

วารสารโรคผิวหนัง

ปีที่ 32 ฉบับที่ 2 เมษายน-มิถุนายน 2559

เจ้าของ

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

วัตถุประสงค์

เผยแพร่วิชาความรู้โรคผิวหนังแก่สมาชิกและแพทย์ทั่วไป

ประสานงานและส่งข่าวระหว่างสมาคมและสมาชิกแพทย์ทั่วไป

บรรณาธิการผู้พิมพ์ผู้โฆษณา

แพทย์หญิงณัฐา รัชตะนาวิ

บรรณาธิการผู้ช่วย

นายแพทย์วสันต วัชรมน

กองบรรณาธิการ

แพทย์หญิงอมรศรี ชุณหรัศมิ์

แพทย์หญิงศรีสุกัลลักษณ์ สิงคาลวนิช

นายแพทย์เวสวัชร เวสสโกวิท

แพทย์หญิงชนัญญา วงศ์ประภารัตน์

นายแพทย์จุลพรพรรณ อินทรศัพท์

แพทย์หญิงพัชรา พงษ์เจริญ

แพทย์หญิงลลิตา จุฬาโรจน์มนตรี

แพทย์หญิงไพลิน พวงเพชร

แพทย์หญิงชฎิกา ศรีสุทธยากร

แพทย์หญิงศรัณญา คุณเขต

นายแพทย์กุลวัตร ธาดานิพนธ์

นายแพทย์เจตน์ วิทิตสุวรรณกุล

แพทย์หญิงแพรมมาลา ฉายาจิตรศิลป์

อดีตบรรณาธิการ

นายแพทย์ธาดา เปี่ยมพงศ์สานต์

พ.ศ.2528

แพทย์หญิงกนก บุนยะรัตเวช

พ.ศ.2529-พ.ศ.2531

นายแพทย์สมยศ จารุจิตรรัตนา

พ.ศ.2531-พ.ศ.2535

นายแพทย์หาญ วงศ์ไวยวรรณ

พ.ศ.2535-พ.ศ.2537

นายแพทย์สมยศ จารุจิตรรัตนา

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

นางสาวณิชาวรรณ หิตพัฒนา

พิมพ์ที่

โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์ ถ.อรุณอมรินทร์ โทร 02-411-1523

Thai Journal of Dermatology

Vol.32 No.2 April-June 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.2 April-June 2016 Thai Journal of Dermatology (ISSN 0125-8680) is published tri-monthly

Postmaster Send address change to Dr.Natta Rajatanavin
9thFloor, 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	แพทย์หญิงศรีศุภลักษณ์ สิงคาลวณิช
อุปนายกด้านวิเทศสัมพันธ์	นายแพทย์รัฐภรณ์ อึ้งภากรณ์
เลขาธิการ	แพทย์หญิงกนกวลัย กุลทันทน์
สารบัญญ	แพทย์หญิงณัฏฐา รัชตะนาวัน
เหรียญ	แพทย์หญิงกอบกุล อุณหโชค
นายทะเบียน	นายแพทย์สมศักดิ์ ตันรัตนกร
ประธานวิชาการ	นายแพทย์จินดา โรจนเมธินทร์
ผู้ช่วยประธานวิชาการ	แพทย์หญิงมาริษา พงศ์พัฒน์พันธ์
ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม	แพทย์หญิงสุวิรากร โอภาสวงศ์
ประธานฝ่ายแพทย์และจริยธรรม	นายแพทย์เวสารัช เวสสโกวิท
ประชาสัมพันธ์	นายแพทย์ประวิตร อัสวานนท์
ผู้ช่วยประชาสัมพันธ์	แพทย์หญิงรังสิมา วณิชภักดีเดชา
สารสนเทศ	นายแพทย์ศิริวัฒน์ ภัทราภาณุ
ผู้ช่วยสารสนเทศ	นายแพทย์อุดมศักดิ์ วงศ์ปารมี
ปลัด	นายแพทย์รัฐพล ดวงทอง
กรรมการกลางและประธานฝ่ายประธานฝ่ายประธานงานยา	นายแพทย์กฤษฏา ดวงอุไร
กรรมการกลางและประธานฝ่ายพิจารณาทุน	แพทย์หญิงพุกกลิ่น ตรีสุโกศล
กรรมการกลางและประธานฝ่ายประธานงานเวชภัณฑ์	นายแพทย์วรพงษ์ มนต์เกียรติ
กรรมการกลางและประธานฝ่ายอบรมระยะสั้น	นายแพทย์สุนันต์ บุญชะรัตนเวช

สำนักงานสมาคม

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 9

เลขที่ 2 ซ.ศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่

แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

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

วารสารนี้ได้รับเงินอุดหนุนค่าพิมพ์จากสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย เนื้อหาบทความหรือข้อคิดเห็นใดๆในวารสาร
ถือเป็นความคิดเห็นของผู้เขียนโดยเฉพาะเท่านั้น สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทยหรือ กองบรรณาธิการไม่จำเป็นต้อง

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

คำแนะนำสำหรับผู้พิมพ์

วารสารโรคผิวหนังมีนโยบายเผยแพร่วิชาการทางโรคผิวหนังและเรื่องที่เกี่ยวข้อง โดยสนับสนุนบทความทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษหากบทความเป็นภาษาไทย ให้มีบทคัดย่อเป็นภาษาอังกฤษ ในกรณีที่เรื่องเป็นภาษาอังกฤษจะมีบทคัดย่อเป็นภาษาไทย การใช้ภาษาไทยให้ยึดหลักของพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถาน การแปลศัพท์อังกฤษเป็นไทย หรือการเขียนทับศัพท์ให้ยึดหลักของราชบัณฑิตยสถาน ศัพท์ภาษาอังกฤษที่พบในเรื่องภาษาไทยให้ใช้ตัวเล็กทั้งหมด ยกเว้นชื่อเฉพาะซึ่งขึ้นต้นด้วยอักษรใหญ่ ไม่ขึ้นต้นประโยคด้วยศัพท์ภาษาอังกฤษและหลีกเลี่ยงการใช้ศัพท์ภาษาอังกฤษเป็นกริยา

ประเภทของบทความ

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

การเตรียมต้นฉบับ

การพิมพ์ต้นฉบับ ใช้กระดาษสีขาวขนาด 21 1/2 x 28 ซม. (8 1/2 x 11) หรือกระดาษ ISO A4 พิมพ์หน้าเดียว เว้นบรรทัด ให้เหลือขอบกระดาษแต่ละด้านไม่น้อยกว่า 2.5 ซม. พิมพ์ตามหัวข้อต่อไปนี้ โดยขึ้นหน้าใหม่สำหรับแต่ละหัวข้อ และพิมพ์เลขหน้าไว้มุมบนขวา

- Title pages** ให้ส่งเป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ (เขียนแยกแผ่นกัน) โดยแต่ละภาษาประกอบด้วย
 - ชื่อเรื่อง
 - ชื่อผู้พิมพ์ทุกท่าน ทั้งชื่อตัวและชื่อสกุล พร้อมทั้งคุณวุฒิ (สูงสุด)
 - สถานที่ทำงาน
 - ชื่อ ที่อยู่ และ email ของผู้พิมพ์ที่รับผิดชอบ (Correspondence) ในการเตรียมต้นฉบับ ระบุชื่อเรื่องอย่างสั้น (short running title) ไม่เกิน 40 ตัวอักษร พิมพ์ไว้บรรทัดล่างสุดของ title page
- เรื่องย่อ (Abstract) และ คำสำคัญ (Key words)**
 - เรื่องย่อ (Abstract) ถ้าบทความที่เป็นภาษาอังกฤษ เรื่องย่อภาษาอังกฤษไม่เกิน 250 คำ และบทความภาษาไทยไม่เกิน 300 คำ ถ้าบทความที่เป็นภาษาไทย เรื่องย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่เกินอย่างละ 150 คำ
 - ระบุ key words หรือ short phrases 2-5 คำ (ภาษาไทยและภาษาอังกฤษ)

3. ชนิดของบทความ

ชนิดของบทความ	เรื่องย่อ (Abstract)	เนื้อหา	เอกสารอ้างอิง	Keyword	รูป
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	ไม่เกิน 5 รูป
นิพนธ์ต้นฉบับ (Original article) ภาษาไทย	ควรประกอบด้วย บทนำ วัสดุและวิธีการ ผล สรุปผล (ไม่เกิน 150 คำ)	ควรประกอบด้วย บทนำ วัสดุและวิธีการ ผล วิจารณ์ (2,000-3,000 คำ)	ไม่เกิน 30	2-5 คำ	ไม่เกิน 5 รูป
บทความฟื้นฟูวิชา (Review article) ภาษาอังกฤษ	ควรเป็นบทย่อที่พูดถึงภาพรวมของบทความ โดยไม่ต้องแบ่งหัวข้อชัดเจนเหมือน original article (ไม่เกิน 250 คำ)	เนื้อหา 2,000-3,000 คำ และต้องมีคำถาม (MCQ) พร้อมคำตอบ 5 ตัวเลือก และเฉลย เพื่อทดสอบความรู้ผู้อ่าน	ไม่เกิน 30	2-5 คำ	ไม่เกิน 5 รูป
บทความฟื้นฟูวิชา (Review article) ภาษาไทย	ควรเป็นบทย่อที่พูดถึงภาพรวมของบทความ โดยไม่ต้องแบ่งหัวข้อชัดเจนเหมือน original article (ไม่เกิน 150 คำ)	เนื้อหา 2,000-3,000 คำ และต้องมีคำถาม (MCQ) พร้อมคำตอบ 5 ตัวเลือก และเฉลย เพื่อทดสอบความรู้ผู้อ่าน	ไม่เกิน 30	2-5 คำ	ไม่เกิน 5 รูป

ชนิดของบทความ	เรื่องย่อ (Abstract)	เนื้อหา	เอกสารอ้างอิง	Keyword	รูป
รายงานผู้ป่วย (ภาษาอังกฤษ เท่านั้น)	ควรเป็นบทย่อที่พูดถึงภาพรวมของบทความ โดยไม่ต้องแบ่งหัวข้อชัดเจนเหมือน original article (ไม่เกิน 250 คำ)	ควรเป็นรายงานที่มีความแปลกใหม่ <u>ไม่เหมือนในตำรา</u> ไม่ว่าจะเป็นในแง่อาการ อาการแสดง ลักษณะทางพยาธิวิทยา และการตอบสนองต่อการรักษาใหม่ เนื้อหาประกอบด้วย clinical history and physical examination, pathology, diagnosis, discussion, learning points. (700- 1,000 คำ)	ไม่เกิน 10	2-5 คำ	ไม่เกิน 3 รูป
Clinicopathological cases- วัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้อ่านสามารถวินิจฉัยผู้ป่วยที่พบได้ไม่บ่อย (ภาษาอังกฤษเท่านั้น)	ไม่ต้องมี	ควรเป็นเคสที่ <u>ไม่ได้มี</u> ความแปลกใหม่ แต่พบได้ไม่บ่อย และมีลักษณะที่ตรงกับตำรา เนื้อหาประกอบด้วย clinical history and physical examination , pathology, diagnosis, brief review เกี่ยวกับโรคนั้นๆ (500-800 คำ)	ไม่เกิน 10	2-5 คำ	ไม่เกิน 3 รูป

4. กิตติคุณประกาศ (Acknowledgements)

5. เอกสารอ้างอิง (References) การอ้างอิงเอกสารไม่ควรเกินตามที่กำหนดไว้ในตารางข้อ 3.

และใช้ระบบ Vancouver ใส่หมายเลขเรียง

ลำดับที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง ไม่ใช่เรียงตามตัวอักษรของผู้นิพนธ์

การย่อชื่อวารสาร ให้ใช้ตาม Index Medicus

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความที่ตีพิมพ์ในวารสาร

5.1 บทความธรรมดาใส่ชื่อผู้นิพนธ์ทุกคนถ้ามีจำนวน 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

สมพนธ์ บุญยุปต์. ไวรัสตับอักเสบชนิดบี : 3 ระบาดวิทยาและการเกิด

พยาธิสภาพ. แพทยสภาสาร 2518; 4: 165-71.

5.2 ผู้นิพนธ์เป็นกลุ่มในหน่วยงาน

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 อ้างอิงเฉพาะบทใดบทหนึ่ง

Weinstein L. Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In : Sodemson WAJr, 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 บทความจากวารสารรายปีกษ หรือวารสารรายเดือน

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

5.10 บทความจากเอกสารอิเล็กทรอนิกส์

จิราภรณ์ จันทร์จร. 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 *,†,§,||,¶, **,††,‡‡,§§,|||,๑๑

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

หากภาพถ่ายเห็นใบหน้าผู้ป่วยให้ส่งเอกสารให้คำยินยอมจากผู้ป่วยในการตีพิมพ์ลงวารสารทางการแพทย์ด้วย

การส่งบทความ ส่งต้นฉบับ 1 ชุด และ email บทความพร้อมจดหมายแจ้งด้วยว่าเป็นบทความประเภทใด

มายัง

แพทย์หญิงณัฐา 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

การศึกษาสาเหตุ และประสิทธิผลของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ 93-105

ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มอาการสตีเวนส์จอห์นสันและโรคทอกซิก อีพิเคอร์มัล เนโครไลซิส
ในโรงพยาบาลรามารับดี

สินัญญา สหวัฒน์วงศ์

ณัฐา รัชตะนาวิน

ผลของสารสกัดจากขมิ้นชัน (tetrahydrocurcumin; THC) ใน curcuminoid cream 106-115

ต่อความชุ่มชื้น ความยืดหยุ่นและสีผิวหนัง

รังสิมา วณิชภักดีเดชา

ชนิดา อึ้งอักษรไพโรจน์

วรพงษ์ มนต์เกียรติ

อุไรวรรณ พานิช

ประวิทย์ อัครเสรินนท์

การศึกษาแบบมีกลุ่มเปรียบเทียบเพื่อประเมินประสิทธิภาพของน้ำมันสกัดจากเมล็ดกระเบา 116-129

ในการเสริมฤทธิ์การรักษาโรคสะเก็ดเงินร่วมกับ 0.1% ไตรแอมซิโนโลน

พลอยชมพู ศรีสุวรรณวัฒนา

ณัฐา รัชตะนาวิน

รายงานผู้ป่วย

รายงานผู้ป่วย Trichorhinophalangeal Syndrome Type I: A sporadic case with the new mutation 130-134

วิษกุล ชีวภัทร

รัชต์ธร ปัญจประทีป

รายงานผู้ป่วย Pancreatitis panniculitis and polyarthrititis (PPP) syndrome 135-140

สุพิชชา กมลรัตนกุล

รัชต์ธร ปัญจประทีป

รายงานผู้ป่วยโรค Pyoderma gangrenosum	141-146
ปนัดดา	ดรกาญจน์พฤติ
พลอยทราย	รัตนเขมากร
รายงานผู้ป่วย เคอร์มาโตมัยโอซิสที่มาด้วยอาการบวมทั่วร่าง	147-153
โดยมีอาการ โรคภูมิแพ้ชนิดภูมิคุ้มกันมาก่อน	
สินี	เวชช์ชาติ
ภาวณี	ฤกษ์นิมิตร
การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งชนิดคล้ายแหวน (signet ring cell carcinoma)	154-160
มาที่ผิวหนัง (cutaneous metastasis) โดยยังไม่ทราบอวัยวะต้นกำเนิด	
จันทฉัตร	วิฑูรย์กุล
วรพล	เวชชกานันท์
รายงานผู้ป่วยอาการทางคลินิกที่พบได้ไม่บ่อยของโรค Fabry ในผู้ป่วยชายไทย 2 ราย	161-166
อัญชิสา	กาญจน์นัย
กอบกุล	อุณหโชค
ชุตিকা	ศรีสุทธยากร

Contents

Original article

- Etiologies and effect of systemic corticosteroids on the outcome of Stevens Johnson syndrome,
Toxic Epidermal Necrolysis and Erythema Multiforme in Ramathibodi Hospital. 93-105
- Sinijchaya Sahawatworng
Natta Rajatanavin
- The effects of tetrahydrocurcumin (THC) in curcuminoid cream on the hydration,
elasticity and color of human skin. 106-115
- Rungsima Wanitphakdeedecha
Chanida Ungaksornpairote
Woraphong Manuskiatti
Uraiwan Panich
Pravit Akarasereenont
- The therapeutic effect of topical *Hydnocarpus anthelminthicus* oil in combination with
0.1% triamcinolone acetone in psoriasis; A Randomized Control Trial. 116-129
- Ploychompoo Srisuwanwattana
Natta Rajatanavin
- ### Case report
- Trichorhinophalangeal Syndrome Type I : A sporadic case with the new mutation. 130-134
- Witchukul Cheewapat
Ratchathorn Panchaprateep
- Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis (PPP) syndrome: a case report and
review of the literature. 135-140
- Supitcha Kamolratanakul
Ratchathorn Panchaprateep

Pyoderma gangrenosum on the face: A rare case report and a review of literature.	141-146
Panadda Darukarnphut	
Ploysyne Rattanakaemakorn	
Generalized edematous dermatomyositis preceding by tumid lupus erythematosus.	147-153
Since Weschawalit	
Pawinee Rerknimitr	
Cutaneous metastasis of signet ring cell carcinoma from unknown origin.	154-160
Jantanut Witthawaschaikul	
Voraphol Vejjabhinanta	
Two case reports of Fabry disease with atypical manifestation.	161-166
Anchisa Kanchanomai	
Kobkul Aunhachoke	
Chutika Srisuttiyakorn	

Etiologies and effect of systemic corticosteroids on the outcome of Stevens Johnson syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Erythema Multiforme in Ramathibodi Hospital.

Sinijchaya Sahawatwong MD,

Natta Rajatanavin MD.

ABSTRACT:

SAHAWATWONG S*, RAJATANAVIN N**. ETIOLOGIES AND EFFECT OF SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS ON THE OUTCOME OF STEVENS JOHNSON SYNDROME, TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS AND ERYTHEMA MULTIFORME IN RAMATHIBODI HOSPITAL. THAI J DERMATOL 2016; 32: 93-105.

**DERMATOLOGY CLINIC SAMITVIT SUKHUMVIT HOSPITAL, BANGKOK, THAILAND.*

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

Background: : Toxic epidermal necrolysis (TEN), Stevens-Johnson syndrome (SJS) and Erythema multiforme (EM) are immune-complex-mediated hypersensitivity reaction to drugs and certain infection with high mortality and morbidity. To date, no sufficient evidence of any benefit from specific treatment was shown.

From : Division of dermatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

Corresponding author: Natta Rajatanavin MD., email : natta.rama2@gmail.com

Objectives: To evaluate etiologies and association between treatment outcome and systemic corticosteroids in Toxic epidermal necrolysis (TEN), Stevens-Johnson syndrome (SJS) and Erythema multiforme (EM).

Methods: Retrospective reviewed of the SJS, overlapping SJS/TEN, TEN and EM patients admitted to Ramathibodi Hospital from January 2002 to October 2009.

Results: There were 87 cases which consisted of 15 TEN patients (17.2%), 9 SJS/TEN patients (10.3%), 52 SJS patients (59.8%) and 11 EM patients (12.6%). Further analysis was performed in severe cutaneous reaction group (SJS, SJS/TEN and TEN patients). The 3 most common causative drugs were carbamazepine(11%), co-trimoxazole(9%) and allopurinol(8%) respectively. In addition to cessation of culprit drug and supportive care, systemic corticosteroids, either with or without intravenous immunoglobulin(IVIG), were given to 72% of patients. The mortality rate was 13.15%, which occurred in 3, 4 and 3 cases of TEN, overlapping SJS/TEN and SJS respectively. The patients who received systemic corticosteroids without IVIg had superior survival than those who received supportive treatment only. There was no significant association between systemic corticosteroids and prolonged hospitalization. The correlation between systemic corticosteroids and infection rate was inconclusive.

Conclusion: SJS, overlapping SJS/TEN and TEN are mainly caused by drugs and lead to high mortality and morbidity rate. Our study show that systemic corticosteroids may have positive effects on these life-threatening dermatologic conditions.

Key word: Corticosteroids, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis

บทคัดย่อ:

สินัญญ์ สหวัฒน์วงศ์* ญัญญา รัชตะนาวิณ** การศึกษาสาเหตุ และประสิทธิผลของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มอาการสตีเวนส์จอห์นสันและโรคทอกซิก อีพิดอร์มัล เนโครไลซิส ในโรงพยาบาลรามธิบดีวารสารโรคผิวหนัง 2559; 32: 93-105.

แผนกผิวหนัง โรงพยาบาลสมิติเวช สุขุมวิท

หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีมหาวิทยาลัยมหิดล

หลักการและเหตุผล: กลุ่มอาการสตีเวนส์จอห์นสันและโรคทอกซิก อีพิดอร์มัล เนโครไลซิสเป็นภาวะที่เกิดจากปฏิกิริยาของระบบภูมิคุ้มกันต่อยา หรือการติดเชื้อ ภาวะนี้มีความรุนแรงและอัตราการเสียชีวิตสูง ปัจจุบัน ไม่พบหลักฐานที่สนับสนุนประโยชน์ของการรักษาใดชัดเจน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาสาเหตุ และประสิทธิภาพการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในผู้ป่วยกลุ่มอาการสตีเวนส์จอห์นสันและโรคทอกซิก อีพิดอร์มัล เนโครไลซิส

วิธีการศึกษา: วิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยกลุ่มอาการสตีเวนส์จอห์นสัน และโรคทอกซิกอีพิเดอร์มัล เนโครไลซิสที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยในของโรงพยาบาลรามารับศิริระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2545 ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2552

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งหมด 87 คนประกอบด้วยผู้ป่วยอีพริมา มัลติฟอร์ม 11 คน(12.6%) สตีเวน จอห์นสัน ซินโดรม 52 คน(59.8%) ภาวะกำเริบระหว่างสตีเวน จอห์นสัน ซินโดรมกับทอกซิก อีพิเดอร์มัล เนโครไลซิส 9 คน(10.3%)และโรคทอกซิก อีพิเดอร์มัล เนโครไลซิส 15 คน(17.2%) เมื่อวิเคราะห์กลุ่มโรคที่เป็นปฏิกิริยารุนแรง ได้แก่สตีเวน จอห์นสันซินโดรม ภาวะกำเริบระหว่างสตีเวน จอห์นสัน ซินโดรมกับทอกซิก อีพิเดอร์มัล เนโครไลซิสและโรคทอกซิก อีพิเดอร์มัล เนโครไลซิส สาเหตุหลักเกิดมาจากยาและยาที่พบเป็นสาเหตุมากที่สุด 3 ชนิดคือ carbamazepine(11%) co-trimoxazole(9%) และallopurinol(8%)ตามลำดับ การรักษาหลักประกอบด้วยการหยุดยาที่เป็นสาเหตุร่วมกับการรักษาประคับประคอง นอกจากนี้ยังมีการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และอิมมูโนโกลบูลินร่วมด้วย อัตราการเสียชีวิตจากโรคคือ13.15% ซึ่งพบในผู้ป่วยสตีเวน จอห์นสัน ซินโดรม 3 คน ภาวะกำเริบระหว่างสตีเวน จอห์นสัน ซินโดรมกับทอกซิก อีพิเดอร์มัล เนโครไลซิส 4 คน และทอกซิก อีพิเดอร์มัล เนโครไลซิส 3 คน การศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์โดยไม่ได้รับอิมมูโนโกลบูลินร่วมด้วยมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง ไม่พบว่าการได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพิ่มระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล และไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ระหว่างยาคอร์ติโคสเตียรอยด์กับการติดเชื้อในกระแสเลือดได้.

สรุปผล: สตีเวน จอห์นสัน ซินโดรม ภาวะกำเริบระหว่างสตีเวน จอห์นสัน ซินโดรมกับทอกซิก อีพิเดอร์มัล-เนโครไลซิส และโรคทอกซิก อีพิเดอร์มัล เนโครไลซิสมีสาเหตุจากยาเป็นหลัก และมีอัตราการเสียชีวิตสูง ผลการศึกษานี้พบว่ายาคอร์ติโคสเตียรอยด์ช่วยลดอัตราการเสียชีวิต

คำสำคัญ: คอร์ติโคสเตียรอยด์, สตีเวน จอห์นสัน ซินโดรม, โรคทอกซิก อีพิเดอร์มัล เนโครไลซิส, สาเหตุ

Background

Toxic epidermal necrolysis (TEN), Stevens-Johnson syndrome (SJS) and Erythema multiforme(EM) are immune-complex-mediated hypersensitivity reaction to drugs and certain infection. They are closely related and represent different severities of one disease spectrum. The most widely accepted classification by Bastujigarin et al,¹ divided into 5 categories (1) Bullous erythema multiforme (EM): epidermal detachment involving<10% of the body surface, coupled with

localized typical targets or raised atypical targets (2) SJS: epidermal detachment of<10% of the body surface in association with widespread erythematous or purpuric macules or flat atypical targets (3) SJS/TEN overlap: epidermal detachment of 10% to 30% of the body surface plus widespread purpuric macules or flat atypical targets (4) TEN with spots: epidermal detachment of>30% of the body surface coupled with widespread purpuric macules or flat atypical targets (5) TEN without spots: large sheets of epidermal

detachment involving > 10% of the body surface without purpuric macules or target lesions. EM is different from SJS and TEN in terms of clinical signs and precipitating factors. Herpes simplex virus (HSV) is clearly the most common associated infectious agent, with *Mycoplasma pneumonia* and other infectious pathogens (*Histoplasma capsulatum* and parapoxvirus (orf), etc.) are observed less frequently. More rarely, EM has been associated with drugs or systemic disease. SJS and TEN are rare but severe cutaneous adverse reactions (SCAR) related to a variety of medications.² More than 100 drugs have been associated with SJS/TEN, most often implicated are anti-epileptics, sulphonamides, β -lactam antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs and allopurinol.³ The differential diagnosis for SJS and TEN includes staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS), lupus-associated TEN, linear IgA dermatosis, paraneoplastic pemphigus, acute graft-versus-host disease, drug-induced pemphigoid and pemphigus, and acute generalized exanthematous pustulosis.⁴ They have a significant public health impact because of high mortality and morbidity. The average reported mortality rate of SJS is 1-5%, and of TEN is 25-35%; it can be even higher in elderly patients and those with a large surface area of epidermal detachment.⁵

Apart from intensive supportive therapy, a generally accepted regimen for specific treatment of SJS/TEN is lacking. Because immunologic mechanism has been suspicious, treatment options such as systemic corticosteroids, intravenous immunoglobulin therapy

(IVIG) and other immunosuppressive therapy had been applied. Among these systemic therapy, corticosteroids is one of the most widely used but its efficacy has been very controversial. Proponents emphasized the importance of early intervention during the initial erythrodermic stage, with high doses for a few days only, to inhibit inflammation. Opponents suggested an increased risk of sepsis, prolonged length of hospital stay, and increased mortality in TEN patients treated with corticosteroids.⁶

Objectives

To evaluate incidence and etiologies of EM, SJS, SJS-TEN overlap and TEN in Thai patients admitted to Ramathibodi Hospital. The association between treatment outcome and systemic corticosteroids focus on SJS, SJS-TEN overlap and TEN group was also evaluated.

