วารสารโรคผิวหนัง

ปีที่ 20 ฉบับที่ 1 มกราคม-มีนาคม

เจ้าของ	สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย	
วัตถุประสงค์	เผยแพร่ความรู้วิชาโรคผิวหนังแก่สมาชิกและแพทย์ทั่วไป ประสานงานและส่งข่าวระหว่างสมาคมและสมาชิกแพทย์ทั่วไป	
บรรณาธิการผู้พิมพ์ผู้โฆษณา	พญ.พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน	
บรรณาธิการผู้ช่วย	พญ.นุชา เนียมประดิษฐ์	
กองบรรณาธิการ	พญ.ชสุรี สีตกะลิน	นพ.วิวัฒน์ ก่อกิจ
	นพ.สมยศ จารุวิจิตรรัตนา	นพ.นภดล นพคุณ
	พญ.ปรียา กุลละวณิชย์	นพ.อภิชาติ ศิวยาธร
	พญ.พิมลพรรณ กฤติยรังสรรค์	นพ.กฤษฎา ดวงอุไร
	นพ.สมศักดิ์ ตันรัตนากร	นพ.จิโรจ สินธวานนท์
	พญ.ศิริเพ็ญ พัววิไล	พญ.จิตรลดา วิภากุล
	พญ.พรรณแข มไหสวริยะ	พญ.ศรีศุภลักษณ์ สิงคาลวณิช
	พญ.กนกวลัย กุลทนันทน์	พญ.สิริยา อารีเจริญเลิศ
อดีตบรรณาธิการ	นพ.ธาดา เปี่ยมพงศ์สานต์	พ.ศ. 2528
	พญ.กนก บุณยะรัตเวช	พ.ศ. 2529-พ.ศ. 2531
	นพ.สมยศ จารุวิจิตรรัตนา	พ.ศ. 2531-พ.ศ. 2535
	นพ.หาญ วงศ์ไวศยวรรณ	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	ส่งให้โดยไม่คิดมูลค่า แก่สมาชิกสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย และห้องสมุดประจำโรงพยาบาลของรัฐทุกแห่งในประเทศไทย สำหรับผู้สนใจติดต่อบอกรับได้ที่ พญ.พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน สำนักงานวารสาร (ในอัตราค่าสมาชิกปีละ 200 บาท ขายปลีกฉบับละ 70 บาท)	
ผู้จัดทำและรวบรวม	น.ส.ณียวรรณ หีตพัฒน์	
พิมพ์ที่	โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์ ถ.อรุณอัมรินทร์ โทร 0-2411-1523	

Thai Journal of Dermatology

Vol.20 No.1 January - March

Editor	Porntip Puvabanditsin, MD	
Associate Editor	Nucha Niumpradit, MD	
Editorial Board	Chasuree Sitakalin, MD	Wiwat Korkij, MD
	Somyot Charuwichitratana, MD	Nopadon Noppakun, MD
	Preya Kullavanijaya, MD	Apichati Sivayathorn, MD
	Pimonpun Gritiyarangsan, MD	Krisada Duangurai, MD
	Somsak Tanrattanakorn, MD	Jirot Sindhvananda, MD
	Siripen Puavilai, MD	Chitralada Vibhagool, MD
	Punkae Mahaisavariya, MD	Srisupalak Singalavanija, MD
	Kanokvalai Kulthanan, MD	Siriya Areechareonlert, 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.1 January - March, 2004 Thai Journal of Dermatology (ISSN 0125-8680) is published tri-monthly

Postmaster Send address change to Dr. Porntip Puvabanditsin
9th Floor, Royal Golden Jubilee Building. 2, Soi Soonvijai, New Petchburi Rd, Bangkapi, 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 2545 ถึง วันที่ เมษายน 2547

นายกสมาคม	พญ.ปรียา	กุลละวณิชย์
อุปนายก	พญ.ชสุรี	สีตกะลิน
เลขาธิการ	นพ.นภดล	นพคุณ
เหรัญญิก	นพ.กฤษฎา	ดวงอุไร
ประธานฝ่ายวิชาการ	นพ.วิชิต	ลีนุตพงษ์
ปฏิคม	นพ.ประวิตร	อัศวานนท์
นายทะเบียน	นพ.สมศักดิ์	ตันรัตนากร
สาราณียกร	พญ.พรทิพย์	ภูวบัณฑิตสิน
ประชาสัมพันธ์	พญ.สุวิรากร	โอภาสวงศ์
กรรมการกลาง	พญ.พิมลพรรณ	กฤติยรังสรรค์
	นพ.ป่วน	สุทธิพินิจธรรม
	นพ.สมยศ	จารุวิจิตรรัตนา
	พญ.ณัฏฐา	รัชตะนาวิน

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 เนื้อหาบทความหรือข้อคิดเห็นใดๆ ในวารสารถือเป็นความคิดเห็นของผู้เขียนโดยเฉพาะเท่านั้น สมาคมแพทย์ผิวหนังฯ หรือกองบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นพ้องด้วยเสมอไป

The Council of Dermatological Society of The Thailand.

March 2002 – April 2004

President	Dr.Preya	Kullavanijaya
Vice President	Dr.Chasuree	Sitakalin
Secretary General	Dr.Nopadon	Noppakun
Treasurer	Dr.Krisada	Duangurai
Scientific	Dr.Vichit	Leenutaphong
Social	Dr.Pravit	Asawanonda
Registration	Dr.Somsak	Tanrattanakorn
Editor	Dr.Porntip	Puvabanditsin
Public Relations	Dr.Suwirakorn	Ophaswongse
Council Members	Dr.Pimonpun	Gritiyarangsan
	Dr.Puan	Suthipinittharm
	Dr.Somyot	Charuwichitratana
	Dr.Natta	Rajatanavin

Office

Dermatological Society of Thailand

9th Floor, Royal Golden Jubilee Building. 2, Soi Soonvijai,

New Petchburi Rd, Bangkapi Huaykwang, Bangkok, 10320.

Tel.0-2716-6857, 0-2716-5256, 0-2716-6661-3 ext. 9012

คำแนะนำสำหรับผู้นิพนธ์

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 $21^{1}/_{2}$x 28ซม. ($8^{1}/_{2}$ x 11) หรือกระดาษ ISO A4 พิมพ์หน้าเดียว เว้นบรรทัด ให้เหลือขอบกระดาษแต่ละด้านไม่น้อยกว่า 2.5 ซม.พิมพ์ตามหัวข้อต่อไปนี้ โดยขึ้นหน้าใหม่สำหรับแต่ละหัวข้อ และพิมพ์เลขหน้าไว้มุมบนขวา

1. Title pages ให้ส่งเป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ (เขียนแยกแผ่นกัน) โดยแต่ละภาษาประกอบด้วย

1.1 ชื่อเรื่อง

1.2 ชื่อผู้นิพนธ์ทุกท่าน ทั้งชื่อตัวและชื่อสกุล พร้อมทั้งคุณวุฒิ (สูงสุด)

1.3 สถานที่ทำงาน

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

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

2.1 เรื่องย่อ (Abstract) ถ้าบทความที่เป็นภาษาอังกฤษ เรื่องย่อภาษาอังกฤษไม่เกิน 150 คำ และบทย่อภาษาไทยไม่เกิน 300 คำ ถ้าบทความที่เป็นภาษาไทย เรื่องย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่เกินอย่างละ 150 คำ

2.2 ระบุ key words หรือ short phrases 2-5 คำ

3. เนื้อเรื่อง

3.1 นิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วย ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้

3.2 บทความฟื้นวิชา ใช้ภาษาไทยเท่านั้น

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

3.4 บทความประเภทอื่น การเรียงหัวข้อของเนื้อเรื่อง ให้พิจารณาตามความเหมาะสม

4. กิตติคุณประกาศ (Acknowledgemnts)

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 บุณยคุปต์. 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 ผู้นิพนธ์เป็นกลุ่มในหน่วยงาน

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

5.5 ผู้นิพนธ์หลายคน แต่มีบรรณาธิการหรือหัวหน้าในการเขียนนั้น

Rhodes AJ, Van Rooyen CE, comps. Textbook of virology : for students and practitioners of medicine and the other health sciences.5th ed. Baltimore : Williams and Wilkins, 1967.

5.6 อ้างเฉพาะบทใดบทหนึ่ง

Weinstein L. Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorgnisms. In : Sodemson WAJr, SodemanWA, 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 ถ้าเป็นบทความภาษาไทยให้ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษอย่างใดอย่างหนึ่ง เรียงลำดับภาพตามที่อ้างอิงในเนื้อเรื่องภาพประกอบ ภาพถ่ายใช้ post card ขาว-ดำ ขนาด 3x5 นิ้ว (ทำเครื่องหมาย

แสดงขอบบนของภาพและลำดับที่ของภาพบน sticker พร้อมทั้งชื่อผู้นิพนธ์แล้วติดที่หลังภาพ) ในกรณีที่เป็นภาพสี ให้ส่งเป็นรูปสไลด์ ทำเครื่องหมายแสดงขอบบนของภาพ ลำดับที่ของภาพ และชื่อผู้นิพนธ์บนกรอบรูปสไลด์ คำบรรยายใต้ภาพให้พิมพ์ในกระดาษอีกแผ่นหนึ่ง ส่งมาพร้อมกับภาพ สำหรับแผนภาพและกราฟให้เขียนด้วยหมึกดำบนกระดาษอาร์ต 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 ตันรัตนากร

หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

ถนนพระราม 6 เขตพญาไท

กรุงเทพฯ 10400

โทร. 0-2201-1211, 0-2201-1141

สารบัญ

บทความพิเศษ

การรักษาโรคสะเก็ดเงินด้วยสารชีวโมเลกุล 1-9

พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน

บทความฟื้นฟูวิชาการ

โรคสะเก็ดเงิน 10-25

จงกลนี วงศ์ปิยะบวร

รายงานผู้ป่วย

การศึกษาพยาธิสภาพและลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของโรค Dowling-Degos disease 26-35

พวงเพ็ชร พฤกษ์ไพศาล

วรัญญา บุญชัย

เจน มโนนุกูล

ปิติ พลังวชิรา

คลินิกภูมิแพ้สัมผัส

สาเหตุที่พบบ่อยของผื่นผิวหนังอักเสบจากรองเท้า 36-46

ศิริลักษณ์ เลิศชุณหะเกียรติ

พู่กลิ่น ตรีสุโกศล

การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 1 47-51

รัชยาณี คเนจร ณ อยุธยา

นุชา เนียมประดิษฐ์

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 2 52-55

รังสิต สิทธิวางค์กูล

ชสุรี สีตกะลิน

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 3 56-58

ธนาพร ชาสมบัติ

กอบกุล อุณหโชคกิจ

Contents

Special articles

Biological therapy for psoriasis 1-9

Porntip Puvabanditsin

Review articles

Psoriasis 10-25

Jongkonnee Wongpiyabovorn

Case report

Dowling-Degos disease: Histological variant and Ultrastructural study 26-35

Puangpetch Prukpaisan

Waranya Boonchai

Jane Manonukul

Piti Palungwachira

Contact dermatitis clinic

Common causes of shoes dermatitis 36-46

Siriluk Lertshunhakiat

Poohglin Tresukosol

Continuing Medical Education (CME)

CME Patient I 47-51

Rajyani Kanechorn Na Ayuthaya

Nucha Niumpradit

CME Patient II 52-55

Rangsit Sittiwangkul

Chasuree Sitakalin

CME Patient III 56-58

Tanaporn Chasombat

Kobkul Aunhachoke

Biological therapy for psoriasis

Porntip Puvabanditsin MD.

ABSTRACT:

PUVABANDITSIN P. BIOLOGICAL THERAPY FOR PSORIASIS. THAI J DERMTOL 2004; 20: 1-9.

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

Psoriasis is a chronic abnormal activated T cell-mediated disorder from unknown antigen stimulation. Recently targeted T cell modulators were approaches with satisfactory results. This article reviews the basic knowledge of biological therapy for psoriasis.

Key words: biological therapy, psoriasis

บทคัดย่อ:

พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน การรักษาโรคสะเก็ดเงินด้วยสารชีวโมเลกุล วารสารโรคผิวหนัง 2547; 20: 1-9.

สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรคสะเก็ดเงินเกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของ T cell ทำให้เกิดการหลั่งสารชีวโมเลกุลหลายชนิด ในปัจจุบันมีการพัฒนาสารกลุ่มชีวโมเลกุลมารักษาโรคสะเก็ดเงิน บทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลพื้นฐานเพื่อให้แพทย์ได้เข้าใจหลักการรักษาด้วยสารดังกล่าว

คำสำคัญ: การรักษาด้วยสารชีวโมเลกุล, โรคสะเก็ดเงิน

ในอดีตโรคสะเก็ดเงินเข้าใจว่าเกิดจากความผิดปกติของการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง แต่ปัจจุบันมีข้อพิสูจน์ว่า โรคสะเก็ดเงินเกิดจากการปรวนแปรของระบบภูมิคุ้มกัน[1-3] จึงทำให้การรักษาเปลี่ยนรูปแบบจากยาเพื่อลดการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังเป็นยาเพื่อปรับสภาพภูมิคุ้มกัน และด้วยความเจริญก้าวหน้าทางชีวโมเลกุล

(molecular biology) มีการสังเคราะห์สารด้วย biotechnology ได้สารบริสุทธิ์ของกลุ่มโมเลกุลซึ่งพบภายในเซลล์ (biological product) หลายชนิดในปริมาณพอที่จะนำไปรักษาผู้ป่วยได้มีรายงานประสิทธิภาพของสารชีวโมเลกุลช่วยบรรเทาอาการของโรคหลายโรค เช่น rheumatoid arthritis, Crohn's disease และ acute solid organ transplantation rejection สารที่มีใช้แพร่หลาย คือ anti TNF, monoclonal antibody OKT3 ฯลฯ จึงมีการนำสารกลุ่มนี้มารักษาโรคสะเก็ดเงิน

จากการศึกษาพยาธิกำเนิดโรคสะเก็ดเงิน พบมีการตอบสนองของ T cell ผิดปกติ มีการหลั่งของ cytokine แบบ TH1[4,5] มีรายงานการรักษาโรคสะเก็ดเงินด้วยสารชีวโมเลกุลครั้งแรกด้วยสาร DAB389IL2[6] แต่ยามีผลข้างเคียงสูง จึงมีการใช้สารอื่นแทน ในระยะ 3-4 ปีที่ผ่านมามีการพัฒนาหาสารชีวโมเลกุลอีกหลายชนิดเพื่อรักษาโรคสะเก็ดเงินพบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจ เนื่องจากโรคสะเก็ดเงินเป็นโรคเรื้อรัง ยังไม่มียารักษาให้หายขาดได้ ยาใหม่จึงสร้างความหวังให้ผู้ป่วย เพื่อให้แพทย์มีความเข้าใจเรื่อง biological therapy จะขอเรียบเรียงเป็นหัวข้อดังนี้

1. Biological therapy คืออะไร

สาร biological[7] เป็นโปรตีนที่สร้างจากเซลล์อาจเป็นฮอร์โมน, neuroactive compounds หรือ immunoreactive compound สารนี้จะออกฤทธิ์ในระดับเซลล์เพื่อปรับระบบภูมิคุ้มกันหรือทดแทนสารที่ขาดภายในร่างกาย สาร biological สกัดได้จากสิ่งมีชีวิต เช่น มนุษย์ พืช สัตว์ หรือเชื้อจุลินทรีย์ ในปัจจุบันสามารถสกัดได้จากเซลล์เพาะเลี้ยงและนำมารักษาโรคเรียกวิธีการรักษาด้วยสารนี้ว่า biological therapy

สาร biological ที่ใช้แพร่หลายมานานแล้ว ได้แก่ อินซูลิน เดิมสกัดจากหมูต่อมาใช้เทคนิค DNA recombinant สามารถสังเคราะห์อินซูลินแบบเหมือนร่างกายสร้างได้ (human insulin) ปัจจุบันสารอินซูลินจึงมีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยสูง ส่วน growth hormone ก็สามารถสังเคราะห์ได้เช่นกัน สาร erythropoietin หรือ platelet growth hormone ซึ่งใช้รักษาโรคเลือดก็เป็น biological agents เช่นกัน ในปัจจุบันสารชีวโมเลกุลหลายตัวในกลุ่ม cytokine, lymphokine เช่น interleukin, interferon, colony stimulating factor, tumor necrosis factor ฯลฯ สามารถสังเคราะห์จากเซลล์เพาะเลี้ยงได้ สารกลุ่มนี้ได้นำมาทดลองรักษาโรคหลายโรคพบว่าได้ผลดี นอกจากสาร cytokine แล้วยังมีการสังเคราะห์ส่วนของผนังเซลล์หรือตัวเกาะบนผิวเซลล์ (receptor) อีกหลายชนิด เมื่อนำสารดังกล่าวมาทดลองใช้พบว่าสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ได้เช่นกัน

2. สาร biological ที่นำมาใช้รักษาโรคในปัจจุบันมีวิธีสังเคราะห์ได้กี่แบบ

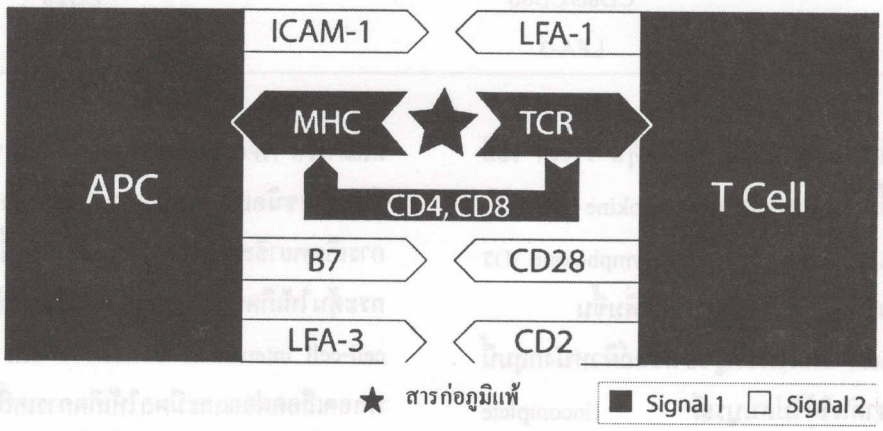
การสังเคราะห์สาร biological[7-10] ในขั้นแรกเป็นการตัดต่อ DNA recombinant ให้ได้สารที่ต้องการก่อน แล้วนำไปขยายปริมาณในเซลล์เพาะเลี้ยง เมื่อมีปริมาณมากจึงสกัดเป็นสารบริสุทธิ์ สารสังเคราะห์มี 3 แบบ คือ

2.1 สารสังเคราะห์โปรตีน (recombinant human protein) เป็นการสังเคราะห์สารให้เหมือนโปรตีนของคนและนำไปใช้ทดแทนในโรคซึ่งขาด เช่น อินซูลิน, growth hormone ฯลฯ

2.2 สารสังเคราะห์แบบสารต้านภูมิชนิดบริสุทธิ์ เพื่อยับยั้งการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน (monoclonal antibody = mab) สารสังเคราะห์กลุ่มนี้ในระยะแรกใช้

ทำลายเซลล์มะเร็ง หรือลดภาวะต่อต้านเมื่อปลูกถ่ายอวัยวะ ในปัจจุบันได้มีการนำสารนี้มารักษาโรคที่มีการปรวนแปรของระบบภูมิคุ้มกัน โดยสารนี้เมื่อเกาะเกี่ยวกับส่วนประกอบโมเลกุลภายในเซลล์ซึ่งหมุนเวียนในกระแสโลหิตหรือเซลล์ภายในเนื้อเยื่อ จะทำให้การทำงานของเซลล์ดังกล่าวเสื่อมลง สารกลุ่มนี้ใช้ชื่อ -mab ต่อท้าย

