



วารสารโรคผิวหนัง

ปีที่ 20 ฉบับที่ 2 เมษายน — มิถุนายน 2547

เจ้าของ

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

วัตถุประสงค์

เผยแพร่ความรู้วิชาโรคผิวหนังแก่สมาชิกและแพทย์ทั่วไป

ประสานงานและส่งข่าวระหว่างสมาคมและสมาชิกแพทย์ทั่วไป

บรรณาธิการผู้พิมพ์ผู้โฆษณา

พญ.พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน

บรรณาธิการผู้ช่วย

พญ.นุชา เนียมประคิษฐ์

กองบรรณาธิการ

พญ.ชสุรี สิตกะสิน

นพ.สุชุม เจริญคน

นพ.สมยศ จารุวิจิตรรัตนา

นพ.นภค นพคุณ

พญ.วาณี วิสุทธิ์เสวีวงศ์

นพ.ป่วน สุทธิพินิจธรรม

พญ.ศิริเพ็ญ พัววิไล

นพ.กฤษณา คงอุไร

พญ.พรรณแข มไหสวริยะ

พญ.ศรีสุกัลยาณ ติงคาลวณิช

พญ.กนกวลัย กุลทันทน์

พญ.กอบกุล อุนหโชค

นพ.จินดา โรจนเมธินทร์

พญ.สิริยา อารีเจริญเลิศ

พญ.ประณิต ตั้งเจริญพงศ์

พญ.จงกลณี วงศ์ปิยะบวร

อดีตบรรณาธิการ

นพ.ธาดา เปี่ยมพงศ์สานต์

พ.ศ. 2528

พญ.กนก บุญขะรัตเวช

พ.ศ. 2529-พ.ศ. 2531

นพ.สมยศ จารุวิจิตรรัตนา

พ.ศ. 2531-พ.ศ. 2535

นพ.หาญ วงศ์ไวยวรรณ

พ.ศ. 2535-พ.ศ. 2537

นพ.สมยศ จารุวิจิตรรัตนา

พ.ศ. 2538-พ.ศ. 2539

นพ.ป่วน 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.ณิชาวรรณ หิตพัฒน

พิมพ์ที่

โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์ ถ.อรุณอมรินทร์ โทร 0-2411-1523

Thai Journal of Dermatology

Vol.20 No.2 April-June 2004

Editor

Porn-tip 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.2 April-June, 2004 Thai Journal of Dermatology (ISSN 0125-8680) is published tri-monthly

Postmaster

Send address change to Dr. Porn-tip 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

ตั้งแต่มีนาคม 2547 ถึง วันที่ เมษายน 2549

นายก	แพทย์หญิงสุรี	สิดกะลิน
อุปนายก	นายแพทย์ป่วน	สุทธิพินิจธรรม
เลขาธิการ	นายแพทย์นภดล	นพคุณ
ประธานวิชาการ	นายแพทย์ประวิตร	อศวานนท์
เหรัญญิก	นายแพทย์กฤษฎา	ดวงอุไร
นายทะเบียน	นายแพทย์สมศักดิ์	คันรัตนกร
สารบัญญกร	แพทย์หญิงพรทิพย์	ภูวบัณฑิตสิน
ปฎิคม	นายแพทย์รัฐภรณ์	อึ้งภากรณ์
ประชาสัมพันธ์	นายแพทย์วิจิต	สินุดพงษ์
กรรมการกลาง	นายแพทย์ธาดา	เปี่ยมพงศ์สานต์
	แพทย์หญิงพิมลพรรณ	กฤติยรังสรรค์
	นายแพทย์อภิชาติ	ศิวาธร
	แพทย์หญิงปนัดดา	ลีลาอุดมลิปิ

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 เพื่อหาบทความหรือ
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	Gritiyarangsang
	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

คำแนะนำสำหรับผู้พิมพ์

วารสารโรคผิวหนังมีนโยบายเผยแพร่วิชาการทางโรคผิวหนังและเรื่องที่เกี่ยวข้อง โดยสนับสนุนให้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย และมีบทคัดย่อเป็นภาษาอังกฤษ ในกรณีที่เรื่องเป็นภาษาอังกฤษจะมีบทคัดย่อเป็นภาษาไทย การใช้ภาษาไทยให้ยึดหลักของพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถาน การแปลศัพท์อังกฤษเป็นไทยหรือการเขียนทับศัพท์ให้ยึดหลักของราชบัณฑิตยสถาน ศัพท์ภาษาอังกฤษที่ปนในเรื่องภาษาไทยให้ใช้ตัวเล็กทั้งหมด ยกเว้นชื่อเฉพาะซึ่งขึ้นต้นด้วยอักษรใหญ่ ไม่ขึ้นต้นประโยคด้วยศัพท์ภาษาอังกฤษและหลีกเลี่ยงการใช้ศัพท์ภาษาอังกฤษเป็นกริยา

ประเภทของบทความ

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

การเตรียมต้นฉบับ

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

1. Title pages ให้ส่งเป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ (เขียนแยกแผ่นกัน) โดยแต่ละภาษาประกอบด้วย

1.1 ชื่อเรื่อง

1.2 ชื่อผู้พิมพ์ทุกท่าน ทั้งชื่อตัวและชื่อสกุล พร้อมทั้งคุณวุฒิ (สูงสุด)

1.3 สถานที่ทำงาน

1.4 ชื่อและที่อยู่ของผู้พิมพ์ที่รับผิดชอบในการเตรียมต้นฉบับ ระบุชื่อเรื่องอย่างสั้น

(short running title) ไม่เกิน 40 ตัวอักษร พิมพ์ไว้บรรทัดล่างสุดของ title page

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

2.1 เรียงย่อ (Abstract) ถ้าบทความที่เป็นภาษาอังกฤษ เรียงย่อภาษาอังกฤษไม่เกิน 150

คำ และบทย่อภาษาไทยไม่เกิน 300 คำ ถ้าบทความที่เป็นภาษาไทย เรียงย่อภาษา

ไทยและภาษาอังกฤษ 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) วิจารณ์ (discussion)
- 3.4 บทความประเภทอื่น การเรียงหัวข้อของเนื้อเรื่อง ให้พิจารณาตามความเหมาะสม

4. กิตติคุณประกาศ (Acknowledgements)

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

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความที่ตีพิมพ์ในวารสาร

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

Sorter NA, Wasserman T1, Austen KF. Cold urticaria : release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. N Engl J Med. 1976; 274 : 687-90.

ถ้าเอกสารเป็นภาษาไทย ให้เขียนชื่อก่อนนามสกุลดังนี้

สมพนธ์ บุญยคุปต์. 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 แผ่นละตารางเรียงลำดับก่อนหลังตามที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง คำอธิบายเพิ่มเติมใส่ข้างใต้ตาราง โดยใช้เครื่องหมายสำหรับเชิงอรรถเรียงลำดับดังนี้ *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, |||, ¶¶

7. คำบรรยายภาพ ถ้าเป็นบทความภาษาไทยให้ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษอย่างใดอย่างหนึ่งเรียงลำดับภาพตามที่อ้างอิงในเนื้อเรื่องภาพประกอบ ภาพถ่ายใช้ post card ขาว-ดำ ขนาด 3x5 นิ้ว (ทำเครื่องหมาย

แสดงขอบบนของภาพและลำดับที่ของภาพบน sticker พร้อมทั้งชื่อผู้พิมพ์แล้วติดที่หลังภาพ) ในกรณีที่
ภาพสี ให้ส่งเป็นรูปสไลด์ ทำเครื่องหมายแสดงขอบบนของภาพ ลำดับที่ของภาพ และชื่อผู้พิมพ์บนกรอบรูป
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

ความลึกของผิวหนังตายจากความร้อนหลังการใช้ Suretouch™ (Sortscan™)

คาร์บอน ไดออกไซด์เลเซอร์สแกนเนอร์

59-72

อุดมศักดิ์ วงศ์ปารมี

นิวัติ พลนิกร

สุเทพ จิระสุทัศน์

บทความพื้นฟูวิชาการ

เมโรเทรกเซท

พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน

73-89

รายงานผู้ป่วย

โรคอโครโนซิส

สุดาร์ตน์ สีน้าเงิน

90-102

พงษ์ศักดิ์ มหามุภาพ

สมเดช ศรีชัยรัตนกุล

ศิริ เชื้อวชาญวิทย์

การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 1

ปภาพิต ผู้จินดา

103-107

วรพงษ์ มนัสเกียรติ

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 2

ศศิมา เอี่ยมพันธุ์

108-111

วรัญญา นุญชัย

Contents

Original articles

- The Depth of Thermal Necrosis After SureTouch™ (SoftScan™) 59-72

CO₂ Laser Scanner

Udomsak Wongparami
Niwat Polnikorn
Suthep Jirasutus

Review articles

- Methotrexate 73-89
Porntip Puvabanditsin

Case report

- Ochronosis: A Case Report and Review of the Literature 90-102
Sudarat Seenumgeon
Pongsak Mahanupab
Somdet Srichairatanakool
Siri Chiewchanvit

Continuing Medical Education (CME)

- CME Patient I 103-107

Papapit Tuchinda
Woraphong Manuskiatti

- CME Patient II 108-111

Sasima Eimpunth
Waranya Boonchai

The Depth of Thermal Necrosis After SureTouchTM (SoftScanTM) CO₂ Laser Scanner

Udomsak Wongparami MD,

Niwat Polnikorn MD,

Suthep Jirasutus MD.

ABSTRACT:

WONGPARAMI U*, POLNIKORN N, JIRASUTUS S***. THE DEPTH OF THERMAL NECROSIS AFTER SURETOUCHTM (SOFTSCANTM) CO₂ LASER SCANNER. THAI J DERMATOL 2004;20: 59-72.**

***DERMATOLOGICAL UNIT, INTERNALMEDICINE GROUP, ANGTHONG HOSPITAL, ANGTHONG, THAILAND.**

****DERMATOLOGIC SURGERY UNIT, DIVISION OF DERMATOLOGY, RHAMATHIBODI HOSPITAL, MAHIDOL UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.**

*****SUPHANAHONG DERMATOLOGY CLINIC, BANGKOK, THAILAND.**

BACKGROUND: SureTouchTM (SoftScanTM) CO₂ laser scanner has recently been introduced for laser skin resurfacing. It is optomechanical flashscanner that can be used in conjunction with a lower power CO₂ laser in the continuous mode. The scanner achieves high power by focusing the CO₂ laser beam to a small spot size of

200 μm , and rapidly scans the focused beam over a variety of scan pattern. The scan size can be variable up to 20 mm. The dwelling time can be adjustable from 396 to 1000 μsec . There were no previous studies for human tissue effect of this scanner.

OBJECTIVES: To define the optimum laser parameters for maximum aesthetic effect of the scanner and to determine the depth of ablation and the depth of residual thermal injury produced with one to three passes of the optimum laser parameters.

METHODS: Normal skin from both ends of fusiform excision at perioral area for a total of 12 specimens were treated with one pass of the following three different power setting. Square- pattern, 2x2 mm. scan area was set with three different power settings of 11, 15, 20 watts, continuous wave CO_2 laser mode. Four different dwelling times, 396, 485, 591 and 698 μsec were used for each power setting. The distal end of postauricular donor skin from another patient requiring full thickness skin grafts following Mohs micrographic surgery for a total of 6 specimens were treated with one to three passes of 11 watts and 2 dwelling times, 396 and 485 μsec . Histologic studies were evaluated by light microscopy and micrometer.

RESULTS: The depth of thermal necrosis after one pass of SureTouchTM CO_2 laser scanner are between 5 and 100 μm . The constant ablation depth after one pass of all parameters measured about 20-50 μm . Increasing the dwelling time and power setting resulted in a corresponding increase in the depth of thermal necrosis. The depth of ablation and residual thermal injury after treated with one to three passes of 11 watts and 2 dwelling time, 396 and 485 μsec are about 20-50 μm and 25-150 μm , respectively.

CONCLUSION: Every parameters in this study can be used for skin resurfacing. The recommended optimum parameters are the power setting of 11 watts and dwelling time of less than 485 μsec because they produced the least residual thermal necrosis. The recommended optimum parameters for maximum aesthetic effect can be use only one pass because the subsequent passes produced the constant ablation depth but increasing the depth of residual thermal necrosis and increasing the risk of scarring.

Key word : Thermal necrosis, SureTouch , SoftScan , flashscanner, laser skin resurfacing

บทคัดย่อ:

อุดมศักดิ์ วงศ์ปารมี*, นิวัติ พลนิกร**, สุเทพ จิระสุทัศน์*** ความลึกของผิวหนังตายจากความร้อนหลังการใช้ SURETOUCH™ (SOFTSCAN™) คาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์สแกนเนอร์ วารสารโรคผิวหนัง 2547;20: 59-72.

* หน่วยโรคผิวหนัง กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลอ่างทอง

** หน่วยศัลยกรรมผิวหนัง แผนกโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลรามารับดี มหาวิทยาลัยมหิดล

*** คลินิกผิวหนังสุพรรณหงส์

ในปัจจุบันมีการแนะนำการทำรีเซอเฟสซึ่งผิวหนังด้วยเลเซอร์โดยใช้ SureTouch™ (SoftScan™) ซึ่งเป็น Optomechanical แฟลชสแกนเนอร์ ที่ใช้ร่วมกับคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์กำลังต่ำใน continuous mode สแกนเนอร์นี้ได้รับกำลังสูงจากลำแสงคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ที่จุดโฟกัส ขนาดเล็ก 200 ไมครอนและสแกนอย่างรวดเร็วเป็นลำแสงโฟกัสหลายรูปแบบสแกน ขนาดสแกนทำได้ขนาดต่างๆ จนถึง 20 มิลลิเมตร สามารถปรับ dwelling time จาก 396 ถึง 1000 μ sec ยังไม่มีการศึกษาผลของสแกนเนอร์นี้ต่อเนื้อเยื้อมนุษย์มาก่อน

วัตถุประสงค์: เพื่อหาค่าปัจจัยกำหนดที่ดีที่สุดของเลเซอร์สำหรับผลด้านความสวยงาม และ หาความลึกของ ablation และความลึกของการทำอันตรายต่อผิวหนังที่เหลือจากความร้อน โดยดูจากใช้ค่าปัจจัยกำหนดที่ดีที่สุดของเลเซอร์ กระทำต่อผิวหนังที่เดียวกัน 1 ถึง 3 ครั้ง

วิธีการศึกษา: ใช้ผิวหนังปกติจากปลาย 2 ข้างของการตัดเนื้อรูปกระสวยจากบริเวณรอบปาก 12 ชิ้น สแกนด้วยเลเซอร์ 1 ครั้ง ขนาดพื้นที่ 2 x 2 มิลลิเมตร ด้วยกำลัง 11, 15 และ 20 วัตต์ ใน continuous mode ปรับค่า dwelling time 396, 485, 591 และ 698 μ sec ต่อกำลังระดับต่างๆ ใช้ผิวหนังส่วนปลายบริเวณหลังหูของผู้บริจาคผิวหนังจากผู้ป่วยที่ต้องการประณีตผิวหน้า ในการผ่าตัด Mohs 6 ชิ้น สแกนด้วยเลเซอร์ 1 ถึง 3 ครั้ง ด้วยกำลัง 11 วัตต์ และปรับค่า dwelling time 396 และ 485 μ sec และศึกษาผลเนื้อเยื่อด้วยกล้อง light microscopy และ micrometer

ผลการศึกษา: ความลึกของผิวหนังตายจากความร้อนหลังการใช้ SureTouch™ คาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์สแกนเนอร์ 1 ครั้ง อยู่ระหว่าง 5 ถึง 100 ไมครอน ความลึกของ ablation หลังการใช้ 1 ครั้งของทุกๆค่าปัจจัยกำหนดวัดได้ค่าคงที่ประมาณ 20 ถึง 50 ไมครอน การเพิ่มค่ากำลังของเลเซอร์ และ dwelling time จะยังเพิ่มความลึกของ ผิวหนังตายจากความร้อน ความลึกของ ablation และ ความลึกของการทำอันตรายต่อผิวหนังที่เหลือจาก

ความร้อน เมื่อใช้กำลัง 11 วัตต์ dwelling time 396 และ 485 μsec กระทำต่อผิวหนัง 1 ถึง 3 ครั้ง มีค่าประมาณ 20 ถึง 50 ไมครอน และ 25 ถึง 150 ไมครอน ตามลำดับ

สรุปผลการศึกษา: ทุกๆค่าปัจจัยกำหนดที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้สามารถใช้ในการทำรีเซอเฟสซึ่งผิวหนังค่าปัจจัยกำหนดที่ดีที่สุดที่แนะนำ คือ กำลัง 11 วัตต์ และ dwelling time น้อยกว่า 485 μsec เพราะมันทำให้ผิวหนังที่เสียหายจากความร้อนน้อยที่สุด ค่าปัจจัยกำหนดที่ดีที่สุดเพื่อความสวยงามสูงสุดนี้สามารถใช้เพียงครั้งเท่านั้น เพราะการทำครั้งต่อไปทำให้เกิดความลึกของ ablation คงที่แต่เพิ่มความลึกของผิวหนังที่เสียหายจากความร้อน และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดรอยแผลเป็น

คำสำคัญ: ผิวหนังตายจากความร้อน, ชั่วพัก, ซอฟต์สแกน, แฟลชสแกนเนอร์, รีเซอเฟสซึ่งผิวหนังด้วยเลเซอร์

The currently available lasers intended for resurfacing incorporate advancement base on Anderson and Parrish's theory of selective photothermolysis.^{1,2} The 10,600-nm wavelength of the CO₂ laser is preferentially absorbed by water, having an extinction coefficient of about 30 μm .^{2,3} The thermal relaxation time of this layer of tissue has been calculated to be less than 1 ms.⁴ If the laser-tissue interaction time is confined to this time period or less by rapid pulsing of the laser or by rapid scanning of continuous beam, then a layer of residual thermal necrosis measuring only 50 to 100 μm because of confinement of thermal diffusion.^{3,5}

The recent well know technology for skin resurfacing is SilkTouchTM flashscanner but the newer advance one is the SoftScanTM (Sahar technologies, Inc.)⁶ SoftScanTM was renamed to SureTouchTM CO₂ laser scanner. (Sharplan Laser,

Inc.). SureTouchTM CO₂ laser scanner^{6,7} is used in conjunction with a lower power CO₂ laser in the continuous mode. The scanner achieves high powers by focusing the CO₂ laser beam to a small spot size of 200 μm and rapidly scans the focused beam over a predetermined scan pattern. A variety of scan patterns is provided in continuous wave mode; square, hexagon, line, parallelogram, rectangle, triangle, and wedge. The scan size can be variable up to 20 mm. for each pattern. The short exposure time (dwelling time) in continuous mode can be adjustable from 396 to 1000 μsec . The full SureTouchTM CO₂ laser scanner device specification is showed in Table 1.^{6,7} there were no previous studies for human tissue effect of this scanner system.

