



วารสารโรคผิวหนัง

ปีที่ 20 ฉบับที่ 3 กรกฎาคม-กันยายน 2547

เจ้าของ

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

วัตถุประสงค์

เผยแพร่วิชาความรู้โรคผิวหนังแก่สมาชิกและแพทย์ทั่วไป

ประสานงานและส่งข่าวระหว่างสมาคมและสมาชิกแพทย์ทั่วไป

บรรณาธิการผู้พิมพ์ผู้โฆษณา พญ.พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน

บรรณาธิการผู้ช่วย

พญ.นุชา เนียมประดิษฐ์

กองบรรณาธิการ

พญ.ชสุรี สิตกะสิน

นพ.สุขุม เขียวคน

นพ.สมยศ จารุจิตรรัตน์

นพ.นภดล นพคุณ

พญ.วณิ วิสุทธิ์เสริวงศ์

นพ.เปวัน สุทธิพินิจธรรม

พญ.ศิริเพ็ญ พัววิไล

นพ.กฤษฎา ดวงอุไร

พญ.พรรณแข มไหสวริยะ

พญ.ศรีศุภลักษณ์ สิงคาลวนิช

พญ.กนกวลัย กุลทนต์

พญ.กอบกุล อุณหโชค

นพ.จินดา โรจนเมธินทร์

พญ.สิริยา อารีเจริญเลิศ

พญ.ประณีต สัจเจริญพงศ์

พญ.จงกลณี วงศ์ปิยะบวร

อดีตบรรณาธิการ

นพ.ธาดา เปี่ยมพงศ์สานต์

พ.ศ. 2528

พญ.กนก บุญยะรัตเวช

พ.ศ. 2529-พ.ศ. 2531

นพ.สมยศ จารุจิตรรัตน์

พ.ศ. 2531-พ.ศ. 2535

นพ.หาญ วงศ์ไวยวรรณ

พ.ศ. 2535-พ.ศ. 2537

นพ.สมยศ จารุจิตรรัตน์

พ.ศ. 2538-พ.ศ. 2539

นพ.เปวัน สุทธิพินิจธรรม

พ.ศ. 2540-พ.ศ. 2542

สำนักงานวารสาร

อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 9 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย เพชรบุรีตัดใหม่
บางกะปิ ห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10320

กำหนดออก

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

การบอกรับ

ส่งให้โดยไม่คิดมูลค่าแก่สมาชิกสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

และห้องสมุดประจำโรงพยาบาลของรัฐทุกแห่งในประเทศไทย สำหรับผู้สนใจ

ติดต่อบอกรับได้ที่ พญ.พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน สำนักงานวารสาร (ในอัตรา

ค่าสมาชิกปีละ 200 บาท ข่ายปลีกฉบับละ 70 บาท)

ผู้จัดทำและรวบรวม

น.ส.ณิยวรรณ หิตพัฒน

พิมพ์ที่

โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์ ถ.อรุณอมรินทร์ โทร 0-2411-1523

Thai Journal of Dermatology

Vol.20 No.3 July-September 2004

Editor

Porntip Puvabanditsin, 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

Vol.20 No.3 July-September, 2004 Thai Journal of Dermatology (ISSN 0125-8680) is published tri-monthly

Postmaster

Send address change to Dr. Porntip Puvabanditsin

9th Floor, Royal Golden Jubilee Building. 2, Soi Soonvijai, New Petchburi Rd, Bangkok,

Huaykwang, Bangkok 10320. 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

ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2547 ถึง วันที่ เมษายน 2549

นายก	แพทย์หญิงชสุรี	สิดกะลิน
อุปนายก	นายแพทย์ป่วน	สุทธิพินิจธรรม
เลขาธิการ	นายแพทย์นภดล	นพคุณ
ประธานวิชาการ	นายแพทย์ประวิตร	อศวานนท์
เหรัญญิก	นายแพทย์กฤษฏา	ดวงอุไร
นายทะเบียน	นายแพทย์สมศักดิ์	คันรัตนกร
สารานุกรม	แพทย์หญิงพรทิพย์	ภูวนันต์สิน
ปฏิคม	นายแพทย์รัฐภรณ์	อิงภากรณ์
ประชาสัมพันธ์	นายแพทย์วิจิต	สินตพงษ์
กรรมการกลาง	นายแพทย์ธาดา	เปี่ยมพงศ์สานต์
	แพทย์หญิงพิมพ์พรรณ	กฤติยรังสรรค์
	นายแพทย์อภิชาติ	ศิวาธร
	แพทย์หญิงปนัดดา	ลีลาอุคมลธิ์

สำนักงานสมาคม

อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 9

เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย เพชรบุรีตัดใหม่

บางกะปิ ห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10320

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 2004 — April 2006

President	Dr.Chasuree	Sitakalin
Vice President	Dr.Puan	Suthipinittharm
Secretary General	Dr.Nopadon	Noppakun
Scientific	Dr.Pravit	Asawanonda
Treasurer	Dr.Krisada	Duangurai
Registration	Dr.Somsak	Tanrattanakorn
Editor	Dr.Porntip	Phuvabunditsin
Social	Dr.Rataporn	Ungpakorn
Public Relation	Dr.Vichit	Leenutaphong
Members	Dr.Thada	Piamphongsant
	Dr.Pimonpun	Gritiyarangsarn
	Dr.Apichati	Sivarathorn
	Dr.Panadda	Leeraudomlipi

Office

Dermatological Society of Thailand

**9th Floor, Royal Golden Jubilee Building. 2, Soi Soonvijai,
New Petchburi Rd, Bangkok Huaykwang, Bangkok, 10320.
Tel.0-2716-6857, 0-2716-5256, 0-2716-6661-3 ext. 9012**

คำแนะนำสำหรับผู้นิพนธ์

วารสารโรคผิวหนังมีนโยบายเผยแพร่วิชาการทางโรคผิวหนังและเรื่องที่เกี่ยวข้อง โดยสนับสนุนให้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย และมีบทความเป็นภาษาอังกฤษ ในกรณีที่เรื่องเป็นภาษาอังกฤษจะมีบทความเป็นภาษาไทย การใช้ภาษาไทยให้ยึดหลักของพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถาน การแปลศัพท์อังกฤษเป็นไทย หรือการเขียนทับศัพท์ให้ยึดหลักของราชบัณฑิตยสถาน ศัพท์ภาษาอังกฤษที่ปนในเรื่องภาษาไทยให้ใช้ตัวเล็กทั้งหมด ยกเว้นชื่อเฉพาะซึ่งขึ้นต้นด้วยอักษรใหญ่ ไม่ขึ้นต้นประโยคด้วยศัพท์ภาษาอังกฤษและหลีกเลี่ยงการใช้ศัพท์ภาษาอังกฤษเป็นกริยา

ประเภทของบทความ

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

การเตรียมต้นฉบับ

การพิมพ์ต้นฉบับ ใช้กระดาษสีขาวขนาด 21 $\frac{1}{2}$ x 28 ซม. (8 $\frac{1}{2}$ x 11) หรือกระดาษ ISO A4 พิมพ์หน้าเดียว เว้นบรรทัด ให้เหลือขอบกระดาษแต่ละด้านไม่น้อยกว่า 2.5 ซม. พิมพ์ตามหัวข้อต่อไปนี้ โดยขึ้นหน้าใหม่สำหรับแต่ละหัวข้อ และพิมพ์เลขหน้าไว้มุมบนขวา

1. Title pages ให้ส่งเป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ (เขียนแยกแผ่นกัน) โดยแต่ละภาษาประกอบด้วย

- 1.1 ชื่อเรื่อง
- 1.2 ชื่อผู้นิพนธ์ทุกท่าน ทั้งชื่อตัวและชื่อสกุล พร้อมทั้งคุณวุฒิ (สูงสุด)
- 1.3 สถานที่ทำงาน
- 1.4 ชื่อและที่อยู่ของผู้นิพนธ์ที่รับผิดชอบในการเตรียมต้นฉบับ ระบุชื่อเรื่องอย่างสั้น (short running title) ไม่เกิน 40 ตัวอักษร พิมพ์ไว้บรรทัดล่างสุดของ title page

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

- 2.1 เรื่องย่อ (Abstract) ถ้าบทความที่เป็นภาษาอังกฤษ เรื่องย่อภาษาอังกฤษไม่เกิน 150 คำ และบทย่อภาษาไทยไม่เกิน 300 คำ ถ้าบทความที่เป็นภาษาไทย เรื่องย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่เกินอย่างละ 150 คำ
- 2.2 ระบุ key words หรือ short phrases 2-5 คำ

3. เนื้อเรื่อง

3.1 นิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วย ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้

3.2 บทความพื้นวิชา ใช้ภาษาไทยเท่านั้น

3.3 บทความนิพนธ์ต้นฉบับ ประกอบด้วย บทนำ (introduction) วัสดุและวิธีการ (materials and methods) ผล (results) วิวิจารณ์ (discussion)

3.4 บทความประเภทอื่น การเรียงหัวข้อของเนื้อเรื่อง ให้พิจารณาตามความเหมาะสม

4. กิตติคุณประกาศ (Acknowledgements)

5. เอกสารอ้างอิง (References) การอ้างอิงเอกสาร ใช้ระบบ Vancouver ใส่หมายเลขเรียงลำดับที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง ไม่ใช่เรียงตามตัวอักษรของผู้นิพนธ์

การย่อชื่อวารสาร ให้ใช้ตาม Index Medicus

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความที่ดีพิมพ์ในวารสาร

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 บุญยุปต์. ไวรัสตับอักเสบชนิดบี : 3 ระบาดวิทยาและการเกิดพยาธิสภาพ. แพทยสภาสาร 2518; 4 : 165-71.

5.2 ผู้นิพนธ์เป็นกลุ่มในหน่วยงาน

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

หนังสือ

5.3 ผู้นิพนธ์คนเดียว

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

5.4 ผู้พิมพ์เป็นกลุ่มในหน่วยงาน

American Medical Association Department of Drugs. AMA drug evaluations.

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

5.5 ผู้พิมพ์หลายคน แต่มีบรรณาธิการหรือหัวหน้าในการเขียนนั้น

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

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

Williams and Wilkins, 1967.

5.6 อ้างเฉพาะบทใดบทหนึ่ง

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

Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease.

Philadelphia : WB Saunders. 1974 : 457-72.

5.7 รายงานของหน่วยงาน

National Center for Health Statistics. Acute conditions : incidence and

associated disability, United States July 1968-June 1969. Rockville, Md :

National Center for Health Statistics, 1972. (Vital and health statistics. Series

10 : Data from the National Health Survey, No 69)[DHEW publication No

(HSM) 72-1036].

เอกสารอื่น ๆ

5.8 บทความจากหนังสือพิมพ์รายวัน

Shaffer RA. Advances in chemistry are starting to unlock mysteries of the

brain : discoveries could help cure alcoholism and insomnia, explain mental

illness. How the messengers work. Wall Street Journal. 1977 Aug 12 : 1

(col 1), 10 (col 1).

5.9 บทความจากวารสารรายปักษ์ หรือวารสารรายเดือน

Rouche B. Annals of medicine : The Santa Claus culture. The New Yorker

1971 Sept. 4 : 66-81.

6. ตาราง (table) พิมพ์เป็นแผ่นแยกต่างหาก แผ่นละตารางเรียงลำดับก่อนหลังตามที่อ้างอิง

ในเนื้อเรื่อง คำอธิบายเพิ่มเติมใส่ข้างใต้ตาราง โดยใช้เครื่องหมายสำหรับเชิงอรรถเรียง

ลำดับดังนี้ *,†,§,||,¶,**,††,‡,§§,|||,๓๓

7. คำบรรยายภาพ ถ้าเป็นบทความภาษาไทยให้ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษอย่างใดอย่างหนึ่ง

เรียงลำดับภาพตามที่อ้างอิงในเนื้อเรื่องภาพประกอบ ภาพถ่ายใช้ post card ขาว-ดำ ขนาด 3x5 นิ้ว (ทำเครื่องหมาย

แสดงขอบบนของภาพและลำดับที่ของภาพบน sticker พร้อมทั้งชื่อผู้นิพนธ์แล้วติดที่หลังภาพ) ในกรณีที่
ภาพสี ให้ส่งเป็นรูปสไลด์ ทำเครื่องหมายแสดงขอบบนของภาพ ลำดับที่ของภาพ และชื่อผู้นิพนธ์บนกรอบรูป
สไลด์ คำบรรยายใต้ภาพให้พิมพ์ในกระดาษอีกแผ่นหนึ่ง ส่งมาพร้อมกับภาพ สำหรับแผนภาพและกราฟให้เขียน
ด้วยหมึกดำบนกระดาษอาร์ต ท่านเจ้าของเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสารจะได้รับสำเนาเรื่องละ 20 ฉบับ

การส่งบทความ ส่งต้นฉบับ 2 ชุด และแผ่นข้อมูล (diskette) พร้อมจดหมายแจ้งด้วยว่าเป็นบทความประเภทใด

มายัง

แพทย์หญิงพรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน

สาขาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

โทร. 0-2256-4253 ต่อ 103 โทรสาร 0-2256-4253 ต่อ 102

E-mail: fmedphp@md2.md.chula.ac.th

สมาชิกสมาคมแพทย์ผิวหนัง

ย้ายที่อยู่ กรุณาแจ้ง

นายแพทย์สมศักดิ์ ตันรัตนกร

หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

ถนนพระราม 6 เขตพญาไท

กรุงเทพฯ 10400

โทร. 0-2201-1211, 0-2201-1141

สารบัญ

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาความเที่ยงตรงของแบบสอบถาม Dermatology Life Quality Index ในคนไทย 113-123

กนกวลัย กุลทนันทน์
สุชุม เขียมตน
รังสิมา วณิชภักดีเดชา
สุนันทา ฉันทรุจิพงษ์

บทความฟื้นฟูวิชาการ

เรตินอยด์ในโรคผิวหนัง 124-147

วิทยา นันทียกุล

รายงานผู้ป่วย

รายงานผู้ป่วย Hunter syndrome 148-156

สุกษิศา กว้างสุขสถิตย์
พัชรินทร์ จันทร์จรัสแสง
นิรมล วัชรระรังษี

การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 1 157-159

พาสินี จันทรสุนท์
ศรีสุภลักษณ์ สิงคาลวนิช

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 2

160-162

นวลรัตน์ หาญศิริพันธุ์
วนิดา ลิ้มพวงศานุรักษ์

Contents

Original articles

The Validity and Reliability of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in Thais	113-123
Kanokvalai Kulthanan	
Sukhum Jiamton	
Rungsima Wanitphakdeedecha	
Sunanta Chantharujikaphong	

Review articles

Retinoids in dermatology	124-147
Witaya Nuntiyagul	

Case report

Hunter syndrome	148-156
Supanida Kwangsukstid	
Patcharin Janjumrajsang	
Niramol Vasharangsri	

Continuing Medical Education (CME)

CME Patient I	157-159
Pasinee Jantarason	
Srisupalak Singalavanija	
CME Patient II	160-162
Nualratna Hansiriphan	
Wanida Limpongsanuruk	

The Validity and Reliability of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in Thais

Kanokvalai Kulthanan MD,

Sukhum Jiamton MD PhD,

Rungsima Wanitphakdeedecha MD,

Sunanta Chantharujikaphong MD PhD.

ABSTRACT:

KULTHANAN K*, JIAMTON S*, WANITPHAKDEEDECHA R*, CHANTHARUJIKAPHONG S. THE VALIDITY AND RELIABILITY OF DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX (DLQI) IN THAIS. THAI J DERMAOL 2004; 20: 113-123.**

***DEPARTMENT OF DERMATOLOGY,**

****DEPARTMENT OF PSYCHIATRY, SIRIRAJ HOSPITAL, MAHIDOL UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.**

The Dermatology Life Quality Index (DLQI) is a simple and validated 10-item English language-questionnaire designed to measure and compare disability resulting from dermatological conditions. It has been adapted into many languages. The purpose of this study is to evaluate the validity of the Thai version of the DLQI by measuring and comparing disability resulting from a variety of common dermatological conditions. In order to assess its validity, the Thai version of the DLQI was completed by 200 first-time patients attending the dermatology clinic, Siriraj Hospital, Mahidol University and the results were compared to those of 100 healthy volunteers. In order to assess its reliability, the completed DLQI questionnaires from 50 patients using a 1 week

test-retest method were analyzed. Patients took between 1 and 5 minutes to complete the Thai version DLQI questionnaire. The mean overall DLQI score of the 200 patients in this study was 9.8(SD 6.9), and for volunteers in the control group was 0.7(SD 1.2). The scores of the patients with urticaria, psoriasis, eczema, acne, vitiligo, fungal infection and melasma were significantly higher than those of the control group ($p < 0.0001$), indicating high validity of the DLQI Thai version. The scores of the patients with urticaria, psoriasis, eczema, acne, vitiligo, fungal infection and melasma were also significantly higher than those of patients with viral wart, seborrheic keratosis, moles and benign skin tumors. Test-retest reliability were assessed using weighted "kappa (K_w) score" for each question. The K_w ranged from 0.70 to 0.86 which indicated good agreement. For total score, the intraclass correlation coefficient (r_i) was 0.96 (95% CI = 0.92, 0.98) which indicated good reliability. The Thai version of the DLQI has high validity and good reliability. It is a useful easily and rapidly administered instrument for measuring the QOL for patients with various skin diseases in Thais.

Keywords: Thai, validity, DLQI, skin diseases, quality of life

บทคัดย่อ:

กนกวลัย กุลทันทน์*, สุชุม เจียมตน*, รังสิมา วณิชภักดีเดชา*, สุนันทา ฉันทรุจิพงษ์ศ**. การศึกษาความเที่ยงตรงของแบบสอบถาม DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX ในคนไทย วารสารโรคผิวหนัง 2547; 20: 113-123.

*ภาควิชาตจวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

** ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

Dermatology Life Quality Index (DLQI) เป็นแบบสอบถามคุณภาพชีวิตภาษาอังกฤษที่ง่าย สั้น มีคำถาม 10 ข้อ และได้ทำการทดสอบความเที่ยงตรงเชื่อถือได้แล้วในผู้ป่วยโรคผิวหนัง ได้มีการแปลแบบสอบถามนี้เป็นภาษาต่างๆ คณะผู้วิจัยต้องการทดสอบความเที่ยงตรงเชื่อถือได้ของแบบสอบถาม DLQI ฉบับภาษาไทย การทดสอบความตรง (Validity) ทำโดยให้ผู้ป่วยใหม่ที่มารับการรักษาที่ภาควิชาตจวิทยา โรงพยาบาลศิริราช จำนวน 200 คน กรอกแบบสอบถาม DLQI เปรียบเทียบกับคนปกติ 100 คน การทดสอบความเที่ยง(reliability) โดยการซ้ำทำโดยให้ผู้ป่วยโรคผิวหนัง 50 ราย กรอกแบบสอบถาม DLQI ซ้ำ 2 ครั้งในเวลาห่างกัน 1 สัปดาห์

เวลาที่ใช้กรอกแบบสอบถามอยู่ระหว่าง 1-5 นาที ค่าเฉลี่ยคะแนนรวม DLQI ของผู้ป่วย 200 รายคือ 9.8 (SD 6.9) ของคนปกติคือ 0.7 (SD 1.2) คะแนนของผู้ป่วยกลุ่มโรคลมพิษ, สะเก็ดเงิน, ผื่นผิวหนังอักเสบ, สิว, ดำขาว, เชื้อราที่ผิวหนัง และฝ้า มากกว่าคะแนนของกลุ่มคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$) บ่งว่าค่าความตรงของ DLQI ภาษาไทยสูง นอกจากนี้คะแนนของกลุ่มผู้ป่วยโรคลมพิษ, สะเก็ดเงิน, ผื่นผิวหนังอักเสบ, สิว, ดำ

ขาว, เชื้อราของผิวหนัง และผื่นที่สูงกว่ากลุ่มคนไข้โรคหูด, กระเนื้อ, ฝ้า, เนื้องอกผิวหนังชนิดไม่ร้ายแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การทดสอบความเที่ยงของแบบสอบถามโดยการทำซ้ำ ประเมินโดยใช้ weighted “kappa (Kw) score” สำหรับแต่ละคำถามและพบว่าค่า Kw อยู่ระหว่าง 0.7 ถึง 0.86 ซึ่งบ่งว่าค่า ค่าคะแนนรวมทั้งหมด ประเมินโดยใช้ค่า intraclass correlation (r_i) คือ 0.96 (95%CI = 0.92, 0.98) บอกว่าการทดสอบความเที่ยงโดยการทำซ้ำ ค่อนข้างดี โดยสรุป แบบสอบถาม DLQI ภาษาไทย มีความเที่ยงตรงเชื่อถือได้ (validity และ reliability) สูงสามารถใช้เป็นเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนังคนไทยที่ทำได้ง่ายและรวดเร็ว

คำสำคัญ: คนไทย, ความตรง, โรคผิวหนัง, คุณภาพชีวิต

Skin diseases have been recognized as having a detrimental effect on the patients' quality of life (QOL)^{1, 2}. Many aspects of QOL may be affected by a particular disease so disease-specific QOL survey questionnaires were developed for acne³, atopic dermatitis⁴, psoriasis⁵ and other dermatoses⁶. However, there is a need for an easy-to-use, compact, uniform measurement tool, applicable to patients with any skin diseases that can use for patient QOL assessment in routine clinical practice. Recently, more broad dermatologic questionnaires have been developed that enable the physician to follow-up an individual or population with cutaneous diseases. English-language instruments currently available for QOL assessment relating to dermatological conditions are the Dermatology Life Quality Index (DLQI)⁷, Dermatology Quality-of-life scales (DQOLS)⁸, Dermatology-specific Quality of life (DSQL)⁹, Impact of Skin Disease Scale (IMPACT)¹⁰, Patients Generated Index⁴, and SKINDEX¹¹⁻¹³.