2.3 Fusion protein เป็นโมเลกุลของสารเกาะกับสารซึ่งมีพิษ (toxin) เมื่อโมเลกุลผ่านเข้าไปในเซลล์สารพิษจะแยกเป็นอิสระทำลายเซลล์ สารกลุ่มนี้จะใช้ชื่อ –cept ต่อท้าย



ภาพที่ 1

3. การปรวนแปรของระบบภูมิคุ้มกันของโรคสะเก็ดเงินมีอะไรบ้าง[11]

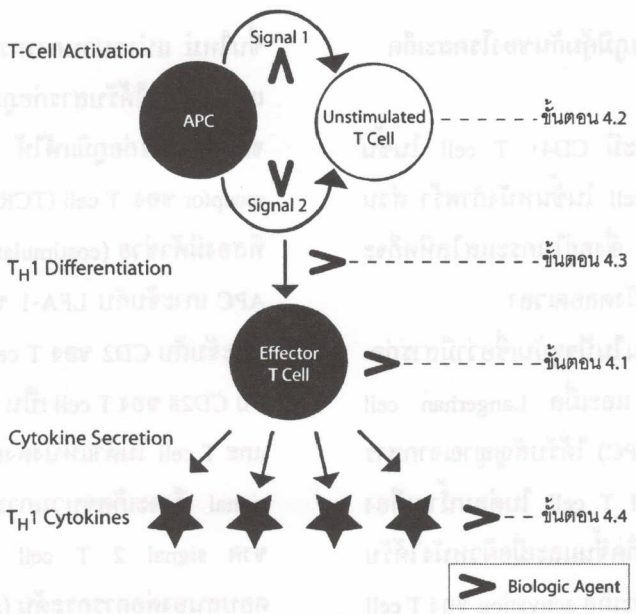
ในภาวะปกติชั้นผิวหนังจะมี CD4+ T cell ในชั้นหนังแท้ และพบ CD8+ T cell ในชั้นหนังกำพร้า ส่วน CD4+ และ CD8+ T cell ซึ่งอยู่ในกระแสโลหิตก็จะหมุนเวียนผ่านเข้าในชั้นผิวหนังตลอดเวลา

พยาธิกำเนิดโรคสะเก็ดเงินในปัจจุบันเชื่อว่ามีสารก่อภูมิเกิดขึ้นในชั้นหนังกำพร้า และเมื่อ Langerhan cell (antigen presenting cell = APC) ได้รับสัญญาณจากสารก่อภูมิแพ้จะกระตุ้น activated T cell ในต่อมน้ำเหลือง พร้อมกับมี memory T cell เกิดขึ้นและเมื่อผิวหนังได้รับสารก่อภูมิแพ้ตัวเดิมอีกครั้งก็จะเกิด activation ของ T cell ขึ้นใหม่ แบ่งขบวนการกระตุ้นเป็น 3 ขั้นตอน คือ ขั้นแรก APC ได้รับสารก่อภูมิแพ้ซ้ำใหม่ MHC ของ APC จะแสดงสารก่อภูมิแพ้ให้ activated T cell โดยเกาะกับ receptor ของ T cell (TCR) เป็น signal 1 และในขั้นตอนที่สองมีตัวช่วย (costimulatory factor) คือ ICAM 1 ของ APC เกาะจับกับ LFA-1 ของ T cell, LFA-3 ของ APC เกาะจับกับ CD2 ของ T cell และ B7 ของ APC เกาะจับกับ CD28 ของ T cell เป็น signal 2 การเกาะจับของ APC และ T cell ในตำแหน่งดังกล่าวข้างต้นจะต้องมีครบทั้ง 2 signal จึงจะเกิดขบวนการกระตุ้นภูมิสมบูรณ์ พบว่าถ้าขาด signal 2 T cell จะตาย (apoptosis) หรือไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้น (anergy)

ตารางที่ 1 Potential Targets for Biologic Agents

	Antigen-Presenting Cell	T Cell
Signal 1	MHC antigen	T-cell receptor/CD3
	MHC-1	CD8
	MHC-II	CD4
Signal 2	ICAM-1	LFA-1
	CD80/CD86	CD28
	LFA-3	CD2

ในขั้นตอนที่สามเมื่อ T cell ถูกกระตุ้น T cell จะมีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นและมีการคัดหลั่ง cytokine (IFN-Υ, INF-α, IL2, IL12, IL20 ฯลฯ) และ lymphokine สารเหล่านี้จะกระตุ้นให้เซลล์ผิวหนังแบ่งตัวเพิ่มขึ้น (hyperproliferation) แต่การเจริญของเซลล์ผิวหนังกลุ่มนี้จะสร้างสารเคอราตินได้ไม่สมบูรณ์ (incomplete keratinization) สารคัดหลั่งเหล่านี้ยังทำให้เซลล์ผิวหนังและ/หรือ APC และ/หรือ monocyte หลั่ง cytokine อื่นอีกหลายชนิดเพิ่มขึ้นตามมา สารดังกล่าวยังจะมีผลต่อการเกิดพยาธิสภาพของโรค นอกจากนั้นยังมีปัจจัยอื่นๆที่กระตุ้นให้เกิดรอยผื่นสะเก็ดเงินได้ เช่น ขบวนการเกิด cell-cell interaction ซึ่งทำให้ T cell เกาะกับเซลล์ผนังหลอดเลือดฝอยและมีผลให้เกิดการเคลื่อนย้ายของ T cell ออกนอกหลอดเลือด ฯลฯ



ภาพที่ 2

4. รูปแบบและขั้นตอนการรักษาโรคสะเก็ดเงินโดยสารชีวโมเลกุลมีอะไรบ้าง[7,11]

จากการศึกษาการปรวนแปรระบบภูมิคุ้มกันของโรคสะเก็ดเงินดังกล่าวข้างต้น การรักษา ด้วยสารชีวโมเลกุลจึงแบ่งเป็น 4 ขั้นตอน[11,12]

4.1 การรักษาด้วยสารชีวโมเลกุลเพื่อลด pathologic activated T cell

เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของ T cell เป็นสาเหตุของโรคสะเก็ดเงิน และในรอยผื่นจะพบ memory T cell (CH45Ro+) เพิ่มขึ้น ดังนั้นถ้าให้สารชีวโมเลกุลซึ่งสามารถเลือกทำลายเฉพาะ CH45Ro+ ของโรคสะเก็ดเงินได้ก็จะทำให้ผื่นดีขึ้นโดยไม่กดภูมิต้านทานอื่นๆ และยังพบว่าอาการทุเลาของผื่นหลังจากได้สารนี้จะคงอยู่ในระยะยาวนาน เพราะขบวนการสร้าง memory T cell ขึ้นใหม่จะต้องใช้เวลา

4.2 การให้สารชีวโมเลกุลกดการกระตุ้น activated T cell

ผื่นสะเก็ดเงินเกิดจาก activated T cell ถูกกระตุ้นซ้ำ ดังนั้นการให้สารระงับการติดต่อระหว่าง APC กับ T cell ใน signal 1 และ signal 2 จะมีผลให้ T cell ไม่ถูกกระตุ้น และสารดังกล่าวยังอาจปิดกั้นไม่ให้ T cell เกาะเซลล์ผนังหลอดเลือดฝอย และระงับการเคลื่อนย้ายของ T cell เข้าในชั้นผิวหนัง มีสารชีวโมเลกุลหลายชนิดจะทำให้การเกาะจับของ APC และ T cell ไม่สมบูรณ์

4.3 การเบี่ยงเบนภาวะภูมิคุ้มกัน (immune deviation)

เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงในผื่นสะเก็ดเงินเป็น TH1 cytokine (IL2, IFN-γ)[12,13] การทำให้ TH2 cytokine สูงขึ้นอาจช่วยลดการสร้าง TH1 cytokine ได้

4.4 ปิดกั้น activity ของ inflammatory cytokine

รอยผื่นเกิดจาก cytokine หลายชนิดซึ่งสร้างจาก T cell, dendritic cell, monocyte และเซลล์ผิวหนังในบริเวณรอยผื่น เชื่อว่า cytokine เหล่านี้ทำให้มี angiogenesis และส่งเสริมการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้น สาร cytokine ดังกล่าวคือ TFN-α หรือ IL8 ฯลฯ ดังนั้นการให้สารต่อต้าน cytokine เหล่านี้จะช่วยลดความรุนแรงของผื่นได้

5. รูปแบบและวิธีการบริหารยา biological therapy มีกี่แบบ[7,11]

เนื่องจากสารกลุ่มนี้มีขนาดโมเลกุลใหญ่[7] ไม่สามารถดูดซึมผ่านผิวหนังและสาร biological เป็นโปรตีนชนิดหนึ่งจึงถูกย่อยสลายได้ด้วยน้ำย่อยในระบบทางเดินอาหาร ถ้ารับประทานจะไม่ได้ผล ยาส่วนใหญ่ต้องบริหารโดยการฉีดเข้าชั้นไขมันหรือเข้าหลอดเลือดเป็นระยะๆ ในปัจจุบันมีความพยายามพัฒนาสารบางตัวให้เป็นยารับประทาน

6. สารชีวโมเลกุลที่มีใช้มีอะไรบ้าง

สารชีวโมเลกุลซึ่งใช้รักษาโรคสะเก็ดเงินมี[14]ดังนี้

6.1 **Alefacept** (LFA-3 TIP)[14,15,16] เป็น fusion protein ของ LFA-3 (lymphocyte function-associated antigen-3) กับ Fc portion ของ human IgG สาร alefacept จะเกาะกับ T cell ซึ่งมี CD2 และ natural ligand ของ LFA-3 ทำให้ T cell เกิด apoptosis พบว่าเมื่อผู้ป่วยสะเก็ดเงินได้รับการรักษาด้วย alefacept จำนวน memory T cell จะลดลงหลังได้ยาเพียงครั้งเดียว จากการศึกษาในผู้ป่วยสะเก็ดเงินพบว่าหลังได้รับ alefacept 7.5-15 มิลลิกรัม/สัปดาห์ นาน 12 สัปดาห์ หนึ่งในสามของผู้ป่วยจะมีรอยผื่นทุเลามากกว่าร้อยละ 70 และมีระยะสงบนาน 8 เดือนโดยไม่มีผลข้างเคียง และเมื่อให้ยาซ้ำก็ยังได้ผลดี หนึ่งในสองของผู้ป่วยรอยผื่นทุเลาร้อยละ 50

และหนึ่งในห้าผื่นทุเลาร้อยละ 75 ยา alefacept ได้รับอนุญาตจากอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้รักษาโรคสะเก็ดเงิน

6.2 **Denileukin Diftitox** (DAB^{386} IL2)[6] เป็นสารชีวโมเลกุลตัวแรกที่นำมารักษาโรคสะเก็ดเงิน ยาเป็น fusion protein ของ IL2 กับ diphtheria toxin เมื่อยานี้ผ่านเข้าใน activated T cell สาร toxin จะแยกออกเป็นสารพิษทำลาย T cell แต่ยานี้มีผลข้างเคียงสูง และอยู่ในระหว่างทดลอง phase 2

6.3 **Efalizumab** (anti CD11a)[17-20] เป็น humanized monoclonal Ab จะจับกับ CD11a บน T cell เนื่องจาก CD11a เป็นส่วนประกอบภายใน LFA 1 ซึ่งจะเกาะกับ ICAM 1 ของ APC เป็น costimulatory signal 2 ในชั้นผิวหนัง และยังพบว่าเมื่อ activated T cell ของผู้ป่วยสะเก็ดเงินเคลื่อนมาในกระแสโลหิต LFA 1 ของ T cell จะเกาะกับ ICAM-1 ในบริเวณผนังหลอดเลือดฝอยที่จะเกิดรอยผื่นและ LFA 1 ยังช่วยให้มีการเคลื่อนตัวของ T cell เข้าในรอยผื่น เนื่องจาก efalizumab ทำให้ LFA 1 ไม่เกาะกับ ICAM1 จึงมีฤทธิ์ 3 จุด คือ ในเซลล์ APC ผนังหลอดเลือดฝอยและเซลล์ผิวหนัง จากการศึกษาพบว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วยรอยผื่นทุเลาหายร้อยละ 75 และร้อยละ 62 ของผู้ป่วยรอยผื่นทุเลาหายลดเหลือร้อยละ 50 พบผลข้างเคียงคือปวดศีรษะเล็กน้อย ไข้ และหนาวสั่นแต่อาการจะไม่รุนแรง ยานี้กำลังจะได้รับอนุญาตให้รักษาโรคสะเก็ดเงินได้

6.4 **IDEC-114** เป็น antiCD80 เนื่องจาก costimulatory signal ของการเกิดผื่นสะเก็ดเงินจะมีการกระตุ้นผ่าน APCsCD80 และ CD28 T cell ยานี้อยู่ในระหว่างทดลอง phase 2

6.5 **Daclizumab** (anti CD25) เป็นสารซึ่งใช้ในการป้องกัน acute renal transplantation rejection สาร daclizumab จะจับกับ CD25 ซึ่งเป็นส่วนประกอบใน IL2 receptor ของ T cell พบว่า IL2 ทำให้เกิดการแบ่งตัวของ T cell (T cell growth factor) ยาอยู่ในระหว่างทดลอง phase 2

6.6 **Siplizumab** เป็น humanized monoclonal antibody ต่อต้าน CD2 expressed จะ block costimulatory signal CD2-LFA-3 พบว่า siplizumab ทำให้ lymphocyte ในกระแสโลหิตลดลงเหมือน alefacept ยาอยู่ในระหว่างทดลอง phase 2

6.7 **Oprelvekin** (human IL 11) สารนี้เป็น TH2 cytokine ใช้รักษา thrombocytopenia และกำลังทดลองรักษาโรคสะเก็ดเงิน ยาอยู่ในระหว่างทดลอง phase 2

6.8 **Recombinant** human IL 10[21] เชื่อว่า IL 10 จะทำให้ TH 1 response ลดลง พบว่าช่วยรักษาสะเก็ดเงิน[21] ได้ ยาอยู่ในระยะทดลอง phase 2

6.9 **Etanercept และ Infliximab** (TNF-α)[22-24]

Etanercept เป็น fusion protein ใช้ฉีดใต้ผิวหนัง ส่วน Infliximab เป็น monoclonal antibody INF-α ต้องให้ทางหลอดเลือด ปัจจุบันใช้รักษา rheumatoid arthritis และ Crohn disease และพบว่า etanercept ยังจะช่วยให้อาการปวดข้อและผื่นของโรคสะเก็ดเงินทุเลาได้เช่นกัน ยานี้อนุญาตให้ใช้รักษาโรคอื่นแต่สำหรับโรคสะเก็ดเงินยังอยู่ในการทดลอง phase 2

6.10 **ABX-IL8** สารนี้จะจับ IL 8 ที่สร้างจากเซลล์ผิวหนังและ T cell พบสาร IL8 ในรอยผื่นสะเก็ดเงินเพิ่มขึ้น สาร IL8 จะกระตุ้นให้ neutrophil และ lymphocyte เข้ามาในรอยผื่น ยายังอยู่ในระยะการทดลอง phase 2

6.11 **SMART antiIFN-γ.** เป็น humanized monoclonal antibody จะทำลาย IFN-γ ซึ่งเป็น TH 1 cytokine ยากลุ่มนี้เพิ่งเริ่มทดลอง phase I

ตารางที่ 2 Biologic therapies for psoriasis (approved or in late-stage clinical evaluation)

Generic name	Class	Target	Mechanism of action	Administration	Phase of development
Infliximab (Remicade,Centocor)	Chimeric, monoclonal antibody TNF-α and murine variable regions and human IgG1 region.	TNF-α	Bind the postsecretory cytokine,TNF-α	IV infusion over 2 hours,weeks 0,2,and 6	2
Etanercept (Enbrel,Amgen)	TNF type II receptor-and human IgG1 Fc region antibody fusion protein	TNF-α (also binds TNF-α)	Bind the postsecretory cytokine,TNF-α	SC,twice weekly	3
Efalizumab (Raptiva,Genentech)	Humanized monoclonal antibody	Anti-CD11a Chain of LFA-1	Block T-cell activation or migration	SC,once weekly	Field
Alefacept (Amevive,Biogen)	Receptor-fusion protein,LFA-3 and a human IgG1Fc region	LFA-3	Eliminate pathologic T cells	IV push/IM,once weekly	Approved

7. ผลข้างเคียงของการรักษาด้วยสารชีวโมเลกุล

ผลข้างเคียงในระยะยาวของยาใหม่คงจะต้องเฝ้าติดตาม แต่เนื่องจากสารชีวโมเลกุลจะออกฤทธิ์เฉพาะที่และมีความจำเพาะกับชนิดของเซลล์ ผลข้างเคียงจึงต่ำมาก โดยสารเหล่านี้จะไม่มีผลข้างเคียงต่อตับ ไต หรือไขกระดูกเหมือนยารับประทาน methotrexate cyclosporine หรือ acitretin และเนื่องจากยาเป็นโปรตีนจึงมีการสันดาปเช่นเดียวกับโปรตีนที่สร้างในร่างกาย ยากลุ่มนี้ไม่พบ drug interaction กับยาอื่น ยาไม่ก่อให้เกิดมะเร็ง

และไม่มีผลต่อทารกในครรภ์ ผลข้างเคียงของยาเท่าที่มีรายงานคือ

1. Cytokine release syndrome จะพบอาการไข้ ปวดศีรษะ ผื่น ปวดท้องและความดันโลหิตต่ำลง แต่อาการนี้พบน้อยและพบเฉพาะสารชีวโมเลกุลซึ่งเกาะกับ CD3 เท่านั้น

2. การปรวนแปรของระบบอิมมูน เพราะสารชีวโมเลกุลกดการทำงานของภูมิคุ้มกัน จึงอาจมีผลต่อเซลล์บางตัว เช่น alefacept จะลด memory T cell หรือ infliximab ซึ่งลด TNF อาจมีผลให้เกิดการติดเชื้อวัณโรคเพิ่มขึ้น แต่ถ้าการเปลี่ยนแปลงเป็นเฉพาะจุดที่ก่อให้เกิดผื่นสะเก็ดเงินจริงก็คงไม่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันอื่นๆ

8. คลินิกโรคผิวหนังจะมีรูปแบบเปลี่ยนไปเช่นใดเมื่อต้องให้การรักษาด้วย biological therapy[25]

เนื่องจากยากลุ่มนี้จะต้องบริหารด้วยการฉีดใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าหลอดเลือด ดังนั้นคลินิกคงต้องมีบุคลากรซึ่งสามารถฉีดยาเข้าหลอดเลือดได้ สถานที่จะต้องกว้างขวางพอที่ให้ผู้ป่วยพักฟื้นได้ และต้องเตรียมอุปกรณ์การฉีดยาเพิ่มขึ้น

9. Biological therapy จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในเวชปฏิบัติโรคผิวหนัง[26] อย่างใด

เนื่องจาก biological therapy มีความปลอดภัยสูง เพราะเป็นการรักษาเฉพาะจุด โดยมีเป้าหมายกับเซลล์ซึ่งผิดปกติเท่านั้น ดังนั้นแผนการรักษาโรคสะเก็ดเงินจะต่างไปจากเดิม โดยในระหว่างการรักษาไม่จำเป็นต้องตรวจเลือด ตรวจปัสสาวะ ไม่ต้องเจาะตับ หรือตรวจพิเศษอื่น ผู้ป่วยไม่ต้องเสียเวลาทายาที่เหนียวเหนอะหนะ ไม่ต้องรับประทานยาซึ่งส่วนใหญ่มีผลข้างเคียง (คลื่นไส้ อาเจียน ปวดกล้ามเนื้อ ฯลฯ) ผู้ป่วยไม่ต้องเสียเวลาเดินทางมาโรงพยาบาลเพื่อฉายรังสีอัลตราไวโอเลต เนื่องจากยา biological ยังมีราคาแพง การสั่งใช้ให้ผู้ป่วยทุกรายยังคงมีปัญหา แต่ถ้ายามีประสิทธิภาพสูง วิธีการรักษาสะดวกสบายและยาไม่มีผลข้างเคียงดังกล่าวข้างต้น การเรียกร้องที่จะใช้ยานี้ในอนาคตคงเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินซึ่งเคยวนเวียนเปลี่ยนคลินิกเพื่อหาวิธีการรักษาใหม่ๆ คงจะพอใจกับ biological therapy เพราะมีคุณภาพชีวิตเหมือนกับคนปกติ เพียงแต่ต้องฉีดยาเองทุก 1-2 สัปดาห์เท่านั้น

References

1. Mueller W, Herrmann B. cyclosporine A for psoriasis. N Engl J Med 1979; 30:555.
2. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, Billings JK, Brown MD, Headington JT,et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. JAMA 1986; 256:3110-6.
3. 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.
4. Robert C, Kupper TS. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. N Engl J med 1999; 341:1817-28.
5. Bonifati C, Ameglio F. cytokine in psoriasis. Int J Dermatol 1999; 38:241-51.
6. Bagel J, Garland WT, Breneman D, Holick M, Littlejohn TW, Crosby D, et al. Administration of DAB389IL-2 to patients with recalcitrant psoriasis: a double-blind, phase II multicenter trial. J Am Acad Dermatol 1998; 38:938-44.
7. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier. Arch Dermatol 2002;138:657-63.
8. Bruggemann M, Neuberger MS. Strategies for expressing human antibody repertoires in transgenic mice. Immunol Today 1996;17:391-397.
9. Parren PW. Preparation of genetically engineered monoclonal antibodies for human immunotherapy. Hum Antibodies Hybridomas. 1992;3:137-145
10. Stigbrand T, Ahlstrom KR, Sundstrom B, Makiya R, Stendahl U. Alternative technologies to generate monoclonal antibodies. Acta Oncol 1993;32:841-844.
11. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis in biologic immunotherapy. J Am Acad Dermatol 2003, 49:S44-S50.
12. Schlaak JF, Buslau M,Jochum W, Hermann E, Girndt M, Gallati H, et al. T cells involved in Psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. J Invest Dermatol 1994; 102:145-9.

