



วารสารโรคผิวหนัง

ปีที่ 25 ฉบับที่ 2 เมษายน – มิถุนายน 2552

เจ้าของ

วัตถุประสงค์

บรรณาธิการผู้พิมพ์ผู้โฆษณา

บรรณาธิการผู้ช่วย

กองบรรณาธิการ

อดีตบรรณาธิการ

สำนักงานวารสารฯ

กำหนดออก

การบอกรับ

ผู้จัดทำและรวบรวม

พิมพ์ที่

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

เผยแพร่ความรู้วิชาโรคผิวหนังแก่สมาชิกและแพทย์ทั่วไป

ประสานงานและส่งข่าวระหว่างสมาคมและสมาชิกแพทย์ทั่วไป

แพทย์หญิงณัฐฐา รัชตะนาวิน

แพทย์หญิงนุชา เนียมประดิษฐ์

แพทย์หญิงชสุรี สิตกะลิน

นายแพทย์ป่วน สุทธิพิณิจธรรม

แพทย์หญิงอมรศรี ชุนห์ศรี

แพทย์หญิงศรีศุภลักษณ์ สิงคาลวนิช

แพทย์หญิงกอบกุล อุดมโชค

นายแพทย์เวสวัชร เวสสโกวิท

นายแพทย์ธาดา เปี่ยมพงศ์สานต์

แพทย์หญิงกนก บุญยะรัตเวช

นายแพทย์สมยศ จารุวิจิตรรัตน

นายแพทย์หาญ วงศ์ไวยวรรณ

นายแพทย์สมยศ จารุวิจิตรรัตน

นายแพทย์ป่วน สุทธิพิณิจธรรม

แพทย์หญิงพรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน

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

แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

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

ส่งให้โดยไม่คิดมูลค่าแก่สมาชิกสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

และห้องสมุดประจำโรงพยาบาลของรัฐทุกแห่งในประเทศไทยสำหรับผู้สนใจ

ติดต่อบอกรับได้ที่ แพทย์หญิงณัฐฐา รัชตะนาวิน สำนักงานวารสารฯ

นางสาวณิยวรรณ หิตพัฒน์

โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์ ถ.อรุณอมรินทร์ โทร 0-2411-1523

นายแพทย์นภดล นพคุณ

นายแพทย์สมยศ จารุวิจิตรรัตน

แพทย์หญิงเพ็ญพรรณ วัฒนไกร

แพทย์หญิงกนกวลัย กุลทันทน์

นายแพทย์จินดา โรจนเมธินทร์

แพทย์หญิงพลอยทราย บุศราคำ

พ.ศ.2528

พ.ศ.2529-พ.ศ.2531

พ.ศ.2531-พ.ศ.2535

พ.ศ.2535-พ.ศ.2537

พ.ศ.2538-พ.ศ.2539

พ.ศ.2539-พ.ศ.2542

พ.ศ.2542-พ.ศ.2549

Thai Journal of Dermatology

Vol.25 No.2 April-June 2009

Editor	Natta Rajatanavin, MD	
Associate Editor	Nucha Niumpradit, MD	
Editorial Board	Chasuree Sitakalin, MD	Nopadon Noppakun, MD
	Puan Suthipinittharm, MD	Somyot Charuwichitratana, MD
	Amornsri Chunharas, MD	Penpun Wattanakrai, MD
	Srisupalak Singalavanija, MD	Kanokvalai Kulthanan, MD
	Kabkul Aunhachoke, MD	Chinda Rojanamathin, MD
	Vararat Vertkovit, MD	Ploysyne Busaracome, 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.25 No.2 April-June 2009 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 2551 ถึง เมษายน 2553

นายก	นายแพทย์นภดล	นพคุณ
อุปนายก	นายแพทย์กฤษฎา	ดวงอุไร
เลขาธิการ	แพทย์หญิงกนกวลัย	กุลทนนท์
ประธานวิชาการ	นายแพทย์ประวิตร	อัสวานนท์
เหรียญกษาปณ์	แพทย์หญิงกอบกุล	อุณหโชค
นายทะเบียน	นายแพทย์สมศักดิ์	ตันรัตนกร
สารบัญญ	แพทย์หญิงณัฐา	รัชตะนาวัน
ปฏิคม	นายแพทย์รัฐกรณ์	อึ้งภากรณ์
ประชาสัมพันธ์	แพทย์หญิงสุวิรากร	โอภาสวงศ์
กรรมการกลาง	นายแพทย์ป่วน	สุทธิพินิจธรรม
	นายแพทย์จิโรจ	สินธวานนท์
	แพทย์หญิงพรทิพย์	ภูวนัตติสิน
	แพทย์หญิงศรีศุภลักษณ์	สิงคาลวนิช
	นายแพทย์จินดา	โรจนเมธินทร์
	นายแพทย์วรพงษ์	มนัสเกียรติ

สำนักงานสมาคม
อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 9
เลขที่ 2 ซ.ศูนย์วิจัย อ.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 2008 – April 2010

President	Nopadon	Noppakun, MD
Vice president	Krisada	Duangurai, MD
Secretary General	Kanokvalai	Kulthanan, MD
Scientific	Pravit	Asawanonda, MD
Treasurer	Kobkul	Aunhachoke, MD
Registration	Somsak	Tanrattanakorn, MD
Editor	Natta	Rajatanavin, MD
Social	Rataporn	Ungpakorn, MD
Public Relation	Suwirakorn	Ophaswongse , MD
Members	Puan	Suthipinittharm, MD
	Jirot	Sindhvananda, MD
	Porntip	Phuvabunditsin, MD
	Srisupalak	Singalavanija, MD
	Jinda	Rotchanamethin, MD
	Woraphong	Manuskiatti, MD

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 โดยสนับสนุนให้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย และมีบทคัดย่อเป็นภาษาอังกฤษ 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 $\frac{1}{2}$ x 28 ซม. (8 $\frac{1}{2}$ x 11) หรือกระดาษ ISO A4 พิมพ์หน้าเดียว เว้นบรรทัด ให้เหลือขอบกระดาษแต่ละด้านไม่น้อยกว่า 2.5 ซม. พิมพ์ตามหัวข้อต่อไปนี้ โดยขึ้นหน้าใหม่สำหรับแต่ละหัวข้อ และพิมพ์เลขหน้าไว้มุมบนขวา

1. Title pages ให้ส่งเป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ (เขียนแยกแผ่นกัน) โดยแต่ละภาษาประกอบด้วย

1.1 ชื่อเรื่อง

1.2 ชื่อผู้พิมพ์ทุกท่าน ทั้งชื่อตัวและชื่อสกุล พร้อมทั้งคุณวุฒิ (สูงสุด)

1.3 สถานที่ทำงาน

1.4 ชื่อและที่อยู่ของผู้พิมพ์ที่รับผิดชอบในการเตรียมต้นฉบับ ระบุชื่อเรื่องอย่างสั้น (short running title) ไม่เกิน 40 ตัวอักษร พิมพ์ไว้บรรทัดล่างสุดของ title page

2. เรียงย่อ (Abstract) และ คำสำคัญ (Key words)

2.1 เรียงย่อ (Abstract) ถ้าบทความที่เป็นภาษาอังกฤษ เรียงย่อภาษาอังกฤษไม่เกิน 150 คำ และบทย่อภาษาไทยไม่เกิน 300 คำ ถ้าบทความที่เป็นภาษาไทย เรียงย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่เกินอย่างละ 150 คำ

2.2 ระบุ key words หรือ short phrases 2-5 คำ (ภาษาไทยและภาษาอังกฤษ)

3. เนื้อเรื่อง

- 3.1 นิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วย ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้
- 3.2 บทความพื้นวิชา ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้
- 3.3 บทความนิพนธ์ต้นฉบับ ประกอบด้วย บทนำ (introduction) วัสดุและวิธีการ (materials and methods) ผล (results) วิจารณ์ (discussion)
- 3.4 บทความประเภทอื่น การเรียงหัวข้อของเนื้อเรื่อง ให้พิจารณาตามความเหมาะสม

4. กิตติคุณประกาศ (Acknowledgements)

5. เอกสารอ้างอิง (References) การอ้างอิงเอกสาร ใช้ระบบ Vancouver ใส่หมายเลขเรียงลำดับที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง ไม่ใช่เรียงตามตัวอักษรของผู้นิพนธ์
การย่อชื่อวารสาร ให้ใช้ตาม Index Medicus

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความที่ตีพิมพ์ในวารสาร

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

Sorter NA, Wasserman TI, Austen KF. Cold urticaria : release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. N Engl J Med. 1976; 274 : 687-90.

ถ้าเอกสารเป็นภาษาไทย ให้เขียนชื่อก่อนนามสกุลดังนี้

สมพงษ์ บุญขลุ่ย. ไวรัสตับอักเสบชนิดบี : 3 ระบาดวิทยาและการเกิด

พยาธิสภาพ. แพทย์สภาสาร 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 ผู้พิมพ์เป็นกลุ่มในหน่วยงาน

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

5.5 ผู้พิมพ์หลายคน 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 : Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia : WB Saunders. 1974: 457-72.

5.7 รายงานของหน่วยงาน

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

เอกสารอื่น ๆ

5.8 บทความจากหนังสือพิมพ์รายวัน

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

5.9 บทความจากวารสารรายปี หรือวารสารรายเดือน

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

6. ตาราง (table) พิมพ์เป็นแผ่นแยกต่างหาก แผ่นละตารางเรียงลำดับก่อนหลังตามที่อ้างอิง ในเนื้อเรื่อง คำอธิบายเพิ่มเติมใส่ข้างใต้ตาราง โดยใช้เครื่องหมายสำหรับเชิงอรรถเรียง

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

7. **คำบรรยายภาพ** ถ้าเป็นบทความภาษาไทยให้ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษอย่างใดอย่างหนึ่ง เรียงลำดับภาพตามที่อ้างอิงในเนื้อเรื่องภาพประกอบ ภาพถ่ายใช้ post card ขาว-ดำ ขนาด 3x5 นิ้ว (ทำเครื่องหมายแสดงขอบบนของภาพและลำดับที่ของภาพบน sticker พร้อมทั้งชื่อผู้พิมพ์แล้วติดที่หลังภาพ) ในกรณีที่ เป็นภาพสี ให้ส่งเป็นรูปสไลด์ ทำเครื่องหมายแสดงขอบบนของภาพ ลำดับที่ของภาพ และชื่อผู้พิมพ์บนกรอบรูปสไลด์ คำบรรยายได้ภาพให้พิมพ์ในกระดาษอีกแผ่นหนึ่ง ส่งมาพร้อมกับภาพ สำหรับแผนภาพและกราฟให้เขียนด้วยหมึกดำบนกระดาษอาร์ต ท่านเจ้าของเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสารจะได้รับสำเนาเรื่องละ 20 ฉบับ

การส่งบทความ ส่งต้นฉบับ 2 ชุด และแผ่นข้อมูล (CD-ROM) พร้อมจดหมายแจ้งด้วยว่าเป็นบทความประเภทใด

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

ผลของยาเม็ดโทเรเทรกเซดต่อระดับซีรัมอินเตอร์ลิวคิน 17 และ 22 85-94

ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินชนิดพลาคว์ที่มีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก

จิตรลดา มีพันแสน

จงกลนี วงศ์ปิยะบวร

วันฉวี สีนุกัก

ผลของยาผสมระหว่าง แคลซิโพทรียอล (calcipotriol) ร่วมกับ 95-108

ยาเบต้าเมทาโซน ไดโพรโปรโอเนต (betamethasone dipropionate)

แบบขี้ผึ้งชนิดทา (ointment) ในการรักษา โรคด่างขาว (vitiligo) เทียบกับยาหลอก (placebo)

ชฎิกา ศรีสุทธิยากร

วิวัฒน์ ก่อกิจ

ลักษณะทางคลินิก การตรวจ Direct Immunofluorescence 109-117

และการดำเนินโรคของผู้ป่วยโรคผื่น Lupus Erythematosus Panniculitis

ปภาพิต ตู้จินดา

ลีนา จุฬาโรจน์มนตรี

ไอนกัศ บุญทวีวัฒน์

นิษา เชียวจ้อย

โรคผิวหนังอักเสบผื่นระคายแบบสะสมจากเหตุอาชีพในคนงานโรงงานผลิตเส้นไหม 118-125

อนุสรณ์ เอ็นชวดี

รายงานผู้ป่วย

Granulomatous slack skin: a case report demonstrating the evolution of the 126-134

16-year clinicopathological features that confuses with leprosy at its early stage

วลัยอร ปรัชญพฤทธิ

นิรมล วัชรรังสี

การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 1 135-139

เปรมจิต ไวยาวัจมัช

ณัฐา รัชตะนาวิน

Contents

Original article

- Effect of methotrexate on the serum levels of IL-22 85-94
in Patients with moderate to severe plaque-type psoriasis

Jitlada Meephansan
Jongkonnee Wongpiyabovorn
Wannasri Sindhuphak

- Effect of combination of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment 95-108
in treatment of vitiligo compare to placebo

Chutika Srisuttiyakorn
Wiwat Korkit

- Lupus Erythematosus Panniculitis: Clinical Manifestations, 109-117
Direct Immunofluorescence Study and Natural Course

Papapit Tuchinda
Leena Chularojanamontri
Einapak Boontaveeyuwat
Nisa Kiewjoy

- Occupational cumulative irritant contact dermatitis among noodle plant workers 118-125
- Anusorn Yenyuwadee

Case report

- Granulomatous slack skin: a case report demonstrating the evolution of the 16-year 126-134
clinicopathological features that confuses with leprosy at its early stage

Walaiorn Pratchyapruit
Niramol Vashrangsi
Hachiro Tagami

Continuing Medical Education (CME)

- CME Patient I 135-139

Premjit Vaiyavatjamai
Natta Rajatanavin

Effect of methotrexate on the serum levels of IL-22 in Patients with moderate to severe plaque-type psoriasis.

Jitlada Meephansan MD,

Jongkonnee Wongpiyabovorn MD,

Wannasri Sindhuphak MD.

ABSTRACT:

MEEPHANSAN J, WONGPIYABOVORN J, SINDHUPHAK W. EFFECT OF METHOTREXATE ON THE SERUM LEVELS OF IL-22 IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE PLAQUE-TYPE PSORIASIS. THAI J DERMATOL 2009; 25: 85-94.

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

Background: Interleukin 17 (IL-17) and Interleukin-22 (IL-22) are effector molecules of T-helper 17 (Th-17) lineage that responsible for keratinocytes proliferation in psoriasis. Methotrexate has been widely used as first-line treatment in moderate to severe psoriasis. Methotrexate has many mechanisms to inhibit inflammatory responses. But no evidence has shown that methotrexate is able to downregulate Th17 cytokines.

Objective: To compare serum levels of IL-17, IL-22 in patients with moderate to severe plaque type psoriasis before and after treatment with metrotrexate

Methods: Nineteen patients with Psoriasis Area Severity Index (PASI) score ≥ 10 were given methotrexate 15 mg per week up to 12 weeks. Clot blood for measurement of IL-22 by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA: R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) was taken before and after treatment.

Results: Eleven of 19 patients [57.8%] achieved 75% PASI score reduction. IL-22 levels were significantly higher in psoriasis patients [56.63 ± 60.73 pg/ml] than in controls [12.58 ± 12.59 pg/ml]. Methotrexate significantly reduced IL-22 levels after therapy [$Z=3.5$, $p<0.001$]. A significant positive correlation between IL-22 and PASI was found [$r=0.63$, $p=0.004$].

Conclusion: Downregulate IL-22 which is a Th17 cytokines is one possible mechanisms of therapeutic efficacy of methotrexate in psoriasis. IL-22 is may be to be a good biomarker for assessment psoriasis clinical response to methotrexate in Thai populations.

Key word: Methotrexate, Psoriasis, Interleukin-22

บทคัดย่อ:

จิตรลดา มีพันแสน, จงกลณี วงศ์ปิยะบวร, วัฒนศรี ลินธุภัก ผลของยามเมตโทเรทเรกเซตต่อระดับซีรั่มอินเตอร์ลิวคิน 17 และ 22 ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินชนิดพลาควาที่มีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก วารสารโรคผิวหนัง 2552; 25: 85-94.

หน่วยตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความสำคัญและที่มาของการวิจัย Interleukin-17 (IL-17) และ interleukin-22 (IL-22) เป็น effector cytokines ของ T-helper 17 (Th-17) ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบรวมถึงการแบ่งตัวที่ผิดปกติของ keratinocytes ในโรคสะเก็ดเงิน Methotrexate จัดเป็นยาที่นิยมใช้ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินที่มีความรุนแรงปานกลางขึ้นไปนั้น มีหลายกลไกในการกดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน แต่ยังไม่มีหลักฐานว่า Methotrexate สามารถลดการสร้าง Th-17 cytokines ได้

วัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบระดับ Serum IL-17 และ IL-22 ซึ่งเป็น Th-17 cytokines ในผู้ป่วย Moderate to severe plaque type psoriasis กับกลุ่มควบคุมก่อนและหลังได้รับยา Methotrexate

วิธีการศึกษา ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่มี Psoriasis area severity index (PASI) score มากกว่าหรือเท่ากับ 10 จำนวน 19 คน โดยให้ Methotrexate 15 mg ต่อสัปดาห์เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ เจาะเลือดเพื่อวัดระดับซีรั่ม IL-17 และ IL-22 โดยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) ก่อนและหลังการรักษา

ผลการศึกษา ระดับซีรั่ม IL-22 ในผู้ป่วยสะเก็ดเงิน [56.63 ± 60.73 pg/ml] แตกต่างจากกลุ่มควบคุม [12.58 ± 12.59 pg/ml] อย่างมีนัยสำคัญ ระดับซีรั่ม IL-22 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังจากได้รับยา Methotrexate [$Z=3.5$, $P<0.001$] ผู้ป่วย 11 คน จาก 19 คน มีระดับ PASI score ลดลงมากกว่า 75% พบความสัมพันธ์กันระหว่างระดับ PASI score และระดับ IL-22

ในซีรัม [$r=0.63$, $p=0.004$] แต่ตรวจพบระดับซีรัม IL-17 พบในผู้ป่วยเพียง 2 คน (10.53%) และไม่พบไซโตไคน์ดังกล่าวในกลุ่มควบคุมและไม่สามารถตรวจพบ IL-17 ในซีรัมผู้ป่วยหลังการรักษา

สรุปผลการศึกษา กลไกการทำงานของ T helper-17 น่าจะเป็นกลไกสำคัญอีกกลไกหนึ่งของการทำงานของยา Methotrexate

คำสำคัญ : เมทโทเทรกเซต, โรคสะเก็ดเงิน, อินเตอร์ลิวคิน-22

โรคสะเก็ดเงิน ที่มีอุบัติการณ์เกิดขึ้นทั่วโลก การศึกษาแสดงว่าอินเตอร์ลิวคิน-12 และอินเตอร์ลิวคิน-23 มีส่วนสำคัญที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพในโรคสะเก็ดเงิน¹ และพบ T-helper1 [Th1] ไซโตไคน์ เช่น TNF- α หรือ IFN- γ ในผื่นสะเก็ดเงินด้วย²⁻⁴ อินเตอร์ลิวคิน-17 สร้างมาจาก T-helper17 [Th17] มีบทบาทสำคัญเช่นกัน Th-17 cells lineage นั้นเกิดจาก naïve T cells ได้รับการกระตุ้นจาก IL-23 และ IL-1 β ซึ่งสร้างโดย dermal dendritic cells เกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็น T cells กลุ่มใหม่ที่ไม่ใช่ Th1 หรือ Th2 lineage สร้าง effector cytokines ได้แก่ IL-17, IL-22, IL-6 และ TNF- α เป็นต้น^{5,6} พบ mRNA expression ของ IL-17 และ IL-22^{7,8} มากที่สุดในรอยโรคสะเก็ดเงิน มากกว่า IFN- γ หรือ TNF- α ซึ่งจัดเป็น effector cytokines ของ Th1 lineage^{9,10}

Methotrexate anti-metabolite drug ใช้ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินมานาน และปัจจุบันจัดเป็นยาตัวแรก [first line drug]¹¹ ในการพิจารณารักษาโรคสะเก็ดเงินที่มีความรุนแรงปานกลางขึ้นไป ในตอนต้นของการใช้รักษานั้นเชื่อว่ายา มีฤทธิ์ไปยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง เนื่องจากแต่ก่อนมีความเชื่อว่าพยาธิสภาพในโรคสะเก็ดเงิน เกิดจากการแบ่งตัวที่ผิดปกติของผิวหนังชั้นนอก เมื่อความเชื่อในเรื่องกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงินเปลี่ยนไปทำให้การศึกษาดังกล่าวของยา

Methotrexate เกี่ยวกับฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ [anti-inflammatory] มากขึ้น มีหลายการศึกษารายงานกลไกของยาในการยับยั้งการสร้างไซโตไคน์¹²⁻¹⁴ ซึ่งผลที่ได้มีความแตกต่างกันบ้างพอสมควร นอกจากนี้ยังพบว่า Methotrexate สามารถลด adhesion molecules รวมถึง activation markers ต่างๆ ในโรคสะเก็ดเงินได้ด้วย^{15,16}

วัตถุประสงค์ในการศึกษาครั้งนี้คือต้องการศึกษาผลของยา Methotrexate ต่อ Th17 ไซโตไคน์ในโรคสะเก็ดเงินที่มีความรุนแรงปานกลางขึ้นไป

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ได้รับการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตัวอย่างที่นำมาศึกษาเลือกจากผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่มารับการรักษาที่คลินิกผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนสิงหาคม 2551 ถึง ธันวาคม 2552 โดยจะทำการคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าได้กับเกณฑ์ที่คัดเลือกเข้ามามีได้แก่ 1.มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และ 2.เป็นโรคสะเก็ดเงินชนิด moderate to severe plaque-type psoriasis [Psoriasis Area Severity Index score ≥ 10] และตัดออกจากการศึกษาในกรณีที่ผู้ป่วยมีเงื่อนไขที่เข้าได้กับเกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่เชื่อถือว่าไม่ได้ ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งห้ามต่อการใช้ยา ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเม็ดเลือด ตับ