Methods

This study was approved by the Ethical Committee on Human Rights Related to Researches Involving Human Subjects Faculty of Medicine, Ramathibodi hospital, Mahidol University. A retrospective analysis of the medical records of patient's admitted in Ramathibodi Hospital with diagnosis of EM, SJS, SJS-TEN overlap and TEN, from January 2002 to October 2009, was performed. Patient's age, sex, causative agent (culprit drugs, infection) were collected. The SCORTEN and time to reepithelization could not be completely collected due to insufficiency of the data. Association between treatment and outcome was tested

by Fisher's exact test and simple logistic regression analysis was used to calculate odd ratio. The comparison in terms of length of hospital stay was performed using Mann-Whitney U-test. Statistical significance was defined as $P < 0.05$. Statistical analyses were conducted using SPSS 16.0.

Results

There were 87 patients admitted with EM, SJS, SJS-TEN overlap and TEN from January 2002 to October 2009. SJS was the majority of the cases (59%), followed by TEN (17%), EM (13%) and SJS-TEN overlap (11%), respectively (Table 1). According to difference in age group of patient, clinical course and etiology, we considered EM as a distinct disease apart from the three others (SJS, SJS-TEN overlap and TEN). For EM, almost three-quarters of them were children under 15 years-old and almost equal number on both genders. Median length of hospital stay for EM patients was 4 days. The prognosis of disease was excellent. There was neither severe complication nor death from the disease. While, for SJS, SJS-TEN overlap and TEN, the majority of patients were 16-70 years old. Overall, female patients predominated, except for TEN, which did not have gender difference. The mortality rate of SJS, SJS-TEN overlap and TEN was 5.8%, 40% and 20%, respectively. The Average mortality rate for all three diseases was 13%.

In term of etiologies, drugs were the most frequent cause of EM (Figure 1A). Viral infection, diagnosis was based on DIF staining, accounted for almost 20%.

For the other three diseases, drugs was also the leading cause and responsible for almost 90% of cases (Figure 1B). The distribution of culprit drugs for SJS, SJS-TEN overlap and TEN was shown in figure 2. Antimicrobial group was the most suspected causative agents, represented almost 50%, followed by 2 anticonvulsant drugs carbamazepine and phenytoin accounted for 11%, followed by trimethoprim-sulfamethoxazole (9%) and allopurinol (8%). List of culprit drugs were shown in Table 2

Treatment of EM and SJS/TEN was mainly supportive and symptomatic treatment. For SJS/TEN, supportive treatment was also a standard treatment. Other treatment modalities included systemic corticosteroids (intravenous dexamethasone, intravenous methylprednisolone and oral prednisolone), N-Acetyl Cysteine (NAC) and intravenous immunoglobulin (IVIG). We classified treatments of SJS/TEN into 3 main groups, 1) supportive treatment only, 2) supportive treatment plus systemic corticosteroids 3) supportive treatment plus systemic corticosteroids plus IVIG. Systemic corticosteroids was used early in the course of admission, 71.4% of cases within first 24 hr. The distribution of cases in each treatment group was shown in Figure 3. We analyzed outcome of systemic corticosteroids focusing on impact of mortality and hospital length of stay by compared treatment group2 (supportive treatment plus systemic corticosteroids) with treatment group1 (supportive treatment only) which was the control group. We

excluded 10 patients from the analysis, 4 patients in the third group of treatment (supportive treatment plus systemic corticosteroids plus IVIG) because of the limit number of cases and 6 patients who died from their underlying causes or unrelated events. Overall, there were 52 patients of supportive plus systemic corticosteroids-treatment group and 15 patients from supportive treatment group were analyzed. Patients in both groups showed similar characters in age, sex, underlying HIV infection and disease severity

distribution (Table 3). Patients who received supportive treatments plus systemic corticosteroids had statistically significant, higher survival rate. Univariate logistic regression analysis revealed odd ratio 6 with 95% confidence interval 1.36-2.38 (Table 4). There was no difference in length of hospital stay between patients who received supportive treatments plus systemic corticosteroids and patients who received supportive treatments only (P value = 0.241).

Table 1 The demographic data of all patients

	EM	SJS	SJS/TEN	TEN	Overall
Number of patients (%)	11 (13%)	51 (59%)	10 (11%)	15 (17%)	87
Age ≤ 15	8 (73%)	10 (20%)	0	3 (20%)	21 (24%)
Age 16-40	0	18 (35%)	1 (10%)	7 (47%)	26 (30%)
Age 41-70	3 (27%)	17 (33%)	7 (70%)	5 (33%)	32 (37%)
Age ≥ 71	0	6 (12%)	2 (20%)	0	8 (9%)
Median age	13	37.5	47	36	38
(max-min)	(0.08-57)	(3-84)	(35-84)	(0.58-70)	(0.08-84)
M:F	6:5	23:29	3:6	8:7	38:49
Mortality rate (%)	0	3/51 5.8%	4/10 40%	3/15 20%	EM=0% SJS/TEN=13%

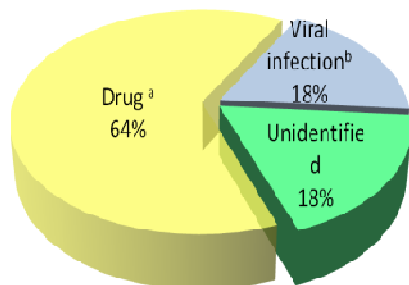


Figure 1A Cause of EM

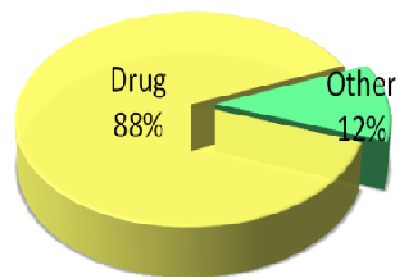
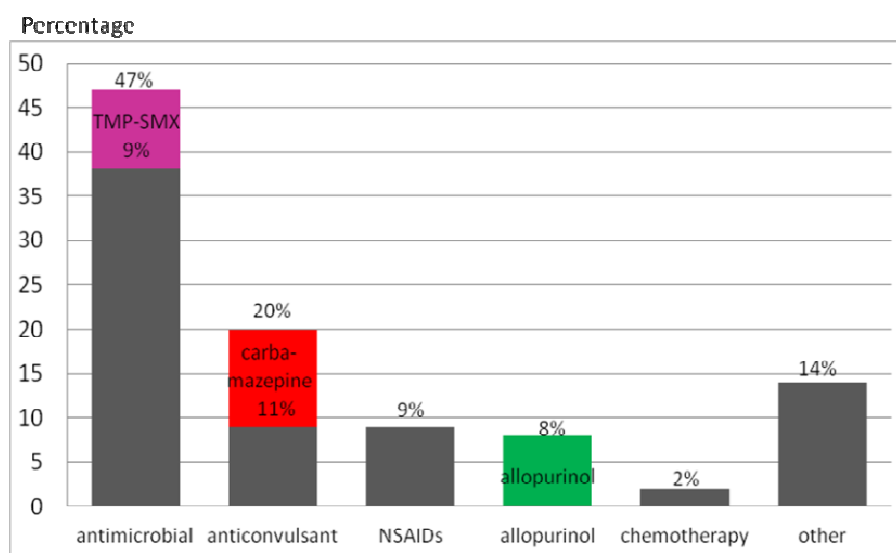


Figure 1B Cause of SJS, SJS-TEN overlap and TEN

^aDrug : amoxicillin, penicillin, vancomycin, azithromycin, clindamycin, ibuprofen and Herbal medicine

^bviral infection : herpes simplex virus and unidentified viral infection



TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole

Figure 2 Distribution of culprit drugs for SJS, SJS-TEN overlap and TEN

Table 2 List of culprit drugs (alphabetical)

Culprit drugs in TEN patients	Culprit drugs in SJS/TEN patients	Culprit drugs in SJS patients
Allopurinol	Acetaminophen	Allopurinol
Carbamazepine	Allopurinol	Amoxycillin
Cephalosporin	Capecitabine	Carbamazepine
Ciprofloxacin	Contrast media	Colchicine
Nevirapine	Dicloxacillin	Ethambutol
NSAIDs	Docetaxel	NSAIDs
Phenytoin	Effavaren	Phenytoin
Pyrazinamide	Ibuprofen	TMP-SMX
Pyrimethamine	Phenytoin	
Sulfadiazine	Pseudoephedrine	
TMP-SMX	TMP-SMX	

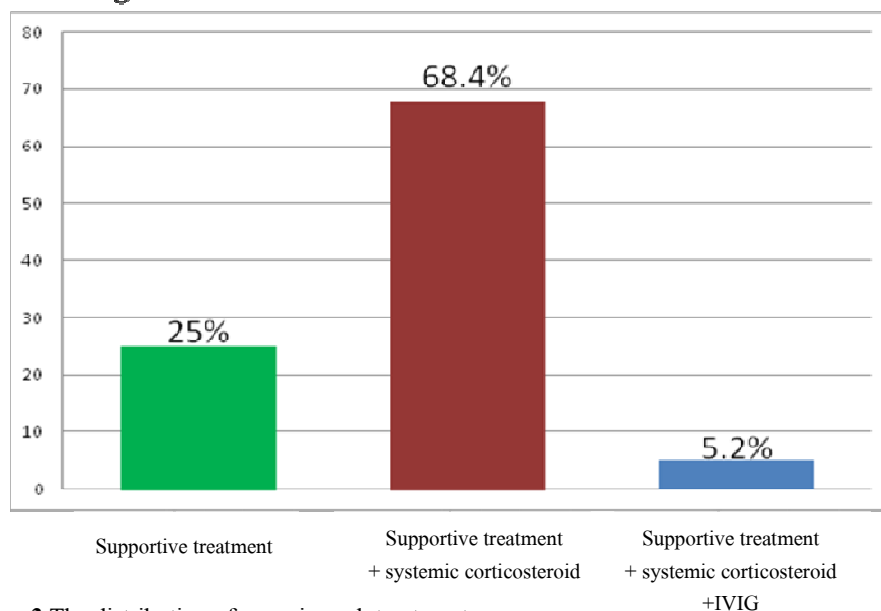
Percentage**Figure 3** The distribution of cases in each treatment groups

Table 3 Characteristics of patients in supportive treatment group and supportive treatment + systemic corticosteroids

	Supportive treatment (Group1) (n = 15)	Supportive treatment + Systemic corticosteroids (Group2) (n=52)
Male:Female	1:1.5	1:1.2
Number of HIV positive patients	4 (27%)	11 (21%)
Number of patients		
SJS	9 (60%)	39 (75%)
SJS/TEN	2 (13%)	6 (12%)
TEN	4 (27%)	7 (13%)
Total	15	52
Median length of hospital stay (Min-Max)	7 (3-54) days	10 (2-63) days

Table 4 Comparison of survival between supportive treatment group and supportive treatment + systemic corticosteroids

Outcome	Treatments		Total
	Supportive treatment (Group1)	Supportive treatment + Systemic corticosteroids (Group2)	
Dead	5 55.56%	4 44.44%	9 100%
Alive	10 17.24%	48 82.76%	58 100%
Total	15 22.39%	52 77.61%	67 100%

Fisher's exact test P value = 0.022, univariate logistic regression odd ratio = 6

Discussion

SJS was the most common diseases in our study. Erythema multiforme was a distinctive disease apart from SJS, SJS-TEN overlap and TEN because EM affected mainly younger age group, predominantly under 15 years and also had excellent outcome. There was no mortality and average length of hospital stay was relatively short (4 days). Regarding an etiology of EM, our study differed from previous study which infection was the cause in the majority⁷. We proposed hypothesis of the oversensitivity in diagnosis of drug induced cutaneous reaction in childhood patients. Infection may exhibit nonspecific clinical sign and symptoms which usually led to empirical antibiotic treatment. The subsequent development of cutaneous rash from infection might mislead physician to the diagnosis of drug induced EM. However, the drug induced disease in EM group was lower than SJS, SJS-TEN overlap and TEN group.

For Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs); SJS, SJS-TEN, our data showed that the 3 most common suspected causative drugs were carbamazepine, trimethoprim-sulfamethoxazole and allopurinol, which accounted for 11%, 9% and 8% of all drugs, respectively. The EUROSCAR study, which was one of the world's largest population base analysis, demonstrated same 3 leading culprit drugs, although in different order.⁹ The finding underscored the high potential of carbamazepine, trimethoprim-sulfamethoxazole and allopurinol in causing severe

cutaneous adverse reactions. Fortunately, the risk of SJS, SJS-TEN overlap and TEN from carbamazepine and allopurinol could be reduced by screening a unique HLA, especially in Asian patients. Tassaneeyakul et al, showed a strong association in Thai population between the HLA-B*1502, SJS and carbamazepine¹⁰. This study also demonstrated high association with odds ratio (OR) of 54.76, 88.10%, sensitivity and specificity, 1.92% positive predictive value (PPV) and 99.96% negative predictive value. However the same genetic correlation could not be shown in Japanese, U.S. and Europeans.¹¹⁻¹³ For allopurinol, the risk of SJS/TEN was significantly greater in patients with HLA-B*5801 with an odds ratio of 348.3, 100% sensitivity and 87% specificity. This association also found in Japanese patients¹¹, and to a lesser extent, in patients of European origin¹⁴. Thus, HLA-B screening prior to administration of carbamazepine, allopurinol or other drugs which SCAR should be recommended after cost effectiveness analysis.

Although several systemic treatment protocols for TEN have been published, none has been formally established in a randomized controlled trial, and hence cannot definitively be proposed as a treatment regimen. Management requires early recognition and immediate withdrawal of any potential causative agents. Many patients took different drugs simultaneously preceding the onset of clinical symptoms. There are no reliable tests to demonstrate the link between a single case and a specific drug. The determination of the culprit drug

relies on clinical assumption, mainly based on the timing of the reaction. A mean time of 14 days from initial drug administration to the onset of TEN has been noted¹⁵. Moreover, the sensitizing properties of different drugs should be taken into account. In addition, fluid replacement, electrolyte balancing, nutritional support, and intensive care handling are essential. With regard to local management, wounds should be treated with care, similar to the sterile procedures performed for severe thermal burns, to prevent epidermal detachment. Oozing areas are covered by nonstick dressings and changed at appropriate times based on local conditions. Antibiotics are utilized locally according to clinical sign of wound infection or wound cultures.

Role of systemic corticosteroids in the treatment of SJS/TEN is controversial. Engelhardt¹⁶ claimed that corticosteroids given 48 hours or more prior to admission are associated with an increase in the incidence of infection, length of stay, and mortality. Kelemen et al.¹⁷ indicated that steroid therapy was an independent factor for increased mortality in multivariate analysis of prognostic factors. Murphy¹⁸ reported excessive mortality associated with prolonged use of systemic steroid therapy from retrospective review of 44 cases. Other opponents suggested an increased risk of sepsis, prolonged length of hospital stay, and increased mortality in TEN patients treated with corticosteroids^{19, 20}. However, several authors have concluded that the negative outcome of corticosteroids may related to the onset, dosage and length of therapy.

Corticosteroids may indeed impair wound healing and promote sepsis.²¹ Support for the use of corticosteroids has recently come from the publication of a large retrospective study⁹. They evaluated the effect on death of treatment administered after hospital admission in a cohort of 281 patients with SJS or TEN from France and Germany enrolled in EuroSCAR, a prospective case-control study of risk factors. The study displayed corticosteroids were more commonly used in Germany (87% of patients) than in France (45%), also with a higher maximum dose in Germany. Analyzing only patients with single-drug treatment, the authors observed a significant odds ratio for corticosteroids vs supportive care in Germany, but this was not validated by the outcomes in France. The authors suggested that their results were partly explained by the considerably higher dosage of corticosteroids use in Germany. Other study which supported the positive effect of systemic corticosteroids underscored the early initiation of treatment and high dosage^{22, 23}. Kardaun et al³ showed dexamethasone pulse therapy, 1.5 mg/kg/day, intravenously for three consecutive day reduced mortality rate predicted by SCORTEN. Tripathi et al.²⁴ demonstrated prompt treatment with corticosteroids in SJS may reduce morbidity. Our study supported the benefit of early treatment with systemic corticosteroids on survival. Also, no significant prolongation of hospital stay. Many reviewed mechanism of steroids in inhibiting inflammation has recently be proposed.^{6,25,26}

Our study had limitations, according to retrospective nature of the study, we could not completely collect some important data, such as the SCORTEN and day of skin re-epithelization. For the rate of infection, it was difficult to determine whether some infection may be secondary to systemic corticosteroids.

Conclusions

1. The 3 most common drugs causing severe cutaneous adverse reaction (SCAR) in Ramathibodi Hospital during 2002-2009 were carbamazepine, trimethoprim-sulfamethoxazole and allopurinol.

2. From our study, systemic corticosteroids demonstrated potential benefit on survival and no evidence of prolonged hospitalization.

Acknowledgement

The authors would like to thank you Dr. Kunlawat Thadanipon, M.D. for his assistance in statistical calculation.

References

1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
2. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44.
3. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:144-8.
4. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 181-200.
5. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
6. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005;153:241-53.
7. Knowles S, Shear NH. Clinical risk management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Dermatol Ther* 2009;22:441-51.
8. Leenutaphong V, Sivayathorn A, Suthipinittharm P, Sunthonpalin P. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thailand. *Int J Dermatol* 1993;32:428-31.
9. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:33-40.
10. Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Chen P, Lin SY, Chen WH et al. Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia* 2010;51:926-30.
11. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 2008;9:1617-22.
12. Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, Chadwick DW, Park BK, Pirmohamed M. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2006;7:813-8.
13. Ferrell PB, Jr., McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008;9:1543-6.
14. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:99-107.
15. Wolkenstein P, Revuz J. Toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Clin* 2000;18:485-95, ix.
16. Engelhardt SL, Schurr MJ, Helgeson RB. Toxic epidermal necrolysis: an analysis of referral patterns and steroid usage. *J Burn Care Rehabil* 1997;18:520-4.
17. Kelemen JJ, 3rd, Cioffi WG, McManus WF, Mason AD, Jr., Pruitt BA, Jr. Burn center care for patients with toxic epidermal necrolysis. *J Am Coll Surg* 1995;180:273-8.
18. Murphy JT, Purdue GF, Hunt JL. Toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1997;18:417-20.
19. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986;204:503-12.
20. Herndon DN. Toxic epidermal necrolysis: a systemic and dermatologic disorder best treated with standard treatment protocols in burn intensive care units without the prolonged use of corticosteroids. *J Am Coll Surg* 1995;180:340-2.
21. Wolf R, Davidovici B. Severe cutaneous adverse drug reactions: who should treat, where and how?: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:344-8.
22. van der Meer JB, Schuttelaar ML, Toth GG, Kardaun SH, Beerthuisen G, de Jong MC et al. Successful dexamethasone pulse therapy in a toxic epidermal necrolysis (TEN) patient featuring recurrent TEN to oxazepam. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:654-6.
23. Stables GI, Lever RS. Toxic epidermal necrolysis and systemic corticosteroids. *Br J Dermatol* 1993;128:357.

-
24. Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, Greenberger PA, McGrath KG, Zeiss CR et al. corticosteroids therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases. *Allergy Asthma Proc* 2000;21:101-5.
 25. Paliogianni F, Raptis A, Ahuja SS, Najjar SM, Boumpas DT. Negative transcriptional regulation of human interleukin 2 (IL-2) gene by glucocorticoids through interference with nuclear transcription factors AP-1 and NF-AT. *J Clin Invest* 1993;91:1481-9.
 26. Almawi WY, Melemedjian OK. Negative regulation of nuclear factor-kappaB activation and function by glucocorticoids. *J Mol Endocrinol* 2002;28:69-78.

The effects of tetrahydrocurcumin (THC) in curcuminoid cream on the hydration, elasticity and color of human skin.

Rungsima Wanitphakdeedecha MD MA MSc,

Chanida Ungaksornpairote MD,

Woraphong Manuskiatti MD,

Uraiwan Panich MD PhD,

Pravit Akarasereenont MD PhD.

ABSTRACT:

WANITPHAKDEEDECHA R,* UNGAKSORNPAIROTE C,* MANUSKIATTI W,* PANICH U,** AKARASEREENONT P.** THE EFFECTS OF TETRAHYDROCURCUMIN (THC) IN CURCUMINOID CREAM ON THE HYDRATION, ELASTICITY AND COLOR OF HUMAN SKIN. THAI J DERMATOL 2016; 32: 106-115.

*DEPARTMENT OF DERMATOLOGY, FACULTY OF MEDICINE SIRIRAJ HOSPITAL, MAHIDOL UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

**DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY, FACULTY OF MEDICINE SIRIRAJ HOSPITAL, MAHIDOL UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Tetrahydrocurcumin (THC) plays an important role in the antioxidant mechanism resulting in the significant neutralization of free radicals in a dose-dependent manner. Recent studies revealed the superior free radical scavenging ability of THC. This action is of particular interest for cosmetics, in terms of, ultraviolet protection and anti-aging preparations.

From : Department of Dermatology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand

Corresponding author: Rungsima Wanitphakdeedecha MD. MA. MSc., email: rungsima.wan@mahidol.ac.th

Objective: To study the efficacy of THC and liposome in curcuminoid cream (GPO curmin, Government Pharmaceutical Organization) in hydration, elasticity, and color of human skin

Methods: Eighty female volunteers aged 30-45 years with normal skin were recruited to the study. The volunteers were randomly divided into 4 groups and treated with; (A) GPO curmin cream containing both THC and liposome, (B) GPO curmin cream containing THC without liposome, (C) GPO curmin cream containing liposome without THC, and (D) vehicle controlled cream. All volunteers were asked to apply 1 gram of cream on their face twice a day for 4 weeks. Skin hydration, elasticity, and color were measured at baseline and 4 weeks after treatment by Corneometer CM 825, Cutometer MPA 580, and Dermospectrometer, respectively, at chin and both cheeks.

Results: Seventy eight subjects (20 in group A, 20 in group B, 19 in group C, and 19 in group D) completed treatment protocol. The baseline skin hydration, elasticity, and color in all groups were not significantly different ($p=0.954$, $p=0.727$, and $p=0.560$, respectively). Skin hydration, elasticity, and color at 4 weeks after treatment in all groups also demonstrated no significant differences ($p=0.570$, $p=0.137$, and $p=0.445$, respectively). Skin hydration was significantly decreased in group C ($p=0.030$). Skin elasticity was significantly increased in group A, C and D ($p=0.002$, $p<0.001$, and $p=0.021$, respectively). Skin color was significantly improved in all groups ($p<0.001$)

Conclusions: THC and liposome provided no improvement in skin hydration in all groups. Significant lighter in skin color were found in all groups. Skin elasticity was improved in all group, except group B. The other ingredients in vehicle might be responsible for these significant results.

Key words: tetrahydrocurcumin, curcuminoid cream, skin hydration, skin elasticity, skin color

บทคัดย่อ:

รังสิมา วณิชภักดีเดชา*, ชนิตา อึ้งอักษรไพโรจน์*, วรพงษ์ มนัสเกียรติ*, อุไรวรรณ พานิช**, ประวิทย์ อัครเสริ
นนท์** ผลของสารสกัดจากขมิ้นชัน (TETRAHYDROCURCUMIN; THC) ใน CURCUMINOID CREAM ต่อ
ความชุ่มชื้น ความยืดหยุ่นและสีผิวหน้า วารสารโรคผิวหนัง 2559; 32: 106-115.

*ภาควิชาตจวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

**ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

สารสกัดจากขมิ้นชัน (tetrahydrocurcumin; THC) มีบทบาทสำคัญในกระบวนการต้านอนุมูลอิสระ โดยช่วยลด
ปริมาณอนุมูลอิสระ ปัจจุบันนี้มีงานวิจัยที่พิสูจน์ให้เห็นถึงความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระของสาร THC ด้วย
คุณสมบัตินี้เอง การนำมาใช้เป็นส่วนประกอบในเครื่องสำอาง จะเชื่อว่าจะสามารถป้องกันอันตรายจากรังสีอัลตราไวโอเลต
และชะลอการเสื่อมสภาพของผิวหนังได้

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของสาร THC และ liposome ที่อยู่ในผลิตภัณฑ์บำรุงผิว curcuminoid cream (GPO curmin, องค์การเภสัชกรรม) ในด้านเพิ่มความชุ่มชื้น ความยืดหยุ่น และการปรับสีผิว

วัสดุและวิธีการ: อาสาสมัครเพศหญิง 80 ราย ที่มีอายุตั้งแต่ 30-45 ปี และมีสุขภาพผิวปกติ ได้ถูกคัดเลือกให้เข้าร่วมในการวิจัยนี้ โดยที่อาสาสมัครทั้งหมดจะถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ที่แตกต่างกัน 4 กลุ่ม ดังนี้ (A) GPO curmin cream ที่มี THC และ liposome เป็นส่วนประกอบ, (B) GPO curmin cream ที่มี THC เป็นส่วนประกอบโดยไม่มี liposome, (C) GPO curmin cream ที่มี liposome เป็นส่วนประกอบโดยไม่มี THC, และ (D) vehicle controlled cream ที่ไม่มีทั้ง THC และ liposome เป็นส่วนประกอบ อาสาสมัครแต่ละกลุ่มจะต้องทาผลิตภัณฑ์ครั้งละ 1 กรัมทั่วใบหน้า วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ทำการประเมินผลความชุ่มชื้นของผิวหนัง ความยืดหยุ่น และสีผิว บริเวณกลาง และแก้มทั้ง 2 ข้าง ด้วยเครื่อง Corneometer CM 825, Cutometer MPA 580, และ Dermospectrometer ตามลำดับ ที่ก่อนการรักษาและ 4 สัปดาห์หลังการรักษา

ผล: มีผู้เข้าร่วมการทดลอง 78 คนที่ปฏิบัติตามขั้นตอนการวิจัยจนครบ (กลุ่ม A 20 คน, กลุ่ม B 20 คน, กลุ่ม C 19 คน และกลุ่ม D 19 คน) ก่อนการรักษาพบว่า ความชุ่มชื้นของผิวหนัง ความยืดหยุ่น และสีผิว ในแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.954$, $p=0.727$, และ $p=0.560$ ตามลำดับ) ที่ 4 สัปดาห์หลังการรักษาพบว่า ความชุ่มชื้นของผิวหนัง ความยืดหยุ่น และสีผิว ในแต่ละกลุ่ม ยังคงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.570$, $p=0.137$, และ $p=0.445$ ตามลำดับ) ความชุ่มชื้นของผิวหนังลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม C ($p=0.030$) ความยืดหยุ่นเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม A, C และ D ($p=0.002$, $p<0.001$ และ $p=0.021$ ตามลำดับ) สีผิวดีขึ้นในทุกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$)

สรุปผล: THC และ liposome ไม่มีผลต่อความชุ่มชื้นของผิวหนัง สีของผิวหนังในผู้เข้าร่วมการทดลองทุกกลุ่มอาจลงอย่างมีนัยสำคัญ ความยืดหยุ่นในผู้เข้าร่วมการทดลองมีค่าเพิ่มขึ้นในทุกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์บำรุงผิวที่มีสาร THC แต่ไม่มี liposome สารประกอบอื่นที่มีอยู่ในผลิตภัณฑ์นอกเหนือจาก THC และ liposome อาจส่งผลต่อความยืดหยุ่นและสีของผิวหนังของผู้เข้าร่วมการทดลอง

คำสำคัญ: tetrahydrocurcumin, curcuminoid cream, ความชุ่มชื้นของผิวหนัง, ความยืดหยุ่นของผิวหนัง, สีผิว

บทนำ

ผิวหนังเสื่อมสภาพก่อนวัย (premature ageing of skin) เป็นปัญหาหนึ่งที่สำคัญในสตรีและเป็นสาเหตุที่ทำให้คนไทยต้องเสียค่าใช้จ่ายเป็นจำนวนมากในการซื้อผลิตภัณฑ์ในกลุ่มเวชสำอาง โดยเฉพาะสินค้าราคาแพงจากต่างประเทศ ดังนั้นปัจจุบันประเทศไทยจึงมีนโยบายส่งเสริมการพัฒนาารวมทั้งผลิตภัณฑ์ในกลุ่มเวชสำอางจากสมุนไพรไทย อย่างไรก็ตามในการนำสารต่างๆใน

สมุนไพรมาใช้ในมนุษย์ควรมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์มาสนับสนุนอย่างเพียงพอจากการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและในมนุษย์ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารจากสมุนไพรเพื่อประโยชน์สูงสุดของผู้บริโภค และเพื่อส่งเสริมศักยภาพของผลิตภัณฑ์ไทยให้ได้รับการยอมรับและได้มาตรฐานระดับสากล

Curcuminoid cream เป็นผลิตภัณฑ์จากขมิ้นชันที่ผู้บริโภคให้การยอมรับในระดับหนึ่งโดยมีส่วนประกอบ

สำคัญ คือ tetrahydrocurcumin (THC) และ วิตามิน อี (vitamin E) ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidants) ที่มีประสิทธิภาพโดยมีการศึกษาทั้งในหลอดทดลอง, ในสัตว์และในมนุษย์¹⁻⁵ อย่างไรก็ตามกลไกการออกฤทธิ์ของ THC ในการป้องกันและยับยั้งภาวะเสื่อมสภาพของผิวหนังควรมีการวิจัยและมีหลักฐานสนับสนุนเพิ่มเติม รวมทั้งการศึกษาความปลอดภัยของ THC ต่อผิวหนัง

จากการศึกษา เชื่อว่าอนุมูลอิสระ (free radicals) เป็นสาเหตุหนึ่งที่สำคัญในการทำให้ผิวหนังเสื่อมสภาพ ดังนั้นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งหรือชะลอการเสื่อมสภาพของผิวหนังจึงน่าจะมีกลไกเกี่ยวข้องกับการยับยั้งอนุมูลอิสระ

แหล่งกำเนิดของอนุมูลอิสระที่สำคัญคือ รังสีอัลตราไวโอเล็ตจากแสงแดด (Ultraviolet, UV), มลภาวะและความเครียด ซึ่งอนุมูลอิสระเหล่านี้จะทำให้เกิดภาวะที่เรียกว่าออกซิเดทีฟสเตรส (oxidative stress)⁶ ก่อให้เกิดการทำลายและการตายของเซลล์ผิวหนัง ได้โดย

1. การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์เมทริกซ์เมทัลโลโปรตีนเนส (matrix metalloproteinases, MMPs) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ย่อยสลายโปรตีนภายนอกเซลล์ทำให้เซลล์หลุดจากกันเป็นสาเหตุของการทำลายคอลลาเจน (collagen) และ อีลาสติน (elastin) ทำให้ผิวหนังสูญเสียความยืดหยุ่นและเกิดการเหี่ยวย่น ดังจะพบเอนไซม์นี้มากในเซลล์ที่ใกล้ตายตามอายุที่เพิ่มขึ้น

2. ภาวะที่เซลล์ผิวหนัง (keratinocytes), เซลล์เมลานocytes (melanocytes) และเซลล์ไฟโบรบลาสต์ (fibroblasts) ถูกทำลายและตาย (apoptosis) โดยจากการศึกษาพบว่า apoptosis เป็นภาวะเริ่มแรกของการเสื่อมสภาพของเซลล์ผิวหนัง (ageing) ซึ่งนำไปสู่การ

สูญเสียความชุ่มชื้นและผิวหนังเหี่ยวย่นในที่สุด สาเหตุของ apoptosis พบว่าเกิดจาก

- 2.1 ภาวะ oxidative stress ทำลายไขมัน โปรตีน และดีเอ็นเอในเซลล์

- 2.2 การลดลงของ antioxidants ภายในร่างกาย เช่น กลูตาไธโอน (glutathione, GSH), เอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการต่อต้านอนุมูลอิสระ เช่น เอนไซม์คะตะเลส (catalase), เอนไซม์กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดส (glutathione peroxidase) และ เอนไซม์ซูเปอร์ออกไซด์ไดสมิวเทส (superoxide dismutase)

ดังนั้น หากสาร THC มีผลในการยับยั้งอนุมูลอิสระ การใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีสาร THC จึงน่าจะส่งผลต่อลักษณะทางกายภาพของผิวหนังทั้งด้านการเพิ่มความชุ่มชื้น ความยืดหยุ่นของผิวหนัง และการปรับสีผิวจากผลของการป้องกันรังสีอัลตราไวโอเล็ตดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาประสิทธิผลของสาร THC และ liposome ที่อยู่ในผลิตภัณฑ์บำรุงผิว curcuminoid cream ในด้านเพิ่มความชุ่มชื้น ความยืดหยุ่น และการปรับสีผิว

วัสดุและวิธีการ

ประชากรที่เข้ารับการศึกษ ซึ่งได้จากผู้สนใจซึ่งทราบข้อมูลการวิจัยนี้จากการติดประกาศไว้ ณ บริเวณต่างๆ ของโรงพยาบาลศิริราช เช่น ที่หน่วยตรวจโรคผิวหนัง และตามบอร์ดประกาศต่างๆ ของโรงพยาบาลศิริราช โดยได้รับการอนุมัติจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลศิริราช แพทย์ผู้ทำการวิจัยจะเป็นผู้ดำเนินการขอความยินยอมจากผู้ป่วย

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria)

1. เพศหญิงอายุระหว่าง 30-45 ปี
 2. ไม่มีโรคทางผิวหนังที่อาจจะมีผลกระทบต่อการศึกษา เช่น ผื่นผื่นอักเสบ หรือ การติดเชื้อบนใบหน้า

3. ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาทาบนใบหน้ามาก่อน เป็นเวลาอย่างน้อย 1 เดือน

4. ไม่เคยเข้าร่วมในการทดลองทางคลินิกในระยะเวลา 1 เดือนก่อนการศึกษาครั้งนี้จะเริ่มขึ้น

5. ไม่ได้รับยา ผลิตภัณฑ์บำรุงผิวอื่นใด ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร หรือวิตามิน ภายใน 14 วันก่อนการใช้ผลิตภัณฑ์ ระหว่างการศึกษาจนกระทั่งแล้วเสร็จ หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาอื่นใด ต้องแจ้งให้แพทย์หรือเภสัชกรที่ควบคุมการศึกษาทราบ

6. ยินดีเข้าร่วมในการวิจัย โดยความสมัครใจพร้อมทั้งลงนามในใบแสดงความยินยอม ทั้งนี้อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึง วัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะได้รับการวิจัยโดยละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

เกณฑ์การเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการ (Exclusion criteria)

1. เพศชาย
 2. มีประวัติป่วยเป็นโรคทางผิวหนังที่อาจจะมีผลกระทบต่อการศึกษาเช่น ผื่นผื่นอักเสบ หรือการติดเชื้อบนใบหน้า

3. ผู้ที่แพทย์เห็นว่าไม่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมการวิจัย
 เกณฑ์การให้เลิกจากการศึกษา (Discontinuation criteria)

1. อาสาสมัครไม่ปฏิบัติตามที่กำหนดในการศึกษาวิจัย

2. อาสาสมัครเกิดอาการข้างเคียงของยาและแพทย์เห็นสมควรให้ออกจากการศึกษา

3. อาสาสมัครไม่ยินยอมที่จะเข้าร่วมโครงการต่อไป
 รูปแบบการศึกษาเป็น double blind randomized control study

ผู้เข้าร่วมการทดลองจะได้รับการแบ่งเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มละ 20 คน โดยการสุ่มด้วยวิธีเปิดซองที่มีรหัสของการสุ่มไว้ล่วงหน้า ได้แก่

กลุ่มที่ 1 คือ กลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์ บำรุงผิว curcuminoid cream (GPO curmin, องค์การเภสัชกรรม) สำหรับทาผิวหนัง ซึ่งผลิตและควบคุมคุณภาพโดยสถาบันวิจัยและพัฒนาฯ องค์การเภสัชกรรม โดยผลิตภัณฑ์ดังกล่าวนี้มีสารสำคัญออกฤทธิ์คือ THC บรรจุในไลโปโซม (liposome) ซึ่งทำหน้าที่นำพาสารออกฤทธิ์สู่ผิวหนังชั้นหนังแท้ (dermis)

กลุ่มที่ 2 คือ กลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์บำรุงผิวที่มีสาร THC แต่ไม่มี liposome ในส่วนประกอบ

กลุ่มที่ 3 คือ กลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์บำรุงผิวที่ไม่มีสาร THC แต่มี liposome ในส่วนประกอบ

กลุ่มที่ 4 คือ กลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์บำรุงผิวที่ไม่มีทั้งสาร THC และ liposome ในส่วนประกอบ

ก่อนการทดลอง

1.อาสาสมัครจะได้รับหนังสือแนะนำ และข้อพึงปฏิบัติก่อนเข้าร่วมการทดลอง ก่อนการลงชื่อในหนังสือยินยอม

2.แบ่งกลุ่มการทดลองโดยการสุ่มด้วยวิธีเปิดซองที่มีรหัสของการสุ่มไว้ล่วงหน้า

3.อาสาสมัครจะต้องล้างหน้าให้สะอาด นึ่งพักในลักษณะที่สบาย ๆ ไม่ต้องวิตกกังวล หรือตื่นเต้น ในห้องที่ทำการทดลองเป็นเวลา 15 นาที เพื่อปรับสภาพร่างกาย

4.ทำการวัดปริมาณน้ำในผิวหนัง โดยใช้เครื่องมือ Corneometer CM 825, ตรวจสีผิวหนัง โดยใช้เครื่องมือ Spectrophotometer และความยืดหยุ่นของผิวหนัง โดยใช้เครื่องมือ Cutometer SEM 580 ทั้งนี้ตำแหน่งที่ตรวจวัดสภาพผิว 3 ตำแหน่งคือ ที่โหนกแก้ม 2 ข้าง และกลาง โดยที่จะมีแผ่นพลาสติกใสซึ่งทำสัญลักษณ์ไว้เฉพาะอาสาสมัครแต่ละราย รายละเอียดอุปกรณ์และวิธีการตรวจวัดมีดังนี้

- เครื่องมือ Corneometer CM 825 ใช้วัดปริมาณน้ำของผิวหนังในชั้น stratum corneum โดยอาศัยหลักการทางไฟฟ้า (capacitance) คือ น้ำเป็นสารที่มีค่า dielectric constant สูงประมาณ 81 (ค่านี้จะลดลงเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น) ในขณะที่ สารทั่วไปมีค่าประมาณ 7-8 ดังนั้น ค่าประจุทางไฟฟ้าของผิวหนัง จะขึ้นอยู่กับ ปริมาณน้ำในผิวหนังด้วย การวัดค่ากระทำได้โดยนำ probe และลงบนผิวหนัง ที่ต้องการวัดประมาณ 1 วินาที ค่าที่อ่านได้จะมีหน่วยเป็น arbitrary unit ซึ่งมีค่าระหว่าง 0-150 unit ซึ่งสามารถวัดปริมาณน้ำในผิวหนังได้ลึกประมาณ 15 μm .

- เครื่องมือ Spectrophotometer ใช้วัดสีผิวหนัง โดยวัดค่าความแดง (Erythema index) และค่าเม็ดสี (Melanin index) การวัดค่ากระทำได้ โดยนำ probe และลงบนผิวหนังที่ต้องการวัดประมาณ 3 วินาที ค่าที่อ่านได้จะมีหน่วยเป็น arbitrary unit

- เครื่องมือ Cutometer SEM 580 ใช้วัดความยืดหยุ่นของผิวหนัง โดยใช้วิธี dynamic test แบบ suction method device เครื่องมือประกอบด้วย probe ที่มี aperture ขนาด 2 mm. มีสปริงที่มีน้ำหนักกดคงที่ประมาณ 80 g/cm^2 สามารถสร้าง negative pressure ได้ตั้งแต่ 20-500 m.bar (ปกติใช้ 400-450 m.bar) ทำให้เกิด skin deformity ประมาณ 0.1-0.6 mm. ใน probe จะมี

LED และ photoreceptor cell ซึ่งจะวัด skin deformity ที่ถูกกดเข้ามาใน probe สามารถวัดได้ละเอียดถึง 0.01 mm. 100 Hz. (หรือทุก ๆ 0.01 วินาที) ค่าที่วัดได้จาก probe จะถูกเปลี่ยนเป็นข้อมูล digital ใน Cutometer แล้วส่งไปยังเครื่อง computer ทาง serial port แสดงผลเป็นกราฟทางจอภาพ

ระหว่างการทดลอง

ให้อาสาสมัครทาครีมตามกลุ่มที่กำหนด ให้ทาครีมทั่วใบหน้าครั้งละ 1 กรัม วันละ 2 ครั้ง หลังล้างหน้าเช้า และ ก่อนนอน เป็นเวลานาน 1 เดือน

หลังการทดลอง

วัดปริมาณน้ำในผิวหนัง, สีผิวหนัง และความยืดหยุ่นของผิวหนัง ซ้ำอีก 1 ครั้ง ในตำแหน่งเดียวกับที่ตรวจวัดครั้งแรก

ผล

จากผู้เข้าร่วมการทดลอง 4 กลุ่ม กลุ่มละ 20 คน รวมทั้งสิ้น 80 คน มีผู้เข้าร่วมการทดลอง 78 คนที่ปฏิบัติตามขั้นตอนการวิจัยจนครบ คือกลุ่มที่ 1 คือ กลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์ บำรุงผิว GPO curmin cream สำหรับทาผิวหนัง ซึ่งผลิตและควบคุมคุณภาพโดยสถาบันวิจัยและพัฒนาฯ องค์การเภสัชกรรม โดยผลิตภัณฑ์ดังกล่าวนี้มีสารสำคัญออกฤทธิ์คือ THC บรรจุใน liposome ซึ่งทำหน้าที่นำพาสารออกฤทธิ์สู่ผิวหนังชั้น dermis และ กลุ่มที่ 2 คือ กลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์บำรุงผิวที่มีสาร THC แต่ไม่มี liposome ในส่วนประกอบ กลุ่มละ 20 คน กลุ่มที่ 3 คือ กลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์บำรุงผิวที่ไม่มีสาร THC แต่มี liposome ในส่วนประกอบ และ กลุ่มที่ 4 คือ กลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์บำรุงผิวที่ไม่มีทั้งสาร THC และ liposome ในส่วนประกอบ กลุ่มละ 19 คน

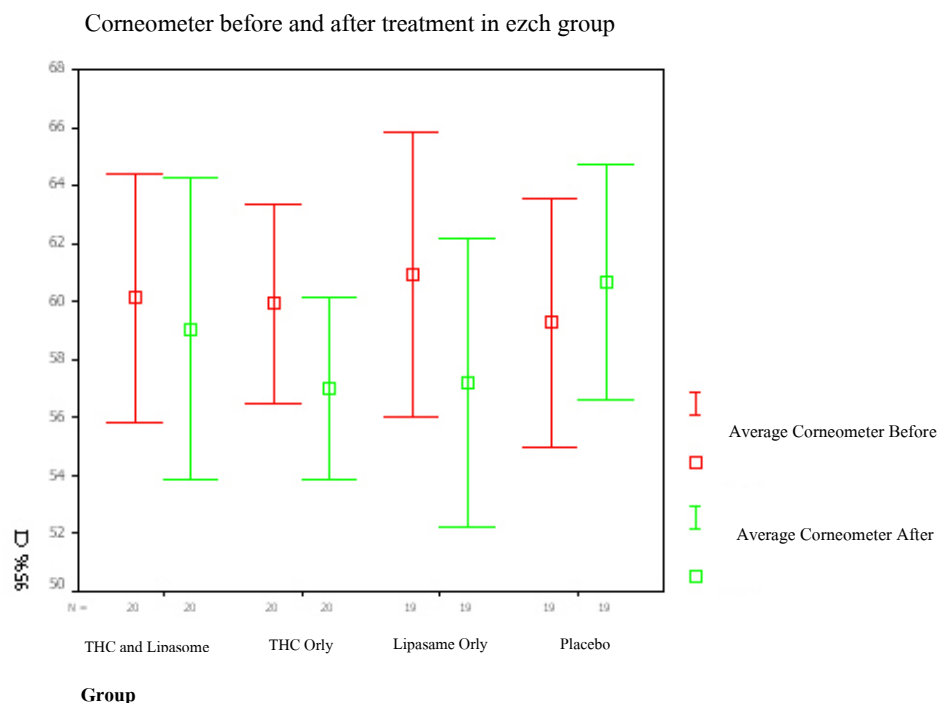
เมื่อนำข้อมูลที่ได้จากการทดลองมาทำการเปรียบเทียบความชุ่มชื้น ความยืดหยุ่น และสีผิวของผู้เข้าร่วมการทดลองทั้ง 4 กลุ่ม ณ ก่อนการทดลอง และหลังการทดลอง 4 สัปดาห์ โดยวิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธี Univariate Analysis of Variance (ANOVA) เพื่อเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างแต่ละกลุ่ม และวิธี Pair-t-test เพื่อเปรียบเทียบข้อมูลของผู้เข้าร่วมการทดลองในกลุ่มเดียวกัน ผลการวิจัยที่ได้มีรายละเอียดดังนี้

1. ทดสอบผลที่ให้ความชุ่มชื้น (moisturising activity)

เพื่อการศึกษาหาค่าปริมาณน้ำในผิวหนัง ในผู้เข้าร่วมการทดลอง 4 กลุ่ม โดยเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของปริมาณน้ำในผิวหนัง ณ ตำแหน่งต่าง ๆ บนร่างกาย 3 ตำแหน่งบนใบหน้า และหาค่าเฉลี่ย ทั้งก่อนและหลังการใช้ครีม ผลการวิจัยพบว่า เมื่อเปรียบเทียบความชุ่มชื้น

ของผิวหนังก่อนการทดลองในผู้เข้าร่วมการทดลองทั้ง 4 กลุ่ม มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.954$) ความชุ่มชื้นของผิวหนังหลังการทดลองในผู้เข้าร่วมการทดลองทั้ง 4 กลุ่ม มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.570$)

เมื่อเปรียบเทียบความชุ่มชื้นของผิวหนังก่อนและหลังการทดลองในผู้เข้าร่วมการทดลองภายในกลุ่มเดียวกัน พบว่า ความชุ่มชื้นของผิวหนังในผู้เข้าร่วมการทดลองกลุ่มที่ 1, กลุ่มที่ 2 และกลุ่มที่ 4 มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.677$, $p=0.113$, และ $p=0.452$ ตามลำดับ) สำหรับกลุ่มที่ 3 ซึ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์บำรุงผิวที่ไม่มีสาร THC แต่มี liposome ในส่วนประกอบ พบว่าความชุ่มชื้นของผิวหนังหลังการทดลองลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.030$) ดังรายละเอียดในรูปที่ 1



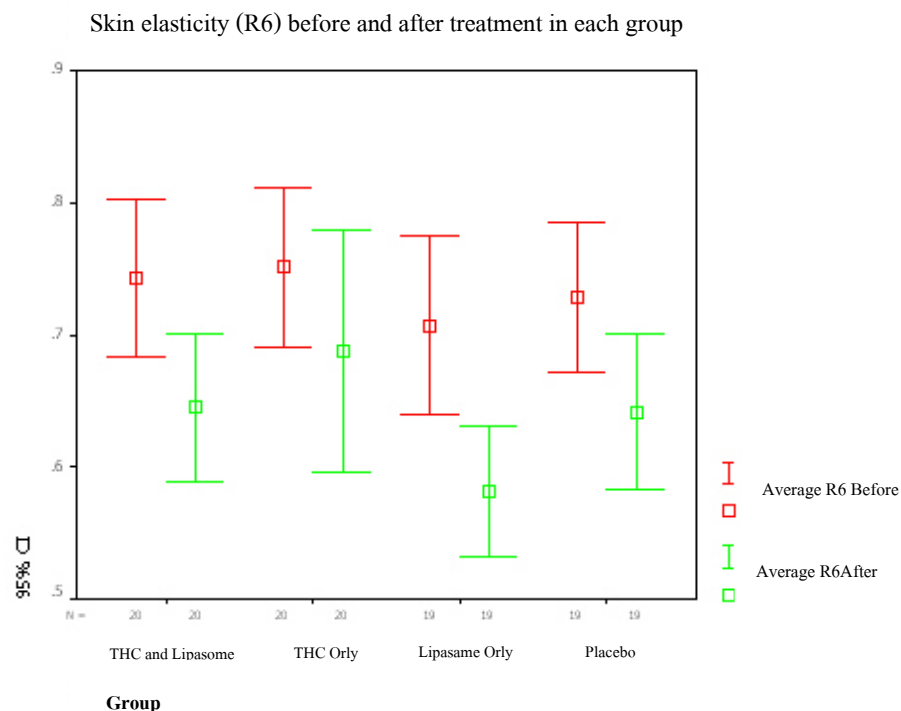
รูปที่ 1 กราฟเปรียบเทียบความชุ่มชื้นของผิวหนังก่อนและหลังการทดลองในผู้เข้าร่วมการทดลองภายในกลุ่มเดียวกัน

2. ทดสอบผลที่ให้ความยืดหยุ่น (elastic activity)

เพื่อการศึกษาหาค่าความยืดหยุ่นของผิวหนัง ในผู้เข้าร่วมการทดลอง 4 กลุ่ม โดยเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความยืดหยุ่นของผิวหนัง ณ ตำแหน่งต่าง ๆ บนร่างกาย 3 ตำแหน่งบนใบหน้า และหาค่าเฉลี่ย ทั้งก่อนและหลังการใช้ครีม เมื่อพิจารณาค่า R6 ซึ่งเป็นสัดส่วนของ visco-elasticity ซึ่งถ้าค่านี้มีค่าผกผันกับความยืดหยุ่นของผิวหนัง คือถ้าค่า R6 มีค่าต่ำแสดงว่าผิวหนังมีความยืดหยุ่นสูง ผลการวิจัยพบว่า เมื่อเปรียบเทียบความยืดหยุ่นของผิวหนังก่อนการทดลองในผู้เข้าร่วมการทดลองทั้ง 4 กลุ่ม มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.727$) ความยืดหยุ่นของผิวหนังหลังการทดลองใน

ผู้เข้าร่วมการทดลองทั้ง 4 กลุ่ม มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.137$)

