

วารสารโรคผิวหนัง

ปีที่ 30 ฉบับที่ 2 เมษายน-มิถุนายน 2557

เจ้าของ	สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย	
วัตถุประสงค์	เผยแพร่วิชาความรู้โรคผิวหนังแก่สมาชิกและแพทย์ทั่วไป ประสานงานและส่งข่าวระหว่างสมาคมและสมาชิกแพทย์ทั่วไป	
บรรณาธิการผู้พิมพ์ผู้โฆษณา	แพทย์หญิงณัฐา รัชตะนาวิ	
บรรณาธิการผู้ช่วย	แพทย์หญิงนุชา เนียมประดิษฐ์	
	นายแพทย์วาสนา วัชริน	
กองบรรณาธิการ	แพทย์หญิงอมรศรี ชุนหรัสมิ	แพทย์หญิงศรีสุกัลลักษณ์ สิงคาลวนิช
	นายแพทย์สุชุม เจริญคน	นายแพทย์เวสวัชร เวสโกวิท
	แพทย์หญิงชนิษฐา วงษ์ประภารัตน์	แพทย์หญิงกนกนาถ จันทร์ประภาพ
	แพทย์หญิงไพลิน พวงเพชร	แพทย์หญิงชฎิกา ศรีสุทธยากร
	นายแพทย์กุลวัตร ธาตนาพันธ์	นายแพทย์เจตน์ วิทิตสุวรรณกุล
อดีตบรรณาธิการ	นายแพทย์ธาดา เปี่ยมพงศ์สานต์	พ.ศ.2528
	แพทย์หญิงกนก บุษยะรัตเวช	พ.ศ.2529-พ.ศ.2531
	นายแพทย์สมยศ จารุวัชรรัตน	พ.ศ.2531-พ.ศ.2535
	นายแพทย์หาญ วงศ์ไวยวรรณ	พ.ศ.2535-พ.ศ.2537
	นายแพทย์สมยศ จารุวัชรรัตน	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	ส่งให้โดยไม่คิดมูลค่าแก่สมาชิกสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย และห้องสมุดประจำโรงพยาบาลของรัฐทุกแห่งในประเทศไทยสำหรับผู้สนใจ ติดต่อบอกรับได้ที่ แพทย์หญิงณัฐา รัชตะนาวิ สำนักงานวารสารฯ	
ผู้จัดทำและรวบรวม	นางสาวณิชาวรรณ หิตพัฒนา	
พิมพ์ที่	โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์ ถ.อรุณอมรินทร์ โทร 0-2411-1523	

Thai Journal of Dermatology

Vol.30 No.2 April-June 2014

Editor	Natta Rajatanavin, MD	
Associate Editor	Nucha Niumpradit, MD	
	Vasanop Vachiramon, MD	
Editorial Board	Amornsri Chunharas, MD	Srisupalak Singalavanija, MD
	Sukhum Jiamton, MD	Vesarat Wessagowit, MD
	Chanisada Worgpraparut, MD	Kumutnart Chanpraphaph, MD
	Pailin Puangpet, MD	Chutika Srisuttiyakorn, MD
	Kunlawat Thadanipon, MD	Jade Wititsuwannakul, 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
	Porn-tip Puvabanditsin, MD	1999-2006

Vol.30 No.2 April-June 2014 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.0-2716-6857, 0-2716-5256, 0-2716-6661-3 ext.9012

รายนามคณะกรรมการ
สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย
ตั้งแต่มีนาคม 2557 ถึง เมษายน 2559

นายก	นายแพทย์นภดล นพคุณ
อุปนายกด้านบริการการแพทย์และสังคม	แพทย์หญิงศรีสุภลักษณ์ สิงคาลวณิช
อุปนายกด้านวิทยาศาสตร์	นายแพทย์รัฐภรณ์ อึ้งภากรณ์
เลขาธิการ	แพทย์หญิงกนกวลัย กุลทันทน์
รองเลขาธิการ	นายแพทย์วรพงษ์ มนต์เกียรติ
ประธานวิชาการ	นายแพทย์จินดา โรจนเมธินทร์
เหรัญญิก	แพทย์หญิงกอบกุล อุณหโชค
นายทะเบียน	นายแพทย์สมศักดิ์ ดันรัตนกร
สารบัญญการ	แพทย์หญิงณัฐา รัชตะนาวิน
ปลัด	นายแพทย์รัฐพล ดวงทอง
ประชาสัมพันธ์	แพทย์หญิงสุวิภากร โอภาสวงศ์
ผู้ช่วยประชาสัมพันธ์	แพทย์หญิงรังสิมา วนิชภักดีเดชา
ประธานฝ่ายประสานงานยาและเวชภัณฑ์	นายแพทย์กฤษฎา ดวงอุไร
ประธานฝ่ายแพทย์และจริยธรรม	นายแพทย์เวสวัช เวสสโกวิท
สารสนเทศ	นายแพทย์สิริวัฒน์ ภัทรากาญจน์

สำนักงานสมาคม อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 9
เลขที่ 2 ซ.ศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่
แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
โทร. 0-2716-6857, 0-2716-5256 หรือ 0-2716-6661-3 ต่อ 9012

วารสารนี้ได้รับเงินอุดหนุนค่าพิมพ์จากสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย เนื้อหาบทความหรือ
ข้อคิดเห็นใดๆ ในวารสารถือเป็นความคิดเห็นของผู้เขียนโดยเฉพาะเท่านั้น สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย
หรือ กองบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นพ้องด้วยเสมอไป

The Council of Dermatological Society of The Thailand

March 2014 – April 2016

President	Dr. Nopadon Noppakun
Vice President in Corporate Social Responsibility	Dr. Srisupalak Singalavanija
Vice President in International Affairs	Dr. Rataporn Ungpakorn
Secretary General	Dr. Kanokvalai Kulthanan
Deputy Secretary General	Dr. Woraphong Manuskiatti
Scientific	Dr. Jinda Rojanamatin
Treasurer	Dr. Kobkul Aunhachoke
Registration	Dr. Somsak Tanrattanakorn
Publication and Journal	Dr. Natta Rajatanavin
Social Affairs	Dr. Rattapon Thuangtong
Public Relations	Dr. Suwirakorn Ophaswongse
Assistant Public Relations	Dr. Rungsima Wanitphakdeedecha
Drug and Medical instrument Affairs	Dr. Krisada Duangurai
Standard and Ethics	Dr. Vesarat Wessagowit
Information Technology	Dr. Siriwat Patrakarn

Office

Dermatological Society of Thailand
9th Floor, Royal Golden Jubilee Building, 2, Soi Soonvijai,
New Petchburi Rd, Bangkapi Huaykwang, Bangkok, 10310
Tel. 0-2716-6857, 0-2716-5256, 0-2716-6661-3 ext. 9012

คำแนะนำสำหรับผู้พิมพ์

วารสารโรคผิวหนังมีนโยบายเผยแพร่วิชาการทางโรคผิวหนังและเรื่องที่เกี่ยวข้อง โดยสนับสนุนบทความทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษหากบทความเป็นภาษาไทย ให้มีบทคัดย่อเป็นภาษาอังกฤษ ในกรณีที่เรื่องเป็นภาษาอังกฤษจะมีบทคัดย่อเป็นภาษาไทย การใช้ภาษาไทยให้ยึดหลักของพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถาน การแปลศัพท์อังกฤษเป็นไทย หรือการเขียนทับศัพท์ให้ยึดหลักของราชบัณฑิตยสถาน ศัพท์ภาษาอังกฤษที่ปนในเรื่องภาษาไทยให้ใช้ตัวเล็กทั้งหมด 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 และบทย่อภาษาไทยไม่เกิน 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 ผล 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

สมพันธ์ 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 อ้างเฉพาะบทใดบทหนึ่ง

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. 0-2716-6857, 0-2716-5256 E-mail: dermthai@gmail.com

สมาชิกสมาคมแพทย์ผิวหนังฯ

ย้ายที่อยู่ กรุณาแจ้ง

นายแพทย์สมศักดิ์ ตันรัตนากร

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 9

เลขที่ 2 ซ.ศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่

แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

โทร. 0-2716-6857, 0-2716-5256 E-mail: dermthai@gmail.com

สารบัญ

นิพนธ์ต้นฉบับ

ระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวในเด็กทารกอายุน้อยกว่า 1 ปี 103-114

โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

ฉัฐพล ธรรมสกุลศิริ

ศรีศุภลักษณ์ สิงคาลวณิช

วนิดา ลิ้มพวงสารักษ์

การศึกษาผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ 115-126

ปรารธนา สิทธิพัฒนางศ์

พัลลภ จักรวิทย์ธำรง

ภาวณี ฤกษ์นิมิตร

บทความฟื้นฟูวิชาการ

การทดสอบผื่นแพ้ยาโดยการปิดบนผิวหนัง 127-135

รัตติยา เตชะขจรเกียรติ

วรัญญา บุญชัย

รายงานผู้ป่วย

รายงานผู้ป่วยที่มีการเกิดกระและไฝบนปานขาว (Nevus Depigmentosus) 136-140

เพชรรัตน์ นิตินาวัฒน์

จักรพงษ์ ชูณหเสวี

รายงานผู้ป่วย Trichothiodystrophy ที่มีระบบอวัยวะสืบพันธุ์เจริญผิดปกติและ 141-145

พัฒนาการช้า

อลิสตา ทังตระกูล

กอบกุล อุณหโชค

รายงานผู้ป่วยโรค Reed's syndrome และการทบทวนวารสาร 146-151

วราวุดี อมรภิญโญ

จรัสศรี พียาพรรณ

วรัญญา บุญชัย

Contents

Original article

Cow's milk specific-IgE in infants younger than one year of age with atopic dermatitis 103-114

Nattapol Thamsakulsiri
Srisupalak Singalavanija
Wanida Limpongsanurak

The study of drug eruption in patients at Thammasat University Hospital 115-126

Prattana Sittiwattanawong
Panlop Chakkavittumrong
Pawinee Rerknimitr

Review article

Drug Patch Testing 127-135

Rattiya Techakajornkeart
Waranya Boonchai

Case report

Development of lentigines and melanocytic nevi within
segmental nevus depigmentosus: A case report 136-140

Phetcharat Nitisarat
Chakkrapong Chunhasewee

Trichothiodystrophy with gonadal hypoplasia and
delayed development: A case report 141-145

Alisa Tangtrakul
Kobkul Aunhachoke

Reed's syndrome: A case report and literature review 146-151

Warayuwadee Amornpinyo
Charussri Leeyaphan
Waranya Boonchai

Cow's milk specific-IgE in infants younger than one year of age with atopic dermatitis

Nattapol Thamsakulsiri MD,
Srisupalak Singalavanija MD,
Wanida Limpongsanurak MD.

ABSTRACT:

THAMSAKULSIRI N, SINGALAVANIJA S, LIMPONGSANURAK W. COW'S MILK SPECIFIC-IGE IN INFANTS YOUNGER THAN ONE YEAR OF AGE WITH ATOPIC DERMATITIS. THAI J DERMATOL 2014; 30: 103-114.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF PEDIATRICS, QUEEN SIRIKIT NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH, BANGKOK, THAILAND.

Backgrounds: Cow's milk is one of the most common food allergens in infants with moderate to severe atopic dermatitis (AD). Several studies had evaluated the role of cow's milk specific-IgE (CM IgE) test, but there is still controversy of the cut-off level.

Objective: To determine the prevalence and the role of CM IgE for diagnosis of cow's milk protein allergy (CMPA) in infants with moderate to severe AD.

Materials and Methods: Serum CM IgE was measured in 87 infants younger than one year of age with moderate to severe AD (SCORAD > 15). After 2 weeks of treatment with topical corticosteroid, emollient and antihistamine, extensively hydrolyzed or amino acid based formula was introduced in the patients whose skin lesions did not improve. Oral challenge test was performed in the patients who were suspected to have cow's milk protein allergy to confirm the diagnosis. All of the patients were assessed of skin lesions at 3 and 6 months after diagnosis.

Results: Of 87 patients, 39 patients (44.8%) and 48 patients (55.2%) were diagnosed as CMPA and without CMPA, respectively. The prevalence of the patients with CM IgE ≥ 0.35 KUA/L were 31%. Mean serum CM IgE in the patients with CMPA was significantly higher than the patients without CMPA (1.4 ± 2.9 (range 0.02 – 13.4) KUA/L vs 0.2 ± 0.3 (range 0.01 – 1.37) KUA/L, $p = 0.01$). Serum CM IgE of the patients with CMPA < 0.35 KUA/L, 0.35 – 4.9

KUA/L, ≥ 5 KUA/L was found in 20 patients (51.3%), 14 patients (35.9%) and 5 patients (12.8%), respectively. In patients with CMPA were associated with early age of onset, greater severity and more CM IgE level than the patients without CMPA.

Conclusion: High level of serum CM IgE is helpful for diagnosis of CMPA in moderate to severe atopic patients. However, serum CM IgE < 0.35 KUA/L can not exclude CMPA. Elimination of cow's milk and oral challenge test should be performed to confirm the diagnosis.

Key word: Atopic dermatitis, Cow's milk specific IgE

บทคัดย่อ :

ณัฐพล ธรรมสกุลศิริ, ศรีศุภลักษณ์ สิงคาลวณิช, วนิดา ลิ้มพวงสารักษ์. ระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวในเด็กทารกอายุน้อยกว่า 1 ปีโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง วารสารโรคผิวหนัง 2557; 30: 103-114.

หน่วยโรคผิวหนัง กลุ่มงานกุมารเวชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

นมวัวเป็นอาหารที่ทำให้เกิดการแพ้ได้บ่อยในเด็กทารกโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก ยังคงมีข้อโต้แย้งถึงระดับที่เหมาะสมและบทบาทของการส่งตรวจหาระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวเพื่อวินิจฉัยโรค

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาถึงความชุกและบทบาทของอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวเพื่อใช้วินิจฉัยภาวะแพ้โปรตีนนมวัวในเด็กทารกโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก

วิธีการศึกษา: เจาะเลือดส่งตรวจหาระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวในเด็กทารกอายุน้อยกว่า 1 ปีที่เป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก (SCORAD มากกว่า 15) จำนวน 87 ราย ติดตามอาการหลังการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดทา, สารให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนังและยาต้านฮิสตามีนชนิดรับประทานเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ผื่นภูมิแพ้ผิวหนังไม่ดีขึ้นจะเปลี่ยนนม extensively hydrolyzed formula หรือ amino acid based formula แทน ทำการทดสอบ oral challenge test ในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีภาวะแพ้นมวัวเพื่อยืนยันการวินิจฉัย นัดติดตามประเมินอาการทางผิวหนังที่ 3 และ 6 เดือนหลังให้การวินิจฉัย

ผลการศึกษา: ในผู้ป่วยจำนวน 87 คนมีผู้ป่วยแพ้นมวัว 39 คน (44.8%) ไม่แพ้นมวัว 48 คน (55.2%) ความชุกของการมีอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัว ≥ 0.35 KUA/L เท่ากับ 31% ค่าเฉลี่ยระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวในกลุ่มผู้ป่วยที่แพ้นมวัวมากกว่ากลุ่มที่ไม่แพ้นมวัว (1.4 ± 2.9 (range 0.02 – 13.4) KUA/L เทียบกับ 0.2 ± 0.3 (range 0.01 – 1.37) KUA/L, $p = 0.01$). จำนวนผู้ป่วยที่แพ้นมวัวมีระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวน้อยกว่า 0.35 KUA/L, 0.35 – 4.9 KUA/L และมากกว่า 5 KUA/L เท่ากับ 20 ราย (51.3%), 14 ราย (35.9%) และ 5 ราย

(12.8%) ตามลำดับ ผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่แพ้นมวัวมีอายุที่เริ่มอาการแสดงเร็วกว่า มีความรุนแรงของโรคมมากกว่า และมีระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวสูงกว่ากลุ่มที่ไม่แพ้นมวัว

สรุปผล: ระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวที่มีค่าสูงจะช่วยให้การวินิจฉัยภาวะแพ้โปรตีนนมวัวในเด็กทารกโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก อย่างไรก็ตามระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวที่มีค่าน้อยกว่า 0.35 KUA/L ไม่สามารถตัดการวินิจฉัยภาวะแพ้โปรตีนนมวัวออกได้ ควรทดสอบด้วยวิธี oral challenge test เพื่อยืนยันการวินิจฉัย

คำสำคัญ: โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง, อิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัว

โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเป็นโรคภูมิแพ้ที่พบได้บ่อยในเด็กซึ่งมักแสดงอาการในช่วงวัยทารก เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังที่ผิวหนัง มีอาการคันมาก ผื่นแดงแห้งอักเสบ และมีการกำเริบเป็นระยะๆ ผู้ป่วยอาจมีระดับ IgE ในเลือดสูง และส่วนใหญ่มีประวัติส่วนตัวหรือประวัติครอบครัวเป็นโรคภูมิแพ้ เช่น โรคหืด (asthma) โรคภูมิแพ้จมูกอักเสบ (allergic rhinitis) เป็นต้น

โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังมักพบว่ามีความสัมพันธ์กับการแพ้อาหาร¹⁻³ โดยพบว่าผู้ป่วยแพ้อาหารร้อยละ 37 มีโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง² นมวัวมักเป็นอาหารชนิดแรกที่ทารกแรกเกิดได้รับนอกเหนือจากนมแม่และถ้าทารกมีการแพ้นมวัวมักมีอาการแสดงของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเป็นอาการเริ่มแรก

ในเด็กทารกอายุน้อยกว่า 1 ปีร้อยละ 2-3 พบว่ามีภาวะแพ้โปรตีนนมวัว⁴ และ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมากมีโรคแพ้โปรตีนนมวัว⁵ ในทางกลับกันพบว่าผู้ป่วยแพ้โปรตีนนมวัวซึ่งมีอายุน้อยกว่า 1 ปีร้อยละ 40 – 50 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังร่วมด้วย⁶

กลไกการเกิดภาวะแพ้โปรตีนนมวัวและโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเกิดได้จากปฏิกิริยาชนิด IgE และ Non-IgE จึงมีการตรวจหาระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะ

ต่อโปรตีนนมวัวมาใช้ในการช่วยวินิจฉัยภาวะแพ้โปรตีนนมวัวในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเพิ่มมากขึ้น

มีการศึกษาในประเทศไทยถึงระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่ออาหารในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเด็กอายุ 3 เดือน – 18 ปี พบว่ามีความชุกของการมีระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวจำนวน 8 คน จากผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเด็กทั้งหมด 63 คน (ร้อยละ 12.7)⁶ แต่ไม่ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวและการวินิจฉัยภาวะแพ้โปรตีนนมวัว นอกจากนี้ยังมีหลายการศึกษาในต่างประเทศถึงบทบาทการส่งตรวจระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัว แต่มีส่วนน้อยที่ศึกษาในผู้ป่วยทารกโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก

วัตถุประสงค์

1. การศึกษานี้ทำขึ้นเพื่อศึกษาถึงความชุกและบทบาทของอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวเพื่อใช้วินิจฉัยภาวะแพ้โปรตีนนมวัวในเด็กทารกอายุน้อยกว่า 1 ปีโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก
2. เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil กับภาวะแพ้โปรตีนนมวัวและความ

รุนแรงของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

วิธีการศึกษา

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ทำการศึกษาแบบ Prospective study ในผู้ป่วยทารกอายุน้อยกว่า 1 ปีที่ได้รับการตรวจด้วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีตั้งแต่มกราคมถึงธันวาคม 2556 การวินิจฉัยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ Hanifin-Rajka criteria 2001⁷ และความรุนแรงของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังมีระดับปานกลางขึ้นไป (SCORAD⁸ > 15) และมีเกณฑ์คัดออกได้แก่ ผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือได้รับยาที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน

ผู้ปกครองของผู้ป่วยทุกรายยินยอมให้เข้าร่วมโครงการวิจัยและงานวิจัยนี้ได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

ขั้นตอนการศึกษา

ผู้วิจัยสัมภาษณ์ประวัติ ตรวจร่างกาย ประเมินความรุนแรงของโรคโดยใช้คะแนน SCORAD โดยแบ่งเป็นกลุ่มความรุนแรงน้อย ≤ 15 , ปานกลาง = 16-40 และรุนแรงมาก > 40 ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมากจะคัดเข้าในการศึกษา รวบรวมข้อมูลได้แก่เพศ, อายุที่ได้รับการวินิจฉัยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง, ชนิดของนมที่ได้รับและประวัติโรคภูมิแพ้ในครอบครัวเช่น โรคภูมิแพ้ผิวหนัง โรคหืดหรือโรคภูมิแพ้จมูกอักเสบ

เจาะเลือดส่งตรวจหาระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวโดยใช้ immunoCAP (Phadia, Sweden) system และ complete blood count (CBC) ติดตามอาการหลังการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดทา, สารให้ความชุ่มชื้นผิวหนังและยาต้านฮิสตามีน

ชนิดรับประทานเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ผื่นภูมิแพ้ผิวหนังดีขึ้นได้รับการวินิจฉัยว่าไม่มีภาวะแพ้นมวัว ส่วนผู้ป่วยที่ผื่นภูมิแพ้ผิวหนังไม่ดีขึ้นจะเปลี่ยนเป็นนม

extensively hydrolyzed formula หรือ amino acid based formula แทนและให้มารดาทำการทดสอบ oral challenge test เพื่อยืนยันการวินิจฉัย นัดติดตามประเมินอาการทางผิวหนังที่ 3 และ 6 เดือน

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ใช้โปรแกรม SPSS 16.0 for windows ในการวิเคราะห์ข้อมูล ใช้วิธีวิเคราะห์ทางสถิติด้วย Pearson χ^2 test, Fischer exact test และ Student t test ถ้า p value มีความสำคัญทางสถิติเมื่อมีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไป (ตารางที่ 1)

ผู้ป่วยทั้งหมด 87 คน พบผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะแพ้นมวัว 39 คน (ร้อยละ 44.8) และไม่มีภาวะแพ้นมวัว 48 คน (ร้อยละ 55.2) อายุเฉลี่ยเท่ากับ 5.7 เดือน เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง (1.9 : 1) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับนมแม่และนมวัวร่วมกันจำนวน 67 คน (ร้อยละ 77) อายุเฉลี่ยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเท่ากับ 3.1 ± 1.5 เดือน มีผู้ป่วยที่มีคนในครอบครัวอย่างน้อย 1 คนมีโรคภูมิแพ้เช่น โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง โรคหืดหรือโรคภูมิแพ้จมูกอักเสบจำนวน 43 คน (ร้อยละ 49.4)

ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะแพ้นมวัวและไม่แพ้นมวัวในด้านต่างๆ ต่อไปนี้ได้แก่ อายุ เพศ ชนิดของนมที่ได้รับ และประวัติครอบครัวเป็นโรคภูมิแพ้

อายุเฉลี่ยเมื่อเริ่มได้รับการวินิจฉัยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะแพ้นมวัวเร็วกว่ากลุ่มที่ไม่แพ้นมวัวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.7 ± 1.2 เดือนและ

3.4 ± 1.7 เดือน, $p = 0.03$) ค่าเฉลี่ยคะแนน SCORAD เท่ากับ 38.7 ± 14.8 ผู้ป่วยกลุ่มที่ภาวะแพ้เนมวัวมีค่าเฉลี่ย

คะแนน SCORAD สูงกว่ากลุ่มที่ไม่แพ้เนมวัวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

	ผู้ป่วยทั้งหมด (n = 87)	ผู้ป่วยที่มีภาวะแพ้เนมวัว (n = 39)	ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแพ้เนมวัว (n = 48)	P value
อายุ (เดือน), mean ± SD (range)	5.7 ± 2.5 (2 - 11.5)	5.6 ± 2.9 (2 - 11.5)	5.8 ± 2.2 (2 - 11)	0.75
เพศ (ชาย : หญิง) ชนิดของนมที่ได้รับ, n (%)	1.9 : 1	2.3 : 1	1.7 : 1	0.65
นมวัวอย่างเดียว	5 (5.8)	2 (5.1)	3 (6.3)	1.00
นมแม่อย่างเดียว (แม่ไม่ได้ งดนมวัว)	8 (9.2)	5 (12.8)	3 (6.3)	0.46
นมแม่และนมวัวร่วมกัน	67 (77)	29 (74.4)	38 (79.2)	0.62
นม partial hydrolyzed formula	7 (8)	3 (7.7)	4 (8.3)	1.00
อายุเมื่อได้รับการวินิจฉัยโรค ผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (เดือน) ± SD (range)	3.1 ± 1.5 (2 - 8)	2.7 ± 1.2 (2 - 7)	3.4 ± 1.7 (2 - 8)	0.03
ประวัติครอบครัวมีโรค ภูมิแพ้, n (%)	43 (49.4)	19 (48.7)	24 (50)	1.00
SCORAD* ± SD (range)	38.7 ± 14.8 (16 - 84.5)	47.2 ± 13.4 (24 - 84.5)	31.7 ± 12.1 (16 - 71.5)	< 0.01

* the scoring of atopic dermatitis

2. ระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัว

พบความชุกของผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัว ≥ 0.35 KUA/L เท่ากับร้อยละ 31 โดยค่าเฉลี่ยระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวของผู้ป่วยโรคผื่น

ภูมิแพ้ผิวหนังเท่ากับ 0.8 ± 2.1 KUA/L ค่าเฉลี่ยระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวในกลุ่มผู้ป่วยที่แพ้เนมวัวสูงกว่าในกลุ่มที่ไม่แพ้เนมวัวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1.4 ± 2.9 KUA/L และ 0.2 ± 0.3 KUA/L, $p = 0.01$)

3. ค่าเฉลี่ยระดับ eosinophil count (ตารางที่ 2)

ค่าเฉลี่ยระดับ eosinophil count ของผู้ป่วยทั้งหมด เท่ากับ 484.2 ± 682.7 cells/mm³ พบว่าค่าเฉลี่ยระดับ

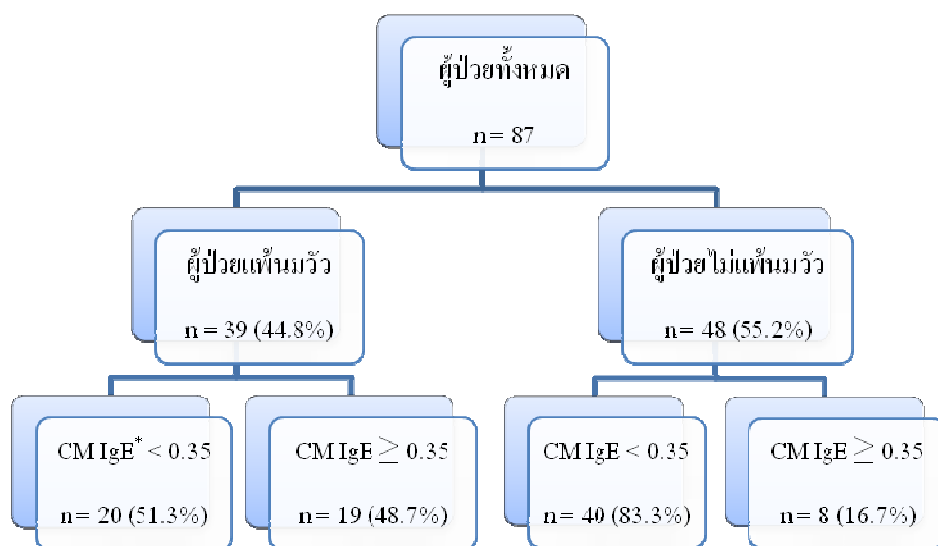
eosinophil count ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะแพ้เนื้อมีสูงกว่ากลุ่มที่ไม่แพ้เนื้อมีแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.06$)

จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดแบ่งตามภาวะแพ้เนื้อมีและระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนเนื้อมีที่ระดับ 0.35 KUA/L (ภาพที่ 1)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนเนื้อมีและค่า Eosinophil count ในผู้ป่วยที่มีภาวะแพ้เนื้อมีกับไม่แพ้เนื้อมี

	ผู้ป่วยทั้งหมด (n = 87)	ผู้ป่วยที่มีภาวะแพ้เนื้อมี (n = 39)	ผู้ป่วยที่ไม่แพ้เนื้อมี (n = 48)	P value
CM IgE* level (kUA/L) $\pm$	0.8 ± 2.1	1.4 ± 2.9	0.2 ± 0.3	0.01
SD (range)	(0.01 – 13.4)	(0.02 – 13.4)	(0.01 – 1.37)	
Eosinophil count	484.2 ± 682.7	641.2 ± 803.4	356.6 ± 542.2	0.06
(cells/mm ³) $\pm$ SD (range)	(0 – 3,470)	(0 – 3,470)	(0 – 3,147)	

* ระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนเนื้อมี (cow's milk-specific IgE)



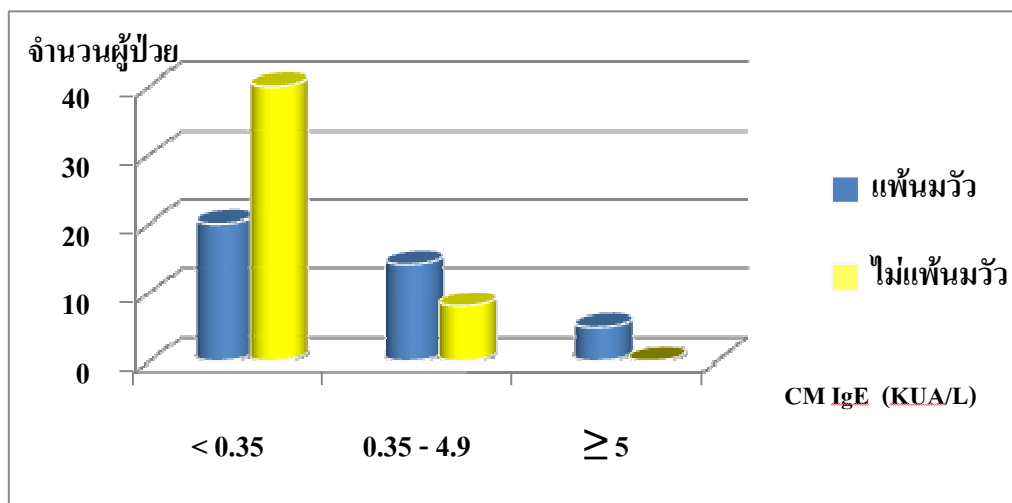
ภาพที่ 1 จำนวนผู้ป่วยแบ่งตามภาวะแพ้เนื้อมีและระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนเนื้อมีที่ระดับ 0.35 KUA/L

* ระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนเนื้อมี (cow's milk-specific IgE)

4.ความสัมพันธ์ระหว่างระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัว

จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะแพ้เนนมวัวและมีระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัว < 0.35 KUA/L,

$0.35 - 4.9$ KUA/L และ ≥ 5 KUA/L เท่ากับ 20 คน (ร้อยละ 51.3), 14 คน (ร้อยละ 35.9) และ 5 คน (ร้อยละ 12.8) ตามลำดับ (แผนภูมิที่ 1)



แผนภูมิที่ 1 เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะแพ้เนนมวัวกับไม่แพ้เนนมวัวที่อิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวที่ระดับต่างๆ

5. ค่า Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) และ negative predictive value (NPV)

ค่า Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) และ negative predictive value (NPV) ที่ระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัว ≥ 0.35 KUA/L เท่ากับ 48.7%, 83.3%, 70.4% และ 66.7% ตามลำดับ ค่า sensitivity, specificity, PPV และ NPV ที่ระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัว ≥ 5 KUA/L เท่ากับ 12.8%, 100%, 100% และ 58.5% ตามลำดับ

6. เปรียบเทียบความรุนแรงของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังกับระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวและ eosinophil count

ผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงมากมีระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวและ eosinophil count มากกว่ากลุ่มที่มีความรุนแรงปานกลาง (1.3 ± 2.9 KUA/L และ 0.3 ± 0.9 KUA/L, $p = 0.05$) และ (739.3 ± 918.2 cells/mm³ และ 286.4 ± 306.1 cells/mm³, $p = 0.01$) ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบความรุนแรงของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังกับระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวและ eosinophil count

	ความรุนแรงของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง		P value
	ความรุนแรงปานกลาง (n = 49)	ความรุนแรงมาก (n = 38)	
CM IgE* level (KUA/L) $\pm$ SD (range)	0.3 $\pm$ 0.9 (0.01 – 5.96)	1.3 $\pm$ 2.9 (0.01 – 13.4)	0.05
Eosinophil count (cells/mm ³) $\pm$ SD (range)	286.4 $\pm$ 306.1 (0 – 1,292.4)	739.3 $\pm$ 918.2 (0 – 3,470)	0.01

* ระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัว (cow's milk-specific IgE)

วิจารณ์

มีหลายรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้ถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังกับการแพ้อาหารพบว่า การแพ้อาหารมีบทบาทสำคัญต่อพยาธิกำเนิดของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ผ่านปฏิกิริยาที่แตกต่างกัน 2 ชนิด⁹⁻¹¹ ได้แก่

1. ปฏิกิริยาชนิด IgE-mediated พบได้บ่อยในผู้ป่วยแพ้อาหารมีอาการแสดงทางผิวหนังเช่น ลมพิษ มักมีอาการภายในระยะเวลาเป็นนาทีถึงชั่วโมง หลังได้รับอาหารที่แพ้และอาจมีอาการทางระบบทางเดินอาหารหรือระบบทางเดินหายใจร่วมด้วย

2. ปฏิกิริยาชนิด non-IgE-mediated (cell-mediated) มักมีอาการตั้งแต่ 2 - 6 ชั่วโมงถึงหลายวันหลังได้รับอาหารที่แพ้ สำหรับในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังพบว่าการเกิดจากปฏิกิริยาทั้ง 2 ชนิดดังกล่าวร่วมกัน (Mixed IgE- and cell-mediated)

ในการศึกษานี้พบว่ามีความชุกของผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมากและมีระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัว $\geq$ 0.35 KUA/L เท่ากับร้อยละ 31 เปรียบเทียบกับการศึกษา

อื่นที่มีความชุกร้อยละ 12.6¹², 12.7⁶, 44.5¹³ และ 49.6¹⁴ ดังนั้นประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยมีภาวะ sensitization ต่อโปรตีนนมวัว การตรวจหาภาวะแพ้นมวัวจึงมีประโยชน์ต่อการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ค่าเฉลี่ยระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวในกลุ่มผู้ป่วยที่แพ้นมวัวสูงกว่าในกลุ่มที่ไม่แพ้นมวัวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1.4 ± 2.9 KUA/L และ 0.2 ± 0.3 KUA/L, $p = 0.01$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาโดย Sicherer SH และคณะที่พบว่า ระดับของอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่ออาหารแต่ละชนิดที่มีค่าสูงขึ้นมักสัมพันธ์กับโอกาสที่ผู้ป่วยแสดงอาการแพ้อาหารที่สูงขึ้น แต่มักไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการแพ้อาหาร¹⁵

ในการศึกษานี้อายุเฉลี่ยเมื่อเริ่มได้รับการวินิจฉัยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะแพ้นมวัวเร็วกว่ากลุ่มที่ไม่แพ้นมวัวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.7 ± 1.2 เดือนและ 3.4 ± 1.7 เดือน, $p = 0.03$) สอดคล้องกับการศึกษาโดย Hill DJ และคณะที่พบว่าผู้ป่วยที่มีผื่นผิวหนังอักเสบภายในอายุ 3 เดือนแรกของชีวิตมักมีค่าระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวสูงน้อยกว่ากลุ่มที่แสดงอาการหลังอายุ 3 เดือน และพบน้อย

ที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการหลังอายุ 12 เดือนขึ้นไป ($P < 0.01$)¹⁶

ผู้ป่วยกลุ่มที่ภาวะแพ้เนื้อมีค่าเฉลี่ยคะแนน SCORAD สูงกว่ากลุ่มที่ไม่แพ้เนื้อมีความสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ค่าเฉลี่ยคะแนน SCORAD เท่ากับ 47.2 ± 13.4 และ 31.7 ± 12.1 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ภาวะแพ้เนื้อมีและไม่มีแพ้เนื้อมีความสำคัญทางสถิติ โดย Kim HO และคณะไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างความรุนแรงของโรคผิวหนังแพ้เนื้อมีในกลุ่มที่แพ้อาหารและไม่แพ้อาหาร¹² แต่การศึกษาโดย Pourpak Z และคณะพบว่าค่าเฉลี่ยคะแนน SCORAD เท่ากับ 60.76 ในผู้ป่วยที่มีภาวะแพ้เนื้อมีและ 44.29 ในผู้ป่วยที่ไม่แพ้เนื้อมีตามลำดับและสรุปว่าผู้ป่วยโรคผิวหนังแพ้เนื้อมีที่แพ้เนื้อมีจะมีความรุนแรงมากกว่ากลุ่มที่ไม่แพ้เนื้อมี ($p < 0.01$)¹³