หรือใดตามเกณฑ์ที่วางไว้ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่อาจส่งผลต่อระดับไซโตไคน์ที่จะทำการวิเคราะห์ ได้แก่ โรคกลุ่ม autoimmune disease เช่น rheumatoid arthritis โรคกลุ่ม allergy ได้แก่ asthma และ allergic contact dermatitis รวมถึงผู้ป่วยจะต้องมี Anti-HIV negative ผู้ป่วยจะต้องหยุดยาทาทุกชนิด 2 สัปดาห์และยารับประทานต่างๆ 4 สัปดาห์ก่อนการศึกษา ก่อนการศึกษาจะทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย เจาะเลือด ถ่ายรูปและประเมินไปจนถึงสิ้นสุดการศึกษาที่ 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยจะได้รับยา Methotrexate ขนาด 2.5 มิลลิกรัม ขนาด 15 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ โดยรับประทานสัปดาห์ละหนึ่งวันแบ่งรับประทานเป็น 2 เวลา เข้า-เย็น ขณะทำการศึกษานี้ผู้ป่วยสามารถใช้ emollient ได้เพียงอย่างเดียวเท่านั้น

ตัวอย่างเลือดที่จะนำมาวิเคราะห์จะใช้เลือดที่เจาะครั้งแรก และจะนับประเมินทุกเดือนหากผู้ป่วยมีระดับ PASI score ดีขึ้นกว่าครั้งแรก 75% จะทำการเจาะเลือดทันทีเป็นอันสิ้นสุดการศึกษา แต่หากผู้ป่วยไม่สามารถมีระดับ PASI score ที่ดีขึ้นถึง 75% ได้จะเจาะเลือดที่ 12 สัปดาห์ทำการเจาะเลือดกลุ่มควบคุมซึ่งมีอายุและเพศในสัดส่วนเดียวกับกลุ่มตัวอย่างเป็นจำนวน 20 คน

Cytokine analysis

หลังจากการเจาะเลือดครั้งละ 3 cc นำมาปั่นแยกซีรัม เก็บไว้ที่อุณหภูมิ -80°C Enzyme-linked immunosorbent assay kits [ELISA kits] สำหรับการตรวจวัด IL-17 และ IL-22 ใช้ QUANTIKINES® [R&D Systems, Minneapolis, MN, USA]

การวิเคราะห์ข้อมูล

การสรุปข้อมูลใช้ median, interquartile range และ proportion การทดสอบสมมติฐานของการศึกษาใช้ Wilcoxon signed rank test การทดสอบความแตกต่าง [Test of difference] ใช้ Mann-Whitney test และ Kruskal-Wallis test ทดสอบ correlation ใช้ Spearman correlation วิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SPSS version 16 และจะถือว่ามีความสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น $\alpha=0.05$

รายงานผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินทั้งสิ้น 19 คน เป็นชาย 14 คน หญิง 5 คน อายุเฉลี่ย 44.16 ± 9.7 ปี ระยะเวลาที่เป็นโรคสะเก็ดเงินประมาณ 6 ปี แม้ระดับ PASI score จะสูงในเพศชายมากกว่าเพศหญิง แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยชายทั้งสิ้น 8 คนเคยได้รับการรักษาด้วย systemic treatment มาแล้วและส่วนใหญ่ได้รับยา Methotrexate ซึ่งผู้ป่วย 7 คนตอบสนองดีต่อยา ดังกล่าว ในขณะที่อีก 1 คนมีประวัติไม่ตอบสนองต่อยา Methotrexate แต่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย PUVA และ Acitretin ไม่พบผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการรักษาด้วย systemic treatment มาก่อนการศึกษา ระดับ BMI ของผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติโดยมีค่าเฉลี่ยประมาณ 23 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงคุณสมบัติของตัวอย่างที่ทำการศึกษา

	Male (N=14)	Female (N=5)
Age (yr)	44.21±10.7	44±6
Disease duration (yr)	10±9	6±6
PASI baseline	22±11	14±3
BMI	23±4.3	23.09±3.1
Previous systemic treatment	8 (57.14%)	0

ระดับซีรัม IL-17 และ IL-22 ก่อนและหลังการรักษาด้วยยา Methotrexate

ซีรัม IL-22 สามารถตรวจพบได้ในกลุ่มตัวอย่าง 17 คน (89.47%) และกลุ่มควบคุม 13 คน (68.42%) ค่ากลาง [Median] ของระดับ IL-22 ของผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมมีค่าเท่ากับ 30.1 และ 9.15 pg/ml ตามลำดับ โดยที่ระดับ IL-22 ก่อนการรักษาของกลุ่มผู้ป่วยมีค่ามากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังการรักษาด้วยยา Methotrexate [$Z=3.5$, $p<0.001$] (ตารางที่ 2)

ซีรัม IL-17 สามารถตรวจพบได้ในกลุ่มผู้ป่วย 2 คน (10.53%) จาก 19 คน แต่ตรวจไม่พบในกลุ่มควบคุม และระดับซีรัม IL-17 นั้นไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม

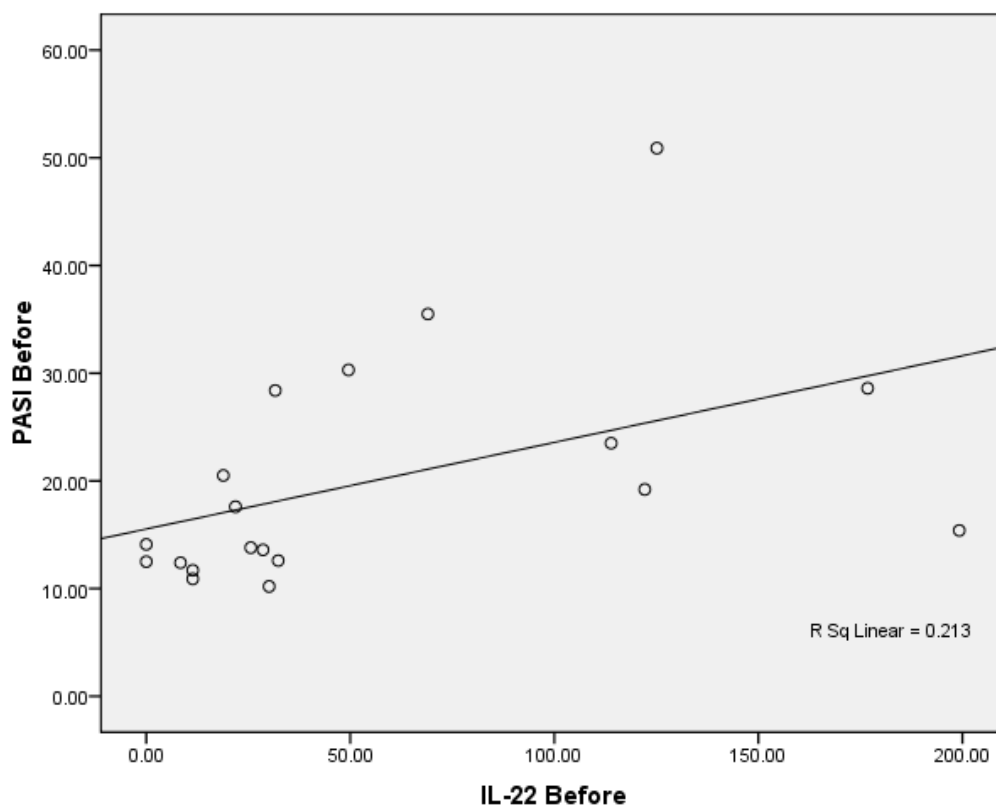
ผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [$p=0.142$] หลังการรักษาไม่พบไซโตไคน์ดังกล่าวในซีรัมผู้ป่วย

วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับซีรัม IL-22 และ PASI score

ซีรัม IL-22 ก่อนการรักษามีความสัมพันธ์กับ PASI score ระดับปานกลาง และความสัมพันธ์ดังกล่าวมีนัยสำคัญทางสถิติ [$r=0.63$, $p=0.004$, $R\text{-square}=0.21$] (ภาพที่ 1) ที่ 12 สัปดาห์ พบผู้ป่วย 2 คนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (10.53%) [$<50\%$ PASI improvement] และระดับซีรัม IL-22 ของผู้ป่วยดังกล่าวมีระดับคงที่ไม่แตกต่างจาก baseline serum IL-22

ตารางที่ 2 แสดงระดับซีรัม IL-22 และ PASI score ก่อนและหลังการรักษา p-value เทียบระหว่างก่อนและหลังการรักษา

	Mean	Md	IQ	p-value
PASI-score				
Before	20.09	15.4	12.5-28.4	
After	5.98	5	2.1-11.1	<0.001*
IL-22				
Before	56.63	30.1	11.39-113.92	
After	9.33	2.41	0-21.12	<0.001*
IL-22 control	12.58	9.15	0-25.42	



ภาพที่ 1 แสดง linear correlation ระหว่าง IL-22 และ PASI score

นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินชนิดรุนแรง (PASI $\geq$ 15) มีระดับซีรั่ม IL-22 สูงกว่าผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่มีระดับความรุนแรงของโรคปานกลาง ($10 \leq$ PASI < 15) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [$Z=2.94$, $p=0.003$]

วิเคราะห์ความแตกต่างของซีรั่ม IL-22 ต่อการตอบสนองต่อการรักษา

กลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ IL-22 สูงกว่าค่า median (>50 pg/ml) ตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่ากลุ่มที่มีระดับ IL-22 ต่ำกว่า (≤ 50 pg/ml) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [$Z=2.68$, $p=0.007$]

อภิปรายผลการวิจัย

Methotrexate นับเป็นยาตัวแรกในการเลือกใช้เพื่อรักษาโรคสะเก็ดเงินที่มีความรุนแรงระดับปานกลางขึ้นไป นอกจากกลไกที่ใช้ในการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์แล้ว ยาดังกล่าวยังสามารถยับยั้ง cell adhesion molecules ซึ่งมีส่วนสำคัญในการชักนำให้เซลล์อักเสบต่าง ๆ เข้ามายังบริเวณรอยโรค (15;16) รวมทั้งยังสามารถยับยั้งการกระตุ้น T cells บริเวณรอยโรคได้¹⁷ การศึกษานี้ได้รายงานการลดการสร้างของ Th17 cytokines ได้แก่ IL-22 และ IL-17 น่าจะเป็นกลไกหนึ่งของยา Methotrexate ในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน

นอกจาก Th17 cell ซึ่งเป็นตัวหลักในการสร้าง IL-22 แล้วไซโตไคน์ดังกล่าว ยังสามารถสร้างได้จาก Th1 cells, $\gamma\delta$ T cells, CD8+ T cells และ monocytes ได้อีกด้วย¹⁸ จึงอาจกล่าวได้ว่าหากยา Methotrexate สามารถลดระดับ IL-22 ได้ ยาดังกล่าวน่าจะมีผลต่อ immune cells ที่สร้าง IL-22 ด้วยเช่นกัน การลดลงของไซโตไคน์ดังกล่าวหลังการรักษาด้วยยา ไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมหรือกล่าวได้ว่าสามารถลดลงจนถึงระดับปกติ ซึ่งสอดคล้อง

กับการหายของผื่น เพราะผิวหนังของผู้ป่วยสะเก็ดเงินจะเป็นปกติไม่มีรอยโรคให้เห็นในกรณีที่ยาสามารถรักษาได้ผล ความสัมพันธ์ระหว่างระดับซีรั่ม IL-22 และ PASI score นั้นเป็นอีกหลักฐานหนึ่งที่ยืนยันได้ว่าระดับการเปลี่ยนแปลงของสารดังกล่าวสอดคล้องกับความรุนแรงของผื่นที่เราสังเกตเห็นได้จากภายนอก อย่างไรก็ตามด้วยความซับซ้อนของการทำงานของ immune cells, cytokines, chemokines และ growth factors ต่าง ๆ ในโรคสะเก็ดเงิน ทำให้ IL-22 ไม่ใช่เป็นเพียงปัจจัยเดียวที่มีผลต่อความรุนแรงของโรค¹⁹ เพราะจากค่า R-square ระหว่าง IL-22 และ PASI score = 0.21 แสดงว่า IL-22 มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของ PASI score เพียง 21% เท่านั้น ส่วนที่เหลือขึ้นกับปัจจัยอื่น

พบว่าระดับซีรั่ม IL-22 ไม่เกี่ยวข้องกับปัจจัยที่เชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงิน ได้แก่ เพศ อายุที่เริ่มเป็นโรค การสูบบุหรี่ แสงแดด รวมถึง BMI แต่ ไซโตไคน์ดังกล่าวแตกต่างกันอย่างชัดเจนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคปานกลางเทียบกับผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรครุนแรง นั้นแสดงให้เห็นว่าแม้ได้รับปัจจัยดังกล่าวแต่การดำเนินโรคในขณะนั้นไม่ได้รุนแรงก็ไม่ส่งผลกระทบต่อไซโตไคน์ดังกล่าวเช่นกัน

ผู้วิจัยยังพบว่า หากผู้ป่วยมีระดับซีรั่ม IL-22 ในปริมาณที่สูงมักจะมีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาด้วยยามากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับซีรั่ม IL-22 ในระดับต่ำ ในส่วนนี้จำเป็นที่จะต้องได้รับการศึกษาต่อไป เนื่องจากว่า ไซโตไคน์ดังกล่าว อาจจะเป็น biomarkers ที่ดีตัวหนึ่งในการทำนายผลของการรักษา

เมื่อพิจารณาผู้ป่วย 2 คนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาพบว่าทั้ง 2 คนมีระดับของ IL-22 baseline ต่ำ และ ไม่ลดลงเหมือนกับผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา ทั้งนี้

ผู้ป่วยหนึ่งคนมีประวัติตอบสนองต่อการรักษาด้วย PUVA และ Acitretin มาก่อน แสดงให้เห็นว่า PUVA หรือ Acitretin น่าจะมีกลไกอื่นในการยับยั้ง immune pathway หรือ immune cells อื่น ที่กลไกการออกฤทธิ์ของ Methotrexate ไม่ครอบคลุม ซึ่งจำเป็นที่จะต้องได้รับการศึกษาค้นคว้าต่อไป

เปรียบเทียบกับการศึกษาของ M.Caproni และคณะ เมื่อปี ค.ศ.2008²⁰ ซึ่งศึกษาผลของยา Etanercept และ Acitretin ต่อระดับซีรัม IL-17 และ IL-22 พบว่า เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่มี baseline IL-22 ไม่ต่างกัน Methotrexate สามารถลดระดับซีรัม IL-22 ได้มากกว่า Etanercept ได้อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ Acitretin ไม่มีผลต่อไซโตไคน์ดังกล่าว ทั้งนี้อาจจะเป็นไปได้ว่า Methotrexate สามารถออกฤทธิ์ได้อย่างกว้างขวางทั้งต่อ immune cells และ keratinocytes ในขณะที่ Etanercept ซึ่งเป็น TNF- α blocker จะมีฤทธิ์ที่จำเพาะเจาะจงมากกว่า นอกจากจะลด TNF- α ซึ่งเป็น proinflammatory cytokines ที่สำคัญในโรคสะเก็ดเงินแล้ว ปัจจุบันพบว่ายาดังกล่าวมีผลต่อ T cells และ dendritic cells แต่ไม่มีผลต่อ keratinocytes²¹ ในขณะที่ Acitretin มีผลต่อ keratinocytes เพียงอย่างเดียวโดยไม่มีผลต่อ immune cells การใช้ยา Acitretin ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินอย่างมีประสิทธิภาพมักจะต้องใช้ควบคู่กับ modalities อย่างอื่นเป็นส่วนใหญ่ เช่น Methotrexate หรือ NB-UVB ดังนั้นจึงอาจสรุปได้ว่ายาที่มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาโรคสะเก็ดเงินควรจะออกฤทธิ์ต่อทั้ง immune cells และ keratinocytes เนื่องจาก keratinocytes นั้นเป็นแหล่งที่สร้าง proinflammatory cytokines, chemokines, adhesion molecules และ growth factors ที่สำคัญ

ในการศึกษาครั้งนี้ตรวจพบระดับซีรัม IL-17 ในผู้ป่วยเพียง 2 คน ผู้ป่วยทั้ง 2 คนเป็นผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคค่อนข้างมาก (PASI>30) และตรวจไม่พบในกลุ่มควบคุม แตกต่างจากการศึกษาของ M.Caproni และคณะ เมื่อปี ค.ศ.2008²⁰ ซึ่งตรวจพบระดับซีรัม IL-17 ถึง 52.86 ± 27.63 pg/ml ในขณะที่ PASI score นั้นไม่แตกต่างจากการศึกษาครั้งนี้ IL-17 นั้นมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงินมากกว่า IL-22 จากการวิเคราะห์ multivariate analysis การไม่สามารถตรวจพบไซโตไคน์ดังกล่าวในซีรัมอาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยในการศึกษานี้มีระดับความรุนแรงของโรคน้อยกว่าการศึกษาของ M.Caproni²⁰ แต่ที่ระดับ PASI score ใกล้เคียงกันเนื่องจากได้รับการประเมินจากผู้วิจัยคนละกลุ่ม

IL-17 สร้างจาก Th17 cells โดยพบ Th17 cells ดังกล่าวเพิ่มมากขึ้นในรอยโรคของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน²² เนื่องจากการค้นพบ T cells ดังกล่าวเกิดขึ้นเพียงระยะเวลาไม่นาน การศึกษาเพื่อจำแนกลักษณะกลุ่มย่อยของ Th17 cells ดังกล่าวยังมีไม่มาก แต่เชื่อว่า CD4+IL17+ T cells นั้นมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคสะเก็ดเงิน²³ และพบว่า Th17 cells สามารถสร้างได้โดยการกระตุ้นจาก dendritic cells บริเวณรอยโรค โดยไม่ได้มาจากในเลือดเพียงอย่างเดียว และพบว่า dendritic cells ที่ lesions สามารถกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงของ naïve T cells ไปเป็น Th17 cells ได้มากกว่า dendritic cells ในเลือด²⁴ ซึ่งอาจจะเป็นอีกหนึ่งเหตุผลที่เราไม่สามารถตรวจพบระดับซีรัม IL-17 ในเลือดได้ เนื่องจากส่วนใหญ่จะถูกสร้างออกมาแล้วอยู่บริเวณรอยโรค

สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า Methotrexate ยังคงเป็นยา first-line drug ที่มีประสิทธิภาพสูงเมื่อเปรียบเทียบกับยา biologics กลุ่มใหม่ๆ ที่ใช้ในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน รวมทั้งแสดงให้เห็นว่า การลดการสร้าง Th17 cytokines น่าจะเป็นอีกหนึ่งกลไกของยาในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน ความรู้ดังกล่าวสามารถประยุกต์ ใช้ในกลุ่มโรคที่มีพยาธิสภาพคล้ายกัน เช่น Rheumatoid arthritis, SLE, Multiple sclerosis, asthma, allergic contact dermatitis หรือ atopic dermatitis เป็นต้น ซึ่งใน 2 กรณีหลังอาจจะใช้ในรูปแบบของยาทาซึ่งมีผลดีคือเป็น steroid sparing drug และสุดท้ายคือแนวคิดเกี่ยวกับการนำ IL-22 มาใช้เป็น biomarker ในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา

Methotrexate

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รศ.นพ.วิวัฒน์ ก่อกิจ สำหรับคำปรึกษา เกี่ยวกับภูมิคุ้มกันวิทยาผิวหนัง และการอภิปรายผลการวิจัย

ศส.นพ.ดร.ธนินทร์ อัสววิเชียรจินดา สำหรับคำแนะนำเรื่อง research design, research methodology และการเขียนรายงานวิจัย

References

1. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 1059-68.
2. Boyman O, Conrad C, Tonel G, Gillet M, Nestle FO. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. *Trends Immunol* 2007; 28: 51-7.
3. Lew W, Lee E, Krueger JG. Psoriasis genomics: analysis of proinflammatory (type 1) gene expression in large plaque (Western) and small plaque (Asian) psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2004;150: 668-76.
4. Teunissen MB, Koomen CW, de Waal MR, Wierenga EA, Bos JD. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998 Oct;111(4):645-9.
5. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; 6: 1123-32.
6. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6: 1133-41.
7. Wolk K, Witte E, Wallace E, Docke WD, Kunz S, Asadullah K, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol* 2006; 36: 1309-23.
8. Wolk K, Sabat R. Interleukin-22: a novel T- and NK-cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 367-80.
9. Kunz S, Wolk K, Witte E, Witte K, Doecke WD, Volk HD, et al. Interleukin (IL)-19, IL-20 and IL-24 are produced by and act on keratinocytes and are distinct from classical ILs. *Exp Dermatol* 2006 Dec;15(12):991-1004.
10. Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity* 2004; 21: 241-54.
11. Saporito FC, Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 301-9.
12. Dolhain RJ, Tak PP, Dijkmans BA, De KP, Breedveld FC, Miltenburg AM. Methotrexate reduces inflammatory cell numbers, expression of monokines and of adhesion molecules in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 502-8.
13. Gerards AH, de LS, de Groot ER, Dijkmans BA, Aarden LA. Inhibition of cytokine production by methotrexate. Studies in healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1189-96.
14. Piskin G, Heydendael VM, de Rie MA, Bos JD, Teunissen MB. Cyclosporin A and methotrexate are equally effective in reducing T cell numbers in psoriatic skin lesions but have no consistent effect on IFN-gamma and IL-4 expression in psoriatic skin in situ. *Arch Dermatol Res* 2003; 294: 559-62.
15. Sigmundsdottir H, Johnston A, Gudjonsson JE, Bjarnason B, Valdimarsson H. Methotrexate markedly reduces the expression of vascular E-selectin, cutaneous lymphocyte-associated antigen and the numbers of mononuclear leucocytes in psoriatic skin. *Exp Dermatol* 2004; 13: 426-34.
16. Torres-Alvarez B, Castaneda-Cazares JP, Fuentes-Ahumada C, Moncada B. The effect of methotrexate on the expression of cell adhesion molecules and activation molecule CD69 in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 334-9.
17. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Ludviksson BR, Valdimarsson H. The anti-inflammatory action of methotrexate is not mediated by lymphocyte apoptosis, but by the suppression of activation and adhesion molecules. *Clin Immunol* 2005; 114: 154-63.

18. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007; 445: 648-51.
19. Sabat R, Philipp S, Hoflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol* 2007; 16: 779-98.
20. Caproni M, Antiga E, Melani L, Volpi W, Del BE, Fabbri P. Serum Levels of IL-17 and IL-22 Are Reduced by Etanercept, but not by Acitretin, in Patients with Psoriasis: a Randomized-Controlled Trial. *J Clin Immunol* 2008.
21. Gottlieb AB, Chamian F, Masud S, Cardinale I, Abello MV, Lowes MA, et al. TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. *J Immunol* 2005; 175: 2721-9.
22. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 950-7.
23. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 2007; 204: 3183-94.
24. Kryczek I, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Aphale A, Vatan L, et al. Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol* 2008; 181: 4733-41.

Effect of combination of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment in treatment of vitiligo compare to placebo.

Chutika Srisuttiyakorn MD,

Wiwat Korkit MD.

ABSTRACT:

SRISUTTIYAKORN C, KORKIT W. EFFECT OF COMBINATION OF CALCIPOTRIOL PLUS BETAMETHASONE DIPROPIONATE OINTMENT IN TREATMENT OF VITILIGO COMPARE TO PLACEBO. THAI J DERMATOL 2009; 25: 95-108.

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

Background: Calcipotriol is a vitamin D derivative. There are many reports about vitamin D and vitamin D derivatives involve in melanogenesis process. However, the efficacies of vitamin D derivatives in the treatment of vitiligo are still controversy.

Objectives: The purpose of this study was to evaluate the efficacy of Calcipotriol+betamethasone dipropionate ointment and placebo in the treatment of vitiligo.

Methods: Twelve subjects with vitiligo in the both sides of the body from the dermatology clinic at King Chulalongkorn Memorial Hospital were enrolled in this study. One side of the body with vitiligo was treated with Calcipotriol+betamethasone dipropionate ointment, while another side was treated with placebo. The subjects were received the treatment for 6 months. The efficacies of the treatments were evaluated by digital photograph. Percentages of the repigmentation were assessed by 2 dermatologists.

Results: Five patients from 12 patients withdrew from this study. Of the remain 7 patients, there was statistically difference in the improvement of repigmentation after treatment with Calcipotriol+betamethasone dipropionate (P-value = 0.032). There was no difference of repigmentation after treatment with placebo (P-value = 1.000). There was statistically difference in the improvement of repigmentation between Calcipotriol+betamethasone dipropionate and placebo (P-value = 0.006). The side effect was minimal, which only 2 patients developed telangiectasia.

Conclusion: Calcipotriol+betamethasone dipropionate is safe and might have benefit in treatment of vitiligo. Nevertheless, the efficacy of this drug was still inconclusive due to the small sample size.

Key word: Vitiligo, Calcipotriol

บทคัดย่อ :

ชุดิกา ศรีสุทธิยากร, วิวัฒน์ ก่อกิจ ผลของยาผสมระหว่าง แคลซิโพทรียอล (CALCIPOTRIOL) ร่วมกับ ยาเบต้าเมทาโซน ไดโพรไพรโอนัท (BETAMETHASONE DIPROPIONATE) แบบขี้ผึ้งชนิดทา (OINTMENT) ในการรักษา โรคด่างขาว (VITILIGO) เทียบกับยาหลอก (PLACEBO) วารสารโรคผิวหนัง 2552; 25: 95-108.

หน่วยตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความสำคัญและที่มาของการวิจัย แคลซิโพทรียอลเป็นอนุพันธ์ตัวหนึ่งจากวิตามินดี มีรายงานหลายฉบับเกี่ยวกับวิตามินดี และการสร้างเม็ดสีในผิวหนัง การรักษาโรคด่างขาวโดยวิธีอื่นๆ นั้นก็ยังได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ การศึกษาประสิทธิภาพนี้พบว่าสามารถนำมาใช้เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคด่างขาวได้

วัตถุประสงค์ในการวิจัย เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาโรคด่างขาวด้วยยา Calcipotriol+betamethasone dipropionate เทียบกับยาหลอก (placebo)

วิธีทำการวิจัย ศึกษาผู้เข้าร่วมวิจัย 12 รายที่เป็นโรคด่างขาว เลือกรอยโรค 2 ข้างของร่างกาย สุ่มเลือกโดยข้างหนึ่งใช้ยา Calcipotriol + betamethasone dipropionate และอีกข้างใช้ยาหลอก เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาที่ระยะเวลา 6 เดือน ประเมินผลจากรูปถ่ายโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง 2 ท่าน

ผลการวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 12 ราย แต่ขอลอนตัวก่อนจบการศึกษา 5 ราย จากการประเมินในผู้ป่วย 7 รายที่เหลือ พบว่ารอยโรคด้านที่ใช้ยา Calcipotriol + betamethasone dipropionate หลังการรักษาดีกว่าก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ (P-value = 0.032), รอยโรคด้านที่ใช้ยาหลอก พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P-value = 1.000) และ

เมื่อเปรียบเทียบรอยโรคหลังการรักษาพบว่า ยา Calcipotriol + betamethasone dipropionate ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (P-value = 0.006) ผลข้างเคียงพบเส้นเลือดขยายบริเวณรอยโรคที่รักษาในผู้ป่วย 2 ราย

สรุปผลการวิจัย ยา Calcipotriol + betamethasone dipropionate สามารถนำมาใช้รักษาโรคต่างขาได้ มีความปลอดภัย แต่ประสิทธิภาพของยานั้นอาจต้องทำการศึกษาต่อโดยใช้จำนวนประชากรมากขึ้น และใช้ศึกษาเปรียบเทียบกับยามาตรฐานที่ใช้ในการรักษาโรคต่างขา

คำสำคัญ: โรคต่างขา, แคลซิโพทรียอล

บทนำ

โรคต่างขา (Vitiligo) เป็นโรคผิวหนังเรื้อรังจากความผิดปกติของการสร้างสีผิว โดยเห็นรอยโรคสีขาวขอบเขตชัดเจนมีรูปร่างๆ กันปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัดปัญหาของโรคนี้อยู่ที่ความไม่สวยงาม ความวิตกกังวลกลัวเป็นที่รังเกียจของสังคม การรักษาโรคต่างขามีหลายวิธีทั้งโดยยาทา การฉายแสง UV และการปลูกถ่ายผิวหนัง ซึ่งการรักษาในปัจจุบันยังไม่มีวิธีที่ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ¹

กลไกการเกิดโรคต่างขานั้นประกอบกันจากหลายปัจจัย มีหลายทฤษฎีประกอบกันที่ใช้อธิบายการเกิดโรคประกอบไปด้วย มีความผิดปกติของเซลล์เม็ดสีเอง ทั้งรูปร่าง และการทำงาน ทำให้มีอายุสั้นกว่าปกติ, เกิดการตายได้ง่าย, เกิดความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย มีการทำลายเซลล์เม็ดสีโดยเซลล์เม็ดเลือดขาวโดยตรง และมีการสร้างแอนติบอดี (antibody) ต่อสารที่มีอยู่ในเซลล์เม็ดสีของตัวเอง¹

แคลซิโพทรียอล (calcipotriol) เป็นอนุพันธ์ตัวหนึ่งจากวิตามินดี (vitamin D) มีฤทธิ์แข่งจับกับ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ receptor ทำให้เกิดการกีดการแบ่งตัว (proliferation) และการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ในชั้นหนังกำพร้า

(differentiation) ของโรคสะเก็ดเงิน แต่จะมีผลข้างเคียงต่อเมตาบอลิซึมของแคลเซียมน้อยกว่าวิตามินดี

ในปี ค.ศ.1974 Oikawa และ Nakayasu² ได้รายงานผลของวิตามินดีในการสร้างเม็ดสี (melanogenesis) โดยทดลองใน melanoma cell ในหนู พบว่าทั้งวิตามินดี 3 (cholecalciferol) และวิตามินดี 2 (ergocalciferol) สามารถเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ ไทโรซิเนส (tyrosinase enzyme) ได้

ในการศึกษาของ Tomita et al³ พบว่าเมื่อเลี้ยงเซลล์สร้างเม็ดสี (melanocyte) ในสภาพเพาะเลี้ยงที่มีวิตามินดี 3 เป็นเวลา 6 วัน พบว่ามีการเพิ่มขนาดของเซลล์สร้างเม็ดสีระดับของเอนไซม์ ไทโรซิเนส (tyrosinase) จำนวนและขนาดของกิ่งก้านของเซลล์สร้างเม็ดสี

ยาทาแบบขี้ผึ้ง เบต้าเมทาโซน ไดโพรไพโรเนท (betametasone dipropionate ointment) เป็นยาทาสเตียรอยด์ (steroid) ความเข้มข้น 0.05 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มที่ 1 (class I) ซึ่งมีความแรงสูงที่สุด (high potency) ทำให้เกิดผลลดการอักเสบ โดยยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาว เข้ามาในบริเวณรอยโรค, ยับยั้งการสร้างสารเคมีกระตุ้นการอักเสบ (cytokine) และแอนติบอดี ที่สร้างจากเซลล์เม็ดเลือดขาว (lymphocyte),

รบกวนการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาว การนำเสนอแอนติเจนของเซลล์เม็ดเลือดขาว

จากกลไกการเกิดโรคต่างชาวดังที่กล่าวข้างต้น การรักษาด้วยยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์สามารถต้านการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาว เกิดการชะลอ, ยับยั้งการทำลายของเซลล์เม็ดสี และยาแคลซิโพรไทรออลสามารถกระตุ้นให้เซลล์สร้างเม็ดสีทำงานมากขึ้นได้

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาโรคต่างชาวดด้วยยา Calcipotriol + betamethasone dipropionate เทียบกับยาหลอก (placebo) ในผู้ป่วยคนเดียวกัน โดยประเมินจาก

1. ร้อยละของสีผิวที่กลับคืนมา (Percent of repigmentation) ใช้เทียบกับรอยโรคเดิม
2. ระยะเวลาที่สีผิวเริ่มกลับคืนมา (เดือน)
3. ลักษณะของสีผิวที่เริ่มกลับคืนมา (Mode of repigmentation)

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้ทำในคลินิกผิวหนังโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างธันวาคม พ.ศ. 2549 ถึงเดือน ตุลาคม พ.ศ. 2550

ใช้ยาผสมระหว่าง แคลซิโพรไทรออล (calcipotriol) ความเข้มข้น 50 ไมโครกรัมต่อ 1 กรัมของเนื้อมะพร้าว (50µg/g) และยาเบต้าเมทาโซน ไดโพรไพรโอนัท (betamethasone dipropionate) ความเข้มข้น 500 ไมโครกรัมต่อ 1 กรัม ของเนื้อมะพร้าว (500µg/g)

ยาหลอกใช้เป็น white vaseline ผลิตโดยฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้ดำเนินการวิจัยทำการซักประวัติเกี่ยวกับอาการของโรค การรักษาที่เคยได้รับ โรคประจำตัว ประวัติแพ้ยา และตรวจร่างกายอย่างละเอียด กรอกรประวัติ และการตรวจร่างกายลงในแบบฟอร์มเมื่อได้ผู้ป่วยตรงตามเกณฑ์

แล้ว จึงเลือกรอยโรค 2 ที่ ซึ่งเป็นรอยโรคที่เกิดอยู่คนละข้างของร่างกาย และมีระยะเวลาการเกิด และขนาดรอยโรคใกล้เคียงกัน

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการวิจัย และเกณฑ์ในการคัดออก มีดังนี้

เกณฑ์ในการเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

- อายุระหว่าง 18- 60 ปี
- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น โรคต่างขาว (vitiligo) ที่มีรอยโรคเหมือนกันบริเวณ 2 ข้างของร่างกาย รอยโรคเกิดในเวลา และมีขนาด ใกล้เคียงกัน
- ผู้ป่วยต้องหยุดการรักษาด้วยยาทางชนิดต่างๆ ก่อนเริ่มเข้าการศึกษานี้ 4 อาทิตย์

เกณฑ์ในการคัดออก (Exclusion criteria)

- โรคต่างขาวที่เกิดร่วมกับโรคทางระบบอื่นๆ ของร่างกาย (secondary vitiligo) เช่น โรคทางต่อมไร้ท่อ (endocrine disease), โรคทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (autoimmune disease)
- โรคต่างขาวชนิดที่เป็นซีกเดียวของร่างกาย (segmental vitiligo) หรือ ชนิด zosteriform หรือ โรคต่างขาวที่ลามออกอย่างรวดเร็ว (rapidly spreading vitiligo)
- ตั้งครรภ์ และให้นมบุตร
- โรคต่างขาวที่ต่อต้านการรักษา (recalcitrant vitiligo) เช่น รอยโรคบริเวณเยื่อเมือก (mucosal), มือ, เท้า, ปลายนิ้วมือ และรอบๆ ปาก (perioral).

บันทึกขนาดและรูปร่างของรอยโรคก่อนการรักษา โดย ถ่ายรูปด้วยกล้องดิจิทัล (digital) การให้ยาว่าข้างใด ใช้ยาอะไรนั้น ใช้วิธีเลือกแบบสุ่ม โดยที่ผู้ป่วย ผู้จ่ายยา และผู้อ่านผล ไม่ทราบว่าข้างใดเป็นยาใด ยาจ่ายโดยพยาบาลหรือผู้ร่วมวิจัยโดยไม่ทราบว่ายาตัวใดเป็นยาจริงหรือยาหลอก รอยโรคข้างหนึ่งใช้ยาผสมระหว่างยาแคล

ซิโปรทรีโอล (Calcipotriol) ร่วมกับ ยาเบต้าเมทาโซน ไดโปรไพโอเนต (Betamethasone dipropionate), อีกข้างหนึ่งใช้ยาหลอก (placebo) โดยปริมาณยา calcipotriol ที่ใช้ไม่เกิน 100 g. ต่ออาทิตย์ ทาขาบบริเวณ รอยโรค 2 เวลา คือ ช่วงเช้า และ เย็น หลังอาบน้ำ

นัดผู้ป่วยเพื่อติดตามผลทุก 1 เดือน, บันทึกรูปถ่าย, รูปวาดแผ่นพลาสติกใส, บันทึกลักษณะการเริ่มมีสีผิว กลับคืนมา และ ผลข้างเคียงของการใช้ยา โดยผู้วิจัยซึ่ง ไม่ใช่ผู้จ่ายยา ใช้ระยะเวลาการรักษาทั้งหมด 6 เดือน ถ้า ผู้ป่วยรายใดมีสีผิวกลับคืนมามากกว่า 75% เทียบกับรอย โรคก่อนการรักษา ผู้ป่วยมีเกณฑ์ดังต่อไปนี้ให้หยุด การวิจัยนี้ได้



ภาพที่ 1



ภาพที่ 2



ภาพที่ 3



ภาพที่ 4

เกณฑ์ในการยุติการศึกษาก่อนกำหนด

- ผู้ป่วยได้รับผลข้างเคียงจากการใช้ยา เช่น เป็นผื่น แพ้สัมผัส, ผิวหนังบริเวณที่ใช้ยาบางลง, มีเส้นเลือดฝอย บริเวณผิวหนังแตก, มีการติดเชื้อบริเวณผิวหนังที่ใช้ยา
 - ผู้ป่วยมีอาการระคายเคืองบริเวณที่ใช้ยา
 - ผู้ป่วยไม่สามารถมาตรวจติดตามได้ตามนัด มากกว่า 2 ครั้งขึ้นไป หรือไม่สามารถใช้ยาตามที่กำหนด ได้เนื่องจากจะทำให้มีการแปลผลผิดพลาด
 - ผู้ป่วยไม่ต้องการจะเข้าร่วมโครงการวิจัยต่อ
- ประเมินผลโดยให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง 2 ท่าน ดูรูปถ่าย ก่อนและหลังการวิจัย 6 เดือน, ประเมิน เป็นร้อยละของการมีสีผิวกลับคืนมาเทียบกับรอยโรคเดิม

โฆษณา 4 สัปดาห์

ก่อนเริ่มการรักษา (ให้รอยโรคเดิมเท่ากับร้อยละ 0) โดย	มีเกณฑ์การประเมินเป็นดังนี้
- ถ้าแย่ลงมากที่สุด (worse) แย่ลง > 75%	คะแนนที่ให้คือ -4
- ถ้าแย่ลงมาก (mark unresponse) แย่ลง (50)-(75%)	คะแนนที่ให้คือ -3
- ถ้าแย่ลงปานกลาง (moderate unresponse) แย่ลง(25)-(50%)	คะแนนที่ให้คือ -2
- ถ้าแย่ลงเล็กน้อย (minimal unresponse) แย่ลง < 25% แต่มากกว่า 0%	คะแนนที่ให้คือ -1
- ถ้าไม่ดีขึ้นเลย (no response) หรือ 0%	คะแนนที่ให้คือ 0
- ถ้าดีขึ้นเล็กน้อย (minimal response) ดีขึ้น < 25% แต่มากกว่า 0%	คะแนนที่ให้คือ 1
- ถ้าดีขึ้นปานกลาง (moderate response) ดีขึ้น 25-50%	คะแนนที่ให้คือ 2
- ถ้าดีขึ้นมาก (mark response) ดีขึ้น 50-75%	คะแนนที่ให้คือ 3
- ถ้าดีขึ้นดีมากที่สุด (excellent response) ดีขึ้น > 75%	คะแนนที่ให้คือ 4

ผลการวิจัย

มีผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัยช่วงแรกทั้งหมด 12 คน เป็นผู้หญิง 8 คน, ผู้ชาย 4 คน ต่อมาผู้ป่วย 5 คนได้ถูกคัดเลือกรอกจากการวิจัยเนื่องจาก ผู้ป่วย 3 คน ไม่สะดวกในการมาติดตามผลการรักษาทุกเดือน, ผู้ป่วย 1 คน ตรวจเพิ่มเติมแล้วพบเป็น hypothyroidism และผู้ป่วยอีก

1 คน มีผื่นคันสีดำปนม่วงขึ้นใหม่บริเวณใบหน้า หลังมือ ทั้ง 2 ข้าง ได้ทำการวินิจฉัยเพิ่มเติม โดยการตัดชิ้นเนื้อ พบเป็น Lichen planus และ Lichen planus pigmentosus มีผู้ป่วยเข้าร่วมจนสิ้นสุดโครงการวิจัยทั้งหมด 7 คน โดยมีลักษณะพื้นฐานดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 7 คน

ผู้ป่วยรายที่/ อายุ/ เพศ	ระยะเวลา ที่เข้าร่วม การวิจัย	พื้นที่รอยโรคเทียบกับพื้นที่ ผิวหนังของร่างกายทั้งหมด (%body surface area)	พื้นที่ที่ใช้ในการวิจัย	ระยะเวลา ของรอย โรค	ลักษณะสีผิวที่กลับคืนมา
รายที่ 1 หญิง อายุ 41 ปี	6 เดือน	ประมาณ 5 % BSA ปลาย และหลังมือ, เท้า และ ขาทั้ง 2 ข้าง	บริเวณ หลังเท้า 2 ข้าง ประมาณ 1 %BSA	1-3 ปี	ไม่มีการกลับคืนมาของสี ผิวที่เห็นชัดเจน
รายที่ 2 ชาย อายุ 50 ปี	6 เดือน	ประมาณ 20 % BSA เป็นทั้งตัว ตั้งแต่ศีรษะ หน้า มือ เท้า ลำตัว	บริเวณ ข้อมือ 2 ข้าง ประมาณ 1 %BSA	> 3 ปี (30 ปี)	Marginal มีเส้นเลือดฝอยขยาย (telangiectasia)
รายที่ 3 หญิง อายุ 13 ปี	6 เดือน	ประมาณ 3 % BSA เปลือกตา จมูก คอ เข้า ทั้ง 2 ข้าง	บริเวณ เข้า 2 ข้าง ประมาณ 1 %BSA	> 3 ปี (~5 ปี)	Follicular, marginal เริ่มสังเกตเห็นสีผิว กลับคืนมาในเดือนที่ 1
รายที่ 4 หญิง อายุ 50 ปี	6 เดือน	ประมาณ 10 % BSA ปลาย และหลังมือ, เท้า, ลำตัว, รักแร้	บริเวณ รักแร้ 2 ข้าง ประมาณ 1 %BSA	1-3 ปี	Diffuse, Marginal เริ่มสังเกตเห็นสีผิว กลับคืนมาในเดือนที่ 3 มีเส้นเลือดฝอยขยาย (telangiectasia)
รายที่ 5 ชาย อายุ 44 ปี	6 เดือน	ประมาณ 5 % BSA คอ, ลำตัว หลังเท้า ทั้ง 2 ข้าง	บริเวณ หลังเท้า 2 ข้าง ประมาณ 2 %BSA	> 3 ปี (~ 7 ปี)	Diffuse, Marginal เริ่มสังเกตเห็นสีผิว กลับคืนมาในเดือนที่ 3
รายที่ 6 หญิง อายุ 31 ปี	4 เดือน	ประมาณ 1 % BSA ต้นขาทั้ง 2 ข้าง	บริเวณ ต้นขา 2 ข้าง ประมาณ 1 %BSA	> 3 ปี (~ 5 ปี)	Marginal เริ่มสังเกตเห็นสีผิว กลับคืนมาในเดือนที่ 1 รอยโรคหายหมดหลังการ รักษาเป็นระยะเวลา 4 เดือน
รายที่ 7 ชาย อายุ 51 ปี	6 เดือน	ประมาณ 20 % BSA หน้า ลำตัว ปลาย และหลัง มือ, เท้า และขาทั้ง 2 ข้าง	บริเวณ หลังมือ 2 ข้าง ประมาณ 1 %BSA	> 3 ปี (~ 14 ปี)	ไม่มีการกลับคืนมาของ สีผิวที่เห็นชัดเจน

