



วารสารโรคผิวหนัง

ปีที่ 22 ฉบับที่ 2 เมษายน – มิถุนายน 2549

เจ้าของ

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

วัตถุประสงค์

เผยแพร่ความรู้วิชาโรคผิวหนังแก่สมาชิกและแพทย์ทั่วไป

ประสานงานและส่งข่าวระหว่างสมาคมและสมาชิกแพทย์ทั่วไป

บรรณาธิการผู้พิมพ์ผู้โฆษณา

แพทย์หญิงณัฐา รัชตะนาวิน

บรรณาธิการผู้ช่วย

แพทย์หญิงนุชา เนียมประดิษฐ์

กองบรรณาธิการ

แพทย์หญิงชสุรี สีตะกลิน

นายแพทย์สุขุม เจริญตน

นายแพทย์สมยศ จารุวิจิตรรัตนา

นายแพทย์นภดล นพคุณ

แพทย์หญิงวาณี วิสุทธิ์เสริวงศ์

นายแพทย์ป่วน สุทธิพิณิจธรรม

แพทย์หญิงศิริเพ็ญ พัววิไล

นายแพทย์กฤษฎา ดวงอุไร

แพทย์หญิงพรรณแข มไหสวริยะ

แพทย์หญิงศิริศุภลักษณ์ สิงคาลวณิช

แพทย์หญิงกนกวลัย กุลทนนท์

แพทย์หญิงกอบกุล อุณหโชค

นายแพทย์จินดา โรจนเมธินทร์

แพทย์หญิงสิริยา อารีเจริญเลิศ

แพทย์หญิงประณีต สัจเจริญพงศ์

แพทย์หญิงจงกลณี วงศ์ปิยะบวร

อดีตบรรณาธิการ

นายแพทย์ธาดา เปี่ยมพงศ์สานต์

พ.ศ. 2528

แพทย์หญิงกนก บุนนยะรัตเวช

พ.ศ. 2529-พ.ศ. 2531

นายแพทย์สมยศ จารุวิจิตรรัตนา

พ.ศ. 2531-พ.ศ. 2535

นายแพทย์หาญ วงศ์ไวยวรรณ

พ.ศ. 2535-พ.ศ. 2537

นายแพทย์สมยศ จารุวิจิตรรัตนา

พ.ศ. 2538-พ.ศ. 2539

นายแพทย์ป่วน สุทธิพิณิจธรรม

พ.ศ. 2539-พ.ศ. 2542

แพทย์หญิงพรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน

พ.ศ. 2542-พ.ศ. 2549

สำนักงานวารสาร

อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 9 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย เพชรบุรีตัดใหม่

บางกะปิ ห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

กำหนดออก

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

การบอกรับ

ส่งให้โดยไม่คิดมูลค่าแก่สมาชิกสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

และห้องสมุดประจำโรงพยาบาลของรัฐทุกแห่งในประเทศไทย สำหรับผู้สนใจ

ติดต่อบอกรับได้ที่ แพทย์หญิงณัฐา รัชตะนาวิน สำนักงานวารสาร

(ในอัตราค่าสมาชิกปีละ 200 บาท ข่ายปลีกฉบับละ 70 บาท)

ผู้จัดทำและรวบรวม

นางสาวณิชาวรรณ หิตพัฒน

พิมพ์ที่

โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์ ถ.อรุณอมรินทร์ โทร 0-2411-1523

Thai Journal of Dermatology

Vol.22 No.2 April - June 2006

Editor	Natta Rajatanavin, MD	
Associate Editor	Nucha Niumpradit, MD	
Editorial Board	Chasuree Sitakalin, MD	Sukhum Jiamton, MD
	Somyot Charuwichitratana, MD	Nopadon Noppakun, MD
	Wanee Wisuthsarewong, MD	Puan Suthipinittharm, MD
	Siripen Puavilai, MD	Krisada Duangurai, MD
	Punkae Mahaisavariya, MD	Srisupalak Singalavanija, MD
	Kanokvalai Kulthanan, MD	Kabkul Aunhachoke, MD
	Chinda Rojanamathin, MD	Siriya Areechareonlert, MD
	Praneet Sajjacharoenpong, MD	Jongkonnee Wongpiyabovorn, MD
Past-Editors	Thada Piamphongsant, MD	1985
	Kanok Bunyaratavej, MD	1986-1988
	Somyot Charuwichitratana, MD	1988-1992
	Harn Wongwaisayawan, MD	1992-1994
	Somyot Charuwichitratana, MD	1995-1996
	Puan Suthipinittharm, MD	1997-1999
	Porntip Puvabanditsin, MD	1999-2006

Vol.22 No.2 April – June 2006 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

Annual subscription rate 200 Baht per year; 70 Baht per issue.

รายนามคณะกรรมการ
สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

ตั้งแต่มีนาคม 2549 ถึง เมษายน 2551

นายก	แพทย์หญิงชสุรี	สีตกะลิน
อุปนายก	นายแพทย์ป่วน	สุทธิพิณิจธรรม
เลขาธิการ	นายแพทย์นภดล	นพคุณ
ประธานวิชาการ	แพทย์หญิงกนกวลัย	กุลทนนท์
เหรัญญิก	นายแพทย์กฤษฎา	ดวงอุไร
นายทะเบียน	นายแพทย์สุทัศน์	ดวงศีเด่น
สารบัญญ	แพทย์หญิงณัฏฐา	รัชตะนาวัน
ปฏิคม	นายแพทย์รัฐภรณ์	อิงภากรณ์
ประชาสัมพันธ์	นายแพทย์ประวิตร	อัสวานนท์
กรรมการกลาง	แพทย์หญิงพิมลพรรณ	กฤติยรังสรรค์
	แพทย์หญิงกอบกุล	อุณหโชค
	แพทย์หญิงปนัดดา	ลีลาอุดมลิปิ
	นายแพทย์วรพงษ์	มนัสเกียรติ

สำนักงานสมาคม อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 9
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย เพชรบุรีตัดใหม่
บางกะปิ ห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
โทร. 0-2716-6857, 0-2716-5256 หรือ 02-7166661-3 ต่อ 9012

วารสารนี้ได้รับเงินอุดหนุนค่าพิมพ์จากสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย เนื้อหาบทความหรือ
ข้อคิดเห็นใดๆ ในวารสารถือเป็นความคิดเห็นของผู้เขียนโดยเฉพาะเท่านั้น สมาคมแพทย์ผิวหนังฯ หรือ
กองบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นพ้องด้วยเสมอไป

The Council of Dermatological Society of The Thailand

March 2006 – April 2008

President	Chasuree	Sitakalin, MD
Vice President	Puan	Suthipinittharm, MD
Secretary General	Nopadon	Noppakun, MD
Scientific	Kanokvalai	Kulthanan, MD
Treasurer	Krisada	Duangurai, MD
Registration	Suthat	Duangdeeden, MD
Editor	Natta	Rajatanavin, MD
Social	Rataporn	Ungpakorn, MD
Public Relation	Pravit	Asawanonda, MD
Members	Pimonpun	Gritiyarangsarn, MD
	Kobkul	Aunhachoke, MD
	Panadda	Leeraudomlipi, MD
	Woraphong	Manuskiatti, MD

Office

Dermatological Society of Thailand

9th Floor, 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

คำแนะนำสำหรับผู้พิมพ์

วารสารโรคผิวหนังมีนโยบายเผยแพร่วิชาการทางโรคผิวหนังและเรื่องที่เกี่ยวข้อง โดยสนับสนุนให้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย และมีบทคัดย่อเป็นภาษาอังกฤษ ในกรณีที่เรื่องเป็นภาษาอังกฤษจะมีบทคัดย่อเป็นภาษาไทย การใช้ภาษาไทยให้ยึดหลักของพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถาน การแปลศัพท์อังกฤษเป็นไทย หรือการเขียนทับศัพท์ให้ยึดหลักของราชบัณฑิตยสถาน ศัพท์ภาษาอังกฤษที่พบในเรื่องภาษาไทยให้ใช้ตัวเล็กทั้งหมด ยกเว้นชื่อเฉพาะซึ่งขึ้นต้นด้วยอักษรใหญ่ ไม่ขึ้นต้นประโยคด้วยศัพท์ภาษาอังกฤษและหลีกเลี่ยงการใช้ศัพท์ภาษาอังกฤษเป็นกริยา

ประเภทของบทความ

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

การเตรียมต้นฉบับ

การพิมพ์ต้นฉบับ ใช้กระดาษสีขาวขนาด 21½ x 28 ซม. (8½ x 11) หรือกระดาษ ISO A4 พิมพ์หน้าเดียว เว้นบรรทัด ให้เหลือขอบกระดาษแต่ละด้านไม่น้อยกว่า 2.5 ซม. พิมพ์ตามหัวข้อต่อไปนี้ โดยขึ้นหน้าใหม่สำหรับแต่ละหัวข้อ และพิมพ์เลขหน้าไว้มุมบนขวา

1. Title pages ให้ส่งเป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ (เขียนแยกแผ่นกัน) โดยแต่ละภาษาประกอบด้วย

- ชื่อเรื่อง
- ชื่อผู้พิมพ์ทุกท่าน ทั้งชื่อตัวและชื่อสกุล พร้อมทั้งคุณวุฒิ (สูงสุด)
- สถานที่ทำงาน
- ชื่อและที่อยู่ของผู้พิมพ์ที่รับผิดชอบในการเตรียมต้นฉบับ ระบุชื่อเรื่องอย่างสั้น (short running title) ไม่เกิน 40 ตัวอักษร พิมพ์ไว้บรรทัดล่างสุดของ title page

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

- เรียงย่อ (Abstract) ถ้าบทความที่เป็นภาษาอังกฤษ เรียงย่อภาษาอังกฤษไม่เกิน 150 คำ และบทย่อภาษาไทยไม่เกิน 300 คำ ถ้าบทความที่เป็นภาษาไทย เรียงย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่เกินอย่างละ 150 คำ
- ระบุ key words หรือ short phrases 2-5 คำ

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.) โดยใส่ชื่อสกุลก่อนและใช้เครื่องหมายวรรคตอนดังตัวอย่าง

Sorter NA, Wasserman T1, 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 บุญขุปต์. ไวรัสตับอักเสบชนิดบี : 3 ระบาดวิทยาและการเกิดพยาธิสภาพ. แพทยสมาคม 2518; 4 : 165-71.

- 5.2 ผู้นิพนธ์เป็นกลุ่มในหน่วยงาน

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

หนังสือ

- 5.3 ผู้นิพนธ์คนเดียว

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

5.4 ผู้นิพนธ์เป็นกลุ่มในหน่วยงาน

American Medical Association Department of Drugs. AMA drug evaluations.

3rd ed. Littleton : Publishing Sciences Group, 1977.

5.5 ผู้นิพนธ์หลายคน แต่มีบรรณาธิการหรือหัวหน้าในการเขียนนั้น

Rhodes AJ, Van Rooyen CE, comps. Textbook of virology : for students

and practitioners of medicine and the other health sciences. 5th ed. Baltimore :

Williams and Wilkins, 1967.

5.6 อ้างเฉพาะบทใดบทหนึ่ง

Weinstein L. Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In :

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

ในเรื่องนี้ 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 (diskette) พร้อมจดหมายแจ้งด้วยว่าเป็นบทความประเภทใด

มายัง

แพทย์หญิงณัฏฐา รัชตะนาวิน

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 9

เลขที่ 2 ซ.ศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่

แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

โทร. 0-2716-6857, 0-2716-5256

E-mail: derm_thai@yahoo.co.th

สมาชิกสมาคมแพทย์ผิวหนัง

ย้ายที่อยู่ กรุณาแจ้ง

นายแพทย์สุทัศน์ ดวงดีเด่น

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 9

เลขที่ 2 ซ.ศูนย์วิจัย ถ. เพชรบุรีตัดใหม่

แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

โทร. 0-2716-6857, 0-2716-5256

สารบัญ

นิพนธ์ต้นฉบับ

การเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาฝ้าด้วย intense pulsed light ที่ช่วงความยาวคลื่นต่างกัน เสริมทรัพย์ เพทวนิช กิตติศักดิ์ สุธรรมจริยา	51-62
---	-------

บทความพื้นฟูวิชาการ

การจำแนกความผิดปกติในระดับโมเลกุลของกลุ่มโรคผิวหนัง ซึ่งเกิดจากความผิดปกติในกระบวนการสร้างทีราติน ไบแก้ว รัศมิทัต มนตรี อุดมเพทายกุล ปิติ พลังวชิรา Hideoki Ogawa	63-73
--	-------

พยาธิกำเนิดของโรคผิวหนัง องค์ความรู้ใหม่ ประทีป วรรณิสสร	74-81
---	-------

รายงานผู้ป่วย

รายงานผู้ป่วย Persistent erythema multiforme ธารทิพย์ พัฒนพงษ์ศักดิ์ นุชา เนียมประดิษฐ์	82-87
---	-------

การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 1 เสริมทรัพย์ เพทวนิช ณัฏฐา รัชตะนาวิน	88-92
---	-------

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 2

93-95

อรรพวรรณ เตชฤทธิพิทักษ์

ณัฏฐา รัชตะนาวิน

Contents

Original article

- Comparative split face study using different cut-off filters of
intense pulsed light for the treatment of refractory melasma 51-62
- Sermsub Bedavanija
Kittisak Suthamjariya

Review articles

- Molecular Classification of Keratinizing Disorders 63-73
- Baikaew Rasmidatta
Montree Udompataikul
Piti Palungwachira
Hideoki Ogawa
- Pathogenesis of acne : recent findings 74-81
- Prateep Warnnissorn

Case report

- Persistent erythema multiforme: report of a case 82-87
- Tarntip Pattanapongsak
Nucha Niumpradit

Continuing Medical Education (CME)

- CME Patient I 88-92
- Sermsub Bedavanija
Natta Rajatanavin

CME Patient II

93-95

Oraparn Techaritpitak

Natta Rajatanavin

Comparative split face study using different cut-off filters of intense pulsed light for the treatment of refractory melasma

Sermsub Bedavanija MD,
Kittisak Suthamjariya MD.

ABSTRACT:

BEDAVANIJA S, SUTHAMJARIYA K. COMPARATIVE SPLIT FACE STUDY USING DIFFERENT CUT-OFF FILTERS OF INTENSE PULSED LIGHT FOR THE TREATMENT OF REFRACTORY MELASMA. THAI J DERMATOL 2006; 22: 51-62.

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

Background: Melasma is an acquired treatment-resistant hyperpigmentation of the skin especially in dermal and mixed type. Intense pulsed light (IPL) is one of an alternative treatment for refractory melasma, but there are few reports about IPL treatment for melasma in Asian people.

Objectives: To determine the effectiveness of IPL in treating refractory melasma in Asian skin and compare clinical outcomes between the cut-off filters of 535 and 615 nanometers (nm).

Materials and Methods: 12 Thai female patients with refractory melasma were treated using fluorescent pulsed light (Plasmalite™, Medical Bio Care). The cut-off filter of 535 nm was used on one side and

615 nm was used on the other side during 5 treatment sessions at 3 weeks interval. Patients were followed up for 16 weeks after the last treatment. Clinical outcomes were evaluated by using the modified Melasma Area and Severity Index (modified MASI) score, melanin reflectance spectrometry, colorimeter and patient satisfaction questionnaire before and after 5 treatment sessions.

Results: The significant improvement of refractory melasma after 5 treatment sessions was observed melanin reflectance spectrometry and colorimeter. The improvement rate was 40.45% measure with 36.61% measure with However, subjective evaluation by modified MASI score showed no statistical significant improvement 6 out of 12 patients scored more than 50% improvement in their self assessment questionnaire. There was no statistical significant different in clinical outcome between different cut-off filters. The improvement rates were still increased at 8 weeks after treatment. Unfortunately after 16 weeks most patients had recurrence of melasma.

Conclusion: Intense pulsed light is one of an effective but not curative treatment for refractory melasma. Optimal parameters is crucial to accomplish good results with few side effects. For cost effectiveness, IPL should be preserved for patients who are not response to topical treatments.

Key word: Melasma, Intense pulsed light, Fluorescent pulsed light, Plasmalite

บทคัดย่อ:

เสริมทรัพย์ เพทวนิช กิตติศักดิ์ สุธรรมจริยา การเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาฝ้าด้วย INTENSE PULSED LIGHT ที่ช่วงความยาวคลื่นต่างกัน วารสารโรคผิวหนัง 2549; 51-62.

หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

การรักษาฝ้าส่วนใหญ่ยังไม่ได้ผลที่น่าพอใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งฝ้าชนิดลึกและชนิดผสม การนำ intense pulsed light (IPL) มาใช้ในการรักษาฝ้านี้ยังมีการศึกษาน้อย โดยเฉพาะในผิวของชาวเอเชีย

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาฝ้าที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทั่วไปด้วยการใช้ IPL ที่ cut-off filters 615 nm. กับ 535 nm.

