราไวโอเล็ต (ultraviolet)⁵² พบว่าสามารถกำจัดเชื้อราในรองเท้าได้ผลดี

Reference

1. Ameen M. Epidemiology of superficial fungal infections. *Clin Dermatol* 2010;28:197-201.
2. Cozzani E, Agnoletti AF, Speziari S, et al. Epidemiological study of onychomycosis in older adults with onychodystrophy. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16:486-91.
3. Papini M, Piraccini BM, Difonzo E, Brunoro A. Epidemiology of onychomycosis in Italy: prevalence data and risk factor identification. *Mycoses* 2015;58:659-64.
4. Dubljanin E, Dzamic A, Vujcic I, et al. Epidemiology of onychomycosis in Serbia: a laboratory-based survey and risk factor identification. *Mycoses* 2016. Jul 29. doi: 10.1111/myc.12537.
5. Gupta AK, Gupta G, Jain HC, et al. The prevalence of unsuspected onychomycosis and its causative organisms in a multicentre Canadian sample of 30 000 patients visiting physicians' offices. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1567-72.
6. Nenoff P, Kruger C, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ. Mycology - an update. Part 1: Dermatophytes: causative agents, epidemiology and pathogenesis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:188-209; quiz 10, 188-211; quiz 2.
7. Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S. Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:217-24.
8. Finch J, Arenas R, Baran R. Fungal melanonychia. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:830-41.
9. Gupta AK, Drummond-Main C, Cooper EA, et al. Systematic review of nondermatophyte mold onychomycosis: diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:494-502.
10. Ungpakorn R, Lohaprathan S, Reangchainam S. Prevalence of foot diseases in outpatients attending the Institute of Dermatology, Bangkok, Thailand. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:87-90.
11. Blake N, Zhu J, Hernandez G, Juliano PJ. A Retrospective Review of Diagnostic Testing for Onychomycosis of the Foot. *J Am Podiatr Med Assoc* 2015;105:503-8.
12. Bet DL, Reis AL, Di Chiacchio N, Belda Junior W. Dermoscopy and Onychomycosis: guided nail abrasion for mycological samples. *An Bras Dermatol* 2015;90:904-6.
13. Nenoff P, Kruger C, Schaller J, et al. Mycology - an update part 2: dermatomycoses: clinical picture and diagnostics. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:749-77.
14. Petinataud D, Berger S, Contet-Audonnet N, Machouart M. Molecular diagnosis of onychomycosis. *J Mycol Med* 2014;24:287-95.
15. Bombace F, Iovene MR, Galdiero M, et al. Non-dermatophytic onychomycosis diagnostic criteria: an unresolved question. *Mycoses* 2016;59:558-65.
16. Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B, et al. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:939-44.
17. Chang A, Wharton J, Tam S, Kovich OI, Kamino H. A modified approach to the histologic diagnosis of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:849-53.
18. Piraccini BM, Tosti A. White superficial onychomycosis: epidemiological, clinical, and pathological study of 79 patients. *Arch Dermatol* 2004;140:696-701.
19. Allevato MA. Diseases mimicking onychomycosis. *Clin Dermatol* 2010;28:164-77.
20. Nenoff P, Kruger C, Paasch U, Ginter-Hanselmayer G. Mycology - an update Part 3: Dermatophytes: topical and systemic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:387-410; quiz 1.
21. Del Rosso JQ. The role of topical antifungal therapy for onychomycosis and the emergence of newer agents. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7:10-8.
22. Kushwaha A, Murthy RN, Murthy SN, et al. Emerging therapies for the treatment of ungual onychomycosis. *Drug Dev Ind Pharm* 2015;41:1575-81.
23. Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol* 2014;171:937-58.
24. Auvinen T, Tiihonen R, Soini M, et al. Efficacy of topical resin lacquer, amorolfine and oral terbinafine for treating toenail onychomycosis: a prospective, randomized, controlled, investigator-blinded, parallel-group clinical trial. *Br J Dermatol* 2015;173:940-8.
25. Gupta AK, Studholme C. Novel investigational therapies for onychomycosis: an update. *Expert Opin Investig Drugs* 2016;25:297-305.
26. Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Topical therapy for toenail onychomycosis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:489-502.
27. McAuley WJ, Jones SA, Traynor MJ, et al. An investigation of how fungal infection influences drug penetration through onychomycosis patient's nail plates. *Eur J Pharm Biopharm* 2016;102:178-84.
28. Vlahovic TC, Joseph WS. Efinaconazole topical, 10% for the treatment of toenail onychomycosis in patients with diabetes. *J Drugs Dermatol* 2014;13:1186-90.
29. Subissi A, Monti D, Togni G, Mailland F. Ciclopirox: recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topical antimycotic agent. *Drugs* 2010;70:2133-52.
30. Campione E, Paterno EJ, Costanza G, et al. Tazarotene as alternative topical treatment for onychomycosis. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:879-86.
31. Stensen W, Turner R, Brown M, et al. Short Cationic Antimicrobial Peptides Display Superior Antifungal Activities toward Candidiasis and Onychomycosis in Comparison with Terbinafine and Amorolfine. *Mol Pharm* 2016;13:3595-3600.
32. Gupta AK, Simpson FC. Medical devices for the treatment of onychomycosis. *Dermatol Ther* 2012;25:574-81.
33. Bhatta AK, Keyal U, Huang X, Zhao JJ. Fractional carbon-dioxide (CO₂) laser-assisted topical therapy for the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:916-23.
34. Zhang J, Lu S, Huang H, et al. Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940-nm Er:YAG laser and 5 % amorolfine lacquer. *Lasers Med Sci* 2016;31:1391-6.

35. Bristow I, Baran R, Score M. Rapid Treatment of Subungual Onychomycosis Using Controlled Micro Nail Penetration and Terbinafine Solution. *J Drugs Dermatol* 2016;15:974-8.
36. de Sa DC, Lamas AP, Tosti A. Oral therapy for onychomycosis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:17-36.
37. Gupta AK, Simpson FC. New pharmacotherapy for the treatment of onychomycosis: an update. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:227-36.
38. Sigurgeirsson B, van Rossem K, Malahias S, Raterink K. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-ranging study to investigate the efficacy and safety of 4 dose regimens of oral albaconazole in patients with distal subungual onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:416-25.
39. Dietz AJ, Barnard JC, van Rossem K. A randomized, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled, dose escalation study with a 3-cohort parallel group design to investigate the tolerability and pharmacokinetics of albaconazole in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2014;3:25-33.
40. Bristow IR. The effectiveness of lasers in the treatment of onychomycosis: a systematic review. *J Foot Ankle Res* 2014;7:34.
41. Nijenhuis-Rosien L, Kleefstra N, Wolfhagen MJ, Groenier KH, Bilo HJ, Landman GW. Laser therapy for onychomycosis in patients with diabetes at risk for foot complications: study protocol for a randomized, double-blind, controlled trial (LASER-1). *Trials* 2015;16:108.
42. Karsai S, Jager M, Oesterhelt A, et al. Treating onychomycosis with the short-pulsed 1064-nm-Nd:YAG laser: results of a prospective randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016. Aug 13. doi: 10.1111/jdv.13798.
43. Gupta AK, Simpson FC, Heller DF. The future of lasers in onychomycosis. *J Dermatolog Treat* 2016;27:167-72.
44. Wiznia LE, Quatrano NA, Mu EW, Rieder EA. A Clinical Review of Laser and Light Therapy for Nail Psoriasis and Onychomycosis. *Dermatol Surg* 2016 Jul 25. doi: 10.1097/DSS.0000000000000841.
45. Bhatta AK, Keyal U, Wang XL. Photodynamic therapy for onychomycosis: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2016;15:228-35.
46. Gilaberte Y, Robres MP, Frias MP, et al. Methyl aminolevulinate photodynamic therapy for onychomycosis: a multicentre, randomized, controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Aug 12. doi: 10.1111/jdv.13842.
47. Carney C, Tosti A, Daniel R, et al. A new classification system for grading the severity of onychomycosis: Onychomycosis Severity Index. *Arch Dermatol* 2011;147:1277-82.
48. Ghannoum M, Isham N, Catalano V. A second look at efficacy criteria for onychomycosis: clinical and mycological cure. *Br J Dermatol* 2014;170:182-7.
49. Yin Z, Xu J, Luo D. A meta-analysis comparing long-term recurrences of toenail onychomycosis after successful treatment with terbinafine versus itraconazole. *J Dermatolog Treat* 2012;23:449-52.
50. Feuilhade de Chauvin M. A study on the decontamination of insoles colonized by *Trichophyton rubrum*: effect of terbinafine spray powder 1% and terbinafine spray solution 1%. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:875-8.
51. Gupta AK, Brintnell WC. Sanitization of Contaminated Footwear from Onychomycosis Patients Using Ozone Gas: A Novel Adjunct Therapy for Treating Onychomycosis and Tinea Pedis? *J Cutan Med Surg* 2013;17:243-9.
52. Ghannoum MA, Isham N, Long L. Optimization of an infected shoe model for the evaluation of an ultraviolet shoe sanitizer device. *J Am Podiatr Med Assoc* 2012;102:309-13.

Appendix

Strength of recommendation

Class	Evidence
A	At least one meta-analysis, systematic review or RCT* rated as 1++, and directly applicable to the target population, or A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results Evidence drawn from a NICE** technology appraisal
B	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4, or Extrapolated evidence from studies rated as 2+, or Formal consensus
D (GPP)	A good practice point (GPP) is a recommendation for best practice based on the experience of the guideline development group

RCT*, randomized controlled trial; NICE**, National Institute for Health and Care Excellence.

A Case Report of Late-Onset and Pregnancy-Related Tufted Angioma in Thailand.

Monsiya Pongchomporn MD,
Bensachee Pattamadilok MD.

ABSTRACT:

PONGCHOMPORN M, PATTAMADILOK B. A CASE REPORT OF LATE-ONSET AND PREGNANCY-RELATED TUFTED ANGIOMA IN THAILAND. THAI J DERMATOL 2016; 32: 199-204.