จากตารางพบว่า ผู้ป่วย เป็นผู้หญิง 5 คน, ผู้ชาย 2 คน โดยมีอายุระหว่าง 13-51 ปี (อายุเฉลี่ย 40 ปี), มีระยะเวลาในการเป็นโรคต่างขา มากกว่า 3 ปี มีจำนวน 5 คน, ระยะเวลาตั้งแต่ 1-3 ปี มีจำนวน 2 คน ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่มีระยะเวลาการเป็นโรคต่างขามาน้อยกว่า 1 ปี โดยในผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการเป็นโรคต่างขามากกว่า 3 ปีนั้น มีระยะเวลาการเป็นโรคตั้งแต่ 4 -13 ปี ผู้ป่วย

ทั้งหมดมีพื้นที่รอยโรคเทียบกับพื้นที่ผิวหนังของร่างกายทั้งหมด (% body surface area) ตั้งแต่ 5-20%

ประเมินการกลับคืนมาของสีผิว ให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง 2 ท่านเป็นผู้ประเมิน เทียบกับรอยโรคเดิมคิดเป็นคะแนนตามเกณฑ์ดังข้างต้น โดยคิดให้รอยโรคเดิมก่อนการรักษาเป็น 0% ผลคะแนนจากแพทย์ทั้ง 2 คนได้เอามาคิดเป็นค่าเฉลี่ยได้ผลดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงค่าคะแนนเฉลี่ย ของยา Calcipotriol+betamethasone dipropionate และยาหลอก จากแพทย์ 2 คน

ผู้ป่วยรายที่	% BSA	ระยะเวลาของรอยโรค	ยา Calcipotriol+betamethasone dipropionate (ค่าเฉลี่ย)			
			ก่อนรักษา	หลังรักษา	ก่อนรักษา	หลังรักษา
1	5 % BSA	1-3 ปี	0	1.5	0	-0.5
2	20 % BSA	> 3 ปี (30 ปี)	0	1	0	0
3	3 % BSA	> 3 ปี (~5 ปี)	0	1.5	0	0.5
4	10 % BSA	1-3 ปี	0	2	0	0.5
5	5 % BSA	> 3 ปี (~7 ปี)	0	1	0	-0.5
6	1 % BSA	> 3 ปี (~5 ปี)	0	2	0	0.5
7	20 % BSA	> 3 ปี (~14 ปี)	0	1	0	-1

จากตารางใช้การทดสอบแบบ nonparametric โดยใช้ตัวสถิติทดสอบ Signed Test เปรียบเทียบค่าคะแนนของการรักษาของยาแต่ละชนิดว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญกันระหว่างก่อน และหลังการรักษาหรือไม่

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา Calcipotriol + betamethasone dipropionate ก่อนและหลังการรักษา จะพบว่า ค่า P-value มีค่าเท่ากับ 0.008 ซึ่งน้อยกว่าค่าที่กำหนดระดับนัยสำคัญคือ 0.05 แสดงว่า ยา Calcipotriol + betamethasone dipropionate มีความแตกต่างกันอย่าง

มีนัยสำคัญค่าเฉลี่ยของคะแนนที่ให้ก่อน และหลังการรักษา

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาหลอกก่อนและหลังการรักษา จะพบว่า ค่า P-value มีค่าเท่ากับ 0.05 ซึ่งเท่ากับค่าที่กำหนดระดับนัยสำคัญคือ 0.05 แสดงว่า ยาหลอก ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของค่าเฉลี่ยของคะแนนที่ให้ก่อน และหลังการรักษา

เมื่อพิจารณาประสิทธิภาพของยา Calcipotriol + betamethasone dipropionate และยาหลอก โดยใช้การทดสอบ Manwhitney U Test เปรียบเทียบความแตกต่าง

กันระหว่างค่าคะแนนของยา Calcipotriol + betamethasone dipropionate และยาหลอก หลังการรักษา พบว่าค่า p-value มีค่าเท่ากับ 0.001 ซึ่งน้อยกว่าค่าที่กำหนดระดับนัยสำคัญคือ 0.05 แสดงว่ายา Calcipotriol + betamethasone dipropionate มีประสิทธิภาพการรักษา ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

จากผลการวิจัย พบว่ามีการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาเป็นจำนวนถึง 5 คน จึงได้ทำการคำนวณโดยรวมผู้ป่วยที่ออกจากการวิจัยก่อนกำหนด (Intention to treat) กำหนดให้ผู้ป่วยที่ออกจากการวิจัยนั้นไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งจะมีคะแนนหลังการรักษาเท่ากับ 0

ตารางที่ 3 แสดงค่าคะแนนเฉลี่ย ของยา Calcipotriol+betamethasone dipropionate และยาหลอก โดยรวมผู้ป่วยที่ออกจากการรักษาก่อนกำหนด (intention to treat)

ผู้ป่วยรายที่	ยา Calcipotriol+betamethasone dipropionate (ค่าเฉลี่ย)		ยาหลอก (ค่าเฉลี่ย)	
	ก่อนรักษา	หลังรักษา	ก่อนรักษา	หลังรักษา
1	0	1.5	0	-0.5
2	0	1	0	0
3	0	1.5	0	0.5
4	0	2	0	0.5
5	0	1	0	-0.5
6	0	2	0	0.5
7	0	1	0	-1
8	0	0	0	0
9	0	0	0	0
10	0	0	0	0
11	0	0	0	0
12	0	0	0	0

(ผู้ป่วยรายที่ 8-12 เป็นผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการวิจัยก่อนกำหนด)

จากตารางใช้การทดสอบแบบ nonparametric โดยใช้ตัวสถิติทดสอบ Signed Test เปรียบเทียบค่าคะแนนของการรักษาของยาแต่ละชนิดว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญกันระหว่างก่อน และหลังการรักษาหรือไม่

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา Calcipotriol + betamethasone dipropionate ก่อนและหลังการรักษา จะพบว่าค่า P-value มีค่าเท่ากับ 0.008 และ เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาหลอกก่อนและหลังการรักษา ค่า P-value เท่ากับ 0.05 และเมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างใน

ประสิทธิภาพของยาทั้ง 2 ชนิดหลังการรักษา พบว่าค่า P-value เท่ากับ 0.001

ซึ่งจะเห็นว่าค่าที่คำนวณได้นั้นมีค่าเท่ากับ P-value ของการคำนวณแบบ per protocol analysis เนื่องจากการวิจัยนี้ได้ใช้การประเมินแบบคะแนน หรือเรียกว่าเป็นแบบ ranking และการคำนวณเปรียบเทียบความแตกต่างของการรักษานั้น จะคำนวณโดยใช้ค่ามัธยฐาน ไม่ขึ้นกับจำนวนตัวอย่าง เมื่อเรากำหนดคะแนนของผู้ป่วยที่ออกจากการวิจัยเท่ากับ 0 ค่ามัธยฐานที่คำนวณได้จึงไม่เปลี่ยนแปลง และคำนวณค่า P-value ได้เท่าเดิม

การทำให้ค่าที่คำนวณจากวิธี intention to treat เปลี่ยนไปนั้นก็ควรคิดเกณฑ์การวัดค่า และการประเมินใหม่เป็นแบบ ordinal scale

เมื่อดูการร้อยละการกลับคืนมาของสีผิว พบว่าผู้ป่วยมีการกลับคืนมาของสีผิวเฉลี่ยประมาณ ไม่เกินร้อยละ 50 โดยที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการกลับคืนมาของสีผิวที่ร้อยละ 0-25

เมื่อดูลักษณะการกลับคืนมาของสีผิว แสดงได้ตามตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงลักษณะการกลับคืนมาของสีผิว

การกลับคืนมาของสีผิว	จำนวนคน	ผู้ป่วยรายที่ (เทียบจากตารางที่ 1)
Diffuse	2	4,5
Follicular	1	3
Marginal	4	2,3,4,5,6

จากตารางที่ 4 แสดงให้เห็นว่า พบการกลับคืนมาของสีผิวแบบ marginal มากที่สุด และสามารถมีการกลับคืนมาของสีผิวได้มากกว่า 1 แบบในผู้ป่วยคนเดียว

ผู้ป่วยมีการกลับคืนมาของสีผิวหลังจากเริ่มการรักษาที่ระยะเวลา 1-4 เดือน

จากการรักษาเป็นเวลา 6 เดือน ผลข้างเคียงจากการรักษาพบในผู้ป่วย 2 คน (คนที่ 2 และคนที่ 4 จากตารางที่ 1) พบมีรอยเส้นเลือดขยาย (telangiectasia) บริเวณที่รักษา ผลข้างเคียงอื่นๆในการวิจัยนี้ ไม่พบ

อภิปรายผลการวิจัย

มีการศึกษาที่ผ่านมาเรื่องการใช้ยาแคลซิโพทรินชนิดทา (topical calcipotriene) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ

วิตามินดี และ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดทา (topical corticosteroid) ในการรักษาโรคต่างขา

Travis LB และคณะ⁴ กล่าวถึงการศึกษาประสิทธิภาพของยาแคลซิโพทริน (topical calcipotriene) และยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดทา (topical corticosteroid) ในการรักษาผู้ป่วยโรคต่างขาในผู้ป่วยเด็ก อายุเฉลี่ย 13.1 ปี ทั้งหมด 12 คน โดยความแรงของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดทา ขึ้นกับบริเวณของรอยโรค รอยโรคบริเวณเปลือกตาจะใช้ความแรงกลุ่มที่ 5 (class 5), รอยโรคที่บริเวณอื่นจะใช้ความแรงของยาในกลุ่มที่ 2 หรือ 3 (class 2 or 3)

ผู้ป่วยใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ บริเวณรอยโรคในช่วงเช้า และใช้ยาแคลซิโพทริน บริเวณรอยโรคเดิมในช่วงเย็น การตรวจติดตามผู้ป่วยทำทุก 6 อาทิตย์ โดย

ใช้การตรวจโดยใช้ตาเปล่า ในแสงธรรมชาติ และในแสงความยาวคลื่น 365 นาโนเมตร (wood light) โดยระยะเวลาในการรักษาทั้งหมดเฉลี่ย 4.5 เดือน (ระหว่าง 2-7 เดือนโดยประสิทธิภาพของยาประเมินจาก จากพื้นที่ที่มีสีผิวกลับคืนมาเทียบกับรอยโรคเดิม

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 10 คน (คิดเป็นร้อยละ 83) มีการกลับคืนมาของสีผิวเป็นร้อยละ 95 เทียบกับรอยโรคเดิม และไม่มีรอยโรคใหม่เกิดขึ้นระหว่างการทดลอง ผู้ป่วย 2 คนที่การรักษาล้มเหลวนั้นมีรอยโรคบริเวณ ฝ่าเท้า, ริมฝีปาก และปลายนิ้วมือ

จะเห็นว่าเมื่อเปรียบเทียบรอยโรคก่อน และหลัง การรักษาในยาแต่ละชนิดนั้น พบว่ายา Calcipotriol+betamethasone dipropionate ทำให้รอยโรคมีสีผิวกลับคืนมาได้ อย่างมีนัยสำคัญ

Kumaran MS และคณะ⁵ ศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาทาแคลซิโพทริโอล ความเข้มข้น 0.005 กรัม ในเนื้อยา 1 กรัม (topical calcipotriol ointment 0.005%) และ ยาทาแบบครีม เบต้าเมทาโซน ไดโพรไพรโอนัท ความเข้มข้น 0.05 กรัม ในเนื้อยา 1 กรัม (betametasone dipropionate cream 0.05%) ในการรักษาผู้ป่วยโรคต่าง ๆ โดยใช้ตัวเดียว หรือ ใช้ร่วมกัน ในผู้ป่วยทั้งหมด 49 คน อายุระหว่าง 10 ถึง 60 ปี โดยรอยโรคทั้งหมด น้อยกว่า หรือ เท่ากับ 5 เปอร์เซ็นต์ ของพื้นที่ผิวหนังของร่างกายทั้งหมด (body surface area) โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม

กลุ่มที่หนึ่ง ผู้ป่วยจำนวน 18 คน ได้รับยา Betametasone dipropionate cream 0.05% ทาบริเวณรอยโรค 2 ครั้งต่อวัน (ช่วงเช้า และ เย็น)

กลุ่มที่สอง ผู้ป่วยจำนวน 16 คน ได้รับยา Calcipotriol ointment 0.005% ทาบริเวณรอยโรค 2 ครั้งต่อวัน (ช่วงเช้า และ เย็น)

กลุ่มที่สาม ผู้ป่วยจำนวน 15 คน ได้รับยา Betametasone dipropionate cream 0.05% ทาบริเวณรอยโรคในช่วงเช้า และ ยา Calcipotriol ointment 0.005% ทาในช่วงเย็น

ผู้ป่วยทั้งหมด 45 คน ได้รับการรักษาจนจบการทดลองในเวลา 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ไม่มีผู้ป่วยในกลุ่มใดเลยที่มีการกลับคืนมาของสีผิวมากกว่าร้อยละ 75 เทียบกับรอยโรคเดิม, พื้นที่ที่มีสีผิวกลับคืนร้อยละ 50 ถึง 75 พบในผู้ป่วยกลุ่มที่หนึ่ง 2 คน (ร้อยละ 13.3), กลุ่มที่สอง 1 คน (ร้อยละ 6.7), กลุ่มที่สาม 4 คน (ร้อยละ 26.7), พื้นที่ที่มีสีผิวกลับคืนร้อยละ 25 ถึง 50 พบในผู้ป่วยกลุ่มที่หนึ่ง 7 คน (ร้อยละ 46.7), กลุ่มที่สอง 5 คน (ร้อยละ 33.3), กลุ่มที่สาม 7 คน (ร้อยละ 46.7), พื้นที่ที่มีสีผิวกลับคืนน้อยกว่าร้อยละ 25 พบในผู้ป่วยกลุ่มที่หนึ่ง 6 คน (ร้อยละ 40.0), กลุ่มที่สอง 9 คน (ร้อยละ 60.0), กลุ่มที่สาม 4 คน (ร้อยละ 26.7), ระยะเวลาที่สีผิวเริ่มกลับคืนมาของรอยโรค ในกลุ่มที่หนึ่ง 9.04 ± 2.0 อาทิตย์, กลุ่มที่สอง 10.18 ± 1.6 อาทิตย์, กลุ่มที่สาม 5.17 ± 2.4 อาทิตย์ และพบว่าความคงตัวของรอยโรคหลังจากหยุดยามากที่สุดในกลุ่มที่สาม

ในการวิจัยนี้ศึกษาในกลุ่มอายุ และ ระยะเวลาการเป็นโรค ใกล้เคียงกับ Kumaran ซึ่งในกลุ่มที่ 3 ที่มีการรักษาด้วยยาทา 2 ชนิดนั้น มีผลการกลับคืนมาของสีผิวร้อยละ 25-50 ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ซึ่งมีผลการวิจัยดีกว่าการวิจัยครั้งนี้ที่พบว่ามีการกลับคืนมาของสีผิวในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ ร้อยละ 0-25 และไม่พบการกลับคืนมาของสีผิวสูงกว่า ร้อยละ 50

ผลการรักษาไม่เป็นที่น่าพอใจ สาเหตุที่อาจเป็นไปได้ดังนี้

ประการแรก การเลือกประชากรในการวิจัยไม่เหมาะสม ผู้ป่วยอยู่ในระยะที่โรคยังไม่สงบ ซึ่งจะเห็นว่า

ในผู้ป่วย 3 ราย (ผู้ป่วยรายที่ 1, 5 และ 7) รอยโรคด้านที่ ใช้น้ำยาหลอก มีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่แย่ลง (คะแนน ติดลบ) และรอยโรคตำแหน่งอื่นในผู้ป่วย ทั้ง 3 รายนี้ พบว่ามีบางตำแหน่งที่มีการเปลี่ยนแปลงในทางที่แย่ลง

ประการที่สอง การใช้น้ำยา Calcipotriol + betamethasone dipropionate ซึ่งเป็นยาผสมระหว่าง แคลซิโพรโทรล (calcipotriol) ความเข้มข้น 50 ไมโครกรัมต่อ 1 กรัมของเนื้อมา (50µg/g) และ ยาเบต้าเมทาโซน ไดโพรไพโอเนต (betamethasone dipropionate) ความเข้มข้น 500 ไมโครกรัมต่อ 1 กรัมของเนื้อมา (500µg/g) แม้ว่าจะมีความเข้มข้นเท่ากันกับการวิจัยในยาแต่ละตัวของ Kumaran แต่เมื่อใช้ทาลงบน ผิวหนังแล้วในปริมาณที่เท่ากัน อาจมีการดูดซึมไม่ดี เท่ากับการใช้น้ำยาแยกแต่ละตัว ทำให้ไม่ได้ประสิทธิภาพ เท่าที่ควร

แต่เมื่อเทียบกับการวิจัยก่อนหน้านี้ พบว่าการวิจัยครั้งนี้ มีข้อเด่นกว่าตรงที่ เป็นทำการวิจัยในผู้ป่วยคนเดียวกัน จึงสามารถตัดตัวกวน (confounding factor) ระหว่างผู้ป่วยแต่ละคนออกไปได้ และการใช้น้ำยาผสม 2 ชนิดใน หลอดเดียว ยังไม่มีผู้ศึกษามาก่อน

การวิจัยนี้พบว่ามีข้อจำกัดหลายประการดังต่อไปนี้

ประการแรก จำนวนประชากรน้อย (7 คน) ทำให้ผล ที่ได้ไม่น่าเชื่อถือแม้ว่าผลการวิเคราะห์ทางสถิติในการ เทียบประสิทธิภาพของยา 2 ชนิด จะมี P Value < 0.05

ประการที่สอง เวลาที่ใช้ในการติดตามผลน้อยเกินไป ถ้าติดตามผลในระยะเวลาที่นานกว่า 6 เดือน อาจได้ผลการรักษาที่ดีกว่านี้ เนื่องจากโรคต่างขาใน ผู้ป่วยบางรายอาจต้องใช้เวลาในการรักษานานกว่า 6 เดือน จึงจะเริ่มเห็นการตอบสนองต่อการรักษา และ

ประการที่สาม ยา Calcipotriol + betamethasone dipropionate นั้นเป็นยาผสมระหว่าง Calcipotriol และ Betamethasone dipropionate ซึ่งในการรักษาโรคต่าง ขาโดยทั่วไปนั้น สามารถใช้น้ำยาในกลุ่ม corticosteroids รักษาได้อยู่แล้ว ในการวิจัยนี้จึงไม่สามารถประเมินได้ ชัดเจนว่า สิวที่กลับคืนมานั้น เป็นจากประสิทธิภาพของ ยา Betamethasone dipropionate ตัวเดียวหรือไม่ จึงควร มีการศึกษาต่อโดยการเทียบประสิทธิภาพระหว่างยา

Calcipotriol+betamethasone dipropionate กับยาในกลุ่ม corticosteroids เพื่อดูว่า การใช้น้ำยา Calcipotriol + betamethasone dipropionate ในการรักษาโรคต่างขา นั้นมีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้น้ำยา corticosteroids ตัว เดียวหรือไม่

จากการสังเกตการณ์กลับคืนมาของสิว พบว่าใน ผู้ป่วยกลุ่มที่มีการตอบสนองต่อการรักษาอยู่ในเกณฑ์ดี (คะแนนระหว่าง 1-2) ผู้ป่วยบางรายมีการกลับคืนมาของ สิวได้เองเล็กน้อยในรอยโรคที่ใช้น้ำยาหลอก โดยคะแนน เฉลี่ยอยู่ที่ 0.5 การตอบสนองต่อการรักษาจึงอาจเป็นผล จากทั้งประสิทธิภาพของยา และการมีสิวลับคืนมาเอง ของรอยโรค

จากการวิจัยนี้พบว่ายา Calcipotriol + betamethasone dipropionate เป็นทางเลือกหนึ่ง สามารถนำมาใช้ในการ รักษาโรคต่างขาได้ปลอดภัย ผลข้างเคียงที่พบใน ระยะเวลา 6 เดือนนั้นพบน้อย แต่การประเมิน ประสิทธิภาพของยานั้นอาจต้องทำการศึกษาต่อ โดยใช้ จำนวนประชากรมากกว่านี้ และเทียบกับมาตรฐานที่ ใช้ในการรักษาโรคต่างขา เช่น ยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์

References

1. Ortonne JP. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. In : Bologna JL, Jorizzo JL, eds. *Dermatology* 2nd edition, 2008 ;1: 913-938.
2. Mason RS, Pryke AM, Ranson M, Thomas HB, Posen S. Human melanoma cells:Functional modulation by calcipotrophic hormones. *J Invest Dermatol* 1998;90: 830-840.
3. Tomita Y, Torinuki W, Tagami H. Stimulation of human melanocytes by vitamin D3 possibly mediates skin pigmentation after sun exposure. *J Invest Dermatol* 1988;90: 882-884.
4. Travis LB, Silverberg NB. Calcipotriene and corticosteroid combination therapy for vitiligo. *Pediatric dermatology* 2004; 21(4):495-498.
5. Kumaran MS, Kaur I, Kumar B. Effect of calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Academy of dermatology and venereology* 2006;20:269-273.

Lupus Erythematosus Panniculitis: Clinical Manifestations, Direct Immunofluorescence Study and Natural Course

Papapit Tuchinda MD,

Leena Chularojanamontri MD,

Einapak Boontaveeyuwat MD,

Nisa Kiewjoy BSc.

ABSTRACT:

TUCHINDA P, CHULAROJANAMONTRI L, BOONTAVEEYUWAT E, KIEWJOY N. LUPUS ERYTHEMATOSUS PANNICULITIS: CLINICAL MANIFESTATIONS, DIRECT IMMUNOFLUORESCENCE STUDY AND NATURAL COURSE. THAI J DERMATOL 2009; 25: 109-117.