The Dermatology Life Quality Index (DLQI) was developed in Wales by Finlay and Khan to

measure the effects of skin disorders on the quality of patients' lives. This DLQI is a simple, validated 10-item questionnaire designed to measure and compare disability related to different skin conditions. Finlay and others¹⁴⁻¹⁶ have used and validated this DLQI in measuring and comparing disability in a variety of common skin diseases such as eczema¹⁷, psoriasis⁷, acne¹⁸, vitiligo¹⁹, and urticaria²⁰. G de Tiedra et al²¹ analyzed the instruments for QOL assessment in dermatology practice and concluded that the DLQI is suitable for use as a transcultural equivalent instrument for international research. The DLQI has been adapted into many languages such as Danish¹⁶, Norwegian²² etc. The purpose of this study is to evaluate the validity of the Thai version of the DLQI in measuring and comparing disability occurring from a variety of common dermatological conditions in the Thai and to assess the reliability of the DLQI in the Thai.

Materials and Methods

The DLQI questionnaire

Dr. A.Y. Finlay kindly gave formal permission to Dr. K Kulthanan to use and translate “The

Dermatology Life Quality Index" (DLQI). This research was approved by the Siriraj Hospital Institutional Review Board. The DLQI questionnaire was first translated into Thai and then back to English by a bilingual person to ensure that the Thai-translated version was correct and did not introduce any misconceptions or misunderstandings. The questionnaire consists of 10 questions, each referring to the previous 7 days. The question covers work, leisure, daily activities, personal relationships and treatments. Each question has 5 possible answers: 'not relevant (not applicable)', 'not at all', 'a little', 'a lot', or 'very much' with the corresponding scores of 0, 0, 1, 2 and 3, respectively. The questions are simple and short and the questionnaire takes only a few minutes to complete. The DLQI total score is calculated by adding the scores of 10 questions, with a maximum score of 30 and minimum score of 0. The higher the score, the greater the impairment on quality of life.

Patients

To assess the validity of the Thai version DLQI questionnaire, 200 patients over the age of 18 years old were recruited from the dermatology outpatient clinic at Siriraj Hospital, Mahidol University from April 2003 to July 2003. The purpose of the study was explained to all patients and informed consent was given. The DLQI questionnaire was explained to all participants before they filled out the questionnaire.

One hundred healthy volunteers were randomly selected from hospital personnel to be in the control group. The criteria for the selection of control group participants were that they should not have visited their doctors during the previous 3 months, they should have had no skin problems or other systemic medical diseases over this period, and they should not have any apparent disability.

To assess the reliability of the DLQI, 50 patients with a variety of skin diseases were recruited from the dermatology outpatient clinic. After the purpose of the study was explained, the DLQI questionnaire was given to the patients to complete. After 7 to 10 days, the same patients were asked to return to the outpatient clinic to complete the DLQI questionnaire again.

Statistical Data Analysis

To determine whether or not the self-administered DLQI questionnaire has constructed validity, and the ability to differentiate quality of life among subjects with and without various skin diseases, the questionnaire responses were evaluated using both the total score and individual question score by the Mann-Whitney U test. The overall DLQI score for each skin disease category were also compared using Kruskal-Wallis one-way ANOVA test.

With regard to the internal consistency of the questionnaire, Spearman's rank correlation and Cronbach's alpha were employed to assess the consistency of responses between questions.

Since this questionnaire is self-administered, All statistical data analysis was performed using the reliability or reproducibility of the SAS 8.0. Two-sided significance level of 0.05 was questionnaire was examined using the test-retest applied in all statistical tests. reliability via weighted kappa statistic and intraclass correlation coefficient.

Table 1. Comparison of DLQI in patients with and without skin diseases between Finlay and Kahn's and our study.

Diagnosis	DLQI-FK's study			DLQI-Our study		
	N*	Mean (SD)	Range	N	Mean (SD)	Range
Controls	100	0.5 (1.1)	0-6	100	0.7(1.2)	0-6
Patients	200	7.3 (6.3)	0-28	200	9.8(6.9)	0-26
Atopic eczema	13	12.5 (4.8)	6-23	0	-	-
Pruritus	9	10.5 (5.8)	3-22	0	-	-
Psoriasis	52	8.9 (6.3)	0-28	27	12.9(6.9)	1-25
Other eczema	17	8.6 (6.5)	2-27	38	10.9(6.4)	1-26
Acne	18	4.3 (3.1)	0-11	18	10.6(5.5)	3-26
Viral wart	12	6.7 (5.6)	2-22	3	1.3(1.2)	0-2
Solar keratosis	5	3.4 (1.5)	2-6	0	-	-
Basal cell carcinoma	8	2.0 (2.2)	0-6	0	-	-
Seborrheic Keratosis	5	1.8 (0.8)	1-3	3	1.3(1.5)	0-3
Moles	7	1.0 (1.4)	0-4	2	0.5(0.7)	0-1
Urticaria	NA**	NA	NA	20	14.1(4.9)	6-24
Vitiligo	NA	NA	NA	11	8.8(3.7)	4-14
Fungal infection	NA	NA	NA	14	6.5(5.2)	1-21
Melasma	NA	NA	NA	10	6.0(6.0)	0-18
Benign tumors	NA	NA	NA	8	3.0(3.2)	0-10
Miscellaneous	54	6.9 (6.9)	0-28	46	9.7(7.8)	0-26

N* = number of patients, NA** = not available

Table 2. Comparison of each question of DLQI between controls and patients

Question	Group*	Percentage					Mean DLQI** (SD)
		Not at all (0)	A little (1)	A lot (2)	Very much (3)	Not relevant (0)	
1. Itchy /sore/ painful/ stinging skin	C	68.0	32.0	-	-	-	0.32 (0.47)
	P	27.0	28.5	23.5	21.0	-	1.38 (1.10)
2. Embarrassment	C	89.0	9.0	2.0	-	-	0.13 (0.39)
	P	26.0	22.5	25.0	25.5	1.0	1.49 (1.14)
3. Shopping/home	C	93.0	6.0	1	-	-	0.08 (0.31)
	P	35.0	22.5	22.5	18.5	1.5	1.23 (1.13)
4. Clothes	C	91.0	8.0	-	-	1.0	0.08 (0.27)
	P	47.0	18.0	19.5	14.5	1.0	1.01 (1.12)
5. Social activities	C	92.0	7.0	-	-	1.0	0.07 (0.26)
	P	35.0	23.5	22.0	19.5	-	1.26 (1.14)
6. Sport	C	98.0	1.0	-	-	1.0	0.01 (0.10)
	P	42.0	22.0	16.5	15.0	4.5	1.00 (1.11)
7. Working or studying	C	100.0	-	-	-	-	0.00 (0.00)
	P	51.5	21.5	14.5	11.5	1.0	0.85 (1.06)
8. Interpersonal problems	C	97.0	2.0	-	-	1.0	0.02 (0.14)
	P	61.5	22.0	8.0	5.0	3.5	0.53 (0.84)
9. Sexual difficulties	C	73.0	1.0	-	-	26.0	0.01(0.10)
	P	52.5	7.5	5.0	4.0	31.0	0.30 (0.74)
10. Treatment difficulties	C	94.0	1.0	-	-	5.0	0.01 (0.10)
	P	47.5	24.5	17.5	6.0	4.5	0.77 (0.94)

Group* : C = control group, P = patient group, DLQI** = Dermatology Life Quality Index

Results

It took each patient between 1 and 5 minutes to complete the questionnaire. All of the patients and the healthy volunteers completed all 10 questions. Of 100 healthy volunteers, 75 (75%) were female and 25 (25%) were male, with a mean age of 32.1 years (SD 10.6 years) and a range of 20-69 years.

Of 200 patients, 134 (67%) were female and 66 (33%) were male, with mean age of 37.2 years (SD 14.3 years) and a range of 17-74 years. No difference in gender was found between patients and healthy controls.

Quality of life assessment

Table 1 shows DLQI scores of patients with various skin diseases and controls. The authors also compared our data from this study with that of Finlay and Khan. The higher the scores, the greater the number and severity of perceived problems.

The mean overall DLQI score for the dermatology patients was much higher than that of the controls (9.8 VS. 0.7). The overall mean DLQI score for Finlay and Khan (FK)'s patients was 7.3(SD 6.3) and for the controls was 0.5(SD 1.1). There was no significant difference in the DLQI scores of patients with skin diseases between men (n=66, mean overall DLQI $\pm$ SD = 10.2 $\pm$ 7.1) and women (n=134, mean overall DLQI $\pm$ SD = 9.7 $\pm$ 6.7) (p=0.613).

Patients with urticaria had the highest mean DLQI score of 14.1 followed by psoriasis (12.9), eczema (10.9), acne (10.6), vitiligo (8.8), fungal infection (6.5) and melasma (6.0). These figures

were significantly higher than those of the controls (p<0.0001). The scores of the patients with urticaria, psoriasis, eczema, acne, vitiligo fungal infection and melasma were significantly higher than those of patients with viral wart, seborrheic keratosis, moles and benign skin tumors.

The mean score for each DLQI question for patients and controls is shown in Table 2 and Figure 1. The scores of the patients with skin diseases were higher than controls in all 10 DLQI questions (p<0.001). In the patient group, question 2 displayed the highest mean score. In the control group, question 1 displayed the highest mean score. Overall responses were positive more frequently for questions 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7. The three questions most frequently answered "not relevant" were question 9 regarding sexual difficulties, question 10 regarding the treatment difficulties and question 6 regarding performing sports.

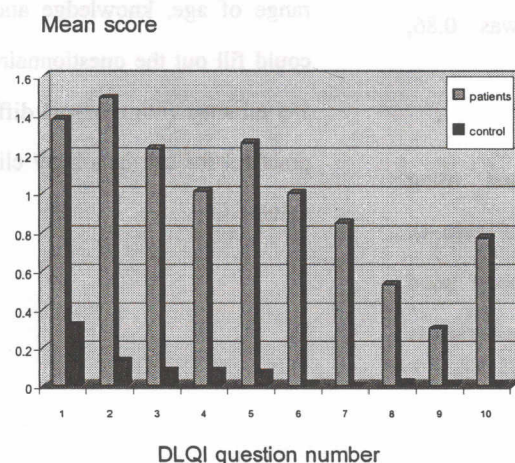


Figure 1. The mean scores of each DLQI question for 200 patients and 100 controls

Table 3. The consistency between paired DLQI questions using the Spearman's rank correlation

Question	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	0.22**								
3	0.33**	0.65**							
4	0.26**	0.45**	0.44**						
5	0.34**	0.68**	0.67**	0.55**					
6	0.27**	0.38**	0.60**	0.42**	0.54**				
7	0.42**	0.36**	0.43**	0.35**	0.45**	0.39**			
8	0.26**	0.40**	0.46**	0.38**	0.50**	0.42**	0.41**		
9	0.22	0.32	0.24*	0.29	0.34	0.30	0.35**	0.40**	
10	0.17**	0.23**	0.19**	0.23**	0.36**	0.24**	0.32**	0.29**	0.17*

Consistency between question responses

The degree of consistency of responses between questions was tested using the Spearman's rank correlation (Table 3) and Cronbach's alpha. The correlation coefficients ranged from 0.17 (questions 1 and 10, questions 9 and 10) to 0.68 (questions 2 and 5). The higher the correlation coefficient, the greater the consistency between two questions. Cronbach's alpha was 0.86, suggesting good consistency.

Reliability

Test-retest reliability was assessed using weighted kappa (K_w) for each question (Table 4). K_w ranged from 0.70 to 0.86 which meant good agreement (>0.7). For the total score, the intraclass

correlation coefficient (r_i) was 0.96 (95% CI = 0.92, 0.98) which meant good reliability.

Discussion

This study demonstrates that the Thai version of the DLQI is a useful instrument for obtaining information about the impact of dermatologic disease on Thai patients' QOL. The form is easy to complete. The patients in this study had a wide range of age, knowledge and intellectual ability could fill out the questionnaire rapidly, usually in 1-5 minutes with minimal difficulty. The DLQI is practical for use in a busy clinic and had clinical value.

Table 4. Test-retest reliability for each question (n=50)

Question	K _w	95% CI
1	0.73	0.61, 0.84
2	0.78	0.67, 0.88
3	0.77	0.66, 0.87
4	0.86	0.76, 0.95
5	0.70	0.58, 0.82
6	0.77	0.65, 0.88
7	0.71	0.59, 0.83
8	0.77	0.65, 0.90
9	0.77	0.58, 0.96
10	0.80	0.71, 0.90

It is important to revalidate the DLQI questionnaire when using it in a different language and different culture. Thailand is an Asian country where its people seemed to be embarrassed when they are asked about sex. This may explain the high percentage of answers to item 9 being marked "not relevant". However, Mork C et al²² reported their study on the DLQI in Norwegian that 19.4% of their patients answered "not relevant" to item 9. Other items with a high percentage of "not relevant" answers in Norwegian were items 3, 6, and 7 which have to do with shopping, sports and working/studying respectively. In the study of Finlay and Khan⁷, 98% of the patients answered all 10 questions. The 4 patients who did not answer all questions omitted questions 8 and 9. The patients in the study of Hahn et al¹⁴ in the U.S.A., the most frequently skipped questions were

question 2 regarding self-consciousness or embarrassment and question 6 regarding participation in sports.

The DLQI scores of the patients who completed the Thai version of the DLQI confirmed that patients with severe and/or chronic skin diseases such as psoriasis, eczema, acne and urticaria had a greater impairment of quality of life than did patients with warts, seborrheic keratosis and benign tumors. In this study, the DLQI was used on patients with active skin problems. Disease severity is also a measure for testing construct validity with QOL. The DLQI score should parallel the severity of disease score and the treatment regimen. However, in this study the severity of disease was not scored. The authors' patients' scores were somewhat higher than the scores of the patients of Finlay and Khan⁷ with inflammatory

diseases (such as psoriasis, eczema, acne) but were somewhat lower than those of patients with tumors including seborrheic keratosis and moles. It should be noted here that the authors of this study included only benign skin tumors or growths. The results of this study are similar to those of Finlay and Khan⁷ and Hahn et al¹⁴ in that the DLQI scores showed that there was more impact on QOL from inflammatory conditions than from tumors. Because of the differences in genetic and environmental factors, the authors had a small number of patients with adult atopic dermatitis and they were not included in this study. Examples of problems seen in the Asian countries that might be minor problems in European countries were melasma, fungal skin infection, etc. So these diseases were separated from the miscellaneous group. There was no available data about these diseases in Finlay and Khan's study.

Similar to the results reported by Finlay and Khan⁷, Hahn et al¹⁴, the DLQI did not differ significantly between men and women in this study. However, Zachariae et al¹⁶ found that in their study of DLQI in Danish inpatients and outpatients, women had significantly higher scores than men on all items except item 3.

The test-retest reliability of the overall DLQI scores was high and consistent. The reliability correlations for individual questions were also acceptable.

In conclusion, the DLQI is an easily administered instrument providing a rapid measure

of QOL in various skin diseases. Expected benefits for Thai patients are as follows: 1. To provide a patient-oriented measure of disease status for clinical monitoring; 2. To provide comparisons of the importance of different skin diseases; 3. To assess the effectiveness of therapy; 4. To use in the audit of the effectiveness of dermatology clinical services. We hope that the Thai version of the DLQI questionnaire will provide a useful, practical measure for regular use with various skin diseases and in various clinics.

Acknowledgement

We are grateful to Dr. Chulaluk Komoltri for her helpful comments, Dr. Wassana Leelakitsup, Dr. Chompunoot Rojanaparitus and Dr. Sasithorn Tanyaratsrisakul for assistance with the database, and Dr. Puan Suthipinittharm for all kinds of support.

References

1. Ryan TJ. Disability in Dermatology. *Br J Hosp Med* 1991;46:33-6.
2. Ginsberg IH, Link BG. Feeling of stigmatization in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:53-63.
3. Motley RJ, Finlay AY. Practical use of a disability index in the routine management of acne. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:1-3.
4. Herd RM, Tidman MJ, Ruta DA, Hunter JA. Measurement of quality of life in atopic dermatitis: correlation and validation of two different methods. *Br J Dermatol* 1997;136(4):502-7.
5. Finlay AY, Kelly SE. Psoriasis: an index of disability. *Clin Exp Dermatol* 1987;12:8-11.
6. Jowett S, Ryan TJ. Skin disease and handicap: an analysis of impact of skin condition. *Soc Sci Med* 1985;20:425-9.
7. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210-6.

8. Morgan M, McCreedy R, Simpson J, Hay RJ. Dermatology quality of life scales--a measure of the impact of skin diseases. *Br J Dermatol* 1997;136(2):202-6.
9. Anderson RT, Rajagopalan R. Development and validation of a quality of life instrument for cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol* 1997;37(1):41-50.
10. Wessely S, Lewis G. The classification of psychiatric morbidity in attenders at a dermatology clinic. *Br J Psychiatry* 1989;155:686-91.
11. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Covinsky KE. Convergent and discriminant validity of a generic and a disease-specific instrument to measure quality of life in patients with skin disease. *J Invest Dermatol* 1997;108(1):103-7.
12. Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol* 1997;133(11):1433-40.
13. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol* 1996;107:103-7.
14. Hahn HB, Melfi CA, Chuang TY, et al. Use of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in a midwestern US urban clinic. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(1):44-8.
15. Jemec GB, Wulf HC. Patient-physician consensus on quality of life in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 1996;21(3):177-9.
16. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen H, Mortensen JT, Wulf HC. Dermatology life quality index: data from Danish inpatients and outpatients. *Acta Derm Venereol* 2000;80(4):272-6.
17. Reilly MC, Lavin PT, Kahler KH, Pariser DM. Validation of the Dermatology Life Quality Index and the Work Productivity and Activity Impairment-Chronic Hand Dermatitis questionnaire in chronic hand dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(1):128-30.
18. Mallon E, Newton JN, Klassen A, et al. Factors patient-based quality of life instruments can be used to measure the benefits of acne treatment. *Br J Dermatol* 1995;133(suppl.45):35.
19. Kent G, al-Abadie M. Factors affecting responses on Dermatology Life Quality Index items among vitiligo sufferers. *Clin Exp Dermatol* 1996;21(5):330-3.
20. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999;140(4):667-71.
21. de Tiedra AG, Mercadal J, Badia X, Mascaro JM, Lozano R. A method to select an instrument for measurement of HR-QOL for cross-cultural adaptation applied to dermatology. *Pharmacoeconomics* 1998;14(4):405-22.
22. Mork C, Wahl A, Moum T. The Norwegian version of the dermatology life quality index: a study of validity and reliability in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2002;82(5):347-51.

Retinoids in dermatology

Witaya Nuntiyagul MD.

ABSTRACT :

NUNTIYAGUL W. RETINOIDS IN DERMATOLOGY : THAI J DERMATOL 2004; 20: 124-147.

DERMATOLOGICAL UNIT, CHAOPRAYAYOMRAJ HOSPITAL, SUPHANBURI, THAILAND.

Retinoids were found in natural dietary products. High dosage of retinoids is required for therapeutic efficacy in many skin disorders but unacceptable toxicity is the main problem. Synthetic retinoids have been developed to increase the therapeutic efficacy and decrease side effects of retinoids. Currently the details of clinical applications including toxicity of retinoids were reviewed.

Key words : retinoids

บทคัดย่อ :

วิทยา นันตียกุล, เรตินอยด์ในโรคผิวหนัง. วารสารโรคผิวหนัง 2547;20 : 124-147.