INSTITUTE OF DERMATOLOGY, BANGKOK, THAILAND.

Tufted angioma is a rare benign vascular tumor of the skin, usually occurring during infancy or childhood by either congenital or acquired causes. Adult onset has rarely been reported and pregnancy-related incidences are also infrequent. However, we reported a Thai woman with adult-onset, pregnancy-related tufted angioma. Such a case has seldom been seen in Thailand or even in world-wide medical literature. In our case, the patient presented with a slowly progressing lesion with tender, dull erythematous macules and papules which coalesced into patches and plaques with a mottled appearance on the right inframammary area. The lesion began when she was in the seventh month of pregnancy. She was later treated with vascular laser with excellent results.

Keyword : tufted angioma, Kasabach-Merritt syndrome, pregnancy

บทคัดย่อ:

มณสิญา พงษ์ชมพร, เบญจัสวีร์ ปัทมดิลก รายงานผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหลอดเลือด ชนิด TUFTED ANGIOMA ที่เกิดในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ในประเทศไทย วารสารโรคผิวหนัง 2559; 32: 199-204.

สถาบันโรคผิวหนัง

ความผิดปกติของหลอดเลือดชนิด tufted angioma เป็นโรคที่พบน้อยมาก ส่วนมากมักพบในผู้ป่วยเด็ก อาจเกิดตั้งแต่แรกคลอดจนตลอดช่วงวัยเด็ก รายงานฉบับนี้นำเสนอผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหลอดเลือดชนิด tufted angioma ในผู้หญิงตั้งครรภ์ ซึ่งพบน้อยมากในประเทศไทย

คำสำคัญ : ความผิดปกติของหลอดเลือด คนท้อง เนื้องอกเส้นเลือด หลอดเลือดผิดปกติ

Introduction

Tufted angioma is a rare slow-growing benign vascular neoplasm. It is also known as “Angioblastoma of Nakagawa” in Japanese literature.^{1,2,3} It usually presents in infancy and early childhood but late-onset has been reported on occasion.^{4,5} Tufted angioma has rarely been reported in pregnancy.⁶ The etiology and pathogenesis remains unknown and its morphology is variable. Tufted angioma presents as erythematous to dull-red stain-like macules progressing into a thick, large plaque-like lesion with mottled appearance, varying from 2-5 cm in diameter, mostly on the neck and upper trunk area.⁷ Histologically, it is characterized by lobules or tufts of capillaries, which is also termed “cannonball distribution”.⁸ We reported a case of late-onset and pregnancy-related tufted angioma in Thailand.

Case report

A 34-year-old Thai female presented with a two-year history of slowly enlarging red-blotch-lesions under the right breast. She reported that the lesions first appeared during the seventh month of her pregnancy. At that time, she experienced occasional pain on the affected area. She also noticed that the lesions gradually progressed, but stabilized after the delivery of her baby. She had no other diseases or family history of any systemic disease. The dermatological examination demonstrated mildly tender, non-blanchable erythematous papules which coalesced into plaques, 6 cm by 6 cm in diameter, located on the right inframammary area. [Figure1] The remaining physical examination was unremarkable.

Histopathology confirmed several islands of closely-set capillaries in the dermis. Thrombosis in some blood vessel was noticed. Neither pleomorphism nor increased mitosis was noted. [Figure2,3]

The CBC, including platelet count and the coagulogram, were also normal. Platelet was 290,000 cell/mm³. PT was 10.5 sec and PTT was 24.8 sec. She was diagnosed with late-onset, pregnancy related tufted angioma without complication.

She was treated with topical 0.25% timolol eye drops for several months without any visible improvement. She was then persuaded to be treated with sessions of Pulse dye laser (PDL, 595nm). The parameters were 7 mm spot size, fluence of 9 J/cm², and pulse duration of 1.5 msec. Obvious improvement was observed after 3 sessions of laser treatment, and excellent results persisted up to the last follow up six months after stopping laser treatment. [Figure4] No complication was noted.



Figure 1 Large area of painful, erythematous papules which coalesced into plaques on the right inframammary area

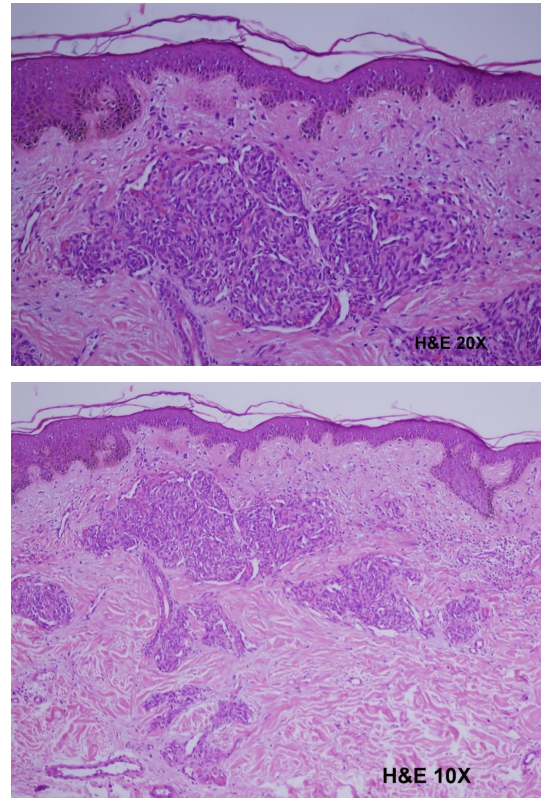


Figure 2 Well-circumscribed lobules of densely packed bloodless capillaries scattered throughout the dermis and subcutaneous tissues giving a special pathognomonic “cannonball” appearance without any mitotic figures. These capillary lobules have normal separating collagen and each lobule is surrounded by crescent-shaped vascular channels [10x].

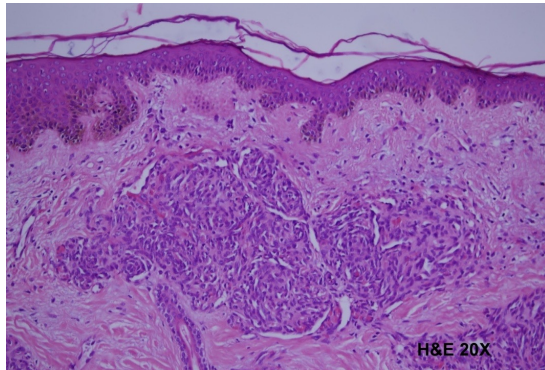


Figure 3 Well-circumscribed lobules of densely packed bloodless capillaries scattered through the dermis and subcutaneous tissues giving a special pathognomonic "cannonball" appearance without any mitotic figures. These capillary lobules have normal separating collagen and each lobule is surrounded by crescent-shaped vascular channels[20x]



Figure 4 Marked improvement after three sessions of pulse dye laser, 595 nm

Discussion

Tufted angioma, also known as "Angioblastoma of Nakagawa" in Japanese literature, is a rare slow-growing benign vascular

neoplasm. It usually presents in infancy and early childhood, especially in children under 5 years old.¹ In addition, congenital and adult-onset tufted angioma have also been rarely reported in medical literature.^{1,2,3} It was first described as an angioblastoma in 1949 by Nakagawa.^{4,5}

Tufted angioma occurs as a sporadic genetic mutation. Familial occurrence has also been reported, possibly monogenic autosomal dominant trait with reduced penetrance tendency.^{2,3} The etiopathogenesis remains unclear. It maybe aggravated by hormonal effects, cytokine or chemokine.⁷ There were cases of tufted angioma associated with pregnancy reported in 2002 but few other cases can be found in literature.⁶ It has been hypothesized that cytokine may play a role in angiomatous proliferation, particularly IL-8.⁷

The morphology of tufted angioma is variable. It may present as a dull red, brown-red or purple lesion with large firm patches or thickened indurated plaques with mottled appearance.⁸ The size of the lesion ranges from 5cm in diameter to more than 10 cm.⁹ It often presents as a solitary lesion but sometimes presents as multifocal. Tufted angioma can be found anywhere on the body but is more commonly seen on the neck, trunk, and shoulder, and more seldom on the extremities. Hypertrichosis, localized hyperhidrosis and

warmth to the touch have been reported in some cases.¹⁰ Extensive involvement is common even though it is entirely benign. There have been no reported aggressive or metastasis cases.¹²

Tufted angioma usually progresses slowly then stabilizes.^{8,9} It may persist for years or spontaneously resolve¹¹; however, partial self-involution has been reported and complete self-involution is rare.^{12,13} In our case, the lesion spread slowly from the onset until delivery of her child and then stabilized. It remained stable for two years until the patient sought medical attention.

Congenital cases of tufted angioma that present with petechiae and ecchymotic patches may be associated with Kasabach-Merritt phenomenon (KMP), a life-threatening complication. However, in our case, the coagulogram was normal therefore KMP was excluded.^{12,14,15}

Histopathology of tufted angioma has a specific pattern.¹² It is characterized by circumscribed lobules of densely packed bloodless capillaries scattered throughout the dermis and subcutaneous tissues, giving a special pathognomonic “cannonball” appearance without any mitotic figures. These capillary lobules have normal separating collagen and each lobule is surrounded by crescent-shaped vascular channels.^{8,9} [figure2,3] Immunochemical

profiles reveal positivity for lymphoethelial, endothelial and Wilms Tumor 1(WT1) markers but negative for glucose transporter 1(GLUT1).¹⁶ The differential diagnoses are infantile hemangioma, pyogenic granuloma, kaposi sarcoma and kaposiform hemangioendothelioma. These can be distinguished by clinical, histological, and immunochemical methods.¹⁰

Treatment focuses on cosmetic issues and complications that are associated with tufted angioma such as obstruction to vital organs, Kasabach-Merritt syndrome and functional compromise. Medical treatments available are topical or systemic corticosteroids, interferon alpha-2a and topical propranolol. Surgical excision and laser therapy are other effective treatments.¹¹ However, most cases of tufted angioma spontaneously regress within two years.¹¹ Most of the authors recommend that serious complications be treated with systemic corticosteroid or interferon- α .¹² Patients without complications can be treated with laser, as in our case.