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

The purpose of this study was to evaluate the clinical manifestations, direct immunofluorescence (DIF) and natural course of Thai patients with lupus erythematosus panniculitis (LEP). We retrospectively studied patients with LEP who presented at Siriraj Hospital, Mahidol University, between January 2000 and December 2008. Of the 25 patients enrolled, 22 (88%) were female. The clinical appearance included subcutaneous nodules and plaques. The most common involved site was upper extremities (9 cases; 36%), followed by face (8 cases; 32%). Six patients (24%) fulfilled American College of Rheumatology (ACR) criteria for SLE. Twelve patients (48%) had DLE lesions elsewhere. Three patients (12%) also showed DLE lesions on the LEP lesions. The mean follow-up duration was 4.1 years. Of the 20 cases

who did not meet the ACR criteria when LEP was diagnosed, only one patient developed SLE over the course of 2 years after the onset of LEP. Our study revealed high positive yield of DIF study (81.8%). Thus, in suspected patients, beside histopathologic study, DIF study of lesional skin may give additional diagnostic benefits.

Key words: panniculitis, lupus erythematosus, clinical, direct immunofluorescence

บทคัดย่อ:

ปภาพิต ตู้จินดา, ลีนา จุฬาโรจน์มนตรี, ไอณภัค บุญทวีวัฒน์, นิษา เขียวจ้อย ลักษณะทางคลินิก การตรวจ DIRECT IMMUNOFLUORESCENCE และการดำเนินโรคของผู้ป่วยโรคผื่น LUPUS ERYTHEMATOSUS PANNICULITIS วารสารโรคผิวหนัง 2552; 25: 109-117.

ภาควิชาตจวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะผู้วิจัยได้ศึกษาลักษณะทางคลินิก การตรวจ direct immunofluorescence (DIF) และการดำเนินโรคของผู้ป่วย LEP ชาวไทย โดยศึกษาย้อนหลังผู้ป่วย LEP ที่มาตรวจที่โรงพยาบาลศิริราช ตั้งแต่เดือนมกราคม 2543 ถึงเดือน ธันวาคม 2551 ผู้ป่วยจำนวน 25 ราย เป็นหญิง 22 ราย (88%) ลักษณะทางคลินิกประกอบด้วย subcutaneous nodules และ plaques ผู้ป่วย 22 ราย (88%) มีผื่น LEP จำนวน 1 แห่ง ส่วนที่เหลือมีผื่น LEP หลายแห่ง ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุด คือ ต้นแขน (9 ราย: 36%) รองลงมาคือใบหน้า (8 ราย: 32%) มีผู้ป่วยจำนวน 6 ราย (24%) ที่มีเกณฑ์การวินิจฉัยของโรค SLE ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ American College of Rheumatology ผู้ป่วย 12 ราย (48%) มี DLE ร่วมด้วยที่ตำแหน่งอื่น และผู้ป่วยจำนวน 12 ราย (48%) มี DLE บนผื่นของ LEP จากการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 4.1 ปี ผู้ป่วย 20 รายที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น SLE ตั้งแต่การตรวจครั้งแรก พบว่ามีเพียง 1 ราย ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น SLE หลังจากมีผื่น LEP 2 ปี นอกจากนี้พบว่า การส่งตรวจ DIF ให้ผลบวกมากถึง 81.8% ดังนั้นในผู้ป่วยที่สงสัย LEP การส่งตรวจ DIF ร่วมกับ histopathology จะได้ประโยชน์ในการวินิจฉัยมากยิ่งขึ้น

คำสำคัญ: panniculitis, lupus erythematosus, ลักษณะทางคลินิก, direct immunofluorescence

Introduction

Lupus erythematosus panniculitis (LEP) or lupus profundus is a rare variant of lupus erythematosus (LE). It may be a single manifestation or may occur before, simultaneously, or after discoid lupus erythematosus (DLE) or systemic lupus erythematosus (SLE).¹ Clinically, LEP presents with single or multiple subcutaneous painful or tender nodules and plaques. The overlying skin can be normal, erythematous, have changes of DLE or ulceration. The resolution of the lesions may leave depressed lipoatrophic areas.

The reported frequency of association of LEP to DLE varied from 21% to 60%²⁻⁴, and LEP to SLE varied from 10% to 42%³⁻⁶. In contrast, LEP occurs in 2% to 5% of patients with SLE.^{1, 7, 8} SLE with LEP tends to have a mild chronic course.

There were a few reports of LEP in Asian populations. Watanabe et al.⁹ reported a prospective study of 16 Japanese patients and Arai et al. reported a retrospective study of 44 Japanese patients¹⁰ while Ng et al.¹¹ retrospectively studied 12 patients, mostly Chinese, in Singapore.

The purpose of this study was to evaluate the clinical manifestations, direct immunofluorescence (DIF) and natural course of Thai patients with LEP.

Materials and Methods

This study was approved by the Ethics Committee on research involving human subjects of Siriraj Hospital in Bangkok, Thailand. We retrospectively reviewed the case record forms of patients diagnosed as LEP who

attended the Outpatient Department, Department of Dermatology, Siriraj Hospital, Mahidol University, between January 2000 and December 2008.

Diagnosis of LEP was based on the clinical and histopathologically confirmed. Peters and Su's histologic criteria¹ were used for the diagnosis of LEP as followings: hyaline necrosis of the fat, lymphocytic aggregates, lobular or periseptal panniculitis, lymphocytic vasculitis, and calcification. DIF studies of skin lesions were performed according to standard methods that were described previously. Briefly, skin biopsy specimens were embedded in Cryomatrix embedding medium (Shandon Lipshaw, Inc, Pittsburgh, PA, USA) and snap frozen at -70°C until sectioned. Frozen section, 4µm thick, were cut on a cryostat, air-dried, washed twice with phosphate-buffered saline (PBS), pH 7.4, for 10 minutes, and overlain for 30 minutes with fluorescein isothiocyanate-conjugated rabbit antihuman IgG, IgA, IgM, C3 and fibrinogen (Dako patt., Copenhagen, Denmark). Thereafter, section slides were incubated in a humidified chamber at room temperature, washed twice with PBS for 10 minutes, and mounted with a medium before viewing with a fluorescence microscope. Direct immunofluorescence patterns were interpreted according to the standard criteria.⁸

Laboratory tests included complete blood count, urinalysis, antinuclear antibodies, anti-Sm and anti-dsDNA. The age, sex, past history or subsequent

diagnosis of SLE, DLE, treatment outcome and course were recorded.

Statistical Analysis

Descriptive statistics e.g. mean, median, minimum, maximum, and percentages were used to describe demographic data, clinical characteristics, course of disease, treatment, and outcomes. The t-test and Chi-squared test were respectively used for the statistical analysis among continuous and categorical data. Since some patients were lost to follow up, Kaplan-Meier survival curve was applied to determine the probability of symptom resolution at each time point. All statistical data analyses were performed using SPSS for Windows version 10.0

Results

Of the 25 patients enrolled, 22 (88%) were female with the median age of 31.5 years (ranged 11-52 years). More than half of the patients (60%) were in the age group of 20-40 years. The duration of disease at presentation ranged from 1 week to 4 years.

The clinical appearance of LEP included subcutaneous nodules and plaques. There was a single site LEP lesion in 22 patients (88%) and multiple sites in the rest (12%). The most common involved site was upper extremities (9 cases; 36%), followed by face (8

cases; 32%), lower extremities (2 cases; 8%), trunk (2 cases; 8%) and scalp (1 case; 4%). Fourteen patients (54.2%) showed atrophy of the overlying skin.

Six patients (24%) fulfilled the American College of Rheumatology (ACR) criteria for SLE. Of these, 2 cases (33.3%) were diagnosed as SLE before the LEP; 1 case (16.7%), at the same time of LEP and 3 cases (50%), after the LEP. Four ACR criteria were met in 5 patients (20%), and 7 criteria in 1 patient (4%). The most frequent findings were photosensitivity (21 of 25 cases, 84%), followed by positive antinuclear antibodies, DLE and hematologic abnormalities in 14 cases (56%), 12 cases (48%), and 9 cases (36%), respectively. Twelve of the 25 cases (48%) had no extracutaneous manifestations. The clinical manifestations as per ACR criteria are shown in Table 1. Of the 14 positive ANA patients, the speckled pattern was the common pattern (10 cases, 71.4%) and homogenous pattern (4 cases, 28.6%). Four cases (28.6%) showed positive ANA with multiple patterns. Seventy percent of the positive ANA were in the range of titer of 1:160 to 1:640. Two cases whose ANA were positive at the titer of 1:2560 were diagnosed as SLE before and at the time of onset of LEP.

Table1 The clinical manifestations as per ACR criteria of patients with lupus panniculitis (n=25)

Clinical Features	Cases (%)
Photosensitivity	21 (84)
Positive antinuclear antibodies	14 (56)
DLE	12 (48)
Hematologic abnormalities	9 (36)
Oral ulcers	5 (20)
Nonerosive arthritis/arthritis	5 (20)
Immunologic disorders	3 (12)
Positive anti-dsDNA	3 (12)
Positive anti-Sm	1 (4)
Malar rash	2 (8)
Renal disorders/proteinuria	1 (4)

Twelve patients (48%) also had DLE lesions. Eleven cases (91.7%) had localized DLE where the face and the scalp were the most frequent sites involved. Three patients (12%) showed DLE lesions on the LEP lesions which were confirmed by histopathologic results. Other manifestations detected in some patients included cutaneous vasculitis, urticaria, digital pitted scar, digital gangrene, sclerodactyly, Raynaud's phenomenon, telangiectasia and vitiligo.

The most common hematologic involvement detected was hemolytic anemia (33.3%), followed by leukopenia (22.2%) and lymphopenia (11.1%), respectively. There were multiple modalities of hematologic abnormalities in 33.3% of the patients with hematologic involvements. Lupus nephritis was diagnosed in only one of LEP patients (4%).

Skin biopsies were obtained from all studied patients. Using the Peters and Su's histologic criteria¹, 18 patients (72%) met the major criteria and 16 patients (64%) met the minor criteria. The common major criteria detected were hyaline fat necrosis, periseptal or lobular lymphocytic panniculitis, lymphocytic aggregation and lymphoid follicle formation (72.2%, 66.7% and 61.1%, respectively). The common minor criteria were lymphocytic vascular inflammation, mucin deposition and infiltration of plasma cells and eosinophils (75%, 62.5% and 50%, respectively). No calcification was seen in any sections of LEP.

DIF was carried out in 22 patients. IgM was the most common immunoreactant deposit, mostly at the dermoepidermal junction (DEJ) and the appendages. The results of the DIF findings are shown in Table 2.

Table 2 Direct immunofluorescence findings in patients with LEP (n=22)

	Dermoepidermal junction	Blood vessels	Appendages	Epidermal nuclear staining
	(cases)	(cases)	(cases)	(cases)
IgG	4	1	4	2
IgA	6	2	3	0
IgM	13	5	10	0
C3	12	4	7	0

Chloroquine was the most frequent systemic medication used (21 cases, 84%). Oral prednisolone was prescribed in 13 patients (52%) during the course of the diseases. Systemic immunosuppressive drugs such as cyclophosphamide and azathioprine were used in 3 cases (12%). Two of these were diagnosed as SLE before the onset of LEP and the other one did not fulfill the ACR criteria.

Table 3 shows the comparison of our LEP patients with those in previous studies. Similar to the previous

studies, the face and upper limbs were the predilection sites. Our study was similar to the previous studies in Asian populations that had relatively higher percentages of LEP patients who were associated with SLE as compared with those reported from Western countries. Lipoatrophy was detected in 54.2% of our patients. Concerning DIF study, Ng et al. reported 36% positive yield of DIF in 12 Singaporean LEP patients whereas 81.8% positive DIF study in our 22 LEP patients.

Table 3 Comparison of our LEP patients with previous studies

	Martens et al. (American) (n=40)	Jacyk et al. (South African) (n=10)	Arai et al. (Japanese) (n=44)	Watanabe et al. (Japanese) (n=16)	Ng et al. (Singaporean) (n=12)	Our Study (Thai) (n=25)
Female: male ratio	4:1	N/A*	4.5:1	15:1	2:1	7.3:1
Mean age at diagnosis; years (range)	41 (16-79)	28.5 (10-44)	Female,36(14-79) Male,34 (15-57)	31.9 (19-47)	31.3 (16-51)	31.5 (11-52)
Single lesion (%)	N/A	N/A	34.1	N/A	N/A	88
Predilection site	N/A	Face	Face and upper limbs	Cheeks and upper limbs	Face and upper limbs	Upper extremities and face
Lipoatrophy (%)	N/A	20	N/A	N/A	N/A	54.2
Overlying DLE lesions (%)	33	N/A	N/A	32	33	12
Positive ANA (%)	65	70	95.2	56	27	56
Associated with SLE (%)	10	10	41	25	25	24
Onset of LEP during the course of SLE (%)	N/A	N/A	60	N/A	N/A	33.3
Histopathology (%)						
Hyaline fat necrosis	N/A	80	60	N/A	66.7	72.2
Periseptal/lobular panniculitis	N/A	100	77.5	N/A	Majority of cases	66.7
Lymphocytic aggregation & lymphoid follicle formation	N/A	50	63.7	44	0	61.1
Lymphocytic vascular inflammation	N/A	60	N/A	N/A	33	75
Mucin deposition	N/A	0	80	N/A	75	62.5
Positive DIF (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	36	81.8
Basement membrane (%)	N/A	N/A	94.5	N/A	N/A	77.2
Blood vessels (%)	N/A	N/A	89.1	N/A	N/A	31.8
Treatment						
Chloroquine	83	60	N/A	N/A	N/A	84

N/A*, data not available

The mean follow-up duration was 4.1 years (1-9 years). Of the 20 cases who did not meet the ACR criteria when LEP were diagnosed, only one patient developed SLE over the course of 2 years after the onset of LEP. One case developed idiopathic thrombocytopenic purpura 4 years after the onset of LEP. The other case had sclerodactyly, digital pitted scar, digital gangrene and was diagnosed as overlapping syndrome (scleroderma plus SLE) 1 year after the onset of LEP. The mean individual LEP resolved duration was 1 year.

Discussion

LEP is an uncommon manifestation of cutaneous LE. In some patients who presented with LEP without other skin or systemic manifestations of SLE, it may be difficult to give the clinical diagnosis. Moreover, SLE patients who were in complete remission might present with LEP as the first sign of recurrence.¹² In our study, there was a female predominance with the similar age of onset (mean age 31.5 years) to the previous studies in Asian and African patients^{4, 9-13} but slightly younger age than in the American patients (mean age 41 years).⁴

In previous studies, the common predilection sites were the face and upper limbs, similar to those in our study.^{9-11, 13} Most of our patients (88%) had a single site lesion of LEP which had a higher proportion than the study in Japanese patients which reported a single site lesion in only 34.1% of LEP patients.¹⁰ Because of lipoatrophic resolution, the lipoatrophic lesions were helpful in the diagnosis of LEP.¹⁴ More than half

(54.2%) of our patients had lipoatrophy, compared to only 20% reported in African patients.¹³

Concerning the frequency of occurrence of SLE, 24% of our patients fulfilled the ACR criteria for SLE which correlated well with those reported in Asian populations^{9, 11}, but slightly lower than the latest study from Japan (41%).¹⁰ For non-Asian cases, there were reported that only 10% of LEP patients fulfilled ACR criteria.^{4, 13} The frequent ACR criteria findings in Thai patients were photosensitivity, positive ANA, DLE and hematologic abnormalities.

The overlying skin of LEP can be DLE lesions. In our study, the overlying DLE lesion was found in 12% of cases which was lower than in previous reports (32%-33%).^{4, 9, 11} Kuhn et al. reported that 70% of LEP patients also had DLE lesions elsewhere and 75% of patients had positive ANA but there were no cases with positive anti-dsDNA antibodies.¹⁵ In our study, only 48% of LEP also had DLE lesions, 56% had positive ANA and 3 of 12 cases (25%) had positive anti-dsDNA antibodies.

Using Peters and Su's histologic major criteria, hyaline fat necrosis, lobular or periseptal panniculitis were common histopathologic findings in our cases similar to other reported.^{4, 9, 11-13} DIF was positive in 81.8% of our cases, which was significantly higher than the study of Singaporean patients (36%).¹¹ However, the sites of immunoreactant deposit were mostly at the dermoepidermal junction (DEJ) and the appendages in

our series. Arai et al. reported that the immunoreactant mostly stained at the DEJ and the blood vessels.¹⁰

Tebbe B reported that 5-10% of DLE patients and up to 50-60% of subacute cutaneous LE patients may develop systemic involvements.¹⁶ Arai et al. showed that 20 of 44 patients with LEP were associated with systemic collagen diseases and 90% of the associated cases were SLE.¹⁰ In our study, only 24% of LEP patients showed systemic involvement. Only one case that did not meet the ACR criteria when LEP was diagnosed, developed SLE over the course of 2 years.

In summary, our study was similar to the previous studies in Asian populations that had relatively higher percentages of LEP patients who were associated with SLE as compared with those reported from Western countries. Our study revealed higher positive yield of DIF study. Thus, in suspected patients, beside histopathologic study, DIF study of lesional skin may give additional diagnostic benefits.

Acknowledgement

We would like to thank Professor Punkae Mahaisavariya for all of her kind supports.

References

1. Peters MS, Su WP. Panniculitis. *Dermatol Clin* 1992;10:37-57.
2. Tuffanelli DL. Lupus erythematosus (panniculitis) profundus: a classic revisited commentary and report of 22 cases. *Hawaii Med J* 1992;41:394-7.
3. Winkelmann RK, Peters MS. Lupus panniculitis. In: Moschella SL, editor. *Dermatology Update*. New York: Elsevier; 1982. p. 135-52.
4. Martens PB, Moder KG, Ahmed I. Lupus panniculitis: clinical perspectives from a case series. *J Rheumatol* 1999;26:68-72.
5. Tuffanelli DL. Lupus panniculitis. *Semin Dermatol* 1985;4:79-81.
6. Magro CM, Crowson AN, Kovatich AJ, Burns F. Lupus profundus, indeterminate lymphocytic lobular panniculitis and subcutaneous T-cell lymphoma: a spectrum of subcuticular T-cell lymphoid dyscrasia. *J Cutan Pathol* 2001;28:235-47.
7. Tuffanelli DL. Lupus erythematosus panniculitis (profundus). *Arch Dermatol* 1971;103:231-42.
8. Diaz-Jouanen E, DeHoratius RJ, Alarcon-Segovia D, Messner RP. Systemic lupus erythematosus presenting as panniculitis (lupus profundus). *Ann Intern Med* 1975;82:376-9.
9. Watanabe T, Tsuchida T. Lupus erythematosus profundus: a cutaneous marker for a distinct clinical subset? *Br J Dermatol* 1996;134:123-5.
10. Arai S, Katsuoka K. Clinical entity of Lupus erythematosus panniculitis/lupus erythematosus profundus. *Autoimmun Rev* 2009; doi:10.1016.
11. Ng PP, Tan SH, Tan T. Lupus erythematosus panniculitis: a clinicopathologic study. *Int J Dermatol* 2002;41:488-90.
12. Massone C, Kodama K, Salmhofer W, Abe R, Shimizu H, Parodi A, et al. Lupus erythematosus panniculitis (lupus profundus): clinical, histopathological, and molecular analysis of nine cases. *J Cutan Pathol* 2005;32:396-404.
13. Jacyk WK, Bhana KN. Lupus erythematosus profundus in black South Africans. *Int J Dermatol* 2006;45:717-21.
14. Fraga J, Garcia-Diez A. Lupus erythematosus panniculitis. *Dermatol Clin* 2008;26(4):453-63.
15. Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:1124-37.
16. Tebbe B. Clinical course and prognosis of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004;22:121-4.

Occupational cumulative irritant contact dermatitis among noodle plant workers.

Anusorn Yenyuwadee MD.

ABSTRACT :

YENYUWADEE A. OCCUPATIONAL CUMULATIVE IRRITANT CONTACT DERMATITIS AMONG NOODLE PLANT WORKERS. THAI J DERMTOL 2009; 25: 118-125.

DIVISION OF OCCUPATIONAL MEDICINE, BANPONG HOSPITAL, RATCHABURI PROVINCE, THAILAND.

Background : Although occupational skin diseases are common problems in Thailand. The study and reports of these problems are comparatively limited.

Aim : To report an outbreak of occupational cumulative irritant contact dermatitis among noodle plant workers.

Methods : Twenty - seven workers having chronic hands eczema problems were examined and a thorough walk through survey of the plant was conducted in June 1999.

Results : All 27 patients, without any preceding episode of skin disease and atopic history, shared an array of clinical manifestation of chronic hands eczema including peeling of fingers, maceration of web spaces, swelling and inflammation of nail folds. Demographic data showed that the workers aged between 17-40 with average employment duration in this plant of 2.6 years. From workplace investigation, we found that all patients worked in the washing unit which job descriptions consist of washing noodle with tap water, weighing and aggregating noodle into balls. No chemicals were involved in the process. However an increase in mold and coliform number and that of water acidity were documented. Almost all workers admitted working overtime. Duration of prolong water contact averaged 65 hours per month during period of increased production in May compared to that of 53 hours per month in April.

Conclusion : An outbreak of adverse skin condition, occupational chronic irritant hand dermatitis was most likely associated with prolonged and cumulative water contact during washing process.

Key words: Occupational, Hand dermatitis

บทคัดย่อ :

อนุสรณ์ เย็นยวดี โรคผิวหนังอักเสบผื่นระคายแบบสะสมจากเหตุอาชีพในคนงานโรงงานผลิตเส้นไหม วารสารโรคผิวหนัง 2552; 25: 118-125.