Table 1

SureTouch™ CO₂ laser scanner device specifications

Laser Compatibility	Most Sharplan CO ₂ Lasers
Computerized Scan Modes	Continuous (CW)
Scan Patterns	Square, Hexagon, Line, Parallelogram, Rectangle, Triangle, Wedge
Scan size	Variable up to 20 mm
Dwelling Time	CW Mode Adjustable from 396-1000 microsecond
Control Panel	Microprocessor Control, LCD Display
Electrical Power	110-230 VAC, 50/60Hz

Materials and Methods**The Donor Skin**

The first patient having a solitary neurofibroma nodule at perioral area was entered into the study. Normal skin from both ends of fusiform excision of neurofibroma nodule for a total of 12 specimens were used. The second patient required full-thickness skin grafts following Mohs micrographic surgery was entered into the study. The donor skin for a total of 6 specimens were taken from the postauricular region.

Laser

The laser used was the Sharplan Model 20 C (Sharplan Lasers, Inc.) It was the sealed-off, DC excited CO₂ laser which emit light at 10,600 nm. in the infrared part of the spectrum. The Mode structure was TEM₀₀. Power on tissue were set with three different power setting of 11, 15 and 20 watts continuous wave CO₂ laser mode.

The SureTouch™ CO₂ laser scanner (Sharplan

Lasers, Inc.) is an optomechanical flashscanner that can be used with continuous mode CO₂ lasers. This flashscanner used microprocessor-controller mirror deflection to move a highly focused 200- μ m CO₂ laser beam with constant velocity in varying scan pattern : square, hexagon, line, parallelogram, rectangle, triangle or wedge. The scan pattern in this study was square-pattern, 2x2 mm. Four different dwelling times, 396, 485, 591 and 698 μ sec were used for each power setting.

Skin Treatment

Prior to excision of the neurofibroma nodule in the first patient, the normal skin from both end of fusiform excision were treated with one pass using the previous three different power setting, four different dwelling times and 2x2 mm., square-pattern. The "Char-free" skin debris were not removed with wet applicators. Following treatment,

the tissue was excised and placed in formalin for histopathological analysis.



Fig. 1A SureTouch™ CO₂ laser scanner with the power setting of 11 watts and dwelling time 396 μsec produced about 20-30 μm. ablation depth and 5 μm. residual thermal necrosis. The dermal-epidermal junction remained intact in many foci.

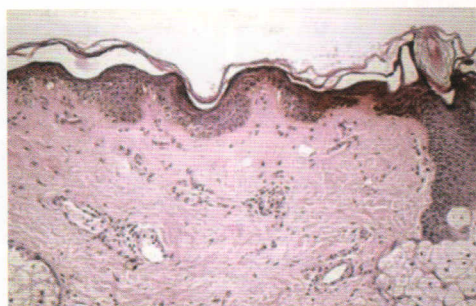


Fig 1B SureTouch™ CO₂ laser scanner with the power setting of 11 watts and dwelling time 396 μsec produced about 20-30 μm. ablation depth and 5 μm. residual thermal necrosis. The dermal-epidermal junction remained intact in many foci.

Prior to excision of the donor skin in the second patient, the distal ends of what was to become the

“dog ears” of the elliptically excised tissue was treated with one to three passes using the power setting of 11 watts and 2 dwelling times; 396 and 485 μsec. Wet application were used to remove the skin debris between subsequent passes of the lasers. Following treatment, the tissue was excised and placed in formalin for histopathological analysis.



Fig 1C SureTouch™ CO₂ laser scanner with the power setting of 11 watts and dwelling time 485 μsec produced about 30-50 μm ablation depth and 25 μm residual thermal necrosis.

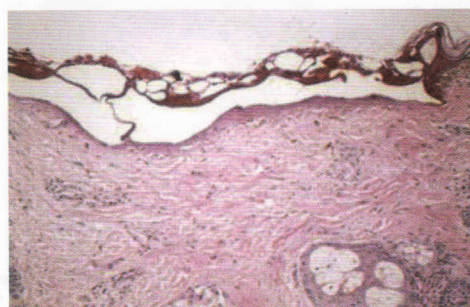


Fig 1D Most parameter of SureTouch™ CO₂ laser scanner completely ablated the epidermis. The depth of ablation are about 30-50 μm. The depth of residual thermal necrosis are between 25 and 100 μm.

The depth of tissue vaporization and thermal necrosis was evaluated by light microscopy and measured for each section of each specimen, using micrometer under low (X100) and high (x400) magnification.

Results

The one pass of SureTouch™ CO₂ laser scanner produced whitening on contact with intact skin as well as visible, square-pattern skin contraction with the application of each parameter in the additional passes. The one pass of all parameters completely ablated the epidermis (Fig.1D) except the power

setting of 11 watts and dwelling time 396 μsec which the dermal-epidermal junction remained intact in many foci. (Fig.1A,B) The depth of ablation from all parameters with the SureTouch™ CO₂ laser scanner measured approximately 30-50 μm. (Fig.1D) except the power setting of 11 watts, dwelling time 396 μsec which the depth of ablation measured about 20-30 μm. (Fig.1A,B) The depth of residual thermal injury after one pass of the SureTouch™ CO₂ laser scanner are between 5 and 100 μm.

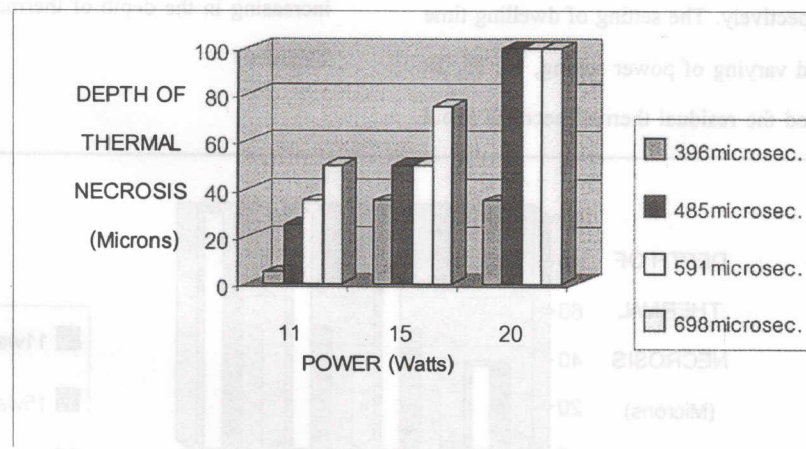


Fig 2 A correlation between the depth of thermal necrosis and dwelling time occurred with each power setting of SureTouch™ CO₂ laser scanner.

At the power setting of 11 watts, four different dwelling time, 396, 485, 591 and 698 μsec, the depth of residual thermal necrosis can be measured about 5, 25, 35, 50 μm, respectively (Fig.1A,C). At the power setting of 15 watts, the same four

different dwelling times, the depth of residual thermal necrosis can be measured about 35, 50, 50, 75 μm, respectively. At the power setting of 20 watts, the same four different dwelling time, the depth of residual thermal necrosis can be measured

about 35, 100, 100, 100 μm , respectively. A correlation between the depth of thermal necrosis and dwelling time occurred with each power setting. Increasing the dwelling time resulted in a corresponding increase in the depth of thermal necrosis. (Fig. 2)

The setting of dwelling time 396 μsec and varying of power setting 11, 15, 20 watts produced the residual thermal necrosis about 5, 35, 35 μm , respectively. The setting of dwelling time 485 μsec and varying of power setting, 11, 15, 20 watts produced the residual thermal necrosis about 25, 50, 100 μm , respectively. The setting of dwelling time 591 μsec and varying of power setting, 11, 15, 20 watts produced the residual thermal necrosis about

35, 50, 100 μm , respectively. The setting of dwelling time 698 μsec and varying of power setting, 11, 15, 20 watts produced the residual thermal necrosis about 50, 75, 100 μm , respectively. A correlation between the depth of thermal necrosis and power setting occurred with each dwelling time. Increasing the power setting resulted in a corresponding increase in the depth of thermal necrosis (Fig.3)

Each power setting, there are correlation between the depth of thermal necrosis and fluence, increasing the fluence resulted in a corresponding increasing in the depth of thermal necrosis (Fig.4 , Table2-4)

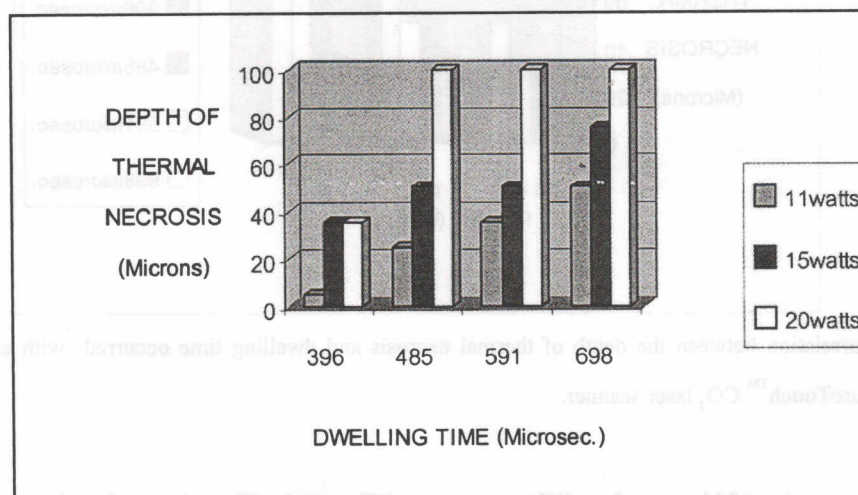


Fig 3 A correlation between the depth of thermal necrosis and three different power settings occurred with each dwelling time of SureTouch™ CO₂ laser scanner

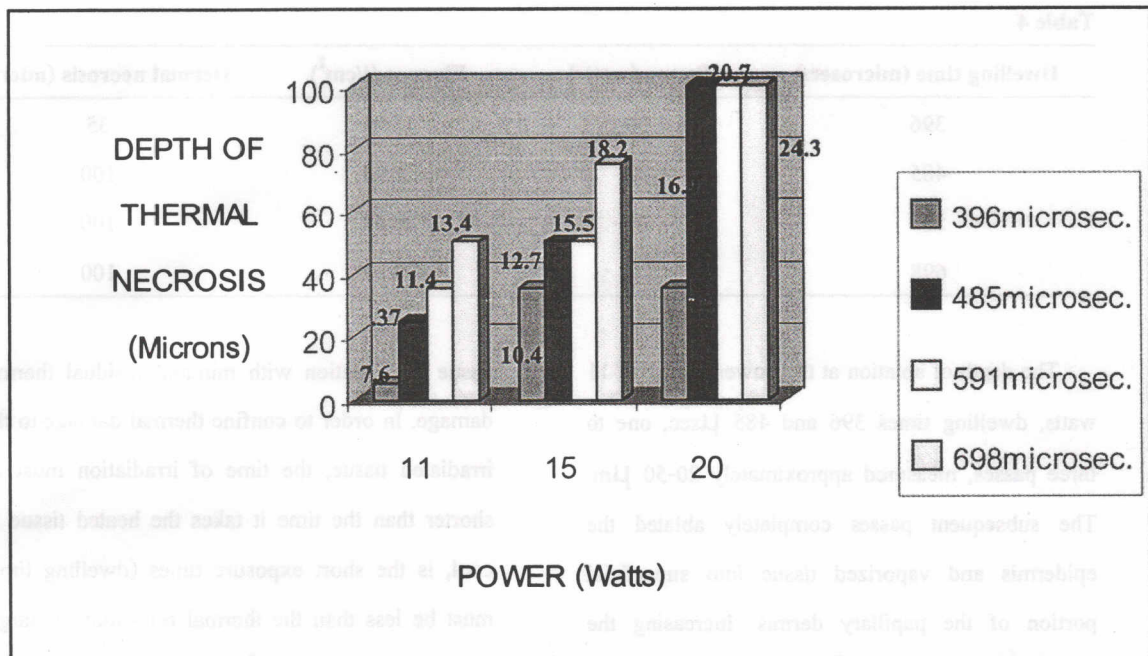


Fig 4 A correlation between the depth of thermal necrosis and fluence, increasing the fluence resulted in a corresponding increase in the depth of thermal necrosis with SureTouch™ CO₂ laser scanner.

Table 2

Dwelling time (microsec.)	Power (watts)	Fluence (J/cm ²)	Dermal necrosis (micron)
396	11	7.61	5
485	11	9.32	25
591	11	11.38	35
698	11	13.38	50

Table 3

Dwelling time (microsec.)	Power (watts)	Fluence (J/cm ²)	Dermal necrosis (micron)
396	15	10.38	35
485	15	12.71	50
591	15	15.51	50
698	15	18.24	75

Table 4

Dwelling time (microsec.)	Power (watts)	Fluence (J/cm ²)	Dermal necrosis (micron)
396	20	13.84	35
485	20	16.95	100
591	20	20.68	100
698	20	24.32	100

The depth of ablation at the power setting of 11 watts, dwelling times 396 and 485 μ sec, one to three passes, measured approximately 20-50 μ m. The subsequent passes completely ablated the epidermis and vaporized tissue into superficial portion of the papillary dermis. Increasing the dwelling time or numbers of passes did not produce increasing the depth of ablation. The first, second and third pass with the power setting of 11 watts and dwelling time 396 μ sec produced the depth of residual thermal injury about 25, 75, and 150 μ m, respectively. (Figure 5) The first, second and third pass with the power setting of 11 watts and dwelling time 485 μ sec produced the depth of residual injury about 50, 100 and 150 μ m, respectively. The depth of residual thermal injury produced increase with subsequent passes for the power setting of 11 watts and dwelling time 396 and 485 μ sec.

Discussion

The Flashscanner technology using in conjunction with a lower power CO₂ laser in the continuous mode have been developed for precise

tissue vaporization with minimal residual thermal damage. In order to confine thermal damage to the irradiated tissue, the time of irradiation must be shorter than the time it takes the heated tissue to cool, is the short exposure times (dwelling time) must be less than the thermal relaxation of target tissue (695-950 μ sec)⁸ Therefore, the dwelling time, 396-698 μ sec of SureTouchTM scanner are in proper range and are less than the thermal relaxation time of skin. For "char-free" tissue ablation, enough energy must be delivered to vaporize rather than coagulate tissue. This vaporization threshold of tissue has been calculated to be approximately 5 J/cm^{2, 4, 5, 9} Above this vaporization threshold, the laser energy is absorbed by the tissue, converted to heat, and rapidly boil the water content of the skin at 100 °C. Such precise vaporization of tissue creates narrow zone of thermal damage, measuring 50-100 μ m.¹⁰ Clinical studies as well as pig skin models suggest that a residual thermally coagulated laser of about 30-150 μ m¹⁰ thickness is ideal for providing enough hemostasis with a minimal risk for scarring. Another factor important to control

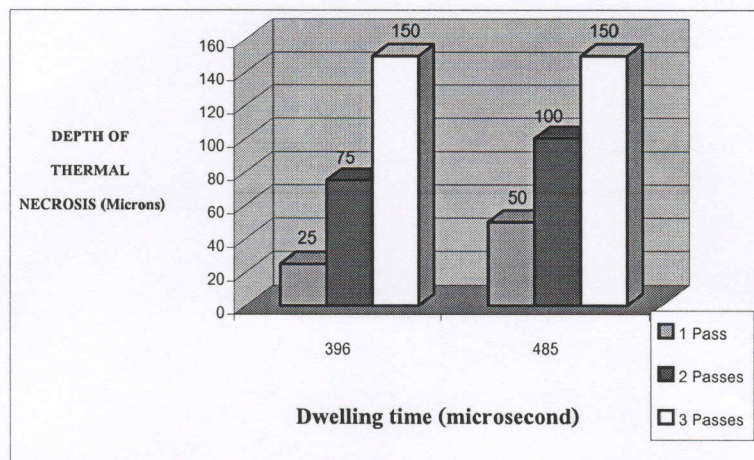


Fig 5 With SureTouch™ CO₂ laser scanner, the power setting of 11 watts and dwelling time 396 and 485 μ sec, the depth of residual thermal necrosis increase with subsequent passes.

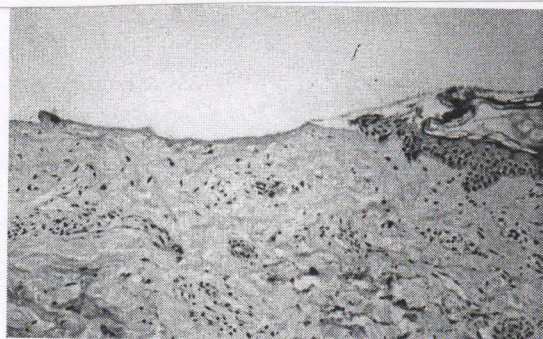


Fig 5A Section taken from skin treated with one pass of 11 watts, dwelling time 396 μ sec.