หน่วยโรคผิวหนัง โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมราช สุพรรณบุรี

เรตินอยด์เป็นสารประกอบที่พบได้ในอาหารตามธรรมชาติ ถูกนำมาใช้รักษาโรคผิวหนังหลายโรค แต่มีข้อจำกัดเรื่องผลข้างเคียงและความเป็นพิษเมื่อใช้ในขนาดสูง จึงมีการสังเคราะห์ เรตินอยด์เพื่อให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้นแต่ผลข้างเคียงลดลง บทความนี้ได้สรุปและทบทวนเรื่อง เกี่ยวกับเรตินอยด์เพื่อเป็นความรู้พื้นฐานในการนำไปใช้ประโยชน์ทางเวชปฏิบัติ

คำสำคัญ : เรตินอยด์

เรตินอยด์ (retinoids) หมายถึง สารประกอบตามธรรมชาติและสารประกอบอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ขึ้นจากวิตามินเอ ปัจจุบัน International Committee on Biochemistry จัดเรตินอยด์เป็นสารที่มีสูตรโครงสร้างและออกฤทธิ์คล้ายกับวิตามินเอ (retinol) รวมถึงสารที่มี

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและชีวภาพเหมือนเรตินอยด์ถึงแม้ว่าสูตร โครงสร้างทางเคมีจะแตกต่างกัน'เรตินอยด์จากธรรมชาติ (natural retinoids) คือ retinol (vitamin A alcohol) ซึ่งจะถูกเปลี่ยนโดยขบวนการออกซิเดชันภายในร่างกายให้มีฤทธิ์ทาง

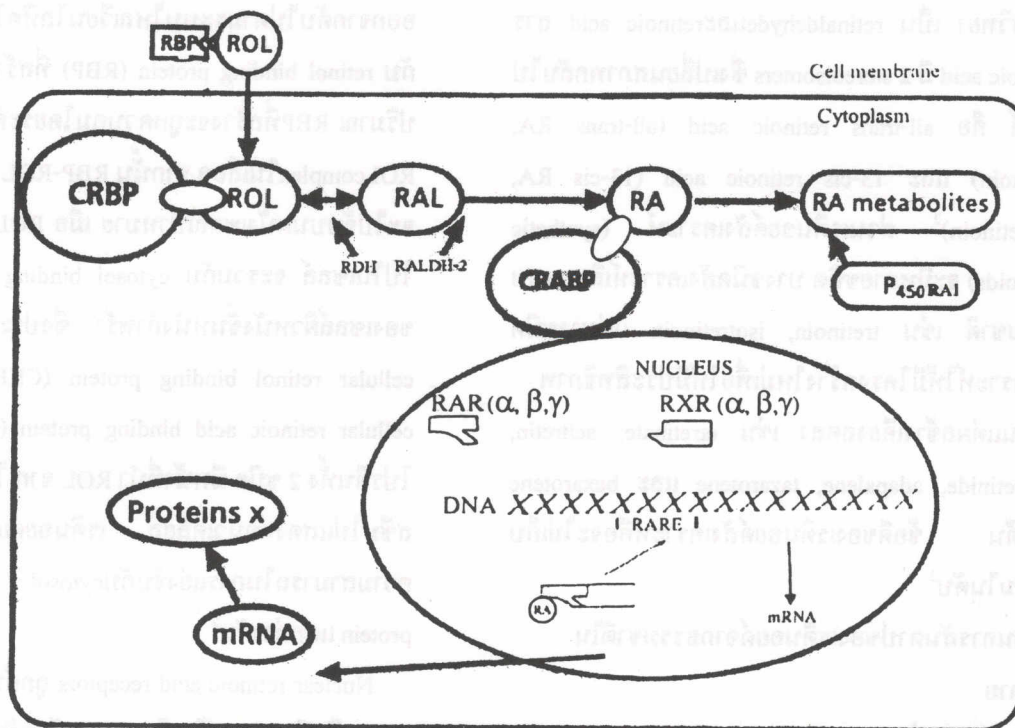
เก็ทซ์วิทยา เป็น retinaldehyde และ retinoic acid สาร retinoic acid มี 2 stereoisomers ซึ่งเปลี่ยนสภาพกลับไปมาได้ คือ all-trans retinoic acid (all-trans RA, tretinoin) และ 13-cis retinoic acid (13-cis RA, isotretinoin)² ส่วนเรตินอยด์สังเคราะห์ (synthetic retinoids) จะมีหลายชนิด บางชนิดสังเคราะห์เลียนแบบธรรมชาติ เช่น tretinoin, isotretinoin แต่บางชนิดสังเคราะห์ให้มีโครงสร้างใหม่เพื่อให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้นแต่ผลข้างเคียงลดลง เช่น etretinate, acitretin, motretinide, adapalene, tazarotene และ bexarotene เป็นต้น ข้อดีของเรตินอยด์สังเคราะห์คือจะไม่เก็บสะสมในตับ³

ขบวนการสันดาปของเรตินอยด์จากธรรมชาติในร่างกาย

วิตามินเอซึ่งอยู่ในรูป retinyl ester หรือ β -carotene⁴ ในอาหารจะถูกย่อยเป็น all-trans retinol ที่ลำไส้แล้วเปลี่ยนเป็น retinal ที่ตับ จากนั้น retinal ส่วนหนึ่งจะเกิดปฏิกิริยาออกซิโดซ์แบบไม่คืนกลับเป็น retinaldehyde เพื่อทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการมองเห็น ในขณะที่ retinal ส่วนใหญ่จะถูกเปลี่ยนเป็น retinoic acid โดยปฏิกิริยาแบบคืนกลับไปมา ทั้ง retinaldehyde และ retinoic acid มีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมัน และมีหน้าที่ควบคุมเกี่ยวกับการเจริญเติบโตและ differentiation ของเซลล์ผิวหนังและเยื่อเมือกและระบบสืบพันธุ์ วิตามินเอในร่างกายจะเก็บสะสมไว้ที่ตับและตับจะสังเคราะห์ retinal ส่วนหนึ่งเป็น retinol ส่วนที่เหลือจะสะสมไว้ในรูป retinyl ester เมื่อร่างกายต้องการ retinol (ROL) ส่วนที่สะสมจะถูกเคลื่อนย้าย

ออกจากตับไปตามระบบไหลเวียนโลหิตโดยจับกับ retinol binding protein (RBP) ที่สร้างจากตับ ปริมาณ RBP ที่สร้างจะถูกควบคุมโดยระดับ RBP-ROL complex ในเลือด จากนั้น RBP-ROL complex จะไปจับบนผนังเซลล์เป้าหมาย เมื่อ ROL ผ่านเข้าไปในเซลล์ จะรวมกับ cytosol binding proteins ของเซลล์ผิวหนังชั้นหนังกำพร้า ซึ่งประกอบด้วย cellular retinol binding protein (CRBP) และ cellular retinoic acid binding protein (CRABP) โปรตีนทั้ง 2 ชนิด มีหน้าที่นำ ROL จากไซโตพลาสซึมไปแสดงต่อนิวเคลียส เรตินอยด์แต่ละตัวมีความสามารถในการแย่งจับกับ cytosol binding protein แตกต่างกัน²

Nuclear retinoic acid receptors ถูกค้นพบในปี 1987 เป็นรีเซพเตอร์ในต้นตระกูลเดียวกับ สารสเตียรอยด์, สอร์โมนไทรอยด์ และวิตามินดี⁵ มี 2 ชนิด คือ retinoic acid receptors (RARs) และ retinoid X receptors (RXRs) retinoic acid receptors (RARs) ประกอบด้วยยีนส์ RAR- α , RAR- β และ RAR- γ ชนิดที่พบเด่นชัดบนผิวหนังชั้นหนังกำพร้าของมนุษย์คือ RAR- γ ยีนส์ที่ควบคุม RARs อยู่บนโครโมโซมที่ 17q21.1,3 มีลักษณะของการแสดงออกเป็นแบบจำเพาะต่อเนื้อเยื่อ RARs จะจับกับ natural ligand คือ all-trans RA ส่วน retinoid X receptors (RXRs) ประกอบด้วยยีนส์ RXR- α , RXR- β และ RXR- γ ซึ่งจะเลือกจับกับ 9-cis RA เท่านั้น



แผนภาพที่ 1 แสดงการออกฤทธิ์ของเรตินอยด์ที่ระดับเซลล์¹

ROL (retinol); RBP (retinol binding protein); CRBP (cellular retinol binding protein);

RAL (retinaldehyde); RA (retinoic acid); CRABP (cellular retinoic acid binding protein);

P450 RAI (enzyme cytochrome P450RAI); RAR (retinoic acid receptor);

RXR (retinoid X receptor); RARE (retinoic acid response elements)

กลไกการออกฤทธิ์ของเรตินอยด์ที่ระดับเซลล์
(ดูแผนภาพที่ 1 ประกอบ)

ROL จะผ่านขบวนการ endocytosis ไม่อาศัยรีเซพเตอร์ แล้วส่งสัญญาณจากส่วนของผนังเซลล์เข้าไปจับกับ CRBP ในไซโตพลาสซึม จากนั้นจะถูกเปลี่ยนเป็น retinaldehyde (RAL) โดยเอนไซม์ retinol dehydrogenase (RDH) และเปลี่ยนเป็น retinoic acid (RA) โดยเอนไซม์ retinaldehyde dehydrogenase (RALDH-2) จากนั้น CRABP จะนำ RA ไปจับกับ nuclear retinoic acid receptor (RARs, RXRs) ในนิวเคลียส ซึ่งทำหน้าที่เป็น ligand dependent transcriptional factor และจับกับ RARE บน DNA

กระตุ้นให้เกิด gene transcription และก่อให้เกิดผลทางชีวภาพต่าง ๆ ตามมา

หลังจากเรตินอยด์มีปฏิกิริยาสัมพันธ์กับรีเซพเตอร์แล้วผลที่เกิดขึ้นมีได้ 3 ลักษณะคือ positive feed back mechanism, negative feed back mechanism หรือมีปฏิสัมพันธ์กับ signal transduction อื่นๆ เช่น สอร์โมนเพศหรือสอร์โมนไทรอยด์¹

ข้อแตกต่างของ เรตินอยด์สังเคราะห์กับเรตินอยด์ธรรมชาติคือ เรตินอยด์ที่เป็นอนุพันธ์สังเคราะห์จะไม่จับกับ CRABP และการออกฤทธิ์อาจไม่จำเป็นต้องอาศัยการกระตุ้นผ่านรีเซพเตอร์

ในนิวเคลียส ส่วน potency ของทั้งเรตินอยด์สังเคราะห์และเรตินอยด์ธรรมชาติจะสัมพันธ์กับการแย่งจับ (affinity) กับ RARs ไม่ใช่ CRABP⁶ ส่วนเอนไซม์ cytochrome P450RAI ทำหน้าที่ควบคุมสมดุลของ RA ในเซลล์โดยเปลี่ยน RA ที่มากเกินไปให้เป็นสารที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive metabolite) เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะเป็นพิษ ผลทางชีวภาพของเรตินอยด์

เรตินอยด์ เป็นสารออกฤทธิ์แบบฮอร์โมน มีผลต่อ gene transcription ทั้งทางตรงและทางอ้อม ผลทางตรง เรตินอยด์กระตุ้น gene transcription ผ่านทาง RARE ทำให้เซลล์ปกติมีการแบ่งตัวและเจริญเติบโตสมบูรณ์แบบ ส่วนผลทางอ้อม เรตินอยด์ยับยั้ง gene transcription โดยยับยั้ง nuclear transcriptional factor ที่มีพยาธิสภาพ เช่น oncogenic protein API, NF-IL6 มีผลลดการแบ่งตัวและการเจริญเติบโตของเซลล์ที่ผิดปกติและทำให้การอักเสบลดลง⁷

ผลทางชีวภาพของเรตินอยด์กับผิวหนัง คือ²

1. สารเรตินอยด์กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังปกติในชั้นหนังกำพร้าส่วนบน แต่ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ที่ผิดปกติในโรคมะเร็งและโรคผิวหนังหลายชนิด โดยขบวนการดังต่อไปนี้

ลดการสังเคราะห์ DNA และ RNA ในเซลล์ผิวหนังที่เป็นโรค

ลดการเปลี่ยนแปลงของ cell cycle จากช่วง G1 เป็นช่วง S

ลดการสังเคราะห์ glycoprotein

ยับยั้ง ornithine decarboxylase activity ซึ่งมี ความสำคัญในขบวนการสังเคราะห์โปรตีนและกรดนิวคลีอิก และอาจมีส่วนร่วมคล้าย co-enzyme หรืออาจกระตุ้นเอนไซม์ protein kinase

2. การทำงานของต่อมไขมันและไขมันในชั้นหนังกำพร้าเมื่อได้รับเรตินอยด์มีการเปลี่ยนแปลง

คือยับยั้งการสังเคราะห์ isoprenoid มีฤทธิ์ลดขนาดต่อมไขมัน ลดการแบ่งตัวของเซลล์ไขมันและลดการสร้างไขมันจากต่อม ไขมันได้ผิวหนัง โดยพบว่า isotretinoin มีฤทธิ์มากกว่า all-transRA, acitretin และ 9-cis RA อย่างเด่นชัด⁸ นอกจากนี้ ยังลดการสร้าง wax ester และลดระดับ squalene, free sterol และ ceramide ส่วนการทดลองในหลอดทดลอง พบว่า isotretinoin มีการยับยั้งขบวนการแบ่งตัวและการสังเคราะห์เซลล์ไขมันโดยตรง รวมทั้งควบคุมขบวนการ differentiation และ antigen expression ซึ่งการออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของต่อมไขมัน ยังไม่สามารถอธิบายได้แน่ชัด แต่ยา isotretinoin ไม่มีผลต่อต่อมไขมันหรือการสร้างไขมันของผิวหนัง ส่วน etretinate และ acitretin จะมีผลต่อขบวนการ differentiation ของต่อมไขมัน โดยขนาดของต่อมไขมันจะเล็กลงจนถึงขั้นทำให้ต่อมฝ่อหายไปและช่วยลด perifollicular fibrosis แต่ลดการสร้างไขมันได้น้อยกว่า isotretinoin

3. ผลของเรตินอยด์ต่อจุลินทรีย์ในร่างกาย จะลดจำนวนของจุลินทรีย์ในตำแหน่งที่มีต่อมไขมันหนาแน่น เช่น Propionibacterium acne, Pityrosporum ovale⁹ และผลทางอ้อมคือลดจำนวนแบคทีเรีย Staphylococcus aureus เนื่องจากผิวหนังและเยื่อเมือกแห้งมากทำให้สภาพแวดล้อมไม่เหมาะในการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์

4. สารเรตินอยด์มีผลปรับเปลี่ยนระบบภูมิคุ้มกันและด้านการอักเสบ โดยผลการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าทั้ง isotretinoin, etretinate และ acitretin มีผล คือ²

ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์บุผนังหลอดเลือดขนาดเล็กในชั้นหนังแท้ โดยไม่มีผลต่อการแสดงออก ของ HLA-DR และ ICAM-I

- ที่ระดับความเข้มข้นสูง มีผลยับยั้งขบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่โดยไม่ขึ้นกับชนิดของรีเซพเตอร์

- ที่ระดับความเข้มข้นต่ำ จะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทั้ง humeral immunity และ cell mediated immunity ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ T-helper cell ใน peripheral blood และมีการสร้าง antibody เพิ่มมากขึ้น

- ฤทธิ์ด้านการอักเสบ โดยลดการเคลื่อนย้ายของ neutrophil และ eosinophil จากหลอดเลือดในชั้นหนังแท้ไปยังชั้นหนังกำพร้า

- ยาทาเฉพาะที่ tretinoin มีผลช่วยป้องกันการลดจำนวนเซลล์ Langerhans ในผิวหนัง ของมนุษย์เมื่อโดนรังสีอัลตราไวโอเลต

นอกจากนี้เรตินอยด์ยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการยึดติดกันของเซลล์ การเปลี่ยนแปลงของเมคัสเซลล์ลันนิน การสร้างหลอดเลือด การสร้างตัวอ่อนและการสืบพันธุ์ ออนุพันธ์สังเคราะห์ของเรตินอยด์ (synthetic retinoids)

โครงสร้างโมเลกุลของ retinoic acid ประกอบด้วย cyclic end group, polyene side chain และ polar end

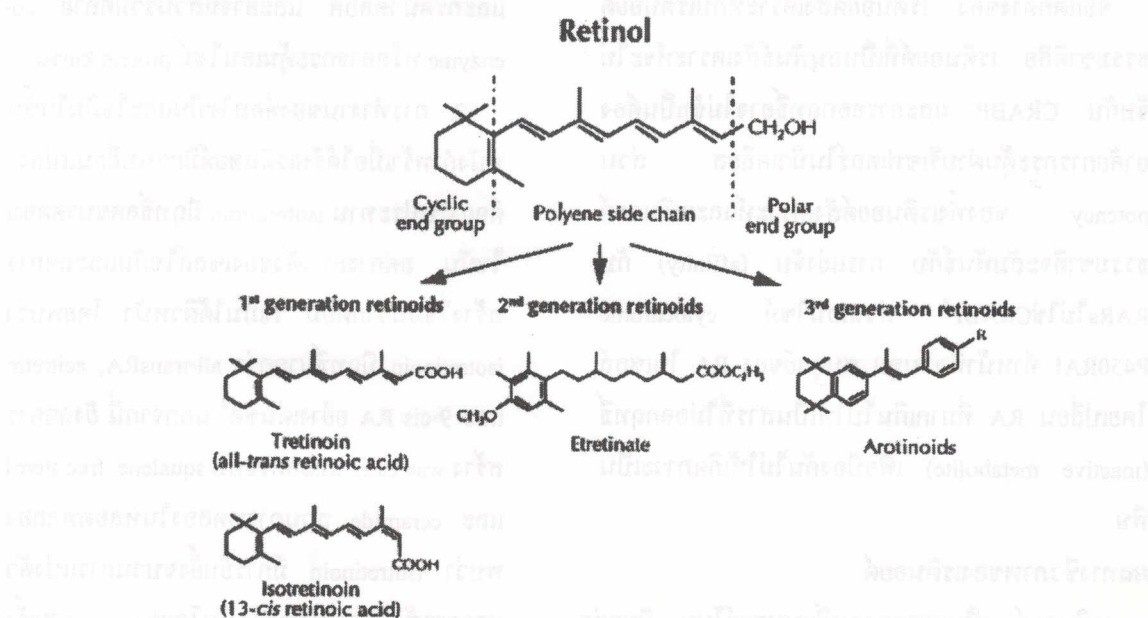
group การเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างที่ polyene side chain หรือตัดแปลงสูตรโครงสร้างที่ carboxyl group ของเรตินอยด์ธรรมชาติจะสามารถลดพิษ (toxicity) ของยาได้โดยคงคุณสมบัติทางชีวภาพได้ดีเช่นเดิม มีการสังเคราะห์เรตินอยด์ครั้งแรกในปี 1980 และนำมารักษาโรคสะเก็ดเงิน ปัจจุบันมีการพัฒนาอนุพันธ์สังเคราะห์ของเรตินอยด์ ซึ่งแบ่งได้เป็น 3 รุ่น คือ ^{2,5,6,9}

- 1st generation (non-aromatic retinoids)

ได้แก่ tretinoin เปลี่ยนโครงสร้างโมเลกุลที่ polyene side chain ได้เป็น isotretinoin

- 2nd generation (monoaromatic retinoids) เปลี่ยนโครงสร้างโมเลกุลที่ cyclic end group เช่น etretinate

- 3rd generation (polyaromatic retinoids) โครงสร้างโมเลกุลเป็น cyclizing polyene side chain คือ arotinoids



แผนภาพที่ 2 แสดงการดัดแปลงสูตร โครงสร้างเป็นผลให้มีการพัฒนาอนุพันธ์ใหม่ของเรตินอยด์⁵

1. First generation (non-aromatic retinoids)

ได้แก่ all-trans RA (tretinoin) และ 13-cis RA (isotretinoin)

1.1 Tretinoin จัดเป็นเรตินอยด์สังเคราะห์ตัวแรก และเป็น non-selective retinoid มีจำหน่ายทั้งในรูปยาทาเฉพาะที่และยารับประทาน

ยาทา tretinoin ใช้รักษาผิว การเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดด (photodamage) และโรคซึ่งมีการสังเคราะห์เคอราตินผิดปกติ ยาทามีความเสี่ยงต่อ teratogenicity น้อย เนื่องจากการดูดซึมของยาผ่านผิวหนังน้อย อาจพบการระคายผิว ผิวลอกเป็นขุยและแดง ซึ่งอาการเหล่านี้จะหายไปได้เองและบรรเทาได้ด้วยการใช้สารเพิ่มความชุ่มชื้น การสวมแว่นตากันแสงแดดอาจพบหลังใช้ยาทา tretinoin เชื่อว่าเป็นผลมาจากผิวหนังชั้นขี้ไคลบางลงและปริมาณเม็คสึเมลานินที่เซลล์ชั้นหนังกำพร้าลดลง ส่วน tretinoin ชนิดรับประทานในปัจจุบันใช้รักษา acute promyelocytic leukemia¹⁰ ผลข้างเคียงที่อาจพบได้ในขนาดยาที่ใช้รักษาคือภาวะวิตามินเอสูงเกิน (hypervitaminosis A)

1.2 Isotretinoin เป็นอนุพันธ์ของกรดวิตามินเอ มีทั้งรูปยาทาและรับประทาน ในรูปยาทา ไม่มีฤทธิ์กดการทำงานของต่อมไขมัน ใช้รักษาผิวและการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดด ส่วนยารับประทาน isotretinoin จะมีฤทธิ์ทำให้ต่อมไขมันมีขนาดเล็กลง ลดการหลั่งไขมัน ช่วยให้การสร้างสารเคอราตินของเซลล์ผิวหนังบริเวณท่อนต่อมไขมันกลับเข้าสู่สภาพปกติ ลดการอักเสบของผิว และลดปริมาณ P. acnes ใช้รักษาผิวหนังชนิดรุนแรงได้ผลดีมาก⁸ ยานี้ไม่สะสมในเนื้อเยื่อไขมันและจะดูดซึมได้ดีขึ้นถ้ารับประทานพร้อมอาหาร ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือผิวแห้ง ลอกเป็นขุย เปราะบาง และ teratogenicity จึงต้องมีการคุมกำเนิดอย่างเคร่งครัดตลอดระยะเวลาที่ได้รับยาและหลังจากหยุดยา 1 เดือน