กลุ่มงานอาชีวเวชกรรม โรงพยาบาลบ้านโป่ง จังหวัดราชบุรี

บทนำ: ถึงแม้ว่าปัญหาโรคผิวหนังจากเหตุอาชีพจะเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในประเทศไทย แต่การศึกษาและรายงานปัญหาเหล่านี้ยังมีอยู่อย่างจำกัด

วัตถุประสงค์: เพื่อนำเสนอการศึกษาการระบาดของโรคผิวหนังอักเสบผื่นระคายแบบสะสมในคนงานโรงงานผลิตเส้นไหม

วิธีการศึกษา: โดยการซักประวัติ ตรวจร่างกายกลุ่มผู้ป่วยซึ่งเป็นคนงานจำนวน 27 ราย ซึ่งมีปัญหาโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรังที่มือและการเดินเยี่ยมชมสำรวจโรงงานในสถานที่ทำงานจริง ซึ่งการศึกษาทำในช่วงระยะเวลาเดือนมิถุนายน 2542

ผลการศึกษา: พบว่าผู้ป่วยทั้ง 27 ราย ไม่มีอาการของโรคผิวหนังมาก่อนและไม่มีประวัติโรคภูมิแพ้ ร่วมด้วย มีอาการแสดงนำมาด้วยปัญหาโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรังบริเวณมือ ซึ่งมีลักษณะทางคลินิกคือ การลอกของผิวหนังบริเวณนิ้วมือ ง่ามนิ้วมือเปื่อยลอก บางรายมีอาการอักเสบของงูเล็บร่วมด้วย ข้อมูลทั่วไป อายุผู้ป่วยอยู่ระหว่าง 17 - 40 ปี โดยมีอายุการทำงานในโรงงานนี้เฉลี่ยนานประมาณ 2.6 ปี จากการเดินเยี่ยมชม สำรวจสถานที่ทำงาน พบว่าคนงานทั้งหมดทำงานอยู่ในแผนกล้างแต่งเส้นไหม โดยมีลักษณะการทำงานคือ

การล้างเส้นไหมด้วยน้ำประปา ชั่งน้ำหนักเส้นไหม และจัดแต่งเส้นไหมเป็นก้อน ไม่พบมีการใช้สารเคมีใดๆ ในกระบวนการผลิต แต่ตรวจน้ำในถังล้างไหม พบจำนวนเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และความเป็นกรดของน้ำเพิ่มขึ้น คนงานเกือบทุกคนต้องทำงานล่วงเวลามากขึ้นเพื่อเพิ่มกำลังการผลิต ทำให้มีระยะเวลาการทำงานที่ต้องสัมผัสน้ำมากขึ้น โดยระยะเวลาเฉลี่ยที่สัมผัสน้ำในเดือนพฤษภาคม เฉลี่ย 65 ชั่วโมงต่อเดือน เมื่อเปรียบเทียบกับเวลาที่ต้อง สัมผัสน้ำในเดือนเมษายนก่อนมีอาการ เฉลี่ยอยู่ที่ 53 ชั่วโมงต่อเดือน

สรุป: ได้นำเสนอการระบาดของโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรังที่มือจากเหตุอาชีพ ซึ่งน่าจะมีความ สัมพันธ์กับการสัมผัสน้ำสะสมเป็นเวลานาน ระหว่างกระบวนการล้างแต่งเส้นไหม

คำสำคัญ : เหตุอาชีพ, ผิวหนังอักเสบที่มือ

บทนำ

ปัญหาโรคผิวหนังจากการทำงาน หรือโรคผิวหนังเหตุอาชีพ (occupational skin disease) เป็นโรคจากเหตุอาชีพหรือเนื่องจากการทำงานที่พบได้บ่อย รองลงมาจากกลุ่มอาการบาดเจ็บจากการยกหรือเคลื่อนย้ายของหนัก และมีรายงานเฉลี่ยประมาณปีละ 2,000 ราย¹ ซึ่งอุบัติการณ์รายงานนี้น่าจะน้อยกว่าความเป็นจริงมาก เนื่องจากไม่ครอบคลุมผู้ประกอบการอาชีพที่มีได้ทำงานในสถานประกอบการ และผู้ไม่มีประกันสังคม นอกจากนี้ยังมีเหตุปัจจัยอีกหลายอย่างที่ทำให้มีการรายงานโรคนี้น้อย เช่น จากตัวผู้ป่วยเองเนื่องจากอาการโรคมักไม่รุนแรงจึงนิยมซื้อยารักษาตนเองมากกว่ามาพบแพทย์ และปัญหาการรายงานโรค การเก็บรวบรวมสถิติที่ทำให้ไม่สามารถแยกโรคกลุ่มนี้ได้ เช่น รายงานรวมอยู่ในกลุ่มโรคผิวหนังอักเสบทั่วไป (eczema) หรือกลุ่มโรคอื่นๆ สำหรับประเทศไทยยังขาดข้อมูลการศึกษาวิจัยว่าคนงานในโรงงานอุตสาหกรรมและในอาชีพอื่นๆ มีความเสี่ยงต่อโรคผิวหนังอย่างไรบ้าง จากแผนกลยุทธ์การวิจัยสุขภาพกลุ่มโรคของอัยยะด้านการวิจัยโรคผิวหนัง² (ศ.พ.ญ.ศิริเพ็ญ พัววิไล และคณะ) ได้เสนอแนะให้มีการสนับสนุนการศึกษาวิจัยในเรื่องนี้ ทั้งด้านระบาดวิทยา ปัจจัยสาเหตุ วิธีการป้องกันโรคผิวหนังที่เกิดขึ้นและนำผลการศึกษามาเผยแพร่ ผู้วิจัยได้มีโอกาสให้การรักษากลุ่มผู้ป่วยโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรังที่มีมือ จากสถานประกอบการแห่งหนึ่ง ซึ่งมาตรวจด้วยอาการผิวหนังอักเสบที่มีมือ โดยมีรอยโรคเป็นผื่นแดงลอกบริเวณง่ามนิ้วมือ ปลายนิ้วมือ บางรายมีอาการจุกเสียดอักเสบร่วมด้วย (ภาพที่ 1, 2, 3, 4) ซึ่งเป็นลักษณะของโรคผิวหนังอักเสบผื่นระคายแบบสะสม (cumulative or chronic irritant contact dermatitis)^{3,4,5} เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยกังวลว่าจะ

เป็นโรคผิวหนังที่เกิดจากการแพ้สารเคมีหรือการติดเชื้อในสถานที่ทำงาน ผู้วิจัยจึงได้มีการประสานกับฝ่ายบริหารของโรงงาน และเข้าร่วมเดินสำรวจในโรงงานเพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยสาเหตุของการเกิดโรคที่แท้จริง

ในการศึกษารั้งนี้ ผู้วิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกของปัญหาโรคผิวหนังอักเสบที่มีมือในคนงาน กระบวนการทำงาน และปัจจัยที่สัมพันธ์และมีผลต่อการเกิดโรค เพื่อให้ข้อเสนอแนะแนวทาง การแก้ไขปัญหา และการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มเป้าหมาย คือ คนงานในสถานประกอบการ ซึ่งเป็นโรงงานผลิตอาหารกึ่งสำเร็จรูป ผลิตเส้นหมี่และเส้นก๋วยเตี๋ยว ซึ่งมีจำนวนคนงาน 1,030 คน

วิธีการในการศึกษา คือ

1. ประสานงานกับฝ่ายบริหารของโรงงาน รับฟังบรรยายสรุปข้อมูลเบื้องต้น การแบ่งแผนก กระบวนการขั้นตอนการผลิต และสารเคมีที่ใช้ (material safety data sheet) จากเจ้าหน้าที่ผู้รับผิดชอบ
2. ร่วมเดินสำรวจ (walk through survey) สถานที่ปฏิบัติงานจริง โดยการนำของเจ้าหน้าที่ ความปลอดภัยประจำโรงงาน
3. ชักประวัติ และตรวจร่างกายคนงานที่มีปัญหาผิวหนังอักเสบที่มีมือทุกราย
4. ขอความร่วมมือเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการของโรงงาน ในการเก็บส่งส่งตรวจ เพาะเชื้อ และวัดค่าความเป็นกรดด่างของน้ำ



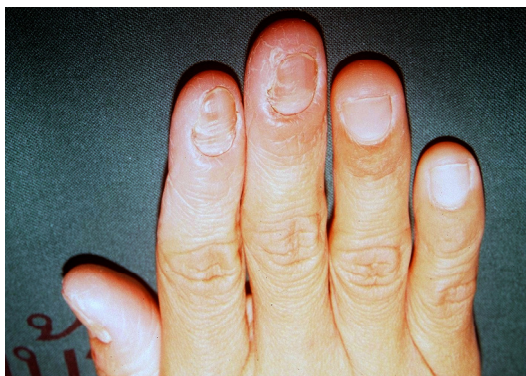
ภาพที่ 1



ภาพที่ 4



ภาพที่ 2



ภาพที่ 3

ระยะเวลาที่ทำการศึกษา เดือนมิถุนายน 2542

ผลการศึกษา

จากการร่วมเดินสำรวจสถานประกอบการ ซึ่งเป็นโรงงานผลิตอาหารกึ่งสำเร็จรูป ผลิตเส้นหมี่และเส้นก๋วยเตี๋ยว มีคนงานจำนวนทั้งหมด 1,030 คน วัตถุประสงค์ที่ใช้ในการผลิตคือข้าวท่อน ผลผลิตได้แก่ เส้นหมี่และเส้นก๋วยเตี๋ยวบรรจุเสร็จพร้อมเครื่องปรุง การแบ่งแผนกในโรงงาน จะแบ่งเป็นแผนกต่างๆ ตาม

กระบวนการผลิต ดังแผนภาพที่ 1 พบผู้ป่วยที่มีปัญหาผิวหนังอักเสบที่มือจำนวน 27 ราย ปฏิบัติงานอยู่ในแผนกล้างแต่งทั้งหมด ซึ่งในแผนกนี้มีคนงานรวมทั้งหมด 216 คน โดยปฏิบัติหน้าที่แตกต่างกันไป ขั้นตอนในกระบวนการล้างแต่งที่สำคัญ คือ

1. การนำเส้นหมี่ที่ผ่านการอบรีดเส้นซึ่งยังมีอุณหภูมิสูงมาผ่านการล้างด้วยน้ำประปา และใช้มือสาวเส้นหมี่ขณะล้าง ซึ่งน้ำประปาที่ล้างจะเป็นน้ำเย็น เพื่อป้องกันการจับรวมตัวกันของเส้นหมี่

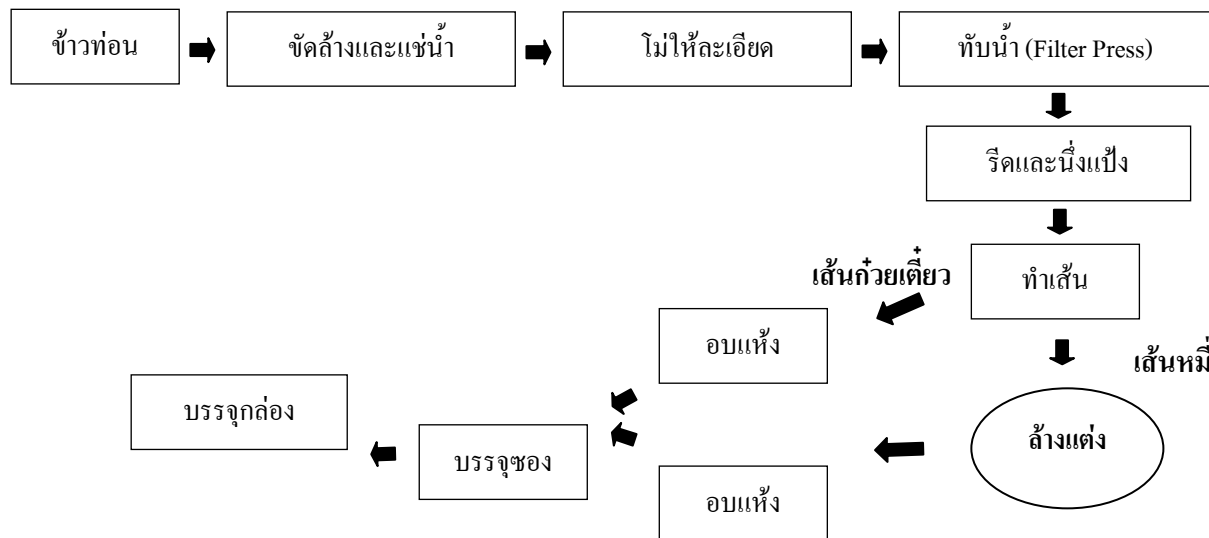
2. จับเส้นหมี่ชั่งน้ำหนักตามที่กำหนด

3. แต่งเส้นหมี่เป็นก้อนใส่ตะแกรง

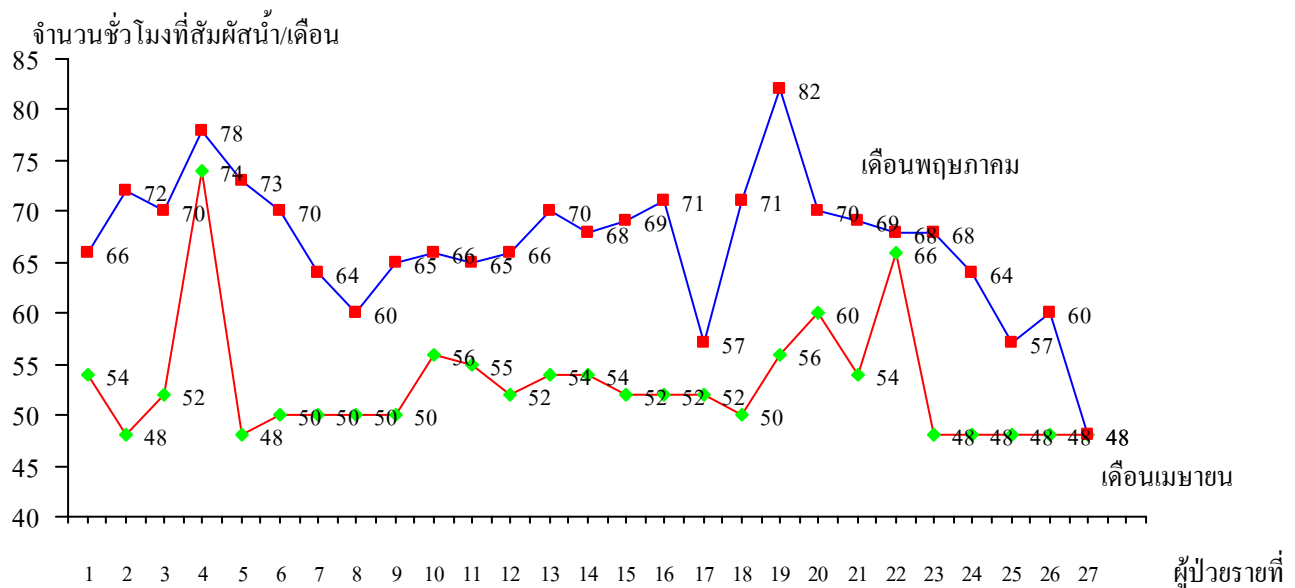
ผู้ที่มีปัญหาผิวหนังอักเสบที่มือทั้ง 27 ราย เป็นพนักงานในแผนกที่ทำงานในขั้นตอนของการล้างเส้น

หมี ซึ่งหมุนเวียนกันทำในแต่ละแถว (line) ของการผลิต แต่ละคนจะมีระยะเวลาการสัมผัสน้ำวันละประมาณ 2 ชั่วโมง ยกเว้น กรณีมีการทำงานล่วงเวลา จะมีการสัมผัสน้ำเป็นระยะเวลานานกว่าปกติ จำนวนผู้ป่วย 27 ราย เป็นเพศชาย 8 ราย หญิง 19 ราย อายุระหว่าง 17 - 40 ปี เฉลี่ย 24.7 ปี อายุการทำงานในโรงงานนี้ 1 เดือน - 5 ปี เฉลี่ย 2.6 ปี จากการตรวจร่างกายและการซักประวัติ พบว่าทุกคนไม่มีประวัติโรคภูมิแพ้หรืออาการผิวหนังจากภูมิแพ้อื่นๆ มาก่อน มีการใช้อุปกรณ์ป้องกันอันตรายส่วนบุคคลที่โรงงานจัดหาให้คือหมวก เสื้อคลุม ผ้าปิดจมูก

และถุงมือ vinyl gloves แต่มีขนาดสั้น ไม่สามารถสวมได้ ในขณะที่ล้างเส้นหมี แต่สวมขณะหยิบจับแบ่งเส้นหมีซึ่งน้ำหนัก ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการผื่นผิวหนังอักเสบที่มือจะมีอาการมากคือในเดือนพฤษภาคม จากการศึกษาระยะเวลาในการทำงานที่ต้องสัมผัสกับน้ำ จำนวนโดยการประมาณการย้อนหลัง จากประวัติการทำงาน ตารางการทำงานในเดือนเมษายนและพฤษภาคม และวันที่มีการทำงานล่วงเวลา ซึ่งมีมากในเดือนพฤษภาคม ตามแผนภูมิที่ 1 และตารางที่ 1



แผนภาพที่ 1 ขั้นตอนกระบวนการผลิต



แผนภูมิที่ 1 แสดงจำนวนชั่วโมงการทำงานที่สัมผัสน้ำของพนักงานแต่ละคนที่มีอาการผื่นผิวหนังอักเสบ โดยเปรียบเทียบช่วงเดือนเมษายนและพฤษภาคม

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบระยะเวลาการสัมผัสน้ำในช่วงเดือนเมษายนและพฤษภาคม

	จำนวนผู้ป่วย	เฉลี่ยชั่วโมงการทำงานที่สัมผัสน้ำ	S.D.
เดือนเมษายน	27 ราย	52.93	5.92
เดือนพฤษภาคม	27 ราย	65.15	6.72

ตารางที่ 2 แสดงผลการตรวจวัดความเป็นกรดด่าง และการเพาะเชื้อก่อโรคของแฉกการผลิตที่ 6 และ 7

เวลา ที่ตรวจ	ชนิดน้ำ	pH		Total pathogen count		Mold		Coliform	
		Line 6	Line 7	Line 6	Line 7	Line 6	Line 7	Line 6	Line 7
9.00 น.	น้ำประปา*	7.52	7.43	< 10	2×10^2	< 10	< 10	< 2	< 2
	น้ำล้างหมี่**	6.90	6.99	$> 3 \times 10^7$	$> 3 \times 10^7$	$> 3 \times 10^3$	880	> 2,400	> 2,400
11.00 น.	น้ำประปา	7.53	7.54	1×10^2	< 100	< 10	< 10	< 2	< 2
	น้ำล้างหมี่	6.88	6.99	$> 3 \times 10^7$	$> 3 \times 10^7$	$> 3 \times 10^3$	$> 3 \times 10^3$	> 2,400	> 2,400
13.00 น.	น้ำประปา	7.36	7.34	5×10^2	5.1×10^3	< 10	< 10	< 2	< 2
	น้ำล้างหมี่	6.91	6.73	$> 3 \times 10^7$	$> 3 \times 10^7$	$> 3 \times 10^3$	$> 3 \times 10^3$	> 2,400	> 2,400

* น้ำประปา คือน้ำที่เก็บจากท่อประปา ซึ่งผลิตโดยโรงงาน

** น้ำล้างหมี่ คือน้ำที่เหลือค้างในถังล้าง ซึ่งคนงานต้องสัมผัสขณะล้างเส้นหมี่

นอกจากนี้ยังมีการเก็บตรวจตัวอย่างน้ำที่ใช้ในกระบวนการผลิต คือ การตรวจวัดค่าอุณหภูมิ ของน้ำที่ใช้ล้างเส้นไหม พบว่าอุณหภูมิของน้ำอยู่ระหว่าง 32-34°C ตรวจวัดความเป็นกรดด่าง และการเพาะเชื้อก่อโรคของแถวการผลิตที่ 6 และ 7 โดยห้องปฏิบัติการโรงงาน ตามช่วงเวลา ดังตารางที่ 2 สำหรับการใส่สารเคมีในกระบวนการผลิต จากการซักถามเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องพบว่าไม่มีการใส่สารเคมีใดๆ ในกระบวนการผลิต

วิจารณ์

จากผลการศึกษากลุ่มผู้ป่วย 27 ราย จากแผนกล้างแต่ง ซึ่งมีจำนวนคนงานในแผนก 216 คน คิดเป็นความชุก ร้อยละ 12.5 มีลักษณะทางคลินิกที่สำคัญคือ มีการอักเสบและผื่นแดงลอกบริเวณข้อมือ มือ ผิวน้ำแข็ง ผื่นแดงลอกบริเวณปลายฝ่ามือและนิ้วมือ บางรายมีจมูกเล็บอักเสบบวมแดง และสงสัยมีการติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราด้วย เข้าได้กับภาวะผิวน้ำแข็งอักเสบผื่นระคายแบบสะสม (cumulative irritant contact dermatitis) ภาวะผิวน้ำแข็งอักเสบจากการระคายนี้ พบได้บ่อยที่สุดคือที่มือ โดยเกิดจากการทำงานสัมผัสกับน้ำ และสารก่อระคายอย่างอ่อนๆ จากรายงานการศึกษาในกลุ่มบุคลากรในหอผู้ป่วยวิกฤต (intensive care unit) ที่มีการล้างมือบ่อยๆ มากกว่า 35 ครั้งต่อวัน จะมีความสัมพันธ์อย่างมากต่อการเกิดผิวน้ำแข็งอักเสบที่มือ^{5,6} แต่การสัมผัสน้ำอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานเท่าใดจึงเกิดอาการของโรคนี้ ยังไม่เคยมีรายงานมาก่อน ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเห็นได้ว่าระยะเวลาในการทำงานที่ต้องสัมผัสน้ำในผู้ป่วยเกือบทั้งหมดเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนในเดือนพฤษภาคม เมื่อเปรียบเทียบกับเดือนเมษายน ผู้ป่วยส่วนมากมีอาการตั้งแต่เดือนพฤษภาคม และมารับการตรวจรักษาในเดือนมิถุนายน เหตุผลที่ต้องมีการทำงานล่วงเวลามากขึ้น

เนื่องจากบริษัทมียอดการส่งสินค้าเพิ่มขึ้นจากเดิมมาก และไม่สามารถรับพนักงานใหม่ทดแทนได้ทัน ทำให้มีการเพิ่ม