วิธีการศึกษา : ผู้ป่วยฝ้าชนิดลึกและผสม 12 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยยาทาภายนอกนำมาสุ่มเลือกช่วงความยาวคลื่นที่ใช้ทำการรักษา โดยใบหน้าด้านหนึ่งใช้ cut-off filter ที่ 615 nm. อีกด้าน cut-off filter ที่

535 nm. เครื่องมือที่ใช้คือ fluorescent pulsed light (Plasmalite™, Medical Bio Care) ผู้ป่วยได้รับการรักษาทุก 3 สัปดาห์ รวม 5 ครั้ง และติดตามผลหลังการรักษาอีก 16 สัปดาห์ ประเมินผลการรักษาโดยใช้ modified Melasma Area Severity and Index score (modified MASI score), colorimeter, melanin reflectance spectrometry และประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยโดยตอบแบบสอบถามก่อนและหลังการรักษาครบ 5 ครั้ง

ผลการศึกษา: หลังสิ้นสุดการรักษา ฝ้าของผู้ป่วยดีขึ้น 40.4% จากการวัดโดย mexameter และ 36.6 % จากการวัดโดย colorimeter ($P < 0.01$) แต่ modified MASI score ไม่พบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.163$) เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่าง cut-off filters 2 ชนิด พบว่าฝ้าของผู้ป่วยดีขึ้นทั้ง 2 กลุ่ม แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ($p = 0.11$) การประเมินความพึงพอใจโดยผู้ป่วยพบว่า 6 ราย ประเมินว่าฝ้าดีขึ้น 51–75 % การติดตามผลหลังการรักษาที่ 8 สัปดาห์พบว่าฝ้าของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มยังคงดีขึ้นคิดเป็น 43.2% แต่ที่ 16 สัปดาห์หลังการรักษาพบว่าผู้ป่วยทุกรายเริ่มมีการกลับเป็นซ้ำของฝ้า

สรุปผล: IPL เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยฝ้าที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่นๆ การรักษาได้ผลดีและมีผลข้างเคียงน้อย แต่มีการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดยาทาฝ้า 16 สัปดาห์

คำสำคัญ : ฝ้า, อินเทนส์พัลส์ไลต์, ฟลูออเรสเซนต์พัลส์ไลต์, พลาสมาไลต์

บทนำ

ฝ้า (melasma) เป็นรอยโรคบนผิวหนังที่เกิดจากฮอร์โมนเพศหญิงที่เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะบริเวณที่ถูกแสงแดด ส่วนใหญ่มีลักษณะสมมาตร และพบได้ทั่วไปในกลุ่มประชากร พบได้ในทุกเชื้อชาติ แต่พบมากในกลุ่มคนที่มีผิวสีเข้ม โดยเฉพาะในเพศหญิง การรักษาฝ้าส่วนใหญ่ใช้การทายา ซึ่งมีหลายชนิด แต่ยังไม่ได้ผลที่น่าพอใจและบางครั้งก่อให้เกิดผลข้างเคียง ยาที่ได้ผลดีในขณะนี้ ได้แก่ hydroquinone นอกจากนี้การทำ chemical peeling จะได้ผลในฝ้าชนิดตื้นแต่ชนิดลึกและผสมนั้นยังยากต่อการรักษา¹

การใช้เลเซอร์ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นฝ้าชนิดลึกหรือชนิดผสมที่ไม่ตอบสนองต่อยาและการทำ chemical peeling เป็นอีกทางเลือกหนึ่ง การใช้

เลเซอร์ลอกผิวเช่น CO₂ laser อาจมีผลข้างเคียงเกิดแผลเป็นนูน เกิด postinflammatory hypopigmentation² การใช้ erbium:YAG laser ลอกผิวหน้ามีรายงานว่าได้ผลดี มีผลข้างเคียงน้อยกว่าการใช้ CO₂ laser แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิด postinflammatory hyperpigmentation หลังการรักษา 3-6 สัปดาห์³ ส่วนเลเซอร์ในกลุ่ม Q-switch laser เช่น Q-switched Ruby laser, Q-switched Alexandrite laser, และ Q-switched Nd:YAG laser ให้ผลดีในการรักษาโรคในในกลุ่มเม็ดสี⁴ แต่มีบางการศึกษาพบว่าทั้ง เช่น Q-switched Ruby laser และ Q-switched Nd:YAG laser มีผลทำให้เกิดรอยดำหรือรอยสีจางแบบถาวรหลังการรักษาและบางรายก็ไม่ตอบสนองต่อการรักษา^{2,5,6} มีรายงานการใช้ Q-switched Alexandrite laser ร่วมกับ CO₂ laser หรือ

การทำ chemical peeling ให้ผลในการรักษาที่ดี มีผลข้างเคียงน้อย^{7,8,9} แต่การรักษาค่อนข้างยุ่งยาก ผู้ป่วยต้องใช้เวลาและการดูแลรักษาแผลที่ดีเพื่อป้องกันการติดเชื้อ

เนื่องจากผลข้างเคียงดังกล่าวมา ทำให้มีความพยายามจะพัฒนาวิธีการรักษาที่เป็นทั้ง non-invasive และ non-ablative โดยที่ผู้ป่วยไม่ต้องใช้เวลาในการดูแลรักษาแผลนาน มีผลข้างเคียงน้อย โดยนำ intense pulsed light system ซึ่งให้แสงที่เป็น polychromatic, non-coherent, non-laser, visible light ซึ่งมี filtered flashlamp ตั้งแต่ 515-1,200 นาโนเมตร โดยใช้ cut-off filter ที่ความยาวคลื่นต่างๆกันเป็นตัวกำหนด และสามารถปรับเปลี่ยน parameter ได้¹⁰ จึงทำให้มีการนำไปใช้ในการรักษาได้หลากหลาย เช่นกลุ่มโรคที่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือด ได้แก่ port wine stain¹¹, benign venous malformation¹², leg and facial telangiectasia^{13,14,15}, hair removal^{16,17} และ facial rejuvenation¹⁸⁻²¹ โดยให้ผลการรักษาที่ดีและมีผลข้างเคียงน้อย

การนำแสงความเข้มสูงมาใช้ในการรักษาผิวนั้น ยังมีการศึกษาน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษาวิจัยในชาวเอเชียในการรักษาฝ้าชนิดลึกและผสม วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้คือเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาฝ้าที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทั่วไปด้วยการใช้ IPL ที่ความยาวคลื่น 615 nanometer กับ 535 nanometer (nm.) ว่าใช้รักษาได้ผลหรือไม่ แตกต่างกันอย่างไร และเพื่อศึกษาผลข้างเคียงในการรักษาฝ้า

ขั้นตอนและวิธีการ

ศึกษาผู้ป่วยที่เป็นฝ้าชนิดลึกและผสมที่ไม่

ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทา, การทำ chemical peeling และไม่เคยมั้ทำ laser รักษาฝ้ามาก่อน อายุ ตั้งแต่ 25- 55 ปีซึ่งเข้ารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก รพ.รามธิบดีจำนวน 12 ราย ก่อนทำการศึกษาวิจัย ผู้ป่วยต้องหยุดยารักษาฝ้าทุกชนิดอย่างน้อย 1 เดือน และใช้ครีมกันแดดที่มี SPF 40 เท่าขึ้นไป ผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละราย จะต้องมีฝ้าทั้ง 2 ข้างของใบหน้า โดยการกระจายตัวของฝ้าทั้ง 2 ข้างของใบหน้าต้องใกล้เคียงกันในบริเวณหน้าผาก แก้ม และคาง จากนั้นเลือกช่วงความยาวคลื่นที่ใช้ทำการรักษา โดย ใบหน้าด้านหนึ่งได้ใช้ filter 615 nm. พลังงาน 19-26 J/cm² ส่วนใบหน้าที่อีกด้านหนึ่งใช้ filter 535 nm. พลังงาน 12 - 19 J/cm² เครื่องมือที่ใช้คือ fluorescent pulsed light (Plasmalite™, Medical Bio Care Sweden) โดยรับการรักษาทุก 3 สัปดาห์รวม 5 ครั้ง เป็นระยะเวลาทั้งหมด 15 สัปดาห์ จากนั้นติดตามผล หลังการรักษาเป็นเวลา 16 สัปดาห์ ประเมินผลการรักษาโดย

1. วัดคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified Melasma Area and Severity Index=modified MASI score). โดยแบ่งพื้นที่ครึ่งของใบหน้าเป็น 4 ส่วน คือ หน้าผาก (forehead=F) คิดเป็นพื้นที่ 15% แก้มขวาหรือซ้าย (right or left malar=MR or ML) คิดเป็นพื้นที่ 30% และคาง (chin=C) คิดเป็นพื้นที่ 5%

ประเมินพื้นที่ที่เป็นฝ้า (area involvement scale = A) เป็นคะแนน 0 -5 โดย 0 = 0%, 1 = 1-20 %, 2 = 21 - 40%, 3 = 41 - 60%, 4 = 61 - 80% และ 5 = 81 -100%

ประเมิน ความเข้มของฝ้า (darkness of pigment scale = D) เป็นคะแนน 0 – 4 โดย 0 = ไม่มีเลย, 1 = เล็กน้อย, 2 = ปานกลาง, 3 = มาก และ 4 = มากที่สุด

ประเมิน ความสม่ำเสมอของเม็ดสี (homogeneity scale = H) เป็นคะแนน 0 – 4 โดย 0 = น้อยมาก, 1 = น้อย, 2 = ปานกลาง, 3 = มาก และ 4 = มากที่สุด

Modified MASI (ของแต่ละข้างของใบหน้า) = $0.15(DF + HF)AF + 0.3(DM+HM)AM + 0.05(DC + HC)AC$

ซึ่งค่ายิ่งสูงจะสัมพันธ์กับการเป็นฝ้าที่มาก โดยคะแนนสูงสุดเท่ากับ 20 ผู้ประเมินเป็นแพทย์ผิวหนัง 3 ท่านที่ไม่ได้อยู่ในโครงการวิจัย โดยประเมินจากรูปถ่ายก่อนและหลังการรักษา

2. ประเมินความแตกต่างของฝ้าก่อนและหลังรักษาโดยใช้

2.1. ใช้เครื่อง colorimeter (Chromameter CR-200 Panasonic) วัดค่า luminance (L^*) แสดงถึงความเข้มหรือจางของสีผิว, สีเข้ม (total black) $L^* = 0$ จนถึง สีจาง (total white) $L^* = 100$

2.2. ใช้เครื่อง melanin reflectance spectrometry หรือ mexameter วัดเป็นค่า N แสดงถึงความเข้มของสีผิว ค่าสูงแสดงถึงความเข้มที่มาก

โดยวัดบริเวณ หน้าผาก, แก้ม และคาง ในแต่ละส่วนวัด 3 ครั้ง โดยพิจารณาจุดที่เม็ดสีเข้มที่สุด นำมาหาค่าเฉลี่ยของแต่ละพื้นที่ก่อนและหลังการรักษา คิดเป็นค่าความเข้มของฝ้า หรือ melanin index (MI) จากนั้นนำมาหาค่า relative melanin index (RMI) โดย

$RMI \text{ (mexameter)} = MI \text{ บริเวณที่เป็นฝ้า} - MI \text{ บริเวณผิวปกติ และ}$

$RMI \text{ (colorimeter)} = MI \text{ บริเวณผิวปกติ} - MI \text{ บริเวณที่เป็นฝ้า}$

improvement rate ของฝ้า = $(RMI \text{ ก่อนรักษา} - RMI \text{ หลังรักษา}) / RMI \text{ ก่อนรักษา} \times 100 \%$

3. ประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยโดยตอบแบบสอบถามหลังสิ้นสุดการรักษา ให้คะแนนเป็น -1 = แย่ลง, 0 = เท่าเดิม, +1 = ดีขึ้น 1 ถึง 25%, +2 = ดีขึ้น 26% ถึง 50%, +3 = ดีขึ้น 51% ถึง 75% และ +4 = ดีขึ้นมากกว่า 75%

4. ประเมินผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นทุกครั้งหลังการรักษา และเมื่อสิ้นสุดการรักษา ได้แก่ อาการบวม, แดง, ตุ่มน้ำพอง, รอยด่างหรือรอยดำหลังการรักษา, การติดเชื้อ และแผลเป็น

การวิเคราะห์ผลการศึกษาวิจัย

ผู้ป่วยทั้งหมด 12 รายได้รับการรักษาจนครบ 5 ครั้ง ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 12 ราย พบว่า ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นเพศหญิง อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 44.6 ปี (35-53 ปี) ระยะเวลาการเป็นฝ้าเฉลี่ย 11.4 ปี (3-20 ปี) ลักษณะสีผิวของผู้ป่วย 3 รายเป็น skin type 3, 5 รายเป็น skin type 4 และ 4 รายเป็น skin type 5 ชนิดของฝ้าพบว่าเป็นแบบผสม 11 รายและแบบลึก 1 ราย ก่อนรับการรักษาพบว่า การประเมินความรุนแรงของฝ้าด้วย modified MASI score, ค่า melanin index วัดโดย mexameter และ colorimeter บริเวณผิวปกติ และบริเวณที่เป็นฝ้า ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างใบหน้าด้านซ้ายและขวาของผู้ป่วย (ตารางที่ 1)

หลังสิ้นสุดการรักษาพบว่าผู้ป่วยทุกรายมีความเข้มของฝ้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.01$) จากการวัดค่า N ที่ลดลงโดย mexameter และ ค่า L ที่เพิ่มขึ้นโดย colorimeter (กราฟภาพที่ 1 และ 2) ฝ้าของผู้ป่วยที่จำลงคิดเป็น improvement rate 40.4% จากการวัดโดย mexameter และ 36.6 % จากการวัดโดย colorimeter (ภาพที่ 3 และ 4) แต่การประเมินความรุนแรงของฝ้า โดยใช้ modified MASI score เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาพบว่าก่อนรักษา score 6.8 ± 2.3 หลังรักษา score 6.5 ± 2.0 ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.163$)

การเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างการใช้ 535 nm.filter กับ 615 nm. filter พบว่าฝ้าของผู้ป่วยดีขึ้นทั้ง 2 กลุ่ม แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม ($p = 0.11$) โดย improvement rate ของ 535 nm.filter เท่ากับ $37.0 \pm 14.7\%$ และ improvement rate ของ 615 nm.filter เท่ากับ $40.1 \pm 13.6\%$

การประเมินความพึงพอใจหลังการรักษาโดยผู้ป่วยพบว่า ผู้ป่วย 6 ราย (50%) ประเมินว่าฝ้าดีขึ้น 3+ (51 – 75 %) ผู้ป่วยอีก 4 ราย ประเมินว่าฝ้าดีขึ้น 2+

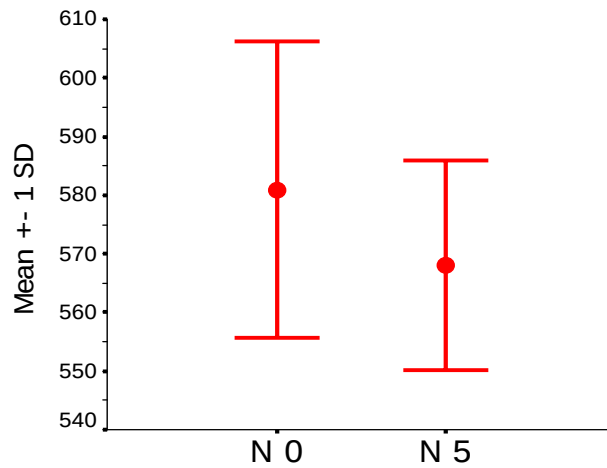
(26 – 50%) ดังตารางที่ 2 ผลข้างเคียงจากการรักษาพบว่า หลังการรักษาแต่ละครั้ง พบรอยแดงเพียงเล็กน้อย บางรายมีอาการเจ็บขณะรักษาแต่ไม่มากนัก พบผู้ป่วย 3 รายเกิด postinflammatory hyperpigmentation หลังการรักษาอย่างชัดเจน (ภาพที่ 5-7)

การติดตามผล 8 สัปดาห์หลังการรักษา มีผู้ป่วยมาติดตามผล 10 ราย ผู้ป่วย 1 รายตั้งครรภ์จึงคัดออกจากโครงการ อีก 1 รายย้ายที่ทำงานไปต่างจังหวัด จึงไม่ได้มาติดตามผล พบว่าฝ้าของผู้ป่วยยังคงดีขึ้นจากการวัดโดย colorimeter โดยดีขึ้นทั้ง 535 และ 615 nm. filter คิดเป็น improvement rate เฉลี่ย 43.2% (ตารางที่ 3) และการติดตามผลที่ 16 สัปดาห์หลังการรักษา มีผู้ป่วยมารับการติดตาม 8 ราย เนื่องจากผู้ป่วยอีก 2 รายไม่สามารถติดต่อได้ พบว่าผู้ป่วยทุกรายเริ่มมีการกลับเป็นซ้ำของฝ้า โดยฝ้าที่เข้มขึ้นนั้นคิดเป็น improvement rate ที่ลดลงเฉลี่ย 12% เมื่อเทียบกับการติดตามผลที่ 8 สัปดาห์ โดยมีผู้ป่วย 2 รายที่ฝ้ากลับมาเข้มจนเกือบใกล้เคียงก่อนรักษา

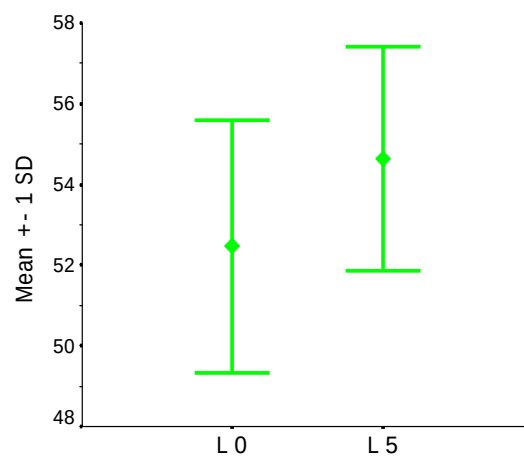
ตารางที่ 1 แสดงค่า modified MASI score และ Melanin index ของใบหน้าแต่ละข้างก่อนรักษา

	Right	Left	p - value
Mod MASI score	7.0	6.6	0.634
MI - Mexameter			
- Normal skin	552.9±18.8	551.0±13.3	0.786
- Melasma area	582.8±25.3	579.1±25.6	0.548
MI - Colorimetry			
- Normal skin	58.3±2.3	58.3±2.6	0.996
- Melasma area	52.5±3.1	52.5±3.2	0.994

MI = melanin index, Mod MASI score = modified Melasma Area and Severity Index score



กราฟภาพที่ 1 Melanin reflectance spectrometry หรือ mexameter วัดค่า N แสดงถึงความเข้มของสีผิว
 N0 ก่อนรักษา = 580.9 ± 25.4 , N5 หลังรักษา = 568.0 ± 17.9 , $p < 0.001$



กราฟภาพที่ 2 Colorimeter วัดค่า luminance (L*) L*0 ก่อนรักษา = 52.5 ± 3.1 , L*5 หลังรักษา = 54.6 ± 2.8 $p < 0.001$



ภาพที่ 3 - 4 แสดงภาพก่อนและหลังรักษาด้วย filter 615 nm.