มีหลายรายงานการศึกษาถึงค่า Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) และ negative predictive value (NPV) พบว่าที่ระดับ ≥ 0.35 KUA/L ค่า sensitivity อยู่ที่ร้อยละ 26 - 84, specificity ร้อยละ 38 - 94, PPV ร้อยละ 61 - 82 และ NPV ร้อยละ 54-81¹⁷⁻²¹ ในการศึกษาที่พบว่าค่า sensitivity, specificity, PPV และ NPV ที่ระดับ ≥ 0.35 KUA/L เท่ากับ 48.7%, 83.3%, 70.4% และ 66.7% ตามลำดับซึ่งอยู่ในช่วงของการศึกษาก่อนหน้านี้ ดังนั้นการส่งตรวจนี้จึงมีประโยชน์แต่ควรแปลผลด้วยความระมัดระวังถ้าค่าอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวอยู่ในระดับ < 5 KUA/L ควรทดสอบด้วยวิธี oral challenge test เพื่อยืนยันการวินิจฉัย

การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าค่าอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวที่ระดับ ≥ 5 KUA/L ค่า sensitivity อยู่ที่ร้อยละ 30, specificity ร้อยละ 99, PPV

ร้อยละ 95 และ NPV ร้อยละ 64²¹ ในการศึกษาที่ค่า sensitivity, specificity, PPV และ NPV ที่ระดับ ≥ 5 KUA/L เท่ากับ 12.8%, 100%, 100% และ 58.5% ตามลำดับซึ่งค่า specificity และ PPV มีค่าสูงมากเช่นเดียวกัน ดังนั้นระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวที่มีค่าสูงโดยเฉพาะ ≥ 5 KUA/L จะช่วยในการวินิจฉัยภาวะแพ้เนื้อมีในเด็กทารกโรคผิวหนังแพ้เนื้อมีที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก อย่างไรก็ตามระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวที่มีค่าน้อยกว่า 0.35 KUA/L ไม่สามารถตัดการวินิจฉัยภาวะแพ้เนื้อมีออกได้ ควรทดสอบด้วยวิธี oral challenge test เพื่อยืนยันการวินิจฉัย

ในการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยโรคผิวหนังแพ้เนื้อมีที่มีความรุนแรงมากมีค่าระดับอิมมูโนโกลบูลินที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวและค่า eosinophil count มากกว่ากลุ่มที่มีความรุนแรงปานกลาง (1.3 ± 2.9 vs 0.3 ± 0.9 KUA/L, $p = 0.05$) และ (739.3 ± 918.2 vs 286.4 ± 306.1 cells/mm³, $p = 0.01$) ตามลำดับ แม้การศึกษาโดย Sicherer SH พบว่าระดับอิมมูโนโกลบูลินที่จำเพาะต่ออาหารที่มีค่าสูงไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการแพ้อาหาร¹⁵ แต่การศึกษาโดย Hill DJ และคณะพบว่าผู้ป่วยโรคผิวหนังแพ้เนื้อมีที่มีความรุนแรงมากมีค่าระดับอิมมูโนโกลบูลินที่จำเพาะต่ออาหารสูงกว่ากลุ่มความรุนแรงน้อย ($p < 0.01$)¹⁶ การศึกษาโดย Tempark T และคณะพบว่าค่า eosinophil counts ที่สูงสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคผิวหนังแพ้เนื้อมี⁶ เช่นเดียวกับการศึกษาโดย Pourpak Z และคณะที่พบว่าค่าเฉลี่ย eosinophil counts ในผู้ป่วยที่แพ้เนื้อมีจะมีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่แพ้เนื้อมีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$)¹³ ผู้ป่วยโรคผิวหนังแพ้เนื้อมีที่มีความรุนแรงมากมีความเสี่ยงต่อการมีภาวะแพ้

อาหารชนิด IgE-mediated มากกว่าเด็กปกติประมาณ 5.9 เท่า ผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ผิวหนังอายุ 3 – 9 เดือนที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมากอย่างน้อยร้อยละ 80 จะมีค่าระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัว ไข่ และ/หรือถั่วสูง²² ซึ่งมีความสัมพันธ์กันอย่างมากระหว่างการแพ้อาหารชนิด IgE-mediated และโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในช่วงอายุดังกล่าว²³

Gold standard ในการวินิจฉัยภาวะแพ้อาหารคือการตรวจด้วยวิธี double-blind, placebo-controlled food challenge แต่เนื่องจากมีความยุ่งยากในเชิงปฏิบัติและจำเป็นต้องรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาลจึงเป็นข้อจำกัดในการศึกษานี้ แต่เนื่องจากโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังสามารถเกิดได้ทั้งจากปฏิกิริยาชนิด IgE-mediated และ non-IgE mediated ซึ่งปฏิกิริยาสามารถเกิดได้ตั้งแต่วัย 2 ถึง 6 ชั่วโมงหรืออาจใช้เวลานานหลายชั่วโมงถึงหลายวันได้หลังได้รับนมวัว การตรวจด้วยวิธีนี้อาจไม่พบอาการแสดงของผู้ป่วยที่แสดงอาการซ้ำได้ ดังนั้นจึงใช้วิธี Opened oral food challenge โดยให้ผู้ปกครองของผู้ป่วยที่สงสัยแพ้เป็นนมวัวเป็นผู้สังเกตอาการผื่นหลังได้รับนมวัวที่บ้าน นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นที่อาจมีผลต่ออาการและความรุนแรงของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเช่น ความสม่ำเสมอของการทายาคอร์ติโคสเตียรอยด์ สารให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง ลักษณะของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีการกำเริบเป็นระยะ รวมถึงอาจแพ้อาหารชนิดอื่นนอกจากนมวัว ซึ่งในการศึกษานี้ได้ให้การรักษารักษาผู้ป่วยทุกรายในมาตรฐานเดียวกัน

ในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีภาวะแพ้อาหาร การกำเริบของผื่นเกิดจากการกระตุ้นเซลล์ eosinophils, mast cells และ circulating T lymphocytes²⁴ การศึกษาจำนวนมากพบว่าการแพ้อาหารมีบทบาทสำคัญต่อพยาธิ

กำเนิดโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในเด็ก ปฏิกิริยาชนิด IgE mediated มักพบในเด็กเล็กโดยเฉพาะอายุขวบปีแรก ดังนั้นการตรวจหาระดับอิมมูโนโกลบูลินที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวจึงใช้ตรวจหาปฏิกิริยาชนิดนี้ในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีภาวะแพ้ได้ แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยเด็กโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังร้อยละ 10 มีปฏิกิริยาชนิด non-IgE hypersensitivity ต่ออาหาร²⁵

มีการศึกษาพบว่าโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของการทำงานของอินที่ควบคุมการสร้างโปรตีน Filaggrin ซึ่งเป็นตัวควบคุมกระบวนการ keratinization²⁶ และความแข็งแรงของผิวหนัง และ Filaggrin mutation มีความสัมพันธ์กับโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังชนิด IgE-mediated แต่ไม่สัมพันธ์กับโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังชนิด non-IgE mediated²⁶

การศึกษาโดย Suh J และคณะพบว่าระดับอิมมูโนโกลบูลินที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวในเด็กโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในช่วงอายุ 2 ปีแรกจะช่วยในการทำนายการหายหรือเกิดภาวะ tolerance ต่อนมวัวได้โดยพบว่าถ้ามีระดับอิมมูโนโกลบูลินที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวสูงจะหายช้ากว่ากลุ่มที่มีระดับต่ำ²⁷ การศึกษาโดย Lee JM และคณะพบว่าอิมมูโนโกลบูลินที่จำเพาะต่อส่วนประกอบของโปรตีนนมวัว (component-specific immunoglobulin E) ที่พบบ่อยที่สุดในการโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังคือ casein รองลงมาคือ alpha lactalbumin และ beta lactoglobulin ตามลำดับ¹⁴ การศึกษาในอนาคตอาจมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงบทบาทการใช้ระดับอิมมูโนโกลบูลินที่จำเพาะต่อส่วนประกอบของโปรตีนนมวัวในการวินิจฉัย รักษา และช่วยทำนายโอกาสในการหายจากภาวะแพ้

สรุปผลการศึกษา

ระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวที่มีค่าสูงโดยเฉพาะ ≥ 5 KUA/L จะช่วยในการวินิจฉัยภาวะแพ้เนนมวัวในเด็กทารกโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มี ความรุนแรงปานกลางถึงมาก อย่างไรก็ตามระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวที่มีค่าน้อยกว่า 0.35 KUA/L ไม่สามารถตัดการวินิจฉัยภาวะแพ้เนนมวัวออกได้ ควรทดสอบด้วยวิธี oral challenge test เพื่อ ยืนยันการวินิจฉัย ผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังและมีภาวะแพ้เนนมวัวจะมีการแสดงของผื่นเร็วกว่า ความรุนแรงของผื่นมากกว่าและมีระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวมากกว่ากลุ่มที่ไม่แพ้เนนมวัว ผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีอาการรุนแรงมากมีระดับอิมมูโนโกลบูลิน E ที่จำเพาะต่อโปรตีนนมวัวและ eosinophil count มากกว่ากลุ่มที่มีความรุนแรงปานกลาง ดังนั้นแนะนำให้มีการประเมินภาวะแพ้เนนมวัวในผู้ป่วยทารกอายุน้อยกว่า 1 ปีทุกรายที่มีผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก

References

1. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985;107:669-75.
2. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:e8.
3. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:95-100.
4. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:33-7.
5. Novembre E, Vierucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy* 2001;56:105-8.
6. Tempark T. Specific IgE (IgE-food sensitization) in children with atopic dermatitis. A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the Diploma of the Clinical Fellowship in Pediatric Dermatology, Royal College of Pediatrician of Thailand 2008:16-21.
7. Hanifin JM. Defining atopic dermatitis and assessing its impact: seeking simplified, inclusive and internationally applicable criteria. Paper presented at the international symposium on atopic dermatitis, National Eczema Association for Science and Education Portland, Oregon September 6-9, 2001.
8. Stalder JF, Atherton DJ, Bieber T, et al. (Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis). Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index *Dermatology* 1993;186: 23-31.
9. Greenhawt M. The role of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:392-7.
10. Suh KY. Food allergy and atopic dermatitis: separating fact from fiction. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29:72-8.
11. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rancé F, Turjanmaa K, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007;62:723-8.
12. Kim HO, Cho SI, Kim JH, Chung BY, Cho HJ, Park CW, et al. Food hypersensitivity in patients with childhood atopic dermatitis in Korea. *Ann Dermatol* 2013;25(2):196-202.
13. Pourpak Z, Farhoudi A, Mahmoudi M, Movahedi M, Ghargozlou M, Kazemnejad A, et al. The role of cow milk allergy in increasing the severity of atopic dermatitis. *Immunol Invest* 2004;33(1):69-79.
14. Lee JM, Yoon JS, Jeon SA, Lee SY. Sensitization patterns of cow's milk and major components in young children with atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy* 2013;3:179-85.
15. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 suppl 2):S116-25.
16. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V, et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy* 2007;38:161-8.
17. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. et al. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:548-53.
18. Majamaa H, Moisio P, Holm K, Kautiainen H, Turjanmaa K. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999;54:346-51.
19. Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Koivikko A, Koskinen P, et al. The patch test, skin prick test, and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy* 1999;54:837-42.
20. Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:423-9.
21. García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, Martín-Esteban M, et al. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):185-90.
22. Hill DJ, Sporik R, Thorburn J, Hosking CS. The association of atopic dermatitis in infancy with immunoglobulin E food sensitization. *J Pediatr* 2000;137:475-9.
23. Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:421-7.
24. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology,

- diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:114–22.
25. Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1053–8.
26. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predisposes for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:214–9.
27. Suh J, Lee H, Lee JH, Cho J, Yu JS, Kim J et al. Natural course of cow's milk allergy in children with atopic dermatitis. *J Korean Med Sci* 2011;26:1152–8.

The study of drug eruption in patients at Thammasat University Hospital

Prattana Sittiwattanawong MD,

Panlop Chakkavittumrong MD,

Pawinee Rerknimitr MD.

ABSTRACT:

SITTIWATTANAWONG P, CHAKKAVITTUMRONG P, RERKNIMITR P. THE STUDY OF DRUG ERUPTION IN PATIENTS AT THAMMASAT UNIVERSITY HOSPITAL. THAI J DERMATOL 2014; 30: 115-126.

DERMATOLOGY UNIT, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, THAMMASAT UNIVERSITY, PATHUMTANI, THAILAND.

Objective: To evaluate prevalence of patients who had drug eruption including patients' demographics, clinical manifestations and type of drugs involved.

Materials and Methods: a cross-sectional descriptive study which targeted all in-patients and out-patients who had drug eruption during 1 September 2009 -31 August 2011.

Results: A total of 235 patients were diagnosed with drug eruption. The most common causative drugs were antimicrobial agents which cephalosporin group (16.5%) was the most frequently involved, followed by NSAIDs (14.04%) and penicillin group (11.06%). The most common presentation was maculopapular rash (63.54%), followed by urticaria (21.8%) and epidermal necrolytic syndrome (8.5%). One patient was died from major drug eruption. Furthermore, some new antimicrobial agents trend to cause drug eruptions more than prior studies.

From : Dermatology unit, Department of internal medicine, Faculty of medicine, Thammasat University, Pathumtani.

Correspondence to: Sittiwattanawong P. email: prattana_mdtu@hotmail.com

Conclusion: Antimicrobial agents were the most common cause of drug eruption and maculopapular rash was the most common manifestation.

Key words: drug eruption, maculopapular rash, antimicrobial agents

บทคัดย่อ:

ปรารธนา สิทธิวัฒนาวงศ์, พัลลภ จักรวิทย์ธำรง, ภาวินี ฤกษ์นิมิตร การศึกษาผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ วารสารโรคผิวหนัง 2557; 30: 115-126.

หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

วัตถุประสงค์ ศึกษาจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยา อาการทางคลินิก และชนิดของยาที่ทำให้เกิดผื่นแพ้ยา

วิธีการศึกษา วิจัยเชิงพรรณนา เก็บข้อมูลเป็นระยะเวลา 2 ปี โดยรวบรวมทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยผื่นแพ้ยา

ผลการศึกษา พบผู้ป่วยมีผื่นแพ้ยา 235 ราย โดยผื่นที่เกิดขึ้นเกิดจากยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin มากที่สุด (16.5%) รองลงมา คือ ยาในกลุ่มต้านการอักเสบ (14.04%) และยาปฏิชีวนะกลุ่มpenicillin (11.06%) อาการทางคลินิกพบว่าเกิดผื่นชนิด maculopapular มากที่สุดจำนวน (63.54%) รองลงมาคือ ผื่นลมพิษ (21.8%) และผื่นในกลุ่ม Epidermal necrolytic syndrome (8.5%) มีผู้ป่วยเสียชีวิต 1 ราย นอกจากนี้ยังพบว่ามีการเกิดผื่นจากยาปฏิชีวนะชนิดใหม่เพิ่มขึ้น

สรุป ผื่นแพ้ยามีสาเหตุจากยาปฏิชีวนะเป็นอันดับหนึ่ง โดยพบผื่นชนิด maculopapular มากที่สุด

คำสำคัญ : ผื่นแพ้ยา, ผื่นชนิด maculopapular, ยาปฏิชีวนะ

บทนำ

ผื่นแพ้ยา หรือ Drug eruption คือ ผลอันไม่พึงประสงค์จากยาที่ทำให้เกิดความผิดปกติทางผิวหนัง รวมทั้งขน ผมห และเล็บ โดยผลอันไม่พึงประสงค์จากยาอาจเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย หรือไม่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย หรืออาจเกิดโดยไม่ทราบสาเหตุ

ผื่นแพ้ยาเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก ซึ่งพบอาการได้หลายรูปแบบ ตั้งแต่ขึ้นไม่รุนแรงจนถึงขั้นอันตรายทำให้ถึงแก่ชีวิต จากการศึกษาที่ผ่านมา ในกลุ่มผู้ป่วยในของประเทศสหรัฐอเมริกาพบอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก

การใช้ยาชนิดรุนแรงและชนิดที่ทำให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตร้อยละ 6.7 และ 0.32 ตามลำดับ¹ ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือ การเกิดผื่นแพ้ยา โดยพบมากกว่าร้อยละ 30 ของรายงานทั้งหมด² มีการคาดคะเนว่าในผู้ป่วย 1,000 คน ที่นอนอยู่ในโรงพยาบาล จะพบผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงอย่างน้อย 1 ราย³ หรือประมาณ 2% ของผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาทั้งหมด^{4,5}

การแพ้ยา (Drug Hypersensitivity)⁶ เกิดจากการที่ร่างกายเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อยาซึ่งส่งผลต่ออวัยวะหลายระบบ การตอบสนองที่เกิดขึ้นบางส่วนสามารถแบ่งชนิดตาม Gell and Coombs แต่การแพ้ยาบางชนิดยังไม่มีหลักฐานการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

เพียงพอที่จะแบ่งตามชนิดของ Gell and Coombs ได้ เช่น ผื่นชนิด maculopapular, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic epidermal necrolysis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) หรือ drug hypersensitivity syndrome (DHS), erythroderma, exfoliative dermatitis และ fixed drug eruption เป็นต้น

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดที่ทำให้เกิดการแพ้ยา⁷ ได้แก่ ลักษณะสูตรโครงสร้างทางเคมีและน้ำหนักโมเลกุลของยาชนิดนั้นๆ ความเสี่ยงอื่นๆ เช่น ขนาดของยาที่ได้รับ วิธีที่ได้รับยาเข้าสู่ร่างกาย ประวัติเคยได้รับยาชนิดที่สงสัยว่าแพ้มาก่อนในอดีต และการเจ็บป่วยในปัจจุบัน ส่วนปัจจัยเสี่ยงที่เกิดจากผู้ได้รับยาเอง เช่น อายุ เพศ ประวัติโรคทางภูมิแพ้ และลักษณะทางพันธุกรรม เป็นต้น