There have been many reported cases of good responses to pulse dye laser treatment, with the concept of selective photothermolysis^{17,18,19} It has been used in several vascular lesions such as port wine stain and hemangioma.²⁰ Robati et al(2002) showed successful treatment of tufted angioma by three

sessions of 595 nm pulse dye laser. The fluence was 10 J/cm², with pulse duration of 3 msec and spot size of 7 mm.^{17,18} In line with this report, our patient was treated with sessions of pulse dye laser[PDL, 595nm] every month. The laser parameter was 7 mm spot size, fluence of 9 J/cm², and pulse duration of 1.5 msec. The patient saw a dramatic improvement after 3 sessions of pulse dye laser.[figure 4] No further laser treatment was administered.

Conclusion

The incidence of reported tufted angioma in adults is rare and pregnancy-related cases are even more scarce, but such cases have been previously documented in literature. Even though the cause of tufted angioma is unknown, it is postulated that the hormonal effect might be the main etiopathology in pregnancy-related cases. In patients with no complications, topical or laser treatment is the recommended methods for cosmetic purposes, as tufted angioma is a benign vascular tumor. We reported a Thai woman with late-onset and pregnancy-related tufted angioma which responded extraordinarily to Pulse Dye Laser, 595 nm.

References

1. Jones EW, Orkin M. Tufted angioma (angioblastoma). A benign progressive angioma, not to be confused with Kaposi's sarcoma or low-grade angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 214-25.
2. Heagerty AH, Rubin A, Robinson TW. Familial tufted angioma. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:344-5.
3. Tille JC, Morris MA, Bründler MA, Pepper MS. Familial predisposition to tufted angioma: identification of blood and lymphatic vascular components. *Clin Genet* 2003; 63: 393-9.
4. Browing J, Frieden I, Baselga E, Wagner A, Metry D. Congenital, self-regressing Tufted angioma. *Arch Dermatol* 2006;142:749-51.
5. Ban M, Kamiya H, Kitajima Y. Tufted angioma of adult onset, revealing abundant eccrine glands and central regression. *Dermatology* 2000;201:68-70.
6. Pietroletti R, Leardi S, Simi M. Perianal acquired tufted angioma associated with pregnancy. *Tech Coloproctol* 2002;6:117-119.
7. Bernstein EF, Kantor G, Howe N, Savit RM, Koblenzer PJ, Uitto J. Tufted angioma of the thigh. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:307-11.
8. Herron MD, Coffin CM, Vanderhooft SL. Tufted angiomas: Variability of the clinical morphology. *Pediatr Dermatol* 2002;19:394-401.
9. Osio A, Fraitaq S, Hadj-Rabia S, Bodemer C, de Prost Y, Hamel-Teillac D. Clinical Spectrum of tufted Angiomas in Childhood. *Arch Dermatol* 2010;146:758-763.
10. Wong SN, Tay YK. Tufted Angioma: A report of five cases. *Paediatr Dermatol* 2002;19:388-93.
11. Ishikawa K, Hatano Y, Ichikawa H, Hashimoto H, Fujiwara S. The spontaneous regression of tufted angioma - A case of regression after two recurrences and a review of 27 cases reported in the literature. *Dermatology* 2005;210:346-8.
12. Sihan MA. Deep presentation of a tufted angioma in an adult. *Otolaryngology* 2012;2.
13. McKenna KE, McCusker G. Spontaneous regression of a tufted angioma. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:656-8.
14. Ferrandiz-Pulido C, Mollet J, Sabado C, Ferrer B, Garcia-Patos V. Tufted Angioma Associated with Kasabach-Merritt Phenomenon: A Therapeutic Challenge. *Acta Derm Venereol* 2010;90:535-7.
15. Chu CY, Hsian CH, Chiu HC. Transformation between kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *Dermatology* 2003;206:334-337.
16. Hoeger PH, Colmenero I. Vascular tumours in infants. Part II: vascular tumours of intermediate dignity and malignant tumours. *Br J Dermatol* 2014;171:466-73.
17. Robati RM, Hejazi S, Shakoei S, Bidari F. Late-onset tufted angioma with remarkable response to pulse dye laser. *Indian J Dermatol* 2014;59:635.
18. Mahendran R, White Si, Clark AH, Sheehan-Dare RA. Response of childhood tufted angioma to the pulse-dye laser *J Am Acad Dermatol* 2002;47:620-2.
19. Jasim ZF, Handley JM. Treatment of pulse dye laser-resistant port wine stain birthmarks. *J Am Acad Dermatol* 2007;54:677-82.
20. Tanzi EL, Lupton JR, Alster TS. Laser in dermatology: four decades of progress. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1-31.

PASH syndrome with Etanercept treatment, a case report.

Kanjana Lueangrangsiyakul MD,

Kobkul Aunhachoke MD,

Chutika Srisuttiyakorn MD.

ABSTRACT:

LUEANGRANGSIYAKUL K, AUNHACHOKE K, SRISUTTIYAKORN C. PASH SYNDROME WITH ETANERCEPT TREATMENT, A CASE REPORT. THAI J DERMATOL 2016; 32: 205-211.

DIVISION OF DERMATOLOGY, PHRAMONGKUTKLAO HOSPITAL, BANGKOK, THAILAND.

PASH syndrome is a rare condition that consists of pyoderma gangrenosum (PG), acne and suppurative hidradenitis. It is described as an auto-inflammatory disorder in the same spectrum of PAPA syndrome (pyoderma, acne and pyogenic arthritis). The mainstay of the treatments are immunosuppressive drugs. Tumor necrosis factor α (TNF- α) inhibitors have been reported some benefits in patients with PASH syndrome. We present the case of a 20-year-old man who developed severe acne, ulcers, abscess formations and draining sinuses on the face, neck, trunk, intertriginous areas and extremities. He was ultimate diagnosed with concurrent PASH syndrome. The diseases remitted in response to treatment with etanercept.

Key words : PASH syndrome, pyoderma gangrenosum

บทคัดย่อ:

กาญจนา เหลืองรังษิยากุล กอบกุล อุณหโชค ชูติกา ศรีสุทธิยากร รายงานผู้ป่วย PASH SYNDROME ที่รักษาด้วย ETANERCEPT วารสารโรคผิวหนัง 2559; 32: 205-211.

แผนกโรคผิวหนัง กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

PASH syndrome เป็นกลุ่มโรคที่พบได้ไม่บ่อย ลักษณะทางคลินิกประกอบด้วย pyoderma gangrenosum (PG), acne และ suppurative hidradenitis PASH syndrome จัดเป็นกลุ่มโรคที่มีการอักเสบบริเวณผิวหนัง เช่นเดียวกับโรคในกลุ่ม PAPA syndrome การรักษาหลักคือการใช้ยาในกลุ่มกดภูมิคุ้มกัน รวมถึงยา กลุ่มต้านการทำงานของ TNF- α ซึ่งมีการรายงานว่าให้ผลการรักษาที่ดีในผู้ป่วยกลุ่ม PASH syndrome บทความนี้เป็นการรายงานผู้ป่วยชายอายุ 20 ปี มาด้วยมีสิวกอักเสบรุนแรง, แผล, ฝี บริเวณใบหน้า, คอ, ลำตัว, ซอกพับและแขนขา 2 ข้าง วินิจฉัย PASH syndrome ได้รับการรักษาด้วย etanercept ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาได้ดี เป็นที่น่าพอใจ

คำสำคัญ: กลุ่มโรค PASH, Pyoderma gangrenosum

Case report

A 20-year-old Thai man presented with severe acne, ulcers, abscess formation and draining sinuses on the face, neck, trunk, intertriginous areas and extremities for 2 years. He had no systemic symptom and denied any history of arthritis or bowel habit change. No other members in his family obtained the similar symptoms. The patient had been treated with isotretinoin, prednisolone and cyclosporine without improvement.

The physical examinations showed multiple erythematous papules, tender cystic nodules and pustules with multiple hypertrophic scars, multiple ulcers and erosions with yellowish crust on the face, neck, trunk, axillae, groins and extremities. No arthritis or arthralgia was noted.

The skin biopsy from the lesion showed pseudoepitheliomatous hyperplasia,

intraepidermal neutrophilic abscesses and sinus tracts formation. Granulomas with neutrophils infiltration were found in the dermis and perifollicular areas. The special stains with PAS, GMS, AFB, modified AFB, tissue culture for fungus, bacteria and tissue PCR for *Mycobacterium spp.* were all negative. Further investigations including CBC, renal function and liver function tests and chest radiography were normal. The serum study for anti-HIV, anti-HCV and HBsAg were also negative.

The patient was diagnosed as PASH syndrome and the treatment was started with etanercept 50 mg twice weekly, combined with prednisolone 40 mg/day. After 5 months of the treatment, the clinical was improved.