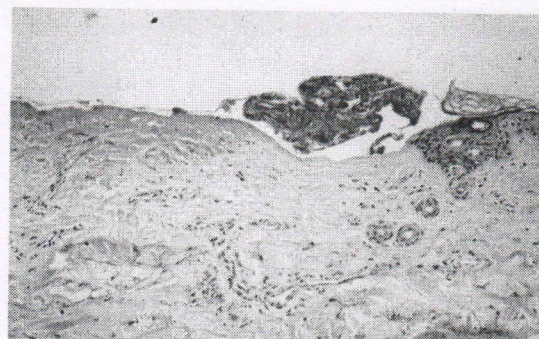


Fig 5B Section taken from skin treated with two pass of 11 watts, dwelling time 396 μ sec.

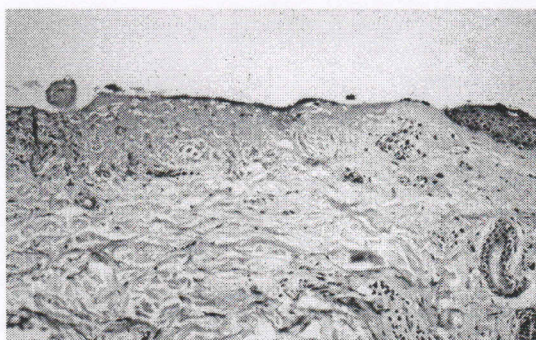


Fig 5C Section taken from skin treated with three pass of 11 watts, dwelling time 396 μ sec.

with CO₂ laser is the depth of ablation produced, as scarring is more likely when vaporization extends into the reticular dermis. All parameter of this study used the fluence between 7.61-24.32 J/cm² which are above the vaporization threshold of tissue. Therefore, all parameters reduced the heat or thermal damage to surrounding the laser impact site. The depth of thermal necrosis after one pass of SureTouchTM CO₂ laser scanner are between 5-100 μ m. The ablation depth after one pass of all parameters measured about 20-50 μ m. Every parameters in this study can be used for laser skin resurfacing but the recommended optimum parameters are the power setting of 11 watts and dwelling time of less than 485 μ sec because they produced the least residual thermal necrosis (5-25 μ m)

One pass after SureTouchTM CO₂ laser scanner with all parameters ablated entirely through the epidermis, except the power setting of 11 watts and dwelling time 396 and 485 μ sec which the dermal-epidermal junction remained intact in many foci. Because the zone of residual thermal damage increased with subsequent passes but constant ablation depth, the recommended optimum parameter for maximum aesthetic effect can be use only one pass for reducing risk of scarring. The increasing of residual thermal damage with subsequent passes may relate to a dehydration effect¹⁰ of the CO₂ laser on the water content of the

skin, with increasing thermal damage resulting from the treatment of partially desiccated tissue. The visible skin contraction produced upon laser contact on the first and subsequent pass may relate to this phenomenon, or alternatively, to shrinkage of collagen fibers. There may be additional beneficial therapeutic effect that relates to heat-induced collagen shrinkage following SureTouchTM CO₂ laser scanner using conjunction with CO₂ laser. The collagen shrinkage may contribute to the apparently persistent skin-tightening effect. An increasing understanding of laser-tissue interaction of SureTouchTM scanner using conjunction with CO₂ laser in many parameters help us producing efficient tissue vaporization with an appropriate amount of residual thermal coagulation and excellent depth control. The SureTouchTM CO₂ lasers scanner device specification showed that it can be use with most Sharplan CO₂ lasers. It required at least 20 watts continuous wave laser which is the least expensive compact CO₂ laser system. The variety of scan pattern in size up to 20 mm. can reduce the operation time. The adjustable dwelling time from 396 to 1000 μ sec can be applied for different skin location and other skin disorders. The further clinical studies of this scanner for skin resurfacing and treating skin disorder will be performed.

References

1. Kauvar ANB, Geronemus RG. Histology of laser resurfacing. *Dermatol Clin* 1997 ; 15 : 459.
2. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis : precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983 ; 22 : 524-7.
3. Polanyi TG : Laser physics. *Otolaryngol Clin North Am* 1983 ; 16 : 753.
4. Walsh JT, Deutsch TF. Pulsed CO2 laser ablation : measurement of the ablation rate. *Lasers Surg Med* 1998 ; 264-75.
5. Green HA, Burd E, Nishioda NS, et.al. Middermal wound healing : A comparison between dermatomal excision and pulsed carbon dioxide laser ablation. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 639-45.
6. Sahar technologies, incorporated. Softscan scanning device user's manual 1998.
7. Sharplan Laser, incorporated. SureTouch™ dual mode scanner specification 1998.
8. Lask G, Keller G, Lowe N, Gormley D. Laser skin resurfacing with the SilkTouch™ flashscanner for facial rhytides. *Dermatol Surg* 1995 ; 21 : 1021-4.
9. Green HA, Domankevitz Y, Nishioka NS. Pulsed carbon dioxide laser ablation of burned skin : in vitro and in vivo analysis. *Lasers Surg Med* 1990 ; 10 : 476-84.
10. Kauvar ANB, Waldorf HA, Geronemus RG, A histopathological comparison of Char-free carbon dioxide lasers. *Dermatol Surg* 1996 ; 22 : 343-8.

Methotrexate

Porntip Puvabanditsin MD.

ABSTRACTS:

PUVABANDITSIN P. METHOTREXATE. THAI J DERMATOL 2004; 20:73-89.

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

Methotrexate is the most widely used antipsoriatic therapy since 1951 because of the effectiveness and the inexpensive cost. Methotrexate is indicated in moderate to severe psoriasis and is administered either by single oral or single intramuscular weekly dose or as intermittent oral schedule of three divided doses over a 36 hour period once a week. The doses are 7.5-25 mg per week. The common acute side effects are GI upset, malaise, headache, oral ulceration and myelosuppression. Overdosage is seen in patients with decreased renal function. The most serious long-term side effect is liver cirrhosis. Liver enzyme may be elevated during taking methotrexate but may be not totally reflective the developing of liver pathology.

Liver biopsy is the most definite monitoring procedure to be performed after 1.5 gm accumulative doses have been reached. But in Thailand, the liver biopsy is rarely done because both patient and physician do not want to take the complication risks. Methotrexate is still the essential drug for psoriasis in the developing country. Low incidence of liver cirrhosis is reported may be due to the difference in genetic background and less alcohol consumption in Thai psoriatic patients.

Key Words: Methotrexate, psoriasis, liver cirrhosis

บทคัดย่อ:

พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน เมโรเทรกเซท วารสารโรคผิวหนัง 2547; 20: 73-89.

สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ยามเมโรเทรกเซทเป็นยารักษาโรคสะเก็ดเงินมาตั้งแต่ปี ค.ศ.1951 จนถึงปัจจุบัน เพราะยามีประสิทธิภาพสูง และราคาพอสมควร ควรใช้ยามเมโรเทรกเซทรักษาผู้ป่วยซึ่งมีผื่นกระจายบริเวณกว้างและรุนแรง วิธีบริหารยาให้ยามเมโรเทรกเซททุกสัปดาห์ โดยรับประทานขนาด 7.5-25 มิลลิกรัม แบ่ง 3 ครั้ง ห่างกัน 12 ชั่วโมงหรือรับประทานหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้งเดียวต่อสัปดาห์ผลข้างเคียงระยะสั้นที่พบบ่อย คือคลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ แผลในช่องปาก กดการทำงานของไขกระดูกและตับอักเสบ ผลข้างเคียงระยะยาวที่ร้ายแรงคือก่อให้เกิดโรคตับแข็ง และยังไม่มีวิธีทดสอบทางห้องปฏิบัติการที่จะช่วยบ่งชี้ของผลข้างเคียงต่อดับ จำเป็นต้องเจาะตับตรวจทางพยาธิวิทยาจึงจะหลีกเลี่ยงการเกิดโรคตับแข็งได้ ในมาตรฐานของประเทศสหรัฐอเมริกาจะต้องตรวจตับ เมื่อยาสะสมถึง 1.5 กรัม การเจาะตับมีความเสี่ยงสูง แพทย์และผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินในไทยไม่นิยมเจาะตับตรวจ

ในผู้ป่วยคนไทยซึ่งรับประทานยามเมโรเทรกเซทรักษาโรคสะเก็ดเงินพบการเกิดโรคตับแข็งน้อยอาจเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมและคนไทยดื่มสุราน้อยกว่าชาวตะวันตก

คำสำคัญ: เมโรเทรกเซท, โรคสะเก็ดเงิน, โรคตับแข็ง

Methotrexate (MTX)¹⁻³ เป็นยาซึ่งมีฤทธิ์ต่อต้านกรดโฟลิก (folic acid) เนื่องจากกรดโฟลิกจะใช้ในขบวนการสังเคราะห์ RNA และ DNA ดังนั้นยา MTX ทำให้เซลล์ไม่สามารถสังเคราะห์ส่วนประกอบของเซลล์ได้ ทำให้การแบ่งตัวของเซลล์ลดลง มีการใช้สารต่อต้านกรดโฟลิกในครั้งแรกเมื่อปีค.ศ.1948 สารต่อต้านกรดโฟลิก ชนิดแรกคือ aminopterin โดยนำมาใช้รักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว ชนิด acute lymphoblastic leukemia ในเด็ก ต่อมาได้เปลี่ยนเป็น amethopterin (methotrexate) แทน เพราะมีความคงตัวดีกว่า aminopterin

การรักษามะเร็งจะใช้ขนาดยา MTX สูง 100-250 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ มะเร็งที่ตอบสนองต่อ MTX คือ มะเร็งของเซลล์รก (choriocarcinoma) และมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute lymphoblastic ส่วนมะเร็งบริเวณศีรษะและคอที่ตอบสนองต่อ MTX ดีพอควร แต่ผลข้างเคียงของ MTX ก่อนข้างสูง โดยเฉพาะต่อดับทำให้เกิดการอักเสบอย่างรุนแรงความนิยมใช้ยานี้รักษามะเร็งจึงลดลง

ในปีค.ศ.1951 มีรายงานการใช้ MTX ขนาดยาสูงรักษาโรคข้ออักเสบชนิดรูมาตอยด์ พบว่าผู้ป่วยซึ่งมีผื่นสะเก็ดเงินร่วมด้วยมีอาการผื่นทุเลาลงได้ แต่เนื่องจากยามีผลข้างเคียงต่อดับและขนาดของยายัง

ไม่มีเกณฑ์มาตรฐาน จึงทำให้การใช้ยา MTX รักษาโรคสะเก็ดเงินไม่แพร่หลาย แพทย์ผิวหนังส่วนมากไม่กล้าทดลองใช้ MTX แต่มีแพทย์บางท่านทดลองใช้พบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจ และเมื่อปรับลดขนาดยาลงก็ยังสามารถควบคุมผื่นได้และผลข้างเคียงก็น้อยลง การนำยาที่เคยใช้รักษามะเร็งมาใช้รักษาโรคผิวหนังซึ่งไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางสรีระวิทยาต่ออวัยวะภายในนั้นคงต้องใช้เวลานานพอควรที่แพทย์ผู้ป่วยและหน่วยงานที่ควบคุมการใช้ยาจะยอมรับ จนกระทั่งปี ค.ศ.1971 แพทย์ผิวหนังกลุ่มหนึ่งในประเทศสหรัฐอเมริกาได้จัดประชุม "Psoriasis Task Force" เพื่อกดดันให้คณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (FDA = US. Food and Drug Administration) ยอมรับให้ MTX เป็นยามาตรฐานสำหรับโรคสะเก็ดเงิน และในปลายปีค.ศ. 1971 คณะกรรมการอาหารและยาก็อนุญาตให้ใช้ยา MTX รักษาโรคสะเก็ดเงินซึ่งมีอาการรุนแรงได้ แพทย์ผิวหนังทุกท่านจึงได้ใช้ MTX รักษาโรคสะเก็ดเงินด้วยความมั่นใจ

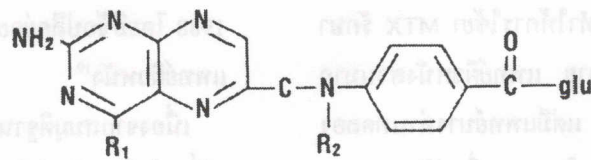
กลุ่มแพทย์ผิวหนังประเทศสหรัฐอเมริกาได้กำหนดเกณฑ์มาตรฐานการใช้ยา MTX สำหรับโรคสะเก็ดเงินเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุดและผลข้างเคียงต่ำสุด มีการประชุมประเมินและปรับปรุงขนาดและการบริหารยาเป็นระยะๆตั้งแต่ปีค.ศ. 1971⁴, 1978⁵, 1982⁶, 1988^{7,8}, 1998⁹ และเนื่องจากยา MTX มีประสิทธิภาพสูงสำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เช่นกัน แพทย์โรคข้อจึงได้ตั้งเกณฑ์มาตรฐานการใช้ MTX รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในปี ค.ศ.

1988 โดยมีข้อปลีกย่อยแตกต่างไปจากมาตรฐานของแพทย์ผิวหนัง¹⁰

เนื่องจากสมมุติฐานการเกิดโรคสะเก็ดเงินเปลี่ยนไปจากเดิมว่าโรคสะเก็ดเงินเกิดจากเซลล์ผิวหนังแบ่งตัวเพิ่มขึ้น (epidermal hyperproliferative disorder) เป็นโรคสะเก็ดเงินเกิดจากการป่วนแปรของระบบภูมิคุ้มกัน^{11,12} (immune mediated disorder) ทำให้มีการหลั่งของสารที่กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง และแพทย์โรคข้อซึ่งเคยใช้ยา MTX เพื่อลดการอักเสบก็พยายามหาเหตุผลสนับสนุนว่า MTX มีประสิทธิภาพลดการอักเสบ (anti-inflammatory drug) และ MTX ยังสามารถปรับเปลี่ยนระบบภูมิคุ้มกันได้กลับสู่ปกติ ในปัจจุบันข้อมูลการศึกษาสาเหตุของโรคทั้งสองก็บ่งชี้ว่าทั้งโรคสะเก็ดเงิน และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีความผิดปกติของการหลั่ง cytokine จากเซลล์ lymphocyte และพบว่าอาการของโรคทั้งสองทุเลาลงหลังได้รับยาต่อต้าน¹³ cytokine จึงทำให้มีการใช้ยาซึ่งต่อต้าน cytokine หลายชนิดรักษาโรคทั้งสองโรคเพิ่มขึ้น¹⁻³

เภสัชวิทยา

MTX เป็นสารต่อต้านกรดโฟลิก โดย MTX จะแย่งเกาะแน่นกับเอนไซม์ folate dehydroreductase เอนไซม์นี้เปลี่ยน dehydrofolate (DHF) ที่ได้จากอาหารเป็น tetrahydrofolate (THF) สาร THF จำเป็นต่อขบวนการสังเคราะห์ DNA RNA และ gene ภายในเซลล์



Folic Acid: $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$

Aminopterin: $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{H}$

Methotrexate: $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{CH}_3$

Figure I โครงสร้างของกรดโฟลิกและยาต้านกรดโฟลิก

ยา MTX (4 amino 10 methyl pteroylglutamic acid) จะมีสูตรโครงสร้างคล้ายกรดโฟลิกมีเพียงตำแหน่ง 4 และ 10 ในโครงสร้างที่แตกต่างกันพบว่ามีความสัมพันธ์ทางฟิสิกส์และเคมีของ MTX จะเหมือนกรดโฟลิก หลังรับประทาน MTX ร้อยละ 67 ของยาดูดซึมเข้ากระแสโลหิตระดับยาจะสูงภายใน 1-2 ชั่วโมง ยาร้อยละ 60 จับกับอัลบูมินและระดับยาจะลดลงอย่างรวดเร็ว ถ้ารับประทานยา MTX ขนาดสูงกว่า 25 มิลลิกรัม การดูดซึมจะไม่แน่นอนจึงควรบริหารยาแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ยา MTX จะกำจัดออกทางไตร้อยละ 60-95 โดย MTX ในโครงสร้างเดิมกรองผ่าน glomerular และขับออกทาง proximal renal tubule ภายใน 48 ชั่วโมง บางส่วนของ MTX เปลี่ยนเป็น 17 hydroxy MTX (17OH MTX) โดย

เอนไซม์ hepatic aldehyde oxidase สาร 17OH MTX จะไม่ค่อยละลายน้ำจึงมีพิษต่อไต

MTX ส่วนใหญ่จะเข้าไปแทนที่กรดโฟลิกภายในเซลล์โดย MTX เกาะกับ folate protein binding บนผนังเซลล์ เมื่อยาผ่านเข้าภายในเซลล์และเปลี่ยนเป็น polyglutamate MTX โดยเอนไซม์ folylglutamate synthetase สาร polyglutamate MTX มีประสิทธิภาพแรงกว่าและออกฤทธิ์นานกว่า monoglutamate MTX โดย polyglutamate MTX จะแย่งเกาะ DHFR ขัดขวางการสร้าง polyglutamate folate ดังนั้นการแบ่งตัวของเซลล์จึงลดลงเมื่อได้รับยา MTX พบว่าถ้าเซลล์มะเร็งขาดเอนไซม์ folylglutamate synthetase² ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยน MTX เป็น polyglutamate MTX ได้ มะเร็งชนิดนั้นจะรักษาด้วย MTX ไม่ได้ผล

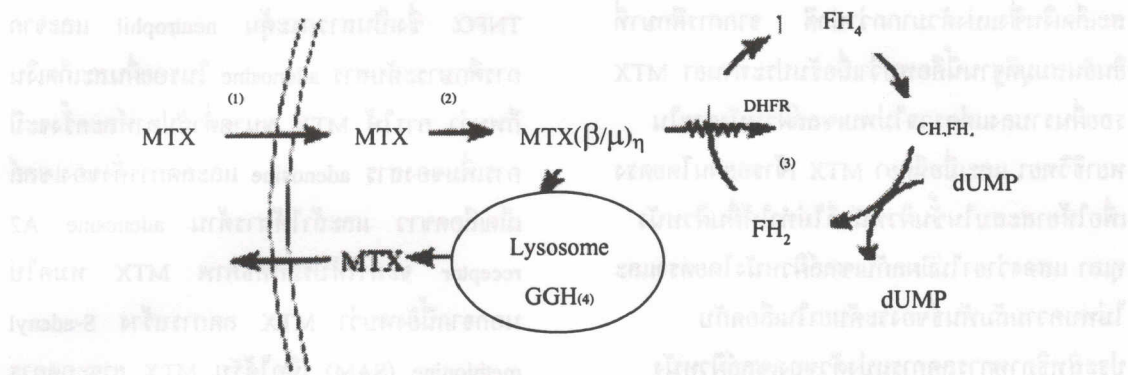


Figure II แสดงการออกฤทธิ์ของ MTX และ polyglutamate MTX ภายในเซลล์

- (1) MTX ผ่านเข้าผนังโดยเกาะกับ folate binding protein
- (2) การเกิด polyglutamate ได้ MTX (glu) จากเอนไซม์ folylpolyglutamate synthetase
- (3) MTX (glu) จะเกาะกับ dihydrofolate reductase (DHFR) กัดการทำงานของเอนไซม์ในระบบกรดโฟลิก 3 ระบบ คือ glycylamide ribonucleotide (GAR) aminoimidazole carboxamide ribonucleotide (AICAR) transformylases และ thymidylate synthetase
- (4) Polyglutamate MTX จะเปลี่ยนเป็น MTX ใน lysosome โดยเอนไซม์ glutamyl hydrolase (GGH)

FH₂ dihydrofolate:

FH₄ tetrahydrofolate

CH₂FH₄ N⁵, N¹⁰-methylene tetrahydrofolate

dUMP deoxyuridyate

TMP thymidine monophosphate

GGH [γ]-glutamyl hydrolase.