เมื่อเปรียบเทียบความยืดหยุ่นของผิวหนังก่อนและหลังการทดลองในผู้เข้าร่วมการทดลองภายในกลุ่มเดียวกันพบว่า ความยืดหยุ่นของผิวหนังในผู้เข้าร่วมการทดลองกลุ่มที่ 1, กลุ่มที่ 3 และกลุ่มที่ 4 มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.002$, $p<0.001$, และ $p=0.021$ ตามลำดับ) สำหรับกลุ่มที่ 2 ซึ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์บำรุงผิวมีสาร THC แต่ไม่มี liposome ในส่วนประกอบ พบว่าความยืดหยุ่นของผิวหนังหลังการทดลองไม่มีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.107$) ดังรายละเอียดในรูปที่ 2



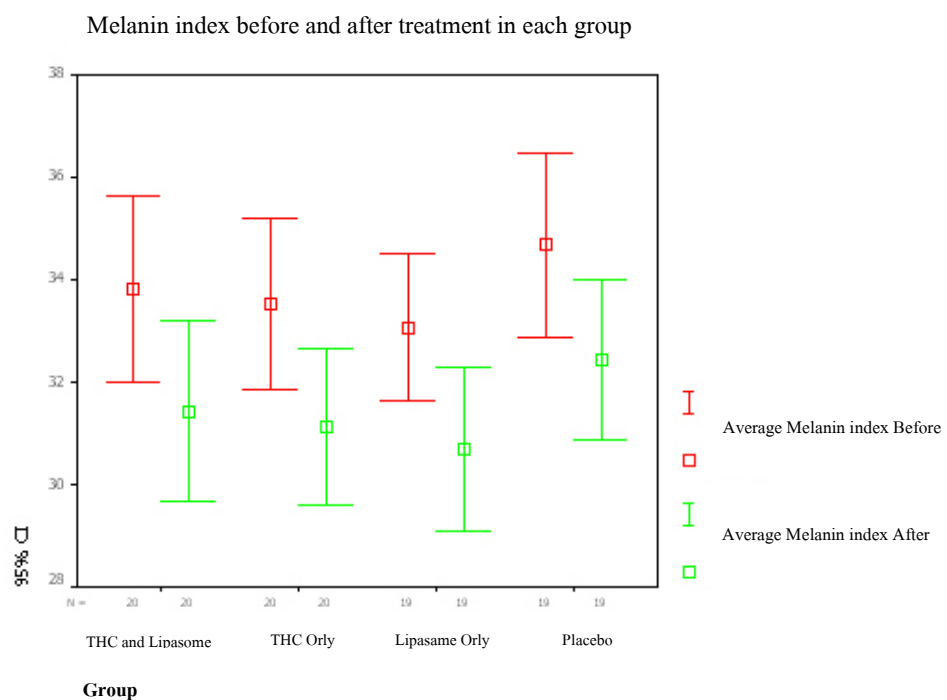
รูปที่ 2 กราฟเปรียบเทียบความยืดหยุ่นของผิวหนังก่อนและหลังการทดลองในผู้เข้าร่วมการทดลองภายในกลุ่มเดียวกัน

3. ทดสอบผลในการทำให้สีผิวจางลง (bleaching activity)

เพื่อการศึกษาหาค่าสีผิวหน้า ในผู้เข้าร่วมการทดลอง 4 กลุ่ม โดยเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของสีผิวหน้า ณ

ตำแหน่งต่าง ๆ บนร่างกาย 3 ตำแหน่งบนใบหน้า และหาค่าเฉลี่ย ทั้งก่อนและหลังการใช้ครีม ผลการวิจัยพบว่า เมื่อเปรียบเทียบสีของผิวหนังก่อนการทดลองในผู้เข้าร่วมการทดลองทั้ง 4 กลุ่ม มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.560$) สีของผิวหนังหลังการทดลองในผู้เข้าร่วมการทดลองทั้ง 4 กลุ่ม มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.445$)

เมื่อเปรียบเทียบสีของผิวหนังก่อนและหลังการทดลองในผู้เข้าร่วมการทดลองภายในกลุ่มเดียวกันพบว่า สีของผิวหนังในผู้เข้าร่วมการทดลองทั้ง 4 กลุ่ม มีค่าลดลง (ผิวขาวขึ้น) อย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$ ในทุกกลุ่ม) ดังรายละเอียดในรูปที่ 3



รูปที่ 3 กราฟเปรียบเทียบสีของผิวหนังก่อนและหลังการทดลองในผู้เข้าร่วมการทดลองภายในกลุ่มเดียวกัน

วิจารณ์

ผลจากการทดสอบในผู้เข้าร่วมการทดลองพบว่า THC และ liposome ไม่มีผลต่อความชุ่มชื้นของผิวหนัง ความยืดหยุ่นของผิวหนังในผู้เข้าร่วมการทดลองมีค่าเพิ่มขึ้นในทุกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นกลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์บำรุงผิวมีสาร THC แต่ไม่มี liposome สีของผิวหนังในผู้เข้าร่วมการทดลองทุกกลุ่มจึงลดลงอย่างมี

นัยสำคัญ รวมไปถึงกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ผลิตภัณฑ์ที่มี THC หรือ liposome เป็นส่วนประกอบ ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่ามีสารประกอบอื่นที่อยู่ในผลิตภัณฑ์นอกเหนือจาก THC และ liposome ที่อาจส่งผลต่อความยืดหยุ่น และสีของผิวหนังของผู้เข้าร่วมการทดลอง ทั้งนี้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

และจากผลการทดสอบในผู้เข้าร่วมการทดลองนี้ ไม่สามารถสรุปได้ว่า THC มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระได้ ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาในระดับเซลล์ (*in vitro study*) ทั้งของคณะผู้วิจัยเอง และของ Kadoma และคณะ⁷ ที่สามารถสรุปได้ว่า THC มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ โดยสามารถยับยั้งภาวะ oxidative stress, เพิ่มปริมาณ GSH และเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการต่อต้านอนุมูลอิสระ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการศึกษาในมนุษย์มีปัจจัยสำคัญที่ต้องคำนึงถึง ทั้งปัจจัยภายใน ได้แก่ ปัญหาการดูดซึมของสารทดสอบผ่านผิวหนัง (percutaneous absorption) ทั้งนี้พบว่าใน *in vitro study* ความเข้มข้นของ THC ที่ $\leq 125 \mu\text{g/ml}$ สามารถทำให้เกิดฤทธิ์ต่อเซลล์ได้ ในขณะที่การทดสอบในผู้เข้าร่วมวิจัย ใช้สาร THC ในปริมาณ $325 \mu\text{g}$ (โดยคำนวณจากปริมาณ THC liposome (5%) ใน GPO curmin cream = $50 \text{ mg THC liposome/1 g GPO curmin cream}$ ซึ่งมีปริมาณ THC $0.65\% = 325 \mu\text{g THC/1 g GPO curmin cream}$) ซึ่งมีปริมาณมากกว่าใน *in vitro study* แต่ไม่เกิดผลลัพธ์ที่ต้องการ แสดงให้เห็นว่าปัจจัยการดูดซึมของ THC ผ่านทางผิวหนังอาจทำให้ปริมาณ THC เปลี่ยนแปลงไปได้ ซึ่งอาจจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมทางด้านการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง (transdermal delivery) ต่อการดูดซึมของ THC ผ่านผิวหนังชั้นหนังกำพร้า (epidermis) และหนังแท้ (dermis) ต่อไป และปัจจัยภายนอก คือ การควบคุมปริมาณรังสีอัลตราไวโอเล็ตที่ผู้เข้าร่วมการทดลองแต่ละคนได้รับ ซึ่งอาจไม่เท่ากัน

โดยสรุป THC และ liposome ไม่มีผลต่อความชุ่มชื้นของผิวหนัง ความยืดหยุ่นของผิวหนังในผู้เข้าร่วมการทดลองมีค่าเพิ่มขึ้นในทุกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้น

กลุ่มที่ได้รับผลิตภัณฑ์บำรุงผิวมีสาร THC แต่ไม่มี liposome สีของผิวหนังในผู้เข้าร่วมการทดลองทุกกลุ่มอาจลงอย่างมีนัยสำคัญ สารประกอบอื่นที่มีอยู่ในผลิตภัณฑ์นอกเหนือจาก THC และ liposome อาจส่งผลต่อความยืดหยุ่นและสีของผิวหนังของผู้เข้าร่วมการทดลอง

กิตติคุณประกาศ

โครงการวิจัยได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล และองค์การเภสัชกรรม

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณภาควิชาศัลยวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ที่เอื้อเฟื้อสถานที่ในการวิจัย คุณภัสสรฯ กล้าสวัสดิ์ และคุณพรสุข แยมเล็กน้อย เจ้าหน้าที่ฝ่ายงานวิจัย ซึ่งช่วยประสานงานในการติดต่ออาสาสมัครและคุณสุธาสิณี ภัทรวดี นักวิทยาศาสตร์ผู้ซึ่งอำนวยความสะดวกในการใช้เครื่องมือตรวจวัดสภาพผิว

References

1. Khopde SM, Priyadarsini KI, Guha SN, Satav JG, Venkatesan P, Rao MN. Inhibition of radiation-induced lipid peroxidation by tetrahydrocurcumin: possible mechanisms by pulse radiolysis. *Biosci Biotechnol Biochem* 2000; 64: 503-9.
2. Sugiyama Y, Kawakishi S, Osawa T. Involvement of the beta-diketone moiety in the antioxidative mechanism of tetrahydrocurcumin. *Biochem Pharmacol* 1996; 52: 519-25.
3. Aggarwal BB, Deb L, Prasad S. Curcumin differs from tetrahydrocurcumin for molecular targets, signaling pathways and cellular responses. *Molecules* 2014; 20: 185-205.
4. Asawanonda P, Klahan SO. Tetrahydrocurcuminoid cream plus targeted narrowband UVB phototherapy for vitiligo: a preliminary randomized controlled study. *Photomed Laser Surg* 2010; 28: 679-84.
5. Nakmareong S, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, et al. Antioxidant and vascular protective effects of curcumin and tetrahydrocurcumin in rats with L-NAME-induced hypertension. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2011; 383: 519-29.
6. Rittié L, Fisher GJ. UV-light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing Res Rev* 2002; 1: 705-20.
7. Kadoma Y, Fujisawa S. Comparative radical-scavenging activity of curcumin and tetrahydrocurcumin with thiols as measured by the induction period method. *In Vivo* 2007; 21: 979-82.

The therapeutic effect of topical *Hydnocarpus anthelminthicus* oil in combination with 0.1% triamcinolone acetonide in psoriasis; A Randomized Control Trial.

Ploychompoo Srisuwanwattana MD,

Natta Rajatanavin MD.

ABSTRACT :

**SRISUWANWATTANA P, RAJATANAVIN N. THE THERAPEUTIC EFFECT OF TOPICAL
HYDNOCARPUS ANTHELMINTHICUS OIL IN COMBINATION WITH 0.1% TRIAMCINOLONE
ACETONIDE IN PSORIASIS; A RANDOMIZED CONTROL TRIAL. THAI J DERMATOL 2016; 32:
116-129.**

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

Background: *Hydnocarpus anthelminthicus*, krabao in Thai, a herbal medicine, has been used mainly for the treatment of leprosy. Oil extracted from its seeds “chaulmoogra oil ” administered orally shown an anti-inflammatory and anti-nociceptive activities in animal model. Psoriasis is a chronic inflammatory disease which involves multiple immune mechanisms which cause abnormal keratinocytes proliferation and differentiation. Chaulmoogra oil has been used in Thai herbal remedies for psoriasis but its efficacy has never been elucidated.

Objectives: to determine whether topical chaulmoogra oil can enhance the efficacy of topical steroid in the treatment of psoriasis.

Materials and methods: Randomized double-blinded intra-individual control trial was conducted in 27 patients with symmetrical stable chronic plaque type psoriasis. Half-body lesions were randomized to treat with topical 0.1 percent o/w triamcinolone acetonide in chaulmoogra oil or 0.1 percent o/w triamcinolone acetonide in mineral oil, which served as control, twice daily for 4 weeks. Local psoriasis severity index and physician’s global assessment were evaluated at baseline, and at the second and fourth week by investigators and photographs. Patient satisfaction was evaluated at the last visit.

Results: 24 patients completed the study. Both 0.1 percent o/w triamcinolone acetonide in chaulmoogra oil and control regimen significantly reduced erythema, thickness and scales of index lesions (p -value < 0.0011, p -value= 0.0038 and p -value= 0.0038, respectively). In contrast, the mean difference in areas of index lesion after treatment was significantly increased in the chaulmoogra oil treated side. However, after combining all parameters, the PASI score reduced significantly from the baseline on both side (p -value =0.0001). There were significant improvements of physician’s global assessment and visual analogue scale of itchiness and irritation in both sides. Overall satisfaction scores of the treated group and the controlled group were not significant difference, 6.87(±2.10) and 7.30(±1.93), respectively (p -value = 0.12).

Conclusion: 0.1 percent o/w triamcinolone acetonide in chaulmoogra oil or in mineral oil demonstrated similar efficacy in term of erythema, thickness scales and reduction of psoriatic index lesions. The effect of triamcinolone acetonide in chaulmoogra oil preparation was not superior to the standard preparation of 0.1% triamcinolone acetonide cream.

Keyword: psoriasis, chaulmoogra oil, krabao, *Hydnocarpus anthelminthicus* oil

บทคัดย่อ :

พลอยชมพู ศรีสุวรรณวัฒนา ภัฏฐา รัชตะนาวิณ การศึกษาแบบมีกลุ่มเปรียบเทียบ เพื่อประเมินประสิทธิภาพของน้ำมันสกัดจากเมล็ดกระเบาในการเสริมฤทธิ์การรักษาโรคสะเก็ดเงินร่วมกับ 0.1% ไตรแอมซิโนโลน วารสารโรคผิวหนัง 2559; 32: 116-129.

หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ผื่นสะเก็ดเงินเกิดจากเซลล์เคอราติโนไซต์ (keratinocyte) แบ่งตัวมากผิดปกติเป็นผลจากความผิดปกติทางพันธุกรรมร่วมกับสิ่งกระตุ้นต่อทีเซลล์ (T cell) ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง น้ำมันสกัดจากเมล็ดกระเบามีฤทธิ์ลดการอักเสบ จึงถูกนำมาใช้รักษาโรคติดเชื้อหลายชนิด เช่น โรคเรื้อน ซิฟิลิส หรือใช้เป็นยาสมานแผล และโรคสะเก็ดเงินแต่ไม่เคยมีการศึกษาประสิทธิภาพของน้ำมันสกัดเมล็ดกระเบาในการรักษาโรคสะเก็ดเงินมาก่อน

วัตถุประสงค์ : เพื่อประเมินประสิทธิภาพของน้ำมันสกัดจากเมล็ดกระเบาในการรักษาโรคสะเก็ดเงินร่วมกับ 0.1 เปอร์เซ็นต์ ไตรแอมซิโนโลนอะเซโตนไนด์

วิธีการศึกษา : ผู้ป่วยสะเก็ดเงินชนิดปื้นหนาเรื้อรัง (plaque) ที่ผื่นกระจายเท่ากันทั้งสองข้างจำนวน 27 คน ฝั่งด้านหนึ่งรักษาด้วยยาทาไตรแอมซิโนโลนอะเซโตนไนด์ 0.1 เปอร์เซ็นต์ (0.1% Triamcinolone acetonide cream) ผสมน้ำมันสกัดจากเมล็ดกระเบา อีกด้านเป็นกลุ่มควบคุมรักษาด้วยยาทาไตรแอมซิโนโลนอะเซโตนไนด์ 0.1 เปอร์เซ็นต์ผสมน้ำมันมินเอร์รัล (mineral oil) ทาวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ประเมินผลหลังรักษา 2 และ 4 สัปดาห์ โดยประเมินคะแนนรวมของความแดง ความหนา และขุย วัดพื้นที่รอยโรคด้วยโปรแกรมโฟโต้ช็อป (photoshop) และ ประเมินอาการโดยแพทย์ (Physician's Global Assessment) ร่วมกับการประเมินผลการรักษาโดยผู้ป่วย

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยสะเก็ดเงิน จำนวน 24 คน ได้รับการรักษาครบ 4 สัปดาห์ ผลการรักษาของยาทาไตรแอมซิโนโลนอะเซโตนไนด์ 0.1 เปอร์เซ็นต์ ผสมน้ำมันสกัดจากเมล็ดกระเบาและยาทาไตรแอมซิโนโลนอะเซโตนไนด์ 0.1 เปอร์เซ็นต์ ผสมน้ำมันมินเอร์รัลมีประสิทธิภาพในการลดความแดง ความหนาและขุย ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังการรักษา 4 สัปดาห์ ($p\text{-value} < 0.0001$, $p\text{-value} = 0.0038$ and $p\text{-value} = 0.0038$ ตามลำดับ). แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของพื้นที่รอยโรค ทั้ง 2 ด้าน ประเมินอาการหลังการรักษาโดยแพทย์ (Physician's Global Assessment) ด้านที่ให้การรักษาและด้านควบคุมอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.0001$ และ $p\text{-value} < 0.0001$) ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างระหว่างสองด้าน หลังการรักษา 4 สัปดาห์ ระดับความคันระคายเคืองของรอยโรคลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งด้านที่ให้การรักษาและด้านควบคุม ($p\text{-value} = 0.0270$ และ $p\text{-value} = 0.0434$) ซึ่งทั้งสองด้านไม่มีความแตกต่างกัน คะแนนความพึงพอใจในการรักษาที่ทาน้ำมันสกัดจากเมล็ดกระเบาและด้านควบคุมมีค่าเฉลี่ย 6.897 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 2.10) และ 7.30 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 1.93) ตามลำดับ ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงจากการรักษา ($p\text{-value} = 0.12$).

สรุปผล: ยาทาไตรแอมซิโนโลนอะเซไดไนด์ 0.1 เปอร์เซ็นต์ผสมน้ำมันสกัดจากเมล็ดกระเบามีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาทาไตรแอมซิโนโลนอะเซไดไนด์ 0.1 เปอร์เซ็นต์ผสมน้ำมันมินเอร์รัลในการลดความแดง ความหนา และพุพองรอยโรคได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังการรักษา 4 สัปดาห์

คำสำคัญ: กระเบา, โรคสะเก็ดเงิน, น้ำมันสกัดจากเมล็ดกระเบา, ไตรแอมซิโนโลนอะเซไดไนด์

Introduction

Oil extracted from seeds of *Hydnocarpus anthelminthicus*, chaulmoogra oil, Krabao name in Thai, is extensively used in Thai herbal remedies for several years. It had been used in various skin and infectious diseases¹⁻², and was well documented in leprosy³⁻⁴. Its active ingredients are chaulmoogric acid, hydnocarpic acid and gorlic acid. Oral administration of chaulmoogra oil showed an anti-inflammatory and peripheral antinociceptive in animal model⁵. Cottle W. reported the use of chaulmoogra oil in the treatment of leprosy, eczema, rheumatism, gout and psoriasis. In case of psoriasis, chaulmoogra ointment treatment yielded a good outcome.²

Psoriasis is a chronic inflammatory disease which choice of treatment ranges from topical or systemic medication, phototherapy and biologic agents. None of the treatment can cure the disease. Topical steroids are the mainstay in management of psoriasis. However, long-term used may cause local cutaneous side effects, such as, atrophy, striae, telangiectasia and skin hypopigmentation. Rarely, systemic absorption could occurred.

Plant derived compounds that already established in psoriasis treatment are dithranol (anthralin) from

araroba tree bark (*Andira araroba*), salicylic acid derived from white willow bark (*Salix alba*) and 8-methoxy psoralen a furocoumarin from *Ammi majus*⁶. Recently, a randomized double-blind, placebo-controlled study of a topical 10% Oregon grape root (*Mahonia aquifolia*) cream in 200 psoriasis patients confirmed the efficacy and safety⁷.

Chaulmoogra oil is one of the Thai herbal medicine that has been used as home remedies for several skin infection and inflammation including psoriasis. Our purpose was to determine therapeutic effects of topical chaulmoogra oil in combination with topical steroid in the treatment of psoriasis. The randomized controlled trial to demonstrate the therapeutic effects of chaulmoogra oil in psoriasis has never been conducted before.

Materials and methods

Study design

The study was a randomized, double-blind intra-individual control study and was carried out between July 2011 and March 2012.

Study population

Patients with stable chronic plaque type psoriasis were recruited from the Dermatology out patient clinic, Ramathibodi hospital, Faculty of Medicine, Mahidol

University. The inclusion criterias were i) chronic stable plaque type psoriasis with lesion distributed symmetrically ii) less than 10 percent of body surface area involvement iii) systemic medication or phototherapy was discontinued for at least 1 month iv) age at least 18 year-old. Patients were excluded if they had at least one of the following criterias i) pregnancy or lactation ii) previous allergic to topical steroids or

chaulmoogra oil iii) concurrent immunosuppressive or immunomodulatory drugs therapy iv) HIV infection v) other underlying inflammatory or infectious skin diseases. All patients had a 2-week washout of any topical treatment for psoriasis prior to receiving the study drugs. During wash out period patients were allowed to apply cream base twice daily. (figure 1)

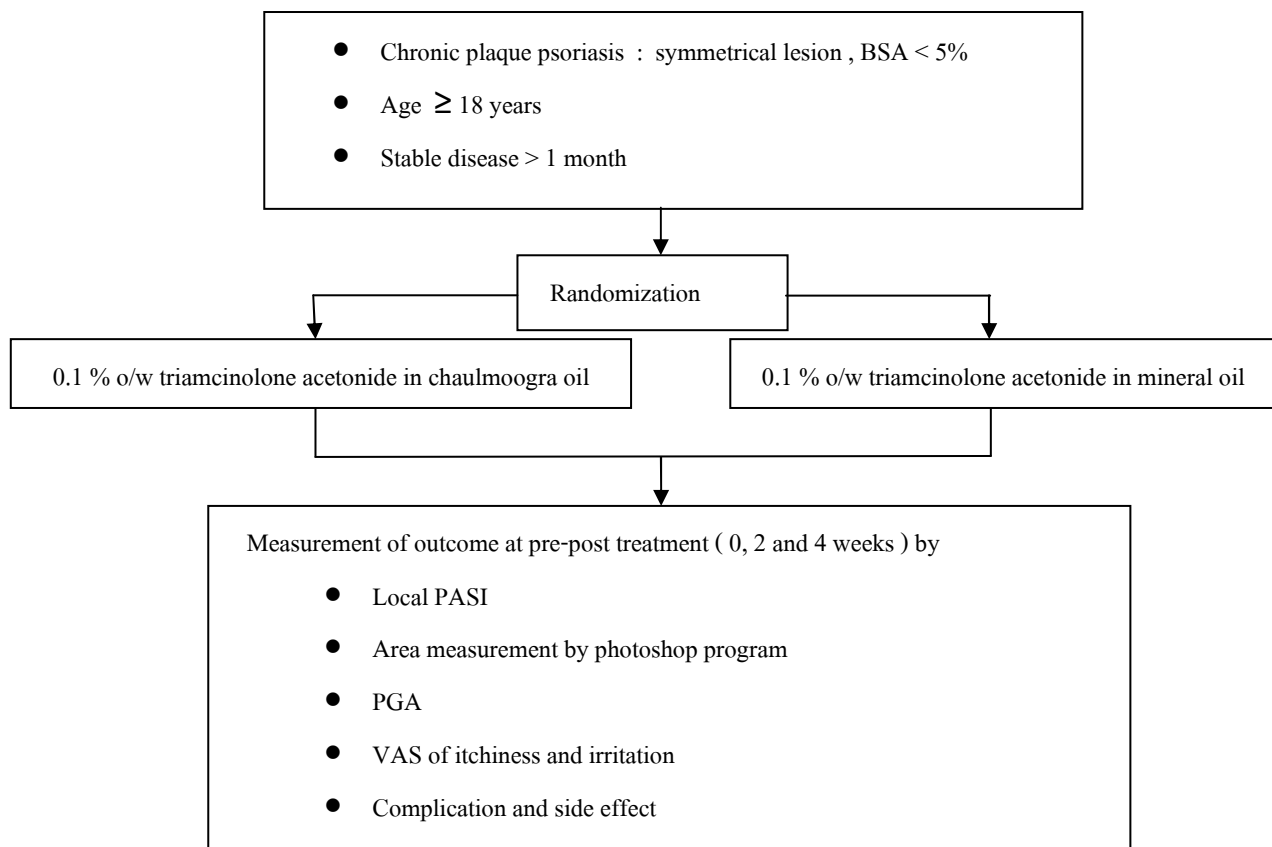


Figure 1 Flow chart of the study protocol

Table1 Demographics data

Mean age (years), SD	50.71, 13.06
Male:Female (number of patients)	12:12
Mean duration of disease (years), min,max	11.94; 1.5,39
Previous treatment(percent)	
Topical treatment	100
Traditional systemic therapy	29.17
Phototherapy	29.17

Table 2 Baseline characteristic of target lesions

	chaulmoogra oil side mean;SD	mineral oil side mean;SD	p-value
Local PASI* (0-12)	5.58;1.21	5.58;1.21	1.0000
Erythema (0-4)	2.04;0.62	2.08;0.65	0.5748
Thickness (0-4)	1.92;0.58	1.92;0.58	1.0000
Scale (0-4)	1.63;0.71	1.58;0.72	0.5748
Area,cm ² ,mean;range	7;0.35,25.20	6.54; 0.29, 25.96	0.5841
PGA [§]	3.75;1.19	3.75;1.22	1.0000

Local PASI* is a sum of erythema (score 0-4), thickness (score 0-4) and scale (score 0-4) of index lesion.

Physician global assessment (PGA)[§] ; 0 to 6 (0: clear, 1: almost clear, 2: mild disease, 3: mild to moderate disease, 4: moderate disease, 5: moderate to severe disease, 6: severe disease)

Assessments

We examined and took photographs of patients at baseline (2 weeks after wash out) and after 2 and 4 weeks of therapy.

Primary outcome of this study were local psoriasis severity index (local PASI), areas of index lesion, physician's global assessment (PGA) and visual analogue scale (VAS) of itchiness and irritation, all outcomes were measured at baseline, weeks 2 and 4.