เวลาการทำงานล่วงเวลามากขึ้นต่อวัน ปัจจัยสนับสนุนอื่นๆ ที่อาจเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะผิวน้ำแข็งอักเสบที่มือในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เช่น อุณหภูมิและลักษณะการทำงาน อาจมีผลต่อการเกิดโรคได้ เนื่องจากเส้นไหมที่ผ่านการอบรีดเป็นเส้นมีความร้อนจะจับกันเป็นก้อน จึงต้องมีการนำมาผ่านน้ำเย็นและใช้มือสาง เพื่อมิให้เส้นไหมติดกัน จากการศึกษาที่เคยมี พบว่า การเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิที่เพิ่มจาก 20 เป็น 43°C นั้น มีผลต่อการระคายผิวน้ำแข็งเพิ่มขึ้น⁷ สำหรับความเป็นกรดด่างของน้ำที่เปลี่ยนแปลงไปและจำนวนเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราที่พบร่วมในส่วนของน้ำที่ใช้ล้างเส้นไหมและผู้ป่วยต้องมีการสัมผัสร่วมด้วยนั้น ไม่อาจสรุปได้ว่าเป็นปัจจัยสนับสนุนหรือไม่ แต่อาจเป็นสาเหตุของการติดเชื้อแทรกซ้อนจมูกเล็บอักเสบในผู้ป่วยบางราย สำหรับประวัติภูมิแพ้ นั้น จากการศึกษาที่เคยมีมา พบว่า มีความสัมพันธ์กับการเกิดผิวน้ำแข็งอักเสบที่มีจากการระคายได้ง่ายขึ้น^{7,8,9} แต่ไม่พบในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ และไม่พบสารเคมีหรือสารก่อระคายอย่างอื่นในขั้นตอนการทำงานนี้ สำหรับการให้การรักษาผู้ป่วยแต่ละรายนั้น ได้ให้การรักษาด้วยครีมทา ยูเรียผสมสเตียรอยด์ และครีมเบส บางรายที่สงสัยมีการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนจมูกเล็บอักเสบ ได้ให้ยาปฏิชีวนะโคคลอกซาซิลิน (250 มก.) วันละ 4 ครั้ง ประมาณ 1 สัปดาห์ ซึ่งกรณีผิวน้ำแข็งอักเสบที่มือนี มีรายงานการใช้ฟีนีลที่ผสมเด็กซ์เพนทีนอล พบว่าผลการรักษาดีกว่าการให้ครีมเบสอย่างมีนัยสำคัญ¹⁰ สำหรับการแก้ไขปัญหากลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดและคำแนะนำนั้น ได้มีการให้คำแนะนำชี้แจงถึงสาเหตุของโรคที่

เกิดขึ้น ที่จำเป็นต้องลดระยะเวลาการทำงานที่สัมผัสน้ำ ให้น้อยลง โดยหลักการแก้ไขทางด้านอาชีวอนามัย¹¹ การแก้ไขที่สำคัญที่สุดคือแก้ไขควบคุมต้นตอแหล่งกำเนิด (source) เช่น การเปลี่ยนแปลงอุปกรณ์เครื่องจักรในการผลิต หรือเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตซึ่งไม่สามารถทำได้ง่ายนัก การแก้ไขที่อาจทำได้คือ การหมุนเวียนจำนวนคนทำงานเพิ่มขึ้น เพื่อลดเวลาแต่ละคนในกระบวนการขั้นตอนการทำงานที่ต้องสัมผัสน้ำโดยตรง สำหรับการแก้ไขขั้นตอนสุดท้าย คือ การจัดหาอุปกรณ์ป้องกันส่วนบุคคลที่เหมาะสม คือ ถุงมือ vinyl glove ที่มีความยาวและจำนวนเพียงพอเพื่อลดโอกาสสัมผัสน้ำ แต่ในการปฏิบัติจริงยังแก้ไขได้ยากเนื่องจากความไม่สะดวกและความไม่เคยชินในการปฏิบัติงาน

สรุป

ได้นำเสนอกรณีศึกษาปัญหากลุ่มผู้ป่วยโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรังที่มีอาการระคายเคืองสัมผัส ในโรงงานผลิตอาหารกึ่งสำเร็จรูป มีปัจจัยการเกิดโรคที่สำคัญ คือ ระยะเวลาการสัมผัสน้ำเป็นเวลานาน เนื่องจากการเพิ่มระยะเวลาทำงานในแผนกที่ต้องทำงานสัมผัสน้ำ

ข้อจำกัดในการวิจัย

1. เนื่องจากระยะเวลาจำกัด และเป็นการตรวจผู้ป่วยในโรงงาน จึงไม่สามารถตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น การเพาะเชื้อรา เชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยบางรายที่อาจมีการติดเชื้อร่วมด้วยได้ รวมทั้งการตรวจสิ่งแวดล้อมอื่นๆ และการทดสอบเพื่อแยกโรคผื่นสัมผัสจากสารก่อภูมิแพ้ โดยวิธีปิดบนผิวหนัง (patch test)

2. ไม่สามารถเปรียบเทียบข้อมูลพนักงานอื่นๆ ที่มีได้ มีอาการผื่นผิวหนังอักเสบที่มีอยู่ในครั้งนี้

กิตติคุณประกาศ

ขอขอบพระคุณ แพทย์หญิงฉันทนา ผดุงทศ สำนักโรคจากการประกอบอาชีพและสิ่งแวดล้อม กรมควบคุมโรค ที่ได้ให้คำปรึกษาและคำแนะนำที่มีคุณค่าอย่างยิ่ง

References

1. สำนักงานกองทุนเงินทดแทน สำนักงานประกันสังคม กระทรวงแรงงาน. สถิติการประสบอันตรายหรือเจ็บป่วยเนื่องจากการทำงาน จำแนกตามความรุนแรงและสาเหตุที่ประสบอันตรายปี 2548 - 2550. (ออนไลน์). สืบค้นจาก : <http://www.sso.go.th>
2. ศิริเพ็ญ พัววิไล, สมยศ จารุวิจิตรรัตน, นฤมล นพคุณ, กนกวลัย กุลทนันทน์. การวิจัยโรคผิวหนังแผนกผู้ป่วย การวิจัยสุขภาพ : กลุ่มโรคของอวัยวะ (ออนไลน์). สืบค้นจาก <http://kmmrct.nrct.go.th/healthstategic/pdf/2547/organ/07o.pdf>
3. สุวีรากร โอภาสวงศ์. โรคผิวหนังอักเสบจากการสัมผัสเหตุอาชีพ : สมชัย บวรกิตติ, ไยริน เบญจวง, ปฐมสวรรค์ปัญญาลิข, บรรณาธิการ. ตำราอาชีวเวชศาสตร์ : คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และสำนักพัฒนาวิชาการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข มีนายน 2542; 461 - 479
4. Taylor JS, SOOD A. Occupational skin disease. In : Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SL eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6th ed Mc Graw – Hill; 2003 : 1309 - 1330
5. Hogan DJ. Contact dermatitis, Irritant : overview-Medicine Dermatology [serial online]. Available form : www.emedicine.medscape.com/article/1049353-overview
6. Forrester BG, Roth VS. Hand dermatitis in intensive care unit. J occup Environ Med.Oct 1998; 40(10) : 881 - 5 [Medline]
7. Fisher AA. Hand dermatitis due to contactant. Contact dermatitis. 3rd ed. Philadelphia : Lea and Febiger; 1986 : 258-282
8. Adams RM. Occupational skin disorder. In : LaDoge J, ed. Occupational and Environmental Medicine. 2nd ed. Stamford, Connecticut : Appleton & Lange; 1997 : 272-290
9. วีระ ปิยะสิงห์, จัตุชัย เอกปัญญาสกุล, สุนทร สุขพงษ์, พรทิพย์ ภูวนันต์รัตน์. การศึกษาวิทยาการระบาดของโรคผื่นผิวหนังบริเวณมือของพยาบาลวิชาชีพในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. วารสารโรคผิวหนัง 2548; 21 : 47 - 57
10. วรฤทธิ์ เอกวัฒนกุล, มนต์รี อุดมเพทายกุล, ปิติ พลังวัชร. การศึกษาประสิทธิภาพของขี้ผึ้งที่มีส่วนผสมของเดกซ์แพนทีนอล (dexpanthenol) ในการรักษาผู้ป่วยโรคผื่นสัมผัสที่มือ. วารสาร โรคผิวหนัง 2550; 23 : 127 - 134
11. วิทยา อยู่สุข. หลักการป้องกันและควบคุมอันตรายในสถานที่ทำงาน. ตำราอาชีวอนามัยความปลอดภัยและสิ่งแวดล้อม. พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพมหานคร : นานาอักษรการพิมพ์; 2542 : 63 - 71

Granulomatous slack skin: a case report demonstrating the evolution of the 16-year clinicopathological features that confuses with leprosy at its early stage.

Walaiorn Pratchyapruit MD,

Niramol Vashrangsi MD,

Hachiro Tagami MD PhD.

ABSTRACT :

PRATCHYAPRUIT W*, VASHRANGSI N, TAGAMI H. GRANULOMATOUS SLACK SKIN: A CASE REPORT DEMONSTRATING THE EVOLUTION OF THE 16-YEAR CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES THAT CONFUSES WITH LEPROSY AT ITS EARLY STAGE. THAI J DERMATOL 2009; 25: 126-134.**

**INSTITUTE OF DERMATOLOGY, BANGKOK, THAILAND.*

***EMERITUS PROFESSOR OF DERMATOLOGY, DERMATOLOGIC DEPARTMENT, TOHOKU UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, SENDAI CITY, MIYAGI PREFECTURE, JAPAN.*

A middle-aged Thai male suffered from granulomatous slack skin (GSS), a rare subtype of mycosis fungoides (MF), whose benign clinical course was exemplified by an exceedingly long evolution of skin lesions taking over 16 years. His clinical course and histopathological features demonstrated the gradual changes from an early nonspecific skin lesion to a typical lesion of GSS, eventually leading to GSS concurrent with MF. At the initial stage, there were tuberculous granulomatous features suggestive of borderline leprosy despite its atypical clinical manifestation. In contrast,

the latest ones showed unique granulomatous changes associated with scattered large foreign body giant cells showing phagocytosis of lymphocytes and fragmented elastic fibers, and lymphocytic epidermotropism with the formation of a Pautrier's microabscesses in the overlying epidermis. During these changes of his clinical course from initial non-specific lesion to the latest MF stage IA (T1 N0 M0 B0) and then stage II B (T3 N0 M0 B0), his skin lesions partially responded to WHO anti-leprosy regimen and several courses of chemotherapy i.e. a combination of COP and MTX, and CHOP regimen.

Key words: granulomatous slack skin, leprosy, mycosis fungoides, chemotherapy

บทคัดย่อ :

วลัยอร ปรัชญพฤทธิ*, นิรมล วัชรรังษี*, HACHIRO TAGAMI**. GRANULOMATOUS SLACK SKIN: A CASE REPORT DEMONSTRATING THE EVOLUTION OF THE 16-YEAR CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES THAT CONFUSES WITH LEPROSY AT ITS EARLY STAGE. วารสารโรคผิวหนัง 2552; 25: 126-134.

*สถาบันโรคผิวหนัง

**EMERITUS PROFESSOR OF DERMATOLOGY, DERMATOLOGIC DEPARTMENT, TOHOKU UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, SENDAI CITY, MIYAGI PREFECTURE, JAPAN.

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 57 ปี มีอาการผื่นนูนเรื้อรัง ไม่คัน บริเวณแขน ไหล่และรักแร้ด้านขวา ร่วมกับอาการผิวหนังแห้ง ผลพยาธิวิทยาพบเป็นแกรนูโลมาชนิด tuberculoid ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคเรื้อนระยะ borderline และได้รับการรักษาตามแนวการรักษาของ WHO ช่วงแรกตอบสนองต่อการรักษาบ้างต่อมาผื่นลุกลามมากขึ้น บางตำแหน่งแตกออกเป็นแผล ร่วมกับผิวหนังบริเวณรักแร้ขวาเกิดการห้อยย้อย ผลพยาธิวิทยาพบแกรนูโลมา ร่วมกับ foreign body giant cell ขนาดใหญ่จำนวนมาก ในชั้นดีพลาสซึมของเซลล์เหล่านี้พบเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ และเศษชิ้นส่วนที่แตกหักของเส้นใยอีลาสติกรวมอยู่ด้วย นอกจากนั้นยังพบเซลล์ลิมโฟไซต์ที่ผิดปกติรวมตัวกันเป็น Pautrier's microabscess แทรกอยู่ในชั้นหนังกำพร้า ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น Granulomatous slack skin syndrome ร่วมกับ Mycosis fungoides stage IIB(T₃N₀M₀B₀) และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหลายครั้งและหลายตำรับ เช่น COP ร่วมกับ MTX และ CHOP เป็นต้น

คำสำคัญ: granulomatous slack skin, โรคเรื้อน, mycosis fungoides, เคมีบำบัด

Introduction

Granulomatous slack skin (GSS) is a rare and indolent subtype of mycosis fungoides (MF)¹. This entity clinically presents with erythematous patches in the flexural portions, which gradually transforms into the peculiar bulky, pendulous areas of skin. Histologically, there is an elastolytic granulomatous infiltration, with atypical lymphoid cells, and occasional epidermotropism^{2,3}. The elastolysis produces a distinctive skin sagging appearance, whereas an abnormal, monomorphous T-helper cell immunophenotype with clonal rearrangement of the T-cell receptor beta and gamma gene has been demonstrated in the skin lesion⁴⁻⁷. Thus, GSS is often associated with preceding or subsequent lymphoproliferative malignancies such as mycosis fungoides, Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma, primary CD30+ CTCL and histiocytosis X^{3,8}. However, in its early stage, some GSS cases were reported to be confused with leprosy^{9,10}, particularly in its endemic areas. In this paper, we report a middle-aged Thai male patient who had been initially misdiagnosed as having borderline leprosy, but after a long period of time eventually being confirmed as having GSS and MF that was partially controlled by chemotherapy.

Case Report

A 57-year-old Thai male presented with a 3-year history of slowly progressive, non-itchy, dry scaly, flesh-colored coalesced papules and macules on the

right forearm and right upper arm that gradually extended over the shoulder and axilla to produce an ulcerative lesion. Physical examinations which were retrieved from the patient's file revealed questionable clinical signs of either right ulnar nerve enlargement or cutaneous sensation loss at the lesional skin. Skin slit smear (SSS) was negative for *Mycobacterium lepra*. The first skin biopsy specimen obtained from the right forearm revealed tuberculous granulomatous changes consisting of epithelioid cells, Langhans type giant cells, and foam cells in the upper and mid-dermis with obvious grenz zone beneath the epidermis. Nerve bundles were well preserved. However, Fite Faraco staining for *M. leprae* done on the biopsy specimen was negative. Since histologic changes were only suggestive of borderline leprosy, he was placed under the treatment with WHO anti-leprosy regimen for paucibacillary case (PB case) and later he was registered to a leprosy clinic where the author (Dr. WP) first saw him. After 7 months, clofazimine (300 mg monthly and 50 mg daily) was added to the treatment, because of the lack of improvement. Moreover, prednisone (0.5 mg/kg) was periodically given for a few weeks as a reversal lepra reaction was suspected. Drastically, the skin lesions began to improve within 3 months, leaving only dry, scaly, slightly atrophic patches on the right upper arm and a slightly hyperpigmented patch at the right forearm. Hence, a 2-year-WHO anti-leprosy regimen for multibacillary cases (MB) was continued till the 19th month. Afterwards, he was lost to follow-up for 3

years and a half, because he believed that his skin condition was cured.

Thereafter, he sought medical treatment again because of recurrence of the skin lesions. On this visit, sensation loss at the lesional area was still questionable. The second histopathological study revealed extension of the granulomatous inflammation with more giant cell proliferation than those of the first skin biopsy, i.e. there was a heavy histiocytic infiltration intermingled with foam cells and many multinucleated giant cells in the whole dermis. Again, neither SSS or biopsy specimens could demonstrate *M. lepre*. PCR for *M. lepre* could not be done because it was not available in Thailand at that time. Under a diagnosis of relapsing borderline tuberculoid leprosy, he was treated again with anti-leprosy regimen for MB cases. At the completion of the 2-year-course his skin lesions showed only an ichthyotic appearance at the initial sites and skin sensation was intact. However, during post-treatment surveillance a few ulcers developed on his right buttock, off and on for a certain period of time, and responded well to antibiotic therapy. His general health remained well without any fever, night sweat or weight loss except for diabetes mellitus and hyperuricemia, both of which were well controlled.

At the 12th year of his clinical course, the previously affected skin lesion exacerbated again with the development of a new ulcer on the right buttock and the author re-evaluated his skin condition. On physical examination the previously subsided ichthyotic skin

lesions that involved about 6% of the body surface showed nodular inflammatory infiltration. There was a pendulous hanging mass on the right upper arm (Figure 1). In addition, purulent ulcers were noted in the center of the infiltrative scaly plaque on the right buttock (Figure2). Bacterial culture from the ulcerative lesion was positive for *Pseudomonas aeruginosa*. The third skin biopsy specimen obtained from the right shoulder revealed foci of lymphocyte epidermotropism and Pautrier's microabscesses in the epidermis (Figure3). Moreover, there were well-circumscribed granulomatous changes extending from the upper dermis into the subcutis. The infiltration composed of epithelioid cells with scattered extraordinary large foreign body giant cells with a large number of nuclei were seen, some of which were phagocytizing fragmented nuclei (Figure4).



Figure 1 Skin lesion on right shoulder: a mild scaly erythematous nodular plaque and a large sagging skin with firm lobulated nodular infiltration in suspending area.



Figure 2 Ulcerated lesions on right buttock.

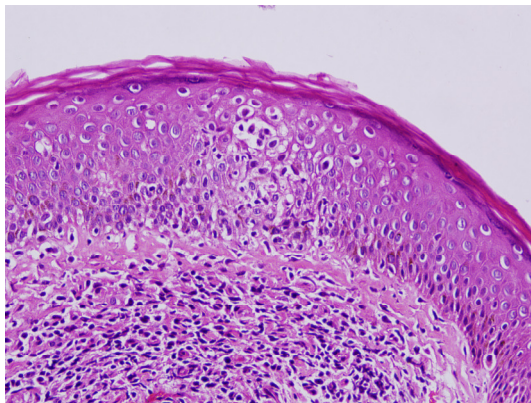


Figure 3 Epidermis showing lymphocytes epidermotropism and the aforementioned of Pautrier's microabscess (H&E, 200x).

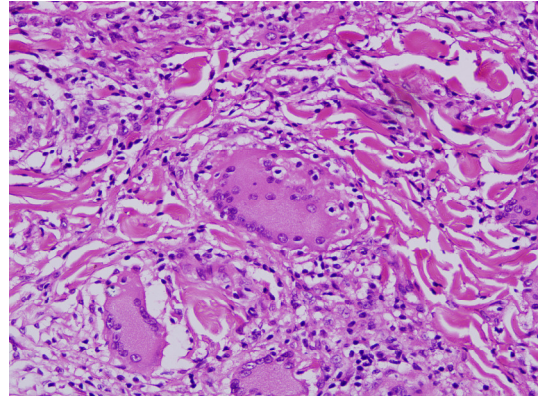


Figure4 Large multinucleated giant cells showing phagocytosis of lymphocytes (emperipolesis) (H&E, 200x).

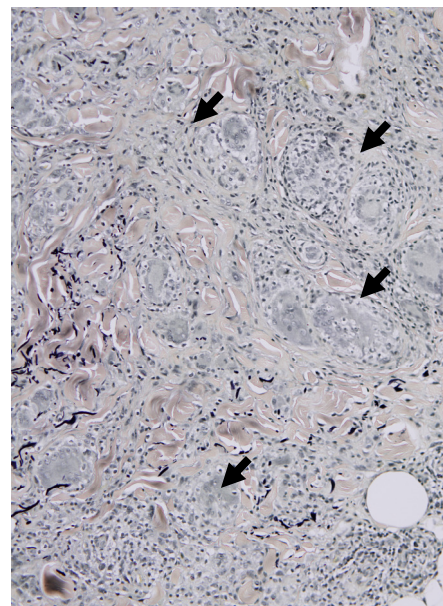


Figure 5a Diminished number of elastic fibers in infiltrative area, indicated by arrows, some elastic fibers that left were seen scatter in some area. (Verhoeff -van Gieson, 100x).

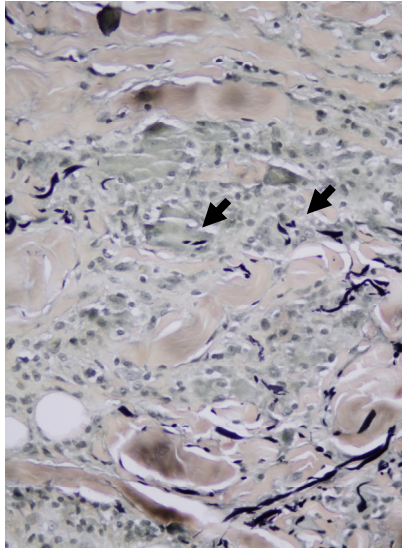


Figure 5b Fragmented elastic fibers inside of giant cells, indicated by arrows (Verhoeff -van Gieson, 400x).