จากการศึกษาของ Sitakalin et al ในปี พ.ศ.2542⁸ ได้แบ่งผื่นแพ้ยาออกเป็น 6 ชนิด ได้แก่ fixed drug hypersensitivity (36%), exanthematous drug eruption (33.83%), Stevens Johnson syndrome (9.38%) urticaria (5.5%) eczematous drug eruption (4.25%) และ photosensitivity eruption (3.5%) ตามลำดับ โดยผื่นแพ้ยาที่เกิดขึ้นพบยาที่เป็นสาเหตุ 63.13% ซึ่งยาที่ทำให้เกิดมากที่สุด คือ กลุ่มยาปฏิชีวนะ (59.80%) รองลงมา ได้แก่ ยาต้านการอักเสบ NSAIDs (11.49%) กลุ่มยาลดไขมันและบรรเทาปวด (10.5%) ยาที่ออกฤทธิ์ต่อประสาทส่วนกลาง (8.12%) และยากลุ่ม beta-adrenergic blocking system (0.59%) ตามลำดับ

จากการศึกษาผื่นแพ้ยาในกรุงเทพมหานครปี พ.ศ.2548⁹ พบว่าผื่นแพ้ยาที่พบบ่อยที่สุด คือ ผื่นชนิด maculopapular (34.99%) รองลงมา คือ erythematous

rash not-specified (16.42%), fixed drug eruption (9.28%), Steven-Johnson syndrome (8.57%) angioedema (7.85%) และ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms หรือ DRESS (5.71%) ตามลำดับ ยาที่ทำให้เกิดผื่นแพ้ยามากที่สุด คือ ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม penicillin และ cephalosporin รองลงมา คือ กลุ่มยาต้านการอักเสบและคลายกล้ามเนื้อ และกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ต่อประสาทส่วนกลาง ตามลำดับ

การประเมินความรุนแรงผื่นแพ้ยาชนิด Epidermal necrolytic syndrome สามารถใช้ SCORTEN¹⁰ ในการประเมินโดยดูจาก prognostic factor ดังนี้ อายุมากกว่า 40 ปี อัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 120 ครั้งต่อนาทีมีโรคประจำตัวเป็นโรคมะเร็งหรือมะเร็งโลหิตวิทยา พื้นที่ของผิวหนังที่เกิดผื่นมากกว่าร้อยละ 10 ระดับ Blood urea nitrogen มากกว่า 27 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร Serum bicarbonate มากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และ Serum glucose level มากกว่า 250 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

ถึงแม้ว่าอุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงจะพบได้ไม่มากแต่สามารถเกิดได้กับทุกคนที่ได้รับยา และในปัจจุบัน ชนิดของยาที่ใช้รักษาโรคก็มีความแตกต่างจากในอดีต เช่น ยากันชักชนิดใหม่ ยาปฏิชีวนะชนิดใหม่ หรือยาต้านการอักเสบชนิดใหม่ ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาอัตราการเกิดผื่นแพ้ยา อาการและอาการแสดงทางคลินิก ความรุนแรงของผื่นแพ้ยาแบบต่างๆ ชนิดของยาที่ทำให้เกิดอาการและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาในโรงพยาบาลธรรมศาสตร์ เพื่อเป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยและทำให้เกิดความระมัดระวังในการใช้ยามากขึ้น

SCORTEN ที่คำนวณได้สามารถประเมินอัตราการตาย ดังนี้

คะแนน SCORTEN	อัตราการตาย (%)
0-1	3.2
2	12.1
3	35.8
4	58.3
มากกว่าเท่ากับ 5	90

วัสดุและวิธีการ

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลธรรมศาสตร์ ที่มีผื่นแพ้ฯ ระหว่างวันที่ 1 กันยายน 2552 – 31 สิงหาคม 2554 รวมระยะเวลา 2 ปี

เกณฑ์ในการเลือกเข้า

ผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาล ธรรมศาสตร์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีผื่นที่เกิดจากการแพ้ฯ ในช่วง วันที่ 1 กันยายน 2552 – 31 สิงหาคม 2554 โดย รวบรวมข้อมูลจากแพทย์ทุกสาขาที่รายงานสงสัย ผื่นแพ้ฯ ไปยังเภสัชกรและผู้ป่วยที่ส่งปรึกษาเรื่องผื่นแพ้ฯ กับหน่วยโรคผิวหนัง

เกณฑ์ในการคัดออก

ผื่นที่เกิดจากสาเหตุอื่น ที่ไม่ใช่จากการแพ้ฯ เช่น การติดเชื้อ โรคที่มีอาการแสดงออกทางผิวหนัง หรือ ผื่นที่เกิดขึ้นก่อนการได้รับยา

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบวิจัยเชิงพรรณนา (cross-sectional descriptive study) โดยเก็บข้อมูลจากการรายงานของแพทย์ทุกสาขาวิชา ทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของโรงพยาบาลธรรมศาสตร์ที่คาดว่าผื่นที่เกิดจากการแพ้ฯ ในช่วงวันที่ 1 กันยายน 2552 – 31 สิงหาคม 2554 รวมระยะเวลา 2 ปี

โดยอาศัยแหล่งข้อมูลจาก

1. การรายงานการแพ้ฯ ไปที่เภสัชกร
 2. รวบรวมจากผู้ป่วยที่ส่งปรึกษาหน่วยโรคผิวหนัง เรื่องผื่นแพ้ฯ
- ถ้าเป็นผู้ป่วยที่ซ้ำกันจาก 2 แหล่งข้อมูล ให้คิดเป็น ผู้ป่วยรายเดียวกัน

จากนั้น ทางเภสัชกรจะร่วมประเมินการแพ้ฯ โดยใช้ Naranjo Scale ร่วมกับความเห็นของแพทย์ผิวหนัง นำ ข้อมูลที่ได้ทั้งหมดมาตรวจสอบอีกครั้งจากการทบทวน เวชระเบียนเพื่อยืนยันว่า ผื่นที่เกิดขึ้นเป็นผื่นจากการแพ้ฯ

บันทึกข้อมูลในแบบสัมภาษณ์อาการไม่พึงประสงค์ จากยา ทั้งนี้ได้รับอนุญาตจากผู้อำนวยการโรงพยาบาล ธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ ในการนำข้อมูลมาศึกษา ข้อมูลที่ได้ถูกเก็บรักษาไว้อย่างเป็นความลับ ไม่มีการ เผยแพร่ให้กับบุคคลอื่นทราบ มีเพียงผู้ทำวิจัยทราบ

นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์และคำนวณโดยคิดเป็น ร้อยละโดยแบ่งเป็น

- ก. ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิดผื่นแพ้ฯ
- ข. ร้อยละของชนิดผื่นที่เกิดขึ้น
- ค. ร้อยละของชนิดยาที่ทำให้เกิดผื่น

ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์ที่มีผื่นแพ้ฯ ในช่วงวันที่ 1 กันยายน 2552 – 31 สิงหาคม 2554 รวมระยะเวลา 2 ปี

ได้จำนวนผู้ป่วยที่มีผื่นแพ้ยาทั้งหมด 235 ราย

ข้อมูลทางประชากรศาสตร์ ดังตารางที่ 1 พบผู้ป่วยมีผื่นแพ้ยาเป็นเพศหญิงจำนวน 122 ราย (51.9%) เพศชาย 113 ราย (48.1%) ช่วงอายุที่พบผื่นแพ้ยามากที่สุด คือ 41-50 ปี 0-10 ปี และ 51-60 ปี ตามลำดับ พบผู้ป่วยเคยมีประวัติการเกิดผื่นแพ้ยามาก่อนหน้านี้จำนวน 35 ราย (14.9%) ไม่เคยมีประวัติผื่นแพ้ยามาก่อนจำนวน 200 ราย (85.1%) ข้อมูลทั้งหมดได้จากหน่วยตรวจผู้ป่วยนอก 81 ราย (34.4%) ผู้ป่วยใน 154 ราย (65.5%) นอกจากนี้

เมื่อแบ่งผู้ป่วยตามจำนวนชนิดของยาที่ได้รับก่อนเกิดผื่นพบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 196 ราย (83.4%) เกิดผื่นจากการได้รับยา 1 ชนิด และมีผู้ป่วยจำนวน 39 ราย (16.5%) เกิดผื่นแพ้ยาหลังจากการได้รับยาพร้อมกันหลายชนิด

ผื่นแพ้ยาที่พบแบ่งความรุนแรงตามชนิดของผื่นเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ ผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (major drug eruption) และผื่นแพ้ยาชนิดไม่รุนแรง (minor drug eruption) แสดงรายละเอียด ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทางประชากรศาสตร์ของผู้ป่วยที่มีผื่นแพ้ยา

เพศ	ชาย	113 ราย (48.1%)
	หญิง	122 ราย (51.9%)
ช่วงอายุ (ปี)	0-10	34 ราย (14.4%)
	11-20	23 ราย (9.7%)
	21-30	28 ราย (11.9%)
	31-40	22 ราย (9.3%)
	41-50	37 ราย (15.7%)
	51-60	29 ราย (12.3%)
	61-70	28 ราย (11.9%)
	71-80	24 ราย (10.2%)
	มากกว่าหรือเท่ากับ 81	10 ราย (4.2%)
ประวัติการแพ้ยาในอดีต	เคยมีผื่นแพ้ยา	35 ราย (14.9%)
	ไม่เคยมีผื่นแพ้ยา	200 ราย (85.1%)
แหล่งข้อมูลที่ได้	ผู้ป่วยนอก	81 ราย (34.4%)
	ผู้ป่วยใน	154 ราย (65.5%)
จำนวนชนิดของยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเกิดผื่นแพ้ยา (Number of causative drugs)	ผื่นแพ้ยาที่เกิดจากยา 1 ชนิด	196 ราย (83.4%)
	ผื่นแพ้ยาที่เกิดจากยามากกว่า 1 ชนิด	39 ราย (16.5%)

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดต่างๆ (Type of drug eruption)

Major drug eruption	43 (18.29%)
Epidermal necrolytic syndrome แบ่งเป็น	20 (8.5%)
Steven johnson syndrome (SJS)	11 (4.6%)
Steven johnson syndrome overlap TEN	4 (1.7%)
Toxic epidermal necrolysis (TEN)	5 (2.1%)
Anaphylaxis	17 (7.2%)
Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)	5 (2.1%)
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)	1 (0.4%)
Minor drug eruption	192 (81.71%)
Maculopapular rash	122 (51.9%)
Urticaria	42 (17.8%)
Angioedema	19 (8.0%)
Fixed drug eruption	6 (2.5%)
Erythema multiforme	2 (0.8%)
Photoallergic reaction	1 (0.4%)
Total	235 (100%)

จากการศึกษา พบผู้ป่วยมีผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (major drug eruption) จำนวน 43 ราย (18.29%) แบ่งเป็นผื่นชนิด Epidermal necrolytic syndrome จำนวน 20 ราย (8.5%) anaphylaxis จำนวน 17 ราย (7.2%) acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) จำนวน 5 ราย (2.1%) และ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms หรือ DRESS จำนวน 1 ราย (0.4%) มีผู้ป่วยจำนวน 192 ราย (81.71%) เกิดผื่นแพ้ยาชนิดไม่รุนแรง (minor drug eruption) โดยพบผื่นชนิด maculopapular rash มากที่สุดจำนวน 122 ราย (51.9%) รองลงมา คือ urticaria 42 ราย (17.8%) angioedema 19 ราย (8.0%) fixed drug eruption 6 ราย (2.5%) erythema

multiforme 2 ราย (0.8%) และ photoallergic reaction 1 ราย (0.4%) ตามลำดับ

ชนิดของยาที่ทำให้เกิดผื่นมากที่สุด คือ กลุ่มยาปฏิชีวนะ รองลงมา คือ กลุ่มยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ กลุ่มยากันชัก ยาบรรเทาปวด opioid และยา allopurinol ตามลำดับ ดังตารางที่ 3

ผลการศึกษพบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 115 ราย มีผื่นแพ้ที่เกิดจากยาปฏิชีวนะ โดยกลุ่มยาปฏิชีวนะที่พบผื่นแพ้มากที่สุด คือ ยากลุ่ม cephalosporin 39 ราย (33.9%) เป็นการแพ้ยา ceftriaxone จำนวน 25 ราย (21.7%) cefotaxime จำนวน 5 ราย (4.3%) และ cefdinir จำนวน 3 ราย (2.6%) ตามลำดับ กลุ่มยาปฏิชีวนะที่ทำให้เกิดผื่นแพ้

ยา รองลงมา คือ กลุ่ม penicillin จำนวน 26 ราย (22.6%)
โดย 3 อันดับของยาในกลุ่มนี้ที่เกิดผื่น คือ
piperacillin/tazobactam จำนวน 8 ราย (6.9%)

amoxycillin จำนวน 7 ราย (6.0%) และ cloxacillin จำนวน
6 ราย (5.2%) ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 3 แสดงชนิดของยาที่ทำให้เกิดผื่น โดยคำนวณจาก single causative agent (จำนวน 196 ราย)

Name of causative agents	Number of patients
Antimicrobial agent	115 (58.6%)
NSAIDs	33 (16.8%)
Antiepileptic drugs	12 (6.1%)
Opioid	7 (3.5%)
Allopurinol	5 (2.5%)
Iopromide (radiocontrast agent)	4 (2.0%)
r-TPA (Alteplase)	3 (1.5%)
Muscle relaxant	2 (1.0%)
Chemotherapy	1 (0.5%)
Others*	14 (7.1%)

*Others: Paracetamol 2, Simvastatin 1, Ranitidine 1, Acetazolamide 1, Ambroxol 1, Haloperidol 1, Domperidone 1, Fexofenadine 1, Chloral hydrate 1, Fentanyl 1, Collagen hydroxylate 1, Dextrometorphane 1, Hyoscine 1 9 pa

ตารางที่ 4 แสดงชนิดของยาปฏิชีวนะที่ทำให้เกิดผื่นแพ้ยา

Name of antibiotics	Number of patients (%)
Cephalosporin	39 (33.9%)
Ceftriaxone	25 (21.7%)
Cefotaxime	5 (4.3%)
Cefdinir	3 (2.6%)
Cephalexin	2 (1.7%)
Cefoperazone/sulbactam	2 (1.7%)
Ceftazidime	1 (0.8%)
Cefazolin	1 (0.8%)
Penicillin	26 (22.6%)

Name of antibiotics	Number of patients (%)
Piperacillin/tazobactam	8 (6.9%)
Amoxycillin	7 (6.0%)
Cloxacillin	6 (5.2%)
Amoxycillin/clavulanic acid	3 (2.6%)
Ampicillin	1 (0.8%)
Ampicillin/sulbactam	1 (0.8%)
Quinolone	8 (6.9%)
Clindamycin	7 (6.0%)
Vancomycin	6 (5.2%)
Cotrimoxazole	6 (5.2%)
Carbapenem	4 (3.4%)
Nevirapine	4 (3.4%)
Macrolide	3 (2.6%)
Antifungal	3 (2.6%)
Gentamycin	2 (1.7%)
Doxycycline	2 (1.7%)
Tetracycline	1 (0.8%)
Colistimethate sodium	1 (0.8%)
Metronidazole	1 (0.8%)
Lincomycin	1 (0.8%)
Isoniazid	1 (0.8%)

ตารางที่ 5 แสดงชนิดของยาที่ทำให้เกิดผื่นในกลุ่ม Epidermal necrolytic syndrome

Causative drugs	Number of patients
Antimicrobial agents	10 ราย (50%)
NSAIDs	2 ราย (10%)
Antiepileptic drugs	2 ราย (10%)
Allopurinol	2 ราย (10%)
Multiple drugs were identified	4 ราย (20%)

ตารางที่ 6 แสดงรายละเอียดของผื่นแพ้ยาชนิด Epidermal necrolytic syndrome ของผู้ป่วยทั้งหมด 20 ราย

ลักษณะผื่น	ยาที่ทำให้เกิดผื่น	อายุ (ปี)	ระยะเวลานอน โรงพยาบาล(วัน)	SCORTEN	ผลการรักษา
SJS	Ceftriaxone	65	47	5	discharge
SJS	Nevirapine	15	1	1	discharge
SJS	Cloxacillin	8	7	2	discharge
SJS	Carbamazepine	9	14	1	discharge
SJS	Cotrimoxazole	42	14	1	discharge
SJS	Lamotrigine	68	4	1	discharge
SJS	Ibuprofen	40	5	1	discharge
SJS	Cloxacillin	16	6	0	discharge
	Norfloxacin				
SJS	Mefenamic acid	37	5	0	discharge
	Ketotifen				
SJS	Allopurinol	61	-	1	Treat as OPD case
SJS	Amoxycillin	26	6	0	discharge
SJS/TEN overlap	Ibuprofen	16	6	0	discharge
SJS/TEN overlap	Cotrimoxazole	50	9	2	discharge
SJS/TEN overlap	Ampicillin/ sulbactam	35	11	1	discharge
SJS/TEN overlap	Allopurinol	57	5	2	discharge
TEN	Indomethacin	50	25	2	discharge
	Phenazopyridine				
TEN	Cloxacillin	28	11	1	discharge
	Ibuprofen				
	Piroxicam				
TEN	Piperacillin/ tazobactam	57	60	4	death
TEN	Cephalexin	9	12	1	discharge
TEN	Amoxycillin	59	27	3	discharge

กลุ่มผู้ป่วยที่มีผื่นแพ้ยา major drug eruption ชนิด epidermal necrolytic syndrome พบว่า กลุ่มยาปฏิชีวนะ

ยังเป็นกลุ่มที่ทำให้เกิดผื่นชนิดนี้มากที่สุดจำนวน 10 ราย (50%) โดยเกิดจากยา cotrimoxazole จำนวน 2 ราย

amoxycillin จำนวน 2 ราย และ ceftriaxone nevirapine cloxacillin ampicillin/sulbactam cephalixin และ piperacillin/tazobactam อย่างละ 1 ราย นอกจากนี้ ยังพบว่า กลุ่มยาลดการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ยากันชัก และ ยา allopurinol เกิดผื่นepidermal necrolytic syndrome จำนวนเท่ากัน คือ 2 ราย (10%) พบผู้ป่วย จำนวน 4 ราย (20%) ไม่สามารถระบุได้ว่าแพ้ยาชนิดใด เนื่องจากได้รับยาหลายชนิดพร้อมๆกัน ดังตารางที่ 5 และ 6

