วารสารโรคผิวหนัง

ปีที่ 19 ฉบับที่ 4 ตุลาคม - ธันวาคม

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 กฤดิยรังสรรค์	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.19 No.4 October - December

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.19 No.4 October - December, 2003 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

การดำเนินของโรคอะโทปิค 165-167

พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาผลการรักษาเส้นเลือด Facial Telangiectases ด้วย Cooling Contact 169-174

Variable Pulsewidth 1064 nm Nd: YAG Laser

จินดา โรจนเมธินทร์

บทความฟื้นฟูวิชาการ

การรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังด้วยยาทา Calcineurin Inhibitors 175-183

ศรีศุภลักษณ์ สิงคาลวณิช

รายงานผู้ป่วย

รายงานผู้ป่วย Keratoacantoma centrifugum marginatum 184-190

ชมพูนุท โรจนปริทัศน์

สุจินดา ฤกษ์วลีกุล

พรชัย จิระชนากุล

พรรณแข มไหสวริยะ

รายงานผู้ป่วย Acute cutaneous graft versus host disease 191-197

พรศรี พงศ์พลไพรวัน

ทิมาพร ศุภภัทรานนท์

คลินิกภูมิแพ้สัมผัส

การแพ้ฟอร์มาลดีไฮด์ ซึ่งการทดสอบโดยการทาบนผิวหนังซ้ำๆ ให้ผลลบในตอนแรก : รายงานผู้ป่วย 1 ราย 198-202

รัชยาณี คเนจร ณ อยุธยา

ชูชัย ตั้งเลิศสัมพันธ์

การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 1 203-210

พิพัฒน์ สุพรรณจิตวนา

พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 2 211-213

อัญชลี รัตนาธาร

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 3 214-217

มาริษา เจริญลาภ

วิวัฒน์ ก่อกิจ

Subject Index 2003 218-220

ดรรชนีชื่อเรื่อง 2546 221-222

Author Index 2003 223-225

ดรรชนีชื่อผู้นิพนธ์ 2546 226-227

Contents

Special articles

Atopic March 165-167

Porntip Puvabanditsin

Original articles

An Evaluation of Facial Telangiectases Treatment with a Cooling Contact 169-174

Variable Pulse Width 1064 nm Nd: YAG Laser

Jinda Rojanamatin

Review articles

Topical Calcineurin Inhibitors in Atopic Dermatitis 175-183

Srisupalak Singalavanija

Case report

Keratoacantoma centrifugum marginatum: a case report 184-190

Chompunoot Roajanaparitus

Sujinda Raukvaleekul

Pornchai Chirachanakul

Punkae Mahaisavariya

A case report of acute cutaneous graft versus host disease 191-197

Pornsri Pongponpriwan

Timaporn Suppatranon

Contact dermatitis clinic

Formaldehyde allergy with initially negative open application test: a case report 198-202

Rajyani Kanechorn Na Ayuthaya

Chuchai Tanglertsampan

Continuing Medical Education (CME)

CME Patient I 203-210

Pipat Suphunjitawana

Porntip Puvabanditsin

CME Patient II 211-213

Aunchalee Rattanatharn

CME Patient III 214-217

Marisa Charoenlap

Wiwat Korkij

Subject Index 2003 218-220

ดรรชนีชื่อเรื่อง 2546 221-222

Author Index 2003 223-225

ดรรชนีชื่อผู้นิพนธ์ 2546 226-227

Atopic March

Porntip Puvabanditsin MD.

Division of Dermatology, Department of Medicine, Chulalongkorn Hospital, Bangkok, Thailand.

Atopic march เป็นศัพท์ที่บัญญัติเพื่ออธิบายลักษณะการดำเนินของอาการโรค atopy ซึ่งประกอบด้วยผื่นภูมิแพ้ atopic dermatitis(AD) อาการแพ้อากาศในโพรงจมูก (allergic rhinitis) และหอบหืด (asthma) พบว่าช่วงระยะเวลาตั้งแต่การกำเริบของโรคจนกระทั่งอาการค่อยทุเลาหายไปในแต่ละระบบจะเกิดไม่พร้อมกัน แต่ขบวนของอาการแต่ละระบบจะเกิดไล่เรียงตามกันคล้ายกับมีการจัดเดินขบวนพาเหรด (march) เช่น ในวัยทารกผื่นภูมิแพ้จะเกิดขึ้นก่อน อาการค่อยรุนแรงขึ้นและทุเลาเมื่ออายุครบ 1 ขวบ และขบวนของอาการแพ้อากาศและหอบหืดจะเกิดขึ้นตามมา โดยอาการจะเป็นรุนแรงในวัยเด็กและทุเลาเมื่อเข้าวัยหนุ่มสาว