2. Second generation (monoaromatic retinoids)

ได้แก่ etretinate และ acitretin

2.1 Etretinate เป็นยารับประทานมีประสิทธิภาพสูงกว่ากลุ่ม non-aromatic เมื่อเปรียบเทียบกับผลข้างเคียง โดยจะลดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทและตับ แต่ยามีครึ่งชีวิต (half life) ค่อนข้างยาว ประมาณ 100 วัน เนื่องจาก etretinate ละลายได้ดีในไขมันมากกว่า acitretin ถึง 50 เท่า ยาจึงเก็บสะสมในเซลล์ไขมันได้นานกว่า หลังหยุดยายังสามารถตรวจพบยาในกระแสเลือดได้นานถึง 3 ปี ดังนั้นในหญิงวัยเจริญพันธุ์จึงควรคุมกำเนิดหลังหยุดยาอย่างน้อย 2 ปี ยา etretinate มีข้อบ่งชี้ใช้รักษาโรคสะเก็ดงาและโรคผิวหนังทุกชนิดที่มีการสร้างเคอราตินผิดปกติ เช่น congenital ichthyosis, pityriasis rubra pilaris และ Darier's disease เป็นต้น

2.2 Acitretin เป็น carboxylic acid metabolite ของ etretinate พบว่ามีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงเหมือน etretinate แต่มีครึ่งชีวิตสั้นกว่าคือประมาณ 2 วัน มีคุณสมบัติ lipophilic น้อยกว่า etretinate ยา acitretin ไม่สะสมในเนื้อเยื่อไขมันและถูกกำจัดได้เร็ว จึงมีความเสี่ยงต่อ teratogenicity น้อยกว่า etretinate แต่การสลาย acitretin ในร่างกายสามารถเกิดขบวนการเปลี่ยนกลับไปเป็น etretinate ได้เมื่อได้รับเอทานอลร่วมด้วย⁷ จึงควรงดแอลกอฮอล์ระหว่างรักษาและงดต่อเนื่องอีก 2 เดือนหลังหยุดยา ยาจะดูดซึมได้ดีขึ้นเมื่อรับประทานพร้อมอาหาร ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ต้องคุมกำเนิดต่อเป็นเวลา 2 ปีหลังหยุดยา

3. Third generation (polyaromatic retinoids) ได้แก่ adapalene, tazarotene และ bexarotene

ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์สลายหนังกำพร้าชั้นจีไค (keratolytic activity) เค่นชัดขึ้นและระคายน้อยกว่าเรตินอยด์สังเคราะห์อื่น

3.1 **Adapalene** เป็น อนุพันธ์ของกรด naphthoic ที่มีฤทธิ์คล้ายเรตินอยด์ จำเพาะต่อ RAR- β และ RAR- γ และมีผลต่อ RAR - α เพียงเล็กน้อยแต่ไม่จับกับ RXRs มีฤทธิ์ต่อต้านการอักเสบ จะลด ผิวอักเสบและกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ยาทาเจล 0.1% ใช้รักษาสิว ยาจะระคายเคืองน้อยกว่า tretinoin และยามีความคงตัวมากกว่า จะไม่สลายตัวเมื่อสัมผัสกับแสงแดด¹¹

3.2 **Tazarotene** เป็น synthetic acetylenic retinoid ซึ่งมี receptor-selective retinoid ตัวแรก¹² ยา tazarotene เป็น inactive prodrug จะถูกเมตาบอลิซึมเป็น active form คือ tazarotinic acid ซึ่งจะจับกับ RAR- β , γ และมีผลน้อยต่อ RAR- α แต่ไม่มีผลต่อ RXRs ผลจากการจับกับรีเซพเตอร์ทำให้เกิดการ ชัดเกาะ หรือลดการสะสมตัวของ corneocyte ยามีผลยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังทำให้ differentiation ของเซลล์ผิวหนังกลับสู่ภาวะปกติและลดการอักเสบของผิวหนัง ยาทาเจล 0.1-0.2 % ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงินและรักษาสิว¹³ จะระคายเคืองน้อยกว่า tretinoin ยาไม่ก่อให้เกิดพิษและผลข้างเคียงต่ำเนื่องจากดูดซึมผ่านผิวหนังน้อยและเมื่อยาถูกเมตาบอลิซึมจะละลายน้ำจึงขับออกจากร่างกายได้เร็ว

3.3 **Bexarotene** เป็น receptor-selective retinoid จำเพาะต่อ RXRs เป็นยาต้านมะเร็งโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด cutaneous T cell lymphoma ผลข้างเคียงที่พบคือทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับไขมัน triglyceride และ cholesterol และเกิดภาวะ hypothyroidism ได้¹⁴

4. A new generation of retinoids

เป้าหมายสูงสุดในการสังเคราะห์เรตินอยด์ คือ สังเคราะห์ให้ได้เรตินอยด์ที่มีความจำเพาะต่อ รีเซพเตอร์ชนิดที่ต้องการให้มากที่สุดเพื่อลดพิษและผลข้างเคียง ปัจจุบันมีการออกแบบ retinoid ligand ที่มีความจำเพาะต่อ RARs และ RXRs เพื่อให้มีประสิทธิภาพเป็น agonist โดย RAR ligand ชนิด agonist จับกับ RAR ทำให้เพิ่มปฏิกริยาระหว่าง coactivators กับรีเซพเตอร์ แต่ลดปฏิกริยาระหว่าง corepressors กับรีเซพเตอร์ มีผลกระตุ้นให้ gene transcription เพิ่มขึ้น เช่น ยารับประทาน RAR agonist กำลังใช้ทดลองรักษา kaposi's sarcoma และมะเร็งชนิดอื่นๆ ยารับประทาน RAR- α specific agonist อยู่ในขั้นประเมินผลเพื่อรักษา มะเร็งเต้านม มะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งของต่อมน้ำเหลือง RXR agonist อยู่ในขั้นศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับ insulin sensitizer ใน type II DM สำหรับ RAR ligand ชนิด antagonist แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ inverse agonists และ neutral antagonists โดย inverse agonists จะให้ผลตรงข้ามกับ agonist มีผลกดให้ gene transcription ลดลง เช่น RAR-inverse agonist อยู่ในช่วงการพัฒนาเป็นยาสำหรับโรคสะเก็ดเงินและเป็นยาทาเพื่อลดผลข้างเคียงที่เกิดจากรีตินอยด์ชนิดรับประทาน ส่วน neutral antagonists จะไม่มีผลต่อปฏิกริยาระหว่าง coactivators หรือ corepressors กับ รีเซพเตอร์ ซึ่งอยู่ในภาวะสมดุลตามปกติ แต่ neutral antagonists สามารถต้านฤทธิ์ของ agonist หรือ inverse agonists ได้ ซึ่ง receptor-selective retinoids ทั้งหมดนี้ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาและพัฒนาเพื่อนำมาใช้ต่อไป¹²

การออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของเรตินอยด์

ปริมาณของยาที่ดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดในรูปแบบออกฤทธิ์ได้ พบประมาณร้อยละ 25 และจะดูดซึม

เพิ่มขึ้นเป็น 2-3 เท่าเมื่อรับประทานพร้อมหรือหลังอาหารที่มีไขมันมาก ระดับยาในเลือดจะสูงสุดหลังรับประทาน 3-4 ชั่วโมง ยาสามารถผ่านรกและน้ำนมมารดาไปสู่ทารกได้ ยา isotretinoin มากกว่า ร้อยละ 99 จับกับอัลบูมินแต่ไม่จับกับ retinol binding protein⁷ ส่วน etretinate จะจับกับอัลบูมินและพลาสมาไลโปโปรตีนและมีการสะสมยา etretinate ในเนื้อเยื่อไขมันและเซลล์ของตับจึงมีค่าครึ่งชีวิตยาว เรตินอยด์ทุกชนิดจะถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะและอุจจาระ การใช้เรตินอยด์เพื่อการรักษาโรค (Therapeutic use)

1. โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis)

Ott และ Bollag รายงานผลของ etretinate ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1975 ในปัจจุบันการรักษาโรคสะเก็ดเงินอาจรับประทานยา etretinate หรือ acitretin เพียงชนิดเดียวหรืออาจรักษาแบบผสมผสานรวมกับการรักษาวิธีอื่น เช่น ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดอ่อน ถึงปานกลาง ยาทาดithranol ยาทาน้ำมันดิน (tar) หรือ photochemotherapy (PUVA) การรักษาแบบผสมผสานจะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดขนาดยารวมถึงลดผลข้างเคียงของยากลุ่มเรตินอยด์

ยารับประทาน etretinate และ acitretin ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง ทำให้ differentiation ของเซลล์ผิวหนังกลับสู่ภาวะปกติและลดการอักเสบของผิวหนัง⁷ ขนาดยามาตรฐานที่ใช้คือ etretinate หรือ acitretin 0.5-1 มก./กก./วันและให้นานมากกว่า 6-12 สัปดาห์ จึงจะเห็นผล ผื่นสะเก็ดเงินซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงของผื่นอย่างรวดเร็ว (unstable) เช่น pustular psoriasis ยาจะช่วยควบคุมโรคได้ดีพอควรโดยอาจต้องใช้ขนาดสูงถึง 1 มก./กก./วัน และให้ต่อเนื่องประมาณ 3-4 เดือน แล้วลดขนาดเหลือ 0.5 มก./กก./วัน ส่วน plaque type และ erythrodermic types การรักษาในช่วงแรกใช้ etretinate หรือ acitretin ขนาด 0.5-1 มก./กก./วัน จะได้ผลดีกว่า

isotretinoin และลดขนาดลงในช่วง maintenance การตอบสนองของโรคช้าอาจนานกว่า 3 เดือนถ้าให้การรักษาด้วยยาชนิดเดียว ส่วนโรคสะเก็ดเงินที่คือต่อการรักษาควรใช้เรตินอยด์ร่วมกับ PUVA (เรียกว่า Re-PUVA) พบว่าผื่นดีขึ้นหลังจากให้ PUVA ประมาณ 20-30 ครั้งและ maintenance ต่อด้วย acitretin ขนาด 0.25-0.5 มก./กก./วัน พบอัตราการกลับเป็นซ้ำในช่วง 6 เดือนแรกประมาณร้อยละ 20-50 สำหรับโรคสะเก็ดเงินในผู้ป่วยโรคเอดส์ควรใช้ acitretin เป็นยาหลักในการรักษา

ปัจจุบันยาทาเจล tazarotene 0.05-0.1% ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงิน plaque type ที่มีรอยโรค ไม่เกินร้อยละ 20 พบว่ายาที่มีความเข้มข้น 0.1% บรรลุผลการรักษามากกว่าร้อยละ 50 และดีกว่ายาที่มีความเข้มข้น 0.05%¹⁵ ส่วนการรักษาแบบผสมผสานโดยให้ tazarotene ร่วมกับยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ระดับอ่อนถึงปานกลาง พบว่ามีประสิทธิภาพมากกว่าการใช้ tazarotene เพียงอย่างเดียว และถ้าใช้ร่วมกับ UVB จะทำให้ผื่นหายเร็วขึ้น แต่ไม่ควรใช้ในหญิงซึ่งอยู่ในระหว่างที่มีโอกาสตั้งครรภ์สูง¹⁶

2. Disorder of cornification

ยาที่ใช้ในปัจจุบันได้แก่ isotretinoin, etretinate, acitretin และ tazarotene เนื่องจากโรคกลุ่มนี้ส่วนใหญ่เป็นโรคเรื้อรัง จึงมีข้อจำกัดในด้านความเป็นพิษเรื้อรัง⁷

2.1 Ichthyosis, keratodermas, Papillon-Lefevre syndrome, Darier's disease ตอบสนองดีต่อยารับประทาน isotretinoin, etretinate และ acitretin ในบางรายพบมีการตอบสนองดีมาก เช่น การรักษา lamellar ichthyosis ด้วย isotretinoin¹⁷ พบว่ายุบจะลดลง ผู้ป่วยทนร้อนได้ดีขึ้นและขับเหงื่อได้มากขึ้น แต่การให้ยาต่อเนื่องในเด็กเป็นระยะเวลานานอาจเสี่ยงต่อภาวะพิษเรื้อรังเช่น epiphysis ของกระดูก ปิดก่อนกำหนด และ skeletal hyperostosis

2.2 Pityriasis rubra pilaris พบว่ายาเรตินอยด์ชนิดรับประทานสามารถเพิ่มการหายของผื่นได้ ยาที่มีรายงานว่าใช้ได้ผลคือ isotretinoin ขนาด 2 มก./กก./วัน แต่มีข้อจำกัดเรื่องผลข้างเคียงเนื่องจากใช้ยาขนาดสูง และมีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงหลังหยุดยา นอกจากนี้มีรายงานว่า etretinate และ acitretin ก็ใช้ได้ผล

2.3 Palmoplantar keratosis มีรายงานยารับประทาน isotretinoin และ etretinate ได้ผลดีใน Transgredien และ Vohwinkel's syndrome โดยให้ขนาด 2 มก./กก./วัน

3. Seborrhea และ acneiform eruptions

3.1 สิว (Acne)

- ยารับประทาน isotretinoin ถูกนำมาใช้ครั้งแรกในปี 1979 เพื่อรักษาสิว ที่มีประสิทธิภาพ ในการรักษา สิวชนิดรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น ซึ่ง FDA ให้การยอมรับว่าเป็น ยาตัวเดียวที่สามารถรักษาสิวให้หายขาดได้¹⁸ และยายังมีประสิทธิภาพในการป้องกันแผลเป็นจากสิว ยาออกฤทธิ์ด้านกลไกหลักในการเกิดสิวคือ

1. ลดการทำงานของต่อมไขมัน โดยลดขนาดของต่อมไขมัน ลดการหลั่งไขมันจากต่อมไขมันและเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบทางเคมีของไขมันเคลือบผิวคือเพิ่ม cholesterol แต่ลด wax ester และ squalenes ภายใน 2 สัปดาห์ โดยผลที่ได้ขึ้นกับขนาดของยา คือขนาดยา 0.1 มก./กก./วัน ลดการสร้างไขมันได้ ร้อยละ 60-70 ในเวลา 1 เดือน และลดการสร้างไขมันได้ถึงร้อยละ 80-90 ที่ขนาดยา 0.5-1.0 มก./กก./วัน หลังหยุดยาการผลิตไขมันจะเพิ่มขึ้นใน 2-3 สัปดาห์และจะกลับสู่ภาวะปกติใน 10-12 เดือน⁸

2. ทำให้เคราตินของรูขุมขนกลับเป็นปกติ ลดการอุดตันของต่อมขน ลดการยึดติดกันของ สารประกอบใน comedone ทำให้ comedone หลวมหลุดออกง่ายและยับยั้งการเกิด comedone ใหม่

3. ลดการสะสมของ Propionibacterium acne ในต่อมไขมันและยับยั้งสารเคมีที่สร้างจาก

P.acnes

4.ฤทธิ์ด้านการอักเสบ ยาจะกระตุ้น T-helper cell มีผลทำให้ immunoglobulins ลดลง ยาช่วยลดการเคลื่อนย้ายของ neutrophils และเพิ่มประสิทธิภาพของ neutrophils ในการกำจัดแบคทีเรีย

ขนาดยาที่ใช้มีหลายตำรับเช่น 0.5 มก./กก./วัน นาน 6 เดือน , 1.0 มก./กก./วัน นาน 6 เดือน, 1 มก./กก./วัน นาน 3 เดือนหลังจากนั้นลดเหลือ 0.5 มก./กก./วัน นาน 9 เดือนหรือ 0.5-2 มก./กก./วัน นาน 12 เดือน¹⁹ สิวที่มีอาการรุนแรงควรให้ขนาดยาสะสมรวมอย่างน้อย 150 มก./กก.และการบริหารขนาดไม่ควรน้อยกว่า 0.5-0.75 มก./กก./วัน พบโอกาสกลับเป็นซ้ำสูงกว่าหากใช้ขนาดยาดำกว่า เช่น บริหารยา 1 มก./กก./วัน โดยยาสะสมรวมมากกว่า 120 มก./กก. โอกาสกลับเป็นซ้ำหลังการติดตามผล 10 ปีพบประมาณร้อยละ 20-30 ส่วนในผู้ป่วยที่ขนาดยาสะสมรวมน้อยกว่า 120 มก./กก. มีโอกาสกลับเป็นซ้ำเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 39-82 ข้อมูลจากหลายรายงานยังบ่งชี้ว่าผลการรักษาไม่ดีขึ้นถ้าขนาด ยาสะสมรวมเกิน 150 มก./กก.

ถ้าเป็นสิวยบริเวณลำตัว, ต้นคอ, หลัง, สะโพก และต้นขา ควรบริหารขนาด 2 มก./กก./วัน และให้การรักษาเป็นเวลานานกว่าสิวกที่ใบหน้า

isotretinoin จะดูดซึมได้ดีขึ้นเมื่อรับประทานพร้อมอาหาร ประสิทธิภาพของยาจะสูงสุดหลังจากรับประทานนาน 4 สัปดาห์และสิวะจะยังคงดีขึ้นหลังหยุดยา จึงไม่จำเป็นต้องให้ยาจนกระทั่งสิวะหายสนิทและพบว่าในผู้ป่วยที่หายแล้วจะมีระยะสิวะสงบนาน ส่วนปัญหาในระหว่างการรักษาด้วย isotretinoin คืออาจพบสิวะเห่อขึ้นใน

1-2 สัปดาห์แรก ในบางรายมีการอักเสบรุนแรงเกิด pyogenic granuloma-like eruption แต่ไม่จำเป็นต้องหยุดรับประทานยา นอกจากนี้อาจพบจำนวนเชื้อ Staphylococcus aureus ที่ช่องจมูกส่วนหน้าเพิ่มขึ้น ซึ่งมักก่อให้เกิดสิวอักเสบรุนแรงตามมา

ในระหว่างรับประทานยา isotretinoin ผิวอาจบางและไวต่อแสงแดด จึงควรหลบเลี่ยงแสงแดด ไม่ควรใช้ยา รักษาสิวที่มีคุณสมบัติทำให้ผิวหนังลอกหรือระคายเคืองด้วย ไม่แนะนำให้ทายาแสงหรือรักษาด้วยแสง อัลตราไวโอเลตร่วมและหลีกเลี่ยงการทำ dermabrasion อย่างน้อย 6 เดือนหลังหยุดยา isotretinoin

- ยาทา tretinoin เป็นเรตินอยด์ชนิดแรกที่ใช้เป็นยาทารักษาสิว ใช้ครั้งแรกในปี 1971 พบว่า ได้ผลดีในสิวชนิด comedone ดำรับที่ใช้คือ tretinoin 0.025-0.1% ในรูปครีมหรือเจล ยาทำให้ comedone หลวมและหลุดลอกและป้องกันการเกิด comedone ใหม่²⁰ แต่ไม่มีฤทธิ์ต่อต้านไขมัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่นิยมใช้เพราะยาระคายผิวและทำให้ผิวไวต่อแสงแดด²¹ จึงควรใช้ยากันแดดในตอนเช้าและใช้ครีมเพิ่มความชุ่มชื้นร่วมด้วย ส่วน isotretinoin ชนิดทาความเข้มข้น 0.05% ผสมเป็นครีมหรือเจลใช้ได้ผลในสิวที่เป็นน้อยทั้งชนิดอักเสบและไม่อักเสบ ซึ่งประสิทธิภาพจะต่ำกว่า tretinoin แต่ผลข้างเคียงพบได้น้อยกว่า

- ยาทา adapalene มีฤทธิ์และผลข้างเคียงคล้ายเรตินอยด์ ลดการอักเสบได้ดีปานกลางถึงดีมาก ลดการสะสมและการอุดตันของ comedocyte ในต่อมขน ยาทาเจล adapalene 0.1% มีประสิทธิภาพ เทียบเท่า tretinoin 0.025% ในการรักษาสิวอุดตันทั้งชนิดหัวปิดและหัวเปิดแต่มีความระคายเคืองน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹¹ นอกจากนี้ยังมีข้อดีคือไม่พบปฏิกิริยาแพ้แสงทั้ง photoallergic และ phototoxicity เมื่อทดสอบกับผิวหนังของอาสาสมัคร ส่วนยาทา เจล tazarotene 0.1% ช่วยทำให้การผลัดเซลล์ชั้นขี้ไคลกลับ

สู่ปกติ¹³ ยับยั้งการอุดตันและสะสมตัวของ comedocyte จึงได้ผลในการรักษาสิวที่มีความรุนแรงระดับน้อยถึงปานกลางและยังมีผลให้ระยะสงบของสิวยาวนาน

3.2 Seborrhea ยา isotretinoin จัดเป็นยาหลักใช้รักษา severe seborrhea ยาลดปริมาณการสร้างไขมันได้ถึงร้อยละ 75 ในขนาดยา 0.1 มก./กก./วัน และลดการสร้างไขมันได้ถึงร้อยละ 90 เมื่อให้ขนาด 0.3-0.5 มก./กก./วันนาน 4 สัปดาห์และผลคงอยู่นาน 8 สัปดาห์หลังหยุดยา นอกจากนี้ ยายังมีผลทำให้จำนวนและขนาดของเซลล์ไขมันและต่อม

ไขมันลดลงประมาณร้อยละ 90 ขณะที่ยา tretinoin ชนิดรับประทานไม่มีผล ส่วนยารับประทาน etretinate หรือ acitretin มีผลต่ำในการลดการสร้างไขมัน²

3.3 Rosacea มีรายงานการใช้ isotretinoin รักษา rosacea ที่มีอาการรุนแรงและต้องการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ขนาดที่ใช้มีตั้งแต่ 0.4-1 มก./กก./วัน นาน 2-6 เดือน และพบว่ามีระยะโรคสงบนานถึง 2 ปีหลังหยุดยา²