ในตารางที่ 6 แสดงรายละเอียดของผื่นแพ้ยาชนิด Epidermal necrolytic syndrome ของผู้ป่วยทั้งหมด 20 ราย พบผื่นชนิด Steven-johnson syndrome (SJS) จำนวน 11 ราย Steven-johnson syndrome overlap toxic epidermal necrolysis (SJS overlap TEN) จำนวน 4 ราย และ Toxic epidermal necrolysis (TEN) จำนวน 5 ราย เมื่อประเมินความรุนแรงของการเกิดผื่นโดยใช้คะแนน SCORTENพบว่า คะแนนSCORTEN นอกจากจะสัมพันธ์กับอัตราการตายแล้ว ยังมีความสัมพันธ์กับระยะเวลานอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยด้วย ดังข้อมูลในตารางจะเห็นว่า ผู้ป่วยที่มี SCORTEN 3,4 และ5 มีระยะเวลานอนโรงพยาบาล 27, 60 และ 47 วัน ตามลำดับ ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 1 รายเสียชีวิตหลังได้ยา piperacillin /tazobactam

วิจารณ์

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์ที่มีผื่นแพ้ยาในช่วงวันที่ 1 กันยายน 2552 – 31 สิงหาคม 2554 รวมระยะเวลา 2 ปี สรุปผลการศึกษาได้ดังนี้

ข้อมูลด้านประชากรศาสตร์ พบว่า จำนวนการเกิดผื่นแพ้ยาไม่แตกต่างกันระหว่างเพศหญิงและเพศชาย

(อัตราส่วนเพศหญิงต่อเพศชาย = 1.07:1) แต่บางการศึกษาพบผื่นแพ้ยาในเพศชายมากกว่าเพศหญิง¹¹ ช่วงอายุที่พบมากที่สุด คือ 41-50 ปี, 0-10 ปี และ 51-60 ปี ซึ่งยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ศึกษากับช่วงอายุที่เกิดผื่นแพ้ยาบ่อย อาจเป็นไปได้จากช่วงอายุดังกล่าวมีโอกาสได้รับยาเพื่อรักษาโรคมกกว่าช่วงอายุอื่นๆ และพบว่าผื่นแพ้ยาที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เกิดในโรงพยาบาล เป็นสัดส่วนผู้ป่วยในต่อผู้ป่วยนอกเท่ากับ 1.9 ต่อ 1 และพบผู้ป่วยจำนวน 35 ราย (14.9%) มีประวัติผื่นแพ้ยาในอดีต ดังนั้น ควรมีความระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยเกิดผื่นแพ้ยามาก่อน นอกจากนี้ พบว่ามีผู้ป่วย 39 ราย (16.5%) ไม่สามารถระบุชนิดยาที่แพ้ได้ เพราะได้รับยาพร้อมกันหลายชนิด ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาระหว่างยาแต่ละชนิด¹⁴

ข้อมูลจากการศึกษานี้พบว่า กลุ่มยาที่ทำให้เกิดผื่นแพ้ยามาก่อนอันดับหนึ่ง คือ ยาปฏิชีวนะโดยเกิดจากกลุ่ม cephalosporin และ penicillinมากที่สุด ตามด้วยกลุ่ม quinolones และ clindamycin เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้¹² แต่ยาในกลุ่มpenicillin ที่มีการแพ้ยามากที่สุด คือ piperacillin/tazobactam ซึ่งเกิดจากการที่มีแนวโน้มการใช้ยาชนิดนี้เพื่อรักษาการติดเชื้อในโรงพยาบาลมากขึ้น ซึ่งแตกต่างจากข้อมูลก่อนหน้าที่พบว่า ยาamoxicillin เป็นยาในกลุ่มpenicillin ที่เกิดผื่นแพ้ยามากที่สุด นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในช่วงปี พ.ศ.2547 – 2551 ของH-Y Huang et al¹³ และ Sangasapaviliya et al¹² พบว่ามีแนวโน้มการเกิดผื่นแพ้ยาจากยาปฏิชีวนะกลุ่มใหม่มากขึ้น เช่น ยากลุ่ม carbapenem vancomycin และ colistimethate sodium

กลุ่มยาที่ทำให้เกิดผื่นมากเป็นอันดับสอง คือ กลุ่มยาต้านการอักเสบหรือ NSAIDs โดยพบว่า ยา ibuprofen เป็น

สาเหตุมากที่สุด รองลงมาคือยา diclofenac และยาในกลุ่มนี้เป็นสาเหตุของผื่นชนิด angioedema ได้บ่อย ซึ่งการศึกษาพบว่า NSAIDs เป็นสาเหตุของ angioedema 57.8% ข้อมูลที่ได้มีความแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้^{9,12} ที่พบว่า celecoxib เป็น NSAIDs ที่ทำให้เกิดผื่นแพ้ยามากที่สุด เนื่องจากในโรงพยาบาลธรรมศาสตร์ยากุ่ม non cyclo-oxygenase 2 selective NSAIDs ยังได้รับการสั่งจ่ายมากกว่ากลุ่ม cyclo-oxygenase 2 selective NSAIDs กลุ่มยาที่ทำให้เกิดผื่นมากเป็นอันดับสาม คือ กลุ่มยากันชัก พบว่ายา phenytoin เป็นสาเหตุบ่อยที่สุด เนื่องจากยา phenytoin เป็นยาที่มี therapeutic range ค่อนข้างแคบและมีเมตาบอลิซึมที่กระตุ้นให้เกิด hypersensitivity reactions ได้¹⁵

เมื่อแบ่งตามชนิดของผื่นแพ้ยา พบว่าผื่นแพ้ยาที่พบบ่อยที่สุด คือ ผื่นชนิด maculopapular รองลงมา คือ ผื่นชนิด urticaria และ epidermal necrolytic syndrome ตามลำดับ ข้อมูลที่ได้ี้ มีความคล้ายคลึงกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบผื่นชนิด maculopapular บ่อยที่สุด^{12,16,17,18}

ในกลุ่ม major drug eruption พบผื่นชนิด epidermal necrolytic syndrome มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 46.5 ของผู้ป่วยที่มี major drug eruption ทั้งหมด โดยเกิดจากยาปฏิชีวนะมากที่สุด รองลงมาคือ ยาด้านการอักเสบกลุ่ม NSAIDs เท่ากันกับกลุ่มยากันชักและยา allopurinol อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยร้อยละ 20 ของกลุ่มที่มีผื่นชนิด epidermal necrolytic syndrome ไม่สามารถระบุชนิดยาที่แพ้ได้ เนื่องจากผู้ป่วยได้รับยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดผื่นพร้อมกันมากกว่าหนึ่งชนิด โดยทั้งหมด เกิดจากการใช้ยาปฏิชีวนะและยาด้านการอักเสบกลุ่ม NSAIDs ซึ่งผลดังกล่าวมีความแตกต่างจากการศึกษาของ Lee H Y et al¹⁹ ที่พบว่ากลุ่มยาที่ทำให้เกิดผื่น epidermal necrolytic syndrome มากที่สุด คือ กลุ่มยากันชัก โดยเฉพาะยา

phenytoin สาเหตุที่ทำให้ผลการศึกษาดังกล่าวแตกต่างจากเนื่องมาจากมีแนวโน้มการใช้ยาปฏิชีวนะมากขึ้นในโรงพยาบาลธรรมศาสตร์ และปัจจุบันมียากันชักชนิดใหม่ๆ ให้เลือกใช้อย่างแพร่หลายจึงทำให้มีโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้ยา phenytoin ลดลง

การประเมินอัตราการตายของกลุ่มผู้ป่วยที่มีผื่น epidermal necrolytic syndrome โดยใช้ SCORTEN¹⁰ ในการศึกษานี้พบว่า คะแนน SCORTEN ที่สูงมีความสัมพันธ์กับอัตราการตายและระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วย และในกลุ่มที่มีคะแนน SCORTEN ต่ำ บางรายสามารถให้การรักษารักษาเป็นแบบผู้ป่วยนอกได้และมีผู้ป่วยหนึ่งรายนอนโรงพยาบาลด้วยปอดอักเสบได้รับยา piperacillin/tazobactam แล้วมีผื่นแพ้ยาชนิด Toxic epidermal necrolysis จากนั้น ผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดและไตวายเฉียบพลันซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อน ดังนั้นควรมีความระมัดระวังและสังเกตผื่นแพ้ยาอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่มีโอกาสเสียชีวิตสูงจากโรคเดิมที่ทำให้ต้องนอนโรงพยาบาล

นอกจากนี้ จากผลศึกษาพบว่า มีการแพ้ยา recombinant-Tissue Plasminogen Activator (rt-PA) หรือ alteplase จำนวน 3 ราย โดยผู้ป่วยทั้ง 3 ราย มีอาการแสดงชนิด anaphylaxis เหมือนกันทั้งหมด ซึ่งก่อนหน้านี้เคยมีรายงานการพบผู้ป่วยที่เกิดอาการเช่นเดียวกัน²⁰ และบางการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEI หรือ Angiotensin converting enzyme inhibitor เป็นกลุ่มเสี่ยงที่จะเกิดผื่นปฏิกิริยา anaphylaxis ผ่านกลไกของ bradykinin²¹ อย่างไรก็ตาม ในอนาคตควรมีการศึกษาข้อมูลด้านนี้เพิ่มเติม เพื่อนำไปใช้ประเมินผู้ป่วยก่อนให้ยาชนิดนี้

เนื่องจากการศึกษานี้ เป็นการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลเพียงแห่งเดียวและข้อมูลผู้ป่วยที่อยู่ใน การศึกษานี้ได้มาจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านตจวิทยาและ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอื่น อาจทำให้มีการรายงาน ลักษณะผื่นชนิด maculopapular มากกว่าความเป็นจริง แต่เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า ร้อย ละของการเกิดผื่นชนิด maculopapular มีความใกล้เคียง กันกับการศึกษานี้^{9,12,19}

กล่าวโดยสรุป คือ ผื่นแพ้ยาที่พบประมาณ 80% เป็น ผื่นชนิดที่มีความรุนแรงน้อย ส่วนใหญ่เกิดจากกลุ่มยา ปฏิชีวนะ โดยลักษณะผื่นที่พบมากที่สุด คือ ผื่นชนิด maculopapular และจากข้อมูลที่ได้ในช่วงสองปีที่ ทำการศึกษา พบผู้ป่วยเสียชีวิตหนึ่งรายจาก ภาวะแทรกซ้อน หลังได้รับยา piperacillin/tazobactam

กิตติคุณประกาศ

ผู้สนับสนุนขอขอบพระคุณ อ.นพ.พัลลภ จักรวิทย์ธำรง อาจารย์ที่ปรึกษา หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ผศ.พญ. ภาวิณี อุทัยนิมิตร อาจารย์ที่ปรึกษา หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย ธรรมศาสตร์ และ ผศ.นพ.สมบัติ มุ่งทวีพงษา หัวหน้า ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย ธรรมศาสตร์

Reference

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1200-5.
2. Naldi L, Conforti A, Venegoni M, et al. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48:839-46.
3. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Eng J Med* 1994; 331:1272-85.
4. Alanko K, Stubb S, Kauppinen K. Cutaneous drug reaction : clinical types and causative agents. A five-year survey of in-patients (1981-1985). *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 223-6.
5. Ives TJ, Bentz EJ, Gwyther RE. Dermatologic adverse drug reactions in a family medicine setting. *Arch Fam Med* 1992; 1: 241-5.
6. Volcheck GW. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 357- 71.
7. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 665-700.
8. Sitakalin C, Duangurai K, Niampradit N, Aunhachoke K, Sareebut V. Drug eruptions observed at skin clinic of Phramongkutklao Hospital :a 14-year study. *Thai J Dermatol* 1999; 15: 1-10.
9. Puavilai S, Noppakun N, Sitakalin C, et al. Drug eruptions at five institutes in Bangkok. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: 1642-50
10. Sylvie Bastuji-Garin, Nathalie Fouchard, B M. Bertocchi, B Jean-Claude Roujeau, B Jean Revuz, B and Pierre Wolkenstein B. SCORTEN: A Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis
11. Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1018-22.
12. Sangasapaviliya A, Prakongwong T, Ayuthaya PK. Drug Hypersensitivity in Phramongkutklao Hospital. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: S106-11.
13. Huang HY, Luo XQ, Chan LS, Cao ZH, Sun XF, Xu JH. Cutaneous adverse drug reactions in a hospital-based Chinese population. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36: 135-41.
14. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 349-51.
15. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21: 489- 501.
16. Puavilai S, Choonhakarn C. Drug eruptions in Bangkok: a 1-year study at Ramathibodi Hospital. *Int J Dermatol* 1998; 37: 747-51.
17. Puavilai S, Chunharas A, Kamtavee S, Pongwiriyapanich S. Drug eruptions: the value of oral rechallenging test and patch test. *J Med Assoc Thai* 2002; 85: 263-9.
18. Sharma VK, Dhar S. Clinical pattern of cutaneous drug eruption among children and adolescents in north India. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 178-83.
19. Lee HY, Tay LK, Thirumoorthy T, Pang SM. Cutaneous adverse drug reactions in hospitalised patients. *Singapore Med J* 2010; 51: 767-74.
20. Rudolf J, Grond M, Prince WS, Schmülling S, Heiss WD. Evidence of anaphylaxis after alteplase infusion. *Stroke* 1999; 30: 1142-3
21. Hill MD, Barber PA, Takahashi J, Demchuk AM, Feasby TE, Buchan AM. Anaphylactoid reactions and angioedema during alteplase treatment of acute ischemic stroke. *CMAJ* 2000; 16: 1281-4.

Drug Patch Testing

Rattiya Techakajornkeart MD,

Waranya Boonchai MD.

ABSTRACT:

TECHAKAJORNKEART R, BOONCHAI W. DRUG PATCH TESTING. THAI J DERMATOL 2014; 30: 127-135.

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

Drug patch test (DPT) is a type of patch test which is used to diagnose drug hypersensitivity reaction caused by type IV, delayed type hypersensitivity. This test is considerably useful and safer than oral challenge test, which is a gold standard. However, there are many factors influencing the sensitivity of DPT such as drug formulation, vehicle, concentration, and type of drugs. This article reviews how to perform and interpret DPT in patients with drug hypersensitivity.

Key word : patch test, drug allergy

บทคัดย่อ:

รัตติยา เทชะจอร์เกียรติ วรัญญา บุญชัย การทดสอบผื่นแพ้ยาโดยการปิดบนผิวหนัง วารสารโรคผิวหนัง 2557; 30: 127-135.

ภาควิชาตจวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

การทำการทดสอบผื่นแพ้ยาโดยการปิดบนผิวหนัง (Drug Patch Test ,DPT) เป็นวิธีการทดสอบที่ช่วยในการวินิจฉัยผื่นแพ้ยาที่เกิดจากปฏิกิริยาการแพ้แบบที่ 4 (type IV, delayed type hypersensitivity) เนื่องจากการใช้วิธีนี้ค่อนข้างปลอดภัย และผู้ป่วยมีความเสี่ยงน้อยที่จะเกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการทดสอบเมื่อเทียบกับวิธีมาตรฐาน (gold standard test) ซึ่งก็คือ การทำ oral challenge test การทดสอบแบบนี้เหมาะสมกับผื่นแพ้ยาบางประเภท และยาบางชนิด เท่านั้น บทความนี้เป็นการทบทวน หลักการ วิธีการทดสอบ ระยะเวลาที่เหมาะสม ตลอดจนปัจจัยที่มีผลต่อการทำการทดสอบ และการแปลผล DPT

คำสำคัญ : ผื่นแพ้ยา, การทดสอบแบบปิด, การทดสอบผื่นแพ้ยา

อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reactions) มีทั้งประเภทที่มีผื่นผิวหนังร่วมด้วยและไม่มีผื่นผิวหนังแต่มีอาการในระบบอื่นๆ การแพ้ยาชนิดที่มีผื่นผิวหนังร่วมด้วย (cutaneous adverse drug reaction, CADR) เป็นภาวะที่พบบ่อยที่สุด อุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 1-3 ของผู้ป่วยทั่วไป¹ ผื่นแพ้ยา มีหลายชนิด บางชนิดมีอาการรุนแรง (severe cutaneous adverse drug reactions, SCARs) ได้แก่ acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) และ Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN)

CADR เป็นปัญหาหนึ่งที่ตจพทย์ได้รับการปรึกษาเป็นประจำ และมักจะมีปัญหาในการสรุปสาเหตุที่ก่อให้เกิด CADR ว่าเป็นยาตัวใด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ผู้ป่วยมีการใช้ยาร่วมกันหลายชนิด ถึงแม้ในปัจจุบันจะมียาให้เส้นทางเลือกเพื่อใช้ทดแทนยาที่ต้องสงสัยมากขึ้น แต่ในบางครั้งก็ถูกกำหนดด้วยสาเหตุ

แวดล้อมต่างๆ เช่น ราคายา สิทธิในการเบิก หรือการมีปฏิกิริยาต่อยาชนิดอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย การเลือกวิธีทดสอบแพ้ยาวิธีใดขึ้นกับ พยาธิกำเนิดทางภูมิคุ้มกัน (immunopathogenesis) ของ CADR เช่น การทำทดสอบทางภูมิคุ้มกันแบบสะกิดผิว (skin prick test) และการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (intradermal test) การทดสอบดังกล่าวเป็นการทดสอบสำหรับ type I หรือ immunoglobulin E-mediated reaction เช่น ผื่นลมพิษ (urticaria) แองจิโออีดีมา (angioedema) หรือ ภาวะแพ้รุนแรง (anaphylaxis) ส่วนการทดสอบผื่นแพ้ยาโดยการปิดบนผิวหนัง (Drug Patch Test, DPT) เป็นวิธีการทดสอบที่ปลอดภัย ใช้ในการประเมินการแพ้ยาชนิดที่ 4 หรือ delayed type hypersensitivity (ตารางที่ 1)

บทความนี้จะกล่าวถึงครอบคลุม DPT ในแง่มุมต่างๆ เช่น CADR แบบใดที่สมควรทำ DPT ยกกลุ่มใดที่ควรทำการทดสอบ DPT แนวทาง/วิธีทำการทดสอบ ปัจจัยที่มีผลต่อการสรุปผล ระยะเวลาที่เหมาะสมต่อการทำทดสอบ