Figure 1,2 Multiple erosions and scars on cheeks, neck and upper back



Figure 3 Five months after treatment with etanercept 50 mg weekly combined with prednisolone 40 mg/day

Discussion:

PASH syndrome is a recently reported a rare condition that consists of a triad of pyoderma gangrenosum (PG), acne and suppurative hidradenitis. It is described as an auto-inflammatory disorder in the same spectrum of PAPA syndrome (pyoderma, acne and pyogenic arthritis). This spectrum also included the new entities; PAPASH (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, hidradenitis suppurativa, PsAPASH syndrome (psoriastic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne and hidradenitis suppurativa) and PASS syndrome (pyoderma gangrenosum, acne conglobata, suppurative hidradenitis and axial spondyloarthritis).^{1,2}

PASH syndrome was first described by Braun-Falco M, et al in the year 2012.^{3,4} It has unknown genetic basis. Polymorphic profiles of genetic mutations were detected in PASH syndrome.^{4,5,6} Unlike PAPA syndrome, which is an autosomal dominant, caused by mutation in involving the proline-serine-threonine-phosphatase-interacting protein 1 (PSTPIP1) gene.^{4,7} PSTPIP1 bind to pyrin which are the parts of inflammasomes in granulocytes and monocytes. The mutation in PSTPIP1 causes loss of inhibitory effect of pyrin which increase the inflammatory processes via IL-1b production.^{4,5}

โฆษณา 4 สัปดาห์

The reported genetic abnormalities in PASH included the increased number of CCTG microsatellite repeats in the PSTPIP1, nicastrin gene mutation and also the genes involved in group of autoinflammatory diseases (NLRP3, IL1RN, MEFV, NOD2 and PSMB8).^{4,5,6,8} All of the genes were involved in the inflammatory cascade, result in increased IL-1b production and hyperactivated innate inflammatory responses.⁸

The mean age at the time of diagnosis has been reported as 32.2 years(range 16-45 years).^{5,7} The clinical presentations consist of severe acnes, usually on face, hydradenitis suppurativa at intertriginous areas and pyoderma gangrenosum, usually on trunk and extremities.^{5,7}

The associated of PASH with morbid obesity, ulcerative colitis and Crohn's disease have been reported, but not strong.^{5,7} Different from pyoderma gangrenosum itself which has numerous coexisting conditions between 50-70%.⁴ In PG, the most common associations are inflammatory bowel diseases, arthritis and hematologic diseases.⁹

Additionally, the increase CCTG motif in PSTPIP1 gene has been found associated with the aseptic abscess syndrome which 20% found cutaneous abscessed and neutrophilic dermatoses.^{4,10} As some cases of PASH syndrome had the same mutation. Nevertheless, no report of PASH with visceral abscessed was found. The possible explanation is the different of location

of mutation within PSTPIP1 gene influence the organ predilection.⁴

In this case, the diagnosis was made mainly by the clinical presentations. Histopathology in this case cannot help for diagnosis, but can use as a tool to rule out other accompanied infectious diseases. Our patient lacked the symptom of bowel habit change and stool occult blood was negative. We desire the further work up with colonoscopy is not necessary according to the weak association with inflammatory bowel diseases from the previous reports.⁵

The treatments in this group of auto-inflammatory diseases are difficult. Many treatment modalities were reported with variable results.⁸ The main therapeutic agents were immunosuppressive drugs, included systemic steroids, cyclosporine and anti-inflammatory agents such as dapsone.⁸ Surgical treatment has been reported in the hidradenitis suppurativa lesions.^{3,7}

Recently, biologic agents such as TNF- α inhibitors have been used with increased frequency as novel treatments for several dermatologic diseases including psoriasis, dermatomyositis, neutrophilic dermatosis, pyoderma gangrenosum, hidradenitis suppurativa and autoimmune bullous disease.^{9,11} Infliximab, adalimumab or etanercept has been used as a therapeutic agents in PASH syndrome.^{7,8}

Unfortunately, the disease had partial improvement without cure.^{4,5,7}

Adjoining with PAPA syndrome, PASH syndrome also has abnormal mechanism via IL-1b. Anti-IL -1 receptor antagonist (anakinra) is one of the drug of choice, but the results were not complete remission.^{4,7,8}

Angelo V, et al evaluated the expression of cytokines from the skin biopsy at pyoderma gangrenosum lesions in 5 patients who had a diagnosis as PASH syndrome. They found significant overexpressed of IL-1b, IL-1 receptors, TNF- α and TNF-receptors and IL-7 and IL-7 receptors compared to normal skin.⁵ This study showed the complex mechanism of inflammation in PASH syndrome. These can explain the partial response of PASH syndrome to either IL-1 receptor antagonists or anti-TNF agents.^{12,13} Therefore, combination treatments with biologic agents and immunosuppressants may be helpful.⁸

According to the unsuccessful of previous therapies with anti-inflammatory agents, retinoids and immunosuppressive agents in our case, we decided to start a biologic agent. As the IL-1 receptors antagonist is not available in Thailand. We selected anti-TNF- α , etanercept, which has lower price and easier to use compare to infliximab.

Etanercept 50 mg subcutaneously once a week was started. After 2 weeks of therapy, the

lesions had partial improvement. We increased the dose of etanercept to 50 mg twice weekly, as the same regimen as in PG and psoriasis or psoriatic arthritis.^{11,14} After 2 months of treatment, the clinical was marked improvement and prednisolone was tapered to lower than 20 mg per day. No side effect or complication was found in this patient.

In conclusion, we reported PASH syndrome with good response to etanercept. Although there is no cure, the treatment can improve the patient's quality of life. As the unknown genetic abnormalities and polymorphic profiles of genetic mutations were presented, the treatment results were different individually. Treatment options were depended on patient's condition and physician's experience. Genetic testing may help the physician to selected agents directly target the abnormalities.

References

1. Garzorz N, Papanagiotou V, Atenhan A, et al. Pyoderma gangrenosum, acne, psoriasis, arthritis and suppurative hidradenitis (PAPASH)-syndrome: a new entity within the spectrum of autoinflammatory syndromes?. *J Eur Acad Dermatol (Venereol)* 2016; 30: 141-3.
2. Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M, et al. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. *JAMA Dermatol* 2013;149:762-4.
3. Saraceno R, Babino G, Chiricozzi A, Zangrilli A, Chimenti S. PsAPASH: a new syndrome associated with hidradenitis suppurativa with response to tumor necrosis factor inhibition. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:e42-4.
4. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)-a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:409-15.
5. Marzano AV, Ceccherini I, Gattorno M, et al. Association of Pyoderma Gangrenosum, Acne, and Suppurative Hidradenitis (PASH) Shares

- Genetic and Cytokine Profiles With Other Autoinflammatory Diseases. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e187.
6. Duchatelet S, Miskinyte S, Join-Lambert O, Ungeheuer MN, Francés C, Nassif A, et al. First nicastrin mutation in PASH (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis) syndrome. *Br J Dermatol* 2015;173:610-2.
 7. Brenner M, Ruzicka T, Plewig G, Thomas P, Herzer P. Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with the recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra, *Br J Dermatol* 2009;161:1199–201.
 8. Staub J, Pfannschmidt N, Strohal R, et al. Successful treatment of PASH syndrome with infliximab, cyclosporine and dapsone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2243-7.
 9. Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, et al. Systemic autoinflammatory disease. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed:1594-95.
 10. Groleau PF, Grossberg AL, Gaspari AA. Hidradenitis Suppurativa and Concomitant Pyoderma Gangrenosum Treated with Infliximab. *Cutis* 2015;95:337-42.
 11. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002;11:961–9.
 12. Alexis AF, Strober BE. Off-label dermatologic uses of anti-TNF- α therapies. *J Cutan Med Surg* 2005; 9: 296-302.
 13. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation. *Eur J Immunol* 2011;41:1203–17.
 14. Tofteland ND, Shaver TS. Clinical efficacy of etanercept for treatment of PAPA syndrome. *J Clin Rheumatol* 2010; 16: 244-5.
 15. Kim FS, Pandya AG. The use of etanercept in the treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 442-3.

Systematized epidermal nevus: A rare case report and a review of literature.

Nongsak Chanasumon MD,
Praemala Chayavichitsilp MD.

ABSTRACT:

CHANASUMON N, CHAYAVICHITSILP P. SYSTEMATIZED EPIDERMAL NEVUS: A RARE CASE REPORT AND A REVIEW OF LITERATURE. THAI J DERMATOL 2016; 32: 212-216.

DIVISION OF DERMATOLOGY, FACULTY OF MEDICINE RAMATHIBODI HOSPITAL, MAHIDOL UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Systematized epidermal nevus is a rare skin condition. It is considered to be a benign epidermal proliferation, which is characterized by well-circumscribed, hyperpigmented verrucous lesions, usually distributed bilaterally along the lines of Blaschko. We report a 14-year-old Thai boy who presented with multiple asymptomatic hyperkeratotic brownish plaques all over the body since birth. The clinical presentation and histopathologic findings support the diagnosis of systematized epidermal nevus.

Key words : Systematized epidermal nevus, Epidermal nevus syndrome

บทคัดย่อ:

นงศักดิ์ ชนะสมน, แพรมาลา ฉายาวิจิตรศิลป์. รายงานผู้ป่วยโรค SYSTEMATIZED EPIDERMAL NEVUS วารสารผิวหนัง 2559; 32: 212-216.

สาขาวิชาโรคผิวหนัง คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

โรค Systematized epidermal nevus จัดอยู่ในกลุ่มโรคที่เกิดจากการแบ่งตัวผิดปกติของชั้นหนังกำพร้าซึ่งพบได้ไม่บ่อย มีลักษณะเฉพาะคือ สีเข้ม ผิวขรุขระ ขอบเขตชัดเจน โดยตำแหน่งที่พบเป็นตามลำตัวและแขนขาทั้งสองด้านเรียงตัวตาม blaschko's lines รายงานฉบับนี้เป็นการนำเสนอผู้ป่วยเด็กชายไทย อายุ 14 ปี ซึ่งมีอาการแสดงและผลการตรวจเข้าได้กับโรค Systematized epidermal nevus

คำสำคัญ : โรค Systematized epidermal nevus, Epidermal nevus syndrome

Case report

A 14-year-old Thai boy presented with multiple asymptomatic hyperkeratotic brownish plaques on face, trunk, and extremities. The lesions first appeared since he was born, and gradually increased in size and thickness with age. His growth and developmental history were normal. He had no history of seizures, learning difficulty, hearing difficulty or altered vision. He had no other underlying disease. He denied having family members with similar findings. Physical examination revealed multiple hyperkeratotic brownish papules, which coalesce into plaques extensively on the face, both sides of trunk (predominantly on the left side), extremities and knuckles of both hands. The distribution was along the lines of Blaschko. There was a sharp midline demarcation on his trunk (Figure 1). The examination of other systems did not reveal any abnormality.