จากการศึกษาการดำเนินของโรค AD ในประเทศอังกฤษในบุตรของผู้ป่วยซึ่งมีประวัติภูมิแพ้ 100 คน ติดตามผล 22 ปี พบผื่นภูมิแพ้ AD ร้อยละ 20 เมื่อเด็กอายุ 1 ขวบ อาการผื่นจะทุเลาโดยความรุนแรงลดลงตามลำดับวัย เมื่อถึงวัยอายุ 22 ปีพบผื่น AD เพียงร้อยละ 5 แต่ขบวนอาการแพ้อากาศจะค่อยเพิ่มจากร้อยละ 3 เป็นร้อยละ15 ตามลำดับ ส่วนขบวนอาการหอบหืดเมื่อเด็กอายุ 1 ขวบพบเพียงร้อยละ 5 จะเพิ่มเป็นร้อยละ 40 เมื่ออายุ 22 ปี และจากการทดสอบแบบสะกิดผิวหนังด้วยสาร 6 ชนิด คือ Dermatophagoides pteronyssinus, mixed grass, dog, cat, egg และ milk พบว่าผลบวกเพิ่มขึ้น ตามวัยและสูงสุดเมื่ออายุ 22 ปี ในรายเป็นหอบหืดพบการทดสอบด้วยอาหารให้ผลบวกสูงในเด็กอายุ 1 ขวบ ส่วนผลทดสอบ aeroallergen จะให้ผลบวกในวัย 2 ขวบแรก

จากการศึกษาในประเทศสวีเดน โดยติดตามผู้ป่วยเด็ก AD 94 ราย ในระยะเวลา 7 ปี พบ 82 รายอาการผื่นทุเลา แต่อาการหอบหืดพบเพิ่มเป็นร้อยละ 43 และอาการแพ้อากาศพบเพิ่มร้อยละ 45 ในรายมีผื่นภูมิแพ้ AD ในครอบครัวจะมีอาการหอบหืดเพิ่มขึ้น ในรายที่มีอาการผื่นรุนแรงจะมีอาการแพ้อากาศตามมาร่วมด้วย พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติภูมิแพ้ในครอบครัว ผื่นเป็นตั้งแต่อายุน้อย ผื่นมีอาการรุนแรง มีการแพ้อาหารและเจ็บป่วยติดเชื้อบ่อยเป็นปัจจัยให้มีอาการแพ้อากาศและหอบหืดเพิ่มขึ้น

การศึกษา atopic march ในประเทศเยอรมันโดยเฝ้าติดตามเด็กทารก 1314 คน แยกเป็นกลุ่มมีปัจจัยเสี่ยงสูงได้ร้อยละ 38 คือมีสมาชิกในครอบครัว 2 คนเป็น atopy หรือตรวจพบ IgE จากสายรกสูงกว่า 0.9 ku/L และเมื่อติดตามเด็กกลุ่มนี้นาน 7 ปี พบร้อยละ 69 มีอาการ AD ภายใน 3 เดือนแรก และเมื่ออายุ 5 ขวบ ตรวจพบการแพ้ aeroallergen ร้อยละ 50 ในกลุ่มเด็กซึ่งมีผื่น AD และมีประวัติภูมิแพ้ในครอบครัวมักมีอาการหอบหืดร่วมด้วย แต่ในกลุ่มซึ่งไม่มีปัจจัยเสี่ยงจะพบผื่น AD เพียงร้อยละ 12

ในประเทศญี่ปุ่นจากการติดตามเด็ก AD 169 คนในระยะเวลา 4 ปีพบร้อยละ 51 อาการผื่นทุเลา ร้อยละ 34 ผื่นหาย ร้อยละ 15 มีผื่นคงเดิม ในรายที่ยังมีผื่นจะพบอาการหอบหืดร้อยละ 15 แต่ในกลุ่มซึ่งไม่มีผื่น AD พบอาการหอบหืดเพียงร้อยละ 10

ในผู้ป่วยโรค AD และผู้ป่วยซึ่งมีอาการ atopy แบบแพ้อากาศและหอบหืดพบปัจจัยหลายปัจจัยเหมือนกันคือทั้ง 2 กลุ่มจะมีหน่วยพันธุกรรมคล้ายกัน 9 แห่ง โดยหน่วยพันธุกรรมเหล่านี้จะควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันทำให้มีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันคล้ายกัน เช่น ระดับ IgE สูง มี eosinophil สูงในเลือดและในรอยโรค มีการแปรปรวนของการหลั่ง TH2 cytokine เหมือนกัน จากสารก่อภูมิแพ้เป็นสารชนิดเดียวกัน ดังนั้นอาการผื่นภูมิแพ้และการแพ้ทางระบบทางเดินหายใจควรเกิดจากสาเหตุเดียวกันแต่การแสดงออกของอาการแต่ละระบบอาจเกิดไม่พร้อมกัน