ภาพที่ 5-7 แสดงภาพก่อนรักษา,หลังรักษาด้วย filter 535 nm. ผู้ป่วยเกิด postinflammatory hyperpigmentation และจางลงหลังรักษา 8 สัปดาห์

ตารางที่ 2 การประเมินความพึงพอใจหลังรักษาของผู้ป่วย

Improvement rate (self assessment)	No of patients (%)
-1 (worsened)	1 (8.3 %)
0 (no improvement)	0
+1 (1 - 25%)	1 (8.3 %)
+2 (26% - 50%)	4 (33.3 %)
+3 (51% - 75%)	6 (50 %)
+4 (>75%)	0

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบ improvement rate หลังรักษาและ 8 สัปดาห์หลังรักษา

Improvement rate (Colorimetry) %	Average	535 nm.	615 nm.
After treatment (n=12)	36.6	35.6	37.7
8 weeks follow up (n=10)	43.2	41.4	44.9

การอภิปรายผล

ในปัจจุบันมีการนำ IPL มาใช้รักษาโรคหรือภาวะทางผิวหนังอย่างแพร่หลาย รวมถึงการนำมาใช้ในการรักษาโรคที่เกี่ยวกับเม็ดสี เนื่องจากสามารถเลือกใช้ filter ให้เหมาะสมกับรอยโรคของผู้ป่วยได้ เช่น ใช้ filter ที่ต่ำเพื่อรักษาเม็ดสีที่อยู่ตื้น เช่น กระ หรือการใช้ filter ที่สูงรักษาเม็ดสีที่อยู่ลึก เช่น nevus spilus²² ส่วนการรักษาผู้ป่วยที่เป็นฝ้า ถ้าเป็นฝ้าชนิดตื้นจะให้ผลตอบสนองต่อการรักษาที่ดีต่อการทายา หรือทำ chemical peeling แต่ในผู้ป่วยที่เป็นฝ้าชนิดลึกหรือผสมยังยากต่อการรักษา โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีสีผิวคล้ำ

การนำ IPL มารักษฝ้านั้น มีผลการศึกษาของ Gerardo A et al²² ใช้ 615 nm. filter รักษาฝ้าชนิดผสมในผู้ป่วย 3 ราย ได้ผลไม่ดีเท่าที่ควร แต่จำนวนผู้ป่วย

ที่ทำการศึกษา น้อย ซึ่งอาจยังไม่สามารถบอกผลได้แน่ชัด ส่วนรายงานการศึกษาในชาวเอเชียโดย Wang C et al²³ ในการรักษาฝ้าชนิดผสม โดยใช้ filter 570, 590 และ 615 nm. ตามลำดับในผู้ป่วยแต่ละราย โดยปรับค่าพลังงานต่างไปตามสภาพผิวของผู้ป่วย พบว่าได้ผลดีแต่มีการกลับเป็นฝ้าหลังรักษา 6 เดือน การศึกษาในคนไทยโดย ศ.คลินิก นพ. นิวัติ พลนิกร ในผู้ป่วย skin type 3-5 จำนวน 24 ราย ใช้ filter 535, 550 หรือ 580 nm. 1-3 ครั้ง พลังงาน 15 – 20 J/cm² พบว่าผู้ป่วย 25% มีผลการรักษาที่ดี 10% มีผลการรักษาปานกลาง แต่มีผู้ป่วย 20.8% มี hyperpigmentation มากขึ้นได้²⁴ การศึกษาของ Negashi K et al ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น 223 ราย ใช้กล้อง UV พบว่า 28.3% มีฝ้าซ่อนอยู่ใต้ผิวหนัง (subtle melasma) ซึ่งมองด้วยตาเปล่าไม่เห็น โดยการเกิด

subtle melasma นี้สัมพันธ์กับการใช้ยากันแดดไม่สม่ำเสมอ และอายุในช่วง 40 – 50 ปีที่มีโอกาสเกิดการเปลี่ยนแปลงของเม็ดสีที่สัมพันธ์กับฮอร์โมนในร่างกายได้²⁵

จากการศึกษาวิจัยนี้ได้มีการใช้การประเมินหลายอย่างร่วมกัน เพื่อให้ผลการวิจัยแม่นยำมากยิ่งขึ้น พบว่าค่าความเข้มของเม็ดสี (N) ที่ลดลงจากการวัดโดย mexameter และค่า L* ที่เพิ่มขึ้นจากการวัดโดย colorimetry แสดงว่าฝ้าของผู้ป่วยดีขึ้นเมื่อเทียบกับก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย improvement rate ประมาณ 40% แม้ว่าการใช้ IPL จะไม่สามารถทำให้ฝ้าหายไปได้หมด บางส่วนหายไป บางส่วนจางลง เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นฝ้าชนิด ผสมซึ่งรักษาอยู่แล้ว และผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่ก็ประเมินว่าฝ้าของตนเองดีขึ้น ซึ่งเคยมีการศึกษาวิจัยในชาวเอเชียเปรียบเทียบการรักษาฝ้าด้วย IPL กับการใช้ hydroquinone พบว่าการใช้ IPL ดีกว่า ซึ่งการใช้ hydroquinone ทำให้ฝ้าชนิดลึกดีขึ้นประมาณ 10 % เท่านั้น²³

แต่การประเมินโดยใช้ modified MASI score พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของฝ้าก่อนและหลังการรักษา เนื่องจากค่าที่มีการเปลี่ยนแปลงส่วนใหญ่คือค่าความเข้มของฝ้า = D (darkness) ส่วนพื้นที่ของฝ้า = A (area involvement) และความสม่ำเสมอของเม็ดสี = H (homogeneity) เปลี่ยนแปลงเล็กน้อย ทำให้ค่าที่คำนวณออกมาก่อนและหลังการรักษาไม่เปลี่ยนแปลงมากนัก และเป็น การประเมินจากรูปถ่ายก่อนและหลังการรักษา ซึ่งมีข้อจำกัดในความชัดเจนของรูป ทำให้ยากต่อการประเมิน และหลังรักษาผู้ป่วยบางรายเกิด

postinflammatory hyperpigmentation ซึ่งจางลงหลังการติดตามผู้ป่วย

ส่วนการเปรียบเทียบการรักษาด้วย 535 และ 615 nm.filter นั้น 615 nm.filter ได้ผลในการรักษาฝ้าดีกว่า และผลข้างเคียงน้อยกว่า แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยไม่มากนัก และฝ้าดีขึ้นในบางส่วน ไม่ได้หายไปหมด ทำให้ความแตกต่างนั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ผลข้างเคียงจากการรักษามีเพียงเล็กน้อยเท่านั้น การเกิด postinflammatory hyperpigmentation พบในผู้ป่วยผิวคล้ำ โดยเฉพาะใบหน้าข้างที่รักษาด้วย 535 nm.filter ผู้ป่วย 3 รายมี postinflammatory hyperpigmentation อย่างชัดเจน แม้ว่าจะไม่ได้ทาการรักษาก็สามารถจางลงได้เอง ดังนั้นในการรักษาจึงไม่ควรใช้พลังงานที่สูงเกินไปเพื่อลดผลข้างเคียงจากการรักษา

ในช่วงติดตามผลการรักษาที่ 8 สัปดาห์พบว่าผู้ป่วยที่เกิด postinflammatory hyperpigmentation หลังการรักษา รอยคำค่อยๆ จางลง ทำให้การประเมินโดย colorimeter ดีขึ้นกว่าหลังการรักษาทันทีและ improvement rate เพิ่มขึ้น แต่ที่ 16 สัปดาห์หลังการรักษา ผู้ป่วยทุกรายเริ่มมีฝ้าเข้มข้นกว่าเดิมอย่างชัดเจนจากการวัดโดย colorimeter มีผู้ป่วย 2 รายที่ฝ้ากลับมาเข้มข้นใกล้เคียงกับก่อนรักษา แสดงให้เห็นว่าการใช้ IPL รักษาฝ้า สามารถทำให้ฝ้าจางลงและไม่เข้มข้นประมาณ 16 สัปดาห์ หลังจากนั้นจะค่อยๆ เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน อาจเป็นไปได้ว่าเม็ดสีบริเวณที่ฝ้าลึกยังคงอยู่ และผู้ป่วยยังมีปัจจัยทั้งภายในและภายนอกที่ทำให้เกิดฝ้าได้อยู่ จึงควรใช้ IPL รักษาต่อหลังจากฝ้าจางลงเพื่อคงให้ฝ้าไม่เข้มข้น

สรุปผล

IPL เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยชาวเอเชียที่เป็นฝ้าชนิดลึกและผสม ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทาภายนอกและ chemical peel เป็นวิธีที่ไม่ยุ่งยากและมีผลข้างเคียงน้อย แม้ว่าจะไม่สามารถทำให้ฝ้าหายไปหมด แต่ก็จางลงกว่าเดิมได้ หลังการรักษาแล้วหากมีการ maintenance ต่อฝ้าอาจไม่กลับมาเข้มเท่าเดิมอีก ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น เพื่อทราบถึงผลที่แน่ชัด และทราบถึง parameter ที่เหมาะสมสำหรับการรักษาฝ้าให้ได้ผลดียิ่งขึ้นต่อไป

กิตติคุณประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากทุนพัฒนาหน่วยโรคผิวหนัง คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

References

- Pearl G. Melasma etiologic and therapeutic consideration. Arch Dermatol 1995;131:1453-7.
- Christopher N. Complications of cutaneous laser surgery. Dermatol Surg 1998;24:209-19.
- Manaloto R, Alster T. Erbium:YAG Laser Resurfacing for Refractory Melasma. Dermatol Surg 1999;25:121-3
- Stratigos AJ, Dover J, Arndt K. Laser treatment of pigmented lesions 2000. Arch Dermatol 2000;136:915-21.
- Taylor CR, Anderson RR. Ineffective treatment of refractory melasma and postinflammatory hyperpigmentation by Q-switched ruby laser. J Dermatol Surg Oncol 1994;20:592-7.
- Tse Y, Levine VJ, McClain SA, Ashinoff R. The removal of cutaneous pigmented lesions with the Q-switched ruby laser and the neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. J Dermatol Surg Oncol 1994;20:795-800.
- Nouri K, Bowes L, Chartier T, Romagosa R, Spencer J. Combination treatment of melasma with pulsed CO₂ laser followed by Q-switched alexandrite laser: A Pilot Study. Dermatol Surg 1999;25:494-7.
- Angsuwarangsee S, Polnikorn N. Combined ultrapulse CO₂ laser and Q-switched alexandrite laser compared with Q-switched alexandrite laser alone for refractory melasma: split-face design. Dermatol Surg 2003;29:59-64.
- Lee GY, Hyun-Joo K, Whang KK. The Effect of combination treatment of the recalcitrant pigmentary disorders with pigmented laser and chemical peeling. Dermatol Surg 2002;28:1120-3.
- Raulin C, Greve B and Grema H. IPL technology: A review. Lasers in Surgery and Medicine 2003;32:78-87.
- Wai SH, Shun Y, Pik C, Chan H. Treatment of port wine stains with intense pulsed light: A prospective study. Dermatol Surg 2004;30:887-91.
- Raulin C and Werner S. Treatment of venous malformations with an intense pulsed light source (IPLS) technology: A retrospective study. Lasers in Surgery and Medicine 1999;25:170-177.
- Goldman M, Eckhouse S. Photothermal sclerosis of leg veins. Dermatol Surg 1996;22:323-30.
- Schroeter C.A. and Neumann H.A.M. An intense light source: The photoderm VL-flashlamp as a new treatment possibility for vascular skin lesions. Dermatol Surg 1998;24:743-8.
- Sadick NS. A dual wavelength approach for laser/intense pulsed light source treatment of lower extremity veins. J Am Acad Dermatol 2002;46:66-72.
- Sadick NS, Weiss RA, Christopher R, Nagel SH, Nicholson J, Prieto V. Long-term photoepilation using a broad-spectrum intense pulsed light source. Arch Dermatol. 2000;136:1336-1340.
- Ahmed F, Bedewi E. Hair removal with intense pulsed light. Lasers in Medical Science 2004;19:48-51.
- Bitter P. Noninvasive rejuvenation of photodamaged skin using serial, full-face intense pulsed light treatments. Dermatol Surg 2000;26:9:835-43.
- Negishi K, Tezuka Y, Kushikata N, Wakamatsu S. Photorejuvenation for asian skin by intense pulsed light. Dermatol Surg 2001;27:627-32.
- Valencia Ibiert EN, Valencia Ibiert ER. Gross and microscopic findings in patients submitted to nonablative full-face resurfacing using intense pulsed light: A preliminary study. Dermatol Surg 2002;28:651-5.
- Bjerring P, Christiansen K, Troilius A, Dierickx C. Facial photo rejuvenation using two different intense pulsed light (IPL) wavelength bands. Lasers in Surgery and Medicine 2004;34:120-126.
- Gerardo A, Arias M, Ferrando J. Intense pulsed light for melanocytic lesions. Dermatol Surg 2001;27:397-400.
- Wang C, Chung YH, Yuh MS, Wen RH, Hong SH. Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in asian persons. Dermatol Surg 2004;30:1196-1200.
- Polnikorn N. Preliminary report of study of plasmalite in Thai patients. Thai J Cosmetic Dermatology and Surgery 2001;2:11-6.

25. Negishi K, Kushikt N, Tezuka Y, Takeuchi K, Miyamoto E and Wakamatsu S. Study of the incidence and nature of “very subtle epidermal melasma” in relation to intense pulsed light treatment. *Dermatol Surg* 2004;30:881-6.

Molecular Classification of Keratinizing Disorders

Baikaew Rasmidatta MD,
Montree Udompataikul MD,
Piti Palungwachira MD PhD,
Hideoki Ogawa MD PhD.

ABSTRACT:

RASMIDATTA B, UDOMPATAIKUL M, PALUNGWACHIRA P, OGAWA H. MOLECULAR CLASSIFICATION OF KERATINIZING DISORDERS. THAI J DERMAOL 2006; 22: 63-73.

**SRINAKHARINWIROT UNIVERSITY SKIN CENTER, FACULTY OF MEDICINE, SUKHUMVIT 23 (PRASANMITR) ,BANGKOK, THAILAND.*

***DEPARTMENT OF DERMATOLOGY, JUNTENDO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, 2-1-1 HONGO ,BUNKYO-KU,TOKYO , JAPAN.*

In recent years, the molecular defects causing many types of genodermatoses have been discovered. The affected genes encode a variety of protein. The effect of gene mutation causes defect of protein synthesis, which may underlie skin fragility. We review herein some biological aspects of those proteins, and propose a novel classification scheme based upon the molecular structures underlying the keratinizing disorder discussed.

Keywords: Keratinizing disorder, Molecular classification

บทคัดย่อ:

ไบแก้ว รัชมิตต์*, มนตรี อุดมเพทายกุล*, ปิติ พลังวชิรา*, HIDEOKI OGAWA**. การจำแนกความผิดปกติในระดับโมเลกุลของกลุ่มโรคผิวหนังซึ่งเกิดจากความผิดปกติในกระบวนการสร้างคีราติน

วารสารโรคผิวหนัง 2549; 22: 63-73.