Immunohistochemically, S-100 positive cells were present at the basal layer of the epidermis and around multinucleated giant cells. There were many T-cell marker-positive cells but only a few B-cell marker-positive cells in the granulomatous foci. The lymphocytic infiltration was composed of CD45Ro positive CD4 and CD8 positive cells. They were negative for CD 20, CD30, or factor XIIIa. Numerous CD 68 positive cells were present in the granulomatous areas. Verhoeff van Geison staining revealed a diminished number of elastic fibers in the lesional skin (Figure 5a) as compared to his normal skin (Figure 5b) and the presence of fragmented fibers in many giant cells (Figure 5c). Immunological studies on the peripheral blood showed that there were 2-3% Sezary

cells. CD4 and CD8 positive cells constituted 35% (553 cells cell/mm³), and 25% (394 cell/ mm³), respectively, with a 1.4 CD4/CD8 ratio. Immunoglobulin levels were slightly elevated with IgG 17.0 g/L and IgA 3.85 g/L. Multi-skin test was positive for tetanus. Neither T-cell receptor gene analysis of the peripheral blood mononuclear cells or the skin tissues or HTLV-1 serology was studied because such laboratory techniques were not available in Thailand at the time. so was CAT scan due to the patient's financial constraint. His general condition and extracutaneous involvement, which were evaluated by the blood profiles, chest x-ray, electrocardiogram, ultrasound, and bone marrow study revealed no visceral involvement. Only ultrasound study of the upper abdomen showed a mildly increased parenchymal echo in the liver, which could be due to chronic parenchymatous disease such as fatty liver. There was no subcutaneous lymphadenopathy to perform histological examination. These findings were suggestive of MF (CTCL) stage IA (T1 N0 M0 B0).¹¹

The ulcer on the buttock regressed with intravenous ceftriazone 2 g daily for a week that was followed by oral ciprofloxacin 500 mg twice daily for two weeks. The skin lesion was treated with re-PUVA (23 dosages with a total 193.7 joules/cm²). With this treatment, the fourth skin biopsy from the right shoulder revealed partial improvement, whereas those on the right buttock showed a minimal change, although histopathologically the latter revealed a decrease in both lymphocyte epidermotropism and cellular density. Shortly after that,

the former lesion on the right buttock began to ulcerate again but we could not increase Re-PUVA dosage because of its side effect consisting of a scaly erythrodermic change affecting all over the body. At this point we graded his skin condition as MF (CTCL) stage II B (T3 N0 M0 B0)¹¹. Because electron beam was not available at that time, we placed him under chemotherapy consisting of vincristine, cyclophosphamide and prednisone (COP) regimen, to which, however, the skin lesions showed a minimal response. Therefore, COP and methotrexate (CMOP) regimen was started from the second through the sixth course, to which all the skin lesions improved dramatically without any accompanying systemic adverse effect. Thereafter, he has remained in a well controlled state.

Two years later his skin lesion reactivated and extended beyond the initial site of involvement and new lesions appeared on the left forearm and left buttock, area of involvement was totally about 20% of the body. The fifth skin biopsy from the right shoulder showed Pautrier's microabscess and active giant cells phagocytizing fragmented elastic fibers so he was treated again with 8 courses of vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (CHOP) regimen. Now he has been under follow-up schedule for two years and he is in a good state.

Discussion

The present patient exhibited such a long, obscure clinicopathological features which eventually changed

into typical granulomatous slack skin syndrome (GSS) whose latest lesion was concurrent with that of mycosis fungoides (MF). Namely, the latest changes are characterized clinically by the unique sagging of skin at the right axilla and histologically by the typical lymphocytic epidermotropism and Pautrier's microabscess. At the beginning, however, both of his clinical and histopathological findings rather mimicked those of borderline leprosy in this endemic region.

The histopathological differential diagnosis of GSS should include cutis laxa, anetoderma, mid dermal elastolysis, granulomatous mycosis fungoides and leprosy¹²⁻¹⁶. All of them showed a decrease of elastic fiber in the skin lesion, while only granulomatous MF and leprosy showed a granulomatous infiltration. Unfortunately, the reduction of elastic fibers was also a constant finding in leprosy lesion with a resultant clinical feature of sagging and wrinkles as well^{17,18}. However, leprosy patients develop minimal sagging and wrinkles on the face in particular due to the additive effect of UV lights^{3,17} whereas GSS mostly develops sagging on the flexural folds³. Thus, elastic staining does not seem to be of much help in distinguishing between GSS and leprosy at its early stage.

In the cases of GSS eventually there develops the unique features as observed in our present case. This patient was refractory to the treatment and being superimposed by repeated bacterial infections 12 years later. Moreover, the histopathologic examination demonstrated decreased elastic fibers and many

multinucleated giant cells with active phagocytosis and later there appeared epidermotrophism together with Pautrier's microabscesses. In its advanced stage, the clinical and histological features of GSS are so typical that the differential diagnosis is usually limited to a granulomatous variant of MF³. This case also supports the coexistence of GSS and other preexisting or subsequent lymphoproliferative diseases, which is noted in about 50% of the cases warranting a life-long follow-up¹².

Although, GSS itself does not seem to be life threatening, there was no radically effective treatment for this entity, except two cases which were claimed to have reached to complete remission after a few years of follow up^{12,19}. In most cases, various therapeutic modalities, e.g. clofazimine, steroids, etretinate, PUVA, chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy, surgery or their combinations have been employed without lifelong complete remission^{8, 20-22}.

The initial lesions of the present case showed a good response to the anti-leprosy WHO regimen plus periodical administration of prednisone. However, they became gradually refractory. These medications themselves have an anti-inflammatory effect and clofazimine has been proven effective for several granulomatous skin lesions²³⁻²⁸. Based on these data, we think that clofazimine might have been at least partially effective for the early lesion of this case. There is no doubt that prednisone was also effective. Likewise, the disease was at least partially controlled by Re-PUVA

and chemotherapy consisting of COP and methotrexate, and lastly with CHOP regimen. According to his indolent course, we do not know for sure that his condition could be cured, thus, periodic multiple skin biopsies are planned for a long-term follow up.

In conclusion, we report here a typical case of GSS that showed a long-termed evolution of clinical course. The case warns us to be aware of the clinical and histopathological resemblance between GSS in its early stage and leprosy. It also displayed the validity of either clinical or histological findings of peripheral nerve involvements in distinguishing between the GSS and leprosy especially in a place where a highly sophisticated laboratory investigations such PCR for *M. leprae* and T-cell receptor gene analysis are not available.

Conflict of interest: NONE

Note: the short manuscript of this report case was published in the Journal European Academy of Dermatology and Venereology 2009;19(1):88-9 which unfortunately was not sufficiently long enough to tell the interesting natural course of this unique patient. The authors aim to publish the whole lengthy history of this case in the Thai journal of Dermatology because the case in detail will be of benefit to Thai dermatologists who must face with leprosy cases on daily basis.

Acknowledgements: NONE

References

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85
2. Ackerman AB. Granulomatous slack skin. In: Ackerman AB, ed. *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1978: 483
3. Balus L, Manente L, Remotti D, Grammatico P, Bellocci M. Granulomatous slack skin. Report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1996;18:199-206
4. Dommann SN, Dommann-Scherrer CC, Dours-Zimmermann MT, Zimmermann DR, Kural-Serbes B, Burg G. Clonal disease in extracutaneous compartments in cutaneous T-cell lymphomas: a comparative study between cutaneous T-cell lymphomas and pseudolymphomas. *Arch Dermatol Res* 1996;288:163-7
5. Potoczna N, Boehncke WH, Nestle FO, et al. T-cell receptor beta variable region (V beta) usage in cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) in comparison to normal and eczematous skin. *J Cutan Pathol* 1996;23:298-305
6. LeBoit PE, Beckstead JH, Bond B, Epstein WL, Frieden IJ, Parslow TG. Granulomatous slack skin: clonal rearrangement of the T-cell receptor beta gene is evidence for the lymphoproliferative nature of a cutaneous elastolytic disorder. *J Invest Dermatol* 1987;89:183-6
7. Andersen WK, Li N, Bhawan J. Polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/DGGE)-based detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements in paraffin-embedded cutaneous biopsies in cutaneous T-cell lymphoproliferative diseases. *J Cutan Pathol* 1999;26:176-82
8. Moreno-Gimenez JC, Jimenez-Puya R, Galan-Gutiérrez M, Perez-Seoane C, Camacho FM. Granulomatous slack skin disease in a child: the outcome. *Pediatr Dermatol* 2007;24: 640-5
9. Pai K, Rao R, Devadiga R, Shenoi S, Pai S. Granulomatous slack skin. *Int J Dermatol* 2000;39:374-6
10. Mohamed KN. Dermatological disorders resembling leprosy. *Singapore Med J* 1989;30:265-8
11. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M and Jones RR. Guidelines: Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1095-107
12. van Haselen CW, Toonstra J, van der Putte SJ, van Dongen JJ, van Hees CL, van Vloten WA. Granulomatous slack skin: report of three patients with an updated review of the literature. *Dermatology* 1998;196:382-91
13. Gadzia J, Kestenbaum T. Granulomatous slack skin without evidence of a clonal T-cell proliferation. *J Am Acad Dermatol* 2004;50 (2 Suppl):S4-8
14. LeBoit PE. Granulomatous slack skin. *Dermatol Clin* 1994;12:375 -89
15. LeBoit PE, Zackheim HS, White CR Jr. Granulomatous variants of cutaneous T cell lymphoma. The histopathology of granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin. *Am J Surg Pathol* 1988;12:83-95
16. Kasper RC, Wood GS, Nihal M, LeBoit PE. Anetoderma arising in cutaneous B cell lymphoproliferative disease. *Am J Dermatopathol* 2001;23:124-32
17. Enna CD, Moschella SL, Delgado DD, Dyer R. Redundant and wrinkled facial skin in lepromatous leprosy: a correlation of clinical and histopathological findings. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1974; 42:297-302
18. Antunes SL, Gallo ME, de Almeida SM, Mota E, Pelajo M, Lenzi HL. Dermal extracellular matrix in cutaneous leprosy lesions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1999;67:24-35
19. Wollina U, Graefe T, Fuller J. Granulomatous slack skin or granulomatous mycosis fungoides-a case report. Complete response to percutaneous radiation and interferon alpha. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:50-4
20. Osuji N, Fearfield L, Matutes E, Wotherspoon AC, Bunker C, Catovsky D. Granulomatous slack skin disease - disease features and response to pentostatin. *Br J Haematol* 2003;123:297-304
21. Kono T, Nagayasu TS, Nakanishi T, et al. Granulomatous slack skin: successful treatment with recombinant interferon-gamma. *Br J Dermatol* 2000;142:353-7
22. Clarijs M, Poot F, Laka A, Pirard C, Bourlond A. Granulomatous slack skin: treatment with extensive surgery and review of the literature. *Dermatology* 2003;206:393-7
23. Kullavanijaya P, Rattana-Apiromyakit N, Sukonthapirom-Napattalung P, Sirimachand S, Duangdeeden I. Disseminated mycobacterium chelonae cutaneous infection: recalcitrant to combined antibiotic therapy. *J Dermatol* 2003;30:485-91
24. van der Waal RI, Schulten EA, van der Meij EH, van de Scheur MR, Starink TM, van der Waal I. Cheilitis granulomatosa: overview of 13 patients with long-term follow-up-results of management. *Int J Dermatol* 2002;41:225-9
25. Ridder GJ, Fradis M, Lohle E. Cheilitis granulomatosa Miescher: treatment with clofazimine and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:964-7
26. Ridder GJ, Strohmacker H, Lohle E, Golz A, Fradis M. Laryngeal sarcoidosis: treatment with the antileprosy drug clofazimine. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:1146-9
27. Gomez-de la Fuente E, del Rio R, Rodriguez M, Guerra A, Rodriguez-Peralto JL, Iglesias L. Granuloma faciale mimicking rhinophyma: response to clofazimine. *Acta Derm Venereol* 2000;80:144
28. Wollina U, Karte K, Geyer A, Stuhler A, Bocker T. Clofazimine in inflammatory facial dermatosis-granuloma faciale and lipogranulomatosis subcutanea (Rothmann-Makai). *Acta Derm Venereol* 1996;76:77-9.

CME Patient I

Premjit Vaiyavatjamai MD,

Natta Rajatanavin MD.

*Division of Dermatology, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University,
Bangkok, Thailand*

A 47-year-old Thai woman presented with a month history of itching skin rashes on her both hands. Two weeks later, she felt facial swelling especially in the morning. Then, she noticed fatigue and slight difficulty to lift her arms 1 week prior to our clinic. She had no history of any prior medical illness including fever, weight loss, appetite loss, joint pain or swelling, hair loss, photosensitivity, difficulty breathing or swallowing and Raynaud's phenomenon. Regularly annual check-up had been performed with normal result. She denied history of previous medication use and malignancy in her family. However, her brother has got scleroderma.

On examination, there was edema of her face including upper eyelids and malar areas. It was accompanied by redness and photosensitivity in V-shaped area of the chest (V sign). Multiple violaceous flat-topped polygonal papules on knuckles (Gottron's papules) as well as periungual erythema were shown on both hands and proximal nail folds, respectively. Symmetrically discrete violaceous macules on lateral

aspect of both upper thighs (Holster's sign) were revealed. There was no oral ulcer, joint swelling, sclerodactyly, mechanic's hand and other skin lesions. Other general physical examinations were normal except the slightly weakness of both deltoid muscles.

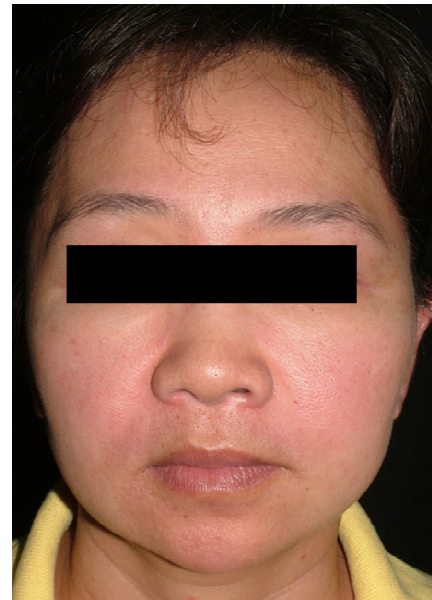


Figure 1 marked facial swelling

Laboratory test results shown markedly elevated creatinine kinase (729 (normal 29-168 U/L)) while serum aldolase was normal. Test results were negative for anti-dsDNA and anti-RNP; however, ANA was dramatically positive at more than 1:1280 with fine speckled pattern. Other basic investigations including complete blood count, blood chemistry, urine analysis, and chest x-ray were normal.

Skin biopsy was done from a lesion at knuckle area. There is superficial perivascular inflammatory cell infiltrated in association with a hint of the smudge dermoepidermal junction.

Finally, she got the diagnosis of dermatomyositis due to the combinations of both myositis and pathognomonic cutaneous involvement. Highly elevated creatinine kinase also supported the diagnosis.



Figure 2 multiple violaceous flat-topped polygonal papules



Figure 3 Gottron's papule



Figure 4 Holster's sign

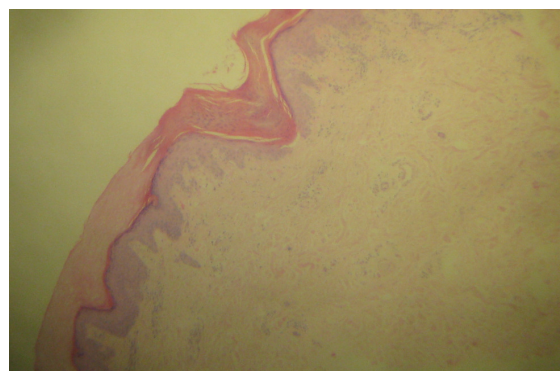


Figure 5 Histopathology

Question

1. What is the pathognomonic sign in dermatomyositis?

- A. Gottron's papule
- B. Heliotrope
- C. Photosensitivity
- D. Shawl sign
- E. V-sign

2. Which of the followings is NOT included in dermatomyositis pathogenesis?

- A. Genetic susceptibility
- B. UV induction
- C. Bacterial precipitation
- D. Complement fixation
- E. T cell regulation

3. Which of the followings is NOT true about dermatomyositis and malignant association?

- A. Anti-Mi2 is a marker of good prognosis.
- B. It is usually associated in elderly patients.
- C. Nasopharyngeal carcinoma is the common worldwide malignant association.
- D. Malignancy association is a poor prognostic factor in dermatomyositis.
- E. Screening tests include chest x-ray, mammogram, basic laboratory and gynecologic evaluation.

4. How often should patients repeat malignancy evaluation?

- A. Every 3-6 months for 2-3 years
- B. Every 6-12 months for 2-3 years
- C. Every 3-6 months for 5 years

D. Every 6-12 months for 5 years

E. Annually for life

5. Which is true about the treatment in dermatomyositis?

- A. Prednisolone is prescribed in all cases.
- B. Rapidly tapering prednisolone dose is necessary to avoid HPA suppression.
- C. Methotrexate is a first line systemic treatment.
- D. Ultraviolet avoidance is recommended in all patients.
- E. Malignancy treatment doesn't alter disease severity.

Discussion

Dermatomyositis (DM) is a rare autoimmune disease. The diagnostic criteria was firstly proposed by Bohan and Peter in 1975¹; however, it had been modified by Tanimoto in the next twenty years². Since dermatomyositis and polymyositis are the same spectrum of disease, the classification is the aspect of overlapping severity degree of muscle and cutaneous involvement. Generally, classic DM presents both skin and muscle disease; nevertheless, only skin manifestations can be found in amyopathic DM or DM sine myositis. In other words, the onset of symptoms is also classified as either juvenile or adult DM. Recently, DM induced by several medications had been reviewed. Those most common drugs induced DM consist of hydroxyurea, penicillamine and statin, sequentially³.

Genetic predisposing followed by UV light or some viral infections could induce loss of self-tolerance⁴. Immunopathologic changes in DM begin with activation of complement and formation of activated C3 via the classic complement pathway or alternative complement pathway by putative antibodies against endothelial cells. Later, deposition of the membranolytic attack complex leads to destruction and a reduced number of capillaries, with ischemia or microinfarcts most prominent in the periphery of the fascicle. Finally, a reduced number of capillaries and perifascicular atrophy ensues. B cells, CD4 T cells, and macrophages also migrate to the muscle where they could up regulate to release cytokines⁵.

Gottron's sign and Gottron's papule are the pathognomonic cutaneous manifestations while heliotrope, shawl sign, V-sign and photosensitivity are just the characteristics⁴. However, the course of skin lesions does not parallel that of the muscle disease⁶. After sun exposure, skin lesions are exacerbated and muscle disease may be worsened⁶. Biopsy might be required a controversial case. Characteristic histology of a gottron lesion includes cell poor interface dermatitis, vasculopathy of dermal microvessels and prominent dermal mucin deposits. DLE is commonly be differentiated by histopathology. Systemic manifestations include musculoskeletal, cardiac conduction defects, interstitial pneumonitis, gastrointestinal involvement and retinopathy⁴.

Malignancy association is the high light of DM significance. The frequency of malignancy varies from 6-60% of all DM; however, the large population based cohort study revealed around 20-25%. It commonly occurred in patients over 50 years and the sites of malignancy were predicted by patients' age and sex. The most frequent cancer associations in the European population based study were ovary, lung and pancreas, respectively⁷. In contrary, nasopharyngeal carcinoma had shown significant correlation with DM in Asian population⁸. The risk of malignancy was highest at time of myositis diagnosis⁷. As a result, it had been recommended to screen and evaluate malignant transformation every 6-12 months or when a newly symptom occurred in the first 3 years after DM diagnosis⁷.

Several autoantibodies are used to diagnose disease or predict prognosis⁶. For example, anti-Mi2 autoantibody is the most specific and is the marker for good prognosis. Anti-Jo1 and antisynthetase syndrome commonly represents pulmonary involvement and partial response. Autoantibody to 155 kDa antigen is a marker for amyopathic DM and usually associated to juvenile onset. Nevertheless, the specific marker for disease activity is still controversy; though, von Willebrand factor had been found significantly high in active DM⁹.

High dose (>0.5 mg/kg/d) prednisolone is the main systemic treatment. It usually reveals a rapid response over 2-4 weeks then tapers corticosteroids to 50% over

6 months¹⁰. Generally, patients could discontinue prednisolone in 2-3 years with remission. In a refractory muscle disease, metotrexate is a drug of choice for adjuvant therapy. Aggressive sun protection by both physical barriers and sunscreen use are necessary. Topical corticosteroid can improved skin lesions. After the use of systemic corticosteroids, DM mortality had dramatically dropped from 50% to be survival 53-100% in 9 years¹⁰.

In this patient, high dose prednisolone and strictly sun avoidance were immediately prescribed. All investigations for malignancy including mammography, chest x-ray, CEA and nasopharyngeal evaluation were normal except gynecologic examination revealing an ovarian mass with high CA-125 level. Ovarian cancer was suspected. Total hysterectomy, bilateral oophorectomy and surgical staging for ovarian cancer were performed. Pathology revealed ovarian cancer stage IIB. Currently, she is on chemotherapy and her cutaneous lesions have dramatically improved.

References

1. Bohan A, Peter J. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292: 403-7.
2. Tanimoto K, Nakano K, Kano S et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1995; 22: 668-75.
3. Seidler A, Gottlieb A. Dermatomyositis induced by drug therapy: A review of case reports. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 872-80.
4. Sontheimer R, Costner M. Dermatomyositis. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (Wolff K, Goldsmith L, Katz S et al., eds); McGraw-Hill 2008: 1536-52.
5. Dalakas M. Mechanisms of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nat Clin Prac Rheumatol* 2006; 2: 219-27.
6. Callen J, Wortmann R. Dermatomyositis. *Clin Dermatol* 2006; 24: 363-73.
7. Hill C, Zhang Y, Sigurgeirsson B et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357: 96-100.
8. Peng J, Sheen T, Hsu M. Nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis. Analysis of 12 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 1298-301.
9. Komiya T, Negoro N, Kondo K et al. Clinical significance of von Willebrand factor in patients with adult dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 352-7.
10. Iorizzo L, Jarizzo J. The treatment and prognosis of dermatomyositis: An updated review. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 99-112.

แบบส่งคำตอบ (ปีที่ 25 ฉบับที่ 2)

ให้ทำเครื่องหมาย X (กากบาท) ในช่องว่างที่ถูกต้อง

นพ., พญ. นามสกุล

ประเภทสมาชิก ☐ สามัญตลอดชีพ (สช.) ☐ สมทบตลอดชีพ (สทช.)

เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์

ที่อยู่

.....

.....

โทรศัพท์ E-mail

CME Patient I

	ข้อที่ 1	ข้อที่ 2	ข้อที่ 3	ข้อที่ 4	ข้อที่ 5
A					
B					
C					
D					
E					

ชื่อและที่อยู่ผู้ฝาก

.....
.....
.....

ติดแสตมป์
3 บาท

แพทย์หญิงณัฏฐา รัชตะนาวิห
สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย
อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 9
เลขที่ 2 ซ.ศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่
แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

(25/2)