3.4 Gram negative folliculitis มีรายงานการใช้ isotretinoin ขนาด 0.5-1.0 มก./กก./วัน นาน 8-24 สัปดาห์ พบว่าได้ผลดีเพราะยาทำให้ผิวแห้งลง ส่งผลให้สภาพผิวไม่เหมาะสมในการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์

3.5 Acneiform dermatoses ในผู้สูงอายุ มีรายงานยารับประทาน isotretinoin ขนาด ตั้งแต่ 0.5-1.0 มก./กก./วัน นาน 6 สัปดาห์ได้ผลดีในการรักษา sebaceous gland hyperplasia, Favre-Racouchot syndrome และ demodex folliculitis²²

3.6 Hidradenitis suppurativa พบว่า isotretinoin มีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย ขนาดยาที่ใช้คือ 1 มก./กก./วัน แต่อัตราการตอบสนองน้อย

กว่าร้อยละ 50 จึงอาจต้องปรับขนาดยาให้สูงขึ้นและให้เป็นระยะเวลานาน แต่หากรอยโรคมี fibrosis เกิดขึ้นแล้วการให้ยา isotretinoin จะไม่เกิดประโยชน์⁷

3.7 Steatocystoma multiplex suppurativum มีรายงานว่ายาในกลุ่ม isotretinoin ได้ผลดีต่อรอยโรคที่มีการอักเสบแต่ไม่มีผลต่อ cyst ไม่มีการอักเสบ

3.8 Pyogenic granuloma หลังทาเจล alitretinoin วันละ 2 ครั้งนาน 2-3 สัปดาห์ ก้อนเนื้อจะหายไปและไม่พบการกลับเป็นซ้ำหลังการรักษา 1 ปี¹⁴

4. การเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดด (photoaging)

ยาทา tretinoin มีฤทธิ์ด้านการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดด ช่วยลดการเกาะกันของเซลล์ ผิวหนังชั้นขี้ไคล โดยลดสาร amorphous ซึ่งอยู่ระหว่างเซลล์ ยาลดจำนวน melanosome และ melanin แต่เพิ่มจำนวน Langerhans cell และพบหนังกำพร้าชั้น granular layer หนาขึ้น ยาช่วยเพิ่มการสร้าง collagen, tropoelastin, fibronectin และส่งเสริมการสร้างหลอดเลือดฝอยแต่มีผลลดปริมาณ glycosaminoglycans, collagenase และ gelatinase ในชั้นหนังแท้

เรตินอยด์มีบทบาทในการรักษาและช่วยฟื้นฟูสภาพผิวหนังที่เกิดจากการกร้านแดด²³ ในทางคลินิกมีผลให้ผิวหนังเรียบเนียนขึ้นและช่วยลดริ้วรอยตื้นอย่างเด่นชัด รวมถึงริ้วรอยที่อยู่ลึกให้ดีขึ้น นอกจากนี้ยังช่วยให้ lentigenes และรอยดำในชั้นหนังกำพร้ามีสีจางลงจึงใช้รักษากระ ฝ้าและกระเนื้อ โดยใช้ยาทา tretinoin 0.1% ติดต่อกันไม่ต่ำกว่า 6-10 เดือน เนื่องจากผลการรักษาไม่ถาวร จึงอาจต้องใช้ยาต่อเนื่องหรือเพิ่มวิธีการรักษาอื่นร่วมด้วย ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือการระคายเคืองผิวหนัง isotretinoin และ adapalene ชนิดทาเฉพาะที่ ปัจจุบันยังไม่ได้รับการยอมรับจาก FDA ว่าได้ผลเทียบเท่ากับ tretinoin ในการรักษาการเสื่อมของผิวหนังจากแสงแดด ส่วนยาทา retinol มี potency ต่ำกว่า retinoic acid 20 เท่าแต่ถ้าใช้ในความเข้มข้นสูงและมีตัว

พาหยาซึมเข้าผิวหนังที่เหมาะสมจะมี ประสิทธิภาพเท่าเทียมกับยาทา tretinoin แต่ระคายเคืองน้อยกว่า ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาทาง วิทยาศาสตร์เรื่องประสิทธิภาพ ในยุโรปมีการใช้ retinol 0.075% รักษาการเสื่อมของผิวหนังจาก ความชราแต่ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับ retinoic acid²

5. การหายของแผล (wound healing)

ยาทา tretinoin ส่งเสริมให้มีการซ่อมแซมของเซลล์ผิวหนังเร็วขึ้น เพิ่มการสะสมของคอลลาเจนที่สร้างขึ้นใหม่อย่างช้า ๆ และกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดฝอยเพิ่มขึ้นในชั้นหนังแท้ การใช้ยาทาเรตินอยด์ก่อนทำ dermabrasion, chemical peeling หรือ laser resurfacing จะช่วยให้รอยแผลหายเร็วขึ้น ลักษณะทางพยาธิวิทยาของผิวหนังที่ทาเรตินอยด์พบว่าทำให้ผิวหนังชั้นขี้ไคลบางลง จำนวนเซลล์ผิดปกติในชั้น granular layer ลดลง หลอดเลือดฝอยขยายและเพิ่มจำนวนมากขึ้นและเพิ่มปริมาณ fibroblast²⁴

6. การป้องกันและรักษามะเร็งผิวหนัง

(chemoprevention and chemotherapy)

มีการพัฒนาเรตินอยด์สังเคราะห์เพื่อใช้ในการป้องกันและรักษามะเร็งผิวหนังในปี ค.ศ. 1960-1970¹ โดยยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ของเรตินอยด์ ยาช่วยยับยั้ง tumor promotion และการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ทำให้เซลล์มะเร็งทำลายตัวเอง มีผลให้ก้อนเนื้อออกมีขนาดเล็กลง² พบว่าในขบวนการสังเคราะห์โปรตีนและกรดนิวคลีอิกของเซลล์จะมีการเหนี่ยวนำเอนไซม์ ornithine decarboxylase ซึ่งเอนไซม์นี้ถูกยับยั้งได้ด้วยเรตินอยด์²⁵ และยายังมีฤทธิ์ด้านอนุมูลอิสระ

6.1 การป้องกันมะเร็งผิวหนัง (chemoprevention)

ยาในกลุ่มเรตินอยด์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงหน้าที่และลักษณะของเซลล์และมีผลต่ออินส์หลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตสมบูรณ์แบบของเซลล์ โดยออกฤทธิ์ผ่านทาง CRBP และ nuclear proteins ในสัตว์ทดลองเรตินอยด์ที่มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการรักษาและป้องกันมะเร็งผิวหนังคือ 9-cis RA ซึ่งสามารถจับกับรีเซพเตอร์ชนิด RARs และ RXRs ได้ แต่ใน precancerous genodermatoses เช่น xeroderma pigmentosum (XP), nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCC) มักพบมีการกลับเป็นซ้ำหลังหยุดยา และอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกจะเพิ่มขึ้นเท่ากับก่อนรักษา หลังหยุดยาเพียงไม่กี่เดือน

6.1.1 Primary chemoprevention ใช้ในผู้มีสุขภาพดี แต่มีโอกาเสี่ยงต่อมะเร็งผิวหนังเช่นคนที่ทำงานกลางแจ้งเป็นเวลานาน²⁵

6.1.2 Secondary chemoprevention ใช้ใน precancerous skin lesion เช่น actinic keratosis, oral leukoplakia พบว่าการรับประทาน etretinate ระยะสั้นๆ ให้ผลดีในผู้ป่วย actinic keratosis ที่มีรอยโรคจำนวนมาก แต่มีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงหลังหยุดยา 12 เดือน และเนื่องจาก actinic keratosis เป็นโรคที่อาจหายเองได้ ประสิทธิภาพของยาในการช่วยป้องกันมะเร็งผิวหนังจึงยังไม่สามารถพิสูจน์ได้แน่ชัด ส่วน oral leukoplakia เคยมีรายงานการใช้ วิตามินเอ และ isotretinoin ขนาดสูง พบว่าได้ผลดี แต่อาจต้องให้ยาต่อเนื่องอีกอย่างน้อย 2-4 ปี และผลต่อการป้องกันการเกิดมะเร็งในช่องปาก ยังไม่แน่ชัด²⁵

6.1.3 Third chemoprevention คือการป้องกันไม่ให้มีมะเร็งเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยซึ่งเป็นมะเร็งผิวหนังตั้งแต่หนึ่งรอยโรคขึ้นไป จากรายงานการศึกษาผู้ป่วย 2,300 รายที่มี actinic keratosis ร่วมกับมะเร็งผิวหนังมากกว่า 3 รอยโรค พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับวิตามินเอ มีรอยโรคของ squamous cell carcinoma (SCC) เกิดขึ้นใหม่น้อยกว่า

เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนยา isotretinoin ขนาดต่ำ 10 มก./วัน หรือ 0.14 มก./กก./วัน สามารถป้องกัน การเกิด basal cell carcinoma (BCC) ใหม่ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็น BCC มากกว่า 2 รอยโรคนานาน 5 ปี แต่จะได้ผลในช่วง 3 ปีแรกของการรักษา ในระยะยาวหลังจากนั้นไม่ค่อยมีประโยชน์และไม่ได้ผลดี²⁵

6.2 การรักษา precancerous และ skin cancer (chemotherapeutic)

มีรายงานการรักษา actinic keratosis ด้วยยา tretinoin 0.05 หรือ 0.1% วันละ 1-2 ครั้ง ทาติดต่อกันไม่ต่ำกว่า 6-15 เดือน พบว่าสามารถลดปริมาณรอยโรคได้อย่างเด่นชัด²⁶ ในโรค oral leukoplakia มีรายงานว่ารอยโรคลดลงร้อยละ 61 เมื่อรักษาด้วยยารับประทาน isotretinoin และลดลงร้อยละ 92 เมื่อรักษาด้วย etretinate ส่วน multiple keratoacanthoma มีรายงานหลายฉบับสนับสนุนว่ายาในกลุ่มเรตินอยด์ใช้ได้ผลดีใน

multiple keratoacanthoma ชนิด Ferguson-Smith และ Grzybowski โดยตอบสนองต่อ isotretinoin และ etretinate เมื่อให้ยานานประมาณ 6 เดือนตามหลังการทำผ่าตัด แต่พบการกลับเป็นซ้ำในระยะยาว จึงไม่แนะนำให้ใช้รักษาเป็นวิธีแรกแต่อาจพิจารณาใช้เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำหลังการรักษาด้วยการผ่าตัด²⁷

ในโรค XP ยารับประทาน isotretinoin ช่วยป้องกันการเกิดใหม่ของมะเร็งผิวหนังแต่ต้องให้ maintenance dose ในผู้ป่วย XP และ NBCC syndrome ที่มีแนวโน้มว่าจะเกิดมะเร็งผิวหนังเพิ่มจำนวนมากต่อปีควรรักษาด้วยยารับประทาน isotretinoin ขนาด 2 มก./กก./วัน เป็นเวลา 2 ปี พบว่าสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งใหม่ได้³⁶ แต่

พบพิษของวิตามินเอระหว่างการรักษา ถ้าลดขนาดยา เป็น 0.5-1.5 มก./กก./วันพบว่ายังสามารถลดการเกิด มะเร็งใหม่ได้และมีผลข้างเคียงต่อผิวหนังและเยื่อ ผนังหลอดเลือด²⁸

ส่วน BCC พบว่าอัตราการตอบสนองต่อยา รับประทานกลุ่มเรตินอยด์ต่ำ มีรายงานการรับประทาน isotretinoin 4.5 มก./กก./วันเป็นระยะเวลา 8 เดือนพบ เพียงร้อยละ 10 ที่รอยโรคสงบทั้งลักษณะทางคลินิกและ พยาธิวิทยา²⁹ ใน SCC ระยะลุกลามพบว่าตอบสนองต่อ การให้ยา isotretinoin ร่วมกับ interferon- α 2a และมี รายงานว่า etretinate หรือ acitretin สามารถลดอัตราการ เกิด SCC ในผู้ป่วย ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต แต่ต้องให้ยา ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน⁷ ส่วน malignant melanomas ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเรตินอยด์

6.3 เนื่องจากอื่นๆ มีรายงานการใช้ยากกลุ่มเรตินอยด์ ในโรคต่อไปนี้

- มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด cutaneous T cell lymphoma (CTCL) ยา etretinate สามารถรักษา CTCL ชนิดยังไม่ลุกลามได้บ้าง และอาจใช้ร่วมกับ PUVA ซึ่ง พบว่าได้ผลการรักษาดีกว่าการให้ etretinate อย่างเดียว มีรายงานการใช้ etretinate ร่วมกับ interferon - α 2b หรือ interferon - α 2a พบว่าโรคทุเลาร้อยละ 53-77 แต่ ถ้าให้ isotretinoin ร่วมกับ interferon - α 2b พบว่าโรค ทุเลาร้อยละ 57² มีรายงาน การให้วิตามินดีรับประทาน ร่วมกับ acitretin และ isotretinoin พบว่าได้ผลดีขึ้น ส่วนยาทาหรือยา รับประทาน bexarotene สามารถ รักษา CTCL ได้ ยารับประทานขนาด 300 มก./พื้นที่ ผิวหนัง (ตรม.)/วัน เป็นเวลา 2 เดือน ทำให้โรค CTCL ระยะแรก (Stage Ia-IIa) ทุเลาร้อยละ 60 และระยะ ลุกลาม (Stage IIb-IVb) ทุเลาร้อยละ 50

- Neuroblastoma หลังจากได้รับเคมีบำบัดแล้วการ รับประทาน isotretinoin ขนาด 160 มก./ตรม./วัน

ติดต่อกัน 2 สัปดาห์ ในเวลา 1 เดือน เป็นระยะเวลา นาน 16 เดือน¹⁴ จะช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอดของ ผู้ป่วยได้ร้อยละ 46

- Acute promyelocytic leukemia ยา

รับประทาน tretinoin ร่วมกับเคมีบำบัดทำให้อัตรา การอยู่รอดของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น¹⁴

- HIV related Kaposi's sarcoma ยาทาเจล

alitretinoin 0.1% สามารถทำให้รอยโรคทุเลาลงได้ ร้อยละ 75 ถ้าทาติดต่อกันนาน 27 สัปดาห์¹⁴

- Recurrent condyloma acuminata ยา

รับประทาน isotretinoin 1 มก./กก./วัน ร่วมกับ interferon α -2a ได้ผลในการรักษาร้อยละ 75-85

7. โรคผิวหนังอื่นๆ

มีรายงานการนำเรตินอยด์มาใช้รักษาโรคต่างๆ ก็คือ

- ผื่น lichen planus ที่มีอาการรุนแรงหรือคือ

ต่อการรักษา เมื่อรักษาด้วย isotretinoin 0.25-0.5 มก./กก./วันหรือ etretinate 0.3-0.6 มก./กก./วัน

หรือ acitretin 0.25-0.75 มก./กก./วัน พบว่าได้ผลดี¹⁴

- ผื่น lupus erythematosus คีชี้นด้วยยา

รับประทาน isotretinoin ขนาด 0.5-1 มก./กก./วัน

หรือ etretinate ขนาด 0.5-1 มก./กก./วัน หรือ

acitretin ขนาด 50 มก./วัน เป็นเวลานาน 16

สัปดาห์¹⁴

- ยารับประทาน isotretinoin ทำให้รอยโรค

cutaneous sarcoidosis คีชี้น

- ยาทา tretinoin 0.1% ได้ผลดีมากเฉพาะ

striae ซึ่งเพิ่งเกิดในช่วง 6 เดือนแรกเท่านั้น ส่วน

corticosteroid induced atrophy มีรายงานว่าคีชี้น

หลังใช้ยาทา tretinoin¹⁴

โรคอื่นๆ ที่มีรายงานการนำ เรตินอยด์มาใช้

รักษา⁷ ได้แก่ epidermodysplasia verruciformis,

confluent and reticulated papillomatosis, axillary granular parakeratosis, atrophoderma vermiculatum, lichen sclerosus et atrophicus, granuloma annulare,

subcorneal pustular dermatosis, Reiter's syndrome, scleromyxedema และ follicular mucinosis

ตารางที่ 1 แสดงโรคซึ่งตอบสนองต่อเรตินอยด์ในทางปฏิบัติ⁷

กลุ่มโรคซึ่งตอบสนองต่อเรตินอยด์	ลักษณะการตอบสนองต่อยาเรตินอยด์		
	ตอบสนองดีมาก (Very effective)	ตอบสนองบ้าง (Somewhat effective)	มีรายงานว่าตอบสนอง (Reported)
Psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> • Pustular psoriasis • Pustular psoriasis of Von Zumbusch • Pustular psoriasis of palms and soles • Erythrodermic psoriasis 	<ul style="list-style-type: none"> • Psoriatic arthritis 	
Disorders of cornification	<ul style="list-style-type: none"> • Ichthyosis vulgaris • Lamellar ichthyosis • Nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma • Epidermolytic hyperkeratosis • X-linked ichthyosis • Keratoderma palmaris et plantaris • Darier's disease • Pityriasis rubra pilaris • Erythrokeratoderma variabilis 		<ul style="list-style-type: none"> • Mal de Meleda • Papillon-Lefevre syndrome • Kyrle's disease • Pachyonychia congenita
Acne	<ul style="list-style-type: none"> • Cytic acne • Acne rosacea • Gram-negative folliculitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Hidradenitis suppurativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Papular acne • Steroid acne • Oil acne
Skin cancer and precancer chemotherapy and chemoprophylaxis	<ul style="list-style-type: none"> • Actinic keratoses • Keratoacanthoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Basal cell carcinoma • Squamous cell carcinoma • Leukoplakia • Bowen's disease • Mycosis fungoides • Cutaneous metastases of melanoma 	

กลุ่มโรคซึ่งตอบสนอง ต่อเรตินอยด์	ลักษณะการตอบสนองต่อยาเรตินอยด์		
	ตอบสนองดีมาก (Very effective)	ตอบสนองบ้าง (Somewhat effective)	มีรายงานว่าตอบสนอง (Reported)
Misellaneous diseases			<ul style="list-style-type: none"> • Subcorneal pustular dermatosis • Reiter's syndrome • Epidermodysplasia verruciform • Discoid LE • Lichen planus • Cutaneous sarcoidosis • Scleromyxedema

ผลข้างเคียงหรือพิษของยาเรตินอยด์

ปัญหาที่สำคัญที่สุดคือก่อให้เกิดการ ส่วน
ผลข้างเคียงอื่นก็จะเหมือนกับภาวะพิษจากวิตามิน
เอ ซึ่งอาจแบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ

1. ภาวะพิษทางผิวหนัง (cutaneous toxicity)
ได้แก่ อาการที่ผิวหนังและเยื่อ ซึ่งพบในผู้ป่วย
เกือบทุกราย

2. ภาวะพิษทั่วร่างกาย (systemic toxicity) อาการ
เกิดภายในร่างกายได้แก่ ความผิดปกติของกระดูก
และกล้ามเนื้อ ความเป็นพิษต่อตับและไต ถ้าได้
อีกเสบ ความคันในกะโหลกศีรษะสูง retinoic acid
syndrome และ การเกิดวิรูปของตัวอ่อน

โดยอาจแบ่งย่อยตามระยะเวลาที่ได้รับยาเป็น
ภาวะพิษชนิดเฉียบพลัน (acute toxicity) ได้แก่
อาการผิดปกติของผิวหนังและเยื่อ เยื่อตาอักเสบ
ผมร่วง และภาวะพิษเรื้อรัง (chronic toxicity) ที่พบ
บ่อยที่สุดคือ การเปลี่ยนแปลงของกระดูก⁷

1. ภาวะพิษทางผิวหนัง (cutaneous toxicity)

1.1 อาการผิดปกติของผิวหนังและเยื่อ
(mucocutaneous toxicity) พบได้บ่อยที่สุด โดย
ขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้ เรตินอยด์ทำให้การสร้าง

ไขมันลดลง ผิวหนังชั้นซีไคบางลงและ barrier ของ
ผิวหนังลดลง ผิวจึงแห้งแตกโดยเฉพาะริมฝีปากซึ่ง
เป็นรอยต่อระหว่างผิวหนังกับเยื่อช่องปาก เกิดริม
ฝีปากอักเสบ (cheilitis) พบได้ร้อยละ 90-100 ในผู้ป่วย
ที่รับประทานยา isotretinoin อาการมักปรากฏ
ประมาณ 2-3 สัปดาห์หลังใช้ยาและหายได้เองเมื่อ
หยุดยา¹⁸ นอกจากนี้อาจพบผิวแห้ง ปากแห้ง เยื่อตา
และ เยื่อจมูกแห้ง หน้าแห้ง หน้าบาง ซึ่งจะพบใน
ผู้ป่วยที่ได้ยา isotretinoin บ่อยกว่า etretinate แต่ผู้ป่วย
มักทนได้ บางครั้งมีอาการคันซึ่งมักเกิดในผู้ป่วยที่มี
ประวัติภูมิแพ้ในครอบครัว ส่วน etretinate และ
acitretin ทำให้ผิวหนังบริเวณฝ่ามือฝ่าเท้าแห้ง บางลง
และลอกเป็นขุยจะพบได้บ่อยกว่า isotretinoin และใน
บางรายทำให้ปลายนิ้วบริเวณสัมผัสแห้งเปราะแตก
เป็นร่องจนไม่สามารถปฏิบัติงานได้ ส่วน bexarotene
มักทำให้เกิดผิวลอกทั้งตัวมากกว่าเกิดเฉพาะที่ ดังนั้น
เมื่อเกิดปัญหาผิวลอกกระจายจึงอาจเกิดจากยาหรือ
จากการถูกลามของโรคแพทย์จะต้องพิจารณาให้
รอบคอบ