Local PASI is a sum of erythema (score 0-4), thickness (score 0-4) and scale (score 0-4) of index lesion.

Area of index lesions were measured by adobe photoshop CS3 10 extended version. Each index lesion was measured twice to minimize measurement error.

PGA score ranged from 0 to 6 (0: clear, 1: almost clear, 2: mild disease, 3: mild to moderate disease, 4:

moderate disease, 5: moderate to severe disease, 6: severe disease)

VAS of itchiness and irritation ranged from 0 (minimum) to 10 (maximum).

The study was approved by the ethics committee of Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University (protocol number ID 09-54-27) and all patients gave written informed consent. The study was conducted in accordance with the ICH Guideline for

Good Clinical Practice for the clinical testing of drugs and the Declaration of Helsinki.

Statistical analysis

We used descriptive analysis for qualitative data. Comparison between groups was done by paired *t*-tests for variables with normal distribution and Wilcoxon signed-rank test for variables that did not present a normal distribution. For all tests, statistical significance was established at $p < 0.05$.

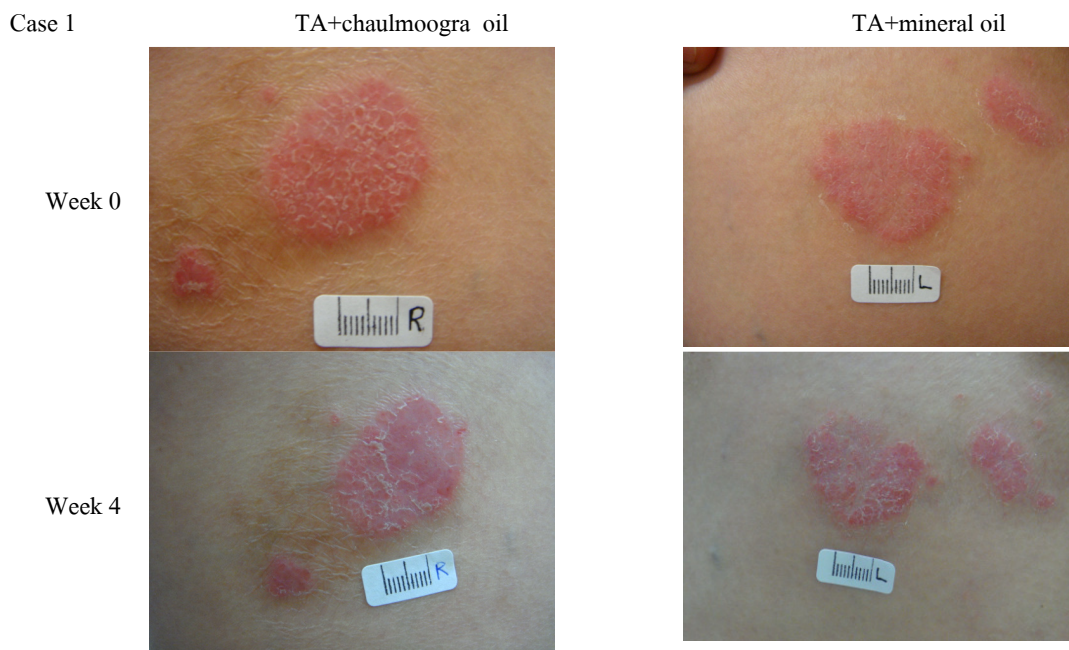


Figure 2 Pre and 4 weeks post treatment

Results

Twenty seven patients were enrolled. Three patients dropped out before completion of the study. Data from twenty four patients were analyzed. Demographics data were presented in table 1. The mean age of patients was 50.71 years (± 13.06). Twelve (fifty percent) were male.

The mean duration of disease was 11.94 years (range 2.5, 39). All patients had received topical medications before the study, seven out of twenty-four (29.17 percent) had been treated with systemic medications (7 with methotrexate, 1 with acitretin, and 1 with hydroxylurea), seven patients were previously treated

with phototherapy. There were no significant differences between the treated and the controlled sides in term of local PASI, areas of index lesion, PGA, VAS

of itchiness and irritation at baseline. Baseline characteristic of patients were shown in table 2.

Primary outcome (figure2,3,4)

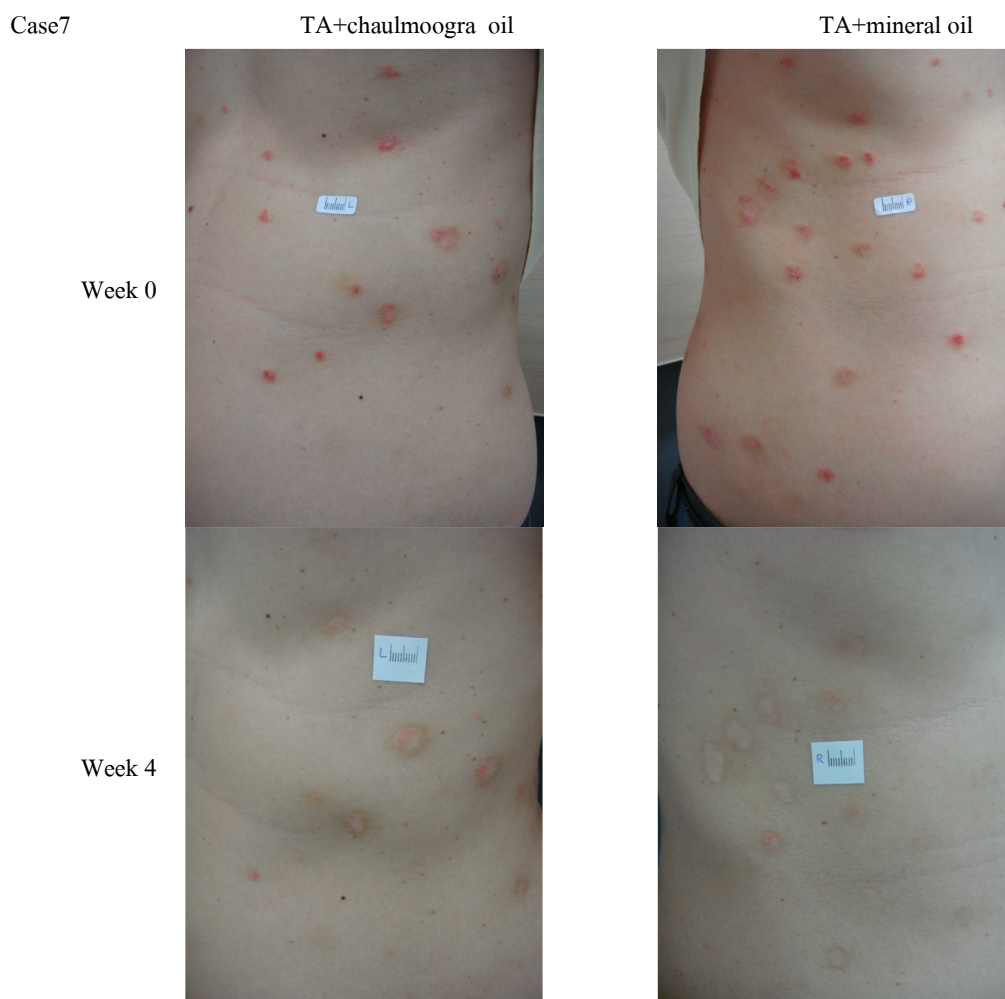


Figure 3 Pre and 4 weeks post treatment

Local PASI

Baseline local PASI in the treated and the controlled sides were equal to 5.58 (± 1.21). At the end of the study local PASI in both sides reduced significantly from baseline to 3.87 ± 1.63 , $p < 0.0001$ and 3.87

± 1.58 , $p = 0.001$, respectively (table 3). However, no significant difference between active and control side ($p = 0.1$, table 4)

Area of index lesions

Area of index lesion in the treated and the controlled sides at baseline were comparable, 7 cm² and 6.54 cm², respectively ($p = 0.5841$, table 4). At the end of the study mean area of index lesion in the treated and the controlled sides were significant difference (figure 5),

8.81 cm² (range 0, 42.89) and 6.20 cm² (range 0, 24.16), respectively ($p = 0.02$, table 4). On the contrary, there was no significant difference of the area from the baseline on both side, $p = 0.18$ and $p = 0.66$, table 3.

Case 14

TA+chaulmoogra oil

TA+mineral oil

Week 0



Week 4



Figure 4 Pre and 4 weeks post treatment

Comparison of the mean difference in area of index lesion at baseline and week 4

$$\frac{= (A_4 - A_0)_1 + (A_4 - A_0)_2 + (A_4 - A_0)_3 + \dots + (A_4 - A_0)_N}{N}$$

A_0 : area of index lesion at baseline

A_4 : area of index lesion at week 4

N : number of patient

If difference in area of index lesion was +: area of index lesion was increased. If difference in area of index lesion was -: area of index lesion was reduced.

The mean difference in area of index lesion in the treated side was 1.98 cm^2 , indicating an increase contradict to the controlled side which the mean different in area of index lesion was -0.24 cm^2 . Compared between both sides the mean difference of area of index lesion in the treated side significantly increased. ($p = 0.0161$, table 4, figure 5)

PGA

Case 10

TA+chaulmoogra oil

TA+mineral oil

Week 0



Week 4



Figure 5 Pre and 4 weeks post treatment

Table 3 Pre and post treatment comparison; local PASI, erythema, thickness, scale, area and physician global assessment (PGA)

		Pre treatment	4 wks post treatment	p- value
Local PASI (0-12)	chaulmoogra oil side mean;SD	5.58;1.21	3.87;1.63	<0.0001
	mineral oil side mean;SD	5.58;1.21	3.87;1.58	0.0001
Erythema (0-4)	chaulmoogra oil side mean;SD	2.04;0.62	1.39;0.78	0.0011
	mineral oil side mean;SD	2.08;0.65	1.43;0.73	0.0019
Thickness (0-4)	chaulmoogra oil side mean;SD	1.92;0.58	1.48;0.59	0.0254
	mineral oil side mean;SD	1.92;0.58	1.48;0.67	0.0254
Scale (0-4)	chaulmoogra oil side mean;SD	1.63;0.71	1.00;0.67	0.0038
	mineral oil side mean;SD	1.58;0.72	0.96;0.64	0.0038
Area (cm ²)	chaulmoogra oil side mean;SD	7;0.35,25.20	8.81; 0, 42.89	0.1831
	mineral oil side mean;SD	6.54; 0.29, 25.96	6.20;0, 24.16	0.6612
PGA (0-6)	chaulmoogra oil side mean;SD	3.75;1.19	3.17;1.34	0.0149
	mineral oil side mean;SD	3.75;1.22	3,1.41	0.0122
VAS of itch/irritation (0-10)	chaulmoogra oil side mean;SD	5.04;0,10	3.30;0,9	0.0326
	mineral oil side mean;SD	5.02;0,10	3.13;0,9	0.0122

Table 4 Active and control side comparison; local PASI, erythema, thickness, scale, area and physician global assessment (PGA)

Physician assessments		chaulmoogra oil side mean;SD	mineral oil side mean;SD	p-value
Local PASI (0-12)	Pre treatment	5.58;1.21	5.58;1.21	1.0000
	2 weeks post Rx	5;1.54	4.68;1.62	0.0312
	4 weeks post Rx	3.87;1.63	3.87;1.58	1.0000
Erythema (0-4)	Pre treatment	2.04;0.62	2.08;0.65	0.5748
	2 weeks post Rx	1.82;0.69	1.77;0.69	0.3287
	4 weeks post Rx	1.39;0.78	1.43;0.73	0.5753
Thickness (0-4)	Pre treatment	1.92;0.58	1.92;0.58	1.0000
	2 weeks post Rx	1.86; 0.35	1.64;0.49	0.0215
	4 weeks post Rx	1.48;0.59	1.48;0.67	1.0000

Physician assessments		chaulmoogra oil side mean;SD	mineral oil side mean;SD	p-value
Scale (0-4)	Pre treatment	1.63;0.71	1.58;0.72	0.5748
	2 weeks post Rx	1.32;0.78	1.27;0.77	0.5758
	4 weeks post Rx	1.00;0.67	0.96;0.64	0.5637
Area (cm ²)	Pre treatment	7;0.35,25.20	6.54; 0.29, 25.96	0.5841
	2 weeks post Rx	9.73; 0.42,37.14	8.49; 0.17, 24.73	0.4342
	4 weeks post Rx	8.81; 0, 42.89	6.20;0, 24.16	0.0211
	Change of area after treatment,cm ²	1.98	-0.24	0.0161
PGA pre treatment		3.75;1.19	3.75;1.22	1.0000
PGA 4 weeks post treatment		3.17;1.34	3,1.41	0.1035

Baseline PGA of the treated and the controlled were 3.75±1.19 and 3.75±1.22, respectively. At week 4, PGA score of treated and control sides were significantly decreased to 3.17±1.34 and 3.0±1.41, respectively. (p= 0.01,table3) There was no significant difference of PGA score of index lesion compared between the treated and the controlled side at week 4. (p= 0.1035, table4)

Patient self-assessment

VAS of itchiness and irritation

VAS of itchiness and irritation in the treated side was significantly reduced from 5.04 (range 0.10) to 3.30 (range 0,9), p=0.0326 and 5.25 (range 0,10) to 3.13 (range 0,9) in the controlled side, p=0.0122. There was no significant difference in the VAS between both sides at week 4.

Patient satisfactory score

Patient satisfactory score were in a good range in both sides; 6.87(±2.1) and 7.30(±1.93). There was no significant difference in the score between both sides at week 4 (p =0.12).

Mild side effects were reported from 4 patients. One patient reported itchiness on both side and another one only on the chaulmoogra side. Three patients experienced mild redness, one on both side another two on active treatment side. All these side effects resolved spontaneously.

Discussion

Herbal remedies gain popularity in both cosmetic and dermatology diseases. Plant derived compounds which have proven efficacy in psoriasis treatment are dithranol (anthralin) from araroba tree bark (*Andira araroba*), salicylic acid derived from white willow bark (*Salix alba*) and 8-methoxy psoralen a furocoumarin

from *Ammi majus*⁶. Although, various new herbal medicines have been used for psoriasis very limited numbers were through roughly evaluated by a RCT method⁶⁻⁷. In addition, majority of botanical medication studies were done in a small group of patients without control.

Recently, a randomized double-blind, placebo-controlled study of a topical 10% Oregon grape root (*Mahonia aquifolia*) cream in 200 psoriasis patients confirmed its efficacy and safety⁷. However, RCT studies of some botanical products have demonstrated conflicting results. For example, Aloe vera was one of the botanical agents that conflicting result from 2 RCT studies were observed⁸⁻⁹.

In this study, twenty four psoriasis patients showed improvement of erythema, thickness and scaling of psoriasis lesions on both sides. In contrast, the mean difference of index lesion's areas in the active cream treated side significantly increased compared with the controlled side. This finding was also observed in the first few weeks of treatment with topical calcipotriol or systemic acitretin which are standard treatment of psoriasis worldwide. However, even though mean difference in area of index lesions in the treated side increased but erythema, thickness and scale score were reduced. After combining all parameters, the local PASI score was reduced and the lesions subsided.

We concluded that topical 0.1 percent o/w triamcinolone acetonide in chaulmoogra oil was not superior than 0.1 percent triamcinolone acetonide in

mineral oil after 4 weeks of treatment. However, longer treatment duration such as 8-12 weeks, the lesions may be cleared and the difference of our active cream may be observed. One confounding factor is narrow numerical assessment score which range from 0-4. Almost all targeted lesions if not cleared would range from 1-3, therefore it's unlikely to obtain statistically significant outcome. Another limitation was short period of study and using combination treatment with triamcinolone which is an active drug in psoriasis treatment.

The three main mechanisms of herbal remedies are anti-inflammation, antimicrobial and antioxidant. The mechanism of action of chaulmoogra oil in leprosy was from Hydnocarpic acid, a principle constituent, blocking the coenzymatic activity of biotin or inhibits microbial biotin synthesis³. *Hydnocarpus wightiana* is a tree in the same family which shows high antioxidant activity¹⁰. All these properties rarely come from a single active ingredient but from mixture of several ingredients in that plant. Preparation of herbal remedies by extracting only major active ingredient may, therefore, alter its efficacy. In addition, seasonal change may contribute to variation in efficacy of herbal preparation. At present, we need a scientific experiment that can explain the mechanism of action of chaulmoogra oil in psoriasis.

Acknowledgment

This research was supported by a grant from National Research Council of Thailand. We thank

Dr Ploysai kaemapirus, MD. for the critical reading of the manuscript, phototherapy fellows and nurses for collection of the patients. Faculty of Pharmacy, Rangsit University, Patumthani, Thailand for preparing the topical 0.1 percent o/w triamcinolone acetonide in chaulmoogra oil and 0.1 percent o/w triamcinolone acetonide in mineral oil.

References

1. Cottle W. Chaulmoogra Oil in Leprosy. Br Med J. 1879;1(965):968-9.
2. Cottle W. Chaulmoogra-Oil and Gynocardic Acid in the Treatment of Skin-Diseases. Br Med J. 1881;1(1069):999.
3. Jacobsen PL, Levy L. Mechanism by which hydnocarpic acid inhibits mycobacterial multiplication. Antimicrob Agents Chemother. 1973;3:373-9.
4. dos Santos FS, de Souza LP, Siani AC. [Chaulmoogra oil as scientific knowledge: the construction of a treatment for leprosy]. Hist Cienc Saude Manguinhos. 2008;15:29-47.
5. Lima JA, Oliveira AS, de Miranda AL, Rezende CM, Pinto AC. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of an acid fraction of the seeds of *Carpotroche brasiliensis* (Raddi) (Flacourtiaceae). Braz J Med Biol Res. 2005;38:1095-103.
6. Reuter J, Merfort I, Schempp CM. Botanicals in dermatology: an evidence-based review. Am J Clin Dermatol. 2010;11:247-67.
7. Bernstein S, Donsky H, Gulliver W, et al. Treatment of mild to moderate psoriasis with Relieva, a *Mahonia aquifolium* extract: a double-blind, placebo-controlled study. Am J Ther 2006; 13 : 121-6
8. Syed TA, Ahmad SA, Holt AH, Ahmad SA, Ahmad SH, Afzal M. Management of psoriasis with Aloe vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double-blind study. Trop Med Int Health. 1996;1:505-9
9. Paulsen E, Korsholm L, Brandrup F. A double-blind, placebo-controlled study of a commercial Aloe vera gel in the treatment of slight to moderate psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19: 326-31.
10. Reddy SV, Tiwari AK, Kumar US, Rao RJ, Rao JM. Free radical scavenging, enzyme inhibitory constituents from antidiabetic Ayurvedic medicinal plant *Hydnocarpus wightiana* Blume. Phytother Res. 2005 ;19:277-81.

Trichorhinophalangeal Syndrome Type I : A sporadic case with the new mutation.

Witchukul Cheewapat MD,

Ratchathorn Panchaprateep MD MSc PhD.

ABSTRACT:

CHEEWAPAT W, PANCHAPRATEEP R. THE TRICHORHINOPHALANGEAL SYNDROME TYPE I: A SPORADIC CASE WITH THE NEW MUTATION. THAI J DERMATOL 2016; 32: 130-134.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, CHULALONGKORN UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Trichorhinophalangeal syndrome type1 (TRPS I) is an extremely rare hereditary disease with mainly autosomal dominant inheritance, which is characterized by a triad of hair, craniofacial, and skeletal abnormalities. Very recently, the responsible gene TRPSI gene has been cloned on human chromosome 8q24 and 8q23.3 (OMIM#190350). We describe a female patient with a sporadic case of TRPS I. DNA analysis of the patient revealed a de novo mutation of c.1029dupC of TRPS I Exon4. This mutation is the first to be reported in TRPS Type I. DNA analysis of her parents revealed no mutation of TRPS I gene.

Key words: Trichorhinophalangeal syndrome

บทคัดย่อ:

วิชกุล ชีวภัทร, รัชต์ธร ปัญจประทีป รายงานผู้ป่วย TRICHORHINOPHALANGEAL SYNDROME TYPE I: A SPORADIC CASE WITH THE NEW MUTATION วารสารโรคผิวหนัง 2559; 32: 130-134.

หน่วยตรวจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Trichorhinophalangeal syndrome type1 (TRPS I) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบได้ยากและโดยส่วนใหญ่จะถ่ายทอดทางพันธุกรรมในลักษณะ autosomal dominant ซึ่งมีสามลักษณะสำคัญได้แก่ เส้นผม ลักษณะใบหน้า และ

From : Division of Dermatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

Corresponding author: Witchukul Cheewapat MD., email : witchybondwb@gmail.com

โครงสร้างทางกระดูกที่ผิดปกติ ล่าสุดมีการค้นพบ TRPSI gene บนโครโมโซม 8q24 และ 8q23.3 (OMIM#190350) รายงานฉบับนี้เป็นการนำเสนอผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น TRPS I โดยผลการวิเคราะห์หัตถ์เอ็นเอพบว่ามี c.1029dupC of TRPS I Exon4 ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้ เป็นการค้นพบครั้งแรกสำหรับ TRPS I ซึ่งบิดาและมารดาของผู้ป่วยได้รับการวิเคราะห์หัตถ์เอ็นเอเช่นกัน และผลเป็นปกติ

คำสำคัญ : Trichorhinophalangeal syndrome

Case report

A 15-year-old Thai female presented with finger pain and hand joint deformities. The pain was associated with writing. The patient was referred to dermatology for scalp alopecia with sparse, slow growing hair since childhood which has worsened with age. Upon physical examination, she had diffuse thinning of hair with receding fronto-temporal and occipital hairlines, consistent with ophiasis pattern in alopecia areata. Her lateral eyebrows were also sparse while eyelashes and other body hairs were normal. She had craniofacial abnormalities including pear shaped

nose, elongated philtrum, thin upper lip, hypomandible, and protruding ears (Figure 1A, 1B, 1C, 1D). On the hands, there were brachydactyly of the first fingers; swelling at the proximal and middle interphalangeal joints and radial deviation of the second to fifth fingers of both hands (Figure 2A, 2B). Other abnormalities included racquet nails of the both thumbs and big toes and pitted enamels. No hypohidrosis was noted. Her height was 155 cm (within normal range). Intellectual development was normal. The patient denied having similar cases in her parents or family.



Figure 1 Typical craniofacial features of TRPS including pear shaped nose, elongated philtrum, hypomandible, protruding ears and sparse lateral eyebrows

Diffuse thinning and sparse hairs (A) with localized non-scarring alopecia on the rim of scalp both frontotemporal and occipital hairlines (B, C), Normal axillary hair (D)



Figure 2 Short thumbnails (A) Swelling and radial deviation of middle phalanges (B)

Cone-shaped epiphyses of the middle phalanges of the first to fifth fingers of both hands (C)



Figure 3 Dermoscopy showed miniaturization of hairs with follicular white halo and pin point white dots.

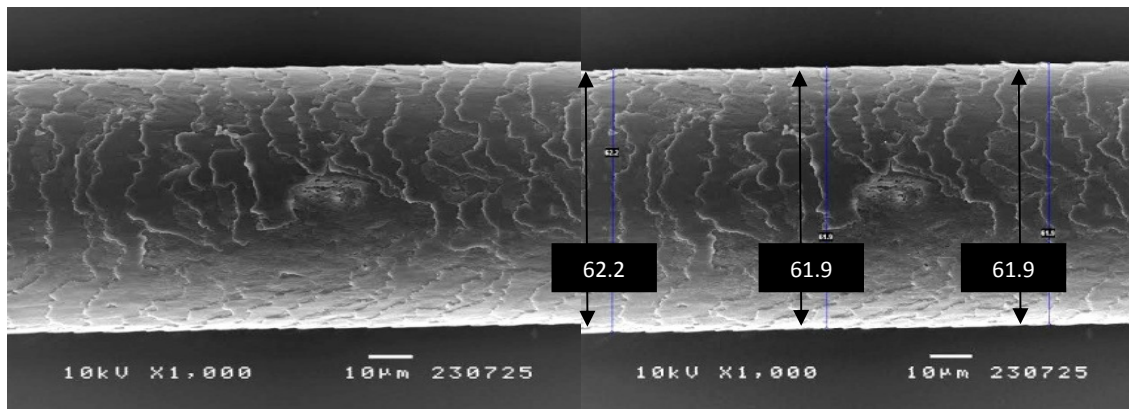


Figure 4 Scanning electron microscopy revealed broken cuticle (A) and small hair shaft in diameter (B).

Multiple biochemistry and endocrinological laboratory investigations, radiological study and chromosomal analysis were performed on the patient and her parents. All laboratory results were within

normal range. Radiologic examination showed cone-shaped epiphyses of the middle phalanges of the first to fifth fingers of both hands (Figure 2C). Diagnosis of Trichorhinophalangeal syndrome type I was given to

the patient based on characteristic clinical and radiologic features.¹ DNA sequencing revealed c.1029dupC heterozygous C insertion of TRPS I Exon4. The DNA analysis of her parents did not show any mutation, implying a de novo mutation in the patient.^{1,2}

Multiple hair shafts from different areas of the scalp were examined and measured using micrometer (Mitutoyo No.21095-1[®], Asia Pacific Pte. Ltd., Japan). The average hair diameter was 66.65 micrometers. (normal range of Asian hair diameter is 80-100 micrometers).³ Dermoscopy showed miniaturization of hairs with perifollicular white halo particularly in the frontotemporal and occipital regions. Many pinpoint white dots consistent with acrosyngia were observed. (Figure 3) Scanning electron microscopy revealed focal area of irregular cuticular surfaces (Figure 4A) and small hair shaft diameters (Figure 4B).

Discussion

Trichorhinophalangeal syndrome (TRPS) is a rare genetic disorder with multiple different defects on chromosome 8. Three subtypes of TRPS have been described. TRPS I is caused by mutations in TRPS1 gene on chromosome 8 which encodes a zinc finger transcription repressor involved in the regulation of chondrocyte and perichondrium development.^{1,4} This gene is highly expressed within the affected organs particularly the cartilage in the nasal region, joints, and hair follicles.