*ศูนย์ผิวหนัง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒประสานมิตร

** DEPARTMENT OF DERMATOLOGY, JUNTENDO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, 2-1-1 HONGO, BUNKYO-KU, TOKYO, JAPAN

ในช่วง 2-3 ปีที่ผ่านมาได้มีการค้นพบความผิดปกติระดับโมเลกุลที่เป็นสาเหตุของโรคผิวหนังซึ่งถ่ายทอดทางพันธุกรรม ยีนส์ที่ผิดปกติเกี่ยวข้องกับการสร้างโปรตีนหลายชนิด การเกิด mutation ของยีนส์ทำให้เกิดความผิดปกติในการสร้างโปรตีนซึ่งเป็นสาเหตุของผิวหนังเปราะและแตกง่าย บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลด้านชีววิทยาของโปรตีนเหล่านี้ และ ขอเสนอการจำแนกโรคในกลุ่ม ความผิดปกติในกระบวนการสร้างkeratin โดยอาศัยโครงสร้างของโมเลกุลที่ผิดปกติซึ่งเป็นพยาธิกำเนิดของโรคดังกล่าว

คำสำคัญ : ความผิดปกติในกระบวนการสร้าง keratin, ระดับโมเลกุล

บทนำ

กระบวนการ keratinization¹ เป็นกระบวนการที่มีขั้นตอนซับซ้อน กล่าวพอสังเขปดังนี้

1. ชั้น basal cell

keratinocyte ในชั้นนี้ มีขนาดเล็ก มีคุณสมบัติเป็น polar และประกอบด้วย Intermediate filament ชนิด keratin 5 และ 14 ในชั้นนี้จะยึดกับ basement membrane และ dermis ผ่านทาง hemidesmosome

hemidesmosome แบ่งเป็น 3 ส่วน

1. Intracellular-ประกอบด้วย BPAG1 และ plectin

2. Transmembrane-ประกอบด้วย BPAG2 และ integrin

3. Extracellular-ประกอบด้วย laminin5 ซึ่ง induce phosphorylation และ dephosphorylation ของ $\alpha_6\beta_4$ integrin ทำให้เกิดการควบคุม cell proliferation, differentiation, apoptosis, migration และ tissue morphogenesis

2. ชั้น spinous cell

keratinocyte ในชั้นนี้ มีขนาดใหญ่ขึ้น และประกอบด้วย keratin 1 และ 10 สำหรับ desmosome แบ่งเป็น 2 ส่วน

1. Intracellular-ประกอบด้วย desmoplakin 1 และ 2, envoplakin, periplakin, plakophilin

2. Transmembrane-ประกอบด้วย desmoglein และ desmocollin ซึ่งเป็น Calcium dependent adhesion molecule

ความผิดปกติของโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของ desmosome เช่น desmoglein, desmoplakin, plakophilin ทำให้เกิดโรคหลายชนิด ตัวอย่างเช่น Striate palmoplantar keratoderma และ Ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome

ในชั้น spinous จะสร้างโปรตีนชนิดอื่นๆ เช่น loricrin, involucrin, profilaggrin, trichohyaline spinous proline-rich peptide และ S100 A calcium binding protein ซึ่งควบคุมโดยยีน 1q 21

กระบวนการสร้างทีราติน ถูกควบคุมโดยระดับของ calcium ในเซลล์ ถ้าปริมาณ calcium ลดลง keratinocyte จะเกิด high proliferation และ low differentiation

การทำปฏิกริยาระหว่างประจุและสารเคมี ระหว่างเซลล์ถูกควบคุมโดย gap junction ที่เกิดจากการรวมตัวกันของ connexin และระหว่างการ differentiation จะเกิดการเปลี่ยนแปลงใน connexin เช่น connexin 43 ในชั้น basal ถูกแทนที่ด้วย connexin 26 ในชั้น spinous การเปลี่ยนแปลง connexin ทำให้เกิดการส่งสัญญาณของประจุภายในเซลล์ ซึ่งส่งผลต่อ calcium homeostasis **ความผิดปกติของ connexin ทำให้เกิดโรค Erythrokeratoderma variabilis, Clouston syndrome, Vohwinkel's syndrome with deafness และ Keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome**

ส่วนความผิดปกติของ calcium ATPase ทำให้เกิดโรค Darier's disease

3. ชั้น granular cell

พบการสร้าง keratohyaline (KH) granule เกิดขึ้นภายในชั้นนี้ ภายใน KH granule พบ profilaggrin ซึ่ง dephosphorylation เป็น filaggrin โดยอาศัย calcium และพบ loricrin ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลัก มากกว่า 70% ของ cornified envelope ความผิดปกติของ loricrin ทำให้เกิดโรค **Vohwinkel's syndrome with ichthyosis และ Progressive symmetric erythrokeratoderma**

4. ชั้น stratum corneum

cornified cell envelope เป็น protein-lipid polymer, cornified cell envelope ถูกสร้างขึ้นด้านในของ cytoplasm ของ keratinocyte และสุดท้าย cornified cell จะอยู่ด้านนอกของผิวหนังชั้นตอนการสร้าง cornified cell envelope เกิดจากการทำงานของเอนไซม์ Transglutaminase 1, 3 ซึ่งทำให้เกิดการ cross link เชื่อม involucrin ด้วยตัวเอง และกับ envoplakin, มีการสลายพันธะ isodipeptide ของ α -amino lysine และ α -Carboxyl glutamine, สลาย desmosomal peptide และ calcium dependent proteins ทำให้เกิดโปรตีนซึ่งไม่ละลายน้ำ

Transglutaminase3 จับ loricrin กับ Proline-rich peptide จำนวนเล็กน้อย ส่วน Transglutaminase1 จะนำ loricrin และ proline-rich peptide ไป cross link กับ cornified cell envelope นอกจากนี้ Transglutaminase1 ยังทำหน้าที่เชื่อม ω -hydroxyceramide lipid กับ involucrin glutamine

residue ความผิดปกติของ Transglutaminase1 ทำให้เกิดโรค lamellar ichthyosis

เมื่อการสร้างคีราตินเกิดขึ้นสมบูรณ์แบบ (Terminal differentiation) จะเกิดเป็น corneocyte จะเชื่อมติดกันโดย corneodesmosin และจะเกิดการแยกจากกันโดยเอนไซม์ tryptase และ chymotryptase เกิด corneocyte shedding ที่ตรงขอบนอกสุดของหนังกำพร้าเป็น squame ซึ่งมีลักษณะแห้ง squame จะหลุดออกเมื่อถูกแทนที่

ความผิดปกติของโปรตีนหลายชนิดที่เป็นส่วนประกอบของผิวหนัง ซึ่งมีหน้าที่แตกต่างกันในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการ keratinization ทำให้เกิดโรคแตกต่างกันดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น บทความนี้เสนอการจำแนกโรคในกลุ่ม keratinizing disorder โดยอาศัยความผิดปกติระดับโมเลกุล ซึ่งเป็นพยาธิกำเนิดของโรคดังกล่าว ทำให้เข้าใจง่ายขึ้นถึงสาเหตุของการเกิดโรค ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การจำแนกความผิดปกติในระดับโมเลกุล

โปรตีนที่ผิดปกติ	โรค
Keratins	
K 1	Palmoplantar keratoderma Unna-Thost ² Ichthyosis hystrix Curth-Macklin ³
K 1/9	Annular epidermolytic ichthyosis
K 1/10	Bullous congenital ichthyosiform erythroderma ⁴
K 2e/10	Bullous ichthyosis of Siemens ⁵
K 5/14	Epidermolysis bullosa simplex (EBS) ⁶
K 6a/16	Focal palmoplantar keratoderma ^{7,8,9} Pachyonychia congenita Jadassohn-Lewandowsky ^{7,10}
K 6b/17	Pachyonychia congenita Jackson-Lawler ^{7,10}
K 9	Palmoplantar keratoderma Vörner ¹¹
Hb 1,3,5,6/Ha 1,2,3a,3b,4-8	Monilethrix
Desmosomal proteins	
Desmoglein 1	Striate palmoplantar keratoderma
Desmoplakin	Striate palmoplantar keratoderma ¹²
Plakoglobin	Naxos disease ¹³
Plakophilin	Skin fragility syndrome ¹⁴

โปรตีนที่ผิดปกติ	โรค
Gap junction proteins	
Connexin 31	Erythrokeratoderma variabilis ¹⁵
Connexin 30	Clouston syndrome ¹⁶
Connexin 26	Vohwinkel's syndrome with deafness
	Keratitis-ichthyosis-deafness (KID)syndrome ¹⁷
Cornified envelope protein	
Loricrin	Vohwinkel's syndrome with ichthyosis
	Progressive symmetric erythrokeratoderma ^{19,20}
Enzymes and their Inhibitors	
Lipoxygenase	Nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma ²¹
Transglutaminase 1	Lamellar ichthyosis ²²
SERCA 2	Darier 's disease ²³
3beta-hydroxysteroid dehydrogenase	CHILD syndrome ²⁴
cathepsin C	Papillon-Lefèvre syndrome ²⁵
steroid sulfatase	X-linked ichthyosis ²⁶
fatty aldehyde dehydrogenase	Sjögren-Larsson syndrome ²⁷
phytanoyl-CoA hydroxylase	Refsum disease ²⁸
SPINK 5	Netherton 's syndrome ²⁹
Others	
SLURP-1	Palmoplantar keratoderma Mal de Meleda ³⁰
Dyskerin	X-linked recessive dyskeratosis congenita ³¹
Telomerase RNA	Autosomal dominant dyskeratosis congenita ³²
Unknown	
ยีนที่ผิดปกติ 18q21.3	Harlequin fetus ³³
17q25	Palmoplantar keratoderma Howel-Evans ³⁴

1. ความผิดปกติของ Cytoskeletal Proteins:

Keratins

Keratins แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ type I และ type II ตามขนาด ประจุไฟฟ้า และ โครงสร้างที่แตกต่างกัน “express pairs” เป็น strict combination ของ specific pair ของทั้ง type I และ type II และสามารถพบได้ในระยะต่างๆในการเจริญเติบโตของเยื่อเซลล์ผิวหนังหลายชนิด

Palmoplantar keratoderma Unna-Thost เป็นโรคผิวหนังที่ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant แสดงอาการตั้งแต่เป็นทารก อาการแสดงทางผิวหนังพบ well-demarcated, symmetry waxy keratoderma บริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า ลักษณะรอยโรคไม่เกินข้อมือ มีความผิดปกติที่บริเวณ V1 ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง K1²

Ichthyosis hystrix Curth-Macklin เป็นโรคผิวหนังที่ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant ลักษณะโรคมีตั้งแต่ palmoplantar keratoderma จนถึง severe generalized form ลักษณะผื่นเป็น widespread, patchy, thick, gray to brown hyperkeratosis บริเวณ extensor surface ของ แขน และ ขา พบความผิดปกติบริเวณ V2 ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง K1 ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของการ translocation ของ loricrin ไปเป็น desmosomal plaque³

Bullous congenital ichthyosiform erythroderma เป็นโรคผิวหนังที่ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant มีลักษณะรอยโรคเป็นผื่นแดง และตุ่มน้ำพองใส ตั้งแต่กำเนิดหลังจากนั้นจะพบผื่นเป็น hyperkeratosis กระจายทั่วทั้งตัวโดยปกติ intermediate filaments (keratin) จะสานต่อกันเป็น

ร่างแห ทำให้โครงสร้างของเซลล์แข็งแรง แต่โรคนี้เกิดความผิดปกติของ gene ที่ควบคุมการสร้าง K1/10 ทำให้ไม่สามารถสานต่อกันเป็นร่างแห เกิด keratinocyte fragility และ เกิด blister ได้ง่าย⁴

Bullous ichthyosis of Siemens ลักษณะโรคเป็นผื่นแดงและตุ่มน้ำพองใส ตั้งแต่กำเนิด ต่อมาผื่นแดงจะค่อยๆ ลดลง และกลายเป็น hyperkeratosis บริเวณข้อพับ พบ superficial epidermal fragility เนื่องจากเกิดความผิดปกติของ gene KRT2e ซึ่งควบคุมการสร้าง K2e/10⁵ ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของ keratin ชนิดนี้ (K2e) ในชั้น suprabasilar epidermis ซึ่งเป็นเหตุผลว่าทำไมรอยโรคถึงอยู่ตื้น

Epidermolysis bullosa simplex (EBS) เป็นโรคผิวหนังชนิดแรกที่พบว่าเกิดจาก keratin mutation ที่ gene k5/k14 ซึ่งนำไปสู่การค้นพบสาเหตุของโรค genodermatosis อีกหลายชนิดที่เกิดจาก mutation ของ keratin gene ในตำแหน่งอื่นๆ โรคกลุ่มนี้จึงเรียกว่า keratin disorder ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของ keratin network ทำให้ cell เปราะบาง และแตกง่าย⁶

Pachyonychia congenita type I Jadassohn-Lewandowsky and Focal palmoplantar keratoderma เป็นโรคผิวหนังที่เกิดจากความผิดปกติของ gene ที่ควบคุมการสร้าง K6a/16^{7,8,9} ซึ่งเป็น keratin ที่พบใน palmoplantar epidermis, nail plate, hair follicle, oral mucosa, sweat gland และ larynx ไม่พบในผิวหนังปกติ อาการทางคลินิกพบ calluses ที่ฝ่าเท้า, oral, laryngeal และ follicular hyperkeratosis พบความผิดปกติของเล็บและเส้นผม แต่แตกต่างกันตรงที่ Pachyonychia congenita

Jadassohn-Lewandowsky มีลักษณะเล็บเฉพาะ เรียกว่า “door wedge” distal hyperkeratosis เนื่องจาก upward angulation บริเวณ distal end ของเล็บ ซึ่งเป็นผลจาก subungual hyperkeratosis ในขณะที่ Focal palmoplantar keratoderma มีลักษณะเล็บได้หลายแบบ

Pachyonychia congenita type II Jackson-Lawler เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของ gene ที่ควบคุมการสร้าง K6b/17^{7,10} ซึ่งแสดงออกที่ palmoplantar epidermis, outer root sheath ของ hair และ nail อาการทางคลินิกพบลักษณะ focal palmoplantar keratoderma, ความผิดปกติของเล็บ, ก้อน และ wooly hair

Palmoplantar keratoderma Vörner เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของ gene ที่ควบคุมการสร้าง K9¹¹ ซึ่งพบเฉพาะที่ฝ่ามือฝ่าเท้า อาการทางคลินิกเป็น well-demarcated, symmetric thickening บริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้า

2. ความผิดปกติของ Desmosomal proteins

Desmosome มีหน้าที่สำคัญเป็นที่ยึดเกาะ (anchoring) ของ intermediate filament กับ plasma membrane เพื่อเชื่อมต่อกับ keratinocyte ข้างเคียง desmosomal plaque เป็นตำแหน่งของการยึดเกาะ ดังกล่าวประกอบด้วยโปรตีนหลายชนิด ได้แก่ desmoplakins, plakoglobin, และ plakophilin สำหรับ transmembrane core domain ของ desmosomal plaque ประกอบด้วย desmogleins และ desmocollins โมเลกุลทั้ง 2 ตัวนี้อยู่ในกลุ่ม cadherin superfamily (Ca^{2+} -dependent cell adhesion molecule)

Striate palmoplantar keratoderma, Naxos disease และ skin fragility syndrome

มีสาเหตุจาก mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง desmosomal proteins ได้แก่ desmoplakin, desmoglein 1, plakoglobin และ plakophilin^{12,13,14} ทำให้เกิดความผิดปกติในการสร้างโปรตีนเหล่านี้ ทำให้เกิดความผิดปกติในแง่ cell-cell adhesion และรูปร่างของ epidermis

3. ความผิดปกติของ Gap junction (GJ) proteins: Connexins

Gap junction proteins มีหน้าที่ยึดเหนี่ยวเซลล์ข้างเคียงและทำให้เซลล์ที่ติดกันมีการสื่อสารซึ่งกันและกัน โดยยอมให้สารที่มีประจุและสารที่มีน้ำหนักโมเลกุล น้อยกว่า 1000 Da ผ่านเข้าออกได้

GJ channel ประกอบด้วย 2 hemichannel ที่สร้างจาก connexin ซึ่งมีโครงสร้างที่เรียงตัวเป็นรัศมี 6 แฉก ปัจจุบันสามารถจำแนก connexin ออกเป็น 16 ชนิดตามน้ำหนักโมเลกุล

การเกิด mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง connexin 31, connexin 30 และ connexin 26 ทำให้การสร้าง gap function, epithelial homeostasis และ differentiation ผิดปกติ เกิดโรคดังต่อไปนี้