13. Huang BB, Bonish BK, Chaturvedi V, Qin JZ, Nickoloff BJ. Keratinocyte CDw60 expression is modulated by both a Th-1 type cytokine IFN-gamma and Th-2 cytokine IL-4 and IL-13: relevance to psoriasis. J Invest Dermatol 2001; 116: 305-12.
14. Krveger CG, Gottlieb AB. Immunobilocicals in dermatology skin In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF. Golsmith LA and Katz SI, editors. Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003; 2457-2463.
15. Magilavy D, Kruger GG. The response of chronic plaque psoriasis to Amevive (LFA3TIP) and the selective suppression of peripheral memory/effector T cells (CD45RO*) versus naive T cells (CD45RA*) is linked to serum levels of LFA3TIP. J Invest Dermatol 2000;114:776.
16. Gerald GK, Kristina PC. Development and use of alefacept to treat psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003 August;49(2) : s87-s97.
17. Gottlieb A, Krueger JG, Bright R, Ling M, Lebwohl M, Kang S, et al. Effect of administration of a single dose of a humanized monoclonal antibody to CD11a on the immunobiology and clinical activity of psoriasis. J Am Acad Dermatol 2000;42:428-35.
18. Papp K, Bissonnette R, Krueger JG, et al. The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. J Am Acad Dermatol 2001; 45:665-674.
19. Gottlieb A, Miller B, Chaudhari U, et al. Clinical and histologic effects of subcutaneously administered anti-CD11a (hu1124) in patients with psoriasis. J Invest Dermatol 2000; 114: 840.
20. Craig LL. Efalizamab: an overview. J Am Acad Dermatol 2003 August; 49(2):s98-s104.
21. Asadullah K, Docke WD, Ebeling M, et al. Interleukin 10 treatment of psoriasis: clinical results of a phase II trial. Arch Dermatol 1999; 135:187-192.
22. Chauhdhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dolley LT, Baker DG, Gottieb AB, Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. Lancet 2001; 357:1842-1847.
23. Ben G, Jennifer CC. Etanercept: An overview. J Am Acad Dermatol 2003 August; 49(2):s105-s111.
24. Alice BG. Infliximab for psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003 August; 49(2):s112-s117.
25. Mark C, Melodie Y. Integrating biologic therapies into a dermatology practice: Practical and economic considerations. J Am Acad Dermatol 2003 August; 49(2):s139-s.
26. Jane Choi, John YM Koo. Quality of life issues in psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003 August; 49(2):s57-s61.

Psoriasis

Jongkonnee Wongpiyabovorn MD,PhD.

ABSTRACT:

WONGPIYABOVORN J. PSORIASIS .THAI J DERMATOL 2004; 20: 10-25.

IMMUNOLOGY UNIT, DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY, FACULTY OF MEDICINE, CHULALOGRON UNIVERSITY, BANGKOK THAILAND.

Psoriasis is a common chronic skin disorder, affecting 0.5-4% in world population. Disease characterized by sharply demarcated erythematous plaque covered with silvery scale, affects skin, nail and joint but not hair. The disease varies in severity depending on inheritance and environmental factors.

For many years, psoriasis was thought to be a mainly epidermal disease. In last few years, molecular genetics and immunology have permitted novel insight into the pathophysiology of psoriasis. Recently psoriasis is considered to be a T-cell mediated autoimmune disease occurring in genetic susceptibility person. The development of skin lesion result from T type-1 cytokine pattern. The mode of transmission of psoriasis may be variable. The involvement of more than one gene (multilocus model) was suggest by some authors. Nevertheless, the extent of genetic heterogeneity and the role of environmental trigger and modifier gene is still not clear. The further investigation is required to elucidate the genetic and pathogenesis of psoriasis.

Management of psoriasis ranges from topical therapies for mild disease to systemic therapies for more widespread disease. Despite the many treatments available, the adverse effect or inadequate efficacy of available therapies have created a need for safer and more effective treatment. Novel insight into the pathophysiology of psoriasis have suggested several new systemic immunomodulatory therapies. Some are currently in clinical development and results of recent clinical trials are remarkable.

Keyword: psoriasis, T-cell mediated autoimmune disease, immunomodulatory therapy

บทคัดย่อ:

จงกลนี วงศ์ปิยะบวร โรคสะเก็ดเงิน วารสารโรคผิวหนัง 2547; 20: 10-25.

หน่วยภูมิคุ้มกันวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคผิวหนังเรื้อรังที่พบได้บ่อยถึงร้อยละ 0.5-4 ของประชากรหลายเชื้อชาติ มีลักษณะผื่นคือ เป็นผื่นนูนหนาสีแดงขอบเขตชัดเจนปกคลุมด้วยสะเก็ดสีเงิน นอกจากผื่นที่ผิวหนังแล้วยังพบความผิดปกติของเล็บและข้อร่วมด้วยได้ ความรุนแรงของโรคขึ้นกับ พันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม

ในอดีตเชื่อว่าโรคสะเก็ดเงินเป็นโรคของผิวหนังชั้นหนังกำพร้าเท่านั้น แต่จากการศึกษาทางอณูพันธุกรรมและระบบภูมิคุ้มกันทำให้พบกลไกการเกิดโรคใหม่ ปัจจุบันโรคสะเก็ดเงินถือเป็นโรคทางระบบภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อตนเองชนิด T cell ซึ่งเกิดขึ้นในผู้ที่มีลักษณะทางพันธุกรรมที่มีโอกาสเกิดโรคอยู่แล้ว โดยความเปลี่ยนแปลงที่ผิวหนังเป็นผลมาจาก cytokine ชนิด T type-1 สำหรับรูปแบบของถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคเป็นไปได้หลายแบบ หลายคนเชื่อว่ายีนที่เกี่ยวข้องกับโรคมีหลายยีน อย่างไรก็ตามความหลากหลายของผิดปกติทางพันธุกรรม ยีนที่เกี่ยวข้องและสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อการเกิดหรือการดำเนินของโรคยังไม่เป็นที่ชัดเจนนัก ยังคงต่อการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การรักษาโรคสะเก็ดเงินมีหลายแบบเริ่มตั้งแต่การใช้ยาทาเฉพาะที่ในผู้ป่วยที่เป็นโรคน้อยจนไปถึงการใช้ยาแบบ systemic ในผู้ป่วยที่โรคเป็นบริเวณกว้าง แม้จะมีวิธีการรักษาโรคหลายแบบแต่ผลการรักษายังไม่เป็นที่น่าพอใจและยังมักประสบปัญหาเรื่องผลข้างเคียงของการรักษา จึงยังมีความจำเป็นต้องพัฒนาการรักษาที่ปลอดภัยและได้ผลดีมากขึ้นต่อไป จากการค้นพบกลไกการเกิดโรคใหม่นำไปสู่การพัฒนาการรักษาโดยการใช้ immunomodulatory therapy แบบใหม่ๆ ซึ่งการศึกษาในระยะ clinical trial พบว่ายาในกลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่น่าสนใจที่จะนำมาใช้ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินต่อไป

คำสำคัญ: โรคสะเก็ดเงิน, โรคภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองชนิด T-cell mediated, การรักษาแบบเปลี่ยนแปลงระบบภูมิคุ้มกัน

โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) เป็นโรคผิวหนังเรื้อรังเป็นๆหายๆที่พบบ่อยในประชากรทั่วโลก โดยมีอุบัติการณ์ทั่วโลกแตกต่างกันตามเชื้อชาติ สิ่งแวดล้อม ภูมิประเทศ[2] ในประเทศไทยโรคสะเก็ดเงินเป็นโรคผิวหนังชนิดไม่ติดเชื้อที่พบได้บ่อย เนื่องจากการดำเนินของโรคเรื้อรัง การรักษาในปัจจุบันไม่มีวิธีใดสามารถรักษาโรคให้หายขาดได้ การรักษาเพียงสามารถทำให้โรคสงบได้เพียงชั่วคราว (remission) จึงทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องประสบปัญหาผลข้างเคียงของการรักษาและค่าใช้จ่ายในการรักษา โรคสะเก็ดเงินจึงเป็นโรคผิวหนังที่เป็นปัญหาสำคัญทางการแพทย์และสาธารณสุขของไทย

การศึกษาในปัจจุบันสรุปว่าโรคสะเก็ดเงินเป็นโรคภูมิคุ้มกันต่อตนเอง (autoimmune disease)[3] พบว่ามีปัจจัยหลายอย่างที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค รูปแบบของอาการทางผิวหนัง รวมถึงการดำเนินของโรค เนื่องจากกลไกการเกิดโรคเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน แนวทางการพัฒนาการรักษาในระยะหลังจึงมุ่งเน้นไปในการรักษาแบบเปลี่ยนแปลงระบบภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory therapy) จากผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่ายาในกลุ่มนี้มีผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ แต่ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อพัฒนาผลการรักษาให้ดียิ่งขึ้นและปลอดภัยมากขึ้นต่อไป

Epidemiology

โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคผิวหนังที่พบได้บ่อย ประมาณร้อยละ0.5-4ของประชากรทั่วโลก[1] การกระจายของโรคแตกต่างกันตามเชื้อชาติ ภูมิประเทศและสิ่งแวดล้อม พบความชุกของโรคสูงขึ้นตามความสูงของเส้นศูนย์สูตรของโลก โดยพบความชุกของโรคสูงสุดถึงร้อยละ11.8ในชาว Arctic-Kasach'ye และต่ำสุดคือร้อยละ0ในชาว Samoa[4] พบโรคในคนผิวขาวได้บ่อยกว่าคนเอเชียและคนอเมริกันผิวดำ ในประเทศสหรัฐอเมริกาและแคนนาดาพบร้อยละ 4.6-4.7[5] ประเทศในแถบยุโรปพบพอๆกันคือ ในประเทศอังกฤษและฮอลแลนด์พบประมาณร้อยละ2[4] ในประเทศอินเดียพบร้อยละ 0.7[6] ในประเทศจีนพบร้อยละ 0.4[4] และในคนอเมริกันผิวดำพบร้อยละ0.7[7] สำหรับประเทศไทยยังไม่มีรายงานตัวเลขที่แน่นอน เพศหญิงและชายมีมีความชุกของโรคไม่แตกต่างกัน[8,9] แต่เพศหญิงมักมีการดำเนินของโรครุนแรงกว่าเพศชาย[10]

โรคสะเก็ดเงินสามารถเกิดได้ในผู้ป่วยทุกช่วงอายุ อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่เริ่มเกิดโรคคือ 27 ปี[9] การศึกษาหลายรายงานพบว่าสามารถแบ่งผู้ป่วยออกได้เป็นสองกลุ่มตามอายุที่เริ่มเกิดโรคคือ

1. ผู้ป่วยที่เริ่มเกิดโรคเมื่ออายุน้อยกว่า40ปี (type I, early onset psoriasis) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีประวัติครอบครัว การดำเนินของโรคที่รุนแรง โอกาสกลับเป็นโรคซ้ำสูง
2. ผู้ป่วยที่เริ่มเกิดโรคเมื่ออายุมากกว่า40ปี (type II, late onset psoriasis) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักไม่มีประวัติครอบครัว การดำเนินของโรคที่รุนแรงน้อยกว่ากลุ่มแรก

Clinical

ลักษณะผื่นที่มีความจำเพาะต่อโรค (hallmark) คือ ผื่นนูนแดงขอบชัดปกคลุมด้วยสะเก็ดสีเงิน (sharply demarcated erythematous plaque covered with silvery scale) ความรุนแรงและการดำเนินของโรคมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย ผู้ป่วยบางรายอาจมีผื่นขนาดเล็กตามศีรษะ เข่า ศอก หรืออาจจะมีผื่นเป็นมากทั่วตัว

สามารถแบ่งชนิดของผื่นที่ผิวหนังออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ 1. กลุ่มที่ไม่มีหนอง (non-pustular psoriasis) และ 2.กลุ่มที่มีหนอง (pustular psoriasis) และแบ่งเป็นชนิดย่อยตามรูปร่าง (morphology) และการกระจายของผื่นตามตารางที่1[1]

ตารางที่ 1 Clinical forms of non-pustular and pustular psoriasis

Non-pustular psoriasis	**Pustular psoriasis**
Psoriasis vulgaris:	Generalized:
type I (early onset)	Von Zumbusch type
type II (late onset)	Impetigo herpetiformis
Guttate psoriasis	Localized:
Erythodermic psoriasis	Palmo-plantar pustular psoriasis
Drug-induce psoraisis	Acrodermatitis continua
	Annular pustular psoriasis

ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินเกือบทุกรายจะพบความผิดปกติที่เล็บร่วมด้วย โดยพบความผิดปกติของเล็บมือมากกว่าเล็บเท้า ความผิดปกติของเล็บมีได้หลายแบบที่พบได้บ่อยได้แก่[11]

1. pitted nail พบได้บ่อยที่สุด
2. yellowish macules
3. onycholysis
4. subungual hyperkeratosis
5. severe onychodystrophy

พบอาการข้ออักเสบได้ประมาณร้อยละ 5-42 ของผู้ป่วย โดยพบอาการทางผิวหนังนำมาก่อนอาการทางข้อประมาณร้อยละ60-70ของผู้ป่วยที่มีอาการทางข้อ อาการทางผิวหนังเกิดพร้อมกับอาการทางข้อประมาณร้อยละ10-20ของผู้ป่วยที่มีอาการทางข้อ และอาการทางข้อนำมาก่อนอาการทางผิวหนังประมาณร้อยละ 20ของผู้ป่วยที่มีอาการทางข้อ[12] นอกจากนี้ยังอาจพบอาการข้ออักเสบร่วมกับความผิดปกติของเล็บโดยไม่พบผื่นผิวหนังได้อีกด้วย[13]

Genetic

ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่าพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรค มีผลต่อการดำเนินโรคและความรุนแรงของโรค พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคสูงขึ้นหากมีประวัติบิดาหรือมารดาป่วยเป็นโรค โดยอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 50 หากทั้งบิดาและมารดาป่วยเป็นโรค[14] สำหรับอุบัติการณ์การเกิดโรคในฝาแฝด (concordance rate) พบว่าในแฝดไข่ใบเดียวกัน (monozygotic twins) สูงถึงร้อยละ 35-91 แต่ในฝาแฝดไข่คนละใบอุบัติการณ์ลดลงเหลือเพียงร้อยละ 12-30[15-18] จากการศึกษา pedigree ของผู้ป่วยหลายรายงานทำให้เชื่อว่าโรคสะเก็ดเงินถ่ายทอดแบบเด่นแต่ลดการแสดงออก (autosomal dominant transmission with reduced penetrance)[19-20] อย่างไรก็ดีบางรายงานเชื่อว่าการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นแบบด้อย (recessive) [21]

การศึกษาเพื่อหายีนบนตำแหน่งต่างๆของโครโมโซมที่น่าจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรค พบว่ามียีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคและการดำเนินของโรคสะเก็ดเงินหลายตัวเช่น ยีนที่มีตำแหน่งของยีนอยู่บน

โครโมโซมที่ 17q,6p,1q,3p,4q,16q,19p,20p[22-35] มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคและการดำเนินของโรค (ดังแสดงในตารางที่2) และยังพบว่ายีนที่อยู่บนโครโมโซมตำแหน่งที่ 6p21 กับ 1q21 มีความสัมพันธ์แบบส่งเสริมกัน (synergistic effect) ในการเกิดโรคอีกด้วย[22]

ยีนที่มีการศึกษามากคือ human leukocyte antigen (HLA) ซึ่งเป็นยีนที่อยู่บนโครโมโซมตำแหน่งที่ 6p21 พบว่า HLA โดยเฉพาะ class-I ได้แก่ HLA-B13, -B57, -Cw6และ HLA-DR7 มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคในผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการเป็นโรคเมื่ออายุน้อย (type I, early onset) และ HLA-Cw6 มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมากที่สุด[19] ในชาวผิวขาวพบHLA-Cw6 ถึงร้อยละ85.3 ของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่เริ่มมีอาการเป็นโรคเมื่ออายุน้อย สำหรับประเทศไทยมีรายงานว่าพบHLA-Cw6 เพียงร้อยละ17 ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่เริ่มมีอาการเป็นโรคเมื่ออายุน้อย[36]

จากการศึกษาถึง haplotype ของยีน HLA ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคในผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการเป็นโรคเมื่ออายุน้อย (type I, early onset) ในชาวเอเชียพบว่า haplotype ที่สัมพันธ์กับโรคในชาวเกาหลีคือ HLA-A30, -B13, -Cw*0602, -DRB1*07, -DQA1*02, DQBr*02 และ HLA-A1, -B37, -Cw*0602, DRB*10, -DQA1*01,DQBr*02[37] haplotype ที่สัมพันธ์กับโรคในชาวไทยคือ HLA-A1, -B57, Cw*0602, -DRB1*0701, -DQA1*0201, -DQB1*0303 (AH57.1) และ HLA-A2, -B46, -Cw*0602, -DRB1*0901, -DGA1*0301, -DQB1*0303 (AH46.1)[36]

สำหรับการศึกษายีน HLA ในผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการเป็นโรคเมื่ออายุมาก (type II, late onset) นั้น การศึกษาหลายรายงานไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนนักระหว่างยีน HLA กับการเกิดโรคในผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการเป็นโรคเมื่ออายุมาก (late onset) อย่างไรก็ตามมีรายงานในชาว Caucasian ว่า HLA-B27, -B44, -Cw2, -Cw5 มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคในผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการเป็นโรคเมื่ออายุมาก (late onset)[38-39] ในขณะที่ผู้ป่วยไทยมีรายงานสัมพันธ์กับ HLA-A*0207, -A*30, -Cw*01, -DRB1*1401[36]