Histological examination demonstrated compact hyperkeratosis, epidermal hyperplasia, and papillomatosis with “church-spire” pattern (Figure 2). Clinical presentation and histopathology are compatible with systematized epidermal nevus in the absence of epidermal nevus syndrome. The patient was treated with a topical keratolytic and the lesions appeared to be improving.



Figure 1 Multiple hyperkeratotic brownish plaques on neck, trunk, and extremities with a sharp midline demarcation

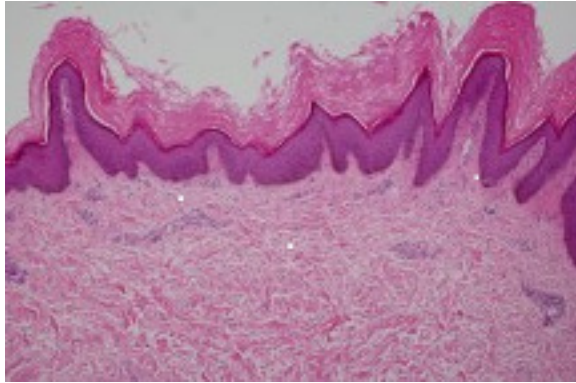


Figure 2 Compact hyperkeratosis and epidermal hyperplasia, papillomatosis with “church-spire” pattern

Discussion

Systematized epidermal nevus is a rare skin disease with extensive verrucous epidermal nevus which is defined as congenital, non inflammatory cutaneous hamartomas composed of keratinocytes. The age of onset is usually at birth or within the first year of life, however, late-onset lesions have also been reported.¹

Systematized epidermal nevus usually presents with multiple well-circumscribed, hyperpigmented, papillomatous papules or plaques with extensive distribution, most commonly on the trunk, extremities and neck; with transverse configuration on the trunk and linear configuration on the limbs.²

The lesions can be limited to one half of the body (Nevus unius lateris) or bilateral (Ichthyosis hystrix).³ Common distribution is along Blaschko's lines suggesting that they result from postzygotic somatic mutation in the skin and

may have an abrupt midline demarcation.

Epidermal nevus rarely affects more than one member of the family. Somatic mosaicism for mutation has been detected in *FGFR3*, *PIK3CA*⁴ and *RAS* genes, including *KRAS*, *HRAS*, and *NRAS*⁵, as well as the gene mutation in keratin 1 and keratin 10⁶. The same keratin gene abnormalities have also been found in parents who have epidermolytic epidermal nevus and in their offspring who have bullous ichthyosiform erythroderma. So the epidermolytic epidermal nevus is thought to be a mosaic form of this type of ichthyosis⁶.

Systematized epidermal nevus is often associated with multisystem abnormalities especially of the central nervous system, eyes and skeletal system, called “Epidermal nevus syndrome”.¹ It is also reported to be associated with precocious puberty.⁷

In our patient there was no systemic abnormality, however, the patient should be followed up throughout his lifetime as neurological manifestations may sometimes present late in adulthood.¹

Histologic patterns are variable and mostly demonstrate hyperkeratosis, acanthosis and papillomatosis. Histologic findings in this case reveal compact hyperkeratosis and papillomatosis which help to confirm the diagnosis of systematized epidermal nevus.

Table 1 Summary of previous case reports of systematized epidermal nevus

Reference	Age(years)/ gender	Age of onset (years)	Disease association	Familial involvement	Treatment	Outcome
Loff et al., 1994 ¹³	19/female	N/A	Trichiasis	N/A	Four-lid blepharoplasty	Resolution of ocular symptoms
Koh MJ et al., 2013 ¹¹	5/male	4 months	-	-	Topical calcipotriol/ betamethasone dipropionate combination ointment once daily	Marked improvement after 2 months treatment
Dhanaraj M et al., 2015 ¹	20/female	Since birth	-	-	CO ₂ laser	N/A
Garg T et al., 2015 ⁷	3/male	3 months	-precocious puberty -spastic cerebral palsy	-	-topical tretinoin 0.025%	No response after 3 months treatment
Mishra V et al., 2015 ³	3/male	3 weeks	-	-	N/A	N/A

Treatment of systematized epidermal nevus is based on size and distribution of the lesions. Full-thickness surgical excision is curative but, in large lesions, can lead to hypertrophic scar or keloid formation.⁸ Others destructive therapies include cryotherapy and carbon dioxide laser therapy.⁹ Continuous-wave carbon dioxide laser vaporization has been used with benefits for extensive VEN.¹⁰ Topical therapies including

corticosteroids, tar, 5-fluorouracil, retinoic acid, salicylic acid, lactic acid, podophyllin, calcipotriol and calcitriol have all been used but showed limited benefits.³ Topical calcipotriol/betamethasone dipropionate combination ointment has been successfully used in one case of extensive epidermal nevus¹¹ as well as oral retinoids.¹² Our patient was treated with 10% urea cream twice daily all over

body and 3% lactic acid cream once daily on the face. After three months of treatment, the response was slightly improved. The patient was also advised to be under surveillance for late onset neurological symptoms.

References

1. Dhanaraj M, Ramalingam M. Systematised epidermal nevus-a case report. Journal of clinical and diagnostic research. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dhanaraj+M%2C+Ramalingam+M.+Systematised+epidermal+nevus++a+case+report>. J Clin Diagn Res 2015; 9: WD01-2. doi:10.7860/JCDR/2015/9190.5510. Epub 2015 Feb 1.
2. Rogers M, McCrossin I, Commens C. Epidermal nevi and the epidermal nevus syndrome. A review of 131 cases. J Am Acad Dermatol 1989;20:476-88.
3. Mishra V, Saha A, Bandyopadhyay D, Das A. Bilateral Systematized Epidermolytic Verrucous Epidermal Nevus: A Rare Entity. Indian J Dermatol 2015;60:397-9.
4. Hafner C, Toll A, Gantner S, et al. Keratinocytic epidermal nevi are associated with mosaic RAS mutations. J Med Genet 2012;49: 249-53.
5. Bourdeaut F, Herault A, Gentien D, et al. Mosaicism for oncogenic G12D KRAS mutation associated with epidermal nevus, polycystic kidneys and rhabdomyosarcoma. J Med Genet 2010;47: 859-62.
6. Adams D, Athalye L, Schwimer C, Bender B. A profound case of linear epidermal nevus in a patient with epidermal nevus syndrome. J Dermatol Case Rep 2011;5:30-33.
7. Garg T, Chander R, Gaur N, Sahni K. Precocious puberty in a 3-year-old child with systematized verrucous epidermal nevus. Indian J Dermatology Venereol Leprol 2015;81:197-8.
8. Paller AS, Syder AJ, Chan YM. Genetic and clinical mosaicism in a type of epidermal nevus. N Engl J Med 1994;331:1408-15.
9. Dellon AL, Luethke R, Wong L, Barnett N. Epidermal nevus: surgical treatment by partial-thickness skin excision. Ann Plast Surg 1992;28:292-6.
10. Losee JE, Serletti JM, Pennino RP. Epidermal nevus syndrome: a review and case report. Ann Plast Surg 1999;43:211-4.
11. Koh MJ, Lee JS, Chong WS. Systematized epidermal nevus with epidermolytic hyperkeratosis improving with topical calcipotriol/betametasone dipropionate combination ointment. Pediatr Dermatol 2013;30:370-3.
12. Kumar P, Kumar R, Mandal RK, Hassan S. Systematized linear epidermolytic hyperkeratosis. Dermatol Online J 2014;20:21248.
13. Loff HJ, Bardenstein DS, Levine MR. Systematized epidermal nevi: case report and review of clinical manifestations. Ophthal Plast Reconstr Surg 1994;10:262-66.

Neurofibromatosis type 1 with progressive cribriform and zosteriform hyperpigmentation and agminated lentiginosis: a synchronous coincidence or a pathophysiological link?

Siriwan Palawisuth MD,
Chanat Kumtornrut MsC.

ABSTRACT:

PALAWISUTH S, KUMTORNRUT C. NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 WITH PROGRESSIVE CRIBRIFORM AND ZOSTERIFORM HYPERPIGMENTATION AND AGMINATED LENTIGINOSIS: A SYNCHRONOUS COINCIDENCE OR A PATHOPHYSIOLOGICAL LINK? THAI J DERMATOL 2016; 32: 217-223.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL, BANGKOK, THAILAND.

Neurofibromatosis type 1(NF1), known as von Recklinghausen disease is one of the most common neurocutaneous syndromes. NF1 is inherited in an autosomal dominant fashion with the incidence of 1 in 3,500 live births. Apart from multiple neurofibromas, its clinical manifestation is comprised of spectrum of pigmentary lesions, for example, café-au-lait macules, and flexural lentigines.

We present a case of a 27- year-old Thai male with various asymptomatic hyperpigmented lesions and skin-colored papules on his trunk since he was 5 years old.

Key words: cribriform, zosteriform hyperpigmentation, agminated lentiginosis.

บทคัดย่อ:

ศิริวรรณ ปาละวิสุทธิ, ชนัทธ์ กำธรรัตน์ รายงานผู้ป่วยโรค NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 ที่มีผื่นรอยโรคที่มีสีหลายแบบ วารสารโรคผิวหนัง 2559; 32: 218-223.

สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen disease) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีการถ่ายทอดแบบยีนเด่น พบประมาณ 1 ใน 3,500 คนและถือเป็นโรคทางระบบประสาทที่พบร่วมกับผิวหนังที่พบบ่อยที่สุดโรคหนึ่ง อาการแสดงทางคลินิกที่ตรวจพบ นอกจากจะพบ ตุ่ม neurofibroma ตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกายแล้ว ยังสามารถตรวจพบรอยโรคที่มีสีต่างๆ กันได้ เช่น café-au-lait macules หรือ intertriginous freckling เป็นต้น

รายงานฉบับนี้เป็นการนำเสนอผู้ป่วยอายุ 27 ปี ที่ส่งมารับคำปรึกษาที่แผนกผิวหนังด้วยเรื่องผื่นรอยโรคที่มีสีหลายแบบและตุ่มนูนที่ลำตัวโดยผื่นเริ่มเป็นตั้งแต่อายุ 5 ปี

คำสำคัญ: progressive cribriform and zosteriform hyperpigmentation, agminated lentiginosis.