Erythrokeratoderma variabilis เป็นโรคที่มีความผิดปกติของ gene ที่ควบคุมการสร้าง connexin 31¹⁵ ลักษณะทางคลินิกเป็น erythrokeratoderma ซึ่งมีขอบเขตชัดเจนลักษณะเหมือนแผนที่กระจายบริเวณ 2 ข้างของร่างกาย พบฝ่ามือฝ่าเท้าแดงและลอก บ่อยครั้งที่รอยโรคสามารถกระจายไปสู่ด้านหลังของมือและเท้า พบลักษณะเหงื่อออกมากผิดปกติ

Clouston syndrome เป็นโรคที่มีความผิดปกติของ gene ที่ควบคุมการสร้าง connexin 3¹⁶ มีอาการทางคลินิกคือ ผมเปราะ หักง่าย สีจาง หิด พบบวม ร่วงเป็นหย่อม บางรายอาจร่วงทั้งศีรษะ เล็บมีสีขาว ขุ่นคล้ายนม เล็บหนาตัวขึ้น และผิอรูปร่าง (dystrophic nail) พบ progressive palmoplantar keratoderma, oral leukoplakia ขนดาร์วซึ่งส่งผลให้เกิด conjunctivitis และ blepharitis

Vohwinkel's syndrome with deafness เป็นโรคที่มีความผิดปกติของ gene ที่ควบคุมการสร้าง connexin 26¹⁷ พบลักษณะ honeycombed keratoderma ที่ฝ่ามือฝ่าเท้า linear หรือ starfish keratoses บริเวณหลังมือ หลังเท้า extensor surface ของข้อศอก ข้อเข่า และข้อนิ้ว พบลักษณะ flexion contracture และ constriction band ของเล็บจนเกิด autoamputation นอกจากนี้ยังพบลักษณะ nail dystrophy, alopecia และ onychogryphosis ส่วนอาการทางระบบประสาทพบ sensorineural hearing loss และ spastic paraplegia

keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome เป็นโรคที่มีความผิดปกติของ gene ที่ควบคุมการสร้าง connexin 26¹⁸ อาการทางคลินิกประกอบด้วย keratitis, Ichthyosiform erythroderma, well-margined serpiginous outline และ sensorineural deafness อาจพบลักษณะอื่นเช่น follicular hyperkeratosis, oral leukokeratosis, recurrent infection, hepatitis, mental retardation, skeletal abnormalities และสัมพันธ์กับการเกิด squamous cell carcinoma

ทั้ง Vohwinkel's syndrome with deafness และ keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome มี

ความผิดปกติที่ connexin 26 โดยมีลักษณะทางคลินิกที่เหมือนกันและแตกต่างกันคือ ลักษณะทางผิวหนังของ keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome ไม่พบ contracture ไม่พบ pseudoainhum แต่พบ Ichthyosis ในขณะที่ Vohwinkel's syndrome with deafness ไม่พบ Ichthyosis สำหรับความผิดปกติ ทางระบบประสาทของ Vohwinkel's syndrome with deafness เป็นแบบ spastic paraplegia หรือ myopathy ในขณะที่ keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome เป็นแบบ mental retardation และพบ skeletal abnormalities ส่วน sensorineural involvement ใน keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome เป็นแบบรุนแรง และเป็นมาแต่กำเนิด ส่วน Vohwinkel's syndrome with deafness เป็นแบบไม่รุนแรง

4. ความผิดปกติของ Cornified Envelope Protein: Loricrin

cornified envelope protein (CE) มีโปรตีนหลายตัวที่สำคัญซึ่งเกี่ยวข้องกับ differentiation ของ epidermis ในระยะสุดท้ายคือ loricrin ซึ่งอยู่บน surface ที่มีความหนา 15 nm

Ichthyotic variant of Vohwinkel's syndrome and progressive symmetric erythrokeratoderma เกิดจาก mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง loricrin^{19,20} ทำให้มีการแทนที่ terminal neutral basic amino acid ด้วย highly charge carboxy terminal domain มี arginine เป็นส่วนประกอบจำนวนมาก ทำให้เกิด cornification ที่ผิดปกติ โดยเกิดการเปลี่ยนแปลงปฏิกิริยาระหว่าง loricrin กับ Cornified Envelope protein ชนิดอื่นๆ

5. ความผิดปกติของ Enzymes and Their Inhibitors

โรค Genodermatoses หลายชนิดเกิดจากความผิดปกติของ enzymes และ inhibitors เช่น

Nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma เกิดจาก mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง lipoxygenase 3 และ 12 (R)-lipoxygenase²¹ ทำให้เกิดความผิดปกติในการเกิด inflammation และ immediate hypersensitivity เนื่องจาก enzyme ดังกล่าวมีหน้าที่สลายสาร leukotriene ซึ่งมี arachidonic acid เป็นส่วนประกอบ

Lamellar ichthyosis เกิดจาก mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง transglutaminase 1²² ซึ่งเป็น enzyme ที่สร้าง isopeptide bonds เพื่อเชื่อมต่อระหว่าง amino acid กับส่วน glutamyl ของโปรตีนให้เกิดเป็น cornified envelope ความผิดปกติที่ gene นี้ทำให้เกิดความผิดปกติในการสร้าง epidermal barrier

Darier's disease เกิดจาก mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง sarco-endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase type 2 isoform (SERCA2) SERCA2²³ ซึ่งเป็น P-type cation pumps ชนิดหนึ่งทำหน้าที่ทำให้กระบวนการ ATP hydrolysis และส่ง cation ผ่าน membrane เกิดขึ้นพร้อมกัน SERCA2 มีหน้าที่ควบคุมปริมาณ ความเข้มข้นของ cytosolic Ca^{2+} ให้อยู่ในระดับต่ำ โดยการ active transport ส่ง Ca^{2+} จาก cytosol เข้าสู่ sarco/endoplasmic reticular lumen จากการศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของโรค Darier ทำให้ทราบความสำคัญของ SERCA 2 pump ใน Ca^{2+}

signal pathway ซึ่งควบคุม cell-cell adhesion และการ differentiation ของ epidermis

CHILD (congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects) syndrome เกิดจาก mutation ของยีนที่ควบคุมการสร้าง 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase enzyme²⁴ เอ็นไซม์นี้มีหน้าที่ควบคุมการสังเคราะห์ cholesterol ในร่างกาย cholesterol นี้มีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตของ embryo ซึ่งควบคุมโดย Hedgehog signal pathway เมื่อเกิดความผิดปกติของ 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase enzyme นี้จึงส่งผลทำให้ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น ester forms ของ cholesterol precursor และเกิดการขัดขวางการส่งสัญญาณผ่าน Hedgehog protein ซึ่งนำไปสู่การเกิด dysplasia ใน CHILD syndrome

Papillon-Lefèvre syndrome เกิดจาก mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง cathepsin C²⁵ ซึ่งเป็น lysosomal papain like cysteine proteinase มีหน้าที่ช่วยย่อย dipeptide จากปลาย amino ของโปรตีน, กระจุก granule serine proteinase ในไซโทพลาซึม และเร่งการสร้าง T lymphocyte granzymes A และ B จาก T-cell เพื่อทำลายเชื้อโรค ผู้ป่วยที่ขาด cathepsin C จึงมีภูมิคุ้มกันโรคลดลง ง่ายต่อการเกิดโรคปริทันต์ (Periodontitis)

X-linked ichthyosis เกิดจาก partial deletion ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง steroid sulfatase²⁶ การขาด enzyme นี้ทำให้เกิดการสะสมของ cholesterol sulfate ส่งผลให้ cornification ผิดปกติ

Sjögren-Larsson syndrome เกิดจาก mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง fatty aldehyde dehydrogenase (FALDH)²⁷ FALDH เป็น

ส่วนประกอบของ fatty alcohol ซึ่งถูกสลายต่อโดย NAD oxidoreductase เป็น aldehyde และ fatty acid การขาด FALDH ทำให้เกิดการสะสมของ fatty alcohol และ wax ester ใน intercellular membrane ไปทำลาย epidermal water barrier

Refsum disease เกิดจาก mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง phytanoyl-CoA2-hydroxylase (PAHX)²⁸ โดย PAHX เป็น peroxisomal enzyme ทำหน้าที่ในขั้นตอนแรกของ phytanic acid alpha-oxidation การขาด PAHX ทำให้เกิดการคั่งของ phytanic acid ซึ่งจะไปแทนที่ essential fatty acid ในเนื้อเยื่อต่างๆ

Netherton 's syndrome เกิดจาก mutation ของ SPINK5 (serine proteinase inhibitor Kazal type-5) ซึ่งมีหน้าที่สร้าง LEKT1 โดย LEKT1 เป็น Kazal type serine protease inhibitor²⁹ พบได้ในต่อม thymus และ mucous membrane การขาด LEKT1 ทำให้เกิดความไม่สมดุลของ TH2 immune response และพบปริมาณ IgE เพิ่มขึ้นอย่างมาก ทำให้ง่ายต่อการติดเชื้อและรบกวนการหลุดลอกของ cornified cell

6. กลุ่มอื่นๆ

X-linked recessive dyskeratosis congenita และ autosomal dominant dyskeratosis congenita พบว่าเกิดจาก mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง dyskerin และ telomerase RNA ตามลำดับ^{30,31} แต่ยังคงอยู่ในขั้นตอนของการวิจัยบทบาทของ telomerase enzyme ที่ผิดปกติในโรคเหล่านี้

Palmoplantar keratoderma Mal de Meleda เกิดจาก mutation ของ gene ที่ควบคุมการสร้าง SLURP-1 (secreted Ly6/uPAR-related protein-1)³²

ซึ่งเป็น enzyme ในกลุ่ม leukocyte/urokinase [leukocyte antigen-6(Ly6)/urokinase-type plasminogen activator (uPAR)] แต่บทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคยังไม่ทราบแน่ชัด

7. กลุ่ม Unknown

โรค **harlequin fetus** และ **palmoplantar keratoderma Howel-Evans** ยีนที่เป็นสาเหตุของโรคพบอยู่บน chromosome 18q และ 17q25 ตามลำดับแต่หน้าที่ของ molecule ที่สร้างจาก gene เหล่านี้ยังไม่ทราบแน่ชัด^{33,34}

References

- Asadi AK, Ming H, Jih, Irwin M, Freedberg. Epidermal cell kinetics, epidermal differentiation, and keratinization. In: Irwin M, Freedberg, Arthur Z, Eisen, Klaus Wolff et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Philadelphia : McGraw-Hill. 2003: 89-98.
- Kimonis V. A mutation in V1 end domain of keratin 1 causes non epidermolytic palmar-plantar keratoderma. J Invest Dermatol 1994; 103: 764.
- Sprecher E. Evidence for novel function of keratin tail emerging from a mutation causing ichthyosis hystrix. J Invest Dermatol 2001; 116: 511.
- DiGiovanna JJ, Bale SJ. Epidermolytic hyperkeratosis: Applied molecular genetics. J Invest Dermatol 1994; 102: 390.
- Rothnagel JA. Mutation in the rod domain of keratin 2e in patients with ichthyosis bullosa of Siemens. Nat Genet 1994; 7: 485.
- Rothnagel JA. The role of keratin mutations in disorders of the skin. Curr Opin Dermatol 1996; 3: 127-136.
- McLean WHI. Keratin16 and keratin17 mutation cause pachyonychia congenita. Nature Genet 1995;9:273.
- Bowden PE. Mutation of a type II keratin gene (K6a) in pachyonychia congenita. Nature Genet 1995;10:363.
- Shamsher M. Novel mutations in keratin16 gene underlie focal non epidermolytic palmoplantar keratoderma (NEPPK) in two families. Hum Mol Genet 1995;4:1875.
- Smith FJD. A mutation in human keratin K6b produces a phenocopy of the K17 disorder pachyonychia congenita type2. Hum Mol Genet 1998;7:1143.

11. Reis A. Keratin9 gene mutations in epidermolytic palmoplantar keratoderma (EPPK). *Nature genet* 1994;6:174.
12. Armstrong DK, MaKenna KE, Purkis PE, et al. Haploinsufficiency of desmoplakin causes a striate subtype of palmoplantar keratoderma. *Hum Molec Genet* 1999; 8:143-148.
13. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000; 355:2119-2124.
14. McGrath JA, McMillan JR, Shemanko CS, et al. Mutations in the plakophilin 1 gene result in ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome. *Nature Genet* 1997; 17:240-244.
15. Richard G, Smith LE, Bailey RA, et al. Mutations in the human connexin gene GJB3 cause erythrokeratoderma variabilis. *Nature Genet* 1998; 20:366-369.
16. Lamartine J, Essenfelder GM, Kibar Z, et al. Mutations in GJB6 cause hidrotic ectodermal dysplasia. *Nature Genet* 2000; 26:142-144.
17. Maestrini E, Korge BP, Ocana-Sierra J, et al. A missense mutation in connexin26, D66H, causes mutilating keratoderma with sensorineural deafness (Vohwinkel's syndrome) in three unrelated families. *Hum. Molec. Genet* 1999; 8:1237-1243.
18. Richard G, Rouan F, Willoughby CE, et al. Missense mutations in GJB2 encoding connexin-26 cause the ectodermal dysplasia keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. *Am. J Hum Genet* 2002; 70:1341-1348.
19. Maestrini E, Monaco AP, McGrath JA, et al. A molecular defect in loricrin, the major component of the cornified cell envelope, underlies Vohwinkel's syndrome. *Nature Genet* 1996; 13:70-77.
20. Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Lam H et al. The molecular pathology of progressive symmetric erythrokeratoderma: a frameshift mutation in the loricrin gene and perturbations in the cornified cell envelope. *Am J Hum Genet* 1997; 61:581-589.
21. Jobard F, Lefevre C, Karaduman A, et al. Lipoygenase-3 (ALOXE3) and 12(R)-lipoygenase (ALOX12B) are mutated in non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma (NCIE) linked to chromosome 17p13.1. *Hum Molec Genet* 2002; 11:107-113.
22. Huber M, Rettler I, Bernasconi AK, et al. Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science* 1995; 267:525-528.
23. Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S, et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca(2+) pump, cause Darier disease. *Nature Genet* 1999; 21:271-277.
24. König A, Happel R, Bornholdt D, et al. Mutations in the NSDHL gene, encoding a 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase, cause CHILD syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 90:339-346.
25. Toomes C, James J, Wood AJ. Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis. *Nature Genet* 1999; 23:421-424.
26. Bonifas JM, Morley BJ, Oakey RE, et al. Cloning of a cDNA for steroid sulfatase: frequent occurrence of gene deletions in patients with recessive X chromosome-linked ichthyosis. *Proc Nat Acad Sci* 1987; 84:9248-9251.
27. De Laurenzi V, Rogers GR, Hamrock DJ, et al. Sjögren-Larsson syndrome is caused by mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene. *Nature Genet* 1996; 12:52-57.
28. Jansen GA, Ofman R, Ferdinandusse S et al. Refsum disease is caused by mutations in the phytanoyl-CoA hydroxylase gene. *Nature Genet* 1997; 17:190-193.
29. Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton's syndrome. *Nature Genet* 2000; 25:141-142.
30. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nature Genet* 1998; 19:32-38.
31. Vulliamy T, Marrone A, Goldman f, et al. The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Nature* 2001; 413:432-435.
32. Fischer J, Bouadjar B, Heilig R, et al. Mutations in the gene encoding SLURP-1 in Mal de Meleda. *Hum Molec Genet* 2001; 10:875-880.
33. Stewart H, Smith PT, Gaunt L, et al. De novo deletion of chromosome 18q in a baby with harlequin ichthyosis. *Nat Genet* 2001; 19:176-178.
34. Risk JM, Evans KE, Jones J, et al. Characterization of a 500 kb region on 17q25 and the exclusion of candidate genes as the familial Tylosis Oesophageal Cancer (TOC) locus. *Oncogene* 2002; 21:6398-6402.

Pathogenesis of acne : recent findings

Prateep Warnnissorn MD PhD.

ABSTRACT:

WARNNISSORN P. PATHOGENESIS OF ACNE : RECENT FINDINGS. THAI J DERMATOL 2006; 22: 74-81.

DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, NARESUAN UNIVERSITY, PHITSANULOK, THAILAND.

Acne is a common problem in dermatological practice. It is a self-limited disease with occasional permanent scar and it may cause psychological problem. The pathogenesis of acne has not been clearly elucidated. But accepted hypothesis such as 1) follicular hypercornification and follicular plugging, 2) increase sebum production, 3) *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*), and 4) inflammation has guided successfully therapy. The recent findings give emphasis on inflammation process more than follicular plugging. The new reports support the important role of *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*). The new discoveries, such as Toll-like receptors (TLRs), also facilitate our understanding of acne pathogenesis.

Key words: acne, *Propionibacterium acnes*, inflammation

บทคัดย่อ:

ประทีป วรรณิสสร พยาธิกำเนิดของโรคสิว องค์ความรู้ใหม่ วารสารโรคผิวหนัง 2549; 22: 74-81.