มีรายงานว่าวิตามิน อี 800 IU ต่อวัน อาจช่วย
ป้องกันผลข้างเคียงที่เกิดกับผิวหนังและเยื่อในกรณี

ที่ให้ isotretinoin ขนาดยาสะสมรวมเกิน 150 มก./กก.แต่ข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับผลของวิตามินอี ต่อประสิทธิภาพของ isotretinoin ยังไม่ทราบแน่ชัด¹⁸

1.2 ผลต่อเส้นผม (hair effect)

ผมร่วงและบางลงทั่วๆไป พบจากยา etretinate และ acitretin บ่อยกว่า isotretinoin อาการจะเริ่มปรากฏในช่วงสัปดาห์ที่ 3-8 ของการรักษาและจะค่อยๆ ทุเลาลงประมาณ 6-8 สัปดาห์หลังจากหยุดยา

1.3 ผลต่อเล็บ (nails effect)

เล็บเปราะบางและแตกเป็นขุย บางรายอาจเกิดการอักเสบที่ขอบเล็บหรือเกิด periungual pyogenic granuloma

1.4 ผลต่อตา (ophthalmologic effect)

ยาเรตินอยด์โดยเฉพาะ isotretinoin จะลดไขมันซึ่งสร้างจากต่อม meibomian gland ที่เยื่อตาทำให้ตาแห้งพบได้ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วย ส่วนเยื่อตาอักเสบพบบ่อยโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ใช้เลนส์สัมผัส บางรายเกิดแผลที่กระจกตา อาจเกิดกระจกตาขุ่น การมองเห็นลดลงในเวลา กลางคืนและการเห็นสีเปลี่ยนไป¹⁸ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้เลนส์สัมผัส และให้ใช้น้ำตาเทียมเพื่อช่วยหล่อลื่นดวงตาในระหว่างการรักษาด้วยยากกลุ่มเรตินอยด์โดยเฉพาะเมื่อรับประทาน isotretinoin

2. ภาวะพิษทั่วร่างกาย (systemic toxicity)

2.1 ผลข้างเคียงต่อระบบประสาท (neurological effect)

อาการปวดศีรษะ มักเกิดหลังการรักษาด้วย isotretinoin ประมาณ 3 สัปดาห์ อาจเกิด pseudotumor cerebri (ปวดศีรษะเรื้อรัง คลื่นไส้ อาเจียน ตามัว ความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้น) จะพบเพิ่มขึ้น

หากใช้เรตินอยด์ควบคู่กับยากกลุ่ม tetracyclines จึงควรหลีกเลี่ยงและถ้าพบว่ามีอาการดังกล่าวต้องหยุดยาทันที⁷ ส่วนภาวะทางจิตเวช อาจพบมีอาการซึมเศร้า กระวนกระวายและพยายามฆ่าตัวตาย ซึ่งยังเป็นข้อถกเถียงว่าเกิดจากยา isotretinoin หรือเป็นบุคลิกของผู้ป่วยเอง แต่มีรายงานผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงจากเดิม

2.2 ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร

(gastrointestinal effect)

ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารพบน้อย เช่น คลื่นไส้ ปวดท้อง อาจพบการทำงานของตับผิดปกติได้ประมาณร้อยละ 15 ในกลุ่มผู้ใช้ยา isotretinoin¹⁸ และร้อยละ 20 ในกลุ่มผู้ใช้ยา etretinate หรือ acitretin โดยพบว่าเอนไซม์ที่มีความผิดปกติบ่อยคือ transaminase enzymes (AST,ALT) จะมีระดับ สูงกว่าปกติแต่ไม่ก่ออันตรายและกลับคืนสู่ภาวะปกติได้เองภายใน 2-4 สัปดาห์ทั้งที่ยังให้การรักษาอยู่ บางรายมีความผิดปกติของ alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase และ bilirubin เพิ่มขึ้นชั่วคราวด้วย จึงควรตรวจ liver function test (LFT) และ fasting blood lipid ก่อนให้การรักษา ทุก 2-3 เดือนระหว่างการรักษาและ 1 เดือนหลังการรักษา

ภาวะตับอักเสบ (hepatitis) พบน้อย เคยมีรายงานอย่างเด่นชัดใน isotretinoin¹⁸ แต่อาจพบ acute hepatotoxic reaction ได้ในผู้ใช้ยา etretinate ซึ่งอาจเกิดจาก hypersensitivity reaction และจะกลับสู่สภาวะปกติภายใน 6-8 เดือนหลังหยุดยา มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด chronic active hepatitis และ cirrhosis กับการใช้ etretinate ระยะยาว³⁰ แต่การศึกษาแบบ prospective ไม่พบว่า การใช้

etretinate ในระยะยาวทำให้เกิด chronic liver toxicity ส่วนตับอ่อนอักเสบมักเกิดจาก bexarotene แต่มีรายงานว่าอาจเกิดจาก acitretin ซึ่งเข้าใจว่าเกิดจากระดับ triglyceride ที่สูงขึ้นมาก

ส่วนโรคลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease) พบได้น้อยมาก ถ้าผู้ป่วยมีอาการ ลำไส้อักเสบการรับประทานยา isotretinoin จะทำให้โรคกำเริบได้³¹

2.3 พิษต่อไต (renal toxicity) พบน้อยมากจาก isotretinoin นอกจากนี้ยังมีรายงานความผิดปกติ แม้ให้ isotretinoin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตอยู่⁷ แต่มีรายงานไตทำงานลดลง หรือค่า creatinine เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย etretinate

2.4 Lipid metabolism พบภาวะไขมันในเลือดสูง (hyperlipidemia) เกิดจากการสังเคราะห์เพิ่มขึ้นและขับออกได้น้อยลง มักจะเกิดในช่วง 4-14 สัปดาห์หลังการรักษา โดยมีปัจจัยเสี่ยงคือ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง อ้วน เครียด สูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์จัด ได้รับยากดภูมิ β -blocker หรือมีระดับไขมัน triglyceride สูงก่อนการรักษา พบว่าหลังรับประทาน isotretinoin และ etretinate จะมีระดับ triglyceride และ cholesterol สูงขึ้นร้อยละ 50 และ 30 ตามลำดับ แต่ถ้ารับประทาน bexarotene จะสูงเป็น ร้อยละ 79 และ 48 ตามลำดับโดยไม่มีผลต่อระดับ HDL และ LDL⁷ การเพิ่มขึ้นของ triglyceride (TG) และ VLDL ขึ้นกับขนาดของยาโดยตรงและสามารถกลับคืนสู่ปกติได้หลังหยุดยา ถ้าใช้ในขนาดสูงจะทำให้ระดับ TG เพิ่มขึ้นซึ่งในรายที่รุนแรงมากอาจพบ eruptive xanthomas และ acute

hemorrhagic pancreatitis ได้ จึงควรตรวจระดับ TG ก่อนให้ยาเรตินอยด์ ทุก 1 เดือน 2 ครั้ง และทุก 2-3 เดือน ถ้า TG มากกว่า 800 มก./ดล. ให้หยุดยา แต่ถ้า TG เพิ่มขึ้นไม่มากอาจพิจารณาลดขนาดยา งดอาหารมันและอาหารจำพวกแป้ง งดสุรา งดบุหรี่ หมั่นออกกำลังกาย และรับประทานน้ำมันปลาหรือใช้ยาลดไขมันช่วย

2.5 ค่อมไทรอยด์ ร้อยละ 40 ของผู้ป่วย CTCL ซึ่งได้รับ bexarotene พบว่ามีการทำงานของค่อมไทรอยด์ลดลง

2.6 ระบบโลหิต bexarotene จะทำให้เม็ดเลือดขาว neutrophil ลดต่ำลง

2.7 การเกิดวิรูปของตัวอ่อน (teratogenicity) มีรายงานการเกิดวิรูปของตัวอ่อนจากวิตามิน เอ ครั้งแรกในหนูและสัตว์ทดลองหลายชนิดในปี ค.ศ. 1950³² โดยเฉพาะหากรับประทานวิตามิน เอ ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์จะมีผลให้เกิดการผิดปกติของตัวอ่อน โดยพบว่ามี cranial neural crest birth defects ได้ถึง 1 ใน 7 ของทารกที่เกิดจากมารดาซึ่งได้รับวิตามินเอเพียง 10,000 IU ต่อวัน ซึ่งอาจเป็นผลของเรตินอยด์ต่อ neural crest ในช่วง 4 สัปดาห์หลังปฏิสนธิ ยาที่เป็น teratogen แบบ species variation³³ คือ isotretinoin และ etretinate พบเฉพาะในมนุษย์และถึง ยาจะถูกสันดาปในร่างกายเป็น active 13-CIS-4-DXD-RA ซึ่งมีฤทธิ์เป็น teratogen และสามารถผ่านรกได้ แต่ในหนูพบว่าหลังได้รับ ยาหนูจะ detoxification ยาเป็น β -glucuronide และกำจัดออกอย่างรวดเร็ว ส่งผ่านทางรกค่อนข้างน้อยจึงไม่มี teratogenicity ดังนั้นโอกาสเกิด retinoic acid embryopathy ในสัตว์กลุ่ม primate จึงสูงกว่า ซึ่งลักษณะการแสดงออกของ retinoic acid embryopathy

แตกต่างกันขึ้นกับชนิดของเรตินอยด์ เช่น etretinate ทำให้ทารกเกิด acral skeletal malformation ได้บ่อย ทำให้ทารกคลอดก่อนกำหนดมีภาวะพร่องฮอร์โมนพาราไทรอยด์และทารกที่เกิดมามีระดับสติปัญญาต่ำโดยไม่พบความผิดปกติของระบบประสาท

ส่วนกลาง⁷ ส่วน isotretinoin ทำให้ทารกเกิด microcephaly หรือ hydrocephalus ไม่มีใบหูหรือมีช่องหูส่วนนอกขนาดเล็ก ลูกตาเล็ก มีความผิดปกติของจอประสาทตาหรือเส้นประสาทตา เพดานโหว่ คางเล็ก ผนังกันห้องหัวใจผิดปกติและความผิดปกติของต่อม thymus พบว่า isotretinoin เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด spontaneous abortion ได้ถึงร้อยละ 15 บางรายงานพบ spontaneous abortion และ missed abortion ร้อยละ 9.1 ส่วนการผิดปกติในเด็กทารกเกิดใหม่พบร้อยละ 5 แต่ยังไม่มียข้อมูลการผิดปกติของทารกแรกเกิดในระยะยาว ดังนั้นในผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์ควรตรวจให้แน่ใจว่าไม่ได้ตั้งครรภ์อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนใช้ยาและควรเริ่มให้ยาในวันที่ 2-3 ของช่วงมีประจำเดือน¹⁹ หลังหยุดยา 1 เดือนจะตรวจไม่พบ isotretinoin ในเลือด จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยคุมกำเนิดอย่างน้อย 1 เดือนก่อนใช้ยาและคุมต่อเนื่องอีกอย่างน้อย 1 เดือนหลังหยุดยา isotretinoin และอย่างน้อย 2 ปีหลังหยุดยา etretinate และ acitretin⁷ ส่วนยาทาแม้ไม่มีข้อมูลที่เด่นชัดว่าก่อให้เกิดการผิดปกติของทารกในครรภ์ แต่ควรคุมกำเนิดในระหว่างการรักษาหากใช้ในผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์

2.8 Retinoic acid syndrome เป็นผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย acute promyelocytic leukemia ที่รักษาด้วยยารับประทาน tretinoin ผู้ป่วยจะมีไข้ หายใจ

ลำบาก ซึ่งจะเกิดหลังการรักษาประมาณ 3 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักเพิ่มและบวม มีน้ำในช่องปอดและช่องหัวใจ ความดันโลหิตต่ำ มีฮีตตามีนในเลือดสูงร่วมกับการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาว basophil ซึ่งรักษาโดยการให้ยาฉีด กลูโคคอร์ติคอยด์เข้าหลอดเลือดดำ⁷

2.9 ผลต่อกระดูกและกล้ามเนื้อ (musculoskeletal effect)

อุบัติการณ์และความรุนแรงของความเป็นพิษต่อกระดูกขึ้นกับขนาดรวมของยาเรตินอยด์ (total dose) ที่ได้รับ โดยในสัตว์และมนุษย์มักพบการเปลี่ยนแปลงของกระดูกได้บ่อยที่สุด เช่น isotretinoin ทำให้เกิด proximal epiphysis ของกระดูก tibia ปิดบางส่วน มีการสลายตัวของมวลกระดูกและการเปลี่ยนแปลง bone remodeling⁷ ส่วน etretinate ทำให้ epiphysis ของกระดูกปิดก่อนกำหนด มีการตกผลึกของแคลเซียมบนแผ่นรองกระดูก กระดูกชนิดยาวบางลง เยื่อหุ้มกระดูกหนาตัว มีการเสื่อมของแกนกระดูกและเกิดภาวะกระดูกพรุน⁷ พบว่า isotretinoin ทำให้แคลเซียมไปเกาะที่กระดูกสันหลัง ได้บ่อยกว่าและเกิด spinal toxicity ได้รุนแรงกว่า etretinate ส่วน etretinate ทำให้แคลเซียมไปเกาะที่บริเวณอื่นนอกจากกระดูกสันหลัง เช่น เท้าและกระดูกเชิงกรานได้บ่อยกว่า แต่มักไม่มีการนอกจากนี้อาจพบ diffuse interstitial skeletal hyperostosis (DISH syndrome) พบมีแคลเซียมไปเกาะที่ anterior spinal ligament เกิดภาวะกระดูกงอก (osteophytes) และ bony bridge ของกระดูกสันหลัง แต่ไม่มีการแคบลงของ disc space ซึ่งพบหลังรับประทานยา isotretinoin หรือ etretinate เกิน 2 ปีขึ้นไป ส่วนการเกิดกระดูกพรุน (osteoporosis) พบได้ในรายที่

รับประทาน etretinate เกิน 2 ปี แต่ยังไม่มียารายงานใน isotretinoin พบว่าความชุก (prevalence) หรือความรุนแรงของการเกิด DISH หรือ osteoporosis ไม่สัมพันธ์กับระยะเวลาที่รักษาหรือขนาดรวมของยาแต่จะสัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วย³⁴ ส่วนอาการปวดกล้ามเนื้อ เกิดตะคริว อาจพบหลังการออกกำลังกาย รุนแรง มีรายงานการเกิดภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากการรับประทาน etretinate และ acitretin และอาจพบอาการปวดกระดูกเฉพาะที่โดยไม่สามารถหาสาเหตุได้³⁴

ปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา (drug interaction)

ควรระมัดระวังการใช้ยาในกลุ่มเรตินอยด์ร่วมกับยา ketoconazole, carbamazepine, barbiturate, tetracycline, doxycycline, phenytoin, aspirin, lithium และ antimalarial agents⁷ เพราะยาเหล่านี้จะเพิ่มผลข้างเคียงของยาเรตินอยด์ หรืออาจ

ทำให้ระดับยาเรตินอยด์สูงกว่าปกติจนเกิด ผลเสียได้ เช่น ยา tetracycline, doxycycline หรือวิตามิน เอ เมื่อรับประทานร่วมกับเรตินอยด์ จะเพิ่ม ผลข้างเคียงคือความดันในกะโหลกศีรษะสูงหรือการแพ้แสงแดดเพิ่มขึ้น การดื่มแอลกอฮอล์ร่วมกับ การรับประทาน acitretin จะทำให้ยาเปลี่ยนเป็น etretinate เพิ่มขึ้น การรับประทาน methotrexate ร่วมกับเรตินอยด์จะทำให้ตับอักเสบเป็นมากขึ้น การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนหรือออกฤทธิ์คุมกำเนิด ร่วมกับเรตินอยด์ จะทำให้ระดับไขมันในเลือดสูงขึ้น ส่วนการรับประทานยากลุ่ม gemfibrozil ร่วมกับ bexarotene จะทำให้เอนไซม์ Cytochrome P450 ถูกกดมีผลให้ระดับยา bexarotene สูงขึ้นจนเกิดเป็นพิษ ดังนั้นแพทย์ต้องระมัดระวังเมื่อต้องการใช้ยาที่มีผลต่อ Cytochrome P450 ร่วมกับ bexarotene

ตารางที่ 2 แสดงผลข้างเคียงหรือพิษของยาเรตินอยด์ในตจวชปฏิบัติ⁷

ระยะเวลาที่เกิดพิษ	ภาวะพิษ		ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ
	ภาวะพิษของผิวหนังและเยื่อเมือก (Mucocutaneous toxicity)	ภาวะพิษทั่วร่างกาย (Systemic toxicity)	
เฉียบพลัน (Acute)	<ul style="list-style-type: none"> • Cheilitis • Facial dermatitis • Xerosis with pruritus • Conjunctivitis • Dry nasal mucosa with minor nosebleeds • Stratum corneum fragility • Palmoplantar peeling • Hair loss • Dry mouth with thirst • Paronychia; nail plate abnormalities • Stickiness of skin 	<ul style="list-style-type: none"> • Headache • Arthralgias and myalgias • Teratogenicity • Spontaneous abortion; premature births • Pseudotumor cerebri • Mental depression • Inflammatory bowel disease • Urticaria; vasculitis; erythema nodosum • Idiopathic seizures 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperlipidemia • Increased triglycerides, VLDL • Increased cholesterol, LDL, decreased HDL • Eruptive xanthoma • Acute hemorrhagic pancreatitis • Elevated AST, ALT, bilirubin alkaline phosphatase, LDH, • Thrombocytosis; thrombocytopenia, leukopenia

ระยะเวลาที่เกิดพิษ	ภาวะพิษ		ความผิดปกติทาง
	ภาวะพิษของผิวหนังและเยื่อเมือก (Mucocutaneous toxicity)	ภาวะพิษทั่วร่างกาย (Systemic toxicity)	ห้องปฏิบัติการ (Laboratory abnormalities)
	<ul style="list-style-type: none"> • Chills • Phototoxicity and photosensitivity • Inflamed urethral meatus • Corneal opacities • Pyogenic granuloma-like lesions 		<ul style="list-style-type: none"> • Hyperuricemia with gout; hypercalcemia • Elevated CPK and myalgias after exercise
เรื้อรัง (Chronic)	<ul style="list-style-type: none"> • persistent, post-treatment dry eyes; hair thinning 	<ul style="list-style-type: none"> • Vertebral abnormalities resembling diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH-like) • Osteophyte and bony bridge formation • Calcification of anterior spinal ligament or posterior spinal ligament • Tendon and peripheral ligament calcification • Premature epiphyseal closure • Osteoporosis 	none

ตารางที่ 3 สรุปแนวทางการใช้ยาเรตินอยด์ชนิดรับประทานในโรคผิวหนังที่พบบ่อย

	Isotretinoin	Etretinate / Acitretin
ข้อบ่งชี้ทางคลินิก	สิวหรือ rosacea ที่มีอาการรุนแรง, gram negative folliculitis	โรคสะเก็ดเงิน, โรคซึ่งมีการสังเคราะห์เคอราตินผิดปกติ
ข้อห้ามใช้	1) ผู้หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร 2) ผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นซึ่งอาจทำให้ผลข้างเคียงสูงขึ้น 3) ผู้ที่แพ้สาร paraben เพราะเป็น สารกันเสียในเจลลาติน แคปซูล 4) มีภาวะการทำงานของตับและไตบกพร่องอย่างรุนแรง 5) มีระดับไขมันในเลือดสูงมาก	1) เช่นเดียวกับ isotretinoin 2) ผู้ป่วยที่แพ้หรือไวต่อยา etretinate

	Isotretinoin	Etretinate / Acitretin
ขนาดรับประทาน / วัน	0.75-1 มก./กก.	0.5-1 มก./กก เมื่อดีขึ้นให้ลดเหลือ 0.25-0.5 มก./กก./วัน • ใช้ร่วมกับฉายแสง (Re-PUVA, Re-UVB) ใช้ขนาด 0.25-0.5 มก./กก./วัน
ขนาดยาสะสมรวม	120 มก./กก.	ให้ยานาน 12 สัปดาห์และพิจารณา หยุดยาเมื่ออาการดีขึ้น
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ก่อนการรักษา	<ul style="list-style-type: none"> • CBC, LFT, total cholesterol (TC), triglyceride (TG) • ทดสอบการตั้งครรภ์ 	<ul style="list-style-type: none"> • CBC, LFT, TC, TG • ทดสอบการตั้งครรภ์
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ระหว่างการรักษา	<ul style="list-style-type: none"> • LFT, TC, TG ทุก 1-3 เดือน 	<ul style="list-style-type: none"> • LFT, TC, TG ทุก 1-3 เดือน
กรณีใช้ยาเป็นระยะเวลานาน เกิน 1 ปี		<ul style="list-style-type: none"> • ฉายภาพรังสีของกระดูกสันหลัง ข้อ เข่า ข้อเท้า เพื่อดูภาวะ hyperostosis และ calcified ligament ทุก 1 ปี • ประเมินความหนาแน่นของกระดูก ในกรณีที่ต้องให้ยา ติดต่อกันเป็น เวลานานหลายปี
การคุมกำเนิด	<ul style="list-style-type: none"> • แนะนำการคุมกำเนิดอย่างมี ประสิทธิภาพ ตลอดระยะเวลา ที่ใช้ยา จนถึงหลังหยุดยานาน 1 เดือน 	<ul style="list-style-type: none"> • แนะนำการคุมกำเนิดอย่างมี ประสิทธิภาพ ตลอดระยะเวลาที่ ใช้ยาจนถึงหลังหยุดยานาน 2 ปี