การเปลี่ยนแปลงเป็น polyglutamate^{2,3} ของทั้งกรดโฟลิกหรือยา MTX จะเกิดภายในเซลล์ ปริมาณสาร polyglutamate MTX จะมากหรือน้อยมีหลายปัจจัยเกี่ยวข้องซึ่งประกอบด้วยความเข้มข้นของยาในเลือด ระยะเวลาที่เซลล์สัมผัสยา และชนิดของเซลล์ พบว่าเซลล์แต่ละส่วนของร่างกายจะมี folate binding protein ต่างกัน ดังนั้นการผ่านของ MTX เข้าสู่เซลล์จะไม่เท่ากันระดับยาในเซลล์แต่ละชนิดจึงแตกต่างกัน พบว่าไตและตับจะมีปริมาณยาสูงกว่าเนื้อเยื่ออื่นจึงพบผลข้างเคียงของยาต่อดับและไตสูง แต่ปริมาณ

ยาในเนื้อเซลล์ประสาทส่วนกลางจะต่ำ วิธีการรักษาโรคมะเร็งที่ลามเข้าไปในไขสันหลังจึงต้องฉีดยาเข้าไขสันหลังโดยตรง

กลไกการออกฤทธิ์ของยา MTX

ยา MTX ขนาดสูงที่ใช้รักษาโรคมะเร็งจะกีดการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง โดยลดการสร้าง DNA, RNA ของเซลล์มะเร็งในระยะ S phase แต่ยา MTX ในขนาดต่ำกว่า 25 มิลลิกรัม ที่ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงินและโรคข้อรูมาตอยด์จะมีฤทธิ์ต่อ T lymphocyte โดยยา MTX ไม่มีผลโดยตรงต่อเซลล์ผิวหนังของโรค

สะเก็ดเงินซึ่งแบ่งตัวมากกว่าปกติ จากการศึกษาที่ยืนยันสมมุติฐานนี้คือพบว่าเมื่อรับประทานยา MTX รอยผื่นราบลงแต่ตรวจไม่พบเซลล์ผิวหนังตายในพยาธิวิทยา และเมื่อฉีดยา MTX เข้ารอยผื่นโดยตรงเพื่อให้ยาสะสมในชั้นผิวหนังก็ไม่ทำให้ผื่นผิวหนังทุเลา แสดงว่ายาไม่มีผลกับเซลล์ผิวหนังโดยตรงและไม่พบความสัมพันธ์ของระดับยาในเลือดกับประสิทธิภาพการลดการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง ดังนั้น MTX คงมีกลไกอื่นที่ลดการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง

ผลการศึกษาในโรคข้อรูมาตอยด์¹⁴⁻¹⁶ พบว่า MTX เป็นสารต่อต้านการอักเสบ (anti-inflammatory drug) ช่วยลดการอักเสบในข้อ โดยก่อกำหนดการทำงานของเอนไซม์ 5 aminoimidazole 4 carboxamide ribonucleostde transformylase ซึ่งเป็น co-enzyme ของระบบกรดโฟลิกที่จำเป็นในการสังเคราะห์ DNA และ RNA จึงมีการคั่งของ aminoimidazole carboxamide ribonucleostde (AICAR) ซึ่งเป็น intermediate metabolite ในการสังเคราะห์ purine สาร AICAR ที่มีเพิ่มขึ้นจะกระตุ้นให้มีการหลั่งของสาร adenosine จากเซลล์ fibroblast และเซลล์เยื่อหลอดเลือด (endothelial cell) ในบริเวณอักเสบและสาร AICAR ที่เพิ่มขึ้นยังก่อกำหนดการทำงานของเอนไซม์ adenosine deaminase ซึ่งย่อยสลาย adenosine ทำให้มีการคั่งของ adenosine เพิ่มขึ้น สาร adenosine จะเกาะกับ adenosine receptor ชนิด A2 receptor ของเซลล์เม็ดเลือดขาว neutrophil พบการสร้าง superoxide anion ลดลงและยังทำให้ neutrophil ไม่เกาะเยื่อหลอดเลือดและเซลล์ fibroblast สาร adenosine ยังจะลดการสร้าง leukotriene B4 และ

TNFX ซึ่งเป็นสารกระตุ้น neutrophil และจากการศึกษาระดับสาร adenosine ในรอยผื่นสะเก็ดเงินก็พบว่า การให้ MTX ขนาดต่ำสัปดาห์ละครั้งจะมีการเพิ่มของสาร adenosine และลดการคั่งของเซลล์เม็ดเลือดขาว และถ้าให้สารต้าน adenosine A2 receptor จะทำให้ประสิทธิภาพ MTX หดไป นอกจากนี้ยังพบว่า MTX ลดการสร้าง S-adenyl methionine (SAM) เมื่อได้รับ MTX ยาจะก่อกำหนดการทำงานของเอนไซม์ methionine synthetase ซึ่งจะเปลี่ยน homocysteine เป็น methionine และ SAM ตามลำดับสาร SAM เป็นสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบ ดังนั้น MTX ลดการอักเสบโดยลดปริมาณเอนไซม์ซึ่งสร้างสาร SAM

ส่วนการศึกษาประสิทธิภาพ การกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive) ของ MTX¹⁷ พบว่ายากดการแบ่งตัว macrophage และ T cell มากกว่าเซลล์ผิวหนัง (keratinocyte) 1000 เท่า และจากการศึกษาผลต่อเม็ดเลือดขาวพบว่า MTX ทำให้เกิด apoptosis ของ lymphocyte โดยเฉพาะ activated T cell ในระยะ S phase ของวัฏจักรการแบ่งตัวของเซลล์โดย polyglutamate MTX ที่สะสมอยู่ใน T cell ทำให้การสังเคราะห์ thymidine phosphate (TMP) จาก deoxyuridylate monophosphate (dUMP) ลดลง เพราะการขาดกรดโฟลิกจะทำให้เอนไซม์ thymidylate ซึ่งเปลี่ยน TMP เป็น dUMP ลดลง และ polyglutamate MTX ยังก่อกำหนดการทำงานของ AICAR transformylase ซึ่งใช้ในการสังเคราะห์ purine โดยตรงจึงทำให้การสร้าง purine ลดลงใน T cell และเกิด apoptosis ของ T cell ตามมาและพบว่า cyclosporine และ tacrolimus จะลดความสามารถ

ของ MTX ที่ทำให้เกิด apoptosis ส่วน folinic acid, folic acid และ thymidine จะทำให้ไม่เกิด apoptosis เลย และอาจมีผลทำให้ประสิทธิภาพ MTX ลดลง

ข้อบ่งชี้การใช้ยา MTX¹⁻³

แพทย์ผิวหนังนิยมใช้ยา MTX รักษาผื่นสะเก็ดเงิน เพราะประสิทธิภาพดี วิธีบริหารยาอย่างง่ายและราคาถูก การบริหารยานิยมใช้ยาขนาดต่ำ 7.5-25 มิลลิกรัม รับประทานสัปดาห์ละครั้ง โดยอาจแบ่งให้ 3 ครั้งใน 36 ชั่วโมง ข้อบ่งชี้การใช้ MTX รักษาผื่นสะเก็ดเงิน คือ ควรใช้ MTX เมื่อผื่นเป็นรุนแรง ผื่นกระจายทั่วตัวมากกว่าร้อยละ 20 ของร่างกาย ผื่น pustular psoriasis ซึ่งเป็นรุนแรงหรือเป็นเรื้อรังเฉพาะที่มีอาการปวดข้อร่วมด้วย รอยผื่นที่มีผลทำให้การทำงานในชีวิตประจำวันขัดข้อง หรือผื่นไม่มีการตอบสนองต่อยาอื่น

MTX ยังใช้รักษาโรค pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, lymphomatoid papulosis, pityriasis rubra pilaris, granulomatous vasculitis, rheumatoid vasculitis, cutaneous T cell lymphoma, polymyositis, pemphigus vulgaris, lupus erythematosus¹⁸, pyoderma gangrenosum, Reiter's syndrome, graft versus host disease และ sarcoidosis อาจใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ MTX ร่วมกับยาอื่นเพื่อลดผลข้างเคียงของยา

การประเมินผู้ป่วย^{1,8,9}

การประเมินสุขภาพทั่วไปของผู้ป่วยว่าสมควรให้ยา MTX หรือไม่ ในผู้ป่วยซึ่งจำเป็นต้องรักษาด้วย MTX ควรมีสุขภาพแข็งแรงสมบูรณ์ และให้ความร่วมมือ ไม่ควรใช้ MTX รักษาผู้ป่วยซึ่งมีโรคตับ โรคไต คีโมสราจด์ หรือเมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ

ความผิดปกติของตับไตหรือเม็ดเลือด และผู้ป่วยต้องไม่ตั้งครรภ์ในระหว่างรักษาด้วยยา MTX ถ้าต้องการมีบุตรต้องหยุดยา 3 เดือนในชายและคุมกำเนิดอีก 1 เดือนหลังจากมีประจำเดือนในหญิง ในระหว่างได้รับยา MTX ต้องเฝ้าระวังการติดเชื้อโรคอื่นร่วม ส่วนผู้สูงอายุจะต้องให้ยาอย่างระมัดระวังผู้ป่วยอาจมีโรคหลายโรค เพราะยาหลายขนานอาจทำให้ระดับยา MTX สูงขึ้นและการทำงานของไตมีความเสี่ยงตามวัยอาจเกิดพิษ MTX ง่าย

เมื่อตรวจร่างกายและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการปกติ การให้ยา MTX อาจเกิดผลข้างเคียงในครั้งแรกได้ จึงควรทดสอบให้ยาขนาดต่ำ 5-10 มิลลิกรัม และเมื่อครบ 1 สัปดาห์ ให้ตรวจทางห้องปฏิบัติการซ้ำ เพราะการแพ้ MTX อาจเป็นแบบ idiosyncrasy ถ้าผลทดสอบปกติจึงให้ยาต่อ โดยให้รับประทาน MTX 3 ครั้งห่างกัน 12 ชั่วโมงต่อสัปดาห์ หรือสัปดาห์ละครั้งในขนาดยา 15-25 มิลลิกรัมและควรตรวจทางห้องปฏิบัติการซ้ำทุก 1-2 เดือน เมื่อผื่นทุเลาให้ลดขนาดยาลง ถ้าผู้ป่วยไม่ทุเลาในขนาดยา 25 มิลลิกรัม/สัปดาห์ควรหยุด MTX และใช้ยาอื่นแทน ในต่างประเทศถ้าผู้ป่วยรับประทานยาคิดต่อเป็นเวลานานจะแนะนำให้เจาะตับตรวจครั้งแรกเมื่อได้รับยาสะสม 1.5 กรัม และเจาะเมื่อมีการสะสมของยาเพิ่มทุก 1-1.5 กรัม

ผลข้างเคียง^{1-4,9} หลังรับประทาน MTX ผู้ป่วยอาจมีอาการไข้ อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ การเกิดพิษจาก MTX จะไม่มีความสัมพันธ์กับระดับยาหรือระดับกรดโฟลิกในเลือด

ระบบทางเดินอาหาร: ยาในขนาดสูงจะเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน บางรายมีแผลในช่องปาก จะ

พบหลังได้รับยา 3-5 วัน มักเป็นอาการนำของการเกิดพิษจากยาและถ้าขนาดยาสูงมากอาจพบแผลบริเวณรอยผื่นผิวหนัง ในบางรายมีอาการรุนแรงแม้จะใช้ยาในขนาดต่ำ การเกิดแผลในช่องปากจะไม่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด ยา MTX จะก่อให้เกิดการอักเสบของตับ ในบางรายไม่มีอาการแสดงออกและตรวจก็ไม่พบความผิดปกติของการทำงานของตับแต่มีการอักเสบของตับเรื้อรังแฝงและกลายเป็นโรคตับแข็งตามมา การวินิจฉัยจะต้องเจาะตับตรวจทางพยาธิวิทยาเท่านั้น

ไขกระดูก : ระดับยา MTX ซึ่งสูงจะกดการทำงานของไขกระดูก ควรตรวจหาระดับเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือดเป็นระยะ แต่บางรายมีการเปลี่ยนแปลงของไขกระดูก ถึงแม้จะใช้ยาในขนาดต่ำ จึงต้องระมัดระวังในระยะเริ่มให้ยาครั้งแรก โดยทั่วไปยา MTX จะกดการสร้างเม็ดเลือดขาวทำให้เกิด neutropenia ใน 10 วัน เมื่อหยุดยาระดับเม็ดเลือดขาวจะกลับปกติภายใน 14-21 วัน

ไต : ยา MTX ขับออกทางไต ถ้าการทำงานของไตลดลงจากการเจ็บป่วยหรือผู้ป่วยสูงอายุ หรือได้รับยาซึ่งลดการทำงานของไต เช่น NSAID หรือยาซึ่ง

แย่งจับกับอัลบูมินจะทำให้ระดับยาในเลือดสูงจนเกิดพิษได้พบว่า metabolite ของ MTX คือ 170 H MTX จะตกผลึกในไตทำให้ไตทำงานลดลง

ระบบสืบพันธุ์: ยา MTX จะทำให้เกิดการแท้งบุตร ถ้าได้รับยาในระยะ 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ ในหญิงจะต้องคุมกำเนิดระหว่างรับประทานยา ส่วนในชายควรหยุดยา ก่อน 3 เดือนเมื่อต้องการมีบุตร

ปอด: มีรายงานการเกิดพังผืดในปอดหลังได้รับ MTX รักษาโรคสะเก็ดเงิน

การติดเชื้อฉวยโอกาส: มีรายงานพบน้อย

การก่อมะเร็ง MTX ไม่ทำให้เกิดกลายพันธุ์หรือมะเร็งเพิ่มขึ้น จากการรักษา choriocarcinoma ด้วย MTX ไม่พบการเกิดมะเร็งซ้ำซ้อนเพิ่มขึ้น

การแก้ไขพิษของยา MTX ให้ยา leucovorin (folinic acid) 10-20 มิลลิกรัมรับประทานทันทีที่เกิดพิษ และอาจให้ซ้ำได้ทุก 6 ชั่วโมง

ตารางที่ 3 Methotrexate in psoriasis: Revised guidelines¹⁷

A. Premethotrexate evaluation

1. CBC count with differential count
2. Serum creatinine, blood urea nitrogen, urinalysis, creatinine clearance
3. AST; ALT; alkaline phosphatase; bilirubin; albumin; hepatitis A, B, and C serology
4. HIV antibody determination in patients at risk for AIDS

B. Early-treatment (2-4 mo) liver biopsy should be considered if any of the following risk factors are present to a significant degree:

1. History of current excessive alcohol consumption
2. Persistent abnormal liver chemistry studies
3. History of liver disease including chronic hepatitis B or C
4. Family history of inheritable liver disease
5. Diabetes mellitus
6. Obesity
7. History of significant exposure to hepatotoxic drugs or chemicals

C. Continuing laboratory studies

1. CBC count with differential and platelet count weekly for 2 wk, biweekly for the next month, then approximately monthly depending on leukocyte count and stability of patient
2. Blood urea nitrogen and serum creatinine at 3 to 4-mo intervals
3. AST, ALT, alkaline phosphatase, and albumin every 4-8 wk (more frequent liver chemistry monitoring in lieu of initial liver biopsy)

D. More frequent monitoring may be useful in the following circumstances:

1. During initial treatment
2. When increasing dose
3. During episodes of increased concomitant medications [eg, NSAIDs]

E. Liver biopsy is recommended after a cumulative methotrexate dose of approximately 1.5 gs and thereafter at 1.0 to 1.5-gs intervals

โรคตับและยา MTX

เนื่องจากยา MTX เป็นยาซึ่งมีประสิทธิภาพสูง แต่มีผลข้างเคียงระยะยาวต่อตับ²⁰⁻²³ และไม่สามารถตรวจสอบด้วยวิธีการตรวจเลือดธรรมดาได้ ต้องใช้วิธีเจาะตับตรวจพยาธิวิทยาซึ่งเป็นวิธีการที่รุนแรง ดังนั้นจึงควรใช้ MTX เฉพาะในรายที่จำเป็น และใช้ยาในขนาดต่ำเพื่อลดปริมาณยาสะสม ผื่นสะเก็ดเงินเป็นโรคเรื้อรังมีผลทางจิตใจสูง ผู้ป่วยไม่ต้องการให้

มีรอยผื่นเหลือ และเมื่อผู้ป่วยตอบสนองต่อยา MTX ก็ก็มักต้องการรับประทานยาต่อเนื่อง