สารก่อภูมิแพ้ซึ่งก่อให้เกิด atopic march เชื่อว่าเข้าสู่ร่างกายโดยซึมผ่านผิวหนังก่อให้เกิดผื่น AD ตั้งแต่ในวัยทารกและสารดังกล่าวก่อให้เกิดอาการแพ้อากาศตามมาในวัยเด็ก เพราะจากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย AD ซึ่งมีผื่น AD จากการแพ้ไรฝุ่นแต่ไม่มีอาการหอบหืด และกลุ่มผู้ป่วยหอบหืดซึ่งไม่เป็น AD พบว่าเมื่อให้สูดสารไรฝุ่นกลุ่มแรกก็เกิดอาการหอบหืดได้เหมือนกลุ่มหอบหืด แสดงว่าสารไรฝุ่นซึ่งซึมผ่านทางผิวหนังทำให้เกิด AD ในผู้ป่วยกลุ่มแรกสามารถกระตุ้นให้เกิดหอบหืดได้ เมื่อสูดหายใจไรฝุ่นในภายหลัง และมีรายงานผู้ป่วย AD ซึ่งแพ้น้ำมันถั่วลิสงที่ผสมในครีมทาผิวแบบลมพิษพบมีอาการแพ้ทางระบบทางเดินหายใจร่วมด้วยสูงถึงร้อยละ 91 แต่ในกลุ่มผู้ป่วย AD ซึ่งไม่ใช้ครีมที่ผสมน้ำมันถั่วลิสงพบแพ้แบบลมพิษหรือหอบหืดเพียงร้อยละ 53

และการศึกษาในหนูทดลองเมื่อกระตุ้นให้หนูแพ้ ovalbumin ทางผิวหนังจะพบเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันของผิวหนังเหมือน AD แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงเมื่อให้ ovalbumin เข้าทางช่องท้อง และในหนูเมื่อถูกกระตุ้นให้แพ้ทางผิวหนังแล้วต่อมาให้สูดหายใจ ovalbumin ก็จะเกิดอาการแพ้ของระบบทางเดินหายใจได้

โดยสรุป atopic march เกิดจากการได้รับสารกระตุ้นผ่านทางผิวหนัง (epicutaneous sensitization) จากการศึกษาพบว่าถ้าสารก่อภูมิแพ้ดูดซึมผ่านผิวหนังที่มีความผิดปกติ (barrier-disrupted skin) จะทำให้การตอบสนองของภูมิคุ้มกันผิดปกติ เกิดการกระตุ้นให้หลั่ง TH2 cytokine (IL-4) IgE และ IgG1 แทนการหลั่ง TH1 cytokine (IL-2,IFN-γ) และในผู้ป่วย AD ผิวหนังจะผิดปกติ สารสามารถดูดซึมผ่านง่าย และ ผื่น AD จะมีอาการคันรุนแรงเมื่อผู้ป่วยแกะเกาทำให้ผิวหนังถลอก การดูดซึมของสารก่อภูมิแพ้จึงยิ่งสูงเพิ่มขึ้นจึงเกิดการกระตุ้น TH2 cytokine เพิ่มขึ้นตามมา และในผู้ป่วย AD จะพบ IgE-bearing Langerhans cell และ inflammatory dendritic epidermal cell ซึ่งมี receptor สำหรับ IgE (Fc ε RI) เพิ่มขึ้น เมื่อ receptor ของเซลล์เหล่านี้จับกับ IgE และสารก่อภูมิแพ้ aeroallergen ซึ่งดูดซึมผ่านผิวหนังจะก่อให้เกิดผื่น AD ขึ้น พบว่าถ้าผิวหนังมีการแสดงของ receptor Fc ε RI สูง อาการ AD และการแพ้ทางระบบทางเดินหายใจจะรุนแรง

Langerhans cell เมื่อได้รับการกระตุ้นจากสารก่อภูมิแพ้ในชั้นผิวหนังจะเคลื่อนเข้าต่อมน้ำเหลือง กระตุ้น naive T cell ทำให้เกิด TH2 cell เพิ่มขึ้น จึงพบว่าในเลือดผู้ป่วย AD จะมีเซลล์ซึ่งแสดง TH2 สูงกว่า TH1 และมี IL-13 ซึ่งแสดงว่า TH2 มีผลต่อระบบอวัยวะภายใน