ตาราง 1 การทดสอบเพื่อช่วยในการวินิจฉัย CADR แบบต่างๆ²

การทดสอบ	กลไกการเกิดผื่น	CADR
Skin prick test	- immunoglobulin E (IgE)-mediated reactions	urticaria, angioedema, or anaphylaxis
Intradermal test	-IgE-mediated reactions	
Delayed-reading of intradermal test (read at 24 to 48 hours)	- delayed hypersensitivity reactions	maculopapular or morbilliform rashes and delayed-appearing urticaria/angioedema ³
DPT	-delayed hypersensitivity reactions	DRESS, AGEP, SJS/TEN, FDE

DPT; drug patch test

DRESS; drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

AGEP; acute generalized exanthematous pustulosis

SJS/TEN; Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis

FDE; fixed drug eruption

การทดสอบผื่นแพ้ยาโดยการปิดบนผิวหนัง

การทดสอบผื่นแพ้ยาโดยการปิดบนผิวหนัง (drug patch test, DPT) เป็นวิธีการทดสอบที่ปลอดภัย ใช้ในการประเมินการแพ้ยาชนิดที่ 4 หรือ delayed type hypersensitivity เหมาะสำหรับการช่วยการวินิจฉัยผื่นผิวหนังอื่นไม่พึงประสงค์จากการแพ้ยาบางชนิดเช่น fixed drug eruption (FDE) และผื่นแพ้ยาในกลุ่ม SCARs ได้แก่ AGEP, DRESS, SJS /TEN การทดสอบนี้มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 56⁴

แนวทางการทดสอบผื่นแพ้ยาโดยการปิดบนผิวหนัง

ข้อแนะนำสำหรับแนวทางการทำทดสอบ DPT กำหนดโดย the European Society of Contact Dermatitis (ESCD)⁵ และ the European Network on Drug Allergy (ENDA)⁶ สำหรับทดสอบผื่นแพ้ยา โดยทั่วไปแนวทางการทำทดสอบ DPT จะคล้ายคลึงกัน มีข้อแตกต่างกันบางประการ ได้แก่ ระยะเวลาที่สมควรทำทดสอบ DPT เวลาที่เหมาะสมในการอ่านผล และ การแปลผล ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แนวทางการทำทดสอบผื่นแพ้ยาโดยการปิดบนผิวหนัง^{2,7}

แนวทางการทำทดสอบ DPT	ENDA	ESCD
ระยะเวลาที่สมควรทำทดสอบ	3 สัปดาห์-3 เดือน	1.5-6 เดือน หลังหายจากผื่นแพ้ยา
ตำแหน่งปิดแผ่นทดสอบ	หลัง	หลัง
ยาที่ใช้ทำทดสอบ	ละลายยาใน 0.9% NSS หรือในสารขี้ผึ้ง (petrolatum)	-ถ้าเป็นผงยาบริสุทธิ์ ละลายในสารขี้ผึ้ง ให้ความเข้มข้น=10% หรือ $\pm 10\%$ ในน้ำ/แอลกอฮอล์ -ถ้าเป็นผงยาบด/แคปซูล ความเข้มข้น=30% ละลายในสารขี้ผึ้ง /น้ำ/แอลกอฮอล์ -ยาน้ำ ใช้ as is หรือ ความเข้มข้น30% ในน้ำ
เวลานัดอ่านผล	วันที่ 2 3 (4)	20 นาที วันที่ 2 (3) 4 หรือ วันที่ 7
การแปลผล	EECDRG criteria [*]	ICDRG criteria [†]

ESCD; the European Society of Contact Dermatitis

ENDA; the European Network on Drug Allergy

^{*}EECDRG; European Environmental and Contact Dermatitis Research Group แปลผล 0 = no reaction; ? = faint erythema; + = erythema, infiltration, possibly discrete papules; ++ = erythema, infiltration, papules, and vesicles; +++ = intense erythema, infiltration, coalescing vesicles.

[†]ICDRG; International Contact Dermatitis Research Group แปลผล 0 = no reaction; ? = doubtful reaction; + = weak (nonvesicular) reaction; ++ = strong (edematous or vesicular) reaction; +++ = extreme reaction.

ข้อควรระวัง/ข้อห้ามสำหรับการทดสอบผื่นแพ้ยาโดยการปิดบนผิวหนัง

ภาวะแทรกซ้อน DPT พบได้น้อยมาก เช่นปฏิกิริยารุนแรงหลังทำ DPT ซึ่งอาจต้องระวังในการทดสอบยาบางชนิดเช่น ยาปฏิชีวนะ อาจพบ ผลบวกในระยะเวลา 20 นาทีได้⁸ ส่วนยา acyclovir, carbamazepine, pristinamycin, pseudoephedrine อาจพบการกลับเป็นซ้ำของผื่นแพ้ยาได้⁴ ในกรณีที่ผู้ป่วยแพ้ยาแบบรุนแรง SCARs มีอัตราการเสียชีวิตสูง จึงไม่ควรพิจารณาทำทดสอบ DPT หากไม่จำเป็นจริงๆ เพราะหากเกิดการแพ้ยาซ้ำอีกครั้งอาจถึงแก่ชีวิตได้ นอกจากนี้ควรเลื่อนระยะเวลาทำการทดสอบในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำเช่น ภาวะผิวไหม้จากแสงแดด (sunburn) ได้รับยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน มากกว่าหรือเท่ากับ 20 มก./วัน หรือได้รับยากดภูมิอื่นๆ (immunosuppressive drugs) ส่วนยาทดสอบยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ไม่ควรทาบริเวณที่จะทำทดสอบ ถ้าหลีกเลี่ยงได้ไม่ควรทำการทดสอบในผู้ตั้งครรภ์ ผู้ติดเชื้อ หรือมีไข้⁶

การเตรียมยา/สารเพื่อทำการทดสอบ (vehicle/ formulation)

ยาที่ใช้ในการทดสอบ DPT นิยมละลายยาในสารเจือจางหรือ แอลกอฮอล์ โดยผงยาบริสุทธิ์ (pure drug) จะผสมในความเข้มข้นร้อยละ 10 ในกรณีที่ไม่สามารถหาผงยาบริสุทธิ์ได้ ให้ใช้ตัวยาในรูปแบบเม็ด/แคปซูล นำผงยามาละลายในสารเจือจาง หรือ น้ำ ถ้าเป็นยาน้ำในรูปแบบยาฉีด ให้ใช้โดยตรงจากขวดได้เลข หรืออาจละลายน้ำในความ

เข้มข้นร้อยละ 30 หากไม่ทราบว่าจะควรเริ่มทดสอบที่ความเข้มข้นเท่าไร ให้เริ่มจากความเข้มข้นต่ำๆก่อนเช่น เริ่มที่ร้อยละ 0.1-1 หากผลการทดสอบเป็นลบ ค่อยๆเพิ่มความเข้มข้นอีกร้อยละ10 จนได้ความเข้มข้นสุดท้ายเป็นร้อยละ 30 แนะนำให้ปิดสารทดสอบทั้งชนิดที่ละลายในสารเจือจาง และ น้ำพร้อมกัน เพื่อลดผลลบของสาร ส่วนยากลุ่มสเตียรอยด์ควรละลายในแอลกอฮอล์ เนื่องจากจะเพิ่มการดูดซึมเข้าสู่ผิวหนัง จึงเป็นการลดผลลบลงสำหรับยาบางชนิดที่มีสารเคลือบเม็ดยาอยู่ ให้กะเทาะสารเคลือบเหล่านั้นออกก่อนแล้วค่อยบดยาตามปกติ วิธีทำทดสอบให้นำยาที่ต้องการทดสอบใส่ใน aluminium Finn Chambers® (SmartPractice, Phoenix, Arizona, USA) ซึ่งเป็นถาดอลูมิเนียมเล็กๆขนาด 8 มม. หากยาที่ใช้ทดสอบอยู่ในรูปแบบของเหลวควรใช้กระดากกรองลงในถาดทดสอบก่อนเพื่อป้องกันสารไหลออกนอกบริเวณทดสอบ และไม่ควรทิ้งไว้นานก่อนนำไปปิด เพราะสามารถระเหยได้ง่าย ควรเตรียมสารให้ผู้ป่วยที่ละลาย และ ไม่เก็บไว้นานเกิน 1 วัน⁷ การเตรียมยาเพื่อการทดสอบด้วยตนเองดังกล่าวมาแล้วมีความยุ่งยาก แต่เหมาะสมกับคลินิกซึ่งไม่ได้ทำการทดสอบผู้ป่วยแพ้ยาบ่อย ปัจจุบันมีสารทดสอบสำเร็จรูปเพื่อทำการทดสอบจำหน่าย โดยบริษัท Chemotechnique Diagnostics AB, Vellinge, Sweden⁹ และ บริษัท SmartPractice, Phoenix, Arizona, USA¹⁰ (allergEAZE®) หากแต่มีราคาแพงและมีกำหนดวันหมดอายุ

ตารางที่ 3 ชุดทดสอบ DPT ที่มีขายในท้องตลาด Cutaneous Adverse Drug Reaction Series^{9, 10}

ชื่อสาร/ ยา	ร้อยละความเข้มข้นสำหรับทดสอบ
Acetaminophen	10.0 pet
Acetylsalicylic acid	10.0 pet

ชื่อสาร/ ยา	ร้อยละความเข้มข้นสำหรับทดสอบ
Acyclovir	10.0 pet
Amoxicillin trihydrate	10.0 pet
Ampicillin	5.0 pet
Bacitracin	20.0 pet
Captopril	5.0 pet
Carbamazepine	1.0 pet
Cefalexin	10.0 pet
Cefotaxime sodium salt	10.0 pet
Cefradine	10.0 pet
Chloramphenicol	5.0 pet
Chlorotetracycline-HCl	1.0 pet
Chlorquinaldol	5.0 pet
Ciprofloxacin hydrochloride	10.0 pet
Clarithromycin	10.0 pet
Clindamycin phosphate	10.0 pet
Clioquinol	5.0 pet
Clotrimazole	1.0 pet
Cotrimoxazole	10.0 pet
Diclofenac sodium salt	1.0 pet
Dicloxacillin sodium salt hydrate	10.0 pet
Diltiazem hydrochloride	10.0 pet
Doxycycline monohydrate	10.0 pet
Erythromycin base	1.0 pet, 2.0 pet, 10.0 pet
Framycetin sulfate	10.0 pet
Fusidic acid sodium salt	2.0 pet
Gentamicin sulfate	20.0 pet
Hydantoin	10.0 pet
Hydrochlorothiazide	10.0 pet
Hydroxyzine hydrochloride	1.0 pet

ข้อสาร/ ยา	ร้อยละความเข้มข้นสำหรับทดสอบ
Ibuprofen	10.0 pet
Kanamycin sulfate	10.0 pet
Ketoprofen	1.0 pet
Mafenide	10.0 pet
Metronidazole	1.0 pet
Minocycline hydrochloride	10.0 pet
Neomycin sulfate	20.0 pet
Nitrofurazone	1.0 pet
Norfloxacine	10.0 pet
Nystatin	2.0 pet
Oxyquinoline mix/chlorquinaldol 3%/clioquinol 3%	6.0 pet
Oxytetracycline	3.0 pet
Penicillin G potassium salt	10.0 pet
Piroxicam	1.0 pet
Pristinamycin	10.0 pet
Streptomycin sulfate	5.0 pet
Sulfanilamide	5.0 pet
Tetracycline-HCl	2.0 pet

pet; petrolatum (สารขี้ผึ้ง)

ตำแหน่งที่ทำทดสอบ

โดยทั่วไปการทำทดสอบจะปิดแผ่นทดสอบบริเวณหลังส่วนบน ระหว่างสะบัก (scapula) 2 ข้าง บริเวณที่ทำทดสอบควรเป็นผิวหนังปกติ ไม่มีรอยโรค และควรเลี่ยงปิดบริเวณแนวกระดูกสันหลัง ในกรณีที่ไม่สามารถทำการทดสอบที่หลังได้ หรือจำนวนยาที่ต้องการทดสอบมีจำนวนมาก ตำแหน่งอื่นที่สามารถใช้ทำทดสอบเพิ่มเติมได้คือ บริเวณด้านนอกของต้นแขน 2 ข้าง สำหรับผู้ป่วย

FDE นั้นให้ติดแผ่นทดสอบเพิ่มบริเวณรอยโรคเดิม ร่วมกับการปิดบนแผ่นหลังตามปกติ¹¹

ปัจจัยที่มีผลต่อการทดสอบผื่นแพ้ยาโดยการปิดบนผิวหนัง

มีปัจจัยหลายประการที่ส่งผลต่อการแปลผลและความน่าเชื่อถือของ DPT ที่ควรทราบเพื่อประกอบการตัดสินใจทำทดสอบและแปลผลของแพทย์ผู้ดูแล เช่น ชนิดของผื่นแพ้ยา กลุ่มยาที่นำมาทดสอบ เป็นต้น

ชนิดของผื่นแพ้ยา

DRESS: ผู้ป่วยที่มีการแพ้ยาลักษณะนี้ นอกจากมีผื่นผิวหนังแล้วผู้ป่วยจะมีอาการไข้ ต่อมน้ำเหลืองโต การทำงานของตับ-ไตผิดปกติ หรือร่วมกับการทำงานที่ผิดปกติของอวัยวะอื่นๆ เช่น ปอด หัวใจ เม็ดเลือดขาวชนิด eosinophils และ atypical lymphocytes สูง ผื่นแพ้ยาลักษณะนี้มักเกิดจากแพ้ยากันชัก มีรายงานผู้ป่วย DRESS ร้อยละ 76 พบร่วมกับภาวะกระตุ้นการติดเชื้อแฝง (reactivation) ของไวรัสตระกูลเฮอริส์ได้แก่ Epstein-Barr virus⁴ ในผู้ป่วยแบบ DRESS syndrome พบผลบวกต่อ DPT ร้อยละ 32-64^{4, 12} ค่าทำนายผลบวกหรือค่าพยากรณ์ผลบวก (positive predictive value, PPV) ของ DPT อยู่ในช่วงร้อยละ 25-90² ผื่นแปรตามชนิดของยาที่แพ้ ให้ผลสูงที่สุดกับยา carbamazepine และ phenytoin ในการแพ้ยาแบบนี้มีโอกาสแพ้ยาหลายชนิดที่ต่างกลุ่มกัน (multiple drug reactivity) ในผู้ป่วยรายเดียวได้ถึงร้อยละ 18⁴

AGEP: ผื่นแพ้ยาลักษณะนี้ จะมีรอยโรคเป็นตุ่มหนองเล็กๆบนพื้นผิวหนังที่แดง ร่วมกับมีไข้ ผื่นมักเริ่มจากบริเวณใบหน้าแล้วค่อยลามไปบริเวณอื่นๆ ยาที่มักพบเป็นสาเหตุได้แก่ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม beta-lactam และ macrolide การทดสอบแพ้ยาด้วย DPT ให้ผลบวกร้อยละ 50-60^{2, 4, 13}

SJS/ TEN: เป็นผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง ผื่นหนังชั้นหนังกำพร้าตายลอกเป็นบริเวณกว้าง ความรุนแรงขึ้นกับพื้นที่ของผื่น ยาที่มักเป็นสาเหตุได้แก่ allopurinol, phenytoin หรือ trimethoprim-sulfamethoxazole ข้อมูลการศึกษาการทดสอบ DPT พบว่ามีจำกัด จากที่มีรายงานพบว่า DPT ให้ผลบวกอยู่ประมาณร้อยละ 9-24^{2, 4} ซึ่งน้อยกว่าที่พบใน DRESS

FDE: รอยโรคที่พบเป็นผื่นกลมหรือรี สีม่วงแดง เกิดซ้ำตำแหน่งเดิม ยาที่พบบ่อยและเป็นต้นเหตุเช่น NSAIDs, sulfonamides, barbiturates, salicylates, tetracyclines and phenolphthalein² การทำทดสอบ DPT ต้องปิดยาทดสอบที่ตำแหน่งรอยโรค FDE ด้วย นอกเหนือจากปิดยาทดสอบที่แผ่นหลังเพราะจะให้ผลบวกได้มากกว่า โดยรวม DPT จะให้ผลบวกอยู่ที่ประมาณร้อยละ 40¹⁴

Symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) จัดเป็น systemic contact dermatitis ซึ่งเกิดจากยาฉีดหรือยารับประทาน มีอาการแสดงคือ พบผื่นแพ้ยา สีแดงบริเวณง่ามขา ร่องก้น ข้อพับ ในผู้ป่วยแพ้ยาลักษณะนี้ หากทำทดสอบ DPT พบว่าให้ผลบวกประมาณร้อยละ 50¹⁵ ขึ้นกับชนิดของยา บางครั้งการทดสอบกับยาบางชนิดอาจให้ผลลบได้ เช่น valacyclovir, risperidone¹⁶

ชนิดยานำมาทดสอบ

ยาปฏิชีวนะ แบ่งเป็นหลายกลุ่มตามโครงสร้างทางเคมี ยากลุ่มที่มักให้ผลบวกต่อ DPT ได้แก่ aminopenicillins, cephalosporins, pristinamycin, และ clindamycin เมื่อเปรียบเทียบกับ macrolides, tetracyclines, และ quinolones ซึ่งให้ผลบวกต่อการทดสอบน้อยกว่า ค่าพยากรณ์ผลลบ (negative predictive value, NPV) อยู่ในช่วงร้อยละ 59 - 95^{17, 18} ความไวการทดสอบร้อยละ 62¹⁸ ยากลุ่ม beta-lactam ให้ผลบวกต่อการทดสอบ DPT ได้บ่อยกว่ายากลุ่มอื่น พบได้ประมาณร้อยละ 42⁴

Aromatic anticonvulsants มักให้ผลการทดสอบ DPT ที่เชื่อถือได้ carbamazepine เป็นยากันชักที่มีรายงานข้อมูลด้านแพ้ยามากที่สุด อาจเป็นเพราะตัวยาสามารถ

ละลายในไขมัน ทำให้ซึมผ่านผิวหนังได้ดี ESCD แนะนำความเข้มข้นที่เหมาะสมสำหรับทดสอบคือร้อยละ 1 – 10 ละลายในสารสีฟ้า หากในรายที่ประวัติสงสัยว่าแพ้ยาจริง แต่ DPT ให้ผลลบ ก็อาจทดสอบโดยเพิ่มความเข้มข้นที่ใช้ทดสอบเป็นร้อยละ 15-20¹²