แพทย์ผิวหนังจะแบ่งผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน^{1,8,9} ซึ่งรับประทานยา MTX เป็น 2 กลุ่ม (ตารางที่ 1) กลุ่มซึ่งมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดตับอักเสบ คือ ผู้ป่วยมีประวัติดื่มสุราจัด มีความผิดปกติของตับเมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการทุกครั้งที่ตรวจ เคยเป็นไวรัสตับอักเสบบี และซี มีประวัติโรคตับแบบถาวรทอด

ทางพันธุกรรม เป็นเบาหวาน โรคอ้วน หรือเคยได้รับ
สารหรือยาซึ่งมีพิษต่อดับ ผู้ป่วยกลุ่มนี้หลังได้
ทดลองให้ยา MTX 2-4 เดือนไม่พบผลข้างเคียงอื่นที่
จำเป็นต้องหยุดยา ควรเจาะตับตรวจเพื่อเป็น
มาตรฐานก่อนให้และเมื่อได้รับยาสะสมถึง 1-1.5
กรัมจะต้องตรวจตับซ้ำอีกทุก 1 กรัมของขนาดยาที่

สะสมเพิ่มขึ้น แต่ในผู้ป่วยซึ่งไม่ใช่กลุ่มเสี่ยงไม่
จำเป็นต้องเจาะตับก่อน แต่จะเจาะตับตรวจหลัง
ได้รับยาสะสม 1-1.5 กรัม และเจาะซ้ำครั้งที่ 2 เมื่อยา
สะสม 3 กรัม และครั้งที่ 3 เมื่อยาสะสม 4 กรัม
(ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การตรวจพยาธิวิทยาของตับในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินซึ่งรับประทานยา MTX

Liver biopsy	ปริมาณยาสะสม (กรัม)
ผู้ป่วยกลุ่มไม่มีความเสี่ยง	
ครั้งที่ 1	1.0-1.5
ครั้งที่ 2	3.0
ครั้งที่ 3	4.0
ผู้ป่วยเสี่ยงที่จะเกิดโรคตับ	
ครั้งที่ 1 หลังได้รับยา MTX	2-4 mo therapy
ครั้งที่ 2	1.0-1.5
ครั้งที่ 3	3.0
ครั้งต่อไป	4.0

ตารางที่ 3 ระยะเวลา (เดือน) ที่รับประทาน MTX และมียาสะสมครบ 1.5 กรัม

ขนาดยาต่อสัปดาห์ (มิลลิกรัม)	จำนวนเดือน
7.5	50
15.0	25
22.5	17

ตารางที่ 4 Recommendations for monitoring hepatic safety in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate¹⁷

A. Baseline
1. Laboratory tests
a. Liver function tests (AST, ALT, alkaline phosphatase, albumin, bilirubin)
b. Hepatitis B and C serologies
c. Other standard tests including complete blood cell count and serum creatinine

2. Pretreatment liver biopsy may be considered for patients with

- History of excessive alcohol consumption
- Persistently abnormal baseline AST values
- Chronic hepatitis B or C infection

B. Monitor AST, ALT, albumin at 4 to 8-wk intervals

C. Perform liver biopsy if

- 5 of 9 determinations of AST are abnormal within a given 12-wk interval (6/12 if tests are performed monthly) are abnormal (defined as an increase above upper limit of normal)
- There is a decrease of serum albumin below normal range (in the setting of well-controlled RA)

D. If the results of the liver biopsy are

- Roenigk grade I, II, IIIa, resume MTX and monitor as in B, C1, and C2 above
- Roenigk grade IIIB or IV, discontinue MTX

E. Discontinue MTX in patients with persistent liver test abnormalities, as defined in C1 and C2 above, or in those who refuse liver biopsy

ตารางที่ 5 พยาธิวิทยาของตับ โดย Roenigk

Liver Histology Grading Scale

Grade I	Normal to mild fatty infiltration, portal inflammation, and nuclear variability
Grade II	Moderate to severe fatty infiltration, nuclear variability, portal tract expansion and inflammation, and necrosis
Grade IIIA	Mild fibrosis
Grade IIIB	Moderate to severe fibrosis
Grade IV	Cirrhosis

ในผู้ป่วยซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงของตับ grade I, II สามารถให้ยาต่อได้ แต่ถ้าพยาธิวิทยาคือ grade III A ถ้าจำเป็นต้องให้ยา MTX ต่อจะต้องเจาะตับซ้ำอีกใน 6 เดือน ส่วน grade III B และ IV ต้องหยุด MTX

แพทย์ผิวหนังจะคำนึงถึงการสะสมของยาเป็นหลักที่จะพิจารณาการเจาะตับ แต่แพทย์โรคข้อ^{17,24-27} จะมีมาตรฐานการเจาะตับในผู้ป่วยโรคข้อรูมาตอยด์ ซึ่งได้รับยา MTX ต่อเนื่องต่างจากแพทย์ผิวหนัง โดยพิจารณาผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มเช่นกัน (ตารางที่ 4) จะไม่เจาะตับตรวจในทุกราย จะตรวจในกลุ่มที่จำเป็น

เท่านั้น การเจาะตับก่อนให้ยาจะทำเฉพาะผู้ป่วยที่มี
 สุราจัด หรือมีความผิดปกติของตับเมื่อตรวจทาง
 ห้องปฏิบัติการ หรือติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
 หรือซี ส่วนผู้ป่วยซึ่งไม่มีปัจจัยเสี่ยงจะเจาะตับเมื่อ
 ผู้ป่วยซึ่งมีความผิดปกติของเอนไซม์จากตับต่อเนื่อง
 เมื่อตรวจเลือดทุก 12 สัปดาห์พบความผิดปกติ 5 ครั้ง
 ใน 9 ครั้ง หรือ 6 ครั้งใน 12 ครั้ง ถ้าตรวจเลือดทุก 1
 เดือน หรือพบว่าระดับอัลบูมินในเลือดต่ำกว่าปกติ
 ดังนั้นแพทย์โรคข้อจะใช้การเปลี่ยนแปลงทาง
 ห้องปฏิบัติการเป็นมาตรฐานในการเจาะตับตรวจ
 ทางพยาธิวิทยา

เนื่องจากมาตรฐานของแพทย์ผิวหนังละเอียดกว่า
 จึงต้องเจาะตับตรวจมากกว่าแพทย์โรคข้อ จึงมี
 ข้อกังขาว่าแพทย์ผิวหนังทำไมไม่สมเหตุผลหรือไม่
 เพราะการเจาะตับก็เสี่ยงอาจเกิดผลข้างเคียง เสียเวลา
 และสิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย มีการวิจัยเปรียบเทียบพบว่า
 ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินซึ่งรับประทานยา MTX ต่อเนื่อง
 ถ้าใช้เกณฑ์มาตรฐานการเจาะตับตรวจของแพทย์
 โรคข้อ¹⁹ จะยังพบมีข้อผิดพลาดได้ พบผู้ป่วยบางราย
 เกิดโรคตับแข็ง ดังนั้นแพทย์ผิวหนังจึงยังคงแนะนำ
 ให้เจาะตับตรวจตามมาตรฐานเดิมเมื่อได้รับยาสะสม
 เกิน 1.5 กรัม จนกว่าจะหาวิธีทดสอบอื่นๆ ซึ่งแม่นยำ
 กว่าเพื่อทดแทนการเจาะตับต่อไป

จากการศึกษา การเกิดโรคตับแข็งจาก MTX^{19,28-}

³⁰ ในแต่ละรายงานมีความแตกต่างกัน พบว่า MTX
 จะทำให้เกิด liver fibrosis ร้อยละ 1-50 และเกิดตับ
 แข็ง (liver cirrhosis) ร้อยละ 0-20 เนื่องจากผู้ป่วยซึ่ง
 ได้รับ MTX จากแพทย์ผิวหนังเพื่อรักษาโรคสะเก็ดเงิน
 จะพบเป็นตับแข็งมากกว่าผู้ป่วยซึ่งได้รับ MTX
 รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ดังนั้นในมาตรฐาน

การรักษาโรครูมาตอยด์ด้วย MTX จึงต่างจากแพทย์
 ผิวหนังในปัจจุบันการเจาะตับตรวจยังมีความ
 แตกต่างกันในแต่ละสถาบันการศึกษา ดังนั้นการ
 เจาะตับตรวจควรพิจารณาหลายๆปัจจัยร่วมกัน ซึ่ง
 คงจะมีการศึกษาต่อไปในอนาคตเพื่อลดความถี่ของการ
 เจาะตับลง

การบริหารยา MTX ในขนาดยาสูง เพื่อรักษา
 โรคมะเร็ง จะทำให้เกิดตับอักเสบ จึงทำให้ไม่นิยมใช้
 ยานี้รักษามะเร็ง แต่ยา MTX ในขนาดต่ำมี
 ประสิทธิภาพสูงในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน จึงมีการ
 ปรับวิธีการบริหารยาและขนาดของยา และตั้งเกณฑ์
 การทดสอบเพื่อความปลอดภัยทั้งในระยะสั้นและ
 ระยะยาว แต่การตรวจเลือดเพื่อดูเอนไซม์ของตับจะ
 ไม่สามารถทำนายผลเสียในระยะยาวได้ ระดับของยา
 ในเลือดก็ไม่มีความประโยชน์ เพราะระดับยาจะลดลง
 อย่างรวดเร็วหลังได้รับยาโดยยาจะผ่านเข้าสะสมใน
 เซลล์ตับและเกิดปฏิกิริยาต่อเนื่องภายในเซลล์ ส่วน
 การตรวจทางรังสี liver scan หรือ MRI ก็ไม่สามารถ
 แปรผลได้ ในเกณฑ์มาตรฐานของแพทย์ผิวหนังใน
 ประเทศสหรัฐอเมริกาจึงกำหนดให้เจาะเนื้อตับตรวจ
 ทางพยาธิวิทยา เมื่อได้รับยาสะสม 1.5 กรัม แต่
 ในทางปฏิบัติจริง การเจาะตับเพื่อตรวจทำน้อยมาก
 เพราะการเจาะตับมีโอกาสเสี่ยงเกิดผลข้างเคียงร้อย
 ละ 2 มีรายงานการเสียชีวิตจากการเจาะตับ³¹⁻³³ 1 ใน
 10,000 ราย จากการเจาะทะลุถุงน้ำดี ทะลุเข้าปอด
 เสียเลือดและติดเชื้อ

ในปัจจุบันมีการเจาะเลือดตรวจหาระดับ amino-
 terminal propeptide ของ type III collagen
 (PIIINP)^{33,34} เพราะถ้าสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องแสดงว่าตับ
 เกิดการอักเสบและมีการซ่อมแซมภายในตับ

(fibrogenesis) จึงตรวจพบระดับ PIIINP สูงขึ้นและจากรายงานพบมีความสัมพันธ์ของระดับสาร PIIINP ที่สูงนี้กับการเกิดโรคตับแข็งเมื่อตรวจพยาธิวิทยาของตับ แต่ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินซึ่งมีอาการช้ออีกเสบร่วมด้วยก็มีระดับ PIIINP สูงขึ้นได้ จึงจำเป็นต้องเจาะเลือดตรวจเป็นระยะๆ และต้องไม่มีอาการช้ออีกเสบในขณะตรวจเลือด จึงจะสรุปได้ว่า PIIINP สูงจากการซ่อมแซมภายในตับ

ส่วนการตรวจทางรังสีวิทยาหาปริมาณเลือดเข้าหล่อเลี้ยงเนื้อตับทาง portal vein (dynamic hepatic scientigraphy)³⁵ ก็อาจช่วยบอกความเปลี่ยนแปลงภายในตับ การตรวจทั้งสองวิธียังยุ่งยากสิ้นเปลืองและยังต้องรอผลการศึกษาคือ ในเกณฑ์มาตรฐานของแพทย์ในประเทศสหรัฐอเมริกาก็ยังให้เจาะตับตรวจเช่นเดิม ส่วนการดำเนินโรคของโรคตับแข็งซึ่งเกิดจาก MTX พบว่าไม่รุนแรงเหมือนโรคตับแข็งซึ่งเกิดจากสาเหตุอื่น และถ้าสามารถหยุดยาได้ทันพบว่าร่างกายสามารถซ่อมแซมให้ตับดีขึ้นได้

ในประเทศไทยแพทย์ผิวหนังก็ใช้ MTX รักษาโรคสะเก็ดเงินมานาน แต่การเจาะตับตรวจคงไม่ได้ทำ เพราะทั้งแพทย์และผู้ป่วยต่างมีเหตุผลส่วนตัวที่ไม่ทำ เช่น แพทย์ผิวหนังกลัวผลข้างเคียง แพทย์

ระบบทางเดินอาหารก็ไม่ยินดีที่จะทำ และผู้ป่วยก็กลัวที่จะตรวจ ปัญหาการเกิดโรคตับแข็งในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินในประเทศไทยพบน้อยอาจเพราะพันธุกรรมซึ่งต่างกัน และการดื่มสุราของคนไทยจะน้อยกว่าชาติตะวันตก จึงทำให้ปัจจัยเสริมการเกิดโรคตับแข็งลดลง

ดังนั้นเพื่อให้ได้ปริมาณยาสะสมลดลง ควรสั่งยา MTX ในขนาดต่ำในระหว่างรักษากล้ามเนื้ออ่อนแรงบางส่วนจะใช้เป็นเกณฑ์ที่ช่วยให้การใช้ยาอยู่ในระดับต่ำที่พอควบคุมโรคได้ และการให้ยาอื่นสลับหมุนเวียนก็ควรจะช่วยให้การเกิดโรคตับแข็งช้าลง ปฏิบัติเสริมหรือต่อต้านฤทธิ์ของยา MTX^{1,36} (drug interaction)

ในผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งรับประทาน MTX จะต้องระมัดระวังการเกิด drug interaction เพราะในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินอาจมีอาการปวดข้อหรือพบปัญหาโรคอื่นร่วมด้วยจึงรับประทานยาหลายขนาน ยาอาจเสริมหรือลดฤทธิ์ยากันเองได้ (ตารางที่ 6) และต้องระวังยาซึ่งยามีผลต่อไตจะทำให้เกิดพิษยา MTX ได้ง่าย

ตารางที่ 6 Potential Drug Interactions with Methotrexate

Mechanism	Drugs
Decreased renal elimination of methotrexate	Nephrotoxins (e.g., aminoglycosides, cyclosporine)
	Many nonsteroidal anti-inflammatory agents
	Sulfonamides*
	Probenecid
	Salicylates
	Penicillins
	Colchicine
Additive or synergistic toxicity	Cisplatin and all renal-toxic drugs*
	Trimethoprim-sulfamethoxazole*
	Ethanol
Displacement of methotrexate from protein binding	Pyrimethamine
	Salicylates
	Probenecid
	Barbiturates
	Phenytoin
	Retinoids
	Sulfonamides*
Intracellular accumulation of methotrexate	Sulfonylureas
	Tetracyclines
	Dipyridamole
Hepatotoxicity	Retinoids
	Ethanol*
Other	Allopurinol

* Near-absolute contraindication

การให้กรดโฟลิกเสริม

เมื่อรับประทานกรดโฟลิกเสริม กรดโฟลิกจะเข้าไปในเซลล์โดยไม่ลดประสิทธิภาพของยา MTX พบว่ากรดโฟลิกจะช่วยลดผลข้างเคียงของยา MTX เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน การอักเสบในช่องปาก ลดลง กรดโฟลิกอาจช่วยลดอาการอักเสบของตับ ลดการกดไขกระดูกทำให้ไม่เกิด megaloblastic anemia แต่กรดโฟลิกไม่ช่วยลดการเกิดโรคตับแข็ง ดังนั้นการให้กรดโฟลิกวันละ 1-5 มิลลิกรัม อาจช่วยให้ผู้ป่วยบางรายทนต่อผลข้างเคียงของยา MTX ได้ และมีรายงานว่ากรดโฟลิกจะช่วยลดระดับ

homocysteine³⁷ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจได้ การให้ยาอื่นร่วมหรือการสลับยา³⁸⁻³⁹ (combination and rotatory therapy)

ปัจจุบันนิยมใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน เพื่อลดผลข้างเคียง เช่นการให้ MTX ร่วมกับ cyclosporine พบว่าจะได้ผลดีเพิ่มขึ้น แต่ต้องระวังผลข้างเคียงต่อไต เพราะ cyclosporine ทำลายเนื้อไต การขับถ่ายยา MTX ทางไตอาจลดลงจะมีผลให้ระดับยา MTX ในเลือดสูงขึ้น การให้ยา MTX ร่วมกับรังสีอัลตราไวโอเลต เช่น UVB⁴⁰, Narrow band UVB⁴¹ หรือ PUVA⁴² หรือให้รับประทาน retinoid⁴³ ร่วมด้วย จะช่วยให้สามารถควบคุมโรคได้เร็วขึ้น การใช้ biologic drugs¹⁷ กับ MTX ก็คงจะช่วยเสริมประสิทธิภาพการรักษาดีขึ้นเช่นกัน

สรุป

MTX เป็นยาที่ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงินมานานกว่า 40 ปี เป็นยาซึ่งมีประสิทธิภาพสูง ราคาถูก และกลไกการออกฤทธิ์ที่เคยเข้าใจว่า MTX กดการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังเปลี่ยนเป็น MTX มีฤทธิ์

ต่อต้านการอักเสบและลดจำนวน activated T cell จึงทำให้ยา MTX คงเป็นยาหลักซึ่งยังจำเป็นต้องใช้รักษาโรคสะเก็ดเงินต่อไปถึงแม้ยากลุ่ม biological drug ซึ่งมีผลข้างเคียงต่ำกำลังจะเข้ามาแทน แต่ราคายา biological สูงกว่ามากและประสิทธิภาพยังด้อยกว่า MTX คงจะไม่ทำให้แพทย์ลดการใช้ยา MTX ลง และคงมีการทดลองใช้ยา MTX ในขนาดต่ำร่วมกับยาอื่นๆ อีก เพื่อลดผลข้างเคียงระยะยาวของ MTX และการวิจัยหาวิธีทดสอบใหม่ๆ ที่มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงที่เกิดภายในตับคงจะทำให้ยา MTX มีความปลอดภัยและเป็นยาชนิดนิยมต่อไป

References

1. Cassetty CT, Shupack JL, Washenik K. Cytotoxic and antimetabolic agents In : Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Dermatology in General Medicine* 6th ed. New York : McGraw-Hill 2003; p.2398-2403.
2. Chu E, Mota AC, Fogarasi; Antimetabolites In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer: Principles and practice of oncology* 6th ed Philadelphia: Lippincotte Williams & Wilkin 2001; 388-398.
3. Peters GJ. Antimetabolites In: The scientific basis of cancer treatment. p.524-31
4. Roenigk HH Jr, Maibach HI, Weinstein GD. Guidelines on methotrexate therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1972; 105:363-5.
5. Roenigk HH, Maibach HI, Weinstein GD. Methotrexate therapy for psoriasis, guideline revisions. *Arch Dermatol* 1973;108:35.
6. Roenigk HH, Auebach R, Maibach HI, Weinstein GD. Methotrexate guidelines-revised. *J Am Acad Dermatol* 1982;6: 145-55.
7. Roenigk HH, Auebach R, Maibach HI, Weinstein GD. Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1988;19: 145-56.
8. Roenigk HH Jr, Maibach HI. Methotrexate. In: Roenigk HH, Maibach HI, et al. *Psoriasis*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker 1990: 563-75.
9. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:478-85.

10. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis: suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 316-28.
11. Gilhar A, David M, Ullmann Y, Berkutski T, Kalish RS. T-lymphocyte dependence of psoriatic pathology in human psoriatic skin grafted to SCID mice. *J Invest Dermatol* 1997;109:283-8.
12. Robert C, Kupper TS. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *N Engl J med* 1999; 341:1817-28.
13. Bonifati C, Ameglio F. Cytokine in psoriasis. *Int J Dermatol* 1999; 38:241-51.
14. Furst DE, Kremer JM. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:305-14.
15. Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum clinics of North America* 1997; 23: 739-55.
16. Kremer JM. The mechanism action of methotrexate arthritis the search continues. *J Rheumatol* 1994; 21:1-5.
17. Saporito FC, Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:301-309.
18. Wilke WS, Krall PL, Scheetz RJ, et al. Methotrexate for systemic lupus erythematosus: a retrospective analysis of 17 unselcted cases. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 581-7.
19. Boffa MJ, Chalmers RJG, Haboubi NY, Shomaf M, Mitchell DM. Sequential liver biopsies during long-term methotrexate treatment for psoriasis: a reappraisal. *Br J Dermatol* 1995;133:774-8.
20. O'Rourke RA, Ekert GE. Methotrexate-induced liver in an adult. *Arch Intern Med* 1965; 113:191-4.
21. Coe RO, Bull FE. Cirrhosis associated with the methotrexate treatment of psoriasis. *JAMA* 1968; 206:1515-20.
22. Epstein EH, Croft JD. Cirrhosis following methotrexate administration for psoriasis. *Arch Dermatol* 1969; 100:531-4.
23. Muller SA, Farrow GM, Martalock DL. Cirrhosis caused by methotrexate in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1969; 100:523-30.
24. Walker AM, Funch D, Dreyer NA, Tolman KG, Kremer JM, Alarcon GS, et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36:329-35.
25. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1975; 312: 818-22.
26. Weinblatt ME, Weissman BN, Holdsworth DE, et al. Long-term prospective study of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. 84 month update. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 129-37.
27. Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 138-45.
28. Whiting O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta analysis. *Am J Med* 1991; 90:711-6.
29. Zachariae H, Søgaard H. Methotrexate-induced liver cirrhosis, a follow-up. *Dermatologica* 1987;175:178-82.
30. Zachariae H, Søgaard H, Heickendorff L. Methotrexate-induced liver cirrhosis, clinical, histological and serological studies-a further 10-year follow-up. *Dermatologica* 1996;192:343-6.
31. Garcia-Tsao G, Boyer JL. Outpatient liver biopsy: how safe is it? *Ann Intern Med* 1993; 118:150-3.
32. Janes CH, Lindor KD. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatient liver biopsy. *Ann Intern Med* 1993;118:96-8.
33. Zachasive H. Liver biopsies and methotrexatex. A time for reconsideration? *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 531-4.
34. Zachariae H, Heickendorff L, Søgaard H. The value of aminoterminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis: a 10-year follow-up. *Br J Dermatol* 2001;143:100-3.
35. Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers ALA, Buijs WCAM, Kniest PHM, Corstens FHM, Nagengast FM, et al. The value of dynamic hepatic scintigraphy and serum aminoterminal propeptide of type III procollagen for early detection of methotrexate-induced hepatic damage in psoriasis patients. *Br J Dermatol* 1996;134:481-7.
36. Evans WE, Christensen ML. Drug interactions with methotrexate. *J Rheumatol* 1985; 12: 15-20.
37. Morgan SL, Baggott JE, Lee JY, et al. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol* 1988; 25: 441-6.
38. Weinstein GD, White GM. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 454-9.
39. Menter MA, See J, Amend WJC, Ellis CN, Krueger GG, Lebwohl M, et al. Proceedings of the combination and rotation therapy conference. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 315-21.
40. Daul BS, Momtaz TK, Stern RS, Anndt KA. Combined methotrexate-ultraviolet β . Therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 758-762.

41. Tugp E, Mackie RM. Combination therapy for psoriasis with methotrexate and etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 70-73.
42. Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Combined methotrexate PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 46-51.

Review of the Literature

Subarat Seenungeon MD,

Pongsak Mahanupab MD,

Somdet Srichairatanakool MD,

Sit Chiewchuanvit MD.

ABSTRACT

SEENUNGEON S*, MAHANUPAB P, SRICHAIRATANAKOOL S, CHIEWCHUANVIT

S*. OCHRONOSIS: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE. *THAI J*

DERMATOL 2004; 20:90-102.

Department of Internal Medicine,

Department of Pathology,

Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand

Ochronosis is a rare hereditary autosomal recessive disorder. It is caused by mutation of the alcaptonuria gene, which is the homogentisate 1,2-dioxygenase encoding gene. The deficiency prevents catabolism of phenylalanine and tyrosine. The accumulation of homogentisic acid, which has a high affinity to cartilage and connective tissue results in clinical outcomes.

We reported a 24-year old Thai female who presented with chronic polyarthralgia and abnormal skin color change. The skin and synovial biopsies revealed typical brownish materials of ochronosis. Biochemical tests and high performance liquid chromatography (HPLC) confirmed the diagnosis.

Key words: Ochronosis, alcaptonuria, joint, kidney

Ochronosis: A Case Report and Review of the Literature

Sudarat Seenumgeon MD,
Pongsak Mahanupab MD,
Somdet Srichairatanakool MD,
Siri Chiewchanvit MD.

ABSTRACT:

SEENUMGEON S*, MAHANUPAB P**, SRICHAIRATANAKOOL S***, CHIEWCHANVIT S*. OCHRONOSIS: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE. THAI J DERMATOL 2004; 20:90-102.

*Department of Internal Medicine,

**Department of Pathology,

***Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand

Ochronosis is a rare hereditary autosomal recessive disorder. It is caused by mutation of the alkaptonuric gene, which is the homogentisate 1,2-dioxygenase encoding gene. The deficiency prevents catabolism of phenylalanine and tyrosine. The accumulation of homogentisic acid, which has a high affinity to cartilage and connective tissue results in clinical outcomes.

We reported a 54-year old Thai female who presented with chronic polyarthritis and abnormal skin color change. The skin and synovial biopsies revealed typical brownish materials of ochronosis. Biochemical tests and high-performance liquid chromatography (HPCL) confirmed the diagnosis.

Key words: Ochronosis, alkaptonuria, joint, kidney

บทคัดย่อ:

สุดารัตน์ สีน้าเงิน*, พงษ์ศักดิ์ มหามุภาพ**, สมเดช ศรีชัยรัตนกุล***, ลีริ เขียวชาญวิทย์*.

โรคออโครโนซิส. วารสารโรคผิวหนัง 2004; 20: 90-102.

*ภาควิชาอายุรศาสตร์,

**ภาควิชาพยาธิวิทยา,

***ภาควิชาชีวเคมี, คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

โรค ochronosis เป็นโรคพันธุกรรมถ่ายทอดทาง autosomal recessive เกิดเนื่องจากการกลายพันธุ์ของยีน alkaptonuric ที่ควบคุมเกี่ยวกับเอนไซม์ homogentisate 1,2-dioxygenase ทำให้ผู้ป่วยมีการขาดเอนไซม์ดังกล่าวและมีผลเกี่ยวกับคาตาบอลิซึมของ phenylalanine และ tyrosine ทำให้มีการคั่งของ homogentisic acid ที่ชอบจับกับเนื้อเยื่อกระดูกอ่อนและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันจึงเกิดโรคขึ้น

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 54 ปีมาด้วยอาการข้ออักเสบหลายข้อเรื้อรังและมีความผิดปกติของสีผิวหนัง ผลการตรวจพยาธิสภาพของผิวหนังและเยื่อข้อพบมีสารสีน้ำตาลของโรค ochronosis จากการตรวจทางชีวเคมีและ high-performance liquid chromatography (HPCL) สามารถยืนยันโรคดังกล่าว

คำสำคัญ: ออโครโนซิส, แอลแคปโตนูเรีย, ข้อ, ไต

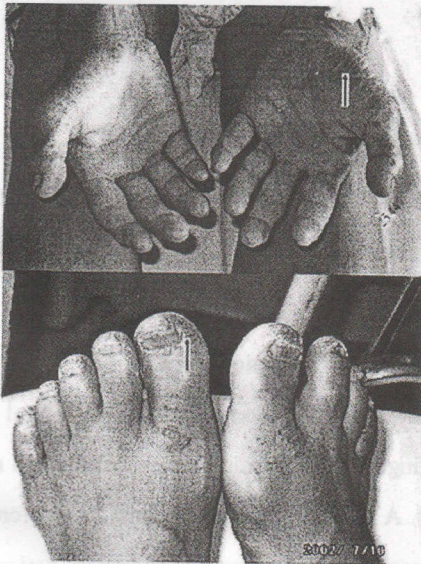


Fig. 1 Coalesced, grayish blue papules and plaques with scale on the hands and feet.

Introduction

Alkaptonuria or ochronosis is a rare hereditary autosomal recessive disorder caused by mutations of the alkaptonuria gene (AKU). It is the homogentisate 1,2-dioxygenase encoding gene that has been mapped to chromosome 3q21-q23. The disease, first described in 1902, results from a deficiency of an enzyme homogentisic acid oxidase that is abundant in liver, kidney and prostate.² The deficiency prevents catabolism of homogentisic acid, which is an intermediate product in the metabolism of phenylalanine and tyrosine (Fig.1). Homogentisic acid excretes mainly in urine that darkens rapidly on standing, due to pigment formation on its

nonenzymatic oxidation. The pigment has a high affinity to cartilage and connective tissue. The deposition in the cartilage causes progressive arthritis that often leads to hospitalization. The pigment is black in the tissue, but appears brown in color under microscopic examination, and is therefore called ochronosis (color of ochre). There have been more than 600 case reports so far, most commonly in Slovakia and the Dominican Republic.^{1,2}

We hereby report a case of systemic ochronosis from the northern part of Thailand and review the literature.

Case report

A 54-year old Thai female presented with chronic bilateral hip, knee and left shoulder joint pain for 1 year. Pain began in both hips followed by both knees and the left shoulder. The pain was progressive, aggravated by motion and relieved with rest. Stiffness in both knees and hips was also found and later she required a cane for walking. She was diagnosed with chronic osteoarthritis and prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs and muscle relaxants, but there was no improvement. She also noticed asymptomatic bluish-black discolored patches on the forehands, forefeet, nose, sclerae and inner ear for about 1 year. She denied painful movement of other joints such as the hands, feet, ankles, elbows and back, but felt stiffness of the thoracic and lumbar spines.

Otherwise her health was good. There were no similar problems in other members of her family.



Fig. 2 Both sclerae showed bluish-black pigmentation deposition.

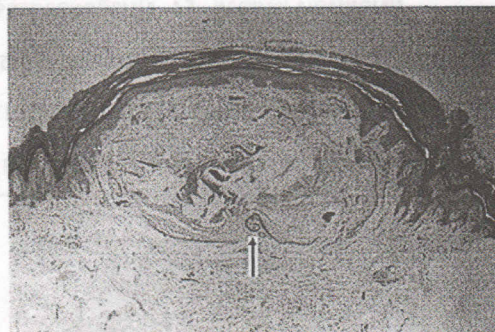


Fig. 3 Skin biopsy showed degeneration of collagen fibers and deposition of ochre amorphous substance within the dermis. (arrow) (H&E).

Physical examination revealed asymptomatic bluish-black pigmentation located on the lateral part of the fingertips, toes, palms, soles, sclerae and nose (Fig. 2). A skin biopsy revealed intradermal foreign body granuloma and brownish materials typical of ochronosis. (Fig.3)

Musculoskeletal examination revealed postural changes that consisted of decreased lumbar lordosis, and increased thoracic kyphosis without scoliosis. There was stiffness of the neck, left shoulder, lumbar spines and hip joints without pain on motion, but decreased range of motion of all directions. Schober's test was about 2 cm on flexion, and there was no localized tenderness on the spine. The lumbar paravertebral muscles showed mild spasm. The knee joints revealed periarticular thickening with bony consistency and moderated joint effusion. Pain and crepitus on movement limited knee flexion. The hand, feet, elbow and ankle joints were normal.

Other abnormal findings included pansystolic murmur grade 2 at the aortic valvular area with radiation to the neck. Other systemic examinations were unremarkable.

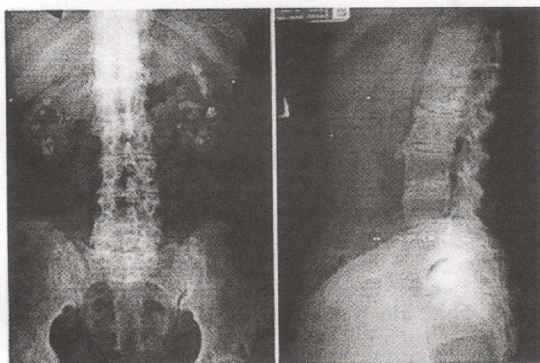


Fig. 4 The lumbosacral spine study revealed bamboo-like spines with all disc space narrowing to the lumbar spines, calcification of vertebral bodies and disc spaces and abnormal calcification at bilateral renal medulla areas.

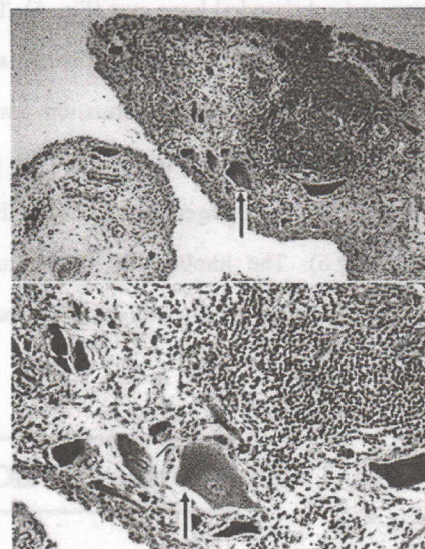


Fig. 5. Synovial tissue biopsy showed mononuclear cells infiltration and deposition of ochre substance within the synovial tissues (arrow) (H&E).

Complete blood count, erythrocyte sedimentary rate and C-reactive protein were within normal limits. Urinalysis showed many white and red blood cells, but Gram's staining was negative. The urine culture revealed a mixed organism of 10^4 – 10^5 per cu.mm. Plain KUB and ultrasound of the kidney showed bilateral medullary nephrocalcinosis, bilateral calyceal stones with hydronephrosis of the left upper pole of the kidney, and right distal ureteric calculi (fig. 4). Blood chemistry showed normal anion gap metabolic acidosis compatible with renal tubular acidosis type 1. Radiological skeletal surveys showed severe space narrowing of the hip joint, on the right side more than left, with osteophyte

formation and subchondral bone cyst (Fig. 5). The knee joints showed joint space narrowing, soft tissue swelling and spur formation with subchondral bone sclerosis of both sides, with the left having more severe degenerative change than the right (Fig.6). The lumbosacral spine study revealed bamboo-like spines with all disc space

narrowing to the lumbar spines, calcification of vertebral bodies and disc spaces, and traction spur in the lumbar spines (Fig. 7). Radiography of the left shoulder revealed mild joint space narrowing (Fig. 8). The C-spine, both feet and ankle joint studies, were within normal limits.

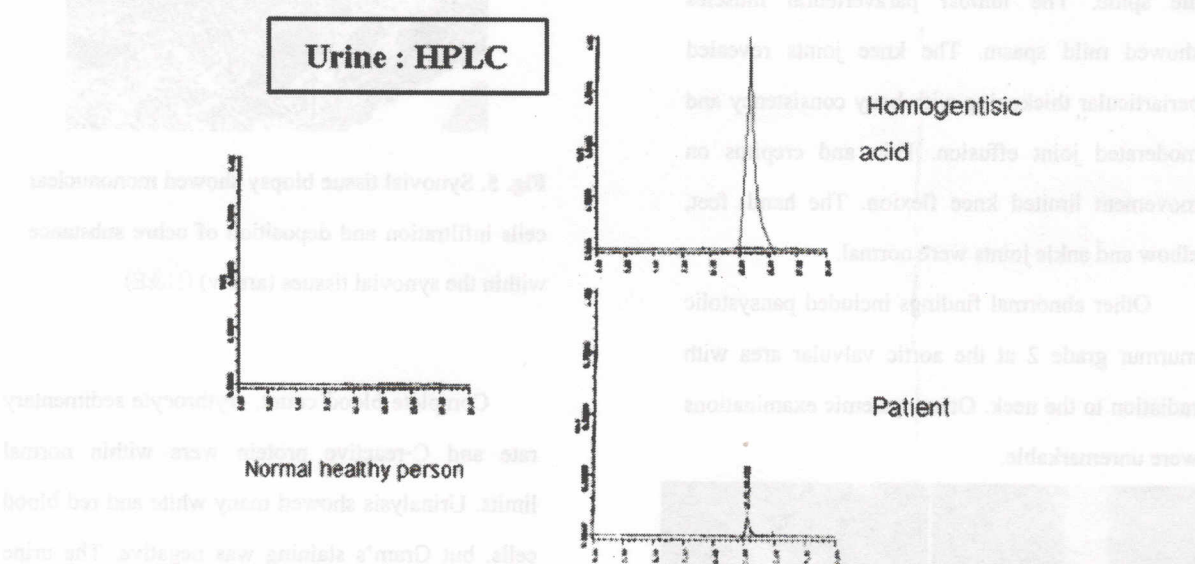


Fig. 6 HPLC chromatogram of pure homogentisic acid and the urine from a normal healthy person, and our patient.