เพิ่มขึ้น เซลล์ memory TH2 จะหมุนเวียนภายในระบบไหลเวียนโลหิต เมื่อมีการกระตุ้นด้วยสารก่อภูมิแพ้ทางผิวหนังและ/หรือทางเดินหายใจซ้ำ ร่างกายจะมีการตอบสนองทั้งผิวหนังและ/หรือภายในทางเดินหายใจร่วมด้วย เช่น eosinophils เพิ่มขึ้น มีการสร้าง IgE มีการแบ่งตัวของ mast cell เซลล์ผิวหนังถูกกระตุ้น การสร้างเมือกและกล้ามเนื้อเรียบในบริเวณทางเดินหายใจเพิ่มขึ้น ซึ่งทำให้เกิดอาการผื่นและทางเดินหายใจ

ดังนั้นการป้องกันการเกิด atopic march เพื่อเปลี่ยนแปลงการดำเนินของโรคจะช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น มีความหวังว่าการรักษาควบคุมผื่น AD ในวัยทารกและเด็กอาจช่วยป้องกันการเกิดอาการแพ้ของระบบทางเดินหายใจที่จะตามมาได้ เช่นรายงานการใช้ยา ketotifen ในเด็ก AD พบว่าสามารถลดการเกิดหอบหืดได้ แต่การรับประทาน cetirizine ในระยะยาวก็มีรายงานทั้งช่วยและไม่ช่วยลดความรุนแรงของอาการหอบหืด ส่วนการบำรุงรักษาผิวหนังให้มีความแข็งแรงอาจลดการดูดซึมสารก่อภูมิแพ้ซึ่งก่อให้เกิดการปรวนแปรของระบบภูมิแพ้ ทำให้อาการภูมิแพ้ทั้งที่ผิวหนังดีขึ้นและอาการภูมิแพ้ในทางเดินหายใจที่จะตามมาลดลง คงจะมีการพัฒนาตำรับยาทาผิวสำหรับโรคภูมิแพ้เพื่อเพิ่มความสมบูรณ์ของผิวหนัง ช่วยลดการดูดซึมของสารก่อภูมิแพ้ที่ก่อให้เกิด atopic march ในอนาคตอันใกล้ เพราะโรค AD พบเพิ่มขึ้นตามความเจริญของเทคโนโลยี ในกลุ่มประชากรซึ่งอาศัยในเมืองใหญ่ มีการศึกษาสูง เป็นครอบครัวขนาดเล็ก มีบุตรน้อยและมีกำลังซื้อสูง ซึ่งคงเป็นปัจจัยจูงใจให้มีการศึกษาค้นคว้าเป็นอย่างดี

References

1. Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic dermatitis (Atopic eczema) In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K. Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. Dermatology in General Medicine 6th ed. New York: McGraw-Hill 2003; p.1180-1194.
2. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. J allergy Clin Immunol 2003; 112(suppl):S118-S127.
3. Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis: a prospective follow-up to 7 years of age. Allergy 2000; 55:240-5.
4. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J, Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. N Engl J med 2003; 348:977-85.
5. De Paepe K, Hachem JP, Vanpe E, Roseeuw D, Rogiers V. Effect of rice starch as a bath additive on the barrier function of health but SLS-damaged skin and skin of atopic patients. Acta Derm Venereol 2002; 82:184-6.

An Evaluation of Facial Telangiectases Treatment with a Cooling Contact Variable Pulse Width 1064 nm Nd: YAG Laser

Jinda Rojanamatin MD.

ABSTRACT:

ROJANAMATIN J. AN EVALUATION OF FACIAL TELANGIECTASES TREATMENT WITH A COOLING CONTACT VARIABLE PULSE WIDTH 1064 NM ND: YAG LASER. THAI J DERMATOL 2003; 19: 169-174.

THE INSTITUTE OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICAL SERVICES, MINISTRY OF PUBLIC HEALTH, BANGKOK, THAILAND.

Facial telangiectases are common cosmetic problems for the concerning patients. The developments of these skin lesions are multifactorial. Many kinds of treatment have been suggested, however, the results are not satisfied or accompanied with unacceptable side effects. Nowadays, lasers have been focused for management of these vessels.

We have studied the result of the treatment of facial telangiectases with a cooling contact variable pulsewidth 1064 nm Nd: YAG laser in 14 patients with skin type 3 to 5. Significant improvement was observed in 57.1% and 64.3% of the treated sites at one week and one month-follow up. The incidence of complications is very low and all are reversible.