TRPS II is a microdeletion syndrome affecting the TRPS1 and EXT1 genes. Patients with TRPS II have

mental retardation, multiple cartilaginous exostoses, microcephaly, winged scapula, joint hyperlaxity, pes planus, osteoporosis, scoliosis and avascular necrosis of femoral head, in addition to the common TRPS findings.⁴ Patients with TRPS III have missense mutations in the DNA-binding GATA type zinc fingers of the protein and present with severe brachydactyly, growth retardation, severe short stature and short phalanges, but without exostoses.^{2,4} Our patient has typical craniofacial features, hair and joint abnormalities without growth retardation, short stature, mental retardation, skin changes or hypohidrosis. These findings are compatible with TRPS I.

The trichorhinophalangeal syndrome type I (TRPS I), first described by Giedion in 1966,⁵ is usually inherited as a dominant trait, however, it has been suggested that TRPS1 may be an autosomal recessive trait in sporadic cases.^{1,4,6} Hair abnormalities in TRPS I are characteristic. Scalp hairs are usually thin, sparse and slow-growing with receding frontal, frontotemporal and rarely occipital hairlines.^{7,8} In very rare cases, the scalp may be completely hairless.⁸ In our patient, her alopecic patches were severe, involving both frontotemporal and occipital areas. Overall, scalp hairs were sparse and smaller in size. Electron microscopy revealed focal cuticular breakage without any hair shaft abnormalities.^{9,10}

The distinctive facial features such as bulbous pear-shaped nose, elongated philtrum, thin upper vermillion border, shortening of the chin, maxillary prognathism

and mandibular hypoplasia are helpful in the diagnosis of TRPS I.² The degree of craniofacial changes vary from very subtle to frank, therefore careful clinical examination is useful in identifying affected individuals. Additional nail changes in TRPS I include shortening and broadening of nails, giving rise to the appearance of racquet nails. "True" racquet nails are transmitted in an autosomal dominant manner and are associated with a wide and short distal phalanx.² Interestingly, DNA analysis of our patient and her parents suggest a sporadic case but our patient has racquet nails.

On radiologic examination, cone-shaped epiphyses of the middle phalanges are the most frequent finding, however, the changes of the proximal or distal phalanges can also be present.¹¹ In 2013, the associated gene was identified and named *TRPS1*, due to a t(8;13)(q23.3;q21.31) translocation breakpoint <100 kb from the 5' end of *TRPS1*.¹²⁻¹⁴ In our patient, the gene responsible for TRPS I was cloned, allowing mutation analysis of affected individuals and her relatives. We identified a de novo c.1029dupC mutation of *TRPS1*, which has never been reported in the past.

In conclusion, because of the variability of clinical features, careful clinical examination is helpful in the diagnosis of TRPS I. Many cases of TRPS I remain undiagnosed. The hair problems and skeletal abnormalities are often the symptoms which bring the patients to see physicians. In case of high index of

suspicion, radiologic examination and DNA analysis should be performed to identify potential mutation carriers.

References

1. Momeni P, Glockner G, Schmidt O, et al. Mutations in a new gene, encoding a zinc-finger protein, cause trichorhino-phalangeal syndrome type I. *Nat genet* 2000;24:71-4.
2. Seitz CS, Ludecke HJ, Wagner N, Bocker EB, Hamm H. Trichorhinophalangeal syndrome type I: clinical and molecular characterization of 3 members of a family and 1 sporadic case. *Arch Dermatol* 2001;137:1437-42.
3. Nikogeorgos N, Fletcher IW, Boardman C, Doyle P, Ortuoste N, Leggett GJ. Nanotribological characterization of human head hair by friction force microscopy in dry atmosphere and aqueous environment. *Biointerphases* 2010;5:60-8.
4. Ludecke HJ, Schaper J, Meinecke P, et al. Genotypic and phenotypic spectrum in tricho-rhino-phalangeal syndrome types I and III. *Amer. J Hyg* 2001;68:81-91.
5. Giedion A. [Tricho-rhino-phalangeal syndrome]. *Helvetica paediatrica acta* 1966;2:475-485.
6. Noltorp S, Kristoffersson UL, Mandahl N, Stigsson L, Svensson B, Werner CO. Trichorhinophalangeal syndrome type I: symptoms and signs, radiology and genetics. *ANN RHEUM DIS* 1986;45:31-6.
7. Carrington PR, Chen H, Altick JA. Trichorhinophalangeal syndrome, type I. *J AM Acad Dermatol* 1994;31:331-6.
8. Candamourty R, Venkatachalam S, Karthikeyan B, Babu MR. Trichorhinophalangeal syndrome type I: A case report with literature review. *J Nat Sc Biol Med* 2012;3:209-11.
9. Boni R, Boni RH, Tsambaos D, Spycher MA, Trueb RM. Trichorhinophalangeal syndrome. *Dermatology (Basel)* 1995;190:152-5.
10. Schacht V, Borelli S, Tsambaos D, Spycher MA, Trueb RM. [Trichorhinophalangeal syndrome. Case report and biophysical study of hair shaft parameters]. *Hautarzt* 2001;52:51-5.
11. Peltola J, Kuokkanen K. Tricho-rhino-phalangeal syndrome in five successive generations: Report on a family in Finland. *Acta Derm Venereol* 1978;58:65-8.
12. Merjaneh L, Parks JS, Muir AB, Fadoju D. A novel *TRPS1* gene mutation causing trichorhinophalangeal syndrome with growth hormone responsive short stature: a case report and review of the literature. *Int J Pediatr Endocrinol* 2014;2014:16.
13. Crippa M, Bestetti I, Perotti M, et al. New case of trichorhinophalangeal syndrome-like phenotype with a de novo t(2;8)(p16.1;q23.3) translocation which does not disrupt the *TRPS1* gene. *BMC Med. Genet* 2014;15:52.
14. David D, Marques B, Ferreira C, et al. Co-segregation of trichorhinophalangeal syndrome with a t(8;13)(q23.3;q21.31) familial translocation that appears to increase *TRPS1* gene expression. *Hum Genet* 2013;132:1287-99.

Pancreatitis, panniculitis, and polyarthrititis (PPP) syndrome: a case report and review of the literature.

Supitcha Kamolratanakul MD,

Ratchathorn Panchaprateep MD PhD.

ABSTRACT :

KAMOLRATANAKUL S, PANCHAPRATEEP R. PANCREATITIS PANNICULITIS AND POLYARTHRITIS (PPP) SYNDROME: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE. THAI J DERMATOL 2016; 32: 135-140.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, CHULALONGKORN UNIVERSITY. BANGKOK, THAILAND.

Panniculitis is an infrequent complication of pancreatitis. The reported incidence of this association is 2-3% of all pancreatic diseases. The triad of pancreatitis, panniculitis and polyarthrititis, so called PPP syndrome is a rare disease. There are less than 30 well-documented case reports in the literature. We report a case presented with arthritis both knees and left ankle. Two weeks later, there were crops of multiple small subcutaneous nodules on trunk and both extremities. He had no abdominal symptoms or other pertinent findings. Abnormal laboratory investigations included increased serum lipase and amylase. The histopathology from subcutaneous nodule showed prominent necrotic fat cells (ghost adipocytes) with neutrophilic infiltration and calcification in the subcutaneous tissue which are the characteristic findings of pancreatic panniculitis. The patient was treated with intravenous injectable meropenam and octreotide acetate and kept nil per os. His pancreatitis, panniculitis lesions and the joint symptoms improved.

Keyword: pancreatitis, panniculitis, arthritis, subcutaneous nodule, PPP syndrome

From : Division of Dermatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

Corresponding author: Supitcha Kamolratamakul MD., email : aeysupichcha@gmail.com

บทคัดย่อ :

สุพิชชา กมลรัตนกุล, รัชต์ธร ปัญจประทีป รายงานผู้ป่วย PANCREATITIS PANNICULITIS AND POLYARTHRITIS (PPP) SYNDROME วารสารโรคผิวหนัง 2559; 32: 135-140.

หน่วยศัลยวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาวะไขมันใต้ชั้นผิวหนังอักเสบ เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบน้อยในโรคตับอ่อนอักเสบ พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดเพียงร้อยละ 2-3 ของผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบทั้งหมด โดยเฉพาะในส่วนของกลุ่มโรคที่ประกอบไปด้วยตับอ่อนอักเสบ, ไขมันใต้ชั้นผิวหนังอักเสบ และข้ออักเสบ หรืออีกชื่อหนึ่งคือ PPP syndrome นั้น พบได้น้อยมาก มีการรายงานถึงกลุ่มโรคดังกล่าวเพียง 30 ราย คณะผู้นิพนธ์ได้นำเสนอผู้ป่วย 1 รายที่มีด้วยอาการข้ออักเสบที่เข้า 2 ข้างและข้อเท้าด้านซ้าย ต่อมา 2 สัปดาห์มีกลุ่มของตุ่มก้อนไขมันใต้ผิวหนังเกิดบริเวณลำตัวและแขนขา โดยผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า มีระดับlipaseและamylaseในเลือดสูง ลักษณะทางพยาธิวิทยาจากตุ่มก้อนไขมันพบว่ามีเซลล์ไขมันตาย (ghost adipocyte) มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ และเซลล์เยื่อเมือกซึมอยู่ในชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ซึ่งเป็นลักษณะที่จำเพาะของภาวะไขมันอักเสบในโรคตับอ่อนอักเสบ ภายหลังจากการให้การรักษาโรคตับอ่อนอักเสบด้วยการงดน้ำงดอาหารและให้ยา meropenam, octreotide acetate. อาการทางผิวหนังและข้อของผู้ป่วยดีขึ้น

คำสำคัญ : ตับอ่อนอักเสบ, ไขมันใต้ชั้นผิวหนังอักเสบ, ข้ออักเสบ, ต่อมไขมันใต้ชั้นผิวหนังอักเสบ

Introduction

Panniculitis is an infrequent complication of pancreatitis. The reported incidence of this association is 2-3% of all pancreatic diseases. The triad of pancreatitis, panniculitis and polyarthritis, so called PPP syndrome is a rare disease. There are less than 30 well-documented case reports in the literature.¹ We report a case of PPP syndrome presented to our institution with multiple small subcutaneous nodules and polyarthritis.

Case report

A 37-year-old man presented with pain and swelling of both knees and left ankle for one month. Two weeks later, he developed fever with crops of multiple small subcutaneous nodules on trunk and both extremities together with an episode of chronic cough and dyspnea.

He had no abdominal symptoms or other pertinent findings. He had a history of heavy alcohol drinking for 8 years.

The physical examination revealed multiple small, ill-defined, erythematous subcutaneous nodules, 0.3-0.5 cm in diameter involving all over abdomen, back and all extremities with sparing of his face, palms and soles. There was no ulceration or discharge oozing from the lesions (Figure 1). He had tenderness, swelling and restricted mobility on both knees and the right ankle. The abdominal examination was unremarkable, however, sign of chronic liver disease including spider nevi was observed.



Fig 1. Pancreatic panniculitis. Multiple small, ill-defined erythematous to hyperpigmented subcutaneous nodules, 0.3-0.5 cm in diameter all over abdomen and both lower extremities.

Skin incisional biopsy from a representative nodule demonstrated a prominent necrotic fat cell (ghost adipocytes) with neutrophilic infiltrate and calcification in subcutaneous tissue (Fig. 2)

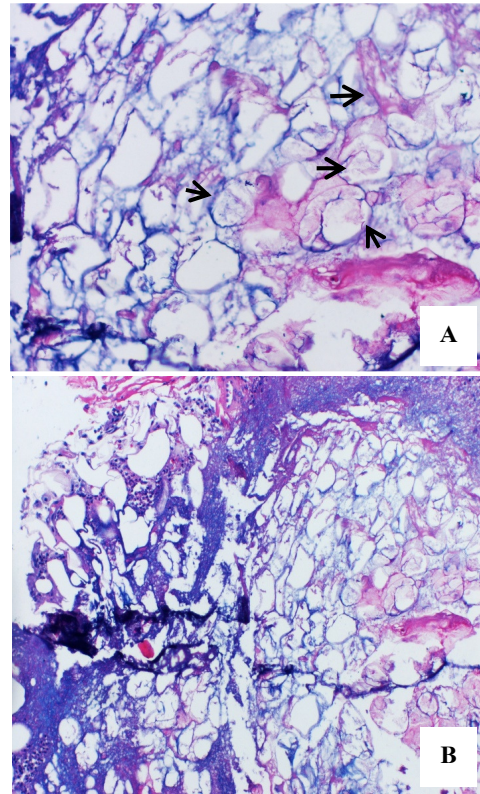


Fig 2. Histopathologic features of pancreatic panniculitis. Necrotic fat cells (ghost adipocytes) (arrow) with neutrophilic infiltrate and calcification in the subcutaneous fat tissue. PAS, GMS, AFB, mAFB stained sections failed to reveal organism.(right thigh; hematoxylin-eosin stain; original magnification: **A.** x100., **B.** x400.)

Abnormal laboratory investigation included: anemia (hemoglobin of 11.8 g/dL), leukocytosis (white blood cell count of 29,610 cells/mm³, eosinophil 0.2%), increased serum lipase 933 U/L (normal 10-60 U/L) and serum amylase 684 U/L (normal 20-100 U/L). A computed tomography scans of the abdomen showed

โฆษณา 4 ไร่

Glaxo Smith kline

swelling pancreas, no mass or ductal dilatation was demonstrated. No peripancreatic collection was seen. An extensive rheumatologic workup was negative (culture and serology). Chest X-ray showed hydropneumothorax on right lung. Thoracentesis revealed exudate profile of pleural fluid (white blood cell 10,112/cumm, polynuclear cell 84%, mononuclear cell 16 %, protein 1.3 g/dL, LDH 170 U/L)

The patient was treated with intravenous injectable meropenam and octreotide acetate and kept nil per os. His pancreatitis, panniculitis lesions and the joint symptoms improved over a period of weeks, leaving with hyperpigmented scars.

Discussion

Pancreatitis panniculitis and polyarthritis (PPP) syndrome is a very rare disease, typically affecting middle aged males with a history of alcoholism. The reported incidence of this association is 2-3% of all pancreatic diseases. The pathogenesis of the PPP syndrome remains unclear.² The most widely accepted hypothesis suggests the release of pancreatic enzyme into systemic circulation leads to lipolysis and secondary inflammation of soft tissue such as the synovium, bone marrow and subcutaneous fat.⁽³⁻⁵⁾ Pancreatic panniculitis with polyarthritis associated with eosinophilia is known as Schmid's triad, and is associated with a poor prognosis of disease.⁶

Most skin lesions of panniculitis in the PPP syndrome presented as tender or non-tender edematous,

erythematous subcutaneous nodules arising singly or in crops.⁷ The lesions can become ulcerated discharge an oily material.⁴ Most common locations are legs but also occur on the arms, thighs, and trunk. Sizes of lesions vary from a few millimeters to centimeters.³ When the clinical of a few and large nodules presents, the differential diagnosis includes erythema nodosum, lupus panniculitis and Weber-Christian disease; while multiple subcutaneous nodules should be differentiated from infection, lymphoma, and alpha 1-antitrypsin deficiency.² Histologic study is very helpful in diagnosis of pancreatic panniculitis. Ghost-like fat cells (adipocytes that underwent coagulated necrosis and lost their nuclei) are pathognomonic signs of this disease.^{1,4} Although some studies reported deep fungal infection such as cutaneous mucormycosis which showed histologic mimicking pancreatic panniculitis.⁸⁻⁹ Panniculitis may precede a detection of pancreatic disease by 1-6 months.⁴

In addition to the skin, joint involvement in this disease is usually not a primary synovitis but rather results from either periarticular fat necrosis or sinus tracts.² The most commonly affected joints include metacarpophalangeal joints, knees and ankles, although any joints can be involved.³ Other less common, extra-pancreatic manifestations include polyserositis involving lung, pericardium and synovium.¹⁰

Conclusions

A diagnosis of PPP syndrome is often delayed because abdominal symptoms are usually absent or mild

in almost two-thirds of the patients, similar to our case. Hence, we report this case to remind dermatologists that clinical presentation of subcutaneous nodules, sometimes accompanied by fever and arthritis is highly suspicious of PPP syndrome. Early diagnosis will result in a good prognosis in terms of decrease morbidity and mortality rates.²

References

1. D. Opsomer VS, K. De Keyser, G. Spanoghe, V. Goeteyn, S. Deprez, C. Lamot, W. Lybaert. Pancreatic disease, Panniculitis and Polyarthrits (PPP) Syndrome: a case report and review of the literature. *Belg J Med Onco* 2011;5:154-8.
2. Narvaez J, Bianchi MM, Santo P, de la Fuente D, Rios-Rodriguez V, Bolao F, et al. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthrits. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:417-23.
3. Price-Forbes AN, Filer A, Udeshi UL, Rai A. Progression of imaging in pancreatitis panniculitis polyarthrits (PPP) syndrome. *Scand J Rheumatol* 2006;35:72-4.
4. Dahl PR, Su WP, Cullimore KC, Dicken CH. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:413-7.
5. Fine RM. The fine page. Subcutaneous fat necrosis, pancreatitis, and arthropathy. *Int J Dermatol* 1983;22:575-6.
6. Beltraminelli HS, Buechner SA, Hausermann P. Pancreatic panniculitis in a patient with an acinar cell cystadenocarcinoma of the pancreas. *Dermatology* 2004;208:265-67.
7. Borowicz J, Morrison M, Hogan D, Miller R. Subcutaneous fat necrosis/panniculitis and polyarthrits associated with acinar cell carcinoma of the pancreas: a rare presentation of pancreatitis, panniculitis and polyarthrits syndrome. *J Drugs Dermatol* 2010;9:1145-50.
8. Luis R, Panitta S, Carlos S, Maria TF, Jose LR, Zsolt A, Antonio T, Lorenzo C, Heinz K. Cutaneous and mucosal mucormycosis mimicking pancreatic panniculitis and gouty panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:975-84.
9. Vernon SE, Dave SP. Cutaneous zygomycosis associated with urate panniculitis. *Am J Dermatopathol* 2006;28:327-30.
10. Potts DE, Mass MF, Iseman MD. Syndrome and pancreatic disease, subcutaneous fat necrosis and polyserositis. Case report and review of literature. *Am J Med* 1975;58:417-23.

Pyoderma gangrenosum on the face: A rare case report and a review of literature.

Panadda Darukarnphut MD,

Ploysyne Rattanakaemakorn MD.

ABSTRACT:

DARUKARNPHUT P, RATTANAKAEMAKORN P. PYODERMA GANGRENOSUM ON THE FACE: A RARE CASE REPORT AND A REVIEW OF LITERATURE. THAI J DERMATOL 2016; 32: 141-146.

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

Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare inflammatory skin disease, which characterized by tender nodule, plaque, or sterile pustule that rapid progression into a painful, necrotic ulcer with undermined border and after treatment, the ulcer will regress with cribriform mutilating scar. Ulcers in sites of minor trauma are common. The most common affected site is lower extremities. PG may also involve extracutaneous sites such as the eye, lung, hepatobiliary system, lymph node, and musculoskeletal system. It can be classified into 5 types: classic (ulcerative), bullous, pustular vegetative and peristomal type. Approximately 50% of the patients with PG have underlying systemic diseases. As the histopathological findings of PG are not specific, the diagnosis requires clinicopathological correlation and exclusion of the other cause. We report an ulcerative type pyoderma gangrenosum on the face in a patient who has no associated malignancy or systemic diseases, a rare case report in Asian.

Key words: Pyoderma gangrenosum, ulcerative, undermined

From : Division Of Dermatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Correspondence to : Ploysyne Rattanakaemakorn , MD. E-mail: ploysyne@gmail.com

บทคัดย่อ:

ปนัดดา ดรูกาญจน์พฤติ, พลอยทราย รัตนเขมากร รายงานผู้ป่วยโรค PYODERMA GANGRENOSUM วารสารโรคผิวหนัง 2559; 32:141-146.

สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

Pyoderma gangrenosum เป็นโรคผิวหนังที่พบได้ไม่บ่อย อาการแสดงทางคลินิกมักเป็นตุ่มนูน หรือตุ่มหนองแล้วแตกเป็นแผลที่ลามมากขึ้นอย่างรวดเร็วร่วมกับมีอาการปวด ขอบถูกเจาะเป็นร่อง ภายหลังการรักษาแผลหายเหลือรอยแผลเป็นเป็นหลุม ส่วนใหญ่มักเกิดที่บริเวณเกิดการกระทบได้ง่าย เช่น ขา นอกจากกรวยโรคที่ผิวหนังแล้วสามารถเกิดกรวยโรคที่อื่นได้ เช่น ตา, ปอด, ตับม้าม, ต่อมไทรอยด์ Pyoderma gangrenosum แบ่งเป็น 5 ชนิด คือ ulcerative, bullous, pustular, vegetative และ peristomal type หัวลิบเปอร์เซ็นต์ ของผู้ป่วยมักมีโรคทางระบบอื่นๆของร่างกายร่วมด้วย การวินิจฉัยโรคทำได้โดยประวัติ อาการแสดง ประกอบกับผลพยาธิวิทยาเพื่อแยกจากโรคอื่นๆ ในรายงานนี้ได้นำเสนอผู้ป่วย pyoderma gangrenosum ที่ใบหน้า ซึ่งไม่มีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็งหรือโรคทางระบบอื่นๆ ของร่างกาย ซึ่งพบได้น้อยจากรายงานในชาวเอเชีย

คำสำคัญ: ไพโอเดอมา แองกรีโนซุม, อัลเซอเรทิฟ, อันเดอร์ไมน์

Case report

A 39-year-old Thai female came to Ramathibodi hospital with chronic ulcer on the left side of the face for 1 month. The patient developed a pustule that rapidly progressed to a painful ulcer on the left side of the face with low-grade fever. Neither arthralgia nor weight loss was mentioned. She has been treated with oral antibiotic with surgical debridement without improvement. The ulcer still rapidly expanded. She has hypothyroidism and was treated by levothyroxine 0.15 mg/day. Dermatological examination revealed a large sharply demarcated ulcer with undermined violaceous borders and granulation tissue on left side of the face

(Figure 1). Pathergy's test was negative. Pus and tissue touch preparation for gram stain, Giemsa stain, acid fast bacilli and modified acid fast bacilli stain showed no organism. Pus and tissue cultures for aerobic and mycobacterium were negative. Polymerase chain reaction to mycobacterium was also negative. Skin biopsy was done from the border of the ulcer. Histological examination demonstrated superficial ulcer with granulation tissue. Inflammatory cell infiltrate composed of mainly lymphocytes and neutrophils. Marked fibrosis in the adjacent dermis. Negative all special stains. (Figure 2-3)



Figure 1 A large sharply demarcated ulcer with undermined violaceous borders and granulation tissue on left side of the face.

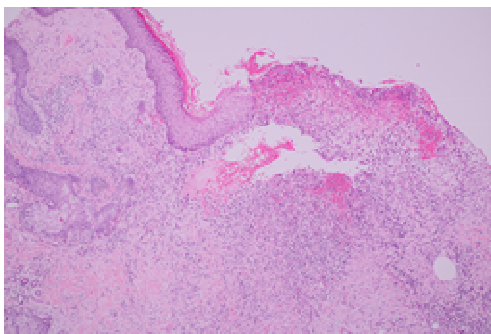


Figure 2 H&E, original magnification X100
Tissue biopsy showing superficial ulcer with granulation tissue.

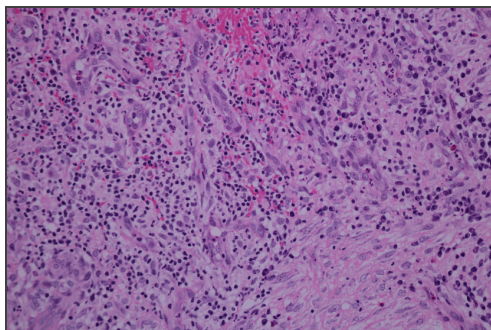


Figure 3 H&E, original magnification X400



Figure 4 Decrease size of the ulcer on left side of the face after 1 month of treatment.



Figure 5 Stable remission after 6 months of treatment.

There are inflammatory cell infiltrate composed of mainly lymphocyte and neutrophils. Marked fibrosis in the adjacent dermis.

Discussion

Pyoderma gangrenosum (PG) is a neutrophilic dermatosis (ND) which was first described by Brocq and Simon in 1908. PG is a rare inflammatory skin disease with a chronic relapsing course which is

commonly associated with severe pain that often regresses with cribriform mutilating scars.¹ Epidemiological data are variable among different populations. The incidence of PG has been estimated as 3–10 per million population per year. In most cases, the disease manifests between the second and fifth decade of life without a clear gender predilection.² The pathogenesis of pyoderma gangrenosum (PG) involves neutrophilic dysfunction, inflammatory mediators, and genetic predisposition. The role of neutrophils has been suggested by the histology of PG, the Pathergy phenomenon, and the association with other neutrophilic conditions. Genetics have been proven to play a role in described PG-associated syndromes and autoinflammatory predisposition such as inflammatory bowel disease, PAPA syndrome, and PAPASH syndrome.³

Clinical manifestations: A PG lesion typically starts as a tender nodule, plaque, or sterile pustule that enlarges and erodes, over a course of days, into a sharply margined ulcer with undermined, violaceous border and a surrounding zone of erythema. Pain is a characteristic feature. The skin and subcutis become necrotic, creating a friable enlarged ulcer with a hemorrhagic or purulent exudate, sometimes extending as deep as in the muscle layer. Cribriform or ‘sieve-like’ atrophic scars often form as the lesions heal. Lesions typically are multiple and occur at areas of trauma in 25–50% of cases, a process known as pathergy.⁴ PG lesions most frequently affect the lower extremities

(77.7%). The face is not a common location for PG. PG involving on the head and neck region has been reported as 7.8% in one of the largest case series and only six case reports.^{11,12}

There are currently five widely recognized subtypes of PG, classic (ulcerative), bullous, pustular, vegetative, and peristomal.⁴ Ulcerative or classic PG is the most common presentation. Approximately 50% of patients with PG have underlying systemic diseases such as Inflammatory bowel disease (IBD), arthritis, and hematologic disorders are the most common disease associations.^{4,5,6} PG on the upper extremities, head, or neck, as a more superficial lesion, is classified as atypical PG or superficial granulomatous pyoderma (SGP) that is considered to be a variant of PG. SGP lesions tend to appear as a single, nontender, well-defined superficial ulcer with exophytic or vegetating clean granulations. SGP is considered to be a chronic, superficial, less aggressive than classic PG and not associated with serious underlying systemic, autoimmune, or other diseases. Histopathologically, the tissue shows a characteristic 3-layered granuloma: an innermost zone of necrotic debris and neutrophils, a surrounding layer of granulomatous inflammation with histiocytes and giant cells, and an outer layer composed of plasma cells and eosinophils. SGP is generally responsive to conservative treatment with antibacterial or local anti-inflammatory agents.^{13–16} PG may also involve extracutaneous sites such as the eyes (scleritis and orbital inflammation), the lungs (aseptic pulmonary

nodules), the spleen, and the musculoskeletal system in the form of sterile pyoarthrosis and neutrophilic myositis.