Arthroscopic findings of both knee joints showed brittleness and fragmentation of black colored cartilages and synovial tissue (Fig.9). The histopathology findings of synovial tissue showed yellow-brown discoloration of synovial tissue and cartilage (Fig. 10). Synovial fluid examination revealed a red blood cell count of 300 per cu.mm.

and a white blood cell count of 10,000 per cu.mm. without any organism or crystal. An electrocardiogram showed first degree AV block. Chest film showed a normal sized heart with post aortic dilatation, suggestive of valvular aortic stenosis. An echocardiogram demonstrated calcified aortic valve with mild aortic stenosis and mild aortic

regurgitation, no regional wall motion abnormality and good left ventricular ejection fraction.

The ammonial silver nitrate test and Benedict's qualitative test of the urine were positive (Fig. 11). High-performance liquid chromatography confirmed the excretion of homogentisic acid in urine (Fig.12). The ammonial silver nitrate test was negative in the specimens of the two daughters.

Discussion

Alkaptonuria is a rare autosomal recessive disorder in which homogentisic acid oxidase activity is missing. This condition leads to an accumulation of homogentisic acid production during the metabolism of phenylalanine and tyrosine.^{1,32} Homogentisic acid excretes in urine that turns dark on standing in the presence of oxygen and alkali, because it oxidizes to benzoquinones, which in turn, form melanin-like polymers. It also has a high affinity to cartilage and connective tissues causing clinical manifestation of ochronosis.³² Normal liver in adult humans is sufficient to metabolize over 1,600 g/day of homogentisic acid. Thus, no homogentisic acid can be detected in plasma and urine.¹ In general, alkaptonuria is asymptomatic until adult life. The only sign that may be present in childhood is dark staining of diapers in some instances.^{3, 6,7,28} From 1996-2003, there was a total of 30 cases reported worldwide including ours (Table 1-3). The major clinical manifestations of alkaptonuria were related

to deposition of ochronotic pigment in the affected organs and they usually appeared in the fourth decade of life. Abnormal quantities of homogentisic acid accumulated in various tissues including the skeletal system, cardiovascular system (endocardium, pericardium and coronary artery), kidney, ocular and skin.

We reported a typical ochronotic case, who presented with a classic manifestation of degenerative change of the large joints. Musculoskeletal complaint was the most common cause of hospitalization and the leading cause of disability.¹⁻³ There were synovial effusions in both knee joints. The synovial fluid study showed inflammation caused by fragmentation of the friable cartilage with subsequent irritation of the synovial membrane, which was unusual in general osteoarthritis, as reported.^{3,19,27,32} Ninety percent of alkaptonuria patients presented with degenerative change of the spine and peripheral joint. Ninety-three percent of them had at least one joint area involvement. The degenerative change of the spine and peripheral joint, which is diagnosed at a younger age than usual osteoarthritis, was found in sixteen percent of all cases (Table3). Only ten percent had small joint involvement (case 13 and 19). Our patient had osteoarthritis of the large joints with sparing of the small hand and foot joints which was similar to reported cases.

Table 1. Clinical characteristics, family history and diagnostic methods of the reported patients (1996-2003)

No	Country	Year	Age/ Sex	Clinical manifestation						Family Hx		Diagnosis				
				Skin/skin overlying Cartilage*	Eye	Spine*	Peripheral joint,*	CVS	Urinary System	Darkening & Urine	Other	Consan- guineous	Member	Patho. α	Bio- Chemical	Specific Test
1 ²⁸	Thailand	1974	6/M	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	SN,LD, PC	HGA(U)
2 ¹¹	USA	1996	1/M	-	-	-	-	-	Bilat.nephro- calcinosis	+	-	+	-	-	Kidney	HGA(U)
3 ²⁹	Germany	1997	48/M	Ear(R)* Axilla	Sclera	Lumbar	Hip(R)	-	-	+	-	-	-	-	Skin	HGA(U)
4 ²⁹	Germany	1997	58/M	-	Sclera	Thoracic, Lumbar	Hip(B)	-	-	+	-	-	Brother (1)	-	-	HGA(U)
5 ³¹	Italy	1998	46/M	Ears*, Hands	Sclera	Thoracic, Lumbar	Hip(B)	-	Prostate C., RC	-	-	-	-	+	Skin	HGA(U)
6 ³⁴	Nether- lands	1998	71/F	Ears*	Sclera	-	Hip(B) Knee(L)	-	-	-	-	-	Brother (2)	-	Skin	-
7 ³⁵	Switzer- land	1999	67/F	-	-	-	-	AS ^γ MR ^γ Coronary Stenosis ^x	-	-	-	-	-	-	Aortic Tricuspid Valves	HGA(U)
8 ²³	Belgium	1999	66/F	Ears*	Sclera	Lumbar, Sacral	Shoulder(R)	AS ^γ Ascending Aorta	-	-	-	Sweat	Sister(1) Brother (1)	-	Aortic Valve	HGA(U)
9 ²¹	Turkey	2000	34/M	-	-	Lumbar	-	-	-	-	-	L-Disc herniation	-	-	L-Disc	HGA(U)
10 ²¹	Turkey	2000	43/M	-	Sclerae, Cornea	Lumbar	-	-	-	-	-	L-Disc herniation	-	-	L-Disc	HGA(U)
11 ²⁵	USA	2000	73/F	-	Sclera, Conjunctiva	Lumbar, Sacroiliac ^β	Hip(B)	-	-	-	-	-	Brother (1)	+	-	HGA(U)
12 ²⁸	Hungary	2000	65/M	Face ears* Nose*, Axilla	Sclera	Lumbar	Hip(B) Knee(B)	-	-	+	-	-	Mother	-	Skin	HGA(U)
13 ¹⁶	Turkey	2001	58/M	Ears*, Face	-	-	DIP & 1st MP, Shoulder(B) Wrist(B)	-	-	-	-	L-Disc herniation	-	-	-	HGA(U)
14 ¹⁷	USA	2001	66/F	Face*, Ears*, Nose*	Sclera	Thoracic	-	AS ^γ MS ^γ vessel ^x	RC	-	-	Trachea Bronchitis Dura mater	-	-	Autopsy	HGA(U)
16 ³	Nether- lands	2001	65/F	-	Sclerae	Lumbar Thoracic Lumbar β Sacroiliac	Hip(L)	-	-	+	-	-	Sister(2) Daughter (1)	-	Synovium	-
17 ⁷	USA	2001	45/F	Ear*,	-	Thoracic	Knee(B)	-	-	-	-	-	Sister	-	Skin	HGA(U)

Ref No	Country	Year	Age/ Sex	Clinical manifestation							Family Hx		Diagnosis			
				Skin/skin overlying Cartilage*	Eye	Spine*	Peripheral joint,*	CVS	Urinary System	Darkening & Urine	Other	Consan- guineous	Member	Patho. α	Bio- Chemical	Specific Test
18 ¹⁸	Turkey	2002	53/F	Face; Hand(L) Nose* Feet	Cornea Conjunctiva Sclerae	Thoracic Lumbar Sacral	Knee(B) Shoulder(B)	-	-	-	Nail	-	-	SH	HGA(U)	
19 ⁹	Canada	2002	70/M	Ear(L)*, Face, Palms (tendon sheath)	Sclerae	-	Hip(B), Knee(B), Elbow(B), Shoulder(B) DIP&PIP	-	-	-	Tendon sheath of palms	-	-	Synovium	-	
20 ³	Turkey	2002	35/M	-	Sclera	Cervical, Thoracic, Lumbar	Hip(B) Knee(B) Shoulder(L)	-	-	-	Cruciate Ligament	-	Sister	-	SN	HGA(U)
21 ²⁷	Italy	2002	45/M	-	-	Lumbar Sacroiliac	Knee(B)	-	-	-	CPPD+	-	-	Synovium	-	HGA(U)
22 ¹⁸	Turkey	2003	70/M	Ears*, Nose*	Sclera	Lumbar, Sacral	Hip(B) Knee(B)	-	-	-	-	-	-	-	-	HGA(U)
23 ²⁸	India	2003	40/M	-	-	Thoracic, Lumbar	-	-	-	-	Achillis Tendon	-	-	-	-	HGA(U)
24 ²⁸	India	2003	50/M	-	-	Lumbar, Sacral	Knee(L)	-	-	-	Patella Tendon	-	-	-	-	HGA(U)
25 ²¹	Iran	2003	30/F	Nose*, Ears*	-	-	-	-	-	-	L-disc herniation	-	-	-	-	HGA(U)
26 ²¹	Iran	2003	28/M	Nose*, Ears*	Sclera	-	-	-	-	-	L-disc herniation	-	-	-	-	HGA(U)
27 ²¹	Iran	2003	36/M	Nose*, Ears*	-	-	-	-	-	-	L-disc herniation Nail	-	-	-	-	HGA(U)
28 ¹⁰	USA	2003	70/F	-	-	Lumbar, Sacral	Hip(B), Knee(B)	-	-	-	Vagina	-	-	Vagina	FC,BD	HGA(U)
29 ²⁴	Slovenia	2003	66/F	Ears*	Sclera	Thoracic, Lumbar, Sacral	Hip(B), Knee(B)	AS [‡] , Ascending Aorta	-	-	Sweat	-	Sibling (2)	Aortic Valve	-	HGA(U)
30 ³	Thailand	2003	54/F	Ears*, Nose*, Face Hands, Feet	Sclerae	Thoracic, Lumbar, Sacral	Hip(B), Knee(B), Shoulder(B)	AS [‡]	Medullary Nephrocal-cinosis RC	-	-	-	-	Skin, Synovium	SN,BD	HGA(U)

=narrowing of intervertebral disc space, osteophytosis, facet arthrosis, vacuum phenomenon, end plate sclerosis, linear calcification of intervertebral discs; \$ =joint space narrowing, osteophytosis, subchondral bone sclerosis; γ = demonstration of black pigment deposition in cardiac valve; χ = demonstration of black pigment deposition in intima layer of vessel; & =darkening urine on standing or dark stain of the clothes; α =pathologic finding from biopsy or autopsy specimen; SN= urine silver nitrate test; BD=urine Benedict's test; FC =urine Ferric chloride test; SH = urine Sodium hydroxide test; HGA(U) = demonstration of homogentisic acid in urine; P = our patient

Table 2. Summary of the clinical data of reported cases (from 1996-2003)

Characteristic	Number
Age(range,median)	1-73, 51.5
Sex(M/F)	17/13
Race	
Europe (%)	16(53.3)
Asia(%)	7(23.3)
North America(%)	7(23.3)
Clinical manifestation	
Skin underlying cartilage(%)	15(50.0)
Ear(%)	15(50.0)
Nose(%)	8(26.6)
Face(%)	6(20.0)
Hand(%)	3(10.0)
Axilla(%)	3(10.0)
Foot(%)	2(6.6)
Eye(%)	16(63.0)
Sclera(%)	16(63.0)
Cornea(%)	2(6.6)
Conjunctiva(%)	2(6.6)
Musculoskeletal system(%)	27(90.0)
Degenerative change of spine(%)	23(76.6)
Degenerative change of	
Peripheral joint(%)	17(56.6)
Tendon or ligament tear(%)	3(10.0)
Cardiovascular system(%)	5(16.6)
Urinary system(%)	4(13.3)
Darkening urine on standing or dark color stain of clothes(%)	7(23.3)
Deposition of ochronotic pigment in other rare organs(%)	6(20.0)

Characteristic	Number
Diagnosis measurement	
Pathological(%)	21(70.0)
Biochemical(%)	7(23.3)
Detection of HGA in urine(%)	26(86.6)
Family history	
Consanguineous(%)	4(13.3)
Family member involvement(%)	6(20.0)

Table 3. Summary of clinical findings according to age groups

Characteristic	<12 years	12-39 years	>39 years
Number(%)	3(10.0)	5(16.6)	22(73.3)
Sex (M/F)	3/0	4/1	9/13
Clinical manifestation			
Skin and skin-			
overlying cartilage(%)	0	3(10.0)	12(40.0)
Eye(%)	0	2(6.6)	14(46.6)
Musculoskeletal system(%)	0	5(16.6)	22(73.3)
Cardiovascular system(%)	0	1(3.3)	4(13.3)
Urinary system(%)	1(3.3)	0	3(10.0)
Darkening urine on standing	3(10.0)	0	4(13.3)
or darkening stain of clothes(%)			
Deposition of ochronotic pigment	0	0	4(13.3)
in other rare organs (%)			

Typical calcification in disc spaces was found in the spines of our patient. She presented with stiffness of the spine without pain on motion. The first clinical symptoms of spondyloarthropathy of ochronosis are usually progressive low back pain

and eventual stiffness on motion, which always precedes peripheral joint involvement.⁸ Complete rigidity with dissolution of lumbar lordosis and thoracic kyphosis resembles possible ankylosing spondylitis, and the pain may disappear.^{3, 8} The

pathognomonic sign for ochronosis is the radiological finding of multiple narrowing of disc spaces with linear calcification. Little osteophyte formation and minimal calcification may be present.^{1, 3,8,23} Differentiation of ochronosis from ankylosing spondylitis is difficult, but the fusion of sacroiliac joints generally does not occur in the former.^{3,8,9} The possible link between alkaptonuria and HLA-B 27 has been reported in more severe axial joint involvement resembling ankylosing spondylitis.²³ Bluish-black pigmentation in sclera and skin are the second and third most common clinical manifestations of ochronosis. (table 2). The skin biopsy usually demonstrates ochre or yellow-brown pigment within the dermis, with or without a foreign body giant cell. The fine pigment granules may be seen in endothelial cells and the basement membrane of secretory cells of the exocrine gland. Patients may complain of unpleasant dark colored sweat, which stains their clothes in the axilla region.⁸ The deposition of pigmentation was reported in other tissues such as the cornea, conjunctivae, tarsal plate of eyelids, cerumen, tympanic membrane, nail, costal cartilage, vagina, laryngeal and tracheal cartilage, helix of ears and dura mater.^{3, 7, 9,10,17,21}

Some cases of exogenous ochronosis, which presented with asymptomatic bluish-black macules on the malar areas, temples, inferior cheeks and neck, resembled endogenous ochronosis, but did not

exhibit any systemic symptoms. This was mostly reported in black South African patients.¹¹ The skin histopathology showed the same findings. Hydroquinone is the most common offending agent, but phenol and quinine injection have also been implicated.

Our patient showed medullary nephrocalcinosis and nephrolithiasis complicated by distal renal tubular acidosis, the same as previously reported.^{12,13,17,34} Medullary nephrocalcinosis is the leading cause of distal renal tubular acidosis, and distal tubular acidosis can also cause medullary nephrocalcinosis.^{1,32} The mean and median age of kidney stone onset are 64 and 48 years, respectively. The kidney stone almost always occurs before arthritis and skin deposition.²

Cardiac involvement in ochronosis is due to pigment deposition in the endocardium, commonly in aortic and mitral valves that cause stenosis, regurgitation or combination. The pigment can also deposit in the intima of the large or coronary vessel, which is demonstrated by coronary artery calcification that occurs before the age of 40 years.^{2, 17,23,24,35}

Currently, no specific treatment for alkaptonuria has proven beneficial. Symptomatic approaches, including management of pain, physiotherapy, chiropractic care and education for a home exercise program, are the mainstay of treatment. Surgical replacement of the joints is

helpful in advanced cases.³ High dose ascorbic acid can decrease urinary excretion of benzoquinone, but with no proven benefit to clinical outcome. A restricted high phenylalanine diet may have a beneficial effect, especially in young patients.^{4,5} A novel treatment trial of 2 (-2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1-3-cyclohexanedione (NTBC), a potent inhibitor of p-hydroxy phenylpyruvate dioxygenase, which catabolizes the formation of homogentisic acid from p-hydroxyphenylpyruvic acid, has been approved by the FDA for tyrosinemia. NTBC reduces urinary output of homogentisic acid in the murine model of alkaptonuria mice and humans, but further investigations are required.²

In conclusion, we report a typical case of ochronosis that presented with atypical osteoarthritis. It is a rare genetic disease often neglected by the doctor. Therefore, the diagnosis of the patient should be differential with atypical osteoarthritis, especially when there is evidence of bluish-black depositions in other organs beyond the cartilage. Alkaptonuria is compatible with a normal life span, although the affected patients may experience pain and stiffness in axial and peripheral joints resulting in progressive disability. Early detection of the disease may prevent or delay disability. Familial screening is also required.