มีรายงานการศึกษายีนอื่นๆที่น่าจะก่อให้เกิดโรคอีกหลายรายงานพบว่า CDSN ยีน (Sgene) ซึ่งมีตำแหน่งที่ใกล้กับ HLA-C ทำหน้าที่ควบคุมโปรตีน corneodesmosin ซึ่งเกี่ยวข้องกับ differentiation ของ epidermal keratinocyte มีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่มี HLA-Cw6[40] และยังพบยีนที่อาจเกี่ยวข้องอีกคือ HCR (a helix coiled coil rod homologue) ซึ่งเป็นยีนที่อยู่ระหว่าง HLA-C และ ยีน CDSN โดยพบ HCR protein เพิ่มขึ้นในผิวหนังบริเวณที่เป็นผื่นในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน[41]

นอกจากนี้ยังมีรายงานความผิดปกติของยีนซึ่งเกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนของเซลล์ผิวหนัง ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน 4 ตัวคือ 1.ยีนที่ควบคุม connexin (gap junction protein) 2.squamous cell carcinoma antigen1 (SCCA-1) (serine proteinase inhibitor) 3 . mitochondrial nicotine adenine dehydrogenase subunit5 4.mitochondrial nicotine adenine dehydrogenase subunit 6[42]

รายงานการศึกษาล่าสุดในปี 2003 ยังพบยีนที่มีความสัมพันธ์กับโรคสะเก็ดเงินอีกหลายตัวเช่น

immoglobulin super family gene[27], ยีนที่อยู่ระหว่าง SLC9A3R1 (soluble carrier family) กับ NAT9 (N-acetyl-transferase superfamily) [28] ซึ่งยีนเหล่านี้อยู่บนตำแหน่งของโครโมโซม17q25 โดยSLC9A3R1เป็นยีนที่ควบคุมT cell (negative regulator of T cell activation) ซึ่งพบได้ในชั้นบนสุดของ stratum malpighi และ granular layer

แม้ในปัจจุบันสามารถสรุปได้ชัดเจนว่าโรคสะเก็ดเงินเป็นโรคทางพันธุกรรม แต่ความหลากหลายของความผิดปกติทางพันธุกรรม ยีนที่เกี่ยวข้องและสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อการเกิดหรือการดำเนินของโรคยังไม่เป็นที่ชัดเจนนัก ยังคงต่อการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ตารางที่2 แสดงรายงานความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งของยีนบนโครโมโซมที่สัมพันธ์กับโรคสะเก็ดเงิน

Locus symbol	Chromosome region	Candidate Gene	Reference
PSORS1	6p21	Corneodesmosin (CDSNgene), HCR, HLA class I	Capon F,et al., 1990[22], Trembath RC,et al.,1997[23], Nair RP,et al.,1997[24], Enlund F,et al., 1999[25]
PSORS2	17q24-25	Immunoglobulin super family gene cluster, SLC9A3R1,NAT9	Thomfohrde J,et al., 1994[26], Nair RP,et al.,1997[24], Enlund F,et al., 1999[25], Speckman RA,et al.,2003[27], Helm C,et al., 2003[28]
PSORS3	4p		Matthews D,et al., 1996[29]
PSORS4	1q21-q23	Epidermal differentiation complex gene cluster	Capon F,et al., 1990[22], Bhalerao J,et al.,1998[30], Capon F,et al.,1999[31]
PSORS5	3q21	SLC12A8	Enlund F,et al.,1999[32]
PSORS6	19p13-q13		Lee YA,et al.,2000[33]
PSORS7	1p34-p35		Veal CD,et al.,2001[34]
-	16q12-13		Nair RP,et al.,1997[24]
-	20p		Nair RP,et al.,1997[24], Trembath RC,et al.,1997[35]
-	1q31-32	IL-10 promoter	Asadullah K, et al., 2001[78], Kingo K, et al, 2003[79]
-	19q13.4	KIR	Martin MP, et al.,2002[80], Suzuki Y, et al., 2004[81]

Note:SLC9A3R1, solute carrier family 9isoform3 regulatory factor 1; SLC12A8, solute carrier family 12 isoform 8; NAT9, N-acetyl-transferase super family; KIR, killer cell immunoglobulin-like receptors

Trigger factors

เป็นที่ทราบดีว่าสิ่งแวดล้อมและปัจจัยต่างๆ มีผลต่อการเกิดโรค การดำเนินโรคและความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงิน สิ่งกระตุ้นที่เป็นที่ยอมรับในปัจจุบันว่าทำให้เกิดการแสดงออกของโรคได้แก่

1. physical trauma (Koebner phenomenon)
2. infection เช่น HIV, streptococcal infection
3. stress
4. cold weather
5. drugs เช่น lithium, beta adrenergic antagonists, angiotensin-converting enzyme inhibitors, nonsteroidal antiinflammatory drugs, iodine, digoxin, clonidine[43]

อย่างไรก็ดีกลไกสิ่งแวดล้อมหรือปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการเกิด การดำเนินโรคและความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงินยังไม่เป็นที่เข้าใจนัก และยังมีปัจจัยอีกหลายอย่างที่ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่ามีความสัมพันธ์กับโรคโดยตรงหรือไม่ ซึ่งยังคงต้องการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

Immune system in psoriasis

ในอดีตเชื่อว่าโรคสะเก็ดเงินเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติในขบวนการควบคุมการเพิ่มจำนวนของเซลล์ผิวหนัง (abnormal keratinocyte proliferation) แต่ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่าโรคสะเก็ดเงินเป็นโรคทางระบบภูมิคุ้มกันชนิด T-cell-mediated autoimmune disease[3] โดยมีหลักฐานที่แสดงว่ากลไกการเกิดโรคเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันหลายอย่าง ได้แก่

1. การพบเม็ดเลือดขาวชนิด T cell และ macrophage เคลื่อนเข้ามาในชั้นหนังแท้ก่อนผู้ป่วยจะเริ่มเกิดผื่น
2. รายงานการหายจากโรคสะเก็ดเงินของผู้ป่วยหลังได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก[44]และการเกิดโรคของผู้ป่วยหลังได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกจากผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงิน[45]
3. การพบว่ายาหรือสารกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive agents) มีประสิทธิภาพทำให้โรคดีขึ้น และการใช้ monoclonal antibody เช่น antiCD3 และ antiCD4 monoclonal antibody, DAB389IL-2 ซึ่งเป็น modified interleukin-2-based lymphocyte-selective toxin[46-47] หรือการรักษาด้วยTh2 cytokine เช่น IL-4,IL-10สามารถทำให้อาการของโรคดีขึ้น[48-49]
4. การพบการเปลี่ยนแปลงระดับของ cytokines และการแสดงออกของ activated molecule บน T cell รวมถึงการแสดงออกของ adhesion molecule บน keratinocyte ในผื่นของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน
5. การลดอุบัติการณ์เกิดโรคทางผิวหนังที่เกี่ยวข้องกับ Th2-cell เช่น atopic dermatitis ร่วมกับโรคสะเก็ดเงิน[50]

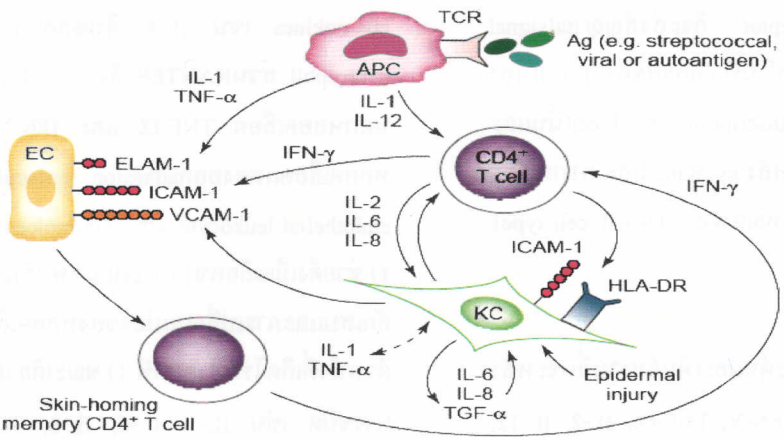
Antigen presenting cell and T cell interaction

ปัจจุบันเชื่อว่า T cell เป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญต่อกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงิน จากการศึกษา T cell ในผิวหนังของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินพบว่าเป็นแบบ CD2+, CD3+, CD5+, CLA+, CD28+, CD45RO+ และส่วนใหญ่มีการแสดงออกของ activated molecule HLA-DR, CD25 (IL-2R) , CD27 โดยเซลล์ส่วนใหญ่ซึ่งพบในชั้นหนังแท้เป็น CD4+ เซลล์ส่วนน้อยที่พบ

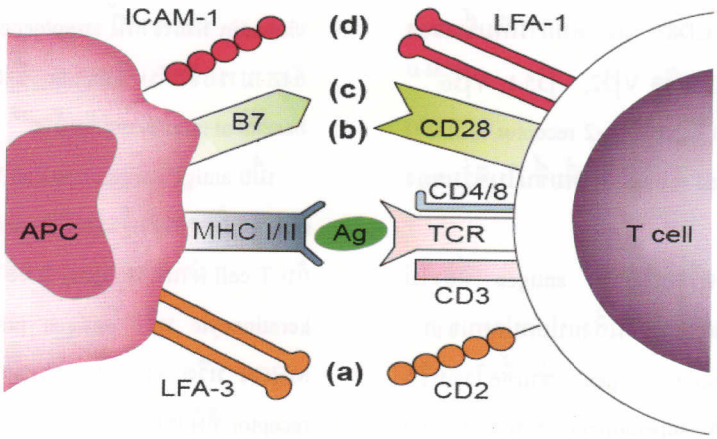
ในชั้นหนังกำพร้าเป็น CD8+[51] และพบการเพิ่มขึ้นของ T cell receptor (TCR) ชนิด Vβ2, Vβ5.1, Vβ6[52-53] นอกจากนี้ยังพบระดับ soluble IL-2 receptor (sCD27) ซึ่งเป็น T cell-activated molecule เพิ่มขึ้นในซีรั่มของผู้ป่วย[54]

เชื่อว่ากลไกการเกิดโรคเริ่มจาก antigen ที่ยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจนซึ่งอาจจะเป็นสิ่งแปลกปลอมจากภายนอกร่างกาย (foreign antigen) เช่นเชื้อโรคหรือส่วนของเชื้อโรคที่เป็น superantigen หรือสารภายในร่างกาย (autologous antigen) เช่น peptide ของ keratin กระตุ้น antigen presenting cell ให้เติบโต (maturation) และนำเสนอ antigen ต่อ T cell (ภาพที่ 1) พบว่า streptococcal M protein มีความเหมือนกัน (homology) กับ 50kDa type I keratin (K14) และ streptococcal M proteinยังมีโครงสร้างและคุณสมบัติทางภูมิคุ้มกันเหมือนกับ myosin, tropomyosin และ vimentin นอกจากนี้ streptococcal lipoteichoic acids ยังสามารถจับกับ laminin ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ basement membrane อีกด้วย[55]

เมื่อ antigen presenting cell นำเสนอ antigen ต่อ T cell จะเกิดการรับรู้ระหว่าง antigen presenting cell กับ T cell ผ่านทาง signal 2 อย่างคือ signal 1 เกิดจาก keratinocyte หรือ antigen presenting cell ที่แสดง MHC-I หรือ MCH-II นำเสนอ antigen ต่อ T cell receptor ที่ผิวของ T cell และ signal 2 เกิดจากการใช้ตัวกระตุ้นร่วม (co-stimulatory accessory molecules) คือ ICAM-1, LFA-3 และ B7 บน antigen presenting cell หรือ keratinocyte กับ LFA-1,CD2 และ CD28/CTLA4 บน T cell ตามลำดับ[9,48] (ภาพที่ 2) โดยการนำเสนอ antigen ให้กับ T cell จะต้องเกิด signal ที่ 1 ร่วมกับ signal ที่ 2 เสมอ จึงจะเกิดสัญญาณกระตุ้น T cell อย่างสมบูรณ์



ภาพที่ 1 แสดง antigen presenting cell นำเสนอ antigen ต่อ T cell ก่อให้เกิดการเพิ่มจำนวนของ T cell โดยเฉพาะ CD4+ T cell type1(Th1) Th1 cell หลั่ง type 1 cytokine, pro-inflammatory cytokines และ chemokines โดย cytokines บางชนิดทำให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดแสดงออกโมเลกุลต่างๆ เช่น endothelial leukocyte adhesion molecule-1(ELAM-1)ดึงเม็ดเลือดขาว T cell มาเพิ่มขึ้นก่อให้เกิดการอักเสบและการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดบริเวณผิวหนังที่เกิดโรค



ภาพที่2 แสดง antigen presenting cell นำเสนอ antigen ต่อ T cell ก่อให้เกิดการเพิ่มจำนวนของ T cell โดยเฉพาะ CD4+ T cell type1 (Th1) Th1 cell หลั่ง type 1 cytokine และ pro-inflammatory cytokines และ chemokines โดย cytokines บางชนิดทำให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดแสดงออกโมเลกุลต่างๆเช่น endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) ดึงเม็ดเลือดขาว T cell มาเพิ่มขึ้นก่อให้เกิดการอักเสบและการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดบริเวณผิวหนังที่เกิดโรค

เมื่อการนำเสนอ antigen ให้กับ T cell เกิดสมบูรณ์แล้ว T cell receptor ก็จะส่งสัญญาณ(signal transduction) ผ่านเข้าไปในนิวเคลียสของ T cell เอง กระตุ้นให้เกิด DNA transcription ของ T cellนั้นและเกิดผลต่างๆตามมาเช่นหลั่ง cytokine และ การแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของT cell โดยเฉพาะ CD4+ T cell type1 (Th1)

Cytokines

Th1 cell ที่ถูกกระตุ้นและเพิ่มจำนวนขึ้นจะหลั่ง type1 cytokine เช่น IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-12, IL-20 และหลั่ง pro-inflammatory cytokines และ chemokines อื่นๆ เช่น IL-1β, TGF-α, IL-6, IL-8, GM-CSF, RANTES, MIP-3α (ตารางที่3) ดึงเซลล์เม็ดเลือดขาวต่างๆออกมาจากหลอดเลือดและก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆในผิวหนัง โดย chemokines เช่น IL-8 ดึงเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ส่วนRANTES ดึง T cell ให้เคลื่อนออกนอกหลอดเลือด TNF-α และ IFN-γ ทำให้เซลล์หลอดเลือดแสดงออกadhesion molecules ต่างๆเช่น endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) ช่วยดึงเม็ดเลือดขาว T cell มาเพิ่มขึ้นก่อให้เกิดการอักเสบและการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดบริเวณผิวหนังที่เกิดโรค[56] (ภาพที่ 1) ขณะเดียวกัน cytokines บางชนิด เช่น IL-1, IL-6, IL-8, TGF-α, IFN-γ, EGF ก็ยังกระตุ้นเซลล์ผิวหนังให้แบ่งตัวเพิ่มขึ้น (keratinocyte proliferation and activation) เกิดการหนาตัวของผิวหนังบริเวณที่เกิดโรค[57-58]

ตารางที่ 3 แสดงชนิดของ cytokine ที่เพิ่มขึ้นในผื่นผิวหนังของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน

Type1 cytokines	Other pro-inflammatory cytokines	Chemokines
IFN-γ[59]	IL-1β[66]	IL-8[70,71]
TNF-α[60-61]	IL-6[61,67]	RANTES[71]
IL-2[62]	TGF-α[69]	MIP-3α[72]
IL-12[68]	GM-CSF[61]	
IL-18[63]		
IL-19[64]		
IL-20[64]		
IL-23[65]		

Keratinocyte

จากการศึกษาเซลล์ผิวหนังของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ stem cell population และ transiently amplifying keratinocyte population[73] พบว่า epidermal cell cycle ลดลงจาก 311ชั่วโมง เหลือเพียง 36ชั่วโมง[74] นอกจากนี้ยังพบว่ามีการลดลงของ keratin1/10 และเพิ่มขึ้นของ keratin 6/16ใน suprabasal cell ของผื่นโรคสะเก็ดเงิน[75] keratinocyte ของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินยังมีการแสดงออกของ epidermal growth factor receptor (EGF-receptor) [57] และ insulin growth factor-1 receptor (IGF-1-receptor) เพิ่มขึ้นอีกด้วย[58]

ปัจจุบันเชื่อว่าความผิดปกติในขบวนการควบคุมการเพิ่มจำนวนของเซลล์ผิวหนังในโรคสะเก็ดเงินเป็นผลตามมาจากการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันมากกว่าจะเป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรค[76] เนื่องจาก

1. จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการ เมื่อกระตุ้นเซลล์ผิวหนังด้วย cytokine หลายชนิดที่หลั่งจาก T cell ของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน เช่น IL-1, IL-6, IL-8, TGF-α, IFN-γ พบว่าสารดังกล่าวสามารถกระตุ้นและเพิ่มจำนวนเซลล์ผิวหนังได้ (keratinocyte proliferation and activation)[57-58]

2. การรักษาโรคสะเก็ดเงินโดยใช้ยาหลายชนิดที่มีฤทธิ์โดยตรงต่อ activated T cell แต่ไม่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์ผิวหนัง พบว่าได้ผลดีสามารถควบคุมโรคสะเก็ดเงิน

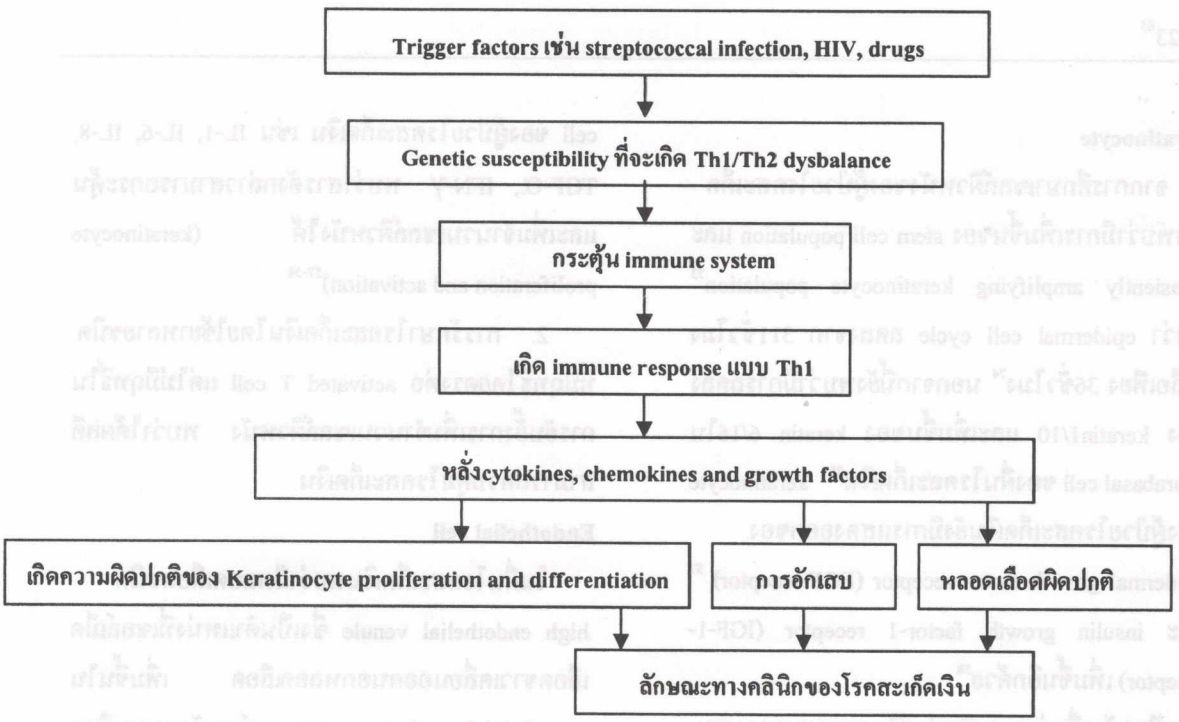
Endothelial cell

ในผื่นโรคสะเก็ดเงินพบว่ามีหลอดเลือดชนิด high endothelial venule ซึ่งเป็นตำแหน่งที่เซลล์เม็ดเลือดขาวเคลื่อนออกนอกหลอดเลือด เพิ่มขึ้นใน superficial dermal plexus และเซลล์บุผนังหลอดเลือดพบมีการแสดงออกของ adhesion molecules ต่างๆ เช่น ICAM-1, ELAM-1 ปัจจัยเหล่านี้ช่วยดึงเม็ดเลือดขาว T cell และ neutrophil ออกนอกหลอดเลือดเข้ามาในผิวหนังเพิ่มขึ้นก่อให้เกิดการอักเสบและการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดบริเวณผิวหนังที่เกิดโรค[56] พบว่า IFN-γ และ TNF-α ซึ่งเป็น cytokines ที่พบ