บทสรุป

การใช้เรตินอยด์เพื่อการรักษาโรคในขณะนี้ถูกจำกัดด้วยความเป็นพิษของเรตินอยด์ ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการจับกับรีเซพเตอร์ในนิวเคลียส เรตินอยด์สังเคราะห์ที่มีความจำเพาะต่อรีเซพเตอร์มีใช้ในปัจจุบันคือ tazarotene และ bexarotene ในอนาคตเรตินอยด์ที่มีความจำเพาะต่อ RARs และ

RXR α s และมีประสิทธิภาพเป็น agonist, inverse agonists หรือ neutral antagonists จะมีเพิ่มขึ้นเพราะยายังอยู่ในระหว่างการศึกษาทดลองใช้รักษาโรคหลายโรค¹² เช่น โรคมะเร็ง เบาหวาน โรคสะเก็ดเงิน สิว และโรคที่เกี่ยวข้องกับ human papilloma virus จึงหวังว่าเรตินอยด์สังเคราะห์ชนิดใหม่จะช่วย

เพิ่ม ประสิทธิภาพในการรักษารวมถึงลด
ผลข้างเคียงที่ไม่ต้องการ

References

- Saurat JH. Retinoids. In: Katsambas AD, Lotti TM, eds. European handbook of dermatological treatments. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2000: 812-8.
- Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs* 1997;53(3):358-88.
- Dicken CH. Retinoids: a review. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:541-52.
- Bollag W. Vitamin A and retinoids: from nutrition to pharmacotherapy in dermatology and oncology. *Lancet* 1983; 1(8329):860-3
- Chandraratana RA. Rational design of receptor-selective retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S124-8.
- Verschoore M, Bouclier M, Czernielewski J, Hensby C. Topical retinoids. Their uses in dermatology. *Dermatol Clin* 1993;11(1):107-15.
- Peck GL, Digiiovanna JJ. The retinoids. In: Freedburg IR, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith La, Katz Si, et al., eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th ed. New York: MC Graw — Hill; 1999: 2810-9.
- Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10:490-6.
- Kligman AM. The growing importance of topical retinoids in clinical dermatology: a retrospective and prospective analysis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S2-7.
- Huang M et al: Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988; 72:567-9.
- Shalita A, Weiss J, Chalker D. et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996; 344: 482-5.
- Chandraratna RA. Future trends: a new generation of retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1998;39 (4 pt 2):S149-152.
- Gibson J. Rationale for the development of new topical treatments for acne vulgaris. *Cutis* 1996; 57: 13-9.
- Shelly Sekula-Gibbs, David Uptmore, Laura O'tillar. Retinoids. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:405-15.
- Marks R. The role of tazarotene in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 140:S24 — 8.
- Menter A. Pharmacokinetics and safety of tazarotene. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:S31-5
- Peck GL, Yoder FW: Treatment of lamellar ichthyosis and other keratinising dermatoses with an oral synthetic retinoid. *Lancet* 1976; 2: 1772-7.
- Ellis CN. Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(5):S150-7.
- Cunliffe WJ, Vande Kerkhof PCM, Caputo R, et al. Roaccutane treatment guidelines: Result of an international survey. *Dermatology* 1997; 194:351-7.
- Leyden JJ. New understandings of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995;32: S15-25.
- Shalita A. Topical acne therapy. *Dermatol Clin* 1983; 1:399-403.
- Seukeran D, Cunliffe W. Acne vulgaris in the elderly. The response to low dose isotretinoin. *Br J Dermatol* 1998; 139:99-101.
- Roenink HH. Treatment of the aging face. *Cosmetic dermatology* 1995; 13:249-51.
- Melvin LE. The role of retinoids in wound healing. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S79-81.
- Norman L. Role of retinoids in skin cancer treatment and prevention. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S62-6.
- Thorne EG. Long term clinical experience with a topical retinoid. *Br J Dermatol* 1992; 127:S31-6.
- Ghadially R, Ghadially FN. Keratoacanthoma. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill. 1999:865-72.
- Kraemer KH et al: Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *N Engl J Med* 1988; 318:1633-7.
- Peck GL et al: Treatment and prevention of basal cell carcinoma with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 176-85.
- Sanchez MR. Ross B, Rotterdam H, Salik J, Brodie R, Freedberg IM. Retinoid hepatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:853-7.
- Godfrey KM. James MP: Treatment of severe acne with isotretinoin in patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol* 1993; 123: 653-7.
- Dai WS, Hsu MA, Itri LM. Safety of pregnancy after discontinuation of isotretinoin. *Arch Dermatol* 1989;125:362-5.
- Heinz N. Teratogenicity of isotretinoin revised : Species variation and the role of all-trans retinoic acid. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S183-7.

34. Van Dooren-Greebe R, Lemmens JAM, DeBoo T, Hangx NMA, Kuijpers ALA, Van de Kerkhof PCM. Prolonged treatment with oral retinoids in adults : no influence on the frequency and severity of spinal abnormalities. *Br J Dermatol* 1996; 134:71-6.
35. White JA et al: Identification of the retinoic acid-inducible all-trans retinoic acid 4-hydroxylase. *J Biol Chem* 1996; 271: 29922.
36. Xiao JH et al: Endogenous retinoic acid receptor-retinoid X receptor heterodimers are the major functional forms regulating retinoid-responsive elements in adult human keratinocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 3001.
37. Freedberg IM, Jam L. Epidermal cell kinetics, epidermal differentiation and keratinization. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 5th ed. New York. McGraw Hill; 1999: 134.
38. Jick SS et al: First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *Lancet* 1993; 341:1181.
39. Chalker DK, Leshner J, Graham Smith J Jr, et al. Efficacy of topical isotretinoin 0.05% gel in acne vulgaris : results of a multicenter, double-blind investigation. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:251-4.
40. Spuls PI, Witkamp L, Bossuyt PM, Bos JD. A systematic review of five systemic treatments for severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1997; 137(6): 943-9.
41. Peck GL et al: Treatment of Darier's disease, lamellar ichthyosis pityriasis rubra pilaris, cystic acne, and basal cell carcinoma with oral 13-cis retinoic acid. *Dermatological* 1978; 157 (suppl 1):11.
42. Peck GL et al: Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis retinoic acid. *N Engl J Med* 1979; 300:329.
43. Exner JG et al: Pyogenic granuloma-like acne lesions during isotretinoin therapy. *Arch Dermatol* 1983; 119:808.
44. Leyden J, Shalita A. Rational therapy for acne vulgaris: an update on topical treatment. *J Am Acad Dermatol* 1986; 24:495-500.
45. Lippman SM, Meyskens FL Jr: Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with isotretinoin. *Ann Intern Med* 1987; 107: 499.
46. Kelly JW et al: Retinoids to prevent skin cancer in organ transplant recipients. *Lancet* 1991; 338:1407.
47. Hsu MC. Systemic treatment of neoplastic conditions with retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:s108-113.
48. Orfanos CE et al: The retinoids a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1987; 34: 459.
49. Kilcoyne RF: Effects of retinoids in bone. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 212.
50. Gold JA et al: Ocular side effects of the retinoids. *Int J Dermatol* 1989; 28:218.
51. Lamberg L Acne drug depression warnings highlight need for expert care. *JAMA* 1998; 810 : 57.
52. Beightler EL, Tying SK: The use of isotretinoin in a patient undergoing kidney hemodialysis. *J Am Acad Dermatol* 1990 : 23 : 758.
53. Bart Staels. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by retinoids. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S158-167.
54. White SL, MacKie RM: Bone changes associated with oral retinoid therapy. *Pharmacol Ther* 1989; 40: 137.
55. Lawson JP, McGuire J: The spectrum of skeletal changes associated with the long term administration of 13-cis retinoic acid. *Skel Radiol* 1987; 16:91.
56. Lambert WE et al: Pharmacokinetics and drug interactions of etretinate and acitretin. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: S19.
57. 2. Hay RJ, Greaves MW, Warin AP. Systemic therapy. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Text book of dermatology*. 6 ed. London: Blackwell Science, 1998: 3311-3323.
58. Keller LK, Fenske NA. Uses of vitamins A,C and E and related compounds in dermatology: a review. *J Am Acad Dermatol* 1998;39((4 Pt 1)):611-625.
59. Chaudhuri BN, Kleywegt GJ, Broutin-L Hermite I, et al. Structures of cellular retinoic acid binding proteins I and II in complex with synthetic retinoids. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 1999;55(11):1850-7.
60. Saurat JH. Retinoids. In: Katsambas AD, Lotti TM, eds. *European Handbook of Dermatological Treatments*. 2 ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000: 812-818.
61. Gronemeyer H, Miturski R. Molecular mechanisms of retinoic action. *Cellular & Molecular biology letters* 2001;6:3-52.
62. Jinno H, Steiner MG, Nason BK, Osborne MP, Telang NT. Preventive efficacy of receptor class selective retinoids on HER-2/new oncogene express in preneoplastic human mammary epithelial cells. *Int J oncol* 2002;21:127-134.
63. Schapira M, Raaka BM, Samuels HH, Abagyan R. In silico discovery of novel retinoic acid receptor agonist structures. *BMC structural biology* 2001;1:1.
64. Torma H. Interaction of isotretinoin with endogenous retinoids. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:s143-148.
65. Griffiths WAD. Topical therapy. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds.

- Text book of dermatology. 6 ed. London: Blackwell Science, 1998:3356-3358.
66. Hara I, Taguchi I, Miyake H, Hara S, Gotoh A, Kamidono S. Effects of retinoic acid & interferon gamma on expression of the retinoic receptor in mouse renal cell carcinoma. *Int J oncol* 2001;19:959-962.
 67. Miano M, Josept M, Berk C, Bradford C, Retinoids : Versatile biological response modifiers of vascular smooth muscle phenotype. *Circ Res* 2000;87:355-362.
 68. Goulden V, Clark SM, Mcgeown C, Cunliffe WJ. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol* 1997;137:106-108.
 69. Hoffmann F. Oral isotretinoin: Do our patients fully benefit? *Dermatology* 1997;195:1-40.
 70. Peck G, DiGiovanna JJ. The retinoids. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 5 ed, 1999:2810-2820.
 71. Cunliffe WJ. Prolonged remissions of cystic acne and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid Peck GL, Olsen TG, Yoder FW et al. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(6):539-40.
 72. Foster HR, Rex N, Brogden B, Paul B. Tazarotene. *Drugs* 1998;55:705-711.
 73. Shelly Sekula - Gibbs. Retinoids. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:405-415.
 74. Camp RDR. Psoriasis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Text book of dermatology*. 6 ed. London: Blackwell Science, 1998: 1626-1627.
 75. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, eds. *Dermatology in general medicine*. 5 ed, New york: McGraw Hill Book, 199:495-521.
 76. Menter A. Pharmacokinetics and safety of tazarotene. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:S31-35.
 77. Poulin YP. Tazarotene 0.1%gel in combination with mometasone furoate in plaque psoriasis :
 78. Mark Lebwohl. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:421-428.
 79. Alirezai M, Vie K, Humbert P, Valensi P, Cambon L, Dupuy P. A low salt medical water reduces irritancy of retinoic acid in facial acne. *Eur J Dermatol* 2000;10:370-372.
 80. Toole JW, Lockhart L, Potrebka J, Bowman JP, Novack GD. Comparative irritancy study among retinoid creams and gels. *J Cutan Med Surg* 1999;3(6):298-301.
 81. Roenigk HH. Treatment of the aging face. *Cosmetic dermatology* 1995;13:249-251.
 82. McCullough JL, Shull T. Reducing wrinkles and other signs of aging. *Dermatol Nurs* 2000;12(6):385-90: quiz 393-4.
 83. Popp C, Kligman AM, Stoudemayer TJ. Pretreatment of photoaged forearm skin with topical tretinoin accerates healing of full-thickness wounds. *Br J Dermatol* 1995;132:46-53.
 84. Marchetti D, Bun H, Placidi M, Durand A. Kinetics of plasma and tissue distribution of 9-cis-retinoic acid in rat. *Skin Pharmacol* 2000;13:9-16.
 85. Thorne EG. Long-term clinical experience with a topical retinoid. *Br J Dermatol* 1992;127:S31-36.
 86. Douglas G. Suicide, depression, and isotretinoin *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S168-175.
 87. Ulf WW, Ruby CC. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S8-12.
 88. Van Dooren-Greebe R, Lemmens JAM, DeBoo T, Hangx NMA, Kuijpers ALA, Van de Kerkhof PCM. Prolonged treatment with oral retinoids in adults: no influence on the frequency and severity of spinal abnormalities. *Br J dermatol* 1996;134:71-76.

Hunter syndrome

Supanida Kwangsukstid MD,

Patcharin Janjumrajsang MD,

Niramol Vasharangsri MD.

ABSTRACT:

KWANGSUKSTID S, JANJUMRAJSANG P, VASHARANGSRI N. HUNTER SYNDROME. THAI J DERMATOL 2004; 20: 148-156.

THE INSTITUTE OF DERMATOLOGY, BANGKOK, THAILAND.

We report a case of Hunter syndrome. An 8 year old Thai boy presented with multiple solid skin colored papules on both scapulae and generalized thick, inelastic skin since he was 6 year old. The histopathology showed deposited of mucin in the dermis and urine mucopolysaccharide was positive. This is a rare inherited disease with progressive deterioration and no effective treatment.

Key word: Hunter syndrome, mucopolysaccharide

บทคัดย่อ:

สุภณิดา กว้างสุขสถิตย์ พัทธรินทร์ จันทรจรัสแสง นิรมล วัชรรังษี รายงานผู้ป่วย HUNTER SYNDROME วารสารโรคผิวหนัง 2547; 20: 148-156.

รายงานผู้ป่วย Hunter syndrome ในเด็กชายไทยอายุ 8 ปี ซึ่งมาด้วยคúmุ่นจำนวนมากบริเวณสะบักสองข้าง และมีผิวหนังบริเวณแขนขาหนาต่งขึ้น ตั้งแต่อายุ 6 ปี ผลการตรวจทางพยาธิพบการเพิ่มขึ้นของสารมิวซินในชั้นผิวหนัง และพบสารมิวโคโพลิแซคคาไรด์ในปัสสาวะ Hunter syndrome เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบได้น้อย อาการของโรคจะเลวลงตามอายุและยังไม่พบวิธีการรักษาที่ได้ผล

คำสำคัญ: โรคฮันเตอร์, สารมิวโคโพลิแซคคาไรด์

บทนำ

Hunter syndrome หรือ mucopolysaccharidosis type II เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบน้อย เกิดจากการขาดเอนไซม์ iduronate sulfatase ทำให้มีการสะสมของสาร mucopolysaccharide ชนิด dermatan sulfate และ heparan sulfate ในเนื้อเยื่อของอวัยวะต่างๆ รวมทั้งผิวหนัง¹ ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการผิวหนังหนาต่งขึ้นทั่วไป และมีคúmุ่นสีเนื้อขึ้นเป็นกลุ่มที่บริเวณสะบักสองข้าง ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของโรคนี้² อาการแสดงทางระบบอื่นได้แก่ตัวเตี้ย ใบหน้ามีลักษณะจำเพาะ มักมีตบและม้ามโต มีการติดขัดของข้อต่อต่างๆ มือมีลักษณะกว้างและนิ้วสั้น ระดับสติปัญญาต่ำกว่าปกติ และอาจมีอาการหูตึง ผู้ป่วยจะมีอาการเลวลงเรื่อยๆ และมักเสียชีวิตภายในอายุ 20 ปี

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 8 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดเพชรบูรณ์ มาพบแพทย์ด้วยอาการมีคúmุ่นสีเนื้อขึ้นที่บริเวณสะบักทั้งสองข้างตั้งแต่อายุ 6 ปี ไม่มีอาการคันหรือเจ็บ จำนวนคúmุ่นค่อยๆเพิ่มมากขึ้น และลามไปบริเวณต้นแขนสองข้าง มารดาของผู้ป่วยสังเกตว่าผิวหนังของผู้ป่วยมีลักษณะบวมต่งมากขึ้นกว่าแต่ก่อน

จนผู้ป่วยไม่สามารถกำมือได้ปกติ และสังเกตว่าผู้ป่วยมีท่าเดินที่ผิดปกติ โดยเป็นมาตั้งแต่เริ่มเดินได้

ผู้ป่วยเป็นบุตรคนแรก คลอดครบกำหนด น้ำหนักแรกคลอด 3,400 กรัม มีพัฒนาการปกติ แต่เรียนหนังสือไม่เก่ง

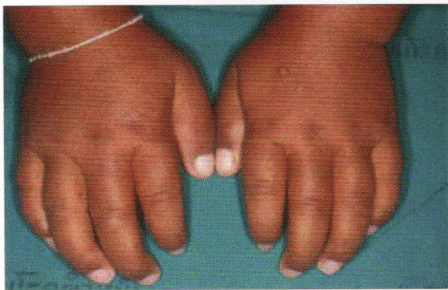
พ่อแม่และน้องสาวของผู้ป่วยปกติดี และไม่มีญาติพี่น้องคนใดที่มีอาการเช่นผู้ป่วย

ตรวจร่างกายทั่วไป พบว่าผู้ป่วยตัวมเตี้ย ความสูง 115 เซนติเมตร (ต่ำกว่าค่ามาตรฐานในช่วงอายุเดียวกัน) น้ำหนัก 30.5 กิโลกรัม มีคอสั้น หน้ามีลักษณะหยาบหนา (coarse facies) จมูกและริมฝีปากหนา ค้างจมูกแบน

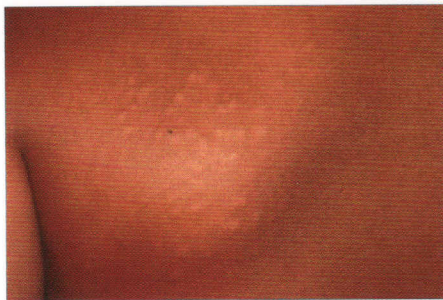
ตรวจระบบผิวหนัง พบผิวหนังบวมหนาขึ้นทั่วทั้งร่างกาย โดยเฉพาะบริเวณแขนขา มือและนิ้วมีขนาดสั้น ข้อมือติดอยู่ในลักษณะงอเล็กน้อย ไม่สามารถกำมือได้สนิท พบผื่นลักษณะเป็นกลุ่ม อยู่บริเวณสะบักและต้นแขนด้านนอกทั้งสองข้าง ลักษณะตุ่มคล้ายก้อนกรวดปูบนทางเดิน (pebbling of the skin)



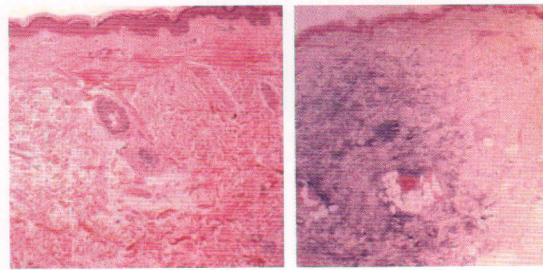
ภาพที่ 1 หน้ามีลักษณะหยาบหนา (coarse facies)
จมูกและริมฝีปากหนา ดังจมูกแบน



ภาพที่ 2. มือและนิ้วบวมหนาขึ้น นิ้วสั้น ข้อนิ้ว
ติดอยู่ในลักษณะงอเล็กน้อย



ภาพที่ 3 กลุ่มสีผิวหนังขึ้นเป็นกลุ่มที่บริเวณ
สะบักสองข้าง ลักษณะคล้ายก้อนกรวดบน
ทางเดิน (pebbling of the skin)



ภาพที่ 4 ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา ของคุ่มนูนที่
สะบัก พบช่องว่างระหว่างใยคอลลาเจนมากขึ้น
ในชั้นกลางและชั้นลึกของผิวหนัง ไม่มีการ
เพิ่มขึ้นของ fibroblast และ inflammatory cells
ย้อม alcian blue พบมีการเพิ่มขึ้นของ mucin ใน
ชั้นผิวหนัง

ตรวจร่างกายระบบอื่น ไม่พบการขุ่นของกระจก
ตา (cloudy cornea) การได้ยินอยู่ในระดับปกติ, ตรวจ
ระบบหัวใจและปอดอยู่ในเกณฑ์ปกติ, ตรวจหน้าท้อง
พบตับโตแต่ไม่โต ไม่พบไส้เลื่อน ตรวจระบบ
กล้ามเนื้อและกระดูกพบการคิดงอเล็กน้อยของ
ข้อศอก, ข้อเข่า และข้อสะโพก

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ: complete blood
count, urine analysis, stool examination และ chest X-
ray อยู่ในเกณฑ์ปกติ X-ray both hands พบกระดูกนิ้ว
มือและนิ้วเท้าแบนใหญ่ขึ้น (broad metacarpal bone
and phalanges) ตรวจ echocardiogram พบ prolapsed
of anterior mitral valve leaflet, mild mitral
regurgitation, mild atrial stenosis ตรวจ IQ test อยู่ใน
ระดับ 59 (mild mental retardation)