Key words: telangiectases, Nd:YAG Laser

บทคัดย่อ:

จินดา โรจนเมธินทร์ การศึกษาผลการรักษาเส้นเลือด FACIAL TELANGIECTASES ด้วย COOLING CONTACT VARIABLE PULSEWIDTH 1064 NM ND: YAG LASER วารสารโรคผิวหนัง 2546; 19: 169-174.

สถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

เส้นเลือดฝอยพองขยายตัว (telangiectases) ที่พบบนใบหน้าทำให้เกิดปัญหาด้านความงามและภาพลักษณ์ โดยสาเหตุที่ทำให้เกิดนั้นมีได้จากหลายๆปัจจัย การรักษาเส้นเลือดชนิดนี้มีหลายวิธี แต่ส่วนใหญ่ได้ผลไม่ดีหรือมักพบอาการแทรกซ้อน ปัจจุบันเครื่องเลเซอร์ชนิดต่างๆกำลังได้รับความสนใจเพื่อใช้ในการรักษา

ผู้รายงานได้ทำการศึกษาผลการรักษาเส้นเลือด facial telangiectases ด้วยเครื่องเลเซอร์ชนิด COOLING CONTACT VARIABLE PULSEWIDTH 1064 nm Nd:YAG LASER ในผู้ป่วยที่มีลักษณะสีผิวชนิด skin type 3 ถึง 5 จำนวน 14 ราย พบว่าตอบสนองดีต่อการรักษาอย่างชัดเจนถึง 57.1% และ 64.3% ของจำนวนตำแหน่งเส้นเลือดทั้งหมดที่ทำการรักษา สำหรับผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นพบจำนวนน้อยและหายเป็นปกติในภายหลัง

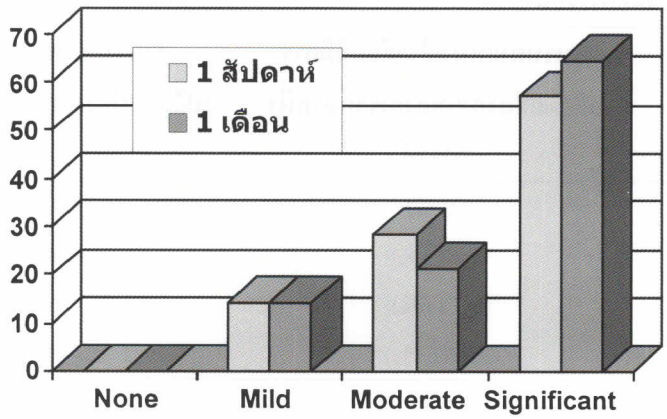
คำสำคัญ: เส้นเลือดฝอยพองขยายตัว, เครื่องเลเซอร์ Nd:YAG

บทนำ

เส้นเลือด telangiectases คือเส้นเลือดขนาดเล็กๆที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางระหว่าง 0.1 mm ถึง 1.0 mm ต้นกำเนิดของเส้นเลือด telangiectases อาจมาจาก dilated venule, capillary หรือ arteriole[1] พบว่าถ้าเส้นเลือด telangiectases ที่มีต้นกำเนิดมาจาก arteriole มักจะมีขนาดเล็กและมีสีแดง ในขณะที่เส้นเลือด telangiectases ที่มาจาก venous side ของ capillary มักจะมีขนาดใหญ่กว่าและมีสีเขียว เราสามารถจำแนกชนิดของเส้นเลือด telangiectases ตามลักษณะที่พบได้เป็นสี่ประเภทได้แก่ linear, aborizing, spider และ punctate type[2]

สำหรับสาเหตุที่อาจทำให้เกิดเส้นเลือด telangiectases มีได้หลายปัจจัยได้แก่ chronic actinic damage, collagen vascular diseases, estrogen, topical steroids และโรคบางอย่างที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม เช่น hereditary hemorrhagic telangiectasia เป็นต้น[1,3] เส้นเลือด telangiectases มักพบได้บ่อยบนใบหน้าบริเวณด้านข้างของจมูกและแก้ม ทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาในด้านภาพลักษณ์และต้องการรักษาเส้นเลือด telangiectases เหล่านี้ การรักษาสามารถกระทำได้หลายวิธีเช่น cryotherapy, electrosurgery, dermabrasion, sclerotherapy หรือ laser treatment เป็นต้น[1,3] อย่างไรก็ตามการรายงานผลการรักษาพบว่าส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีสีผิวเป็นชนิด skin type 1 ถึง 3

รายงานฉบับนี้เป็นการรายงานผลการรักษาผู้ป่วย facial telangiectases ที่มีสีผิวเป็นชนิด skin type 3 ถึง 5 จำนวน 14 ราย ด้วยเครื่องเลเซอร์ชนิด 1064 nm Long pulsed Nd:YAG