เพิ่มขึ้นในผื่นโรคสะเก็ดเงิน สามารถเพิ่มการแสดงออกของ adhesion molecules บน endothelial cell และ TGF-α สามารถกระตุ้น keratinocyte ให้หลั่ง VEGF/VPF ทำให้เกิด vascular hyperpermeability และ angiogenesis ตามมาอีกด้วย[77]

Neutrophil

ในผื่นของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินจะพบ neutrophil รวมอยู่เป็นกลุ่มในชั้น stratum corneum ที่เรียกว่า Munro's microabscesses. ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของโรค เชื่อ neutrophil ที่พบในผื่นโรคสะเก็ดเงินเป็นผลจากการหลั่งของ cytokines จาก activated T cell โดย IL-8 ดึงให้ neutrophil ให้เคลื่อนออกนอกหลอดเลือด และ IFN-γ และ TNF-α ทำให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดแสดงออกadhesion molecules ต่างๆ ช่วยให้ neutrophil เคลื่อนออกนอกหลอดเลือดได้ง่ายขึ้น



ภาพที่ 3 แสดงกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงิน

บทสรุป

โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคผิวหนังเรื้อรังที่พบได้บ่อย จัดเป็นโรคทางระบบภูมิคุ้มกันแบบ T-cell mediated autoimmune disease ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมหลากหลายรูปแบบ และมีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดโรค กลไกการเกิดโรคที่สำคัญคือผู้ป่วยมีพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีแนวโน้มในการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นเป็น

แบบ Th1/Th2 dysbalance อยู่แล้ว เมื่อมีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นการตอบสนองจะผิดปกติเป็นแบบ Th1 response ส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพต่างๆของโรคขึ้น อย่างไรก็ตามยีนที่เกี่ยวข้องและสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อการเกิดหรือการดำเนินของโรครวมถึงกลไกการเกิดโรค ยังคงต่อการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป และความเข้าใจในกลไกการเกิดโรคที่แท้จริงยังนำไปสู่การพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างถูกต้องและมีประสิทธิภาพมากขึ้นต่อไป

References

1. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 314-320.
2. Farber EM and Nall ML.The natural history of psoriasis in 5600 patients. Dermatologica 1974; 148: 118.
3. Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, et al. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T helper type I cell -mediated response. J Invest Dermatol 1993;101:701-705.
4. Farber EM and Nall ML.Epidemilogy:Natural history and genetic in :Roenigk HH. Maibach HI.eds.Psoriasis 3rd edn, New York : Moncel Dekker, 1998107-58.
5. Mitchel JC. Proportional distribution of skin disease in a dermatological practice: enumeration by standard nomenclature of 12578 cases from clinic and private practice. Can Med Assoc J 1967; 97: 1346.
6. Nall ML and Farber EM. World epidemiology of psoriasis In: Farber EM, Cox AJ, eds. Psoriasis. Proceedings of the second international symposium. New York:Yorke Medical Books 1977:331-3.
7. Kenney J. Psoriasis in the American black . In Faber EM.Cox AJ, eds. Psoriasis: Proceedings of the second international symposium.New York: Yorke Medical Books 1997: 331-3.
8. Brandrup E, Green A.The prevalence of psoriasis in Denmark. Acta Derm Venereol (Stockh) 1981; 61: 344-6.
9. Barker JN. The pathophysiology of psoriasis.Lancet 1991; 338: 227-230.
10. Lebwohl M. Psoriasis. Lancet 2003; 361:1197-1204
11. Tham SN, Lim JJ, Tay SH, et al. Clinical observations on nail changes in psoriasis. Ann Acad Med Singapore1988; 17: 482-485.
12. Biondi Oriente C, Scanpa R, Pucino A and Oriente P. Psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatological and Rheumatological co-operative clinical report. Acta Dermatol Venereol 1989; 146: 69-71.
13. Scarpa R, Oriente P, Pucino A, et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. Br J Rheumatol 1984;23:246-250
14. Capon F, Dallapiccola B and Novelli G, Advances in the search for psoriasis susceptibility genes. Molec Genet Meta2000;71:250-255
15. Duffy DL, Spelamn LS and Martin NG. Psoriasis in Australian twin. J Am Acad Dermatol 1993;29:428-434
16. Farber EM, Nall L and Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. Arch Dermatol1974;109:207-211
17. Henseler T., The genetic of psoriasis. J Am Acad Dermatol1997;37:s1-s11
18. Brandrup F, Hauge M, Henningsen K and Eriksen B. Psoriasis in an unselected series of twin. Arch Dermatol 1978;114:874-8
19. Elder JT, Henseler T, Christoperes E, et al. Of gene and antigen: The inheritance of psoriasis. J Invest Dermatol1994;103150s-153s
20. Watson W, Cann H, Farber E and Nall M, et al. The genetics of psoriasis. Arch Dermatol.1972;105:197
21. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T and Wahlsrom J. A population genetic study of psoriasis. Br J Dermatol1994;131:32-39
22. Capon F, Semprini S, Dallapiccola B and Novelli G. Evidence for interaction between psoriasis susceptibility loci on chromosome 6p21 and 1q21. Am J Hum Genet 1990;65: 1798-1800
23. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, et al. Identification of major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. Hum Mol Genet 1997;6:813-820
24. Nair RP, Henseler T, Jenisch S, et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate region (16q and 20p) by genome-wide scan. Hum Mol Genet 1997;6:1349-1356
25. Enlund F, Sammelsson L, Enerback C, et al. Analysis of three suggested psoriasis susceptibility loci in a large Swedish set of families: Conformation of linkage to chromosome 6p (HLA region) , and to 17q, but not to 4q. Hum Hered 1999;49:2-8
26. Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R,et al. Gene for familial psoriasis susceptability mapped to the distal end of human chromosome 17q. Science1994;264:1141-1145
27. Speckman RA, Wright Daw JA, Helms C, et al Novel immunoglobulin superfamily gene cluster, mapping to a region of human chromosome 17q25, linked to psoriasis susceptibility. Hum Genet. 2003; 112 (1) : 34-41. Epub 2002 Oct 24
28. Helms C, Cao L, Krueger JG, et al. A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility

psoriasis. Nature Genet 2003, Nov9 (Epub ahead of print)

29. Matthews D, Fry L, Powles A, et al. Evidence that a locus for familial psoriasis maps to chromosome 4q. Nature Genet1996;14:231-233
30. Bhalerao J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. Hum Mol Genet. 1998; 7 (10) : 1537-45.
31. Capon F, Novelli G, Semprini S, et al. Searching for psoriasis susceptibility gene in Italy: Genome Scan and evidence for a new locus to chromosome 1q. J Invest Dermatol 1999;112:32-35
32. Enlund F, Samuelsson L, Enerback C, et al. Psoriasis susceptibility locus in chromosome region 3q21 identified in patients from southwest Sweden. Eur J Hum Genet1999;7:783-790
33. Lee YA, Ruschendorf F, Windemuth C, et al. Genomewide scan in german families reveals evidence for a novel psoriasis-susceptibility locus on chromosome 19p13. Am J Hum Genet. 2000; 67 (4) : 1020-4. Epub 2000 Sep 13.
34. Veal CD, Clough RL, Barber RC, et al. Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci. J Med Genet. 2001; 38 (1) : 7-13.
35. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, et al. Identification of major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. Hum Mol Genet 1997;6:813-820
36. Choonnakarn C, Romphruk A, Puapairoj C, et al. Haplotype associations of the major histocompatibility complex with psoriasis in Northeastern Thais. Int J Dermatol.2002 ;41 (6) :330-4
37. Kim TG, Lee HJ, Youn JI, et al. The association of psoriasis with human leukocyte antigens in Korean population and the influence of age of onset and sex. J invest dermatol 2002;114:309-313
38. Schmitt-Egenolf M, Bochneke WH, Stander M, et al. Oligonucleotide typing reveals association of type I psoriasis with the HLA-DRBr* 0701/2-DQBr*0303 extended haplotype. J Invest Dermatol.1993;100:749-752
39. Szczerkowska-Dobosz A, Placek W, Szczerkowska Z and Koszkiewicz J. Psoriasis vulgaris with the early and late onset-HLA phenotype correlations. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 1996;44:265-269
40. Jenisch S, Koch S, Henseler T, et al. Corneodesmosin gene polymorphism demonstrates strong linkage disequilibrium with HLA and association with psoriasis vulgaris. Tissue Antigens1999;54:439-449
41. Asumalahati K, Lailinen T, Itkonen-vatjus R, et al. A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8) , is highly polymorphism with a disease-associated susceptibility allele. Hum Mol Genet 2000;9:1533-1542
42. Rivas MV, Jouvis ED, Morisaki S, et al. Identification of aberrantly regulated genes in disease skin using the cDNA differtial display technique. J Invest Dermatol 1997;108:188-194
43. Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK, et al. Drugs in exacerbation of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1986;15:1007-1022
44. Eddy DJ, Burrows D, Bridge JM, et al. Clearance of sever psoriasis after allogenic bone marrow transplantation. Br Med J 1990;300:908
45. Snowden JA and Heaton DC. Development of psoriasis after syngeneic bone marrow transplant from psoriatic donor: further evidence for adoptive autoimmunity. Br J Dermatol.1997;137: 130-132
46. Gottlieb SL, Gilleaudean P, Johnson R, et al. Response of psoriasis to a lympocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. Nat Med 1995;1:442-447
47. Bagel J, Garland WT, Breneman D, et al. Administration of DAB389IL-2 to patients with recalcitrant psoriasis: a double-bind phase II multi-center trial. J Am Acad Dermatol 1998;38:938-944
48. Asadullah K, Sterry W, Stephanek K, et al. IL-10 is a key cytokine in psoriasis. J Clin invest1998;101:783-794
49. Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, et al. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improved human autoimmune disease. Nat Med.2003;9 (1) :40-6
50. Henseler T, Christophers E. Disease concomitant in psoriasis. J Am Acad Dermatol 1995;32:982-6
51. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T. The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2 and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cell in psoriatic patient. J Invest Dermatol.1999;113:752-759
52. Lewis HM, Baker BS, Bokth S,et al. Restricted T-cell receptor Vb gene usuage in the skin of patients with guttate and chronic plaque psoriasis. Br J Immunol 1993;129:514-520
53. Messen A,Trommler P, Vollmer S, et al. Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesion s of patients with psoriasis vulgaris. J immunol 1995;155:4078-4083
54. De Rei MA, Hamerlinck F, Hintzen RQ, et al. Quantitation of soluble CD27, a T-cell activation, and soluble interleukin-2 receptor in serum from patients with psoriasis.Arch Dermatol Res 1991;283:533-534
55. Bhalerao Jand Bowcock A. The genetic of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. Hum Mol Genet 1998;7:1537-1545
56. Groves RW, Allen MH, Barker JNWN, et al. Endothelial leukocyte adhesion molecule-1

(ELAM-1) expression in cutaneous inflammation. Br J Dermatol 1991;124:117-123

57. Nanney LB, Stoscheck CM, Magid M and King LEJr. Altered[125I] epidermal growth factor receptor distribultion in psoriasis. J Invest Dermatol 1986;86:260-265
58. Krane JF, Gottlieb AB, Carter DM, et al. The insulin-like growth factor I receptor is over expressed in psoriatic epidermis but is differentially regulated from the epidermal growth factor receptor. J Exp Med 1992;175: 1081-1090
59. Szabo SK, Hammerberg C, Yoshida Y,et al. Identification and quantitation of interferon-gamma producing T cells in psoriatic lesions: localization to both CD4+ and CD8+ subsets.J Invest Dermatol. 1998; 111 (6) : 1072-8.
60. Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, et al. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. Clin Exp Immunol. 1994; 96 (1) : 146-51.
61. Bonifati C, Carducci M, Cordiali Fei P, et al Correlated increases of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and granulocyte monocyte-colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients--relationships with disease severity. Clin Exp Dermatol. 1994; 19 (5) : 383-7.
62. Takematsu H, Tagami H. Interleukin 2, soluble interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in the suction blister fluids from psoriatic skin. Arch - Dermatol Res. 1990; 282 (3) : 149-52.
63. Ohta Y, Hamada Y, Katsuoka K. Expression of IL-18 in psoriasis. Arch Dermatol Res. 2001; 293 (7) : 334-42.
64. Romer J, Hasselager E, Norby PL,et al..Epidermal overexpression of interleukin-19 and -20 mRNA in psoriatic skin disappears after short-term treatment with cyclosporine a or calcipotriol. J Invest Dermatol. 2003; 121 (6) : 1306-11.
65. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, et al.Increased Expression of Interleukin 23 p19 and p40 in Lesional Skin of Patients with Psoriasis Vulgaris. J Exp Med. 2004; 199 (1) : 125-30.
66. Gruaz D, Didierjean L, Grassi J, et al. Interleukin 1 alpha and beta in psoriatic skin: enzymoimmunoassay, immunoblot studies and effect of systemic retinoids. Dermatologica. 1989; 179 (4) : 202-6.
67. Neuner P, Urbanski A, Trautinger F, et al. Increased IL-6 production by monocytes and keratinocytes in patients with psoriasis.J Invest Dermatol. 1999; 97 (1) : 27-33.
68. Yawalkar N, Karlen S, Hunger R,et al. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. J Invest Dermatol. 1998; 111 (6) : 1053-7.
69. Elder JT, Fisher GJ, Lindquist PB, et al. Overexpression of transforming growth factor alpha in psoriatic epidermis. Science. 1989; 243 (4892) : 811-4.
70. Sticherling M, Bornscheuer E, Schroder JM,et al. Localization of neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8-immunoreactivity in normal and psoriatic skin. J Invest Dermatol. 1991; 96 (1) : 26-30.
71. Fukuoka M, Ogino Y, Sato H, et al. RANTES expression in psoriatic skin, and regulation of RANTES and IL-8 production in culture epidermal keratinocyte by activated vitamin D3 (tacalcitol) . Br J Dermatol 1998;138:63-70
72. Homey B, Dieu-Nosjean MC, Wiesenborn A, et al. Up-regulation of macrophage inflammatory protein-3 alpha/CCL20 and CC chemokine receptor6 in psoriasis. J Immunol 2000;164:6621-6632
73. Mckay IA and Leigh IM. Altered keratinocyte growth and differentiation in psoriasis. Clin Dermatol 1995;13:105-114
74. Weinstein GD, McCullough JL, Ross P. Cell kinetic basis for pathophysiology of psoriasis. J Invest Dermatol 1985;85:579-583
75. Guenther LC, Ortonne JP. Pathophysiology of psoriasis: science behind therapy. J Cutan Med Surg 2002;2-7
76. Nickoloff BJ. Skin innate immune system in psoriasis: friend or foe? J Clin Invest. 1999 ;104 (9) :1161-1164
77. Lowe PM, Lee M-L, Jackson CJ, et al. The endothelium in psoriasis. Br J Dermatol 1995;132:497-505
78. Asadullah K, Eskdale J, Wiese A, et al. Interleukin-promoter polymorphism in psoriasis. J Invest Dermatol. 2001;116(6): 975-8
79. Kingo K, Koks S, Silm H, Vasar E. Interleukin-promoter polymorphism influence disease severity and course in psoriasis. Gene Immun 2003; 4(6):455-7
80. Martin MP, Bashirova A, Traherne J, et al. Cutting edge: expansion of the KIR locus by unequal crossing over. J Immunol 2003;171(5): 2192-5
81. Suzuki Y , Hamamoto Y, Ogasawara Y, et al. Genetic polymorphism of killer cell immunoglobulin-like receptors associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. J Invest Dermatol. 2004; 122(5): 1133-6

Dowling-Degos disease: Histological variant and Ultrastructural study

Puangpetch Prukpaisan MD,

Waranya Boonchai MD,

Jane Manonukul MD,

Piti Palungwachira MD PhD.

ABSTRACT:

PRUKPAISAN P*, BOONCHAI W*, MANONUKUL J, PALUNGWACHIRA P***. DOWLING-DEGOS DISEASE: HISTOLOGICAL VARIANT AND ULTRASTRUCTURAL STUDY. THAI J DERMATOL 2004; 20: 26-35.**

**DEPARTMENT OF DERMATOLOGY,*

***DEPARTMENT OF PATHOLOGY, SIRIRAJ MEDICAL SCHOOL, FACULTY OF MEDICINE, MAHIDOL UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.*

****DERMATOLOGY CENTER, SRINAKHARINWIROT UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.*

Dowling-Degos disease (DDD) is a rare genodermatosis with autosomal dominant transmission. DDD is clinically characterized by progressive reticulate hyperpigmentation, mostly at the flexures. Histology usually demonstrated digitate elongation of epidermal rete ridges with variable pigmentation. We report a patient with clinical features of DDD with unusual histology; absence of elongation of rete ridge, as well as an ultrastructural study showing significant melanocytic activity in basal melanocytes by abundant melanosome complex. In addition, we reviewed the literatures of this progressive reticulate hyperpigmentation presentation.

Key words: Dowling-Degos disease, reticulate hyperpigmentation, electronmicroscope

บทคัดย่อ:

พวงเพ็ชร พฤกษ์ไพศาล, วรัญญา บุญชัย, เจน มโนนุกูล, ปิติ พลังวชิรา การศึกษาพยาธิสภาพและลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของโรค DOWLING-DEGOS DISEASE วารสารโรคผิวหนัง 2547; 20: 26-35.

**ภาควิชาตจวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล*

***ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราพยาบาล*

****ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ*

Dowling-Degos disease เป็นโรคผิวหนังที่พบน้อยมากและถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant มีลักษณะทางคลินิกที่สำคัญคือ ผู้ป่วยจะมีผื่นเป็นร่างแห สีเข้มเกิดในบริเวณข้อพับต่างๆ ลุกลามมากขึ้นเรื่อยๆ มีลักษณะทางพยาธิสภาพได้แก่ การยืดยาวออกของ epidermal rete ridges คล้ายนิ้วมือ และมีเม็ดสีเพิ่มขึ้นในบริเวณ basal layer ในรายงานนี้เป็นการนำเสนอผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกของโรคนี้ แต่ไม่พบการยืดยาวออกของ rete ridges จากการตรวจทางพยาธิสภาพ นอกจากนี้ได้ทำการศึกษาทางจุลทรรศน์อิเลกตรอน พบว่ามี melanosome complex จำนวนมากแสดงว่ามีการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีในชั้น basal cell เพิ่มขึ้น ในรายงานนี้ยังได้ทำการรวบรวมลักษณะของโรคต่างๆที่อาจมาด้วยลักษณะทางคลินิกเป็นผื่นเรียงตัวเป็นร่างแหสีเข้มเช่นเดียวกับผู้ป่วยรายนี้

คำสำคัญ: Dowling-Degos disease, ผิวคล้ำ, จุลพยาธิสภาพ

Introduction

Dowling-Degos disease (DDD; Reticulate pigmented anomaly of the flexures) is a rare genodermatosis with autosomal dominant transmission, however some reported cases were sporadic[1]. The age of onset is also highly variable, beginning in early adolescence to late adult life with average age of 24.5 years [1]. DDD is clinically characterized by acquired reticulate hyperpigmentation at the flexures. Additional reported features include comedone-like lesions and pitted perioral acneiform scar[2]. Histopathologic examination generally revealed digitate downward proliferation of epidermal rete ridges with variable pigmentation as typical for DDD[1]. We report a patient with clinical features of DDD but unusual histology; absence of elongation of rete ridge, as well as an ultrastructural study of DDD, which only two reports were published previously[3].