ยาแก้อักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) เป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยาหลายแบบ เช่นผื่น maculopapular, AGEP, DRESS, photosensitive dermatitis เป็นต้น ในระยะหลังแพทย์จ่ายยา cyclooxygenase 2 inhibitors มากขึ้น ทำให้พบรายงานก่อให้เกิดผื่นแพ้ยาแบบต่างๆ หากแต่ว่ารายงานข้อมูลของการทดสอบ DPT ของยาในกลุ่มนี้พบไม่มากและมักเป็นรายงานผู้ป่วย ยา celecoxib หากนำมาทดสอบ DPT ควรใช้ความเข้มข้นประมาณร้อยละ 5-10 เท่านั้นเพื่อลดการเกิดผลบวกложว²

ความสัมพันธ์ของผลการทดสอบกับอาการแสดง

จากที่ได้กล่าวมาเบื้องต้น การทำ DPT มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยและยืนยันชนิดของยาที่เป็นสาเหตุได้เป็นอย่างดี โดยพิจารณาผลการทดสอบร่วมกับระยะเวลาการได้รับยานั้นๆ ว่ามีความน่าจะเป็นหรือไม่ ก่อนสรุปว่าผู้ป่วยแพ้ยานั้นจริงๆ อย่างไรก็ตาม DPT สามารถให้ผลบวกложว (false positive) ได้ เกิดจากการระคายเคือง (irritation) เนื่องมาจากส่วนประกอบอื่นของเม็ดยาที่นำมาผสมเพื่อทดสอบ เช่นยา Aldactone® จะมีส่วนผสมของ sodium lauryl sulfate (SLS) ซึ่งหากนำมาบดแล้วปิดทดสอบจะเกิดผื่นระคายจากสาร SLS ต้องใช้ความเข้มข้นต่ำประมาณ ร้อยละ1 เพื่อปิดทดสอบ หรือเกิดจากความเป็นกรดของยานั้นๆเองเช่นยา colchicine, captopril, chloroquine หรือ omeprazole¹⁹ นอกจากนี้ DPTสามารถให้ผลบวกложวได้เช่นกัน ดังนั้นเวลาแปลผล

จึงควรพิจารณาจากประวัติ ระยะเวลาการรักษา หรือหากไม่แน่ใจ การทำ oral challenge test ก็เป็นการทดสอบมาตรฐานที่ดีที่สุดในการสรุปผลการแพ้ยา

สรุป

DPT เป็นวิธีการทดสอบ ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูง สามารถใช้ช่วยในการวินิจฉัยผื่นแพ้ยาได้ดี โดยเฉพาะผื่นแพ้ยาที่เกิดจาก type IV hypersensitivity เนื่องจากการทดสอบโดยวิธี oral challenge test ซึ่งเป็น gold standard อาจไม่สามารถทำได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยทุกราย เพราะมีความเสี่ยงในการเกิดแพ้ยารุนแรง ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต อย่างไรก็ตามเพื่อให้ได้ประโยชน์อย่างสูงสุดในการทดสอบ จึงมีความจำเป็นในการเลือกตัวทำละลายยา ความเข้มข้นยา ที่เหมาะสม ร่วมกับมีความเข้าใจถึงชนิดของการแพ้ และปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันของการเกิดโรค เพื่อช่วยในการแปลผลอย่างเหมาะสม

References

1. Nayak S, Acharjya B. Adverse cutaneous drug reaction. Indian J Dermatol. 2008;53(1):2-8.
2. Aquino MR, Sher J, Fonacier L. Patch testing for drugs. Dermatitis. 2013;24(5):205-14.
3. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Alonzi C, Viola M, et al. Diagnosing nonimmediate reactions to cephalosporins. The Journal of allergy and clinical immunology. 2012;129(4):1166-9.
4. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. Br J Dermatol. 2013;168(3):555-62.
5. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. Contact Dermatitis. 2001;45(6):321-8.
6. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy. 2002;57(1):45-51.
7. Romano A, Viola M, Gaeta F, Rumi G, Maggioletti M. Patch testing in non-immediate drug eruptions. Allergy Asthma Clin Immunol. 2008;4(2):66-74.
8. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. Toxicology. 2005;209(2):209-16.
9. Patch test products. Vellinge Sweden: Chemotechnique Diagnostics AB; 2014.

10. AllergEAZE 2013-2014 categories Calgary, Canada SmartPractice Dermatology 2014 [updated Wednesday 27 August, 2014; cited 2014 27 August]. Available from: <http://www.allergeaze.com/categories.aspx>.
11. Alanko K. Topical provocation of fixed drug eruption. A study of 30 patients. *Contact Dermatitis*. 1994;31(1):25-7.
12. Santiago F, Goncalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis*. 2010;62(1):47-53.
13. Lin YT, Chang YC, Hui RC, Yang CH, Ho HC, Hung SI, et al. A patch testing and cross-sensitivity study of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(3):356-64.
14. Andrade P, Brinca A, Goncalo M. Patch testing in fixed drug eruptions--a 20-year review. *Contact Dermatitis*. 2011;65(4):195-201.
15. Hausermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis*. 2004;51(5-6):297-310.
16. Winnicki M, Shear NH. A systematic approach to systemic contact dermatitis and symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE): a closer look at these conditions and an approach to intertriginous eruptions. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(3):171-80.
17. Patriarca G, D'Ambrosio C, Schiavino D, Larocca LM, Nucera E, Milani A. Clinical usefulness of patch and challenge tests in the diagnosis of cell-mediated allergy to betalactams. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83(3):257-66.
18. Romano A, Di Fonso M, Papa G, Pietrantonio F, Federico F, Fabrizi G, et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy*. 1995;50(2):113-8.
19. Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S, Commun N, Schmutz JL. Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45(5):265-8.

Development of lentigines and melanocytic nevi within segmental nevus depigmentosus: A case report.

Phetcharat Nitisarat MD,

Chakkrapong Chunhasewee MD.

ABSTRACT:

NITISARAT P, CHUNHASEWEE C. DEVELOPMENT OF LENTIGINES AND MELANOCYTIC NEVI WITHIN SEGMENTAL NEVUS DEPIGMENTOSUS. THAI J DERMATOL 2014; 30: 136-140.

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

Nevus depigmentosus (ND) is an uncommon congenital nonprogressive, hypopigmented macule or patch that remains stable in size and distribution throughout life, resulted from a defect of melanosomes transfer from melanocytes to keratinocytes. Multiple lentigines or pigmented nevi occurring within nevus depigmentosus are considered a rare phenomenon. Somatic revertant mosaicism may be the plausible explanation. We report a 12-year-old girl who presented with a hypopigmented patch on the right neck and shoulder since birth. There has been a progressively increasing in number of macules and patches that varied from light to dark brown within the area of leukoderma for six years. Histopathology from a dark brown spot showed elongated rete ridges with slightly enlarged nevus cells and mild lamellar fibrosis, which were consistent with dysplastic nevus.

Key word: Nevus depigmentosus, lentigines, melanocytic nevi

บทคัดย่อ:

เพชรรัตน์ นิตสารัตน์, จักรพงษ์ ขุนหะเสวี รายงานผู้ป่วยที่มีการเกิดกระและไฝบนปานขาว (NEVUS DEPIGMENTOSUS) วารสารโรคผิวหนัง 2557; 30: 136-140.

ปานขาว (nevus depigmentosus) เป็นปานสีขาวพบได้ตั้งแต่แรกเกิด พบบ่อยบริเวณลำตัว ขนาดของปานขาวนั้นมักจะคงที่ไม่ขยายขนาด สาเหตุเกิดจากความผิดปกติของการส่งต่อเม็ดสีจากเซลล์สร้างเม็ดสีไปยังเซลล์ผิวหนัง การเกิดกระหรือไฝบนปานสีขาวนั้นพบได้น้อยเชื่อว่าเกิดจาก somatic revertant mosaicism รายงานฉบับนี้เป็นการนำเสนอผู้ป่วยหญิงอายุ 12 ปี ซึ่งมีปานสีขาวตั้งแต่เกิดบริเวณคอและไหล่ขวา เริ่มมีผื่นราบสีน้ำตาลอ่อนและเข้มขึ้นบนบริเวณปานสีขาวมากขึ้นเรื่อยๆ เป็นเวลา 6 ปีก่อนมาพบแพทย์ลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อจุกน้ำตาลเข้มพบ dysplastic nevus ได้รับการวินิจฉัยว่ามีทั้งกระและไฝเกิดขึ้นบนปานสีขาว

สถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

คำสำคัญ: ปานขาว, กระ, ไฝ

Case report

A 12-year-old Thai girl, otherwise healthy, presented with asymptomatic multiple light and dark brown macules and patches within a hypopigmented patch on the right neck extending to right shoulder for 6 years. The parents noted the hypopigmented lesion has been present since birth, gradually enlarged and remained stable by the age of 3. By the age of 6, multiple light brown macules and patches and two dark brown spots were noted within the leukoderma area with gradually increased in number. None of the brown macules lightened or darkened in response to sun exposure. Palm, soles, eyes and mucous membrane were spared. Psychomotor and musculoskeletal developments were normal. No family history of similar cutaneous findings or melanoma.

Physical examination revealed a well defined, serrated and irregularly bordered, hypopigmented patch,

measuring 16 x13 cm in size on the right neck and shoulder. Within the area of segmental leukoderma, several hyperpigmented macules that varied from light brown to dark brown measuring 1-5 mm in diameter and a light brown patch measuring 7x4 cm in size, with irregular border for most of the lesions were noted (Figure 1). They were not perifollicular. Under Wood's lamp examination, area of leukoderma revealed an off-white accentuation. No evidence of limb asymmetry, musculoskeletal or neurological abnormalities were detected.

Histological examination of a dark brown macule biopsied from the right shoulder showed elongated rete ridges with slightly enlarged nevus cells and mild lamellar fibrosis, which were consistent with dysplastic nevus (Figure 2).



Figure 1 Several light and dark brown macules and patches on a serrated leukoderma background on the right neck and shoulder.

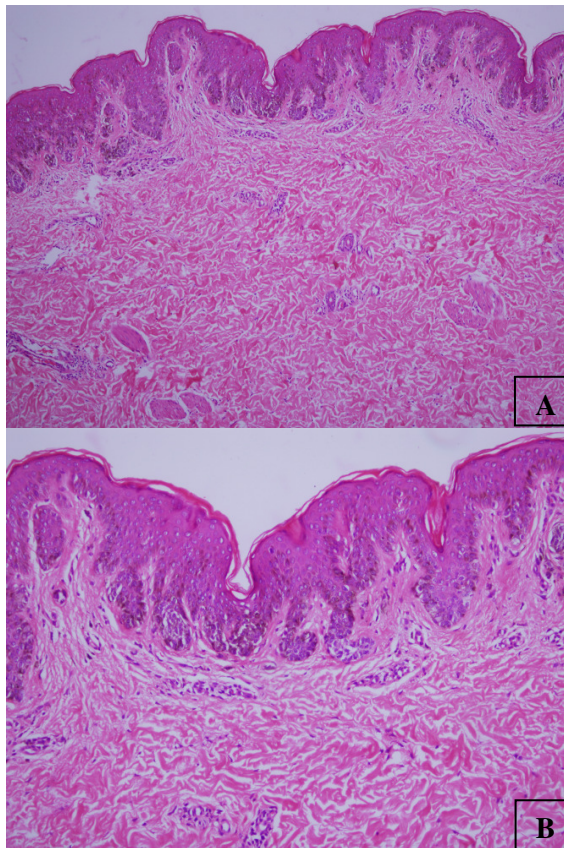


Figure 2 Dysplastic nevus (A: H&E10X, B: H&E20X)

Discussion

Nevus depigmentosus (ND) is an uncommon congenital nonfamilial cutaneous hypomelanosis, first reported by Lesser in 1884¹, which characterized by a nonprogressive hypopigmented macule or patch with circumscribed irregular and serrated border. The lesion remains stable both in size and distribution throughout life. Localized, segmental or systematized pattern can be observed. ND occurs sporadically with no known patterns of inheritance or familial tendency². The pathogenesis of ND remains uncertain. The defect of melanosome transfer from melanocytes to keratinocytes^{1,2} and degeneration of melanosomes in keratinocytes may explain the pathogenesis³.

The clinical diagnosis based on Coupe's criteria⁴ proposed in 1976 includes (1) leukoderma is present at birth or early in life; (2) leukoderma remains stable throughout life; (3) no change in texture or sensation in the lesions; and (4) no hyperpigmented border around the affected area. Under Wood's lamp examination, the lesion shows an off-white accentuation. In contrast with ND, chalky-white accentuation is observed in vitiligo^{1,3}. Histological finding on lesional skin shows a marked reduction in the density of the melanosomes, but variable results in the number of melanocytes³. PUVA, excimer laser, and surgical grafting methods have been tried to repigment the lesions of ND. Repigmentation with blister roof grafting and cultured epidermal grafting has also been reported.

Recently, there have been eight reported cases of multiple lentigines within ND⁵ and three cases with melanocytic nevi within ND^{6,7}. Therefore, we presented a case of both lentigines and melanocytic nevi within segmental ND. This is a rare phenomenon. Bologna et al.⁸ considered to be the reversion of a mutation in one of the genes involved in pigmentation. Somatic revertant mosaicism has recently explained the phenomenon of congenital reticular ichthyosiform erythroderma, which is the coexistence of cells carrying inherited genetic mutations with cells that have undergone spontaneous changes that correct the mutant phenotype^{9,10}. Inactive cells may become functional to produce hypomelanotic contraction, which presents as a form of “repigmentation”^{6,9}. Bardazzi et al.¹¹ suggested that the melanocytes in ND can move from a functionally defective stage to an active stage that overproduces melanin granules in the lentigines after repeated exposure to ultraviolet B phototherapy. Therefore, functionally defective melanocytes can differentiate into melanocytic nevus cells in the ND. Hyperpigmented spot has also been observed within the hypopigmented patches of piebaldism which probably induced by sunlight, as a result of accelerated melanin production of the melanocytes that had been inactive¹².

Melanin serves as a photoprotection against UV radiation. The development of dysplastic nevus within the hypopigmented lesion in this patient may be caused by DNA damage from the functional alteration of melanocytes⁶. The prevalence of atypical nevus in the

general population ranging from 2% to 8% in different studies, but with a history of melanoma the frequency of dysplastic nevi is higher, ranging from 34% to 59%¹². Only about 20% to 30% of melanomas arise in a pre-existing nevus and atypical melanocytic nevi.

In conclusion, we present a case of both multiple lentigines and melanocytic nevi within segmental nevus depigmentosus in a Thai patient. The dysplastic nevus was developed within the lesion of ND, therefore every 3-12 month follow up is recommended in this patient^{13,14}. Any increasing in number or clinical atypia of nevi should seek for attention. Excision is recommended for lesion that is worrisome for melanoma. Avoidance of sun exposure is also encouraged as a preventive measure for developing pigmented nevi.

References

1. Lee HS, Chun YS, Hann SK. Nevus depigmentosus: clinical features nevus depigmentosus Histopathologic characteristics in 67 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:21–6.
2. Kim SK, Kang HY, Lee ES et al. Clinical and histopathologic characteristics of nevus depigmentosus. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 423–8.
3. Xu AE, Huang B, Li YW, Wang P, Shen H. Clinical, histopathological and ultrastructural characteristics of naevus depigmentosus. *ClinExp Dermatol* 2008; 33: 400–405.
4. Coupe RL. Unilateral systematized achromic nevus. *Dermatologica* 1976;136:19–35.
5. Zhang W, Chen H, Sun J. Development of lentigines within nevus depigmentosus. *JpnJ Dermatol* 2012; 11: 928–930.
6. Shim JH, Seo SJ, Song KY, Hong CK. Development of multiple pigmented nevi within segmental nevus depigmentosus. *J Korean Med Sci*.2002; 17:133–136.
7. Oiso N, Kawada A. Melanocytic nevi in nevus depigmentosus in a region of the body exposed to sunlight. *J EADV* 2011; 25: 489–497.
8. Bologna JL, Lazova R, Watsky K. The development of lentigines within segmental achromic nevi. *J Am Acad Dermatol*.1998; 39: 330–333.
9. Khumalo NP, Huson S, Burge S. Development of lentigines within naevoid hypopigmentation. *Br J Dermatol*.2001; 144: 188–189.

10. Davis BR, Candotti F. Genetics. Mosaicism-Switch or Spectrum? *Science* 2010; 330: 46–47.
11. Bardazzi F, Balestri R, Antonucci A et al. Lentigines within nevus depigmentosus: a rare collateral effect of UVB therapy? *PediatrDermatol* 2008; 25: 272–4.
12. Fukai K, Hamada T, Ishii M, Kitajima J-I, Terao Y. Acquired pigmented macules in human piebald lesions. Ultrastructure of melanocyte in hypomelanotic skin. *ActaDermatol Venereol* 1989; 69: 524-7.
13. Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: Historical, histologic, and clinical aspects. *J Am AcadDermatol* 2012; 67(1): 1.e1–18.
14. Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: Molecular aspects and clinical management. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(1): 19.e1–32.
15. Oiso N, Amatsu A, Kawada A. Hyperpigmented spots within and partly around a hypopigmented macule. *Int J Dermatol* 2011; 50: 795–797.
16. In SI, Kang HY. Partial unilateral lentiginosis colocalized with naevus depigmentosus. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 337–339.
17. Chen HH, Liao YH. Coexistence of congenital linear punctate keratoderma and nevus depigmentosus with lentigines: a case of twin spotting? *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 408–410.
18. Jagia R, Mendiratt V, Koranne RV, Sardana K, Bhushan P, Solanki RS. Colocalized nevus depigmentosus and lentigines with underlying breast hypoplasia: a case of reverse mutation? *Dermatol Online J* 2004; 10: 12.

Trichothiodystrophy with gonadal hypoplasia and delayed development:

A case report

Alisa Tangtrakul MD,

Kobkul Aunhachoke MD.

ABSTRACT:

TANGTRAKUL A, AUNHACHOKE K. TRICHTHODYSTROPHY WITH GONADAL HYPOPLASIA AND DELAYED DEVELOPMENT: A CASE REPORT. THAI J DERMATOL 2014; 30: 141-145.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, PHRAMONGKUTKLAO HOSPITAL, BANGKOK, THAILAND.

Trichothiodystrophy (TTD) encompasses the group of autosomal recessive disorders characterized by sulfur-deficient brittle hair and other neuroectodermal disorders which are highly variable in expression and severity. The hallmark of hair finding is alternating light and dark bands (tiger tail hair) under polarizing microscopy. We report a case of a 5-year-old Thai boy with TTD. He presented with short, brittle and coarse scalp hair since birth. The physical examination revealed micropenis and global delayed development.