แผนภูมิที่ 1 แสดงผลการตอบสนองต่อการรักษา

วัสดุและวิธีทำ

ผู้ป่วยจำนวน 14 คนมีลักษณะสีผิวเป็นชนิด skin type 3 ถึง 5 อายุระหว่าง 35 ปี ถึง 52 ปี มีเส้นเลือด telangiectases บนใบหน้ารวมทั้งหมด 28ตำแหน่ง exclusion criteria ได้แก่หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร, ผู้ที่มีประวัติ เป็นแผลเป็นชนิด keloid หรือ photosensitivity และผู้ป่วยที่กำลังรับการรักษาด้วยยา isotretinoin หรืออยู่ในระหว่างที่หยุดยานานน้อยกว่า 6 เดือน ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ชนิด Long pulsed Nd:YAG ให้ความยาวคลื่นที่ 1064 nm (Vantage) treatment parameter อยู่ระหว่าง 120 – 160 J/cm^2, 3 mm spot size, 15 – 20 msec pulse width พร้อมด้วย post treatment cooling ด้วยระบบ cooling contact ระหว่างที่ทำการรักษาทั้งผู้ป่วย, พยาบาล ผู้ช่วยและแพทย์จะสวมแว่นเพื่อป้องกันดวงตาจากอันตรายของแสงเลเซอร์ เส้นเลือด telangiectases ในแต่ละตำแหน่งจะถูกยิงด้วย laser จำนวนหนึ่งหรือสองครั้ง โดยมุ่งหวังให้เส้นเลือดเหล่านั้นจางหายไปและไม่เกิดผลแทรกซ้อนใดๆแก่ผู้ป่วย เมื่อเสร็จการรักษาผู้ป่วยจะได้รับการทา moisturizing cream และได้รับคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงบริเวณที่มีแสงแดดจัด พร้อมทั้งทายากันแดด จากนั้นติดตามผลการรักษาที่ระยะเวลาหนึ่งสัปดาห์และหนึ่งเดือนหลังการยิงเลเซอร์ ประเมินผลโดยแพทย์ผู้ทำการรักษา ด้วยการตรวจสภาพเส้นเลือด telangiectases บนใบหน้าและภาพถ่ายบริเวณที่รักษาเปรียบเทียบก่อนและหลังทำการรักษา กำหนดผลการตอบสนองต่อการรักษาเป็น 4 ระดับดังนี้ none(เส้นเลือดจางหายไปน้อยกว่า 25%), mild improvement (เส้นเลือดจางหายไปมากกว่าหรือเท่ากับ 25% แต่น้อยกว่า 50%), moderate improvement (เส้นเลือดจางหายไปมากกว่าหรือเท่ากับ 50% แต่น้อยกว่า 75%) และ significant improvement (เส้นเลือดจางหายไปมากกว่าหรือเท่ากับ 75%)

ตารางที่ 1 แสดงผลตอบสนองต่อการรักษา

ระดับผลการรักษา	จำนวนตำแหน่งเส้นเลือดที่มีการเปลี่ยนแปลงภายหลังการรักษาหนึ่งสัปดาห์	จำนวนตำแหน่งเส้นเลือดที่มีการเปลี่ยนแปลงภายหลังการรักษาหนึ่งเดือน
none	0 (0%)	0 (0%)
mild improvement	4 (14.3%)	4 (14.3%)
moderate improvement	8 (28.6%)	6 (21.4%)
significant improvement	16 (57.1%)	18 (64.3%)



ภาพที่ 1 แสดงเส้นเลือด telangiectases บนใบหน้าของผู้ป่วยรายที่1 ก่อนการรักษา



ภาพที่ 2 แสดงเส้นเลือด telangiectases บนใบหน้าของผู้ป่วยรายที่1 หลังการรักษา

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษามีจำนวน 14 ราย และมีจำนวนเส้นเลือด telangiectases 28 ตำแหน่ง โดยแบ่งเป็นบริเวณแก้ม 16 ตำแหน่ง, จมูก 9 ตำแหน่งและคาง 3 ตำแหน่ง ผลการรักษาสรุปได้ดังในตารางที่ 1 พบว่าภายหลังการรักษาหนึ่งสัปดาห์มี mild improvement จำนวน 4 ตำแหน่ง (14.3%) moderate improvement จำนวน 8 ตำแหน่ง (28.6%) และ significant improvement จำนวน 16 ตำแหน่ง (57.1%) ดังปรากฏในภาพที่ 1 ถึงภาพที่ 4 เมื่อติดตามอาการภายหลังการรักษาหนึ่งเดือน พบว่ามี mild improvement จำนวน 4 ตำแหน่ง (14.3%) moderate improvement จำนวน 6 ตำแหน่ง (21.4%) และ significant improvement จำนวน 18 ตำแหน่ง(64.3%) โดยในกลุ่มที่ได้ผลเป็น mild improvement นั้นพบว่า