Case report

A 29- year-old Thai female presented with a 12-year history of asymptomatic hyperpigmented macules, forming a reticulate pattern. The patient initially noticed the lesions arising on her face and then progressed slowly downward to involve neck, trunk and extremities; especially the flexural aspects. The lesions firstly

appeared as brownish macules without any preceding inflammatory dermatoses. Her general health was excellent, and there was no family history of cutaneous diseases particularly pigmentary disorder. She had no history of previous drug intake.

Figure I Widespread reticulate hyperpigmentation macules

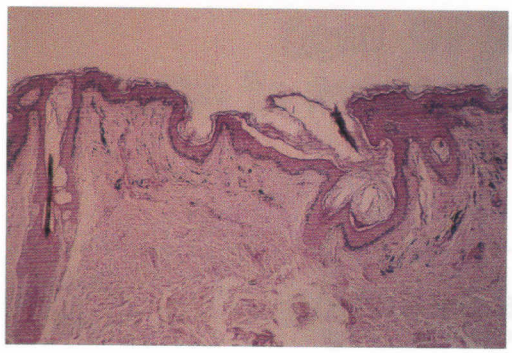


Figure II H&E shows no digitate downgrowth of the retes ridge and intense focal melanin incontinence which was engulfed by melanophages in the superficial dermis (x 10).

Skin examination revealed widespread bluish-gray macules, which coalesced into reticulate pattern (Fig I). The pigmentation was pronounced specially in the flexural regions; axillae, submammary fold, antecubital fossae, groins and popliteal fossae. There were also hyperpigmented macules in her oral mucosa and palmar creases except the previous scar. The comedone-like lesions were found on perioral region and back. Hair and nails were normal. Other physical examination was unremarkable.

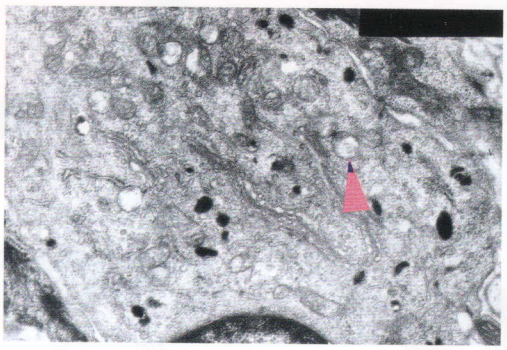


Figure III An electron microscopic study of pigmented lesions showed prominent golgi apparatus and golgi vesicle in basal melanocytes indicating strong melanocytic activity (X 30,800).

A biopsy specimen of a hyperpigmented macule and adjacent normal skin from her neck revealed increased melanin content in the basal layer. There was intense focal melanin incontinence engulfed by melanophages as well as mild perivascular lymphohistiocytic infiltrate in the superficial dermis (Fig II). However the epidermis showed absence of filiform epidermal down-growths. An electron microscopic study of pigmented lesion showed prominent golgi apparatus and golgi vesicle (Fig I II)

which indicated strong melanocytic activity in basal melanocytes. There was dermal melanophages with abundant melanosome complex in the superficial dermis.

Table Differential diagnosis and characters of progressive reticulate pigmentation disorders.

Disease	Onset	Transmission	Character of Hyperpigmentation	Associated Features	Histology	Ref.
Progressive reticulate pigmentation disorders with mainly cutaneous manifestations						
Dowling-Degos disease (Reticulate pigmented anomaly of the flexure)	Early adult	AD	-Dark brown reticulated hyperpigmentation at flexure, trunk; rarely at face, wrist, scrotum, vulva	-Dark dot follicle, at neck, back -Pitted scar at angle of mouth -Others: Hidradenitis suppurativa, Trichilemmal cyst, Keratoacanthomas, Mental retardation	-Thinning of epidermis -Elongated rete ridge with pigmentation -Dermal melanophages -Superficial perivascular infiltrates	1,10, 14
Reticulate acropigmentation of Dohi (Dyschromatosis symmetrica hereditaria)	1st decade	AD (AR)	-Angulated freckle-like hyperpigmentation, at dorsal of hands & feet -Depigmented macules ± atrophy		-Epidermal melanization esp.at basal layer -EM: moderate number of stage III-IV melanosomes, normal melanocyte number	7,15
Reticulate acral pigmentation of Kitamura (Acropigmentatio reticularis)	1st-2nd decade	AD	-Angulated freckle-like hyperpigmentation, at dorsal of hands & feet, neck -Atrophy -No leukoderma	-Palmar pits -Breaking in epidermal ridge -Non scaring alopecia of scalp	-Normal epidermis or atrophy with elongate rete ridge -Increase basal melanocytes	6,11, 16
Galli-Galli disease	Adult	AD	-Erythematous lichenoid scaly papules on great skin fold -Reticulate pigmentation	-	-Digitate downward proliferation of rete ridges -Acantholytic nondyskeratotic basal lacunae	9
Haber's syndrome	Adult	Sp	-Reticulate hyperpigmentation	-Rosacea-like erythema	-Resemble DDD	8
Confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot-Carteaud)	Teen		-Verrucous hyperkeratosis papules, at chest, back	-	-Hyperkeratosis, papillomatosis without acanthosis -Focal atrophy	

Disease	Onset	Transmission	Character of Hyperpigmentation	Associated Features	Histology	Ref.
X-linked reticulate pigmentary disorder (Familial cutaneous amyloidosis, Partington syndrome II)	Child, Early teen	X-link	-Generalized reticulate hyperpigmentation,	-Xerosis -Hypohidrosis -Photophobia	-Amyloid deposit -Basal melanin	17
Prurigo pigmentosa	Young adult	Sp	-Recurrent pruritic erythematous papules -Reticulate hyperpigmentation	-		18
Reticulate PIH with band-like mucin deposit	Adult	Sp	-Reticulate hyperpigmentation, at flexure, neck, thigh, back	-	-Pigment incontinence -Band-like mucin deposit in superficial dermis	19
Erythema dyschromicum perstan	Adult	Sp	-Asymtomatic slowly progressive macular hyperpigmentation, (bluish-grey) except; scalp, palm, sole, mucosa -Precede with erythema annular raised border	-	-Active phase: basal vacuolization, lymphohistiocyte perivascular infiltrate with dermal melanophages -Late phase: dermal melanophages	20
Familial Progressive hyperpigmentation	Infant	AD	-Generalized progressive dark bronze brown mottling patches	-Mucosal hyperpigmentation	-Epidermal hyperpigmentation -EM; negroid distribution of melanosome	21
Dermatopathia pigmentosa reticularis	Birth Infant	AD	-Generalized deep brown macular hyperpigmentation -Discrete & reticulate (truncal accentuation)* * Triad	-Nail: splitting, flaking nails, pterygium, onychodystrophy* -Partial nonscaring alopecia* -Blister at dorsal of hands & feet -Adermatoglyphia -Hypohidrosis	-Focal aggregation, pigmentary incontinence -Vacuolar degeneration -Diffuse hyalinized collagen	22
Congenital diffuse mottling of the skin	Birth	AD	-Generalized reticulate hyperpigmentation,	-Café-au-lait -Facial lentigines	--Elongated rete ridges with pigmentation -Clear cell -Superficial perivascular infiltrate	23

Disease	Onset	Transmission	Character of Hyperpigmentation	Associated Features	Histology	Ref.
Progressive reticulate pigmentation disorders with extracutaneous manifestations						
Dyskeratosis congenita (Zinsser-Engman-Cole syndrome)	1st decade	XR	-Reticulate hyperpigmentation, start at flexure, thigh -General darkening, scatter hypopigmented macule	-Thinning nail plate, atrophy and pterygia -Leukoplakia -Skin over joint atrophy, bluish -Dental abnormality; early loss, caries, malformed -Thin, lusterless hair -Ocular abnormality -Plamoplatar hyperhidrosis, hyperkeratosis -BM failure	-Epidermal atrophy with prominent dermal melanophages	17,23
Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome	child	AD	-Dark brown/grey reticulate hyperpigmentation, over trunk, limbs, periocular, perioral, may fade after puberty	-Enamel hypoplasia -Hypohidrosis -Palmar punctate -hyperkeratosis	-Marked pigmentary incontinence	17,23
Dyschromatosis universalis hereditaria (Toyama-Ichikawa-Hiraga)	newborn	Fam Sp	-Generalized sharply demarcated brown macules -Hypopigmented macules	-Small stature -High tone deafness	-Variation in epidermal pigmentation -Pigmentary incontinence	23
Revesz syndrome (Exudative retinopathy with Bone marrow failure)	child		-Resemble dyskeratosis congenita, mainly on trunk, palms, soles	-Ocular; exudative retinopathy -Cerebellar hypoplasia -Fine, sparse straight hair -Aplastic anemia	-	17

Fam; Familial, Sp; sporadic

PIH = Postinflammatory hyperpigmentation

Discussion

DDD was first documented by Dowling and Freudenthal[4] in 1938 but designated "Dowling-Degos disease" by Wilson-Jones and Grice[2] in 1978. DDD is clinically characterized by acquired reticulate pigmentary macules mostly at the flexures and rarely wrists, face, scalp, genitalia[1]. Other reported associated findings include comedone-like lesions, pitted perioral acneiform scar, facial erythema and hidradenitis suppurativa[5]. Recently, reticulate acropigmentation of Kitamura[6], reticulate acropigmentation of Dohi[7], Haber's syndrome[8] and Galli-Galli disease[9] were considered as the spectrum

of DDD[9,10] due to share the similar clinicopathologic features.

The clinical differential diagnosis of reticulate hyperpigmentation included a number of pigmentary disorders as in Table. These progressive reticulate pigmentation disorders primarily divided into the disorders which mainly cutaneous presentations and the other with associated features besides cutaneous manifestations. Our patient exhibited a typical clinical presentation of DDD: asymtomatic progressive reticulate hyperpigmentation of the flexures with comedone-like lesions but lacking of pitted perioral acneiform scar or hidradenitis suppurativa. Moreover our patient neither had palmar pits, breaks in dermatoglyphics, alopecia, atrophic macules, acral pigmentation nor facial erythema, features of reticulate acropigmentation of Kitamura, reticulate acropigmentation of Dohi and Haber's syndrome, respectively[7,11,12].

In our case, biopsy showed increase basilar pigmentation with dermal incontinence and lymphohistiocytic perivascular infiltrate. There was no digitate downgrowth of the rete ridges, normally found in DDD. Skin biopsy did not show either epidermal papillomatosis, acanthosis, mucin or amyloid deposit in dermal papillae, findings in confluent and reticulated papillomatosis, X-linked reticulate pigmentary disorder, reticulate PIH with band-like mucin deposit. Although the histology of our patient was different from typical DDD, current report suggested that histology of DDD could have an evolutional sequence[13].

There were only two published reports of electonmicroscopic study in DDD [3], which indicated a strong melanocytic activity with quantitative increase of the melanosomes and non-aggregated distribution of the melanosomes within the keratinocytes. In our case, electron microscopic study also revealed a significant melanocytic activity of on basal melanocytes and dermal melanophages with abundant melanosome complex. However, the pathophysiologic mechanism of DDD is still unknown.

References

1. Kim YC, Davis MD, Schanbacher CF, et al. Dowling-Degos disease (reticulate pigmented anomaly of the flexures): a clinical and histopathologic study of 6 cases. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 462-7.
2. Wilson-Jones E, Grice K. Reticulated pigmented anomaly of the flexures:Dowling Degos disease, a new genodermatosis. Arch Dermatol 1978; 114: 1150-7.
3. Grosshans E, Geiger JM, Hanau D, et al. Ultrastructure of early pigmentary changes in Dowling-Degos' disease. J Cutan Pathol 1980; 7: 77-87.
4. Dowling G, Freudenthal W. Acanthosis nigricans. Proc R Soc Med 1938; 31: 1147-50.
5. Bedlow AJ, Mortimer PS. Dowling-Degos disease associated with hidradenitis suppurativa. Clin Exp Dermatol 1996; 21: 305-6.
6. Cox NH, Long E. Dowling-Degos disease and Kitamura's reticulate acropigmentation: support for the concept of a single disease. Br J Dermatol 1991; 125: 169-71.
7. Alfadley A, Ajlan A, Hainau B, et al. Reticulate acropigmentation of Dohi: A case report of autosomal recessive inheritance. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 113-7.
8. Kikuchi I, Inoue S, Narita H, et al. The broad spectrum of Dowling Degos disease, including Haber's syndrome--a hereditary abnormal reactivity to stimulation, increasing with age?--Case reports and management. J Dermatol 1983; 10: 361-75.
9. Braun-Falco M, Volgger W, Borelli S, et al. Galli-Galli disease: an unrecognized entity or an acantholytic variant of Dowling-Degos disease? J Am Acad Dermatol 2001; 45: 760-3.
10. Rebora A, Crovato F. The spectrum of Dowling-Degos disease. Br J Dermatol 1984; 110: 627-30.

11. Ostlere L, Holden CA. Dowling-Degos disease associated with Kitamura's reticulate acropigmentation. Clin Exp Dermatol 1994; 19: 492-5.

12. Kikuchi I, Crovato F, Rebora A. Haber's syndrome and Dowling-Degos disease. Int J Dermatol 1988; 27: 96-7.

13. Lee SJ, Lee HJ, Kim DW, et al. A case of Dowling-Degos disease suggesting an evolutional sequence. J Dermatol 2000; 27: 591-7.

14. Fenske NA, Groover CE, Lober CW, et al. Dowling-Degos disease, hidradenitis suppurativa, and multiple keratoacanthomas. A disorder that may be caused by a single underlying defect in pilosebaceous epithelial proliferation. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 888-92.

15. Thami GP, Jaswal R, Kanwar AJ, et al. Overlap of reticulate acropigmentation of Kitamura, acropigmentation of Dohi and Dowling-Degos disease in four generations. Dermatology 1998; 196: 350-1.

16. Berth-Jones J, Graham-Brown RA. A family with Dowling Degos disease showing features of Kitamura's reticulate acropigmentation. Br J Dermatol 1989; 120: 463-6.

17. Schnur RE, Heymann WR. Reticulate hyperpigmentation. Semin Cutan Med Surg 1997; 16: 72-80.

18. Gur-Toy G, Gungor E, Artuz F, et al. Prurigo pigmentosa. Int J Dermatol 2002; 41: 288-91.

19. Noto G, Pravata G, Arico M. Reticulate postinflammatory hyperpigmentation with band-like mucin deposition. Int J Dermatol 1998; 37: 829-32.

20. Nelson BR, Ramsey ML, Bruce S, et al. Asymptomatic progressive hyperpigmentation in a 16-year-old girl. Erythema dyschromicum perstans. Arch Dermatol 1988; 124: 769, 72.

21. Chernosky ME, Anderson DE, Chang JP, et al. Familial progressive hyperpigmentation. Arch Dermatol 1971; 103: 581-91 passim.

22. Bu TS, Kim YK, Whang KU. A case of dermatopathia pigmentosa reticularis. J Dermatol 1997; 24: 266-9.

23. Griffiths W. Reticulate pigmentary disorders-a review. Clinical and experimental Dermatology 1984; 9: 439-50.

Common causes of shoes dermatitis

Siriluk Lertshunhakiat MD,

Poohglin Tresukosol MD.

ABSTRACT:

LERTSHUNHAKIAT S, TRESUKOSOL P. COMMON CAUSES OF SHOES DERMATITIS. THAI J DERMATOL 2004; 20: 36-46.

CONTACT & OCCUPATIONAL DERMATITIS CLINIC, INSTITUTE OF DERMATOLOGY, BANGKOK, THAILAND.

The incidence of shoe contact allergy was studied in 71 patients with eczematous dermatitis of the feet correlated clinically with shoe's contact pattern. Only 51 patients showed positive patch test reaction to 1 or more allergens and were diagnosed as shoe allergic contact dermatitis (ACD), irritant contact dermatitis (ICD) (12 patients) and others (8 patients) including psoriasiform dermatitis, dyshidrosis, endogenous eczema. The majority of ACD cases were mercaptobenzothiazole (MBT), which was mainly rubber accelerator, followed by mercapto mix, thiuram mix, other rubber chemicals. Other relevant allergens were chromium, paraphenylenediamine, colophony, paratertiary butylphenolformaldehyde resin, while the others were nickel, balsam of Peru, fragrance mix, cobalt, neomycin, kathon CG, formaldehyde and parabens. The relationship between shoe dermatitis and relative factors such as atopic dermatitis, hyperhidrosis, occupation, clinical pattern on feet and style of shoes were not significant difference among ACD, ICD and the others group (ECZ).

Key word: allergic contact dermatitis, shoes

บทคัดย่อ:

ศิริลักษณ์ เลิศชูณหะเกียรติ พู่กลิ่น ตรีสุโกศล สาเหตุที่พบบ่อยของผื่นผิวหนังอักเสบจากรองเท้า วารสารโรคผิวหนัง 2547; 20: 36-46.

สถาบันโรคผิวหนัง

ผื่นผิวหนังอักเสบที่เท้าเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติโรคผิวหนัง จากการศึกษาผู้ป่วยที่มีผื่นผิวหนังอักเสบที่เท้าโดยมีลักษณะของผื่นผิวหนังอักเสบที่สัมพันธ์กับลักษณะของรองเท้าจำนวน 71 ราย พบว่าผู้ป่วยจำนวน 51 รายให้ผลบวกกับการทำทดสอบทางผิวหนังที่เรียกว่า Patch test และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผื่นผิวหนังอักเสบจากการสัมผัสกับรองเท้า, ผู้ป่วยจำนวน 12 รายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผื่นผิวหนังอักเสบจากการระคายเคือง และอีก 8 รายเป็นผื่นผิวหนังอักเสบชนิดอื่นๆ สารก่อภูมิแพ้ที่เป็นสาเหตุของผื่นผิวหนังอักเสบจากการสัมผัสจากรองเท้าได้แก่ mercaptobenzothiazole ซึ่งเป็นสารที่ใช้เร่งปฏิกิริยาในขบวนการผลิตยาง สารก่อภูมิแพ้ที่เป็นสาเหตุอื่นๆได้แก่ mercapto mix, thiuram mix ความสัมพันธ์ของผื่นผิวหนังอักเสบที่เท้ากับประวัติภูมิแพ้ในครอบครัว ภาวะที่มีเหงื่อออกมาก อาชีพของผู้ป่วย ลักษณะของผื่นผิวหนังอักเสบที่เท้า และลักษณะของรองเท้าไม่ได้มีความแตกต่างกันในกลุ่มที่เป็นผื่นผิวหนังอักเสบจากการสัมผัสจากรองเท้า, กลุ่มที่เป็นผื่นผิวหนังอักเสบจากการระคายเคือง และกลุ่มที่เป็นผื่นผิวหนังอักเสบชนิดอื่นๆ

คำสำคัญ: ผื่นผิวหนังอักเสบ, รองเท้า

Shoe contact dermatitis is a common disease[1], but the fact that an etiological diagnosis is not always conduct. The available preventive measures are few which cause a serious problem to the patient. Characteristic feature is symmetrical eruption involved distal part of the dorsal surface of feet, ankles, sole (except instep and flexural creases of toes) corresponding with pattern of shoes. The clinical features also have been found in other foot dermatitis including irritant dermatitis, psoriasiform dermatitis, dyshidrosis. The hot and humid environment within a shoe, combined with the presence of chemicals create an ideal situation for the development of allergic or irritant contact dermatitis[2].