Introduction

Neurofibromatosis type 1 (NF1), known as von Recklinghausen disease, was first described by a German pathologist Friederich Daniel von Recklinghausen in 1882. It is the most common neurocutaneous syndrome. Diagnosis of NF1 is based on the presence of at least two of seven criteria established by the National Institute of Health Consensus Development Conference in 1988.¹ Pigmented lesions such as café-au-lait macules (CALMs), axillary freckling and agminated lentiginosis (AL) have been associated with this syndrome; however, progressive cribriform and zosteriform hyperpigmentation (PCZH) has not been reported.

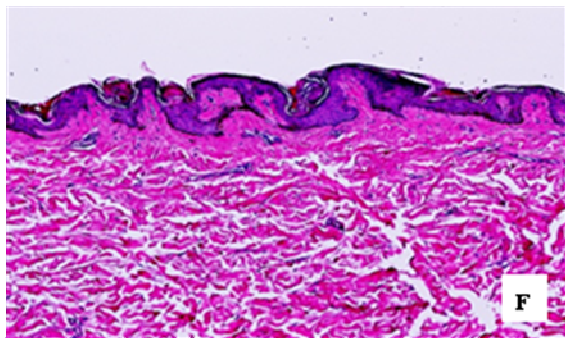
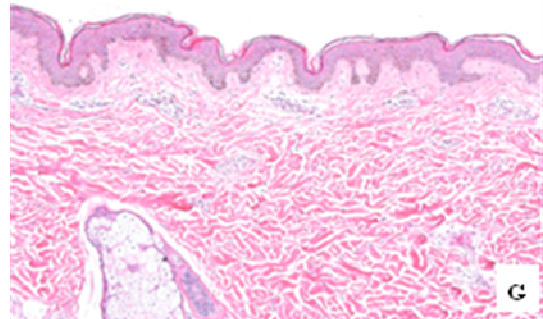
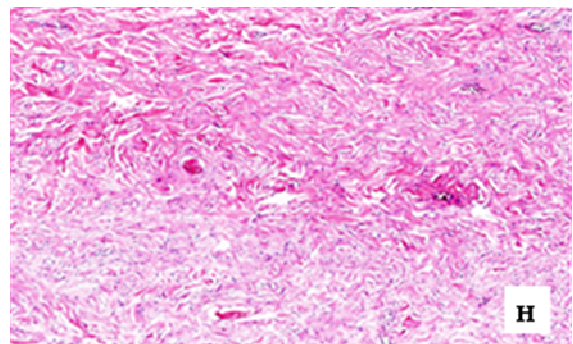
Case report

A 27-year-old male presented with progressive headache for 2 months. He had asymptomatic hyperpigmented lesions and

numerous skin-colored papules on his trunk. The onset of lesions was first on the face, extending to his upper back, and then spreaded toward abdomen and left thigh. All lesions had been present since he was 5 years old and gradually enlarged with age. He denied any histories of preceding eruptions or injuries to the area. Neither family history of skin abnormalities nor concurrent medications were reported. Upon clinical examination were numerous discrete brown macules, ranging in size from 1 to 5 mm in diameter, over his left cheek with sharp demarcation at the midline anteriorly and extending bilaterally on his neck and posteriorly on the upper back (Figure. A-C). Interestingly, multiple brownish linear and oval macules arranged in zosteriform pattern on anterior side of his left thigh and lower back, which did not cross the midline were seen. (Figure. D) He also

had a few discrete skin-colored pedunculated papules on his abdomen and extremities (Figure. E). He had neither café-au-lait spots nor skin fold freckling. On ophthalmologic examination, Lisch nodules were identified in both eyes. There was no musculoskeletal involvement. Routine laboratory tests, including complete blood cell count, liver and renal function tests and serum electrolytes were normal. Magnetic resonance imaging of the brain showed an infiltrative heterogeneous enhancing mass in the left cerebellar hemisphere, without evidence of optic pathway glioma. Left paramedian suboccipital craniectomy with gross total tumor removal were performed with the histopathologic finding of an infiltrative astrocytoma of at least WHO grade III. Skin biopsies from a macule on the left side of his shoulder (Figure.C), lower back (Figure. D) and a skin-colored nodule on his abdomen also showed lentigine, basilar hyperpigmentation without nevus cells and neurofibroma, respectively (Figure. F-H) . His final diagnosis was neurofibromatosis type 1 with PCZH and AL.





Discussion

NF1² is an inherited disease with autosomal dominant fashion with incidence of 1 in 3,500 live births. NF1 gene encodes the 260 kDa protein neurofibromin, considered as a tumor suppressor gene. Neural crest gives rise to two populations, dorsally and ventrally migrating cells, which are melanocytes and nervous system (schwann cells), respectively. These cells migrate through epidermis during the process of embryonic cutaneous development. It is suggested that prenatal nevi may develop from precursor for schwann cells. Also, cultured melanocytes from CALM showed a second hit mutation in the NF1 gene suggesting that the

melanocytes are the primary pathogenic cell in pigmented lesions.^{3,4} Because of the variability of clinical manifestations of NF, Riccardi, in 1982, classified NF into eight categories. Segmental NF (SNF) is NF type V that is associated with mutation of NF1 gene leading to somatic mosaicism. The common manifestations of SNF are neurofibromas, and less frequently, CALM and axillary freckling which are usually unilateral and occupy in a single dermatome.⁵ Our patient was diagnosed with NF1 by the presence of multiple neurofibromas and Lisch nodules. Although skin-colored papules are predominately confined on the left side of his trunk, however those papules which across the midline to the other side of his body and the evidence of systemic involvement make his diagnosis less likely to be segmental NF.

Pigmentary cutaneous manifestations of NF1 typically present with CALMs and intertriginous freckling. Although our patient also had AL and PCZH, which had different manifestations but they might share similar etiopathogenic mechanism. AL is characterized by lentigines confined to a body segment, often corresponding to one or more dermatomes and, sometimes, involving an entire half of the body. Cutaneous lesions are located at various sites including face and neck, trunk, upper and lower limbs. The lentigines are unilateral with sharp demarcation at the midline.⁵ PCZH, the late

onset of linear and whorled nevoid hypermelanosis, was first described in 1978 by Rower and colleagues.^{7,8,9} The following criteria were suggested:^{10,11,12,13} (1) uniformly tan cribriform macular pigmentation in a zosteriform distribution; (2) a histologic pattern that consisted of a mild increase in melanin in the basal cell layer and complete absence of nevus cells; (3) no history of rash, injury, or inflammation to suggest post-inflammatory hyperpigmentation; (4) onset well after birth with gradual extension, age at onset was in the second decade of life and (5) lack of other associated cutaneous or internal abnormalities. Age of onset between birth and 54 years (77% between 1 and 15 years).¹⁴ The trunk is the most common site of involvement.¹⁵ The linear pigmented lesions usually follow Blaschko's lines.¹²

Hyperpigmentation in NF1 is affected by both haploinsufficiency and loss of heterozygosity of NF1 gene (Nf1+/-). Haploinsufficiency may have a role in (1) increasing the production of melanoblasts from Schwann cell precursors. (2) exhibiting higher levels of melanogenic gene expression. (3) regulating the kit-mitf signaling axis in vivo during melanocyte development and (4) increasing variation in the number and length of dendrites. However, it does not alter melanoblast survival/proliferation^{15,17} which, play part in migration during embryogenesis. These

result in an unequal distribution of pigmented cells and clinical hyperpigmentation.¹⁶

Although the pathogenesis of both AL and PCZH in our NF1 patient have not been elucidated, they may partially share the same pathways, increase melanoblast/melanocyte numbers and dendrites from NF1 gene haploinsufficiency and mosaicism. According to a new genetic concept postulated by Happle, somatic mosaicism that develops during embryogenesis leads to the proliferation and migration of two mixed populations of melanocytes with different potential for pigmentation. Both AL and PCZH affect the clonal migration and proliferation of abnormal melanoblasts during embryogenesis leading to their described clinical manifestations. From previous reports, there are very few cases of both AL and PCZH in NF1. We propose the possible pathophysiological link between abnormal types of pigmentation in NF1, however, more cases and investigations need to be studied in greater details.

กิตติกรรมประกาศ

รายงานผู้ป่วยฉบับนี้ สำเร็จลงได้ด้วยดี เนื่องจากได้รับความกรุณาจากอาจารย์ นายแพทย์ชนันท์ กำธรรัตน์ และ ศาสตราจารย์นายแพทย์ ประวิตร อิศวานนท์ ที่กรุณาให้คำแนะนำ ศึกษาแนวคิดตลอดจนปรับปรุงแก้ไข ข้อบกพร่องต่างๆด้วยความเอาใจใส่เป็นอย่างดี มาโดยตลอดจนเสร็จสมบูรณ์ ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ ที่นี้

อนึ่ง ผู้เขียนหวังว่า รายงานผู้ป่วยฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจและเป็นแนวทางในการหาความรู้เพิ่มเติมต่อไปในอนาคต หากมีข้อผิดพลาดประการใดต้องขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