References

1. La Du BN. Alkaptonuria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. Vol.2. New York: McGraw-Hill, 2001:2109-23.
2. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl Med* 2002;347:2111-21.
3. Borman P, Bodur H, Ciliz D. Ochronotic arthropathy. *Rheumatol Int* 2002;21:205-9.
4. Suzuki Y, Oda K, Yoshikawa Y, et al. A novel therapeutic trial of homogentisic aciduria in murine model of alkaptonuria. *J Hum gen* 1999;44:79-84.
5. Mayatepek E, Kallas K, Amminos A, Muller E. Effects of ascorbic acid and low protein diet in alkaptonuria. *Eur J Pediatr* 1998;157(10):867-8.
6. Nitu M, Ancona K, Coleman C, Tunnessen W. Picture of the month. Denouement and discussion: alkaptonuria. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1063-4.
7. Turiansky GW, Levin SW. Bluish patches on the ears and axillae with dark urine. Ochronosis and alkaptonuria. *Int J Dermatol* 2001;40:333-5.
8. Maathuis PG, Driessen AP. Painted black. *Ann Rheum Dis* 2002;61(2):100-1.
9. Alrehaily A, Pope JE. Alkaptonuria with atypical joint involvement. *J Rheumatol* 2002;29(1):198-9.
10. Gatliffe TA, Soto-Wright V, Kasznica J. Vaginal hyperpigmentation due to ochronosis. *Obstet Gynecol* 2003;101(5 Pt 2):1066-8.
11. Kramer KE, Lopez A, Stefanato CM, Phillips TJ. Exogenous ochronosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(5 Pt 2):869-71.
12. Zibolen M, Srsnova K, Srsen S. Increased urolithiasis in patients with alkaptonuria in childhood. *Clin Genet* 2000;58(1):79-80.
13. Goldberg BH, Penso JS, Stern LM, Bergstein JM. Alkaptonuria with nephrocalcinosis. *J Pediatr* 1976;88:518-9.
14. Helou J, Masters RG, Keon WJ, Veinot JP. Ochronosis: an unusual finding at aortic valve replacement. *Can J Cardiol* 1999;15:1013-5.
15. Gonzalea ME. Alkaptonuric aortic stenosis: A case report. *AANA J* 1999;67:145-51.
16. Sahin G, Milcan A, Bagis S, Kokturk A, Pata C, Erdogan C. A case of ochronosis: upper extremities involvement. *Rheumatol Int* 2001;21(2):78-80.
17. Liu W, Prayson RA. Dura mater involvement in ochronosis (Alkaptonuria). *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:961-3.
18. Soker Cakmak S, Cevik R, Aksunger A, Unlu K, Ava S. Ocular ochronosis: A case report and clinical finding. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80(3):340-2.
19. Demir S. Alkaptonuric ochronosis: a case with multiple joint replacement arthroplasties. *Clin Rheumatol* 2003;22(6):437-9.
20. Manoj Kumar RV, Rajasekaran S. Spontaneous tendon ruptures in alkaptonuria. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85(6):883-6.
21. Emel E, Karagoz F, Aydin IH, Hacisalihoglu S, Seyithanoglu MH. Alkaptonuria with lumbar disc herniation: a report of two cases. *Spine* 2000;25(16):2141-4.
22. Mahe A, Ly F, Aymard G, Dangou JM. Skin diseases associated with the cosmetic use of bleaching products in women from Dakar, Senegal. *Br J Dermatol* 2003;148(3):493-500.

23. Casselman F, Herijgers P, Meyns B, Daenen W. Aortic stenosis in endogenous ochronosis. *J Heart Valve Dis* 1999;8(4):445-6.
24. Cercek M, Prokselj K, Kozelj M. Aortic valve stenosis in alkaptonuric ochronosis. *J Heart Valve Dis* 2002;11(3):386-8.
25. Cheskes J, Buettner H. Ocular manifestations of alkaptonuric ochronosis. *Arch Ophthalmol* 2000;118(5):724-5.
26. Lubics A, Schneider I, Sebok B, Havass Z. Extensive bluish gray skin pigmentation and severe arthropathy. Endogenous ochronosis (alkaptonuria). *Arch Dermatol* 2000;136(4):548-9, 551-2.
27. Selvi E, Manganelli S, Mannoni A, Benucci M, Minacci C, Marcolongo R. Chronic ochronotic arthritis: clinical, arthroscopic, and pathologic findings. *J Rheumatol* 2000;27(9):2272-4.
28. Punnakanta L, Tuchinda C, Angsusingha K. Intermittent alcaptonuria. *J Med Assoc Thai* 1975;58(5):265-8.
29. Gutzmer R, Herbst RA, Kiehl P, Kapp A, Weiss J. Alkaptonuric ochronosis: report of two affected brothers. *J Am Acad Dermatol* 1997;37(2 Pt 2):305-7.
30. Wolff JA, Barshop B, Nyhan WL, et al. Effect of ascorbic acid in alkaptonuria: Alterations in benzoquinone acetic acid and an ontogenic effect in infancy. *Pediatr Res* 1989;26:140-4.
31. Simoni RE, Gomes LN, Faria MS, et al. Monitoring of a 1-month ascorbic acid therapy in an alcaptonuric child; determinations by HPLC. *J Inher Metab Dis* 1994;17:632-3.
32. Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(4 Pt 1):527-44.
33. Micali G, Di Stefano AG, Nasca MR, Musumeci ML. A 46-year-old man with a 4-year history of diffuse brownish black pigmentation. Endogenous ochronosis (alkaptonuria). *Arch Dermatol* 1998;134(1):98, 100-1.
34. Ter Borg EJ. Clinical image: Bluish discoloration of the nail in ochronosis. *Arthritis Rheum* 1998;41(10):1895-6.
35. Zund G, Schmid AC, Vogt PR, Grunfelder J, Turina MI. Green aortic valve: alcaptonuria (ochronosis) with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 1999;67(6):1805.

CME Patient I

Papapit Tuchinda MD,

Woraphong Manuskiatti MD.

Department of Dermatology, Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand

History

A 60-year-old Thai woman presented with pruritic verrucous plaques on her lips, which had been causing discomfort while eating for 5 months. She developed progressive, multiple pruritic brownish discolorations and thickening of the skin at the axillae, palms, soles, and groins. She had gradually lost weight (approximately 12 kilograms over the last 7 months). She also complained of mild epigastric discomfort after eating.

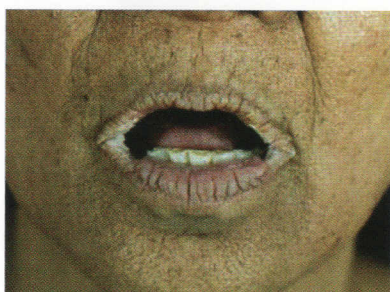


Figure I

Physical Examination (Figures I, II)

The axillary and inguinal areas showed well-defined, thickened and velvety hyperpigmented plaques and multiple skin tags. Her upper and lower

lips had velvety erythematous plaques. The palmar and plantar surfaces of her hands and feet, including the digits, were hyperpigmented and thickened in a pattern that demonstrated an exaggeration of their normal dermatoglyphics. Other physical examination was unremarkable.



Figure II

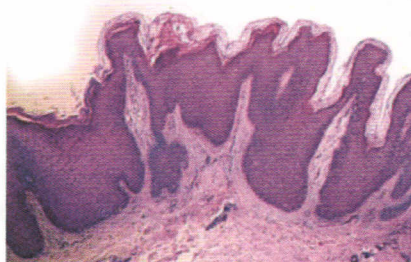


Figure III

Histopathology (Figure III)

Keratin: normal basket weave

Epidermis: papillomatosis, acanthosis without atypical keratinocyte

1. What is your provisional diagnosis?

- A. Drug reaction
- B. Paraneoplastic pemphigus
- C. Benign acanthosis nigricans
- D. Malignant acanthosis nigricans
- E. Pemphigus vegetans

2. What is the most common associated disease?

- A. Diabetes mellitus
- B. B.Gastric adenocarcinoma
- C. Cicatricial pemphigoid
- D. Mycobacterial infection
- E. Squamous cell carcinoma

Laboratory Data

CBC: Hb 13.4 g/dl, Hct 39.1%, WBC 11230/mm³ (N 52%, L 15%, M 3%, E 29%, B1%), Plt 108,000/mm³

FBS, BUN, Cr: within normal limits

LFT: SGOT 38 mg/dl, SGPT 30 mg/dl, AP 118 U/L, GGT 33 U/L, TB 0.9 mg/dl, DB 0.2 mg/dl, albumin 3.1 g/dl, globulin 2.9 mg/dl

CEA: 4.65 ng/ml (0-34 ng/ml)

CA: 19-9: 2.15 U/ml (0-39 U/ml)

Chest x-rays and U/S upper abdomen: normal findings

Gastroscopy: infiltrative mass at lesser curvature extending to incisura angularis

Gastric mucosa biopsy: poorly differentiated adenocarcinoma and presence of H. pylori

3. What is/are the other associated condition(s) of this disease?

- A. Sign of Leser-Trélat
- B. Florid cutaneous papillomatosis
- C. Tylosis
- D. Paraneoplastic pemphigus
- E. All of above

4. Each of the following is a treatment of this disease **Except**

- A. Direct to underlying problem
- B. Oral retinoid
- C. Keratolytic agents
- D. Podophyllin
- E. Systemic corticosteroid

5. Which one is true about malignant acanthosis nigricans?

- A. Ocular involvement is common
- B. Mucous membrane can be involved
- C. Can be differentiated from benign acanthosis nigricans by histopathology
- D. Malignant acanthosis nigricans indicate a good prognosis
- E. Most common malignancy is pulmonary carcinoma

Malignant acanthosis nigricans

The skin markers of internal malignancy include metastases to the skin, syndromes produced by humoral secretions from non-endocrine tumors,

a variety of proliferative and inflammatory dermatoses, and disorders indicating of a systemic or organ-related carcinogenic process.

Acanthosis nigricans was originally described by Pollitzer in 1890. The following two clinical subgroups have been divided as: (1) benign acanthosis nigricans, and (2) malignant acanthosis nigricans. Malignant acanthosis nigricans is much rarer than benign acanthosis nigricans. The incidence is about 1:10,000 with a female predominance. The form associated with malignancy usually presents in adulthood and may become manifest before, concomitant with, or after the clinical appearance of the associated tumor. The onset of lesions is sudden, and then rapidly spreads and becomes more severe, with extensive skin involvement, including hands, feet and eyes, as well as mucous membrane. The mucous membrane and mucocutaneous junctions are involved in at least 50% of the cases. Ocular involvement of acanthosis nigricans is rare.

Gastric adenocarcinoma is the malignancy most frequently associated with acanthosis nigricans. Other associated carcinomas include those of the uterus, liver, esophagus, pancreas, prostate, ovaries, kidneys, colon, and rectum. The cancer is often highly malignant and inoperable even when detected early. Removal of the tumor may be associated with regression of the clinical signs but recurrences are common. The average survival

after the cancer is discovered or resected is 12 months.

Malignant acanthosis nigricans often coexists with other skin signs of visceral cancers, such as pachydermoperiostosis and other cutaneous markers of internal malignancy, including signs of Leser-Trélat, florid cutaneous papillomatosis, and hyperkeratosis of the palms and soles (tylosis) as well as (much less frequently) paraneoplastic pemphigus and acquired hypertrichosis lanuginosa. Malignancy-associated tripe palms can present alone or in conjunction with acanthosis nigricans. Approximately one-quarter of the patients with tripe palms do not have acanthosis nigricans. The incidence of gastric neoplasms in patients with malignancy-associated acanthosis nigricans is 50%. The incidence of pulmonary carcinoma of patients with tripe palms without acanthosis nigricans is 53%, significantly higher than the incidence of lung tumors observed in malignancy-associated acanthosis nigricans.

When the diagnosis of malignant acanthosis nigricans is suspected, a vigorous effort must be made to identify the responsible tumor. The management should be directed at the underlying problem. Rarely has treatment of the malignancy led to a regression of the skin condition. However, topical keratolytics, podophyllin, oral cyproheptadine, dietary fish oil supplementation,

oral or topical retinoids may also be of benefit for some patients.

References

1. Irwin M. Skin manifestations of internal malignancy. *Geriatric Dermatol* 2002;18-1:1-16.
2. Philip R., Marc E., Laila A., Razelle K. Tripe palms and malignancy. *J Clin Oncol* 1989;7:669-678..
3. Erich B, Mark J, Thomas B, Arthur C. Eyelid involvement in acanthosis nigricans. *Am J Ophthalmol* 1993;115:42-5.
4. Robert A. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:1-19.
5. Anderson S, Hudson-Peacock M, Muller A. Malignant acanthosis nigricans: potential role of chemotherapy. *Br. J. Dermatol* 1999;141: 714-6.

CME Patient II

Sasima Eimpunth MD,

Waranya Boonchai MD.

Department of Dermatology, Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand

History

A 76-year-old Thai male presented to our staff in August 2002 with one-year history of erythematous skin lesions with occasional itch. These lesions had been treated at other hospitals with calcipotriol, hydroxyzine, and 0.05% clobetasol propionate.

He had ischemic heart disease and took enalapril, atorvastatin, ASA, and metoprolol for about five years.

Physical Examination (Figure I.)

Dry, scaly, circular macules were found at the distal parts of upper and lower extremities.

Other physical examinations were unremarkable.

1. The differential diagnosis include

- A. Actinic keratosis
- B. Seborrheic keratosis
- C. Disseminated superficial actinic porokeratosis
- D. A and B
- E. All of the above

Histopathology (Figure II.)

The skin biopsy from a lesion at the left forearm showed a small column of parakeratosis in keratinous layer. In the epidermis beneath the parakeratotic column was hypogranulosis with scattered pyknotic keratinocytes (the cornoid lamella). There were superficial perivascular lymphocytic infiltration in the dermis.

Disseminated superficial actinic porokeratosis (DSAP)

Porokeratosis was first described by Mibelli and Respighi in 1893. Now there are at least four clinical variants, all of which demonstrate a raised, sharply marginated, keratotic border. The most common form is DSAP, first described by Chernosky in 1966. DSAP is characterized by multiple small lesions appeared on sun-exposed areas during the third or fourth decade of life and rarely occurs on the face. DSAP is inherited as an autosomal dominant condition with reduced penetrance at younger ages.



Figure I

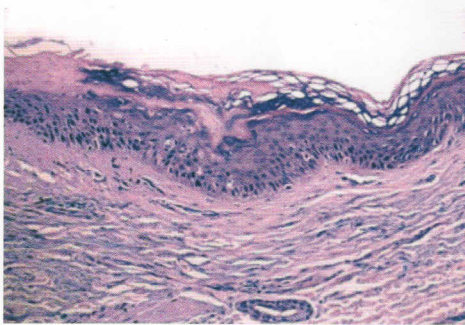


Figure II

The early lesions of DSAP seem to be small, cone-shaped papules, 1 to 3 mm in diameter, usually follicular in location, and topped with a small keratotic plug. The papule then enlarges centrifugally and usually leave an atrophic central area and a slightly raised, fine keratotic border or rim. This border is usually sharply defined and extends around the entire lesion. The border may be circular but is more often ovoid, pelatoid, or irregularly shaped. The center of the lesions may be hypopigmented, atrophic, hypertrophic, erythematous or keratotic. The surrounding rim of the DSAP lesions may sometimes be difficult to

visualize because it may be only a fraction of a millimeter in height. A hand lens often proves useful in distinguishing this rim. The lesion is usually 0.5 to 1 cm in diameter, although some of the lesions on some subjects are up to 2 cm.

Cornoid lamella is an essential finding for histologic diagnosis of DSAP and is always present. A cornoid lamella consists of a sloping column of parakeratosis associated with a loss of the granular layer and underlying vacuolated keratinocytes. In actinic porokeratosis, these features may be subtle and may be overlooked, particularly when the diagnosis is not appreciated in the clinical differential diagnosis.

Therapy is disappointing in all forms of porokeratosis and recurrences can occur with any therapeutic modalities. Ideal therapy should be safe, nonscarring, and improve the cosmetic appearance. Cryotherapy with liquid nitrogen is sometimes successful in removing individual lesions but may produce significant hypopigmentation and discomfort. Topical 5-fluorouracil has been reported to be effective in some patients and ineffective in others. Topical retinoids, systemic retinoids, and CO₂ laser have been reported to be successful in various forms of porokeratosis. The use of these modalities to treat a purely cosmetic disability such as DSAP, especially when a successful result is far from certain, is questionable.

DSAP may be missed at the initial consultation even by an experienced dermatologist. In patients with sun-damaged skin, it is commonly mistaken for multiple actinic keratoses. Both conditions are usually bilateral, symmetric, and confined to sun-exposed areas. However, DSAP rarely involves the face and neck and almost always involves the legs, whilst actinic keratoses have the opposite distribution. DSAP lesions often number in the hundreds, whilst most patients with actinic keratoses have less than 20 lesions. DSAP also appears at a younger age than actinic keratoses do.

2. Which is true about DSAP (Disseminated superficial actinic porokeratosis) ?

- A. DSAP is inherited as an autosomal recessive condition.
- B. DSAP is inherited as an autosomal dominant condition.
- C. DSAP is inherited as an x-linked recessive condition.
- D. DSAP is not a genetic predisposition.
- E. DSAP is inherited as either AD or AR condition.

3. What is the most presented histologic of DSAP?

- A. Loss of granular layer
- B. A cornoid lamella

- C. Vacuolated keratinocytes
- D. A sloping column of compact orthokeratosis
- E. None of all above.

4. Which condition is associated with DSAP?

- A. Chronic renal failure
- B. Diabetes Mellitus
- C. Actinic keratosis
- D. Colonic adenocarcinoma
- E. None of all above.

5. Which therapy is the treatment of choice of DSAP?

- A. Cryotherapy
- B. Topical 5-FU
- C. Systemic retinoids
- D. High potency topical glucocorticoids
- E. None of all above.

References

1. Stephen PS, Chris AC. Disseminated superficial actinic porokeratosis: A clinical study. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:1015-22.
2. Shumack S, Commens C, Kossard S. Disseminated superficial actinic porokeratosis: a histological review of 61 cases with particular reference to lymphocytic inflammation. *Am J Dermatopathol* 1991;13:26-31.
3. Wolff-Schreiner EC. Porokeratosis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Dermatology in General Medicine* 6th ed. New York: McGraw-Hill 2003; 532-7.

เฉลยแบบทดสอบ Continuing Medical Education (CME) ปีที่ 20 ฉบับที่ 1

CME Patient I	1. E	2. A	3. B	4. B	5. D
CME Patient II	1. E	2. D	3. A,B	4. E	5. D
CME Patient III	1. D	2. D	3. C	4. E	5. E