Shoe dermatitis can be chronic in course and recalcitrant for treatment if the causes are not identified. Patch testing is very important and lead to avoid etiologic agents especially in the cases of allergic contact dermatitis (ACD). Constituents of rubber chemicals, adhesives, and leather are the most common causes of shoe allergic contact dermatitis[1,3]. Substances in natural and synthetic fabrics as well as biocides or dyes added to the

finished or refinished shoe, are also suspect but seldom reported[4]. Most patients have hyperhidrosis together with personal or family atopic history that lead to the relationship of shoe contact dermatitis. The pattern of dermatitis on the feet of a person who is allergic to the shoe constituent mimics the location of the offending chemical in the shoe. So the purpose of feet dermatitis on this study is to identify common causative allergen in the cases of shoe contact dermatitis[5,6] and relative factors as atopic dermatitis, hyperhidrosis, occupation, pattern of distribution and style of shoes.

Table 1 Inclusion criteria & exclusion criteria

Inclusion criterias:	- History of shoe using related to symptom for more than 2 weeks - Localization of eruption involved distal part of the dorsal surface of feet, sole except instep corresponding in pattern of shoes. - Clinical features are eczema, depend on stage of the eruption as well as treatment prior to the hospitalization. - Patch test is performed.
Exclusion criterias:	- Patient who detects fungal infection on feet & response to antifungal drugs. - Pregnancy & lactation patient. - Patient with history of occupation hand & feet dermatitis. - Patient who don't want to associated this project.

Methods

A total of 96 patients fulfill with the criterias of shoe contact dermatitis were included in the study during February, 2002 to January, 2003 (Table 1). Only 71 of 96 patients finished in this study and had patch tested. All of them had investigated for fungal infection. The informations were recorded in patient record form: site, onset of dermatitis and its duration, history of previous treatment and response to treatments, relationship to any particular shoes, presence of hyperhidrosis, atopic background and occupation. All selected patients were patch tested with standard patch test series, rubber chemicals and patient's own shoes (Table 2). Patch test result was interpreted followed by the International Contact Dermatitis Research Group.

Table 2 Allergen in Patch Test Series

No.	Substance	No.	Substance
1	Potassium dichromate 0.5%	18	Ethylenediamine 1%
2	Neomycin sulphate 20%	19	Quaternium 15 1%
3	Thiuram mix 1%	20	Nickel sulphate 5%
4	Paraphenylenediamine 1%	21	Cobalt chloride 1%
5	Kathon CG 0.01%	22	N-Cyclohexyl-N-phenyl 4 phenylenediamine 1%
6	Benzocaine 5%	23	N,N-Diphenyl-4-phenylenediamine 1%
7	Formaldehyde 1%	24	Dibenzothiazyl disulfide 1%
8	Colophony 20%	25	N,N-Diphenylguanidine 1.0%
9	Balsam of Peru 25%	26	Zinc diethyldithiocarbamate 1.0%
10	Mercaptobenzothiazole 2%	27	N,N-Diphenylthiourea 1.0%
11	Black Rubber Mix 0.6%	28	Zinc dimethyldithiocabamate 1.0%
12	Wool Alcohol 30%	29	Patient's shoe as is
13	Mercapto mix 2%		
14	Epoxy resin 1%		
15	Paraben mix 16%		
16	PTBP (BPF-Resin) 1%		
17	Fragrance mix 8%		

Results

Seventy one patients with a suspected of ACD of the feet were patch tested. Diagnosis of shoe ACD was detected in 51 patients (71.8%), irritant contact dermatitis (ICD) in 12 patients(16.9%) and other group including endogenous eczema, psoriasiform derrmatitis, no specific diagnosis (ECZ) in 8 patients (11.3%) as shown in Table 3. The sex incidence of patients with ACD group was common in female (84.3%) more than male (15.7%) and similar in ICD group and ECZ group. Regarding to age, each group was in varies from 10-80 yrs (mean 30-40 yrs). The duration of history (of feet dermatitis) was varied from 2 wks to 30 yrs in ACD group and 2 wks to 40 yrs in ECZ group. But ICD group had shorter duration (2 wks – 2 yrs). ACD group were commonly found in constructor (21.6%) and housekeeper (17.6%) respectively. History of atopy and hyperhidrosis were found in all groups and showed no significant

difference. The most common site of involvement in each groups was dorsum of feet. Skin lesions and sensation (itching, burning) showed no significant difference in each group.

Table 3 Patient's profile

	ACD	ICD	ECZ
1. No.	51(71.8%)	12(16.9%)	8(11.3%)
2. Sex	43 F(84.3%)	9(75%)	8(100%)
	8 M (15.7%)	3(25%)	0
3. Age range(yr)	11-89(mean 38)	8-63(mean 31.58%)	11-54(mean 36.88%)
4. Duration	2 wk-30 yrs	2wk-2yrs	3wk – 40 yrs
(length of history)	(mean 3.5 yrs)	(mean 9 mon)	(mean 9 yrs)
5. Occupation			
Constructor	11(21.6%)	2(16.67%)	2(25%)
Housekeeper	9 (17.6%)	2(16.67%)	2(25%)
Government service	7 (13.7%)	1(8.33%)	1(12.5%)
Student	7 (13.7%)	3(25%)	2(25%)
Unemployed	5 (9.8 %)	2(16.67%)	0
Farmer	2 (3.92%)	0	0
Other	9 (17.6%)	2(16.67%)	1(12.5%)
6. Atopy history	16(31.4%)	7(58.33%)	1(12.5%)
7. Hyperhidrosis	7(13.7%)	3(25%)	2(25%)
8. Sites affected			
Dorsum of feet	47(92.16%)	7(58.33%)	5(62.51%)
Dorsum of toes	23(45.09%)	4(33.33%)	4(50%)
Sole (wt. bearing)	4(7.84%)	2(16.67%)	2(25%)
Ankles	2 (3.92%)	1(8.33%)	0
Hands	8(15.69%)	0	0

	ACD	ICD	ECZ
9. Skin lesion			
Erythema	51(100%)	12(100%)	8(100%)
Vesicles	22(3.14%)	3(25%)	3(37.5%)
Pustules	2(3.92%)	0	1(12.5%)
Hyperkeratosis	44(86.27%)	12(100%)	6(75%)
Fissuring	9(17.65%)	4(33.33%)	5(62.5%)
Sharp demarcation	50(98.04%)	9(75%)	8(100%)
10. Sensation			
Itching	51(100%)	12(100%)	8(100%)
Pain, burning	23(45.1%)	7(58.33%)	4(50%)

Table 4 Positive Rubber Chemicals

Rubber chemicals	**No. of patient**
Mercaptobenzothiazole	36(70.59%)
Mercapto mix	29(56.86%)
Thiuram mix	15(29.41%)
Black rubber mix	3(5.88%)
N-Cyclohexyl-N-phenyl-4-phenylenediamine	2(3.92%)
N,N-Diphenyl-4-phenylenediamine	0
Dibenzothiazyl disulfide	16(31.37%)
N,N-Diphenylguanidine	8(15.69%)
Zinc diethyldithiocarbamate	3(5.88%)
N,N-Diphenylthiouria	1(1.96%)
Zinc dimethyldithiocarbamate	7(13.73%)

Table 5 Common allergens in shoe allergic CD (51 Patients)

Allergens	No. of patients
Rubber chemicals	41(80.39%)
Leather (chromate 8, PTBP 1)	8(15.69%)
Glues in shoes (colophony)	4(7.84%)
PPD	4(7.84%)
Shoe samples	19(37.25%)

Table 6 Positive Patch Test results to other agents

Allergens	No. of patients
Nickel sulphate (5%)	12(23.53%)
Balsam of Peru (25%)	6(11.76%)
Fragrance mix (8%)	6(11.76%)
Cobalt chloride (1%)	4(7.84%)
Neomycin (20%)	3(5.88%)
Kathon CG (0.01%)	1(1.96%)
Formaldehyde (1%)	1(1.96%)
Paraben mix (15%)	1(1.96%)

Table 7 Correlation between distribution and allergic substance

Substance / Distribution	Rubber				Leather		Glues	Shoes
	MBT	Mercapto mix	Thiuram	Others	Potassium dichromate	PTBP	(Colophony)	samples
Dorsum of feet	31	25	12	14	7	1	3	18
Dorsum of toes	18	16	7	7	4	-	-	7
Soles (spare instep, web)	2	2	2	1	1	-	-	1
Ankles	1	1	1	1	-	-	-	1
Hands	2	2	4	1	-	-	-	1

Table 8 Style of shoe (71 pts)

ชนิดรองเท้า	No. of patients
Rubber Sandal	66(92.96%)
Leather Sandal	22(30.99%)
Leather Heeled Shoe	10(14.08%)
Leather Boot Shoe	2(2.82%)
Rubber Boot Shoe	2(2.82%)

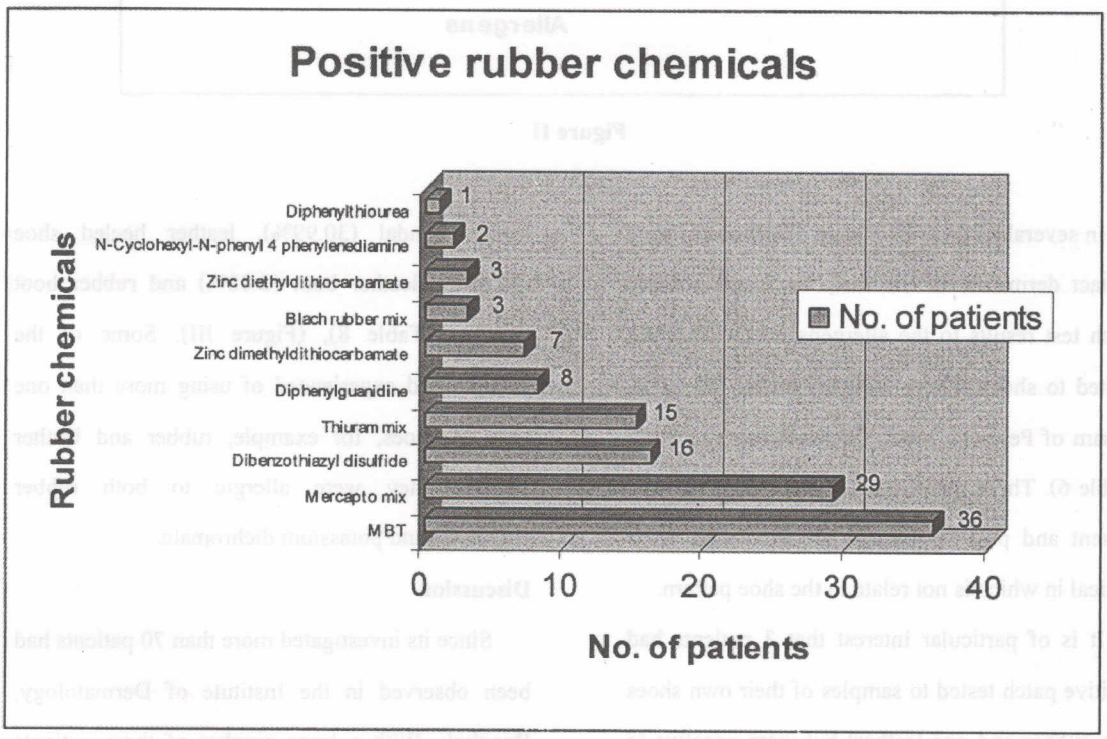


Figure I

In ACD group, the most common allergens were rubber chemicals (mercaptobenzothiazole (70.59%), mercapto mix (56.86%), thiuram mix (29.41%)) as shown in Table 4 and Figure 1. Other chemicals which showed positive reaction to patch tests were leather (esp. potassium dichromate, present in 15.69%); colophony (use for heel and toe stiffeners, present in 7.84%); PPD (dye, present in 7.84%) and patient's shoe samples (present in 37.25%) (Table 5) (Figure II).

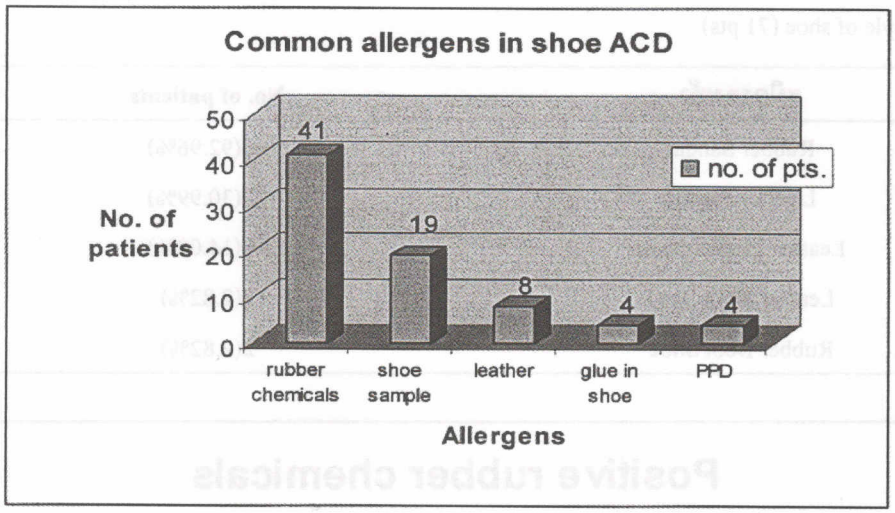


Figure II

In several subjects who were diagnosed as shoe contact dermatitis of the feet, we found positive patch test results to the allergens which were not related to shoes. These included nickel (23.53%), balsam of Peru (11.76%), fragrance mix (11.76%) (Table 6). These positive patch test results showed present and past relevant in all cases with their clinical in which is not relate to the shoe pattern.

It is of particular interest that 3 patients had positive patch tested to samples of their own shoes (two rubber and one leather) but were negative to all the above allergens.

In this series, the dorsal aspects of feet were the most common affected sites (Table 7). It showed no significant difference in distribution of clinical patterns and causative allergic substances. The styles of shoes in this study showed that the most common was rubber sandal (92.96%), followed by leather sandal (30.99%), leather heeled shoe (14.08%), leather boot (2.82%) and rubber boot (2.82%) (Table 8), (Figure III). Some of the patients had experienced of using more than one type of shoes, for example, rubber and leather sandal. They were allergic to both rubber chemicals and potassium dichromate.

Discussion

Since its investigated more than 70 patients had been observed in the Institute of Dermatology, Bangkok. With a large number of these patients diagnoses were given as ACD (71.8%), ICD (16.9%) and ECZ (11.3%) respectively. Mean age, sex, distribution, occupation are no significant difference in each groups. The duration in ICD group was shorter than other groups but no difference in hyperhidrosis, history of atopy, distribution, skin lesion and sensation.

From the results of this study, shoe contact dermatitis appears to be a fairly common entity as is evident from 51 proven case of shoe allergy seen over a period of just one year. The highest incidence of positive allergen (70.59%) was obtained with mercaptobenzothiazole, the rubber accelerator and followed by mercapto mix (56.86%). There were 36 patients who had positive patch tests result to MBT (2.0% pet.), 29 patients to mercapto mix (2.0% pet.) and 15 patients to thiuram mix (1.0% pet.). The most common allergen in rubber is MBT. This results are similar to the previous study by Susan from Australia[7] whereas leather is reported to be the common sensitizer in Italy[1] and India[6].

Chromate, used as tanning agent in leather is obtained as potential shoe allergen (15.69%) for leather shoes. Paratertiary butylphenolformaldehyde resin (PTBFR) in neoprene shoe adhesives produced positive reaction in only 1 patient. The result in this study showed that all 8-positive leather patients were positive to potassium dichromate (0.5% pet.), so the most common leather allergen is chromate.

Paraphenylenediamine (PPD) produced positive reaction in 4 patients (7.84%) in this study.

And there was only one patient had positive patch test result to PPD with negative result to rubber chemicals. It may cross-react with certain rubber additives or the patients were sensitive to dye[1]

Of 51 patients, who were patch tested with their shoe samples, 19 patients (37.25%) were reacted. The negative cases may be explained by very small amount of allergen which were extracted from shoe samples, failure to test with the offending shoe or offending layer of the shoe, or by faulty occlusion of the patch. There were three cases with positive patch tests to samples of their own shoes and negative patch tests to shoe allergen series, this was suggested that there were unknown allergens in both rubber shoes (2 patients) and leather shoe (1 patient). This should be augmented patch test with samples of patient's shoes together with standard allergens & special set of rubber chemicals to obtain the causative allergen in the case suspected of shoe ACD.

Several cases with shoe ACD showed positive patch test results to other non-shoe related agents. It is possible to the allergens react with contact at sites other than feet. Nickel sulfate was the most common allergen (23.53%) of those. Others were balsam of Peru (11.76%), fragrance mix (11.76%), cobalt chloride (7.84%), neomycin (5.88%), formaldehyde (1.96%) and paraben mix (1.96%). All were interpreted as past relevant or co-incidence allergens unrelated to shoe sensitivity.

The sites of lesion were analyzed and the results showed that all parts of feet were affected

except instep and interdigital webs. The most common site was dorsum of feet. In a large number of cases, the pattern of dermatitis corresponded with the straps of sandal shoes worn by the patients. In this series, hands involvement were more common in rubber than leather shoe. It is most likely due to daily contact of the hands to rubber products, for example, rubber band, rubber gloves for household worker or rubber sponges rather than autosensitization.

In conclusion, shoe contact dermatitis can be allergic, irritant in nature or other skin diseases. Patient's history and clinical manifestations are corresponded with the shoe's pattern in all three groups. Majority of cases are diagnosed as ACD. Rubber chemicals are the most common allergens especially MBT because of the widely use of rubber sandals. Some of them are allergic to more than one type of shoe. Shoe ACD is a rather common condition, associated with the use of several potentially allergic substances in the manufacture of footwear and with the operation of certain local factors particularly favorable to the development of allergy such as friction, sweating, pressure and occlusion. Diagnosis of shoe contact dermatitis can be made by history and clinical features. Patch testing is necessary to address the causative allergens and also help in proper treatment by the shoes type selection.

References

1. Angelini G, Vena GA, Meneghini CL. Shoe contact dermatitis. Contact Dermatitis. 1980; 6: 279-83.
2. Fisher AA. Contact dermatitis. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1986. p.316.
3. Varelzides A, Katsambas A, Geogala S, Capetanakis J. Shoe dermatitis in Greece. Dermatologica. 1974; 149: 236-9.
4. Rietschel RL, Fowler JF, Jr., editors. Fisher's contact dermatitis. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. p. 392-408.
5. Freeman S. Shoe dermatitis. Aust J Dermatol 1983; 24: 63-8.
6. Bajaj AK, Gupta SC, Chatterjec AK, Singh KG. Shoe dermatitis in India. Contact Dermatitis. 1988; 19: 372-5.
7. Freeman S. Shoe dermatitis. Contact Dermatitis. 1997; 36: 247-51.
8. van Cevorden AM, Coenraads PJ, Pas HH, van der Valk PGM. Contact Allergens in Shoe leather among patients with foot eczema. Contact Dermatitis. 2002; 46: 145-8.
9. Shackelford KE, Belsito DV. The etiology of allergic appearing foot dermatitis: A 5-year retrospective study. J Am Acad Dermatol. 2002; 47: 715-21.

CME Patient I

Rajyani Kanechorn Na Ayuthaya MD,

Nucha Niumpradit MD.

Division of Dermatology, Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand.