Reference

1. Tarang G. Progressive cribriform and zosteriform hyperpigmentation: Where are we at present? Indian Dermatol Online J. 2013; 4: 264-6.
2. Pazos LR, Rodriguez-Granados MT, Toribio J. Lentiginous mosaicism and mosaic generalized neurofibromatosis type 1. Int J Dermatol. 2014; 53: 88-90.
3. Theos A, Korf BR. Pathophysiology of Neurofibromatosis Type 1. Ann Intern Med. 2006; 144:842-9.
4. Jouhilahti EM, Peltonen S, Heape AM, Peltonen J. The Pathoetiology of Neurofibromatosis 1. Am J Pathol. 2011; 178: 1932-39.
5. Michal Sobjanek, Magdalena Dobosz Kawalko. Segmental neurofibromatosis. Postepy Dermatol Alergol. 2014; 6: 410-2.
6. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Lembo D. Agminated Lentiginosis: Case Report and Review of the Literature. Pediatr Dermatol. 1994; 11: 241-5.
7. Rower JM, Carr RD, Lowney ED. Progressive Cribriform and Zosteriform Hyperpigmentation. Arch Dermatol. 1978; 114: 98-9.
8. Gutte RM. Progressive cribriform and zosteriform hyperpigmentation. Indian Dermatol online J. 2014; 5: 38-40.
9. Schepis C, Alberti A, Siragusa M, Romano C. Progressive cribriform and zosteriform hyperpigmentation: The Late-Onset Feature of Linear and Whorled Nevroid Hypermelanosis Associated with Congenital Neurological, Skeletal and Cutaneous Anomalies. Dermatology. 1999; 199: 72-3.
10. Cho E, Cho SH, Lee JD. Progressive cribriform and zosteriform hyperpigmentation: a clinicopathologic study. Int J Dermatol. 2012; 51: 399-405.
11. Sofie De Schepper, Joachim Boucneau, Jo Lambert, Ludwine Messiaen, Jean-Marie Naeyaert. Pigment cell-related manifestations in neurofibromatosis type 1: an overview. Pigment Cell Res. 2004; 18:13-24.
12. Choi JC, Yang JH, Lee UH, Park HS, Chun DK. Progressive cribriform and zosteriform hyperpigmentation- the late onset linear and whorled nevoid hypermelanosis. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2005; 19: 638-9.
13. Kim JY, Oh GN, Seo SH, et al. Progressive cribriform and zosteriform hyperpigmentation. Cutis. 2015; 96: 4-5.
14. Das A, Bandyopadhyay D, Mishra V, Gharami RC. Progressive cribriform and zosteriform hyperpigmentation. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2015; 81: 321-3.
15. Monteagudo B, Leon-Mateos A, Campo-Cerecedo F, Cabanillas M. Progressive Cribriform and

- Zosteriform Hyperpigmentation. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104: 824-37.
16. Sofie De Schepper, Ophelia Maertens, Tom Callens, Jean-Marie Naeyaert, Jo Lambert, Ludwine Messiaen. Somatic Mutation Analysis in NF1 Café au lait Spots Reveals Two NF1 in the Melanocytes. *J Invest Dermatol.* 2008; 128: 1051-3.
17. Sofie De Schepper, Joachim Boucneau, Yves Vander Haeghen, Ludwine Messiaen, Jean-Marie Naeyaert, Jo Lambert. Café-au-lait spots in neurofibromatosis type 1 and in healthy control individuals: hyperpigmentation of a different kind?. *Arch Dermatol Res.* 2006; 297: 439-49.

A Case Report of Febrile Ulceronecrotic Mucha-Habermann Disease in Thailand.

Araya Keeratimahat MD,

Poonawis Sudtikoonaseth MD,

Suthicha Jaovisidha MD.

ABSTRACT:

KEERATIMAHAT A, SUDTIKOONASETH P, JAOVISIDHA S. A CASE REPORT OF FEBRILE ULCERONECROTIC MUCHA-HABERMANN DISEASE IN THAILAND. THAI J DERMATOL 2016; 32: 224-229.

INSTITUTE OF DERMATOLOGY, MINISTRY OF PUBLIC HEALTH, BANGKOK, THAILAND.

Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease (FUMHD) is a rare severe variant of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA) characterized by an acute onset of ulceronecrotic papules, rapidly coalescing into large necrotic ulcers and associated with high fever, severe systemic symptoms with a reported mortality rate approximately 20%. We reported a case of a 39-year-old man with a FUMHD and transaminitis. He was treated with prednisolone, tetracycline, dapsone, and narrowband UVB (NB-UVB) phototherapy without disease controlled. FUMHD has been reported with abnormally high serum levels of TNF α and cyclosporine is an immunosuppressive agent that suppresses interleukin-2 and TNF α production. The patient had favorable response after 3 months of cyclosporine therapy.

Key Words: Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease, tetracycline, cyclosporine

From : Institute of Dermatology, Ministry of Public Health, Bangkok, Thailand.

Corresponding author: Araya Keeratimahat MD., email : akeera_md@hotmail.com

บทคัดย่อ:

อารยา กิริมัทธ, ปณวิศ สุทธิกุลเศรษฐ์, สุธิชา เขาวีวิชฐ์ รายงานผู้ป่วย A CASE REPORT OF FEBRILE ULCERONECROTIC MUCHA-HABERMANN DISEASE IN THAILAND. วารสารโรคผิวหนัง 2559; 32: 224-229.

สถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease (FUMHD) เป็น variant ของโรค pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA) ที่มีความรุนแรง โดยมีลักษณะผื่นตุ่มนูนแดงที่แตกเป็นแผลอย่างรวดเร็ว มีอาการใช้ร่วมกับอาการทางระบบต่างๆ เช่น ตับอักเสบ ปอดอักเสบ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ อาการทางระบบประสาท เป็นต้น และยังมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 20 รายงานฉบับนี้เป็นการนำเสนอผู้ป่วยชายอายุ 39 ปี ที่มีอาการ FUMHD ร่วมกับตับอักเสบ โดยได้รับการรักษาด้วยยา prednisolone, tetracycline, dapsone และรักษาด้วยการฉายแสง narrowband UVB แต่พบว่ายังไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้ FUMHD มีรายงานว่ามีความเกี่ยวข้องกับปริมาณ $TNF\alpha$ ที่สูงขึ้น cyclosporine เป็นยากดภูมิคุ้มกัน โดยสามารถลดระดับ IL-2 และ ลดปริมาณการสร้าง $TNF\alpha$ ได้นำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย ซึ่งพบว่าผู้ป่วยตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยา cyclosporine หลังจากได้รับการรักษาเป็นเวลา 3 เดือน

คำสำคัญ: Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease, tetracycline, cyclosporine

Introduction

Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA) is an inflammatory skin disease characterized by an acute onset of ulceronecrotic papules, rapidly coalesced into large necrotic ulcer. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease (FUMHD) is the more severe ulcerative variant of PLEVA associated with high fever and severe systemic symptom with a reported mortality rate of approximately 20%. We reported a case of difficult to treat FUMHD with transaminitis.

Case Report

A 39-year-old man presented with fever, malaise accompanied with multiple erythematous papules on his face, neck, trunk,

both arms, and legs for 2 weeks, and rapidly progress to necrotic ulcer. During the admission, physical examination revealed body temperature 39°C . There were multiple diffuse scaly erythematous papules, some ulceronecrotic papules and plaques with erythematous round erosions on face, neck, trunk, and the upper and lower extremities which involved 60% of body surface area (Fig.1). The palms, soles, scalp, nail and oral mucosa were spared.

The laboratory test showed leukocytosis with neutrophils predominated (WBC $13,400 \text{ cell/mm}^3$, PMN 77%) and transaminitis (AST 100 U/L, ALT 153 U/L). There were negative study of the serology test for Hepatitis B,C and Herpes simplex virus. Rapid plasma reagent (RPR) test

and Human immunodeficiency virus (HIV) antibody were all negative. The titers of Cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) IgG antibodies were 1:3200 and > 1:2560 respectively. The Chest x-ray, electrocardiogram (EKG), and ultrasound examination of upper abdomen were unremarkable.



Fig. 1 Multiple diffuse ulceronecrotic papules on the back and upper extremities some with central crust.

The histopathological examinations showed focal parakeratosis with focal interface vacuolar change and scatter necrotic keratinocytes in the epidermis. The dermis exhibited a superficial and deep perivascular lymphocytic infiltration without vasculitis change (Fig.2). These findings confirmed the diagnosis of PLEVA.

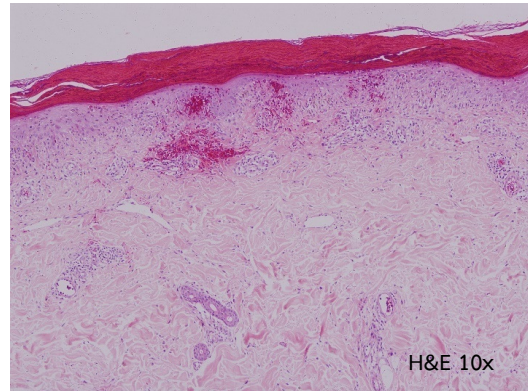


Fig. 2 The histological exam showed focal parakeratosis, focal interface change with necrotic keratinocytes, superficial and deep perivascular lymphocytic infiltration. (10x)

FUMHD was diagnosed based on clinicopathological correlation. The treatment was started with tetracycline 2 g/day and prednisolone 60 mg/day (1 mg/kg/day). The lesions rapidly cleared after 10 days. Two-weeks later, severe transaminitis was detected, probably caused by tetracycline. For this reason, tetracycline was discontinued and changed to dapsone 100 mg/day combined with prednisolone 60 mg/day and NB-UVB phototherapy. After gradually tapered off prednisolone over a period of 3 months, the skin lesions eventually flared up without presenting of fever and transaminitis. The dosage of oral prednisolone was increased to 30 mg/day with initiation of cyclosporine 100 mg/day (1.4 mg/kg/day). Dapsone and NB-UVB phototherapy were withdrawal. The disease was controlled

after 3 months with cyclosporine 100 mg/day and prednisolone can be tapered off without forming new lesion at the current (Fig.3).