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

โรคสิวเป็นโรคที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติโรคผิวหนัง โรคนี้หายเองได้ แต่บางครั้งอาจก่อให้เกิดแผลเป็นแบบถาวรและทำให้เกิดปัญหาทางจิตเวชได้ถึงแม้พยาธิกำเนิดของโรคสียังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่สมมุติฐานที่เป็นที่ยอมรับและใช้เป็นหลักในการรักษาสิวในปัจจุบันคือ 1) เกิดการหนาขึ้นและอุดตันของท่อต่อมไขมันโคนขน 2) การสร้างไขมัน (sebum) มากเกินไป 3) เชื้อ *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) และ 4) การอักเสบ (inflammation) ข้อมูลที่ค้นพบใหม่ เน้นไปที่กลไกการอักเสบมากกว่าการหนาตัวของท่อต่อมไขมันโคนขน และมีรายงานใหม่ๆ หลายรายงานที่สนับสนุนความสำคัญของเชื้อ *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) การค้นพบใหม่ๆ เช่น Toll-like receptors (TLRs) จะมีส่วนช่วยให้เข้าใจพยาธิกำเนิดของโรคสิวได้ดียิ่งขึ้น

คำสำคัญ: โรคสิว, เชื้อ *Propionibacterium acnes*, การอักเสบ

สิวเป็นโรคที่พบได้บ่อยโดยเฉพาะในวัยรุ่น สิวเป็นโรคของต่อมไขมันโคนขน (sebaceous follicles) มักมีอาการบริเวณหน้า ออก หลัง โดยพบได้ตั้งแต่ สิวหัวขาว สิวหัวดำ (white head, black head comedone) papules, pustules, nodules ไปถึง pitted หรือ hypertrophic scars ถึงแม้ว่าโรคสียจะหายเองได้ แต่อาจจะก่อปัญหาด้านสุขภาพจิต เช่น ภาวะซึมเศร้า ความวิตกกังวล ขาดความมั่นใจ ไม่กล้าเข้าสังคม^{1,2}

ถึงแม้ว่าพยาธิกำเนิดของสิวไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่สมมุติฐานที่เป็นที่ยอมรับในปัจจุบันพอจะอธิบายกลไกการเกิดสิว และใช้เป็นหลักในการรักษาสิวในปัจจุบันคือ 1) เกิดการหนาขึ้นและอุดตันของท่อต่อมไขมันโคนขน ร่วมกับ 2) การสร้างไขมัน (sebum) มากเกินไปจนเกิดเป็น comedone และ 3) เชื้อ *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) ย่อยไขมันและกระตุ้นให้เกิด 4) การอักเสบ (inflammation) ในที่สุด

ในปัจจุบันมีข้อมูลและหลักฐานเพิ่มขึ้นตลอดเวลา ทำให้ได้องค์ความรู้ใหม่มากขึ้นตามลำดับ องค์ความรู้ใหม่นี้จะช่วยให้เข้าใจพยาธิกำเนิดของสิวได้ชัดเจนขึ้น และองค์ความรู้ใหม่จะเป็นแรงกระตุ้นให้มีความพยายามที่จะค้นคว้าหาการรักษาให้ดีขึ้นกว่าปัจจุบัน บทความนี้ได้รวบรวมหลักฐานใหม่ที่เกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของสิว ตามหัวข้อสมมุติฐานข้างต้น

1. การหนาขึ้นและอุดตันของท่อต่อมไขมันโคนขน

หลังจากมีการรายงานของการหนาขึ้นของท่อต่อมไขมันโคนขนของ comedones³ แล้วมีรายงานยืนยันผลดังกล่าวด้วยการค้นพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ Ki-67 antigen (ซึ่งพบในเซลล์ที่อยู่ในระหว่างแบ่งตัว) โดยวิธี immunohistochemistry^{4,5} และ บริเวณผนัง comedone มีการเพิ่มขึ้นของ เคราติน (keratin) 6 และ 16 ซึ่งเป็น hyperproliferative และ abnormal differentiation เครา

ทิน^{5,6} ทำให้เชื่อได้ว่าการหนาขึ้นดังกล่าวเป็นกระบวนการที่ผิดปกติ

ต่อมามีการค้นพบว่า keratinocyte สร้างเคราทิน 6 มากขึ้นเมื่อถูกกระตุ้นด้วย interleukin-1(IL-1)⁷ ในปี ค.ศ.1996 Guy และคณะ ได้แยกเลี้ยงเฉพาะท่อต่อมไขมันโคนขนในหลอดทดลองและแสดงให้เห็นว่า IL-1 α กระตุ้นให้เกิดการหนาขึ้นของท่อต่อมไขมันโคนขนในหลอดทดลองคล้ายกับที่พบใน comedones⁸ และมีข้อมูลในมนุษย์ (*in vivo*) สนับสนุนว่ามีการเพิ่มขึ้นของ IL-1 α ในบริเวณที่เป็นสิว

เนื่องจาก keratinocyte มี IL-1 ใน cytoplasm ร่วมกับ IL-1 receptors และ antagonist receptor บนผิวเซลล์ เมื่อ keratinocyte ถูกทำลายจากสาเหตุต่างๆ IL-1 ที่อยู่ในเซลล์จะหลั่งออกมากระตุ้นเซลล์ keratinocytes ที่อยู่รอบๆ รวมไปถึง fibroblast, endothelial cells และ IL-1 ยังเป็น chemoattractant ต่อ lymphocytes ด้วย จากข้อมูลนี้ทำให้เชื่อได้ว่าแหล่งของ IL-1 α น่าจะมาจาก keratinocyte

ในปี ค.ศ.2004 Graham และคณะ รายงานว่า เชื้อ *P.acnes* ที่มีชีวิตในช่วง stationary phase สามารถกระตุ้นให้ keratinocyte หลั่ง IL-1 α ¹⁰ แต่ขัดแย้งกับรายงานต่อมา ที่ไม่พบความเปลี่ยนแปลงของ IL-1 α gene expression เมื่อกระตุ้นด้วย *P.acnes* ที่มีชีวิต^{11,12} จึงยังไม่อาจสรุปได้ชัดเจนนักว่า *P.acnes* กระตุ้น keratinocyte ให้หลั่ง IL-1 α จนเกิดการหนาตัวของท่อต่อมไขมันโคนขน

2. การสร้างไขมัน (sebum) มากเกินไป

จากรายงานของ Youn และคณะพบว่าในปี ค.ศ. 2005 เมื่อวัดปริมาณไขมันผิวหนังด้วยเครื่อง sebumeter ผู้ป่วยสิวมียปริมาณไขมันผิวหนังมากกว่าอาสาสมัครปกติ

แต่ปริมาณไขมันหนังในผู้ป่วยสิวมิสัมพันธ์กับจำนวนนับของเมดิวบริเวณใบหน้าคณะผู้รายงานให้ความเห็นว่าไขมันหนังที่มากขึ้นอาจจะก่อให้เกิดสิวแต่อาจไม่ใช่สาเหตุหลัก เมื่อมีไขมันหนังมากร่วมกับการอุดตันของท่อต่อมไขมันโคนขนจะทำให้เกิดสิว แต่จะไม่เกิดสิวล้าถ้าไม่มีการอุดตัน ดังนั้นการล้างหน้าบ่อยเกินไปคงจะไม่ช่วยทำให้สิวลุเลา¹³

ในปี ค.ศ.2005 มีรายงานว่า unsaturated fatty acids (oleic acid และ palmitoleic acid) กระตุ้นให้เกิด abnormal hyperkeratosis (parakeratosis) และ epidermal hyperplasia ในผิวหนังของสัตว์ทดลอง (หนู mouse) ส่วนการทดสอบกับ human primary keratinocyte ที่เลี้ยงในหลอดทดลองพบว่าหลังกระตุ้นด้วย unsaturated fatty acid ระดับความเข้มข้นของ calcium ภายในเซลล์เพิ่มสูงขึ้นซึ่งสอดคล้องกับผลขึ้นเนื่องจากสัตว์ทดลอง¹⁴ ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่า unsaturated fatty acids อาจจะเป็นสาเหตุหนึ่งของการหนาตัวของท่อต่อมไขมันโคนขน

3. สาเหตุจากเชื้อ *P.acnes*

หลังจากที่ Leyden และคณะ รายงานในปี ค.ศ.1975 ว่าพบเชื้อ *P.acnes* ในผู้ป่วยโรคผิวหนังมากกว่าอาสาสมัครปกติอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มอายุ 11-15 ปี และ 16-20 ปี แต่ไม่พบความแตกต่างในกลุ่มอายุ 21-25 ปี ข้อมูลนี้เป็นหลักฐานที่น่าเชื่อถือได้ว่าเชื้อ *P.acnes* อาจเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดสิว อย่างไรก็ตามเขาไม่พบว่าจำนวนเชื้อสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคสิว¹⁵

ในปี ค.ศ.1995 มีรายงานว่า heat-killed *P.acnes* สามารถกระตุ้น peripheral blood mononuclear cells ให้หลั่ง proinflammatory cytokines เช่น IL-8, IL-1 β และ tumor necrosis factor alpha (TNF- α) แต่ไม่สามารถ

กระตุ้น primary human keratinocytes ให้หลั่ง cytokines ดังกล่าวได้¹⁶

ในปีค.ศ.2002 Kim และคณะ รายงานว่า *P.acnes* สามารถกระตุ้นเซลล์ที่มี Toll-like receptor 2 (TLR-2) (กล่องข้อความที่ 1) แต่ไม่กระตุ้นเซลล์ที่มี TLR-4¹⁷ นอกจากนี้ Kim และคณะ ยังแสดงให้เห็นว่า *P.acnes* กระตุ้น human monocyte ให้หลั่ง inflammatory cytokines (IL-12 และ IL-8) ผ่าน TLR-2 และจากการย้อม immunohistochemistry พบ TLR-2 ร่วมกับ CD14⁺ cell (macrophage) รอบๆ pilosebaceous follicles แต่ไม่พบ TLR-2 staining ในชั้น epidermis¹⁷

ต่อมามีรายงานถึงการใช้เชื้อ *P.acnes* ที่มีชีวิต กระตุ้น keratinocyte ให้สร้าง mRNA และ หลั่ง cytokines IL-8, TNF- α , GM-CSF มากขึ้น¹⁰⁻¹² เมื่อใช้ neutralizing monoclonal antibody ต่อ TLR-2 และ -4 ทำให้การแสดงออกของ mRNA ของ IL-8 ลดลง¹¹ Nagy และคณะ จึงสรุปว่า *P.acnes* กระตุ้น keratinocyte ผ่าน TLR-2 และ -4¹¹

จากข้อมูลที่มีอยู่น่าจะเชื่อได้ว่า *P.acnes* สามารถ กระตุ้น TLR-2 ทั้ง monocyte และ keratinocyte ให้หลั่ง inflammatory cytokines

กล่องข้อความที่ 1 Toll-like receptors (TLRs)

Toll receptor ค้นพบครั้งแรกในแมลงหวี่ drosophila และมีบทบาทสำคัญสำหรับ innate immune response ต่อเชื้อราในแมลงหวี่¹⁸ การศึกษาต่อมาด้วยวิธี database homology search ทำให้ค้นพบ TLR ในมนุษย์ พบว่า TLRs มีคุณสมบัติเป็น pattern recognition receptors (PRRs) ที่ recognize ลักษณะจำเพาะของเชื้อ pathogen ที่เรียกว่า pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) ตัวอย่าง TLRs ที่มีข้อมูลการศึกษามากคือ TLR-2 และ TLR-4 (TLR-2 recognizes lipoprotein, lipopeptides และ peptidoglycan ligand จาก Gram-positive bacteria ส่วน TLR-4 recognizes lipopolysaccharide จาก Gram-negative bacteria^{19,20}) ในปัจจุบันมีการค้นพบ TLR-1 ถึง 11

หลังจากการกระตุ้น TLRs สื่อสัญญาณภายในเซลล์ของ TLRs เกือบทั้งหมดจะผ่าน Nuclear Factor kappaB (NF- κ B) ซึ่งมีหน้าที่เป็น Transcription factor¹⁹ การศึกษาวิจัยที่ยืนยันว่ามีการกระตุ้น TLRs มักแสดงและเปรียบเทียบการทำงานผ่าน NF- κ B ด้วยวิธี Electrophoretic mobility shift assay (EMSA) เพื่อแสดงว่ามีการ binding ของ NF- κ B (binding activity) กับ DNA ใน nucleus หรือ ตรวจวัด transcription activity ด้วย วิธี luciferase assay (Luc assay) เพื่อแสดงว่าหลังจากการ binding กับ DNA ใน nucleus แล้ว มีกระบวนการ Transcription ตามมาด้วย

ในระยะแรกการค้นพบ TLRs พบว่าอยู่ที่ monocytes/macrophages และ dendritic cells (DCs) โดยเชื่อว่า TLRs จะทำหน้าที่ตรวจจับการล่่วงล้ำของเชื้อ pathogen เป็นการทำหน้าที่ innate immunity ที่มีลักษณะจำเพาะต่อเชื้อนั้นๆ²⁰ หลังจากนั้นมีการกระตุ้น proinflammatory cytokines, chemokines และ type I interferon เช่น IFN- α , IFN- β หรือ มีการกระตุ้น DCs immaturation ให้กลายเป็น DCs maturation นำไปสู่การกระตุ้น adaptive/acquired immune response ต่อไป^{19,20}

ต่อมามีการค้นพบ TLRs บน keratinocytes คือ TLR-1,-2,-5 and -9²²⁻²⁴ ส่วน TLR-4 นั้นมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันคือ มีบางรายงานพบว่าพบ^{25,26} และบางรายงานไม่พบ^{22,27} TLR-4 บน keratinocyte

4) การอักเสบ (inflammation)

หลังจากที่รายงานของ Norris และ Cunliffed เมื่อปี ค.ศ.1988 สืบเนื่องจากกายสัณฐานวิทยา (morphology) ขึ้นเนื้อ แสดงให้เห็นว่า lymphocyte เป็นเซลล์กลุ่มแรกที่พบบริเวณผิวหนังอักเสบน้อยกว่า 6 ชั่วโมง (กล่องข้อความที่ 2) และพบ neutrophil ในบริเวณผิวหนังที่ตัดที่ 24

ชั่วโมง²⁸ ต่างจากความเห็นของ Kligman เมื่อปีค.ศ.1974 ว่าจะพบ neutrophil ก่อนในบริเวณผิวหนังอักเสบ²⁹ (ผู้เรียบเรียงมีความเห็นว่า Kligman วิเคราะห์จากส่วที่มีการดำเนินโรคมาระยะหนึ่ง แต่กลุ่มของ Cunliffed มีผลจากผิวหนังอักเสบน้อยกว่า 6 ชั่วโมงทำให้สามารถอธิบายได้ชัดเจนกว่า)

กล่องข้อความที่ 2 ผิวอักเสบอายุน้อยกว่า 6 ชั่วโมง

การตัดผิวหนังที่มีอายุน้อยกว่า 6 ชั่วโมงโดยนำแผ่นพลาสติกใสขนาดใหญ่ทาบริเวณหลังและทำเครื่องหมายตำแหน่งหัวผิวหนังที่พบ 6 ชั่วโมงต่อมา นำแผ่นพลาสติกแผ่นเดิมมาวางให้ตรงกับที่ทำเครื่องหมายไว้ก่อนหน้านี้ ตุ่มใหม่ที่สังเกตเห็นจะเป็นตุ่มผิวหนังอักเสบที่มีอายุน้อยกว่า 6 ชั่วโมงที่ควรถูกตัดไปทดสอบ²⁸

ในปี ค.ศ. 2003 กลุ่มของ Cunliffe โดย Jeremy และคณะ ใช้ monoclonal antibody จำเพาะต่อ cell marker ต่างๆ ศึกษาโดยการย้อมทาง immunohistochemistry ในผิวหนังอักเสบน้อยกว่า 6 ชั่วโมงเปรียบเทียบกับ บริเวณผิวหนังที่ตุ่มปกติของผู้ป่วยโรคผิวหนัง และของอาสาสมัคร พบว่าในผิวหนังบริเวณที่ตุ่มปกติของผู้ป่วยโรคผิวหนัง เริ่มมีเซลล์เม็ดเลือดขาวมากขึ้น proliferation (Ki-67) และ abnormal differentiation (เคราติน16) markers ไม่แตกต่างจากผิวหนังของอาสาสมัครปกติ โดยไม่พบการหนาตัวหรือความเสียหายของของต่อมไขมันโคนขน ส่วนผิวหนังอักเสบน้อยกว่า 6 ชั่วโมง พบเซลล์เม็ดเลือดขาวมากกว่า และพบ Ki-67 และ เคราติน16 มากกว่า จึงสรุปได้ว่าการอักเสบ เกิดก่อนการหนาตัวและอุดตันของต่อมไขมันโคนขน สำหรับกระบวนการอักเสบในระยะแรกของผิวหนังจะเข้าได้กับ specific immune response จากระบบ adaptive immune เนื่องจากพบ CD4⁺ cell จำพวก CD45RO⁺ (memory/effector T cells) และ CLA⁺ (skin homing T cells) มาก นอกจาก T cells

แล้วยังพบ macrophage มากขึ้นในบริเวณผิวหนังที่ตุ่มปกติของผู้ป่วยโรคผิวหนัง โดยไม่พบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ HLA-DR จึงคาดว่า macrophage น่าจะมีบทบาทสำคัญในการเกิดการอักเสบของโรคผิวหนัง