ภาพที่ 3 แสดงเส้นเลือด telangiectases บนใบหน้าของผู้ป่วยรายที่2 ก่อนการรักษา

ส่วนใหญ่จะเป็นเส้นเลือด telangiectases ที่มีสีแดงและขนาดเล็ก



ภาพที่ 4 แสดงเส้นเลือด telangiectases บนใบหน้าของผู้ป่วยรายที่2 หลังการรักษา

ภาวะแทรกซ้อน

ระหว่างที่ทำการรักษาผู้ป่วยจะรู้สึกเจ็บบริเวณที่ถูกยิงด้วยแสงเลเซอร์แต่อยู่ในระดับที่พอรับได้ และสามารถทนต่อความเจ็บปวดได้จนเสร็จสิ้นการรักษา ภายหลังจากนั้นผู้ป่วยจะมีผื่นแดงบวมเล็กน้อย หรือพบลักษณะเป็นลมพิษ โดยอาการดังกล่าวจะหายได้เองภายใน 24 – 48 ชั่วโมง ผู้ป่วยจำนวนสามรายพบเป็นตุ่มน้ำเล็กๆบริเวณที่ได้รับการรักษาในวันรุ่งขึ้น ต่อมาเปลี่ยนเป็นตกสะเก็ดเล็กๆแล้วหลุดหายไปเองภายใน 2 ถึง 4 วันโดยไม่เป็นแผลเป็น ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งรายพบรอยคล้ำในบริเวณที่ได้รับการยิงเลเซอร์และรักษาด้วยยาทา 0.025% retinoic acid cream อาการดังกล่าวหายไปใน 4 สัปดาห์ ไม่พบการติดเชื้อใดๆในผู้ป่วยที่เข้าร่วมทำการศึกษา

วิจารณ์

การรักษาเส้นเลือด telangiectases ด้วยเครื่องเลเซอร์ได้ผลดีเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ เพราะเลเซอร์มีความสามารถเฉพาะเจาะจงในการทำลายเส้นเลือดโดยอาศัย hemoglobin เป็น targeted chromophore (selective photothermolysis)[4] สำหรับผลการรักษาด้วยเครื่องเลเซอร์แต่ละชนิดจะมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกันไป ตัวอย่างเช่น 585 nm Pulsed Dye Laser (PDL) ให้ผลดีในการรักษาเส้นเลือด telangiectases และ vascular lesions อื่นๆบริเวณผิวหนัง[5-7] ทั้งนี้เพราะเครื่องเลเซอร์ชนิดนี้ให้แสงความยาวคลื่นที่ 585 nm พลังงานในช่วงความยาวคลื่นดังกล่าวสามารถถูกดูดซับได้ดีด้วย oxyhemoglobin จึงใช้ในการกำจัดเส้นเลือดบริเวณผิวหนังที่อยู่ตื้นๆได้ดี แต่มีข้อเสียคือมักพบ postoperative purpura และจะเป็นอยู่นาน 1 - 2 สัปดาห์ ทั้งนี้เพราะเส้นเลือด telangiectases ที่หน้ามีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางระหว่าง 50 – 300 micron ซึ่งจะมี thermal relaxation time (TRT) ประมาณ 1 msec ถึง 42 msec[8] ในขณะที่ PDL มี pulse duration ที่ 450 microsec ซึ่งน้อยกว่า TRT ของ facial telangiectases จึงมักทำให้เกิด rupture ของ blood vessel อันเนื่องมาจาก photoacoustic effectและเกิด purpura ตามมา นอกจากนั้นการรักษาด้วย PDL ยังอาจทำให้ เกิด postoperative hyperpigmentation ซึ่งอาจเป็นอยู่นานถึง 3 เดือน[7] ทั้งนี้เพราะแสงในช่วงคลื่น 585 nm สามารถถูกดูดซับได้ด้วยเม็ดสีเมลานินเช่นกัน สำหรับ laser ชนิดอื่นๆที่มีรายงานได้ผลดีในการรักษาเส้นเลือด telangiectases ได้แก่ Argon pumped tunable dye[7], Copper vapor[9], Copper bromide[10], Krypton[11] และ Frequency-Doubled Nd:Yag[12] เป็นต้น