The diagnosis PG remains a clinical diagnosis; it lacks specific serologic or histologic markers. PG is also a diagnosis of exclusion, it is crucial to rule out other etiologies of ulcers, especially infectious causes. The evaluation should include a complete history, physical examination, and skin biopsies.

Investigations: Skin biopsies are essential for routine hematoxylin and eosin examination and special stains for infectious organisms. Routine laboratory tests such as complete blood count with differential count, serum electrolytes, urinalysis, and liver function tests may be helpful as an initial screen for hematologic disorders, liver or kidney dysfunction related to a variety of possible associated conditions, and hepatitis. Additional studies are helpful in excluding systemic disorders: anti-nuclear antibody, coagulopathy panel including antiphospholipid antibody test, cryoglobulins, rheumatoid factor, and circulating antineutrophil cytoplasmic antibodies. Further work-up for associated conditions may include chest x-ray (for evaluation of infections or systemic vasculitis), fecal occult blood test and sigmoidoscopy or colonoscopy for IBD, and evaluation for hematologic disease (serum protein electrophoresis, peripheral smear, and bone marrow biopsy), especially in cases of bullous PG. Infectious causes should be excluded including HIV, hepatitis

serologies, and rapid plasma reagin, if risk factors exist.⁷

The pathologic findings are not specific and varies depending on the timing and the site of the biopsy. Neutrophilic infiltration into dermis is the histological hallmark of PG. Early in the disease, biopsy taken from the advancing erythematous border will usually show a dermal perivascular lymphocytic infiltrate with endothelial cell swelling. Later in the course of the disease, biopsy from an area of ulceration will show a neutrophilic dermatosis characterized by a dense polymorphonuclear leukocyte infiltrate, and biopsy from the margin of the ulcer will show not only perivascular lymphocytes but also thrombosis of vessels with extravasation of erythrocytes.

There is no gold standard of treatment or published algorithm for choice of therapy for PG. Treatment regimen should depend on multiple factors including size and depth of the lesion, the rapidity of lesion growth and appearance of new lesions, the associated disease (eg, inflammatory bowel disease, arthritis), and general medical status of the patient. The therapy of PG is usually systemic but may include topical drugs. Classic ulcerative PG is often treated initially with high-dose corticosteroids (prednisolone 1-2 mg/kg/d), because of the rapidity of response. The next most commonly used agent, cyclosporine, can help act as a corticosteroid-sparing therapy. Second-line treatment for PG include azathioprine, dapsone, mycophenolate mofetil, clofazimine, tacrolimus, cyclophosphamide,

thalidomide, and colchicine. Infliximab, adalimumab, etanercept. TNF- α inhibitors may be considered as third-line treatment in steroid refractory cases with the need of systemic treatment.^{8,9,10}

In summary, we report the patient who presented with chronic ulcer on the left side of the face. She had no known underlying disease except hypothyroidism. The diagnosis of classic PG was established due to the clinical and histological correlation. The treatment was intravenous dexamethasone 20 mg/day for 5 days then was switched to prednisolone 1 mg/kg/day, and cyclosporine A 3 mg/kg/day for 4 months. The cicatrization and epithelization from the edges of ulcer were almost complete. We prescribed colchicine 0.6 mg/day as a maintenance therapy, and tapered off prednisolone and cyclosporine A. There was no recurrence after a 6-month follow-up. (Figure4-5)

References

1. Gameiro A, Pereira N, Cardoso JC. Pyoderma gangrenosum: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; 28;8: 285-93.
2. Wollina U, Tchernev G. Pyoderma gangrenosum: pathogenetic oriented treatment approaches. *Wien Med Wochenschr* 2014; 164:263-73.
3. Braswell SF, Kostopoulos TC, Ortega-Loayza AG. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): An updated review. *J Am Acad Dermatol* 2015; 4:1-8.
4. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol* 2012;1;13:191-211.
5. Cohen PR. Neutrophilic dermatoses: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2009;10: 301-12.
6. Wallach D, Vignon-Pennamen MD. Pyoderma gangrenosum and Sweet syndrome: the prototypic neutrophilic dermatoses. *Br J Dermatol* 2015;22:1-8.
7. Ye MJ, Ye JM. Pyoderma gangrenosum: a review of clinical features and outcomes of 23 cases requiring inpatient management. *Dermatol Res Pract* 2014;1-7.
8. Wollina U, Tchernev G. Pyoderma gangrenosum: pathogenetic oriented treatment approaches. *Wien Med Wochenschr* 2014; 164:263-73.
9. Miller J, Yentzer BA, Clark A. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:646-54.
10. Conrad C, Trüeb RM. Pyoderma gangrenosum. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3:334-42.
11. Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol* 2011;165:1244-1250.
12. Kratzsch D, Ziemer M, Milkova L. Facial pyoderma gangrenosum in senescence. *Case Rep Dermatol* 2013;5:295-300.
13. Persing SM, Laub D. Superficial granulomatous pyoderma of the face: a case report and review of literature. *Eplasty* 2012;12: 472-477.
14. Hardwick N, Cerio R. Superficial granulomatous pyoderma. A report of two cases. *Br J Dermatol* 1993;129:718-722.
15. Lachapelle JM, Marot L, Jablonska S. Superficial granulomatous pyoderma gangrenosum of the face, successfully treated by cyclosporine: a long term follow-up. *Dermatology* 2001;202:155-157.
16. Seok HH, Kang MS, Jin US. Treatment of atypical pyoderma gangrenosum on the face. *Arch Plast Surg* 2013;40:463-5.

Generalized edematous dermatomyositis preceding by tumid lupus erythematosus.

Since Weschawalit MD,

Pawinee Rerknimitr MD.

ABSTRACT:

WESCHAWALIT S, RERKNIMITR P. GENERALIZED EDEMATOUS DERMATOMYOSITIS PRECEDING BY TUMID LUPUS ERYTHEMATOSUS. THAI J DERMATOL 2016; 32: 147-153.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, CHULALONGKORN UNIVERSITY. BANGKOK, THAILAND.

Dermatomyositis is one of idiopathic inflammatory myopathy that has characteristic cutaneous manifestations. Edema is atypical manifestation of the disease. On the other hand, tumid lupus erythematosus (LE) is a subtype of chronic cutaneous LE in which only minority of cases develop systemic involvements. Co-existing of tumid LE with connective tissue diseases other than SLE has never been reported. We herein describe a case of generalized edematous dermatomyositis preceding by tumid LE.

Key words: dermatomyositis, edema, tumid lupus erythematosus

From : Division of Dermatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

Corresponding author: Pawinee Rerknimitr MD., email : tpawinee@hotmail.com

บทคัดย่อ:

สินี เวศย์ชวลิต ภาวิณี อุทัยนิมิตร รายงานผู้ป่วย เฮอร์มาโตมัยโอไซติสที่มาด้วยอาการบวมทั่วร่างกาย โดยมีอาการโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องมาก่อน วารสารโรคผิวหนัง 2559; 32: 147-153.

หน่วยศัลยวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เฮอร์มาโตมัยโอไซติส เป็นโรคในกลุ่มกล้ามเนื้ออักเสบที่มีอาการแสดงทางผิวหนังที่จำเพาะ อาการบวมเป็นอาการแสดงที่พบได้ไม่มาก ภูมิคุ้มกันบกพร่องเป็นโรคผิวหนังชนิดหนึ่งในกลุ่มโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องของผิวหนัง ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องนี้ มีเพียงน้อยรายที่จะมีการดำเนินของโรคมารุนแรงและมีอาการในระบบอื่นๆ ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานการพบโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องร่วมกับโรคทางกล้ามเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่นที่ไม่ใช่ ภูมิคุ้มกันบกพร่องทั่วร่างกาย รายงานฉบับนี้เป็นการนำเสนอผู้ป่วย เฮอร์มาโตมัยโอไซติส ที่มาด้วยอาการบวมทั่วร่างกาย โดยมีอาการโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องมาก่อน

คำสำคัญ: โรค เฮอร์มาโตมัยโอไซติส, โรค ภูมิคุ้มกันบกพร่อง, บวม

Case synopsis

A 72-year-old female was referred to a dermatologist because of the rash on her face and body. The patient was admitted due to generalized edema with muscle weakness which has been present for 2 weeks. Twenty months prior to the admission, an erythematous edematous plaque has developed on her left cheek. Physical examination and histology have confirmed the diagnosis of tumid lupus erythematosus (LE). The patient responded well to hydroxychloroquine 400 mg/day with a reduced in size of the plaque. However, 3 weeks PTA, a similar lesion recurred on the chin and a week later, she developed an additional rash on the body, edema of lower limbs, dysphagia, dysphonia and generalized fatigue. The patient denied symptom of Raynaud's phenomenon.

On physical examination, hoarseness of voice was detected. The muscle power was grade III/V of bilateral

upper and lower extremities. She had pitting edema on both upper and lower extremities (Figure 1a) and violaceous patches on both elbows and V shape of the neck area (Figure 1b). Focal macular erythema with telangiectasia on forehead was observed (Figure 1c).

The results of laboratory investigations were as follows; complete blood count (CBC), renal functions and urinary analysis were within normal limits. Serum albumin was 3.4 g/dL, total bilirubin: 0.64 mg/dL, direct bilirubin: 0.26 mg/dL, creatinine kinase (CK): 8472 IU/ml, aspartate aminotransferase (AST): 522 U/L (5-35), alanine aminotransferase (ALT): 166 U/L (0-40) and alkaline phosphatase (ALP): 60 U/L (40-120). Antinuclear antibody was positive at titer of 1: 160 (fine speckle), anti Ro was strongly positive. Anti Jo-1 showed a negative result. Electromyographic study (EMG) of left deltoid and left iliopsoas muscle was compatible with inflammatory myopathy. A muscle

biopsy from right deltoid demonstrated muscle necrosis with lymphocytic infiltration in muscle fibers and adjacent to blood vessels, increased fibrous tissue in epimysium and endomysium, type II atrophy and

perifascicular atrophy was revealed by ATPase stain. Laryngoscopy was performed by an otolaryngologist and showed marked swelling of vocal cord without airway obstruction.

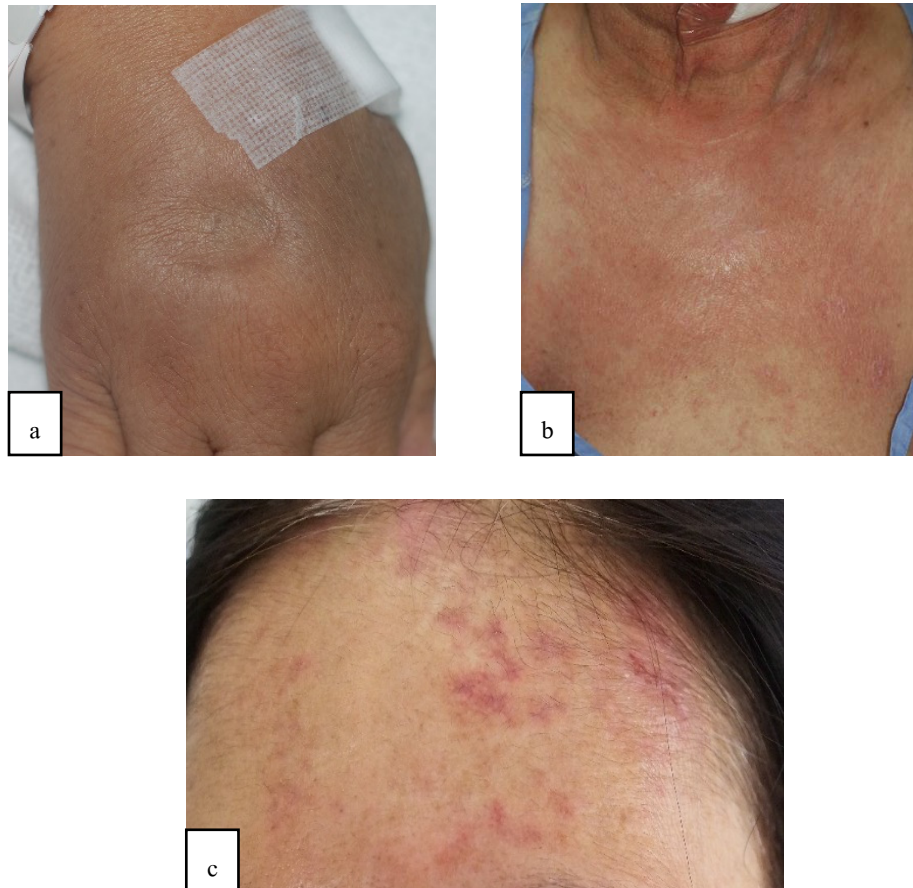


Figure1. Clinical features of the patient; Generalized pitting edema of left hands (a), Violaceous patches on V-shaped area of neck (V sign) (b), Telangiectasia on forehead (c).

Skin biopsy was done on left forearm, the edematous area, which revealed dermal edema. Neither significant interface changes nor perivascular and periadnexal infiltrates was seen. Alcian blue staining was positive for mucin in the dermis (Figure 2).

Dermatomyositis (DM) was diagnosed in this patient based on the clinical findings comprising proximal muscle weakness, pathognomonic Gottron sign, characteristic macular violaceous erythema and laboratory findings include CK, EMG study and the

result of muscle biopsy. Intravenous dexamethasone was given at dosage of 8 mg/day. After a 3-week-treatment, pitting edema, erythema and telangiectasia were markedly improved. Then prednisolone 40 mg and azathioprine 50 mg per day were prescribed and disease activity was controlled.

Chest x-ray and pulmonary function test did not reveal any abnormalities. Papanicolaou smear was normal. Gastroduodenoscopy and colonoscopy were performed. Sessile polyps, 0.5 cm and 0.3 cm in diameter, were found on gastric fundus and rectum, respectively. Mammography, high resolution computed tomography of lung and computed tomography of abdomen were unremarkable.

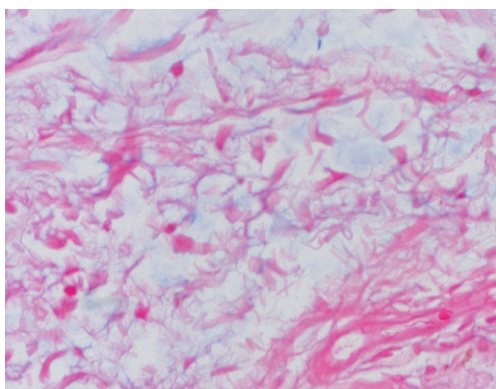


Figure2. Histopathologic feature of skin biopsy from the left arm; Positive mucin in edematous dermis is revealed by alcian blue staining (original magnification x400).

Discussion

Generalized edema is an exceeding rare manifestation of DM. To our knowledge, only 21 case of DM with cutaneous edema were reported.^{1,2} Various type of edema, localized, generalized, pitting or non-pitting edema can be observed. In addition, mucosal involvement being laryngeal edema has been described.³ Importantly, DM patients with subcutaneous edema usually manifest with severe clinical features, as most of them required aggressive therapy to control the disease activity (Table1).^{1,2}

The mechanism of edema could be either from tissue fluid or mucin. There is an evidence that tissue fluid is result from micro-ischemia. According to a study by Milisenda et al, muscle microinfarction was more frequently in edematous DM compared with those without.² In our patient, dermal mucinosis was confirmed by alcian blue staining in the skin biopsy. There is an evidence that serum factors play an important role in mucin production and deposition in DM skin lesions as serum of DM patient can activate mucin production from fibroblast of involved and uninvolved skin.⁴ Mucin in DM is mainly composed of chondroitin sulfate.⁵

Table 1 Summary of cases of dermatomyositis with generalized edema.^{1, 2}

Report	Edema	Associated neoplasm	Treatment	Outcome
Nitsche et al.	U, L, T	No	PDN 1 MKD	Resolution
Smyth et al.	U	No	PDN 1 MKD, AZA 2 mg/kg	Resolution
Gorelik et al.	U, L, T (non-pitting)	No	HC then IVIg 30g/d for 5days	Resolution (with oral prednisolone)
	Left forearm	No	IV fluid	Resolution
Mroue et al.	U	No	PDN 1 MKD + MTX	Resolution
Werner et al.	U, L	No	PDN + MTX + IVIg	Death
Rafailidis et al.	Face	PH of invasive breast CA 6 years ago (free malignancy period)	Steroid	Resolution
Ito et al.	U, L (pitting)	NA	IV PDN 45 mg/day	Partial resolution (dysphagia persist)
Lee et al.	U, L	NA	MTP + MTX + IVIg	Resolution
Haroon et al.	Generalized	PET scan - Cervical tumor	PDN 1 MKD + AZA + MMF	Resolution
Jung et al.	Generalized (non-pitting)	No	MTP 1 MKD	Resolution (develop EVANS syndrome)
Chai et al.	Generalized (non-pitting)	No	PDN + MTX + IVIg	Resolution
	Generalized (non-pitting)	No	PDN + MTX + IVIg	Resolution
	L (non-pitting)	No	PDN + MTX + IVIg	Resolution
	U (non-pitting)	No	MTP + IVIg + MTX	Resolution
Tu et al.	Face, neck, U	No	PDN + IVIg + MTX	Resolution
Milisenda et al.	U, T (non-pitting)	PH of colon cancer 3 years s/p Sx + CMT	PDN + IVIg	Death
	U, T, Face, Hand (non-pitting)	PH of urothelial CA and prostate adeno CA s/p Sx and disease free	PDN + AZA + IVIg	Resolution
	Generalized (non-pitting)	No	PDN + AZA	Resolution
	Forearms (non-pitting)	PH of treated endometrial CA and disease free	PDN + AZA	Resolution
	Generalized (non-pitting)	PET scan – epigastric nodule with abnormal uptake	PDN + IVIg	Death

Abbreviations: U: upper extremities, L: lower extremities, T: trunk, NA: not available, PDN: prednisolone, AZA: azathioprine, HC: hydrocortisone, MTX: methotrexate, MMF: mycophenolate mofetil, CMT: chemotherapy, IVIg: intravenous immunoglobulin, MKD: mg/kg/day

Table 2 cases of tumid LE coexist with systemic diseases.⁶⁻⁹

Report	Coexisting disease at time of diagnosis of tumid LE	Sequelae during the follow up period
Ruiz et al.	DLE, SLE	NA
Dekle et al.	NA	Repeat biopsy 9 months later showed features consistent with classic DLE
Kuhn et al.	NA	DLE
Alexiades-Armenakas et al.	SLE	DLE developed on the right cheek
Jolly et al.	SLE	Tumid LE lesion evolve over the time to DLE
Choonhakarn et al.	DLE	Develop SLE
Stead et al.	PH of SLE, antiphospholipid syndrome, DLE	NA
Schmitt et al.	SLE, DLE	NA
Rodriguez-Caruncho et al.	NA	Lupus panniculitis, DLE

Abbreviations: SLE: systemic lupus erythematosus, DLE: discoid lupus erythematosus, PH: past history, NA: not available

The patient initially presents with tumid LE, a rare form of cutaneous LE which manifest as a benign disease without systemic involvement. From the literature review, there are solely 15 patients from 6 reports that have coexistence of tumid LE with SLE and/or discoid LE from the onset of diagnosis. The appearance of discoid LE and lupus panniculitis after tumid LE was reported in 6 and 1 cases, respectively. In addition, only two patients developed systemic LE after diagnostic of tumid LE (Table2).⁶⁻⁹ To the best of our knowledge, the diagnosis of dermatomyositis after tumid LE has never been reported.

The diagnosis of DM with generalized edema was more favor than widespread tumid LE in this patient because of the following reasons. Tumid LE usually presents as erythematous edematous plaque while edema in DM is more generalized. In addition, after the prompt treatment in the patient, the edema was completely resolved while lesion of tumid LE showed a slight improvement. The exact pathogenesis of coexistence of both diseases remains to be elucidated. However, we speculate that serum factors that induce proliferation of fibroblasts and increase mucin production may play an important role.

In conclusion, we herein report a case of dermatomyositis presenting with generalized edema, in whom the disorder is preceded by tumid LE. Though patients with tumid LE rarely developed other systemic involvements, our case highlights that it can be followed by connective tissue disease other than lupus erythematosus.

References

1. Tu J, McLean-Tooke A, Junckerstorff R. Increasing recognition of dermatomyositis with subcutaneous edema - is this a poorer prognostic marker? *Dermatol Online J* 2014; 201:21244.
2. Milisenda JC, Doti PI, Prieto-Gonzalez S, Grau JM. Dermatomyositis presenting with severe subcutaneous edema: five additional cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44:228-33.
3. Yoshida N, Kaieda S, Yoshimura S, Ida H. Facial and laryngeal edema in a patient with dermatomyositis. *Intern Med* 2014; 53:921.
4. Edward M, Fitzgerald L, Thind C, Leman J, Burden AD. Cutaneous mucinosis associated with dermatomyositis and nephrogenic fibrosing dermopathy: fibroblast hyaluronan synthesis and the effect of patient serum. *Br J Dermatol* 2007; 156:473-9.
5. Chang LM, Maheshwari P, Werth S et al. Identification and molecular analysis of glycosaminoglycans in cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *J Histochem Cytochem* 2011; 59:336-45.
6. Choonhakarn C, Poonsriaram A, Chaivoramukul J. Lupus erythematosus tumidus. *Int J Dermatol* 2004; 43:815-8.
7. Kuhn A, Bein D, Bonsmann G. The 100th anniversary of lupus erythematosus tumidus. *Autoimmun Rev* 2009; 8:441-8.
8. Schmitt V, Meuth AM, Amler S et al. Lupus erythematosus tumidus is a separate subtype of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2010; 162:64-73.
9. Rodriguez-Caruncho C, Bielsa I, Fernandez-Figueras MT et al. Lupus erythematosus tumidus: a clinical and histological study of 25 cases. *Lupus* 2015; 24:751-5.

Cutaneous metastasis of signet ring cell carcinoma from unknown origin.

Jantanut Witthawaschaikul MD,

Voraphol Vejjabhinanta MD.

ABSTRACT:

WITTHAWASCHAIKUL J, VEJJABHINANTA V. CUTANEOUS METASTASIS OF SIGNET RING CELL CARCINOMA FROM UNKNOWN ORIGIN. THAI J DERMATOL 2016; 32: 154-160.

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

Cutaneous metastasis from signet ring cell carcinoma is uncommon. A 54-year-old Cambodian woman presented with a 4-month history of multiple painless nodules on her back. The biopsy revealed aggregations of signet ring cell in the dermis. Immunohistochemical staining can help differentiate the origin of signet ring cell carcinoma. Further investigations should be performed to identify the hidden tumor.

Key words: Cutaneous metastasis, Signet ring cell carcinoma

บทคัดย่อ:

จันทนุช วิทวัสชัยกุล วรพล เวชชาภินันท์ การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งชนิดคล้ายแหวน (SIGNET RING CELL CARCINOMA) มาที่ผิวหนัง (CUTANEOUS METASTASIS) โดยยังไม่ทราบอวัยวะต้นกำเนิด วารสารโรคผิวหนัง 2559; 32: 154-160.

สถาบันโรคผิวหนัง กระทรวงสาธารณสุข

การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งชนิดคล้ายแหวน (Signet ring cell carcinoma) มาที่ผิวหนัง (Cutaneous metastasis) พบได้ไม่บ่อย รายงานนี้เป็นการนำเสนอผู้ป่วยหญิงชาวแกมพูชาอายุ 54 ปี มาพบแพทย์ด้วยเรื่อง มีก้อนนูน ไม่เจ็บหลายก้อน ที่บริเวณหลัง เป็นระยะเวลา 4 เดือน การตัดสินใจส่งตรวจทางพยาธิวิทยาพบ การรวมตัวกันของเซลล์มะเร็งชนิดคล้ายแหวนที่บริเวณชั้นหนังแท้ ซึ่งการส่งข้อมพิเศษชิ้นเนื้อทางอิมมูโนพยาธิวิทยา และการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมจะสามารถนำไปสู่การวินิจฉัยมะเร็งต้นกำเนิดได้

คำสำคัญ: การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งมาที่ผิวหนัง, เซลล์มะเร็งชนิดคล้ายแหวน

Introduction

About 10% of all visceral malignant tumors develop cutaneous metastases, which represent 2% of all skin tumors. Cutaneous metastases most frequently derive from carcinomas of breast, lung, colon, rectum, ovary, head, neck, kidney, and the gastrointestinal tract.

These skin metastases may be the first sign of an unknown malignancy. They usually present as asymptomatic nodules or plaques. Metastatic dissemination is largely via lymphatic vessels and less frequently via the blood stream (to liver, peritoneal cavity, lung, adrenal gland, and skin).