Kim และคณะ แสดงให้เห็นว่า *P.acnes* สามารถกระตุ้น human monocyte ของอาสาสมัครปกติให้หลั่ง inflammatory cytokines, IL-12 และ IL-8 ผ่าน TLR-2¹⁷ ต่อมา มีผู้รายงานว่า *P.acnes* สามารถกระตุ้น primary keratinocyte ให้เพิ่ม mRNA IL-8^{11,12} ได้ ซึ่งช่วยอธิบาย neutrophil ที่พบมากขึ้นบริเวณผิวหนังที่ตัดที่ 24 ชั่วโมงจากการรายงานของ Norris และ Cunliffed เมื่อปี ค.ศ.1988

5. ข้อมูลอื่นๆ

5.1 Human beta-defensin-2 (hBD-2)

เป็น broad-spectrum antimicrobial peptide ที่พบได้ที่ผิวหนัง³⁰ และเป็น chemokine ligand ต่อ dendritic cells และ memory T cells (CD4⁺/CD45RO⁺)³¹ ในปี ค.ศ.2001 Chromnell และคณะ รายงานว่าจาก immunohistochemistry พบ hBD-2 เพิ่มขึ้นปานกลางถึง

มากในทุกาประเภทของผิวหนังเกี่ยวกับผิวปกติ³² ปีค.ศ. 2005 Nagy และคณะ รายงานว่า เชื้อ *P.acnes* ที่มีชีวิต กระตุ้น keratinocyte ให้สร้าง mRNA ของ hBD2 เพิ่มขึ้น และสามารถยับยั้งด้วย neutralizing antibody TLR-2 และ -4¹¹ ต้นปี ค.ศ.2006 Voss และคณะ รายงานถึง functional expression ของ nucleotide-binding oligomerization domain protein 2 (NOD2/CARD15) (กล่องข้อความที่ 3) ใน primary keratinocyte และเมื่อ

กระตุ้น keratinocyte ด้วย muramyl dipeptide ซึ่งเป็น NOD2 ligand ทำให้ keratinocyte หลั่ง hBD-2³³

ในรายงานของ Voss และคณะ ใช้สาร protein transfection นำ MDP เข้าไปในเซลล์ keratinocyte³³ ดังนั้นความเชื่อมโยงของรายงานที่กล่าวมาเหล่านั้น ต้องอาศัยรายงานใหม่ที่จะอธิบายกลไกที่ bacteria นำส่ง PGN product เข้าสู่เซลล์ keratinocyte

กล่องข้อความที่ 3 Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)

มีลักษณะเป็น PRR ที่ recognize ลักษณะจำเพาะของเชื้อโรค PAMPs แต่อยู่ภายใน cytoplasm ที่มีการศึกษาในระดับหนึ่งและพบ ligand แล้วคือ NOD1 และ NOD2 ตัวอื่น ๆ นั้นยังไม่ทราบ ligand และหน้าที่ที่ชัดเจนนัก ทั้ง NOD1 และ NOD2 มักพบที่ antigen presenting cells (APC) เช่น macrophage, dendritic cell และ intestinal epithelial cell เท่าที่ทราบ รายงานของ Voss และคณะ เป็นกลุ่มแรกที่รายงานว่าพบ NOD2 ใน keratinocyte ligand ของ NOD1 คือ meso-diaminopimelic acid(DAP) หรือสารสังเคราะห์ dipeptide γ -D-glutamyl- meso-DAP (iE-DAP) DAP ที่เป็นส่วนหนึ่งของ peptidoglycan (PGN) ของ gram negative ทั้งหมดและ บางส่วนของ gram positive ส่วน ligand ของ NOD2 คือ muramul dipeptide (MDP) MDP เป็นโครงสร้างสำคัญของ PGN ในแบคทีเรีย MDP พบใน gram-positive และ gram-negative แบคทีเรีย คาดว่า NOD2 เป็น general sensor ของแบคทีเรีย สื่อสัญญาณภายในเซลล์ของ NOD1 และ NOD2 หลังถูกกระตุ้นจะผ่าน Nuclear Factor kappaB (NF- κ B)^{34,35}

การกระตุ้น NODs ในเซลล์กลุ่ม APC พอจะเข้าใจได้ว่าเกิด phagocytosis และย่อย PGN ภายในเซลล์จนไปกระตุ้น NODs แต่กรณี epithelial cell นั้นอาจเกิดจาก peptide transporter หรืออาจจะเป็นการ “inject” PGN เข้าสู่เซลล์^{35,36}

5.2 Coproporphyrin III

ในปี 1978 Fanta และคณะ รายงานว่า *P.acnes* จากบริเวณที่เป็นสิวสร้าง porphyrins เมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี Thin Layer Chromatography (TLC) พบว่าเป็น coproporphyrin³⁷ ในการศึกษาต่อมาพบว่า porphyrin ที่ได้จากสิหัวเปิด (open comedones) เมื่อวิเคราะห์ด้วย High Performance Liquid Chromatography (HPLC) จะมี coproporphyrin III ระหว่าง 0.03-3.18 ng/

mg ในชั้นเนื้อจากผู้ป่วย 10 คน ส่วน coproporphyrin I พบในปริมาณที่ไม่มากนักเมื่อเทียบกับ coproporphyrin III เมื่อนำ coproporphyrin III ไปกระตุ้น keratinocyte พบการเพิ่มขึ้นของ mRNA ของ IL-8¹²

จากรายงานทั้ง 2 ฉบับ ข้างต้นคาดว่า coproporphyrin III จาก *P.acnes* อาจเป็นสารกระตุ้น keratinocyte ให้หลั่ง inflammatory cytokine การศึกษาวิจัยหาคำตอบถึงกลไกการตอบสนองต่อ

coproporphyrin III ใน keratinocyte จะเป็นประโยชน์ต่อไป

5.3 Retinoic acid

All-*trans*-retinoic acid (tretinoin, ATRA) สามารถยับยั้ง gene expression ของ hBD-2, -3 และ -4 และยับยั้งการหลั่ง hBD-2 ของ keratinocyte เมื่อกระตุ้นด้วย inflammatory cytokines และ bacteria³⁸ ต่อในปี 2005 Liu และคณะ แสดงให้เห็นว่า ATRA สามารถลดการหลั่ง inflammatory cytokines ของ primary human monocyte เมื่อถูกกระตุ้นด้วย *P.acne* โดย ATRA ลด mRNA และ surface expression ของ TLR-2³⁹ หลักฐานทั้ง 2 นี้ทำให้เชื่อได้ว่า ในการรักษาสิว tretinoin มีผลออกฤทธิ์โดยลดการหลั่งของ inflammatory cytokines และ chemotactic factor

บทสรุป

จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันมีหลักฐานชัดเจนที่จะระบุได้ว่าในโรคสิว ภาวะการอักเสบเกิดก่อนการหนาตัวและอุดตันของท่อต่อมไขมัน โคนขน และ *P.acnes* มีส่วนสำคัญในการเกิดการอักเสบ ส่วนกลไกการเกิดที่ชัดเจนนั้นควรทำการศึกษาวិจัยต่อไป

References

1. Thiboutot DM. and Strauss JS. Diseases of the sebaceous gland. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA and Katz SI, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill 2003; : 672-687.
2. Thomas DR. Psychosocial effects of acne. J Cutan Med Surg 2004; 8 Suppl 4:3-5.
3. Knutson DD. Ultrastructural observations in acne vulgaris: the normal sebaceous follicle and acne lesions. J Invest Dermatol 1974; 62: 288-307.
4. Knaggs HE, Holland DB, Morris C, Wood EJ, Cunliffe WJ. Quantification of cellular proliferation in acne using the monoclonal antibody Ki-67. J Invest Dermatol 1994; 102: 89-92.
5. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J Invest Dermatol 2003; 121: 20-7.
6. Hughes BR, Morris C, Cunliffe WJ, Leigh IM. Keratin expression in pilosebaceous epithelia in truncal skin of acne patients. Br J Dermatol 1996; 134: 247-56.
7. Komine M, Rao LS, Freedberg IM, Simon M, Milisavljevic V, Blumenberg M. Interleukin-1 induces transcription of keratin K6 in human epidermal keratinocytes. J Invest Dermatol 2001; 116: 330-8.
8. Guy R, Green MR, Kealey T. Modeling acne in vitro. J Invest Dermatol 1996; 106: 176-82.
9. Freedberg IM, Tomic-Canic M, Komine M, Blumenberg M. Keratins and the keratinocyte activation cycle. J Invest Dermatol 2001; 116: 633-40.
10. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. Br J Dermatol 2004; 150: 421-8.
11. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Szell M, Urban E, Kemeny L. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. J Invest Dermatol 2005; 124: 931-8.
12. Schaller M, Loewenstein M, Borelli C, et al. Induction of a chemoattractive proinflammatory cytokine response after stimulation of keratinocytes with *Propionibacterium acnes* and coproporphyrin III. Br J Dermatol. 2005; 153:66-71.
13. Youn SW, Park ES, Lee DH, Huh CH, Park KC. Does facial sebum excretion really affect the development of acne? Br J Dermatol 2005; 153: 919-24.
14. Katsuta Y, Iida T, Inomata S, Denda M. Unsaturated fatty acids induce calcium influx into keratinocytes and cause abnormal differentiation of epidermis. J Invest Dermatol 2005; 124: 1008-13.
15. Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM. *Propionibacterium* levels in patients with and without acne vulgaris. J Invest Dermatol 1975; 65: 382-4.
16. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. Infect Immun 1995; 63: 3158-65.
17. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. J Immunol 2002; 169: 1535-41.
18. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. Cell 1996; 86: 973-83.
19. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. Nat Rev Immunol 2004; 4: 499-511.
20. Kawai T, Akira S. Pathogen recognition with Toll-like receptors. Curr Opin Immunol 2005; 17: 338-44.
21. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. Annu Rev Immunol 2003; 21: 335-76.

22. Mempel M, Voelcker V, Kollisch G, et al. Toll-like receptor expression in human keratinocytes: nuclear factor kappaB controlled gene activation by Staphylococcus aureus is toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4 or platelet activating factor receptor dependent. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1389-96.
23. Miller LS, Sorensen OE, Liu PT, et al. TGF-alpha regulates TLR expression and function on epidermal keratinocytes. *J Immunol* 2005; 174: 6137-43.
24. Kollisch G, Kalali BN, Voelcker V, et al. Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes. *Immunology* 2005; 114: 531-41.
25. Song PI, Park YM, Abraham T, et al. Human keratinocytes express functional CD14 and toll-like receptor 4. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 424-32.
26. Pivarcsi A, Bodai L, Rethi B, et al. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol* 2003; 15: 721-30.
27. Kawai K, Shimura H, Minagawa M, Ito A, Tomiyama K, Ito M. Expression of functional Toll-like receptor 2 on human epidermal keratinocytes *J Dermatol Sci*. 2002; 30:185-94.
28. Norris JF, Cunliffe WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol* 1988; 118: 651-9.
29. Kligman AM. An overview of acne. *J Invest Dermatol* 1974; 62: 268-87.
30. Braff MH, Bardan A, Nizet V, Gallo RL. Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 9-13.
31. Yang D, Chertov O, Bykovskaia SN, et al. Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. *Science* 1999; 286: 525-8.
32. Chronnell CM, Ghali LR, Ali RS, et al. Human beta defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1120-5.
33. Voss E, Wehkamp J, Wehkamp K, Stange EF, Schroder JM, Harder J. NOD2/CARD15 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin-2. *J Biol Chem* 2006; 281: 2005-11.
34. Inohara N, Chamaillard M, McDonald C, Nunez G. NOD-LRR Proteins: Role in Host-Microbial Interactions and Inflammatory Disease. *Annu Rev Biochem* 2005; 74: 355-83.
35. Strober W, Murray PJ, Kitani A, Watanabe T. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 9-20.
36. Viala J, Chaput C, Boneca IG, Cardona A, Girardin SE, Moran AP, Athman R, Memet S, Huerre MR, Coyle AJ, DiStefano PS, Sansonetti PJ, Labigne A, Bertin J, Philpott DJ, Ferrero RL. Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the Helicobacter pylori cag pathogenicity island. *Nat Immunol* 2004; 5: 1166-74.
37. Fanta D, Formanek I, Poitschek C, Thurner J. [Porphyrinsynthesis of Propionibacterium acnes in acne and seborrhea *Arch Dermatol Res* 1978; 261: 175-9.
38. Harder J, Meyer-Hoffert U, Wehkamp K, Schwichtenberg L, Schroder JM. Differential gene induction of human beta-defensins (hBD-1, -2, -3, and -4) in keratinocytes is inhibited by retinoic acid. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 522-9.
39. Liu PT, Krutzik SR, Kim J, Modlin RL. Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function. *J Immunol* 2005; 174: 2467-70.

Persistent erythema multiforme: report of a case

Tarntip Pattanapongsak MD,

Nucha Niumpradit MD.

ABSTRACT:

PATTANAPONGSAK T, NIUMPRADIT N. PERSISTENT ERYTHEMA MULTIFORME: REPORT OF A CASE. THAI J DERMAOL 2006; 22: 82-87.

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

Persistent erythema multiforme is a rare form of erythema multiforme. It usually presents with typical and atypical target lesions that occur continuously and has been related to viral infection or internal malignancy. We report a case of persistent erythema multiforme with unidentified etiology. The patient was successfully treated with prednisolone and azathioprine.

Key words: Erythema multiforme, persistent

บทคัดย่อ:

ธารทิพย์ พัฒนพงษ์ศักดิ์, นุชา เนียมประดิษฐ์ รายงานผู้ป่วย **PERSISTENT ERYTHEMA MULTIFORME** วารสารโรคผิวหนัง 2549; 22: 82-87.

หน่วยศจวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Persistent erythema multiforme เป็น erythema multiforme ชนิดหนึ่งซึ่งพบน้อย ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการของผื่นผิวหนังที่มีลักษณะเป็น target lesion ซึ่งเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องตลอดเวลา และพบว่าสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสหรือมะเร็งภายในร่างกาย

ผู้เขียนได้รายงานผู้ป่วย Persistent erythema multiforme ซึ่งตรวจไม่พบสาเหตุ ผู้ป่วยตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย prednisolone และ azathioprine

คำสำคัญ : Erythema multiforme, persistent

Introduction

Erythema multiforme (EM) is generally regarded as a self-limiting process. Acute attacks usually resolve within 3-6 weeks. In patients with persistent EM, a rare form of EM, the lesions may persist from one episode to the next. Such cases present a considerable management problem. We report a case with unknown etiology that is successfully controlled by azathioprine and prednisolone.

A case report

A 43-year-old woman presented at the Division of Dermatology Pramongkutklao Hospital with 10-year-history of necrotic skin lesions on her extremities and to a lesser extent on her trunk. The lesions spontaneously healed in about 1-6 weeks, but new lesions continued to develop. She was

diagnosed as having hypertension for 8 years and her medications at presentation were hydrochlorothiazide, atenolol and amlodipine. She was otherwise healthy and had no history of recurrent herpes infection. She was treated in many clinics, the skin biopsy was done and the result was consistent with erythema multiforme (EM). Despite the treatment with oral acyclovir (800mg/day), there were no improvement.

On examination, she had multiple epidermal necrotic papules and plaques on erythematous base with some erosion, post inflammatory hyperpigmented patches and macules at upper and lower extremities, fewer lesions were on the trunk (figure1, 2). The mucous membrane were unaffected. Other physical examinations were normal. Skin biopsy from the lesion revealed basal

cell vacuolization, individual cell necrotic keratinocytes and superficial perivascular infiltration of lymphocytes and melanophages (figure 3). The clinical and histologic features were consistent with EM. So she was diagnosed as having persistent EM. The search for internal malignancy was done including pelvic examination and PAP smear, breast examination together with ears, nose and throat examinations. The results were normal.

Laboratory investigations were as followed : CBC, BUN, Cr, electrolytes, liver function test, ESR, antinuclear antibody, anti Sm, anti RNP and anti dsDNA, stool examination, chest radiography, ultrasound examination of abdomen and mammogram. All were normal. Serological tests for HBsAg, anti-HCV and anti-HBs were negative. Serology tests for HSV, CMV and EBV were consistent with past infections (HSV IgG, CMV IgG, EBV IgG were positive, HSV IgM, CMV IgM and EBV IgM were negative). Immunological studies from the lesion were all negative for IgG, IgM, IgA and C3.



Figure 1, 2 Multiple epidermal necrotic papules on erythematous base, post inflammatory hyperpigmented patches and macules at upper and lower extremities

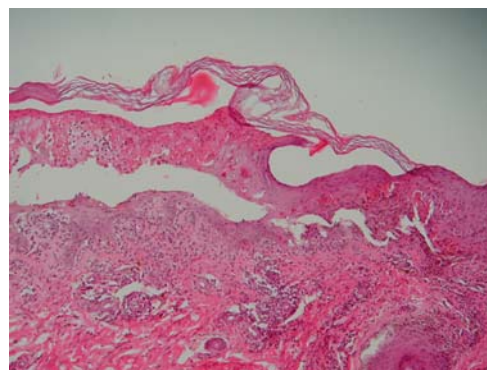


Figure 3 Skin histopathology showed basal cell vacuolization, individual cell necrotic keratinocytes and superficial perivascular infiltration of lymphocytes and melanophages.