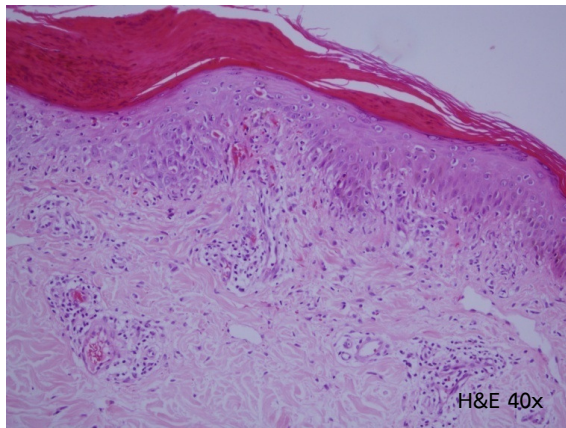


Fig. 3 The histological exam showed focal parakeratosis, focal interface change with necrotic keratinocytes, superficial and deep perivascular lymphocytic infiltration. (40x)



Fig. 4 Healing of cutaneous lesion after 3 months of cyclosporine therapy with post inflammatory hyperpigmentation.

Discussion

Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease (FUMHD), is a severe ulcerative variant of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA), characterized by an acute onset of ulceronecrotic papules, rapidly coalescing into large necrotic ulcers. The associations with high-grade fever and severe systemic symptoms including liver dysfunction, abdominal pain, interstitial pneumonitis, lymphocytic myocarditis, central nervous system involvements such as stupor or agitation, pancytopenia, diffuse intravascular coagulation and rheumatologic manifestation have been reported.¹⁻³

FUMHD can occur in children and young adults but mainly in the second and third decades of life, and predominantly in men. The mean age of patients in the reported cases is 27 years old.² In general, the disease progresses in weeks or months, but can evolve into a chronic disease with exacerbation and remission.⁴ The mortality rate of FUMHD is approximately 20% and reported cases were due to pulmonary thromboembolism, sepsis, hypovolemic shock, and thrombosis of superior mesenteric artery.² Children tend to have more favorable prognosis with no reported cases of death.²

The exact pathogenesis of FUMHD is unknown. There are three possible theories to explain the pathogenesis of PLEVA: firstly, an inflammatory reaction triggered by infectious

agents for which several pathogens have been proposed such as EBV, adenovirus, CMV, parvovirus B19, varicella zoster virus and HIV-1; secondly, an immunological process might be the pathogenesis. Yanaba *et al.* observed predominantly cytotoxic CD8⁺ lymphocytes infiltrate around the dermis and epidermis.⁵ The elevation of soluble IL-2 receptor level and high serum levels of TNF α have been observed in FUMHD;^{6,7} and lastly, hypersensitivity vasculitis mediated by immune complexes.¹

The laboratory tests are not specific and may show markers of inflammation such as raised erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP), increase of leukocytes, liver enzymes and lactate dehydrogenase (LDH), anemia, and hypoproteinemia.⁸ There may also be serological evidence of associated viral infection such as CMV or EBV.^{9, 10}

In FUMHD or PLEVA, histopathology reveals focal parakeratosis often associated with scales crust. There are necrotic keratinocytes over the epidermis with lymphocytes exocytosis. The basal layer is vacuolated. The superficial dermis is edematous and diffuse lichenoid inflammatory infiltrate with extravasation of red blood cells. The middle and deep dermis are also involved, and often associated with variable leukocytoclastic vasculitis.^{8, 11} The immunohistochemical studies indicate the proportion of CD8 T cells that predominates in

the PLEVA and CD4 T cells predominate in the pityriasis lichenoides chronica (PLC).

In the literature, there are several treatment modalities that had been described but due to the small number of cases and uncertain etiology, it is difficult to evaluate a specific treatment.

Case reports of FUMHD had recommended high-dose immunosuppressive therapy in combination with antibiotics or acyclovir.¹² The use of high dose of oral corticosteroids is initially to reduce the inflammatory component, followed by oral antibiotics for maintenance.⁴ Several authors have published cases of complete healing with the use of tetracycline or erythromycin.^{1, 13, 14} The efficiency can range from complete remission to no improvement.⁸ The best result has been related to erythromycin for children and tetracycline has been reported as first-line treatment in adults.¹

Immunosuppressive monotherapy with methotrexate or cyclosporine or a combination of these drugs with a high dose of glucocorticoids has been used in several cases.^{11, 15, 16} Tsianakas and Hoeger reported the clinical and histopathologic transition from PLEVA to FUMHD has been associated with abnormally high serum levels of TNF α .⁷ Cyclosporine is an immunosuppressive agent that suppresses interleukin-2 and TNF α production. The use of oral cyclosporine with an initial dose of 2.5

mg/kg/day then subsequently tapered to 1.25 mg/kg/day has been mentioned good results in an 8-year-old patient with FUMHD. Moreover, Yeom *et al.* reported a 59-year-old patient from Korea with FUMHD successfully treated with oral cyclosporine.^{17,18} Additional advantages of cyclosporine are corticosteroids sparing effect, rapid control of fulminant symptoms, and low toxicity compared to methotrexate especially in children.

The efficient use of dapsone, pentoxifylline and phototherapy with ultraviolet light A or B as well as psoralen with UVA (PUVA) therapy had been described.^{8, 19}

The anti-TNF α treatment such as infliximab should be considered as a treatment option.² IVIG could play a role as an adjunctive therapy in association with TNF α inhibitors or immunosuppressive therapy.²⁰ Some cases with substantial skin necrosis necessitate surgical debridement with skin graft.

Our patient had been treated with tetracycline 2 g/day and prednisolone 60 mg/day (1mg/kg/day). The lesions rapidly cleared after 10 days. Two-weeks later, severe transaminitis was detected, probably caused by tetracycline. For this reason, tetracycline was discontinued and changed to dapsone 100 mg/day accompanied with NB-UVB phototherapy. Nevertheless, the disease flared up after tapered off prednisolone. Treatment

was then changed to cyclosporine 100 mg/day combined with prednisolone 30 mg/day. The disease was well control after 3 months of treatments and prednisolone can now be tapered off without forming a new lesion.

In conclusion, FUMHD is a rare and severe ulcerative variant of PLEVA. Early diagnosis and appropriate treatment is important. Several modalities of treatment options have been mentioned with variable results. We reported the case of FUMHD with transaminitis and had favorable outcome with cyclosporine.

References

1. Oliveira LM, de Seixas Rocha M, Patriota GS, Cunha GT, Paiva GR, Souza AS, et al. Febrile ulceronecrotic mucha habermann disease: case report of a dark-skinned patient. *Case Rep Dermatol* 2013;5:4-10.
2. Meziane L, Caudron A, Dhaille F, Jourdan M, Dadban A, Lok C, et al. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease: treatment with infliximab and intravenous immunoglobulins and review of the literature. *Dermatology* 2012;225:344-8.
3. Aydingoz IE, Kocaayan N, Mansur AT, Pekcan S, Arman A. A case of ulceronecrotic Mucha-Habermann disease with pulmonary involvement. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2006;212:388-90.
4. Nassif PW, Godoy DA, Nakandakari S, Alves CJ, Soares CT. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease in adult patient successfully treated with systemic corticosteroid. *An Bras Dermatol* 2010;85:891-4.
5. Yanaba K, Ito M, Sasaki H, Inoue M, Nobeyama Y, Yonemoto H, et al. A case of febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease requiring debridement of necrotic skin and epidermal autograft. *Br J Dermatol* 2002;147:1249-53.
6. Herron MD, Bohnsack JF, Vanderhooft SL. Septic, CD-30 positive febrile ulceronecrotic pityriasis lichenoides et varioliformis acuta. *Pediatric dermatology* 2005;22:360-5.
7. Tsianakas A, Hoeger PH. Transition of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta to febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease is associated with elevated serum tumour necrosis factor-alpha. *Br J Dermatol* 2005;152:794-9.
8. Lejoste FX, Michaux C, Lehnens C, Calteux N. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease. *BMJ Case Rep* 2013;2013.

9. Tsai KS, Hsieh HJ, Chow KC, Lin TY, Chiang SF, Huang HH. Detection of cytomegalovirus infection in a patient with febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann's disease. *International journal of dermatology* 2001;40:694-8.
10. Helbling I, Chalmers RJ, Yates VM. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease: a rare dermatological emergency. *Clinical and experimental dermatology* 2009;34:e1006-7.
11. Sotiriou E, Patsatsi A, Tsorova C, Lazaridou E, Sotiriadis D. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease: a case report and review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2008;88:350-5.
12. Ricci G, Patrizi A, Misciali D, Masi M. Pathological case of the month. Febrile Mucha-Haberman disease. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2001;155:195-6.
13. Yang CC, Lee JY, Chen W. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease with extensive skin necrosis in intertriginous areas. *Eur J Dermatol* 2003;13:493-6.
14. Maria Salavastru C, Severin E, Moisa M, Fritz K, Tiplica S. Extreme dermatology--the intensive care skills of dermatologists in three case presentations of acute skin failure. *Acta Dermatovenerol Croat* 2014;22:44-7.
15. Shah DJ, Dhir R, Shah H, Chawla N. Steroid unresponsive case of ulcerative mucha-habermann disease (febrile ulceronecrotic mucha-habermann disease) treated with methotrexate. *Indian J Dermatol* 2014;59:631.
16. Lin CY, Cook J, Purvis D. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease: a case with systemic symptoms managed with subcutaneous methotrexate. *Australas J Dermatol* 2012;53:e83-6.
17. Kim HS, Yu DS, Kim JW. A case of febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann's disease successfully treated with oral cyclosporin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:272-3.
18. Yeom KB, Park YW, Jin SP, Cho HH, Kim KH. Febrile Ulceronecrotic pityriasis lichenoides et varioliformis acuta successfully treated with oral cyclosporin. *Korean Journal of Dermatology* 2012;50:565-8.
19. Uzoma MA, Wilkerson MG, Carr VL, Westhoven GS, Raimer SA. Pentoxifylline and cyclosporine in the treatment of febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease. *Pediatr Dermatol* 2014;31:525-7.
20. Pyrpasopoulou A, Athyros VG, Karagiannis A, Chrysomallis F, Zamboulis C. Intravenous immunoglobulins: a valuable asset in the treatment of a case of septic febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease. *Dermatology* 2007;215:164-5.