Key words: Delayed development, gonadal hypoplasia, sulfur-deficient brittle hair, tiger-tail hair, trichothiodystrophy

บทคัดย่อ:

อลิสตา ทั้งตระกูล, กอบกุล อุณห์โชค รายงานผู้ป่วย **TRICOTHODYSTROPHY** ที่มีระบบอวัยวะสืบพันธุ์เจริญผิดปกติและพัฒนาการช้า วารสารโรคผิวหนัง 2557; 30: 141-145.

แผนกผิวหนัง กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Trichothiodystrophy เป็นกลุ่มโรคทางพันธุกรรมที่มีลักษณะสำคัญได้แก่ ผมเปราะแตกง่ายจากการขาดซัลเฟอร์ ร่วมกับมีความผิดปกติของ neuroectoderm ทั้งนี้การแสดงออกและความรุนแรงของโรคจะแปรผันได้มากในผู้ป่วยแต่ละราย ลักษณะเด่นของเส้นผมที่พบได้จากการตรวจโดยกล้องจุลทรรศน์ชนิดโพลาไรซ์ ได้แก่ แถบสว่างสลับแถบมีลักษณะคล้ายหางเสือ ในรายงานนี้ได้นำเสนอ เด็กชายไทยอายุ 5 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค trichothiodystrophy ผู้ป่วยมีผมสั้นสั้นหยิก เปราะ ทิ้งศีรษะ ตั้งแต่กำเนิด ร่วมกับการตรวจพบองศาตื้นขนาดเล็ก และพัฒนาการช้า

คำสำคัญ: Trichothiodystrophy, Tiger tail hair, ผมเปราะแตกง่ายจากการขาดซัลเฟอร์, อวัยวะสืบพันธุ์เจริญผิดปกติ, พัฒนาการช้า

Introduction

Trichothiodystrophy (TTD) is a heterogeneous group of autosomal recessive disorders with highly variable in expression, severity and phenotypes that range from isolated hair defect, severe neuroectodermal disorder to xeroderma pigmentosum (XP)-like change.^{1,2} The hallmark of hair finding is alternating light and dark bands (tiger tail hair) under polarizing microscopy. The majority of patients have XPD gene mutations and a few have mutations in XPB or TTDN1. These genes play roles in nucleotide-excision repair (NER) and transcription.^{1,2} In contrast to XP, TTD patients with these mutations have not been reported to have increased risk of skin cancers.¹⁻³

Case report

A 5-year-old boy presented with short, brittle and coarse scalp hair since he was born. His hair had grown

to be only a short length and then fell off (Figure 1 a-b).

The hair shedding was increased after the episodes of upper respiratory tract infection. His mother denied history of hair pulling or any other skin lesion. The physical examination revealed diffusely sparse and short scalp hair, varied in length up to 2 centimeters with positive hair pull test. Other systems were normal. The polarizing microscopy of the hair demonstrated alternating light and dark bands (Figure 2). Scalp biopsy showed presence of hair follicles with sparse lymphocytic infiltration. In addition, he had global delayed development and small penis which were in an investigation process. Although the hair amino acid analysis was not performed, the polarizing microscopic finding of hair and neuroectodermal abnormalities in this patient were consistent with the diagnosis of TTD. His hair problem was treated with topical 3% minoxidil

solution and family counseling. He had longer hair shaft but his mother observed increased hair shedding following the episodes of any illness.



Figure 1 (a) and (b) Clinical presentation with diffusely short, brittle and coarse scalp hair of the patient



Figure 2 Polarizing microscopy showed of alternating light and dark band (tiger tail hair)

Discussion

TTD, a classic differential diagnosis of congenital alopecia, is characterized by dry, coarse and sparse hair which tends to break after minor trauma. Intermittent hair loss is also observed during infection.^{1,4} Hair abnormalities are found in all reported TTD cases. Nearly all have hair shaft defects and tiger-tail banding on polarizing microscopy which was found in 73% of patients.^{4,5} Other hair findings are sparse hair (48%) and alopecia (39%).⁴ The most common cutaneous finding was ichthyosis (65%) and nearly half of these patients had collodion membrane at birth. The second most frequent finding reported was photosensitivity (50%), mostly found in case of XPD gene mutation.⁴ Other skin findings include dry skin (21%), eczema (8%) and freckles (7%).⁴

โฆษณา 4 ตี

Clinical spectrum of associated signs and symptoms in TTD is extensive. Besides those mentioned above, nervous system, ocular system, cardiopulmonary system, hematologic system, musculoskeletal system, genitourinary system, and hypogonadism have also been described.^{1,4}

The diagnosis of TTD includes evaluation of hair features especially under polarizing microscopy that shows striking alternating bright and dark bands along entire hair shaft referred to as “tiger tail bands” which is highly characteristic.^{6,7} In addition, trichoschisis, trichorrhexis nodosa-like fracture and ribboning can also be found.^{6,8} Confirmation of the diagnosis by amino acids analysis of hair shaft shows low cysteine and low sulfur content.^{6,7} The mechanism by which the low hair sulfur content causes hair abnormalities is unclear. A prior study from 15 TTD patients revealed the increased hair sulfur content and the decreasing frequency of hair defects detected.⁶

Our patient presented with diffusely sparse hair and failure to attain normal hair growth since birth. His hair shaft showed tiger-tail banding pattern on polarizing

microscopy which is the characteristic feature of trichothiodystrophy. In addition, he also has micropenis. There are few reports of urologic malformation and gonadal dysfunction in TTD.⁵⁻⁷ This may be explained by a defect in neuroectoderm similar to the report of TTD associated with photosensitivity, gonadal failure and striking osteosclerosis.⁹

Reference

1. Itin PH, Sarasin A, Pittelkow MR. Trichothiodystrophy: update on the sulfur-deficient brittle hair syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 891-920.
2. Stefanini M, Botta E, Lanzafame M, Orioli D. Trichothiodystrophy: from basic mechanisms to clinical implications. *DNA Repair* 2010; 9: 2-10.
3. Lehmann AR. DNA repair-deficient diseases, xerodermapigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *Biochimie* 2003; 85: 1101-11.
4. Faghri S, Tamura D, Kraemer KH, Digiovanna JJ. Trichothiodystrophy: a systematic review of 112 published cases characterizes a wide spectrum of clinical manifestations. *J Med Genet* 2008; 45: 609-21.
5. Cheng AS, Bayliss SJ. The genetics of hair shaft disorders. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 1-22.
6. Liang C, Morris A, Schulcker S, et al. Structural and molecular hair abnormalities in trichothiodystrophy. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2210-6.
7. Liang C, Kraemer KH, Morris A, et al. Characterization of tiger tail banding and hair shaft abnormalities in trichothiodystrophy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 224-32.
8. Cheng S, Stone J, de Berker D. Trichothiodystrophy and fragile hair: the distinction between diagnostic signs and diagnostic labels in childhood disease. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1379-83.
9. McCuaig C, Marcoux D, Rasmussen JE, Werner MM, Gentner NE. Trichothiodystrophy associated with photosensitivity, gonadal failure and striking osteosclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 820-6.

Reed's syndrome: A case report and literature review

Warayuwadee Amornpinyo MD,

Charussri Leeyaphan MD,

Waranya Boonchai MD.

ABSTRACT:

AMORNPINYO W, LEEYAPHAN C, BOONCHAI W. REED'S SYNDROME: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW. THAI J DERMATOL 2014; 30: 146-151.

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

Cutaneous leiomyomas are benign smooth muscle tumors arising from the arrector pili muscle. Uncommonly, they were found coexistence together with uterine fibroids named multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, also known as Reed's syndrome. A small proportion of patients will increase prevalence of renal cell carcinomas a result of the fumarate hydratase genetic defect. Affected women, whose develop uterine leiomyomatosis which are larger, more numerous and earlier onset than those in general populations, maybe predisposed to developing renal cell carcinoma. This report demonstrated a case of Reed's syndrome in 36-year-old Thai female who presented with multiple cutaneous leiomyomas, early onset uterine leiomyomatosis and renal cysts.

Key words: Cutaneous leiomyoma, Piloleiomyoma, Reed's syndrome, Uterine fibroid

บทคัดย่อ:

วราวุฒิ อมรภิญโญ, จรัสศรี พียาพรรณ, วรัญญา บุญชัย รายงานผู้ป่วยโรค REED'S SYNDROME และการทบทวนวารสาร วารสารโรคผิวหนัง 2557; 30: 146-151.

ภาควิชาดจวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

โรค Reed's syndrome เป็นกลุ่มอาการที่มีการตรวจพบเนื้องอกผิวหนังพร้อมกับเนื้องอกมดลูก ซึ่งพบได้ไม่บ่อยนัก มีรายงานการเกิดมะเร็งที่ไต (renal cell cancer) เนื่องจากมีความเกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเด่นในการกลายพันธุ์ของยีนที่ทำให้เกิดความผิดปกติของเอนไซม์ฟูมาเรทไฮเดรเตส (fumarate hydratase enzyme) โดยเฉพาะหากตรวจพบมีเนื้องอกมดลูกที่มีขนาดใหญ่ จำนวนหลายก้อนในหญิงที่อายุน้อยควรมีการตรวจเพิ่มเติมเนื่องจากอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งที่ไตสูงกว่าประชากรทั่วไป รายงานนี้เป็นการนำเสนอผู้ป่วยหญิงอายุ 36 ปี มาพบแพทย์ด้วยเรื่องผื่นผิวหนังกระจายบริเวณหัวไหล่ ร่วมกับตรวจพบเนื้องอกที่มดลูกตั้งแต่อายุน้อยและถุงน้ำที่ไต ซึ่งจากการวินิจฉัยเข้าได้กับโรค Reed's syndrome

คำสำคัญ: โรค Reed's syndrome, เนื้องอกผิวหนัง, เนื้องอกมดลูก

Introduction

Reed's syndrome is an uncommon disease characterized by cutaneous and uterine leiomyomas, establishing an autosomal dominant pattern of inheritance and increase risk of renal cell carcinoma. The diagnosis is based on the morphology of skin lesions with histopathology and immunohistochemical study confirmed.¹ This report demonstrated a case of Reed's syndrome with typical skin lesions, early onset of uterine leiomyomatosis and renal cysts in a young woman.

Case report

A 36-year-old Thai female was presented at dermatologic clinic, Siriraj Hospital with a presenting symptom of multiple, asymptomatic, skin-colored, soft papules located on her left shoulder. Over the past 3

years, the lesions were gradually increased in size and number. The lesions are occasional pain after exposure to pressure and cold. Her past medical history showed uterine leiomyomas that caused pelvic pain. Likewise hysterectomy was performed since 4 years ago. No family history of similar skin lesions and uterine conditions were found.

Physical examination revealed bilateral symmetrical monomorphic brownish papules on both forearms. They were 1 to 2 mm in diameter and distributed on flexural more than extensor surface.

The histopathologic findings of the papule demonstrated well circumscribed, non-encapsulated tumor in the dermis. It was composed of interlacing bundle of smooth muscle cells. The cells were

characterized by elongated, cigar-shaped with blunt-ended nuclei and abundant eosinophilic cytoplasm.

Discussion

Cutaneous leiomyomas are benign smooth muscle tumors classified into 3 categories according to locations where smooth muscle occur; piloleiomyomas from arrector pili muscles, angioleiomyomas from vascular smooth muscle and genital leiomyomas from dartos muscle of the genitalia. Piloleiomyomas is the most common type of cutaneous leiomyomas. The lesions typically present in male, predominance ratio of 2:1, through the age of 20's and 40's.¹

Clinically, leiomyomas appears as firm skin-colored or pink-brown papules or nodules up to 2 cm in diameter with variably distributed as grouped, linear, segmental, and dermatomal pattern. The lesions may be asymptomatic or painful when affected by pressure, stress or cold. The pathogenesis of the pain remains undetermined, anyway it was assumed to be related to local stimulation of peripheral cutaneous nerves or contraction of local smooth muscles. The trunk and upper limbs are the most common site of involvement.²

It was found on histopathology that smooth muscle fiber bundle composed of eosinophilic cytoplasm with elongated blunt-ended nuclei with little or no waviness are interspersed with collagen within the dermis. Immunohistochemical study disclosure the presence of smooth muscle differentiation marker, such as desmin and actin.¹

Initially, Reed et al defined Reed's syndrome, in 1973, which was an autosomal dominant condition composed of multiple cutaneous and uterine leiomyomas.³ A mutation in gene located on chromosome 1q42.3-43, encoding fumarate hydratase (FH), has been described and reported to have an association with type II papillary renal carcinomas and renal collecting duct cancers about 20-25%.⁴⁻⁵

Uterine leiomyoma was benign smooth muscle tumor of uterus which showed no different clinical presentation as occurred in sporadic cases and Reed's syndrome, which was hereditary leiomyomatosis. Many uterine leiomyomas and larger size of those were observed in hereditary leiomyomatosis. 30's aged was period of diagnostic of hereditary leiomyomatosis and was approximately 10 years in prior of diagnostic in sporadic cases. Affected women, whose develop uterine leiomyomatosis which are larger, more numerous and earlier onset than those in general populations, maybe predisposed to developing renal cell carcinoma.⁶ RCC in HLRCC occurred about 10-16%. The mean age of diagnostic time of renal cell carcinoma in HLRCC is approximately 44 years. The earliest time of patient whose diagnosed renal cell carcinoma is 11 years old.⁷ The NIH recommends screening for occult renal malignancy in all patients whose present with leiomyomatosis. Genetic analysis of the FH gene should be performed in all cases suspected hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC). The recommendations for all HLRCC patients, FH

heterozygotes and at-risk family members are minimum annually checkup by full skin examination, gynecologic assessment, evaluating sign and symptoms of renal cancer such as hematuria, flank pain, palpable abdominal mass. Because of the aggressive nature of HLRCC-associated renal cancers, the yearly abdominal CT or MRI are considered starting from the age of 18 for all HLRCC patients and everyone with familial history of HLRCC-associated RCC. Total nephrectomy should be strongly considered as if detectable renal mass. Genetic counseling is important for other family members about planning early pregnancy to avoid infertility conditions from uterine leiomyomatosis.⁸



Figure 1 Multiple, skin-colored, soft papules on the left shoulder. Of note, these lesions were occasional painful to cold and pressure.

This presented patient presented with multiple, asymptomatic cutaneous leiomyomas on her left shoulder and history of early onset uterine leiomyomas supporting diagnosis of Reed's syndrome. Further investigations were performed for screening renal cell carcinoma. The ultrasonography disclosed renal cysts

and urine examination were normal. The test for fumarate hydratase gene was not performed in this patient.

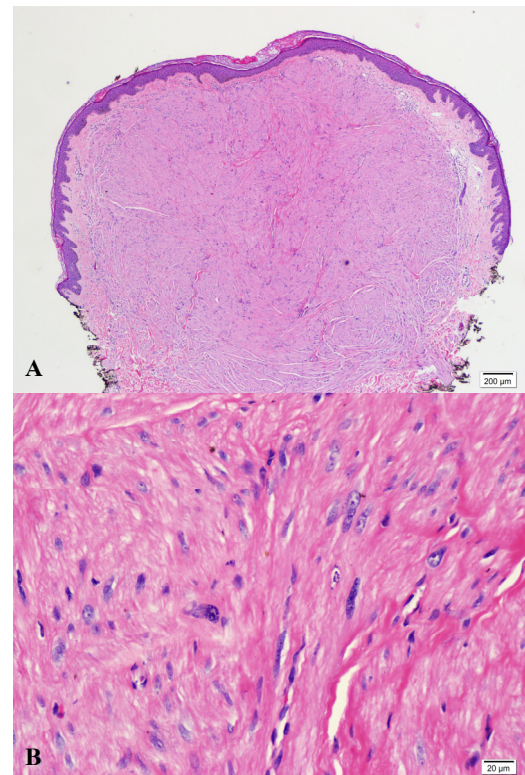


Figure 2A and 2B Microscopic features. A) Scanning magnification revealing well circumscribed, non-encapsulated tumor in the dermis. B) Higher magnification demonstrating interlacing bundle of smooth muscle cells. The cells were characterized by elongated, cigar-shaped with blunt-ended nuclei and abundant eosinophilic cytoplasm.

The treatment of cutaneous leiomyomas is only for improvement of cosmetic and pain relief. Excision is standard of choice for solitary tumor in contrast with high recurrent rate. Multiple extensive lesions can use

โฆษณา 4 ตี

such modalities as electrocoagulation, cryotherapy, and CO₂ laser ablation.^{1, 9} Medications which block smooth muscle contraction, such as nitroglycerine, nifedipine, phenoxybenzamine, and doxazosin, and medications that target the activity of nerve, such as gabapentin, topical analgesic, botulinum toxin type A injection, can be used to treat symptomatic leiomyomas.^{1, 10} For the treatment of this case, because of no intensive pain from the lesions and no cosmetic concern, no any treatment was needed for this patient. She was advised to have regular checkup on renal cysts which had been postulated to represent premalignant lesion of renal cell carcinoma.

Acknowledgements

The authors are grateful to Dr. Manasmon Chairatchaneeboon and Prof. Pankae Mahaisavariya of Dermatopathology Unit, Dermatology Department, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University for assistance in histopathological evaluation.

References

1. Holst VA, Junkins-Hopkins JM, Elenitsas R. Cutaneous smooth muscle neoplasms: clinical features, histologic findings, and treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 477–90.
2. García Muret MP, Pujol RM, Alomar A, et al. Familial leiomyomatosis cutis et uteri (Reed's syndrome). *Arch Dermatol Res.* 1988; 280(suppl): S29–S32.
3. Reed WB, Walker R, Horowitz R. Cutaneous leiomyomata with uterine leiomyomata. *Acta Derm Venereol.* 1973; 53: 409–16.
4. Martinez-Mir A, Gordon D, Horev L, et al. Multiple cutaneous and uterine leiomyomas: refinement of the genetic locus for multiple cutaneous and uterine leiomyomas on chromosome 1q42.3–43. *J Invest Dermatol.* 2002; 118: 876–80.
5. Toro JR, Nickerson ML, Wei MH, et al. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America. *Am J Hum Genet.* 2003; 73: 95–106.
6. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 131–9.
7. Alrashdi I, Levine S, Paterson J et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma: very early diagnosis of renal cancer in a paediatric patient. *Fam Cancer* 2010; 9: 239–243.
8. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014.
9. Christenson LJ, Smith K, Arpey CJ. Treatment of multiple cutaneous leiomyomas with CO₂ laser ablation. *Dermatol Surg.* 2000; 26: 319–22.
10. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology.* 2005; 26: 785–93.