A 60 year-old male presented with a one-month-history of fever, non-tender mass on the left side of the neck. Three weeks before admission, he had itchy erythematous rash on the extremities. On examination there were a firm mass 2 cm in diameter on the left side of the neck, erythematous edematous papules and plaques with pustules on arms, legs, hands and feet as shown in figure 1.

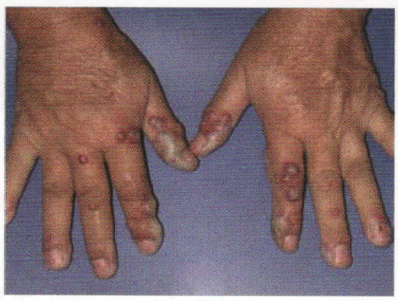


Figure I

1. The differential diagnosis includes:
   A. Drug eruption
   B. Sweet's syndrome
   C. Vasculitis
   D. Disseminated infection
   E. All of the above

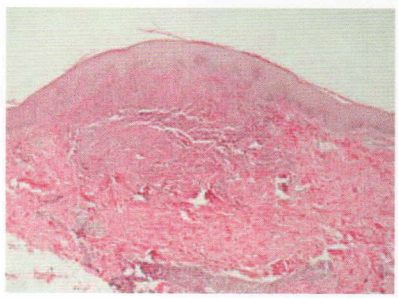


Figure II

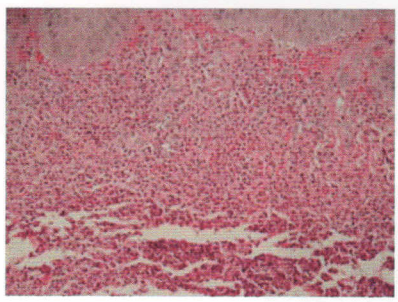


Figure III

Histopathological findings were dense infiltration of neutrophils with marked edema in upper dermis (figure 2, 3). There were no neutrophils in the vessel walls and absence of fibrinoid necrosis

2. What is the most likely diagnosis?

A. Sweet's syndrome

B. Disseminated infection

C. Vasculitis

D. Leukemic cutis

E. Erythema elevatum diutinum

3. Which is the **least** common associated condition in Sweet's syndrome?

A. Acute myelogenous leukemia

B. Lupus erythematosus

C. Medication(GMCSF)

D. Inflammatory bowel disease

E. Pregnancy

Neck mass on left side of the neck on biopsy demonstrated an inflamed lymph node which stained AFB positively. Anti-tuberculous drugs were given but lymphadenopathy and skin lesions progressed.

4. What is the most likely cause of Sweet's syndrome in this patient?

A. Tuberculosis

B. Atypical mycobacterial infection

C. Nocardiosis

D. Lymphoma

E. Actinomycosis

5. In Thailand, what is the most common atypical mycobacterial agent that is associated with Sweet's syndrome?

A. *Mycobacterium marinum*

B. *Mycobacterium avium- intracelullare complex*

C. *Mycobacterium scrofulaceum*

D. *Mycobacterium kansasii*

E. *Mycobacterium chelonae*

6. Extracutaneous manifestations of Sweet's Syndrome may affect all of the following systems, **EXCEPT**

A. CNS

B. Skeletal

C. Pulmonary

D. Cardiovascular

E. Renal

Discussion

Sweet's syndrome is a neutrophilic dermatosis characterized by painful skin eruption that is sharply demarcated with raised erythematous and edematous plaques. Characteristically the lesions are not pruritic and may appear as pustules, severe blistering or haemorrhagic bullae, on the limbs, face and neck accompanied by fever. Extracutaneous manifestations may affect the bones, CNS, GI tract, kidneys, liver and lungs.

The pathogenesis of Sweet's syndrome is currently unknown although there are many theories including immune complex reaction, superantigen, abnormal function of neutrophils or role of cytokines interleukin (IL)-1, IL-3, IL-8 or granulocyte/ macrophage colony stimulating factor.

The disease presents in three clinical settings: (1) classic or idiopathic Sweet's syndrome, which may be associated with infection (such as *Yersinia enterocolitica, Salmonella typhimurium, Helicobacter pylori, M. leprae*, mycobacterial infection and HIV) , inflammatory bowel disease, or pregnancy; (2) malignancy-associated, most commonly acute myelogenous leukemia; and (3) drug-induced, most commonly G-CSF, but can also be caused by minocycline, carbamazepine, and oral contraceptives.

Most cases of Sweet's syndrome are idiopathic. There have been cases of nontuberculous mycobacterial infections (NTMI) presented with cervical lymphadenitis, Sweet's syndrome, generalized pustulosis, and erythema nodosum all together in otherwise healthy patients.

In Thailand, NTMI had been associated with rapid growers, especially M. chelonae and M. fortuitum. Most were immunocompetent hosts. Culture-positive organisms were susceptible to amikacin, clarithromycin, and azithromycin. Usually 2-agent antibiotics therapy is needed. But in our case the culture was negative, so clarithromycin was administered as a single empirical agent. Since the clinical response from the monotherapy was excellent, it will be continued for 6 months.

For idiopathic cases, prompt relief of cutaneous and systemic symptoms is obtained with systemic prednisolone in doses of 30-60 mg. daily, which could be tapered within 4-6 weeks. Also dramatic responses to oral potassium iodide (900 mg. daily for 2 weeks) were reported.

References

1. von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). J Am Acad Dermatol 1994; 31: 535 56.
2. Caughman W, Stern R, Haynes H. Neutrophilic dermatosis of myeloproliferative disorders: atypical forms of pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome associated with myeloproliferative disorders. J Am Acad Dermatol 1983; 9: 751 8.
3. Escallier F et al. Sweet's syndrome and *Yersinia enterolytica* infection. Ann Dermatol Vernereol 1990;117:858.
4. Villanueva A, Calderon RV, Vargas BA, et al. Report on an outbreak of postinjection abscesses due to *Mycobacterium abscessus*, including management with surgery and clarithromycin therapy and comparison of strains by random amplified polymorphic DNA polymerase chain reaction. Clin Infect Dis. 1997; 24:1147-1153.
5. Brown BA, Wallace RJ Jr, Onyi GO, De Rosas V, Wallace RJ III. Activities of four macrolides, including clarithromycin, against *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, and *M. chelonae*—like organisms. Antimicrob Agents Chemother. 1992;36:180-184.
6. Wallace RJ Jr, Bedsole G, Sumter G. Activities of ciprofloxacin and ofloxacin against rapidly growing mycobacteria with demonstration of acquired resistance following single-drug therapy. Antimicrob Agents Chemother. 1990;34:65-70.
7. Behroozan DS, Christian MM, Moy RL. *Mycobacterium fortuitum* following neck liposuction: a case report. Dermatol Surg. 2000;26:588-590.
8. Wallace RJ Jr, Swenson JM, Silcox VA, Bullen MG. Treatment of nonpulmonary infections due to *M. fortuitum* and *M. chelonae* on the basis of in

vitro susceptibilities. J Infect Dis. 1985;152:500-514.

9. Punkaę Mahaisaviriya et al. Scrofuloderma and Sweet s syndrome. Int J Dermatol. 2002;41:28.
10. Sungkanuparph S, Sathapatayavongs B, Pracharktam R. Infections with rapidly growing mycobacteria: report of 20 cases. Int J Infect Dis 2003; 7(3 198-205).
11. Chetchotisakd P et al. Disseminated infection due to rapidly growing mycobacteria in immunnocompetent hosts presenting with chronic lymphadenopathy: A previously unrecognized clinical entity. Clin Infect Dis 2000. 30(1):29-34.
12. Choonhakarn C. et al. Sweet's syndrome associated with non-tuberculous mycobacterial infection: a report of five cases. British J of Dermatol 1998; 139(1): p. 107-10.
13. Elia Palenque. Skin disease and nontuberculous atypical mycobacteria. Int J Dermatol 2000;39(9):659-705.
14. Moschella SL & Cropley TG.Disease of the mononuclear phagocytic system (the so-called reticuloendothelial system). In: Dermatology (Moschella SL, Hurley HJ, eds), 3rd edn, Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992; 1083 9.
15. Wallace RJ Jr, Cook JL, Glassroth J, et al. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria: American Thoracic Society Statement. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156(suppl):S1-S25
16. Rappaport W, Dunington G, Norton L, Ladin D, Peterson E, Ballard J. The surgical management of atypical mycobacteria soft-tissue infections. *Surgery*. 1990;108:36-39.
17. Glorioso L, Webster GF. The role of surgery in the management of uncommon skin infections. Dermatol Surg. 1995;21:136-144.
18. Ingram CW, Tanner DC, Durack DT, Kernodle GW Jr, Corey CR. Disseminated infection with rapidly growing mycob acteria. Clin Infect Dis. 1993;16:463-471.
19. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Infections due to nontuberculous mycobacteria. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 5th ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone; 2000:2633-2634.

CME Patient II

Rangsit Sittiwangkul MD,

Chasuree Sitakalin MD.

Division of Dermatology, Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand.

A 22-year-old man presented with multiple asymptomatic soft skin nodules that appeared gradually over last the 2 months. He had no fever and no other systemic symptoms. On physical examimations, there were multiple skin-colored, poorly demarcated, 2-5 cm, soft, non-tender, dermo-subcutaneous nodules involving his trunk, right thigh and right calf. Other systems were within normal limits.

Figure

1. What is the **least** likely diagnosis?
   A. Lipoma
   B. Angiolipoma
   C. Subcutaneous neurofibroma
   D. Schwannoma
   E. Cutaneous mucinosis

The histopathological examination of the skin lesion revealed loose dermis with moderately dense cellular infiltration in the perivascular area of the dermis and panniculus septum. The cellular infiltration composed predominantly of lymphocytes with eosinophils and plasma cells. Light blue materials, stained positively with Alcian blue and Mucicarmine, were observed in the loose dermis.

2. What is the **most** likely diagnosis?
   A. Cutaneous cryptococcosis
   B. Lupus panniculitis
   C. Systemic amyloidosis
   D. Primary cutaneous mucinosis
   E. Secondary cutaneous mucinosis

3. Which of the followings should be investigated in patient with primary cutaneous mucinosis.? (more than one answer)

A. Thyroid function test
B. Serum immunoelectrophoresis
C. ANA
D. Anti-HIV
E. Abdominal ultrasound

Further investigations including thyroid function test and serum immunoelectrophoresis were done and the results were within normal limits. But anti-HIV was positive, CD4 count was 354 cell/μl (14%) and viral load was 67,613 copies /ml (4.830 log).

4. Which of followings is the most common cutaneous mucinosis found in HIV-infected patients?

A. Scleredema
B. Reticular erythematous mucinosis
C. Papulonodular cutaneous mucinosis
D. Lichen myxedematosus
E. Follicular mucinosis

Discussion

Mucin is normally present in ground substance of the dermis . It consists of proteins bound to hyaluronic acid, acid mucopolysaccharide or glycosaminoglycan. The pathogenesis of mucin deposits in mucinosis is not clear. Fibroblasts are considered to be the cells that produce glycosaminoglycan. Role of the usually associated Ig G paraproteinemia in lichen myxedematosus has not yet been clearly elucidated.

Commonly used stains to delineate mucin deposits are as follow; colloidal iron, alcian blue at pH 2.5, mucicarmine and toluindine blue. Cutanous mucinosis consisted of 2 types, primary (metabolic) and secondary (catabolic). Diffuse primary cutaneous mucinosis include generalized myxedema, pretibial myxedema, lichen myxedematosus (papular mucinosis), reticular erythematous mucinosis (plaquelike mucinosis), self-healing juvenile cutanous mucinosis and scleredema . Rare papular and nodular form of cutanous mucinosis has been reported in patients with systemic lupus erythematosus. Our patient also presented with multiple nodules but the size of the lesions were larger than those previously reported in LE.

Many reports suggest that cutanous mucinosis may be more frequent in HIV patients than in general population. The reason for this association is unknown, although cutaneous mucinosis are also associated with other disorders in which immune dysregulation exists, for example, systemic lupus erythematosus, eosinophilia-myalgia syndrome and thyroid diseases. The types of mucinosis that were found in patients with HIV included lichen myxedematosus (most common), reticular

erythematosus mucinosis and scleredema. In most reported cases of HIV-associated mucinosis there was no paraproteinemia and some are, as in our patient, asymptomatic with normal CD4 counts.

References

1. Rongioletti, Ghigliotti, DE Marchi & Rebora. Cutaneous mucinoses and HIV infection Br J Dermatol 1998;139:1077-1080
2. Gildersleeve RF, Kirk JF, Cooper PH, Greer KE. Papular mucinosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. Cutis 1995; 55: 174-176.
3. Azaña JM, Demisa RF, Casado J*et al* Papular mucinosis associated with HIV infection. Int J Dermatol 1996; 35: 652-654.
4. Auñon JDD, Postigo Llorente C, Martin RL*et al* . Lichen myxoedematosus associated with human immunodeficiency virus infection : report of two cases and review of the literature. Clin Exp Dermatol 1997; 22: 265-268.
5. Tarantini G, Zerboni R, Muratori S*et al* Lichen myxoedematosus in a patient with AIDS. Br J Dermatol 1996; 134: 1122-1124.
6. Kano Y, Sagawa Y, Yagita A. Nodular cutanous lupus mucinosis: report of a case and review of previously reported cases. Cutis 1996;57:441-443.

CME Patient III

Tanaporn Chasombat MD,

Kobkul Aunhachoke MD.

Division of Dermatology, Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand.

A 50-year-old Thai female developed asymptomatic localized atrophy of subcutaneous fat at left thigh for 3 months. One month ago, new lesions gradually developed near the first, progressed to the left arm and expanded peripherally. No previous history of any skin inflammation, trauma or injection before the presence of the lesions. She had no fever and no other systemic symptoms. Dermatological examination revealed multiple ill-defined, round, focal depression, size 6-8 cm in diameter on the left thigh and left upper arm, without signs of inflammation. The overlying skin was normal. Other systems were unremarkable. Histopathologic examination of skin biopsy from left upper thigh showed markedly decreased amount of subcutaneous tissue with prominent blood vessels.

1. What is the most likely diagnosis?
   - A. Lipodystrophia centrifugalis abdominalis infantilis
   - B. Idiopathic lipodystrophy
   - C. Morphea
   - D. Lupus panniculitis
   - E. Pancreatitis panniculitis

2. What is the predilection site of idiopathic lipodystrophy?
   - A. Calf
   - B. Thigh
   - C. Shoulder
   - D. Abdomen
   - E. Shin

3. All of the followings are the histological finding in idiopathic lipodystrophy, **EXCEPT**
   - A. atrophy of fat cells and fat lobules
   - B. hyaline material separate fat lobules
   - C. prominent inflammatory cell in fat lobules
   - D. prominent capillaries around fat lobules
   - E. No foreign body giant cell

4. How is the clinical course of idiopathic lipodystrophy?
   - A. Progress to connective tissue disease
   - B. Has multiorgan involvement
   - C. Associates with internal malignancy
   - D. High mortality rate
   - E. Spontaneous regression

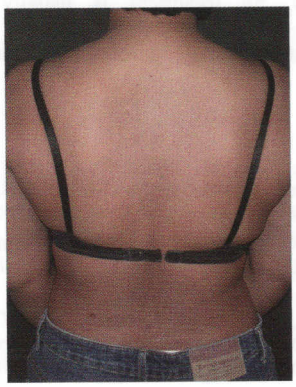


Figure I

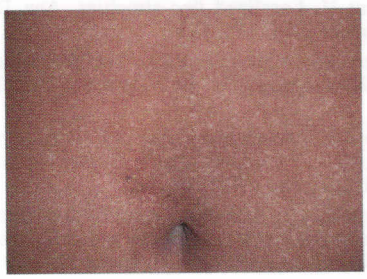


Figure II

Figure III

5. What is the history that should be asked in patients with localized lipodystrophy?

A. Insulin injection

B. Previous trauma

C. Preceding inflammation

D. Systemic symptom

E. All of above

Discussion

This patient presented with localized atrophy of subcutaneous fat that is the feature of localized lipodystrophy. Localized lipodystrophies are classified into 3 subsets based on the presence or the absence of preceding inflammation and the histologic findings, namely; centrifugal lipodystrophy or lipodystrophia centrifugalis abdominalis infantilis, lipodystrophy secondary to panniculitis, idiopathic lipoatrophy.

Centrifugal lipodystrophy or lipodystrophia centrifugalis abdominalis infantilis is an idiopathic localized lipodystrophy that is found in healthy children aged less than 3 years. Lesions are round or oval depression skin with erythematous border and sligthly scale, site of predilection are groin and axilla. Enlarge regional lymph nodes can be observed. The disease resolves spontaneously in most patients.

Lipodystrophy secondary to panniculitis is the localized lipodystrophy associated with preceding inflammation such as lupus erythematosus, infectious panniculitis, etc.

Idiopathic lipoatrophy is an idiopathic localized lipodystrophy that occurs without preceding inflammation. It is characterized by one or a few circumscribed depressions in the skin. The lesions are round, oval, band-like, horizontal, annular, or semicircular in configuration. They are flesh colored and barely visible with normal overlying skin. The

anterior parts of the thighs, buttocks, or the lower parts of the limbs, ankles, arms, neck, scalp may be involved, unilaterally or bilaterally. The lesions may be mildly tender at first. No associated finding and no preceding sign of inflammation are observed.

The pathophysiology of localized lipodystrophy is unknown, repeated trauma, chronic pressure or compression, or local injections may be the cause. In cases linked to injections of insulin, an immune response mediated by tumor necrosis factor-α has been hypothesized.

Histologic findings of involutional lipodystrophy are decrease in size and number of adipocytes and fat lobules, separated by hyaline material, with prominent and numerous capillaries. Inflammation is minimal or absent. Recently, histopathologic study of early lesion revealed phagocytosis of lipocytes by macrophages.

Involutional lipodystrophy usually has little or no associated morbidity or mortality. Systemic disorders are absent. Since the lesions tend to resolve spontaneously, no treatment is usually needed. Intralesional steroids may be helpful in some case.

References

1. Dahl PR, Zalla MJ, Winkelmann RK. Localized involutional lipoatrophy: a clinicopathologic study of 16 patients. J Am Acad Dermatol 1996;35:523-8.
2. Gruber PC, Fuller LC. Lipoatrophy semicircularis induced by trauma. Clin Exp Dermatol 2001;26: 269-71.
3. Hagari Y, Sasaoka R, Nishiura S, et al. Centrifugal lipodystrophy of the face mimicking progressive lipodystrophy. Br J Dermatol 1992;127: 407-10.
4. Karkavitsas C, Miller JA, Kirby JD. Semicircular lipoatrophy. Br J Dermatol 1981;105: 591-3.
5. Perrot H. Localized lipo-atrophies. Ann Dermatol Venereol 1988; 115: 523-7.
6. Peters MS, Winkelmann RK. The histopathology of localized lipoatrophy. Br J Dermatol 1986;114: 27-36.
7. Peters MS, Winkelmann RK. Localized lipoatrophy (atrophic connective tissue disease panniculitis). Arch Dermatol 1980;116:1363.
8. Rongioletti F, Rebora A: Annular and semicircular lipoatrophies. Report of three cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1989;20: 433-6.
9. Tsuji T, Kosaka K, Terao J: Localized lipodystrophy with panniculitis: light and electron microscopic studies. J Cutan Pathol 1989;16: 359-64.
10. Umbert IJ, Winkelmann RK: Adult lipophagic atrophic panniculitis. Br J Dermatol 1991;124: 291-5.
11. M.J. Zalla, R.K. Winkelmann, O.s. Gluck: Involution lipoatrophy: Macrophage- related Involution of fat lobules. Dermatology 1995; 191: 149-153.

เฉลยแบบทดสอบ Continuing Medical Education (CME) ปีที่ 19 ฉบับที่ 4

CME Patient I

1. B	2. A	3. B	4. C	5. C

CME Patient II

1. E	2. C	3. D	4. A	5. D

CME Patient I

1. C	2. B	3. E	4. A	5. C