She was treated with prednisolone 20 mg/day and acyclovir 400 mg. twice daily. The skin lesions were partially improved. Her skin eruption increased each time the dose of prednisolone was reduced, therefore we decided to treat her with azathioprine 100 mg/day and the acyclovir was discontinued. This resulted in a resolution of her

cutaneous eruption and the prednisolone could be gradually tapered off.

Discussion:

The clinical spectrum of erythema multiforme (EM) can be subdivided into classical, recurrent and persistent forms. Main differential features of EM are presented in table 1¹.

Table 1 Main differential features of EM

	Classic	Recurrent	Persistent
Attacks	Sporadic	Multiple	Uninterrupted
Skin features	Papules, target lesions	Papules, target lesions	Papules, necrotic lesions
Bullae	possible	Possible	Frequent
Distribution	Symmetric, acral, mucosal	Symmetric, acral, mucosal	widespread
Photoaccentuation	Sporadic	Frequent	Absent
Koebner's phenomenon	Absent	Frequent	Absent
Duration	1-3 weeks	2 weeks	persistent
Symptoms	Absent or mild	Absent or mild	Severe
Necrotic keratinocytes	Focal	Prominent	Occasional?
Neutrophils and keratinocytes	Unusual	Unusual	Common
Hypocomplementemia	Very rare	Very rare	Common
Circulating immune complex	Very rare	Very rare	Common
Etiology	HSV, mycoplasma possible	HSV very frequent	EBV, other viruses? Other conditions

Table 2 Reported cases of persistent EM

References	Year	Patients	Precipitating factor	Treatment	Clinical outcome
Chapman et al. ⁷	1997	1	Chronic inflammatory bowel disease	Gastrointestinal therapy	Cause of skin disease paralleled the activity of intestinal disease
Davidson and Jegasothy ⁸	1980	1	Renal carcinoma	Resection of tumor	Resolve
Russell-Jones ²	1981	2	Non identified	azathioprine	Resolve
Leigh et al. ³	1985	3	Non identified	Human gamma globulin	Resolve
Durha and Paul ¹⁰	1988	1	HSV	Dapsone	Resolve
Drago et al. ⁹	1992	1	EBV	Acyclovir	Resolve
Drago et al. ¹	1955	2	EBV	acyclovir	Resolve
			Gastric carcinoma	resection of tumor	Resolve
Berard et al. ¹¹	1997	1	Chronic hepatitis C virus infection	Interferon alpha	Resolve but relapsed after discontinued drug
Mahendran et al. ⁴	2000	1	Non identified	Dapsone	Resolve
Pevlovic et al. ⁵	2001	3	Non identified	methyl prednisolone	Resolve
			Non identified	dapsone	Resolve
			Influenza B virus	methyl prednisolone	Resolve
Conejo-MirJS et al. ⁶	2003	2	Non identified	thalidomide	Resolve

Classical EM is an acute, self-limiting, inflammatory disorder of the skin and mucous membranes. Sporadic attacks usually resolve within 1-6 weeks but recurrences are not uncommon.

In recurrent EM, each attack lasts approximately 14 days and multiple relapses occur every year. Between each episode, however, the patient is clear of the morphologically typical

lesions. HSV infection is now accepted as the commonest precipitating factor for recurrent episodes and recent studies have detected HSV in the blood during relapses using the polymerase chain reaction.

Persistent EM is characterized by the uninterrupted occurrence of both typical and atypical lesions which are widespread and often papulonecrotic or bullous that occur during several

months. It often associated with a high incidence of circulating immune complexes and hypocomplementemia. This is a very rare condition and only a small number of cases were reported in the literature (table 2)

In previously reported cases of persistent EM, investigations for the etiology are not always specified. Over half of the cases had unknown etiology^{2,3,4,5,6}, the rest of them had been found to be associated with chronic inflammatory bowel disease⁷, internal malignancy^{1,8}, EBV^{1,9}, HSV¹⁰ and HCV¹¹ infections. Chronic infection may induce immune aberration through persistent antigenic stimulation. Chapman et al⁷ described a woman with persistent EM in association with chronic inflammatory bowel disease, the course of her skin disease paralleled the activity of her intestinal disease. In cases that persistent EM was associated with malignancy, the eruption resolved within a few weeks after the tumor was excised^{1,8}

It appears that there are at least three subsets of patient with persistent EM (1) virus-induced persistent EM, which may or may not respond to antiviral drugs; (2) patients with some underlying disease, malignant or inflammatory, whose persistent EM generally subsides with the control of the underlying illness; and (3) 'idiopathic', probably itself heterogenous, persistent EM that is likely to respond to immunosuppressive therapy^{2,5} or dapsone^{4,5}.

In our patient, no underlying cause for her EM has been found despite extensive investigations. She had no serological evidence of active viral infection. The lesions were widespread and resistant to acyclovir. Immunosuppression using prednisolone in combination with azathioprine was effective in this case.

References

1. Drago F, Parodi A, Rebora A. Persistent erythema multiforme : report of two new cases and review of literature. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 366-369.
2. Jones RR. Azathioprine therapy in the management of persistent erythema multiforme. *Br J Dermatol* 1981;105:465-468.
3. Leigh IM, Mowbray JF, Levene GM, et al. Recurrent and continuous erythema multiforme: a clinical and immunological study. *Clin Exp Dermatol* 1985; 10: 58-67.
4. Mahendran R, Grant JW, Norris PG. Dapsone-responsive persistent erythema multiforme. *Dermatology* 2000; 200:281-2.
5. Pavlovic MD, Karadaglic DM, Kandolf LO, et al. Persistent erythema multiforme: a report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereal* 2001; 15: 54-58.
6. Coneio-Mir JS. Thalidomide as elective treatment in persistent erythema multiforme; report of two cases. *J Drugs Department* 2003; 1: 40-4.
7. Chapman RS, Forsyth A, Macqueen A. Erythema multiforme in association with active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dermatologica* 1977; 154: 32-38.
8. Davidson DM, Jegasothy BV. Atypical erythema multiforme: A marker of malignancy? *Cutis* 1980; 26: 276-278.
9. Drago F, Romagnoli M, Loj A, et al. Epstein-Barr virus related persistent erythema multiforme in chronic fatigue syndrome. *Arch Dermatol* 1992; 128: 217-222.
10. Duhra P, Paul CJ: Continuous erythema multiforme clearing on dapsone. *Br J Dermatol* 1988; 118: 731.
11. Berard F, Pincemaille B, Charhon A, et al. Persistent erythema multiforme associated with chronic hepatitis C virus infection: Efficacy of Interferon alpha. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124: 329-31.

CME Patient I

Sermsub Bedavanija MD,

Natta Rajatanavin MD.

*Division of dermatology, Department of medicine,
Ramathibodhi Hospital, Mahidol university, Bangkok, Thailand.*

History

A 14-year-old Thai boy presented with multiple erythematous plaques on extremities for 2 days. 2 weeks ago he had ingrowing nail at right big toe. Laser matrixectomy was done and he received dicloxacillin for 1 week. 1 week later his right big toe was swollen with yellowish discharge. He took amoxicillin for 2 days before developing these lesions.(figure I,II,III)

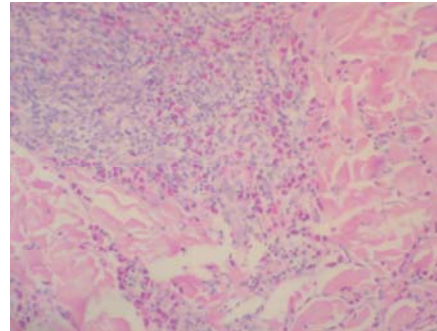
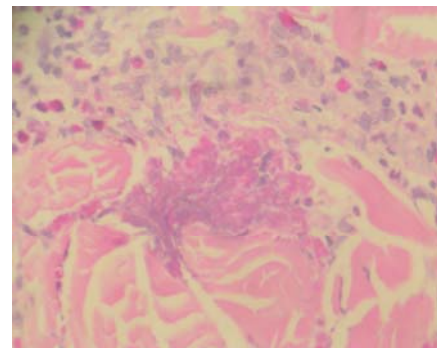
PH: 5 months ago he had laser nail matrixectomy at left big toe and received dicloxacillin for 1 week without any skin lesion. He has no history of drug allergy.

Physical examination revealed multiple erythematous edematous plaques over left forearm and both lower legs with infected wound at right big toe. Otherwise were unremarkable.

Histopathology was done and shown in figure.IV-V

1. What is the histologic finding in these lesion? (figure IV, V)

- A. Marked dermal edema and a prominent infiltrate of neutrophils
 - B. Vacuolization of basal cell layer with necrotic keratinocytes
 - C. Dermal edema with vasculitis
 - D. Grenz zone with mixed inflammatory cell infiltrate
 - E. Dermal eosinophils with flame figures
2. What is the most likely diagnosis for his skin rashes ?
- A. Bacterial cellulitis
 - B. Sweet's syndrome
 - C. Drug eruption
 - D. Urticarial vasculitis
 - E. Eosinophilic cellulites
3. These lesions are most likely found on?
- A. Extremities
 - B. Trunk
 - C. Scalp
 - D. Face
 - E. Genitalia

**Figure I****Figure II****Figure III****Figure IV****Figure V**

4. What is (are) the potential precipitating event (s) for these lesions?

- A. Insect bite
- B. Toxocariasis
- C. Drug reaction
- D. Myeloproliferative disorder
- E. All of above

5. What is the most appropriated treatment in this patient?

- A. Systemic antibiotic
- B. Systemic corticosteroid
- C. Dapsone
- D. Colchicine
- E. Cyclosporin

โฆษณา 4 ตี

Eosinophilic cellulites

Eosinophilic cellulitis is a rare condition described initially by Wells in 1971 as 'granulomatous dermatitis with eosinophilia'. It is characterized by a sudden eruption of itchy, infiltrated, rapidly extending, single or multiple plaques which resembles acute bacterial cellulitis. The clinical picture is usually subdivided into 2 stages. The first stage is characterized by a localized erythema and edema of skin in addition, papules and blisters may occur. Systemic symptoms, for example, fever, malaise and arthralgia, are only noticed in a small minority of patients. The second stage is characterized by a continuing involution for several weeks, leading to a lesion similar to morphea. The common sites of occurrence, in decreasing order of frequency, are the legs, trunk, arms face, neck, and scalp. There is usually but not invariably, significant peripheral blood eosinophilia.

The pathogenesis of Wells' syndrome is unknown. An abnormal or dysregulated eosinophil response appears to be implicated. Eosinophilic cellulitis may be precipitated by fungal infections, insect bites, parasites, toxocariasis, varicella, drug eruption, diabetes and myeloproliferative disorders.

Histologically, the disease goes through three stages of evolution. Acutely, there is marked eosinophilic infiltration of the dermis, and oedema. Then, masses of dermal histiocytes and eosinophils surround a core of collagen and cellular debris to

form flame figures. In the resolution stage there is disappearance of the eosinophils, leaving the histiocytes surrounding the flame figures. There is never evidence of vasculitis. The histological picture is characteristic but not pathognomonic of eosinophilic cellulitis, as flame figure can be found in other disease such as bullous pemphigoid, eczema, herpes gestationis, arthropod bites, dermatophyte infection and prurigo. This eosinophilic material contains major basic protein from the core of the major granules of the eosinophil.

Systemic steroids appear to produce dramatic improvement within a few days at dose 10-80 mg/day. Topical steroid can use in localized disease. Other treatments such as, minocycline, dapsone, and antihistamines have been reported to clear some patients. Cyclosporine at a dose of 1.25-2.5 mg/kg/day for 3-4 weeks can clear the skin eruptions. More severe cases may have a relapsing course over many months to several years, but spontaneous remission is possible. In most cases, there is no scarring except on the scalp and some reticular pigmentation.

In this patient, he was treated with prednisolone 30 mg/day. His skin lesions completely resolved after 1 week.

References

1. Carmel R, Anderson, Donald J, Victor T, Julie S. Wells' syndrome in childhood: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:857-864.

2. Hwan H, Jai-Kyoung K. Eosinophilic cellulitis (Wells syndrome) successfully treated with low-dose cyclosporine. J Korean Med Sci. 2001; 16: 664-8.
3. Ling T.C, Antony F, Holden C. Two cases of bullous eosinophilic cellulitis. Br J Dermatol.2002; 146: 160-1.
4. Ralf J, Marcella G, Wolfgang H. Herpes simplex virus type2 associated eosinophilic cellulitis (Wells syndrome). J Am Acad Dermatol 2003; 48: S60-1.
5. Wells G.C, Neil P. S. Eosinophilic cellulitis. Br J Dermatol.1979; 100: 101-9.

เฉลยแบบทดสอบ Continuing Medical Education (CME) ปีที่ 22 ฉบับที่ 1

CME Patient I

- | | | | | |
|------|------|------|------|------|
| 1. C | 2. A | 3. A | 4. C | 5. C |
|------|------|------|------|------|

CME Patient II

- | | | | | |
|------|------|------|------|------|
| 1. B | 2. C | 3. C | 4. D | 5. B |
|------|------|------|------|------|

CME Patient II

Oraparn Techaritpitak MD,

Natta Rajatanavin MD.

Division of Dermatology, Department of Medicine, Ramathibodi hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

A 25-year-old Thai man presented with large erythematous plaques since birth. His father has the similar lesion on elbows and knees. On examination, there were palmoplantar keratoderma and multiple well-demarcated large erythematous plaque involving elbows and knees. There were erythematous follicular hyperkeratotic papules at extremities. (Figure I-IV)



Figure II



Figure I



Figure III



Figure IV

1. What is the most likely diagnosis?
 - A. Lamellar ichthyosis
 - B. Pityriasis rubra pilaris
 - C. Psoriasis
 - D. Lichen simplex chronicus
 - E. Pityriasis rosea
2. What is the characteristic histological finding of this disease?
 - A. Munro microabscesses
 - B. Epidermal atrophy with interface dermatitis
 - C. Hyperkeratosis with alternating vertical and horizontal parakeratosis
 - D. Band-like infiltration of lymphocytes
 - E. None of above
3. Which of the following disorder was reported to associate with this disease?
 - A. Systemic lupus erythematosus
 - B. HIV
 - C. Diabetic mellitus
 - D. none of above
 - E. all of above
4. The effective treatment for this patient is(are)
 - A. Systemic corticosteroid
 - B. Acitretin
 - C. NB-UVB phototherapy
 - D. Doxycycline
 - E. All of above
5. Which of the following clinical type is match with this patient clinical feature?
 - A. Type 1
 - B. Type 2
 - C. Type 3
 - D. Type 4
 - E. Type 5

Discussion

Pityriasis rubra pilaris (PRP) is an idiopathic papulosquamous disease characterized by follicular hyperkeratotic papules which coalesce into large, scaly, erythematous plaques, palmoplantar keratoderma, diffuse scale of the scalp and frequent progression to exfoliative erythroderma. Distinguishing features of PRP include “islands” of spared skin and follicular keratotic plugs.

The five types of PRP, as categorized by Griffiths, differ with respect to clinical features, course and prognosis. Type I, classic adult, is the most common form, typically self-limited within 3 years in 80% of cases. Type II, atypical adult, has a more ichthyosiform scaling on the lower extremities and occasional alopecia. Type III, classic juvenile, resemble to type I. Type IV, circumscribed juvenile,

is the most common of juvenile form. The characteristic finding of Type IV is erythematous hyperkeratotic plaques involve elbows and knees that rarely progress. Type V, atypical juvenile, has feature similar to type II.

Familial form occurs infrequently and present with type II and type V of the disease. Autosomal dominant inheritance is generally seen, although autosomal recessive pattern has also been described.

In recent years, numerous cases of PRP have been described in associated with HIV infection. Type VI has been proposed for those with HIV infection who develop PRP.

Microscopically, irregular hyperkeratosis and alternating vertical and horizontal parakeratosis (checkerboard pattern) is distinctive. Dilated follicles and keratinous plug is present. Parakeratosis form a shoulder around follicular opening.

Most children with PRP may be treated with topical therapies include emollients, calcipotriene, retinoic acid, keratolytics, topical steroids and hydrating agents. Successful treatments of PRP with vitamin A and systemic retinoids were reported. Other therapies include azathioprine, methotrexate, cyclosporin, Re-PUVA. In general PRP is not a steroid responsive disease. UVB treatment is ineffective and may exacerbate the disease.

References

1. Wood GS, Reizner G. Other Papulosquamous Disorders. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*: Mosby 2003: 155-8.
2. Griffiths WA. Pityriasis rubra pilaris: the problem of its classification. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:140-2.
3. Albert MR, Mackool BT: Pityriasis rubra pilaris. *Int J Dermatol* 1999; 38: 1-11.
4. Cohen PR, Prystowsky JH. Pityriasis rubra pilaris: a review of diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 801-7.