We describe a patient diagnosed with cutaneous metastasis of signet ring cell carcinoma from unknown origin.

Case report

A 54-year-old Cambodian woman presented with a 4-month history of multiple painless, erythematous lumps on her back. She denied any constitutional symptoms and weight loss. She could eat regularly and had no difficulty of swallowing. She had no fever, no chronic cough and never had any lumps like this before. No one in her family had cancer. The patient had a history of gastrectomy for three years with unknown reason due to the communication barrier.

On physical examination, there were multiple, painless, confluent, shiny, smooth-surfaced, erythematous, firm-to-rubbery consistency nodules on the left side of the back. Some similar lesions were scattered on the right side of the back, right cheek and

left upper chest (Figure 1). Liver and spleen were not palpable. There was solitary, painless, smooth-surfaced, hard-consistency lymphadenopathy 0.5 cm in diameter on the left supraclavicular area. Complete blood count, renal function test, liver function test and urinalysis were within normal limit.



Figure 1. 1A Multiple, painless, confluent, shiny, smooth-surfaced, erythematous nodules on the left side of the back (left) 1B Close up view (right)

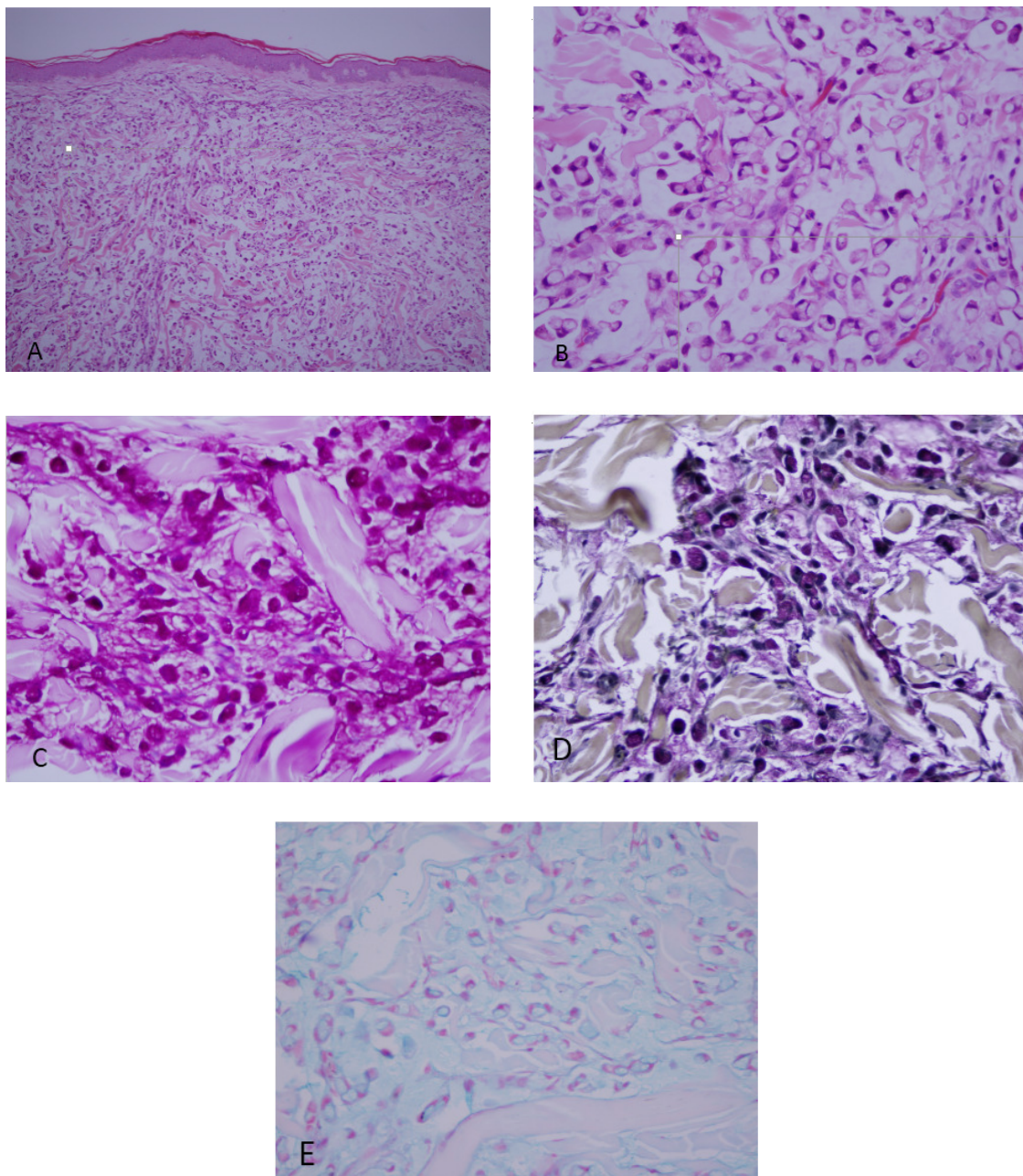


Figure 2 Skin biopsy from the back. **A** H&E stain (X100 เท่า). **B** H&E stain (X400 เท่า). **C,D,E** PAS, Mucicarmine and Alcian blue pH 2.5 stains, respectively showed positive stain in the tumor cells.

Histopathological study reported multiple aggregations of atypical signet ring cells in the dermis without epidermal connection. Some of those arranged in cords and strands. Immunohistochemical studies showed positivity for PAS, Mucicarmine and Alcian blue pH 2.5 and negativity for PAS-Diastase (Figure 2).

According to the left supraclavicular lymphadenopathy, the most likely diagnosis was *Cutaneous metastasis of signet ring cell carcinoma* which the differential diagnosis was primary cutaneous signet ring cell carcinoma. She was lost to follow up during the referral to National Cancer Institute for further investigation.

Table 1 Shows different types of cancers with signet ring cells^{4,5,6,7,8,11,12}

Primary skin tumor	● Primary cutaneous signet ring cell carcinoma ● Squamous cell carcinoma ● Basal cell carcinoma ● Melanocytic nevus ● Malignant melanoma ● Liposarcoma ● Trichilemmal carcinoma ● Hidradenoma ● Cyldroma ● Epitheloid sarcoma ● Dermatofibroma ● Cutaneous T-cell lymphoma ● Non-Hodgkin's lymphoma ● Infundibular cyst
Metastatic skin tumor	● Lung ● Breast ● Gallbladder ● Esophagus ● Stomach ● Pancreas ● Colon ● Appendix ● Rectum ● Prostate ● Ovary ● Endometrium ● Urinary bladder

Discussion

Cutaneous metastasis from internal malignancies is rarely observed. The incidence is ranging from 0.7% to 10%, and it could be the first sign of an unknown malignancy.^{1,2,3} The cell type of signet ring cell cutaneous metastasis is belonged to a type of epithelial cell called glandular cells in origin. Its cancer is a rare form of mucinous adenocarcinoma. Cutaneous metastasis usually presents as painless nodules, plaques with or without ulceration or necrosis. Pain can be observed in some cases. Herpetiform lesions may occur.^{4,8,11} Since the abnormal of cellular secretion or excretion mechanisms, excess mucin presents in a cytoplasm. It compresses the nucleus of the cell and makes the cell looks like a ring. However, other types of primary skin neoplasms have been reported to contain signet ring-like cells. Thus, skin tumors of signet ring cell morphology may be primary or metastatic.

The histopathology of cutaneous metastasis typically shows a diffuse dermal infiltrate sometimes

with extension into the subcutis. The overlying epidermis is usually intact and there is an underlying spared zone of uninvolved dermis (grenz zone). The tumor cells are often found in narrow strands between bundles of collagen.⁵

The cytoplasmic mucin-staining vacuoles are only seen in primary cutaneous signet ring cell carcinoma, which is apocrine in nature, and metastatic adenocarcinoma.⁶

The mucinous content looks clear with routine stains, while it stains positive with Periodic acid-Schiff without diastase and positive with mucicarmine.

Distinction of primary cutaneous signet ring cell carcinoma from a metastatic lesion is challenging. The former is apocrine origin which positively stained with lysozyme, GCDFP-15 (Gross cystic disease fluid protein 15), CK7 and CK 20.^{6,7}

Immunohistochemical stains could assist to differentiate the origin of signet ring cell metastasis, as shown in Table 2.

Table 2 Shows immunohistochemical staining in primary and secondary adenocarcinomas.^{4,5,6,7,8,10,11}

Type of carcinoma	Major localization	CK 7	CK 20	TTF-1	Anti-TG Ab	PSA	RCC-MA	CA19-9
Primary adenocarcinoma								
Primary cutaneous signet ring cell carcinoma	Eyelids, axilla	+	+	-	-	-	-	-
Secondary adenocarcinoma								
Breast	Thorax, back, face (eyelid, nose), umbilicus	+	-	-	-	-	-	-
Lung	Trunk, scalp, neck, face	+	-	+	+	-	-	-
Gastrointestinal	Abdomen, scalp, neck, face	-	+	-	-	-	-	+
Renal cell	Upper trunk, torso, scalp	-/+	-	-	-	-	+	-
Thyroid	Abdomen, head	-	-	+	-	-	-	-
Ovary	Umbilicus	+	-/+	-	-	-	-	+/-
Prostate	Suprapubic	-/+	-/+	-	-	+	-	-
Urinary bladder	Trunk, pre-auricular	+	+	-	-	-	-	-
Pancreas	Umbilicus	+	-	-	-	-	-	+

+, almost all are positive; -, almost all are negative; +/-, most are positive; -/+, most are negative

TTF-1,Thyroid transcription factor-1; Anti-TG Ab, Antithyroglobulin antibody; PSA, Prostate specific antigen; RCC-MA, Renal cell carcinoma marker; CA19-9, Carbohydrate Antigen 19-9

When a diagnosis of cutaneous metastasis from signet-ring cell carcinoma is made, a search for primary tumor is needed. Complete physical examination and the immunohistochemical staining of the biopsied tissue

can be helpful. The blood testing for complete blood cell count, liver function tests, biochemical serum profile, serological tumor markers (AFP, B-HCG, CA.125, CEA, CA.19-9), urinalysis, including chest X-

ray, stool occult blood testing, esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy, whole abdominal computed tomographic scan should be done.

Although the thorough physical examination and investigations are performed, the origin of occult malignancy can not be identified. Of all cutaneous metastasis, the incidence of unknown primary site is 4.8-7.8%.^{3,8} Once the diagnosis of skin metastasis is established, the prognosis is grim. The average survival time following the initial diagnosis of cutaneous metastasis is 7.5 months. Approximately, Thirty percent of the patients die within the first month and half of the patients expire within the first 6 months.^{8,9}

Treatment of skin metastases of visceral tumors almost exclusively pursues palliative goals. Surgical excision, radiation, focal chemotherapeutics or immunotherapies can be performed on a case-by-case basis. Systemic therapies are indicated for immuno- or chemotherapy-responsive tumors.¹⁰

Our case was a 54-year-old woman, from Cambodia with the past history of gastric surgery. Multiple, painless, disseminated nodules with left supraclavicular lymphadenopathy and the histopathological finding of aggregations of atypical signet ring cells in the dermis without epidermal connection suggested the malignancy in nature. The identification of the primary malignancy

can lead to the appropriate care for our patient. As a result, the patient was referred to National Cancer Institute for further investigation. Unfortunately, the patient was lost to follow up before performing any work-up.

References

1. Spencer PS, Helm TN. Skin metastases in cancer patients. *Cutis* 1987; 39: 119-21.
2. Lookingbill DP, Spangler N, Sexton FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. A retrospective study of 7316 cancer patients. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 19-26.
3. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4,020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 228-36.
4. Nashan D, Müller ML, Braun-Falco M, et al. Cutaneous metastases of visceral tumours: a review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1-14.
5. Bastian BC, Kutzner H, Yen Ts, LeBoit PE. Signet-ring cell formation in cutaneous neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 606-13.
6. Gonzales-Lois C, Rodriguez-Peralto JL, Serrano-Pardo R, et al. Cutaneous signet ring cell carcinoma. A report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2001; 23: 325-28.
7. Kiyohara T, Kumakiri M, Kouraba S, Tokuriki A, Ansai S. Primary cutaneous signet ring cell carcinoma expressing cytokeratin 20 immunoreactivity. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 532-536.
8. Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 419-30.
9. Schoenlaub P, Sarraux A, Grosshans E, et al. Survival after cutaneous metastasis: a study of 200 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 1310-15.
10. Matthew B Zook, Hong Wu, Stuart R Lessin. Cutaneous metastases. In: Jean L B, Joseph L J, Julie V S, editors. *Dermatology*. Vol. 1, 3rd ed. Elsevier: China 2012: 2049-2055.
11. Wayne C. Johnson. Metastatic carcinoma of the skin. In: *Lever's Histopathology of The Skin*. 10th Ed. Lippincott Williams & Wilkins: China 2009: 1151-1160.
12. Alonso-Llamazares J, De Pablo P, Ballestín C, Guerra A, Iglesias L. Cutaneous metastasis from a presumed signet-ring cell carcinoma in a 10-year-old child. *Br J Dermatol* 1998; 138: 145-9.

Two case reports of Fabry disease with atypical manifestation.

Anchisa Kanchanomai MD,

Kobkul Aunhachoke MD,

Chutika Srisuttiyakorn MD.

ABSTRACT:

KANCHANOMAI A, AUNHACHOKE K, SRISUTTIYAKORN C. TWO CASE REPORTS OF FABRY DISEASE WITH ATYPICAL MANIFESTATION. THAI J DERMATOL 2016; 32: 161-166.

DIVISION OF DERMATOLOGY, PHRAMONGKUTKLAO HOSPITAL, BANGKOK, THAILAND.

Fabry disease (FD) is an X-linked recessive inherited glycosphingolipid storage disorder resulting from deficient or absent activity of the lysosomal enzyme α -galactosidase A. Classically, the patients presented with acroparesthesia and angiokeratoma corporis diffusum with multi-organ involvements. We reported one case with an atypical form of Fabry disease in adult males who presented with acroparesthesia.

Key words: Fabry disease, Acroparesthesia, Angiokeratoma

บทคัดย่อ:

อัญชิสา กาญจนโนมัย, กอบกุล อุนหโชค, ชุตিকা ศรีสุทธียากร รายงานผู้ป่วยอาการทางคลินิกที่พบได้ไม่บ่อยของโรค FABRY ในผู้ป่วยชายไทย 2 ราย วารสารโรคผิวหนัง 2559; 32: 161-166.

แผนกโรคผิวหนัง, กองอายุรกรรม, โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

From : Division of Dermatology, Phramongkutkiao Hospital, Bangkok, Thailand

Corresponding author: Anchisa Kanchanomai MD., email : tanny_luvuka@hotmail.com

โรค Fabry เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดผ่านยีนด้อยที่อยู่บนโครโมโซมเพศหญิงทำให้เกิดการขาดเอนไซม์ α -galactosidase A โดยทั่วไปผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ด้วยอาการชาหรือเจ็บที่ปลายมือปลายเท้าร่วมกับมีรอยโรคผิวหนังเป็นตุ่มแดงซึ่งเกิดจากเนื้องอกของหลอดเลือดบริเวณลำตัวเป็นจำนวนมาก จึงเรียกว่า angiokeratoma corporis diffusum และมักมีความผิดปกติของอวัยวะต่างๆ ภายในร่างกาย โดยอาจแสดงอาการตั้งแต่อายุน้อย บทความนี้เป็นการรายงานผู้ป่วยชาย ซึ่งมีมาพบแพทย์ด้วยอาการชาปลายมือปลายเท้า

คำสำคัญ: โรค Fabry, อาการชาปลายมือปลายเท้า, เนื้องอกเส้นเลือด

Introduction

Fabry disease (FD) is an X-linked inherited lysosomal storage disorder (LSD) of glycosphingolipid catabolism resulting from deficient or absent activity of the lysosomal enzyme α -galactosidase A.^{1,2,3} The defect leads to progressive accumulation of the glycolipid globotriaosylceramide (Gb3) in the lysosomes in the cells of numerous organs, including epithelial cells and visceral organs.^{1,2,3}

Here we will described a case of Fabry disease in which the patient presented with atypical manifestations.

Case report

A 20 year-old Thai man presented with a 10 year-history of chronic burning and shooting pain on his hands and feet which was precipitated by increased body temperature, exercise, or stress. He had been diagnosed with erythromelalgia. This had been treated with aspirin and gabapentin without clinical improvement. He had no known underlying disease and no similar symptoms were present in his family members.

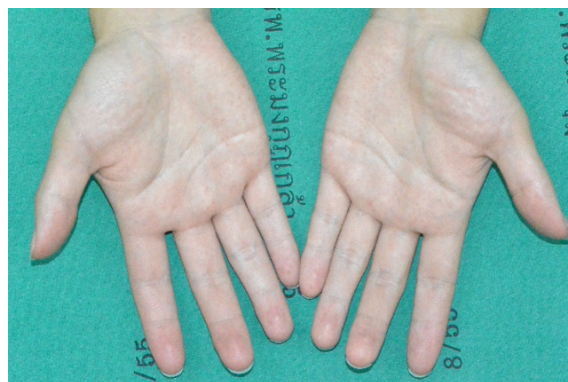


Figure 1 Multiple discrete dark-red non-blanchable telangiectatic macules on both palms



Figure 2 Multiple discrete dark-red non-blanchable telangiectatic macules on palm, close up view.

On physical examination, there were multiple discrete dark-red, non-blanchable telangiectatic macules on his palms and soles (Figure 1,2) without mucosal and

conjunctival involvement. Neurological, eye and cardiovascular examinations were normal.



Figure 3 Urine fresh smear under polarized light showed maltese crosses crystals.

The basic laboratory tests including: complete blood count, urinalysis, spot urine protein, renal function, liver function and thyroid function tests were normal. The serum testing for anti-HIV, anti-HCV, HBsAg and anti nuclear antibodies(ANA) were normal. The urine fresh smear under polarized light examination showed many maltese crosses-like crystals(Figure3). Further investigation with a chest radiography and electrocardiography (EKG) were normal.

The alpha-galactosidase A measurement revealed low level in both leukocytes and plasma [0.2 U/g (0.8-2.0) and 2 mU/L (25-230), respectively]

Skin biopsy from one of the lesions on the patients left palm showed single thin walled dilated vascular spaces in dermal papillae and lower reticular dermis compatible with angioma. An electron microscopy from the telangiectatic macules on the left palm revealed concentric lamellar inclusion bodies with alternating

light and dark-electron dense bands (Zebra bodies) in endothelial cells.

This patient was diagnosed with an atypical form of Fabry disease and received long term enzyme replacement therapy from Australia with significant clinical improvement.

Discussion

Fabry disease (FD) is an X-linked inherited lysosomal storage disorder resulting from deficient or absent activity of the lysosomal enzyme α -galactosidase A.^{1,2,3}

FD is divided into classical and non-classical or atypical form, depending on the clinical presentation.^{1,4} In classic FD, the age of onset is 6-8 years old in males and 9 years old in females.¹ Burning pain in the extremities (acroparesthesia) is usually the initial presentation.^{1,2,3} The cutaneous manifestations include: angiokeratoma, angioma, telangiectasia, pseudoacromegalic facial appearance, lower limb edema, lymphedema, hypo or hyperhidrosis and Raynaud's phenomenon.^{1,3,4} Extracutaneous manifestations include: abnormalities in neurological, gastrointestinal, renal and cardiovascular systems.³ Cornea verticillata (vortex keratopathy), a corneal deposit frequently seen with the use of drugs such as amiodarone and anti-malarials, can also be seen in Fabry disease.⁵ Male patients diagnosed with FD typically die in their fourth or fifth decade, and females have typically lived about 15 years longer.^{1,3} The

common causes of death are renal failure, cardiac and cerebrovascular diseases.^{1,3}

In atypical form, the onset of symptoms is older (in the fourth to sixth decades of life) and these patients typically have a longer life span compared to classical FD. Patients with atypical FD have only 1-2 internal organs involvement due to residual α -galactosidase A activity.^{1,2,4} Acroparesthesia is still usually the initial presentation.^{1,2,3,4}

Unlike the classical form in which the cutaneous presentation shows typical angioma corporis diffusum affecting predominantly in males, cutaneous lesion in atypical form of FD have been reported as cherry

hemangioma, angiokeratomas of Fordyce, multiple angioma and telangiectasia.^{1,3,6,7,8} These cutaneous lesions in atypical FD were identical in both male and female patients.⁷ However, the cutaneous vascular tumors were not present in up to a third of affected male patients and two-thirds of affected female patients.⁹ In addition, undiagnosed FD has been found in up to 5% of young patients with cryptogenic stroke, 3-6% of male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy, and up to 1.2% of male patients with end-stage renal failure of unknown cause.¹⁰

Table 1 Show conditions present with acroparesthesia¹

Group of disease	Conditions
Metabolic diseases	Diabetes and prediabetes Amyloidosis (hereditary and acquired) Acute intermittent porphyria
Nutritional abnormality	Vitamin B1, B12 deficiency or B6 toxicity
Infection	Human immunodeficiency virus Hepatitis B Leprosy Lyme disease
Autoimmune disease	Vasculitis SLE Sjogren's syndrome Systemic sclerosis
Hereditary disease	Fabry's disease Hereditary sensory and autonomic neuropathy
Toxic substance used	Alcohol misuse Heavy metals
Drug-induced	Antiretroviral agents Vinca alkaloids (vincristine) Paclitaxel and docetaxel Cisplatin, carboplatin and oxaliplatin Metronidazole and linezolid
Idiopathic	Unknown causes, other conditions excluded

Our case presented with acroparesthesia in adulthood without any neurological abnormality. Nevertheless, numerous conditions as shown in table1 were reported as a cause of acroparesthesia. This case had no history of drug abuse or use of medications which could have caused these symptoms. The physical and laboratory examinations did not reveal any metabolic disease, infectious disease or nutritional

deficiency. The maltese crosses crystals in the urine fresh smear was assisted in the diagnosis of FD.

Nevertheless, the urine maltese crosses crystals can be found in many other conditions including: nephrotic syndrome, congenital adenine phosphoribosyltransferase deficiency and cornstarch powder contamination.¹¹ The shape, color or internal structure of maltese crosses were different in each condition as shown in table2.¹⁰

Table 2 Shows conditions present the maltese cross crystal in urinary sediment¹⁰

Conditions	Shape	Color	Internal structure
Nephrotic syndrome	Symmetrical round shape	Translucent	No internal structure
Fabry's disease			
Congenital adenine phosphoribosyltransferase deficiency	Symmetrical round shape	Reddish-brown	central spicules
Cornstarch powder	Irregular and asymmetric, round to polygonal shape	Colourless	Nucleus-like centre

The maltese crosses in urine of our patient have symmetrical arms, are translucent color and have no internal structure. All these characteristics are features of maltese crosses that are found in FD.

The gold standard for diagnosis of FD is the measurement of α -galactosidase-A enzyme activity.¹ The alternative option is the demonstration of zebra bodies in endothelial and smooth muscle cells by electron microscopy. Zebra bodies are the unique pattern of storage vacuoles in the cytoplasm of endothelial and smooth muscle cells.¹² They are non-

specific for Fabry disease and can be present in other lysosomal storage diseases, such as mucopolysaccharidoses, Nieman-Pick disease and GM2 gangliosidoses.^{12,13}

The treatment of choice for FD is enzyme replacement therapy (ERT).^{1,3,13,14} This therapy can slow the decline of renal glomerular function, reduce the endothelial storage and improve pain and cardiac disease.^{13,14}

The enzyme therapy is not available in Thailand. Because of this, our patient received long

term enzyme replacement therapy in Australia along with adequate pain management with gabapentin and periodic monitoring of visceral organs involvement.

References

1. El-Abassi R, Singhal D, England JD. Fabry's disease: review article. *Journal of the neurological sciences*. J Neurol Sci 2014; 15;344:5-1.
2. Garman SC. Structure-function relationships in alpha-galactosidase A. *Acta Paediatr* 200; 96:6-16.
3. Atul B, Orteu. Fabry disease. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 8th ed:1613-1623.
4. Von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hübner G, Olsen EG et al. An atypical variant of Fabry's disease in men manifestation confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991;324:395-9.
5. Sodi A, Loannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007;91:210-4(Epub 2006/09/16).
6. Hogarth V, Dhoat S, Mehta AB, Orteu CH. Late-onset Fabry disease associated with angiokeratoma of Fordyce and multiple cherry angiomas. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:506-8
7. Mirceva V, Hein R, Ring J, Möhrenschrager M. A case of multiple angiomas without any angiokeratomas in a female heterozygote with Fabry disease. *Australas J Dermatol* 2010;51:36-8.
8. Orteu CH, Mehta AB, Dhoat S, Hughes DA. Fabry disease and angiokeratomacorporisdiffusum are not synonymous: cutaneous vascular lesions and facial features in 100 patients with Fabry disease. *Br J Dermatol* 2009;16:46.
9. Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol* 2004; 337: 319-35.
10. Etter C, Russi R, Fogazzi GB, Wutheich RP, Serra AL. Maltese cross-like crystals in the urinary sediment of a diabetic patient. *NDT plus* 2009;2:405-407.
11. Royer-Bertrand B, Rivolta C. Whole genome sequencing as a means to assess pathogenic mutations in medical genetics and cancer. *Cell Mol Life Sci* 2015;72:1463-71.
12. Parkinson-Lawrence EJ, Shandala T, Prodoehl M, Plew R, Borlace GN, Brooks DA. Lysosomal storage disease: revealing lysosomal function and physiology. *Physiology (Bethesda)* 2010;25:102-15.
13. Hollak CE, Weinreb NJ. The attenuated/late onset lysosomal storage disorder : Therapeutic goals and indications for enzyme replacement treatment in Gaucher and Fabry disease. *Best Pract Res ClinEndocrinolMetab* 2015;29:205-18.
14. Schiffmann R. Fabry disease. *PharmacolTher* 2009;122:65-77.