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา ของคุ่มนูนที่สะบัก
พบช่องว่างระหว่างใยคอลลาเจนมากขึ้นในชั้นกลาง
และชั้นลึกของผิวหนัง ไม่มีการเพิ่มขึ้นของ fibroblast
และ inflammatory cells ย้อม alcian blue พบมีการ
เพิ่มขึ้นของ mucin ในชั้นผิวหนัง

จากผลการตรวจทางพยาธิวิทยา พองะวินิจัยแยกโรคที่มีการสะสมของสาร mucin โดยไม่มีการเพิ่มขึ้นของ fibroblast และ inflammatory cells ได้ดังนี้

1. focal mucinosis
2. self healing juvenile cutaneous mucinosis
3. scleredema
4. pretibial myxedema
5. lichenmyxedematosus/ scleromyxedema
6. reticular erythematous mucinosis
7. mucopolysaccharidosis

เมื่อพิจารณาพร้อมกับลักษณะทางคลินิกที่มีผิวหนังหนา ร่วมกับตุ่มที่สะเก็ด และเกิดในช่วงอายุเด็ก โรคที่พองจะนำมาแยกโรคได้คือ self healing juvenile cutaneous mucinosis และ mucopolysaccharidosis self healing juvenile cutaneous mucinosis มักเป็นในเด็กอายุ 5-15 ปี มีผื่นเป็นตุ่มสีขาวเกิดขึ้นทันทีพร้อมกับอาการอักเสบของข้อต่อต่างๆ โดยตุ่มที่เกิดขึ้นมักพบบริเวณหน้าและรอบข้อ อาการจะหายเองโดยไม่เหลือพยาธิสภาพใน 2-3 เดือน ซึ่งไม่เข้ากับผู้ป่วยรายนี้ ส่วนกลุ่มโรค mucopolysaccharidosis เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีการสะสมของสาร mucopolysaccharide ในอวัยวะต่างๆ รวมทั้งที่ผิวหนัง ทำให้ผิวหนังมีลักษณะหนาตึงขึ้น และตรวจพบสารนี้ออกมากับปัสสาวะด้วย โดยโรคในกลุ่มนี้มี 2 โรคที่มีลักษณะผื่นผิวหนังจำเพาะที่บริเวณสะเก็ดเหมือนกับผู้ป่วยรายนี้คือ Hunter syndrome และ Hurler syndrome ใน Hurler syndrome จะมีอาการรุนแรงกว่า และมีการรุนแรงของกระดูกทั่วร่างกาย ในผู้ป่วยรายนี้จึงเข้าได้กับโรค Hunter syndrome มากที่สุด

ได้ส่งปัสสาวะตรวจหาสาร mucopolysaccharide พบให้ผลบวก ซึ่งช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรค Hunter syndrome ในผู้ป่วยรายนี้

บทวิจารณ์

Mucopolysaccharide หรือ glycoaminoglycans เป็นสารที่สร้างมาจาก fibroblast ประกอบด้วยสายคาร์โบไฮเดรตที่มี acidic sugar ซึ่งอาจเป็น iduronic acid หรือ glucuronic acid สลับกับ hexosamine ซึ่งอาจเป็น glucosamine หรือ galactosamine³ แบ่งเป็นหลายชนิด ตามชนิดของน้ำตาลที่เป็นส่วนประกอบ เช่น hyaluronic acid, dermatan sulfate, heparan sulfate, chondroitin sulfate และ keratan sulfate พบเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ และแทรกอยู่ระหว่างเซลล์ในเนื้อเยื่อต่างๆ³ การขาดเอนไซม์ที่ใช้ในการย่อยสลายสารเหล่านี้ ทำให้มีการสะสมของสารในเนื้อเยื่อและขับออกมาในปัสสาวะ ทำให้เกิดภาวะ mucopolysaccharidosis โรคในกลุ่มนี้เกือบทั้งหมดถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ยกเว้น Hunter syndrome ที่ถ่ายทอดแบบ X-linked recessive จึงพบผู้ป่วยเฉพาะเพศชาย ตารางที่ 1 เป็นการสรุปลักษณะทางคลินิก, เอนไซม์ที่ขาด และชนิดของ mucopolysaccharide ที่สะสมของโรคต่างๆในกลุ่มนี้⁴

Hunter syndrome ได้ถูกบรรยายเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ.1917⁵ พบอุบัติการณ์การเกิดโรคประมาณ 1/130,000 ของเด็กชายที่ถือกำเนิด⁶

ตารางที่ 1 Summary of the Mucopolysaccharidoses

Type	Eponym	MPS Stored	Enzyme Deficiency	Clinical manifestations
IH	Hurler	DS, HS	α -L iduronidase	Dysostosis multiplex, organomegaly, mental retardation, corneal clouding
IS	Scheie	DS, HS	α -L iduronidase	Stiff joints, normal intelligence, corneal clouding
II	Hunter	DS, HS	iduronate sulfatase	Dysostosis multiplex, organomegaly, mental retardation, flesh-colored papules, no corneal clouding
IIIA	Sanfilippo	HS	heparin sulfate sulfaminidase	Severe neurologic degeneration, no coarse features, behavior changes
IIIB	Sanfilippo	HS	α -N-acetyl-D glucosaminase	Same as IIIA
IIIC	Sanfilippo	HS	glucosamine-N-acetyl transferase	Same as IIIA
IIID	Sanfilippo	HS	N-acetyl glucosamine-6-sulfatase	Same as IIIA
IVA	Morquio	KS	N-acetyl galactosamine-6-sulfatase keratan sulfate galactosidase	Skeletal abnormalities, corneal clouding, odontoid hypoplasia
IVB	Morquio	KS	N-acetyl galactosamine-4-sulfatase	Same as IVA
VI	Maroteaux-Lamy	DS	β -glucuronidase	Dysostosis multiplex, normal intelligence, corneal clouding, hepatosplenomegaly
VIII	Sly	CS, DS, HS		Dysostosis multiplex, hepatosplenomegaly

MPS = mucopolysaccharides; DS = dematan sulfate; HS = heparin sulfate; CS = chondroitin sulfate.

ลักษณะทางคลินิก¹ แรกเกิดเด็กมักจะปกติดี ลักษณะเฉพาะของใบหน้า เริ่มแสดงออกภายในอายุ 1 ปี ใบหน้าดูหนาขึ้น จมูกและริมฝีปากหนา ค้างจมูกแบน หน้าผากเด่น ลิ้นหนา เมื่อเริ่มเดินจะมีลักษณะท่าเดินที่ผิดปกติซึ่งเป็นผลจากความผิดปกติของกระดูกที่เรียก dysostosis multiplex มีการโค้งงอของกระดูกสัน

หลังช่วงลำตัว (thoracic kyphosis) มีการติดยึดของข้อต่อต่างๆ ลักษณะอื่นที่พบ มีกะโหลกศีรษะใหญ่, คอสั้น, และนิ้วมือหนา บริเวณหน้าท้องมักจะยื่นออกมาเนื่องจากมีตับม้ามโต มีการติดเชื่อบริเวณทางเดินหายใจส่วนบนน้อยเนื่องจากการตีบของหลอดลม

อาการทางระบบประสาท พบมีระดับสติปัญญาต่ำกว่าปกติ และสติปัญญาจะเสื่อมลงเรื่อยๆ แต่ในรายที่เป็นไม่รุนแรง จะมีระดับสติปัญญาปกติ

ลักษณะอื่นที่พบ อาจมีอาการหูตึงและการติดเชื้อในหูบ่อย พบได้เส้นทางสะดือและขาหนีได้บ่อย ลิ้นหัวใจมักจะหนาเนื่องจากการสะสมของสาร mucopolysaccharide ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะการทำงานของหัวใจล้มเหลว และเป็นสาเหตุการตายได้

อาการทางผิวหนังที่ถือเป็น cutaneous marker² ใน Hunter syndrome คือตุ่มนูนบริเวณสะบักสองข้าง ซึ่งมักจะเกิดในช่วงอายุ 2-3 ปีแรก และเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ เมื่อตุ่มจำนวนมากเรียงชิดกัน จะทำให้มีลักษณะคล้ายตาข่าย (reticular pattern) หรือมองดูคล้ายก้อนกรวดปูบนทางเดิน (pebbling of the skin) ตำแหน่งที่พบบ่อยคือบริเวณสะบักแต่อาจพบที่หัวไหล่, ต้นแขน, หน้าอกส่วนบน และต้นขาด้านนอกได้ ไม่ทราบเหตุผลแน่นอนว่าทำไมจึงพบบ่อยที่บริเวณเหล่านี้ แต่อาจเป็นเนื่องจากบริเวณเหล่านี้มีผิวหนังที่หนากว่าบริเวณอื่น จึงมีการสะสมของ mucopolysaccharide มาก ตุ่มเหล่านี้สามารถหายไปได้เอง² ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับ connective tissue nevi โดย connective tissue nevi มักจะมีการกระจายของตุ่มมากกว่าที่จะรวมกันเฉพาะบางตำแหน่ง และต้องแยกจาก localized amyloidosis และ papular mucinosis โดยสองโรคหลังนี้มักจะมีอาการคันหรือมีลักษณะอาการอักเสบร่วมด้วย⁷

ลักษณะทางผิวหนังที่อาจพบได้แต่ไม่ได้รับความสนใจคือ ผิวหนังบริเวณมือบวมหนาและตึงขึ้น (scleroderma-like appearance) ซึ่งจะต้องแยกจากโรค

อื่นที่มีผิวหนังบริเวณปลายมือปลายเท้าแข็งขึ้นเช่น systemic sclerosis

ลักษณะทางผิวหนังอื่นๆที่พบได้แต่ไม่จำเพาะกับโรคคือ มีผิวหนังหนาขึ้นทั่วไป, ขนเพิ่มขึ้น (hirsutism) และผมหยิกหนา

โรคนี้ต้องแยกจาก Hurler syndrome ซึ่งมีลักษณะทางคลินิกคล้ายคลึงกัน แต่ Hunter syndrome จะมีความรุนแรงของโรคน้อยกว่า และไม่มี cloudy cornea สรุปลักษณะจำเพาะที่ทำให้วินิจฉัยโรค Hunter syndrome แยกจากโรคอื่นในกลุ่ม mucopolysaccharidosis คือ 1.เป็นเฉพาะในผู้ชาย 2. clear cornea และ 3.ลักษณะผิวหนังพบ pebbling of the skin

การวินิจฉัยโรคขั้นต้นทำได้โดยการตรวจหาสาร mucopolysaccharide ในปัสสาวะ ส่วนการแยกชนิดของโรค ต้องตรวจหาระดับของเอนไซม์ที่จำเพาะในเซลล์เม็ดเลือดขาวและเซลล์ fibroblast

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของผิวหนัง ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรค โดยจะพบลักษณะ metachromatic granules และ vacuole ใน fibroblast เมื่อย้อมด้วย Giemsa stain หรือ toluidine blue เรียกว่า gargoye cell ซึ่งมีลักษณะคล้าย mast cell^{8,9}

จุลทรรศน์อิเล็กตรอนพยาธิวิทยา จะพบลักษณะ laminated, electron dense residual bodies ใน fibroblast, schwann cell และ macrophage ซึ่งบ่งบอกถึง unmetabolized mucopolysaccharides^{8,9}

พยากรณ์โรคและการรักษา

พบโรคจะมีอาการเลวลงตามลำดับ และผู้ป่วยมักเสียชีวิตภายในอายุ 20 ปี แต่ในรายที่มีความรุนแรงของโรคน้อย จะมีระดับสติปัญญาปกติ และสามารถ

ดำรงชีวิตอยู่ได้นานมากกว่า 20 ปี บางรายอายุขึ้นถึง 60 ปี ยังไม่มีการรักษาใดที่ทำให้โรคดีขึ้นชัดเจน มีความพยายามให้พลาสมาและเม็ดเลือดขาว และการปลูกถ่ายเซลล์ fibroblast เพื่อทดแทนเอนไซม์ที่ขาด แต่ก็ไม่ได้ผล อาจเป็นเพราะเอนไซม์ iduronate sulfatase มีอายุสั้น ส่วนการปลูกถ่ายไขกระดูกพบว่า ช่วยชะลอการแย่ลงของโรค แต่ก็ยังไม่ประสบความสำเร็จเท่าที่ควร ปัจจุบันมีการศึกษาถึงวิธีทำ gene transfer เพื่อแก้ไขเอนไซม์ที่ขาดในระดับ hematopoietic stem cell แต่ก็ยังไม่เป็นผลสำเร็จ⁴

References

1. Mallory SB, Krafchik BR. Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II). *Pediatr dermatol* 1990;7:150-2.
2. Prystowsky SD, Maumenee IH, Freeman RG, Herndon JH, Harrod MJ. A cutaneous marker in the Hunter syndrome — a report of four cases. *Arch Dermatol* 1977; 113: 602-5.
3. Gallo RL, Trowbridge JM. Proteoglycans and glycoaminoglycans of skin. In: Freeberg IM, Eisen AZ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6 ed. New York, McGraw-Hill 2003; 210-5.
4. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharide storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AV, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*, 6 ed. New York: McGraw-Hill 1989; 1565-82.
5. Hunter C. A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med* 1917; 10: 104-16.
6. LeGuern E, Couillin P, Oberle I, et al. More precise localization of the gene for Hunter syndrome. *Genomics* 1990; 7: 358-62.
7. Thappa DM, Singh A, Jaisankar TJ Rao R, Ratnakar C. Pebbling of the skin: a marker of Hunter's syndrome. *Pediatr Dermatol*. 1998; 15: 370-3.
8. Hashimoto K, Niizuma K. Hunter's disease. In: *Skin pathology by light and electron microscopy*. Tokyo: Igaku-Shoin, 1983; 106.
9. Panine VV, Hashimoto K. What syndrome is this? Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II). *Pediatr Dermatol*. 1995; 12: 307-2.

CME Patient I

Pasinee Jantaragoon MD,*

Srisupalak Singalavanija MD.**

* Fellow, Ramathibodi Hospital

**Staff, Queen Sirikit National Institute of Child Health

History

A 6-year-old girl has non pruritic small papules on arms and knees for 3 years. She is a healthy fourth child of the family with normal growth and development.

Skin finding is shown as Fig. 1. Other examinations are normal.



Fig.1

Self assessment: Question 1-5

1. From the above clinical presentation, your differential diagnosis includes all of the followings,

EXCEPT

- A. Lichen planus
- B. Lichen nitidus

- C. Lichen sclerosis
- D. Keratosis pilaris
- E. Molluscum contagiosum

Skin biopsy showed histopathological feature

2. What is your definite diagnosis?
 - A. Lichen spinulosa
 - B. Lichen nitidus
 - C. Keratosis pilaris
 - D. Flat warts
 - E. Lichen planus
3. What is the clinical feature of this disease?
 - A. It is a benign dermatosis commonly seen in infant.
 - B. It is characterized by flat-topped erythematous papules with white lines (Wickham's striae).
 - C. It is characterized by minute, flesh-colored, shiny papules.
 - D. The lesions are thought to share a simple pathogenesis to lichen striatus
 - E. Typical clinical symptom is itching

4. What is/are the appropriated treatment(s) of this condition?

- A. Topical steroids
- B. Oral retinoids
- C. Severe cases may be treated with PUVA
- D. Antihistamines may be helpful in controlling itching
- E. All of above

5. What is the course and prognosis of lichen nitidus?

- A. It requires aggressive treatment
- B. Typical lichen nitidus is self-resolve in more than 1 year
- C. Lesions may persist for several years despite treatment
- D. Skin atrophy usually occurs after papules clear
- E. Pigmentary changes usually occur after papules clear

Discussion:

Lichen nitidus is a rare and benign dermatosis of unknown cause. This disorder is commonly seen in childhood, characterized by minute, flesh-colored, shiny papules occurring on genitalia, abdomen, chest and extremities with Koebner phenomenon. The lesions are thought to share a simple pathogenesis to lichen planus. Antigen

presentation by Langerhans cells to helper T cells with subsequent lymphokine production recruits more T cells and induces cytokine production of keratinocytes. Histopathology reveals focal epidermal hyperplasia and elongation of the rete ridges in a narrow area (claw-like projection) and a well demarcated dense lymphohistiocytic infiltrate on the papilla layer.

Typical lichen nitidus is self-resolve without atrophy or pigmentary changes in less than 1 year. Lesions may persist for several years despite treatment. For symptom relief, topical regimens include topical steroids, antihistamines to control itching. More severe cases may be treated with PUVA, systemic steroids or oral retinoids. One case report, the eruption showed no response to topical steroids but most of the papules completely disappeared after received oral isoniazid for 6 months.

References

1. Kane KS, Ryder JB, Baden RA, Baden HP, Stratigos A. Color atlas & synopsis of Pediatric Dermatology. New York; Mc Graw Hill 2003:313-5.
2. Maeda MA. Case of generalized lichen nitidus with Koebner phenomenon. J Dermatol 1994;21(4):273-7.
3. Kubota Y, Kiryu H, Nakayama J. Generalized lichen nitidus successfully treated with an antituberculous agent. Br J Dermatol 2002;146(6):1081-3.
4. Arizaga AT, Gaugha MD, Bang RH. Generalized lichen nitidus. Clin Exp Dermatol 2002;27:115-7.

CME Patient II

Nualratna Hansiriphan MD,

Wanida Limpongsanuruk MD.

Queen Sirikit National Institute of Child Health, Bangkok, Thailand.

A 2-year-old-girl presented with multiple painful palpable nodules on trunk, buttocks, and extremities for 3 months. She was treated with oral antibiotics for 2 weeks without improvement. On examination there are symmetrical erythematous patches at both paranasal areas and generalized subcutaneous nodules on trunk, buttocks and extremities. (Figure 1) Neurological examination revealed proximal muscles weakness grade IV/V of both arms and legs. Other systems were within normal limits



Figure I

1. What is the most likely diagnosis ?

- A. SLE
- B. Juvenile dermatomyositis
- C. Mixed connective tissue disease
- D. Photosensitivity

E. Polyarteritis nodosa



Figure II X-ray of both legs as in

2. What is the least useful investigation ?

- A. Muscle enzyme
- B. ANA profiles
- C. Photopatch test
- D. Skin biopsy
- E. Complement levels

Investigations:

CBC: Hct 36.1%, WBC 17,200 cell/mm³, PMN 49%, L 49%, ATL 1%
Plt 335,000 cell/mm³

CPK: 231 U/L (24-204 U/L)

LDH: 1,283 U/L (212-423 U/L)

Others: WNL

Histopathology:

Section of the skin from the leg showed compact orthokeratosis of epidermis. The dermis and skin appendage are unremarkable. Focal dystrophic calcification is seen in the subcutis.

3. What manifestation in this disease is found more common in children than in adult ?

- A. Muscle weakness
- B. Widespread dermatitis
- C. Photosensitivity
- D. Calcinosis cutis
- E. Malignancy

4. What manifestation is **NOT** common in juvenile dermatomyositis ?

- A. Heliotrope
- B. Gottron's papules
- C. Calcinosis cutis
- D. Photosensitivity
- E. Dysphagia

5. What is the treatment of choice of calcinosis cutis?

- A. Prednisolone
- B. Methotrexate
- C. Aluminium hydroxide
- D. Azathioprine
- E. Dapsone

Discussion :

Juvenile dermatomyositis (JDM) is a rare, multisystem inflammatory disease primarily

affecting muscle and skin. Dermatomyositis, the children form has only rarely been associated with malignancy. Calcinosis occurs less than 5% in adult form dermatomyositis, whereas 70% of the children developed one or another form of calcinosis. Approximately 50% of children with JDM have insidious development of muscle induration, and dysphagia. Dyspnea, due to either myocarditis or involvement of respiratory muscle, is often seen in the chronic stages. A recurrent, photosensitive, diffuse, widespread dermatitis can often precede the myopathy. The pathognomonic skin sign is edema and induration of structures on the face, especially the eyelids. Pink to violet (heliotrope) discoloration of the upper eyelids is often associated with a malar rash. Gottron's papules appear symmetrically over extensor surfaces of joints, especially over proximal interphalangeal (PIP) and metacarpophalangeal (MCP). The severity of changes tends to correlate with chronic severity of the disease. Diagnostic criteria includes characteristic rash (heliotrope, photosensitivity, calcinosis cutis, Gottron's papules, symmetrical weakness of proximal muscles and anterior neck flexors and the elevated skeletal muscle enzymes with either muscle biopsy findings or electromyography (EMG). Treatment begin with prednisolone at 2 mg/kg/day and taper quickly to no more than 1 mg/kg/day. Methotrexate, oral azathioprine 2.5 mg/kg/day is the second agent of choice. The fever usually falls to normal within the first days, followed by a normal pattern of muscle enzymes within weeks and a resumption of normal

muscle strength within 2 to 3 months. Aluminium hydroxide has been shown to improve calcinosis cutis.

References

1. Schachner LA, Hansen RC. Pediatric Dermatology, 3rd Ed. New York, Mosby; 2000:955-60.

2. Eisenstein DM, Paller AS, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis presentive with rash alone. *Pediatr* 1997;100 (3 Pt):391.
3. Ansell BA. Juvenile dermatomyositis : A retrospective review of a 30 year experience. *J Am Acad dermatol* 45;28:2001.
4. Nakagawa T, Takaiwa T. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis responsive to aluminium hydroxide treatment. *J Dermatol* 1993; 20(9):558-60.

เฉลยแบบทดสอบ Continuing Medical Education (CME) ปีที่ 20 ฉบับที่ 2

CME Patient I

1. D

2. B

3. E

4. E

5. A

CME Patient II

1. E

2. B

3. B

4. E

5. E