สำหรับเครื่องเลเซอร์ชนิด 1064 nm Long pulsed Nd:Yag มีข้อดีในการนำมาใช้รักษาเส้นเลือด telangiectases ดังนี้ ประการที่หนึ่ง pulse duration

ของเครื่องเลเซอร์สามารถปรับให้มีค่าใกล้เคียงกับ TRT ของเส้นเลือด telangiectases จึงทำลายเส้นเลือดโดยไม่เกิด photoacoustic effect ไม่เกิด rupture ของเส้นเลือดและไม่เกิด postoperative purpura ตามมา ประการที่สองเครื่องเลเซอร์ชนิดนี้ให้คลื่นแสงที่ความยาว 1064 nm ซึ่ง oxyhemoglobin สามารถ absorb คลื่นแสงช่วงนี้ได้ แต่ melanin pigment จะ absorb ได้น้อย ดังนั้นจึงสามารถใช้รักษาเส้นเลือดได้โดยไม่ทำให้เกิดปัญหาแทรกซ้อนต่อสีผิวของผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีสีผิวลักษณะ skin type 4 และ 5 ประการที่สามการที่มี post treatment cooling ด้วย cooling contact ช่วยลดผลแทรกซ้อนอันเนื่องมาจาก epidermal injury ทำให้ผลข้างเคียงจากการรักษาลดลง และประการสุดท้ายความยาวคลื่นแสงที่ 1064 nm สามารถ penetrate ลงไปในผิวหนังได้ลึกมากขึ้น จึงสามารถใช้รักษาเส้นเลือดที่อยู่ในระดับที่ลึกลงไปได้เพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตาม laser ชนิดนี้อาจมีข้อจำกัดในการรักษา เส้นเลือด telangiectases ที่มีสีแดงขนาดเล็กๆ เนื่องจากการรักษาเส้นเลือดชนิดดังกล่าวอาจจะต้องปรับ treatment parameter ของเครื่องเลเซอร์ให้มี pulse duration ที่มีระยะเวลาลดลงและเพิ่ม fluence ให้มากขึ้น ซึ่งอาจมีผลทำให้เกิดผลข้างเคียงมากยิ่งขึ้น

สรุป

เครื่องเลเซอร์ชนิด 1064 nm Long pulsed Nd:Yag with contact cooling สามารถใช้รักษา facial telangiectases ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีผิวหนังลักษณะ skin type 3 ถึง 5 และไม่เกิด postoperative purpura สำหรับผลข้างเคียงอื่นๆที่พบมีจำนวนน้อยไม่รุนแรงและสามารถหายเป็นปกติ อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยจำนวนมากกว่านี้ เพื่อที่จะได้ผลการรักษาที่ชัดเจนตลอดจน treatment parameter ที่มีความเหมาะสมต่อการรักษามากยิ่งขึ้น

References

1. Goldman MP, Bennett RG. Treatment of telangiectasia: a review. J Am Acad Dermatol 1987;17:167-182.
2. Redisch W, Pelzer RH. Localized vascular dilatations of the human skin: capillary microscopy and related studies. Am Heart J 1949;37:106-14.
3. Goldman MP, Weiss RA, Brody HJ. Treatment of facial telangiectasia with sclerotherapy, laser surgery, and/or electrodessication: a review. J Dermatol Surg Oncol 1993;19:899-906.
4. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. Science 1983;220:524-7.
5. Gonzalez E, Gange RW, Momtaz KT. Treatment of telangiectases and other benign vascular lesions with the 577 nm pulsed dye laser. J Am Acad Dermatol 1992;27:220-26.
6. Ruiz-Esparza J, Goldman MP, Fitzpatrick RF, et al. Flashlamp pumped dye laser treatment of telangiectasia. J Dermatol Surg Oncol 1993;19:1000-1003.
7. Broska P, Martinho E, Goodman MM. Comparison of the argon tunable dye laser with the flashlamp pulsed dye laser in the treatment of telangiectasia. J Dermatol Surg Oncol 1994;20:749-53.
8. Anderson RR, Parrish JA. Microvasculature can be selectively damaged using dye lasers: a basic theory and experimental evidence in human skin. Lasers Surg Med 1981;1:263-76.
9. Key JM, Waner M. Selective destruction of facial telangiectasia using a copper vapor laser. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992;118:509-13.
10. McCoy S, Hanna M, Anderson P, McLennan G, Repacholi M. An evaluation of the copper-bromide laser for treating telangiectasia. Dermatol Surg 1996;22:551-7.
11. Thibault PK. A patient's questionnaire evaluation of krypton laser treatment of facial telangiectases. Dermatol Surg 1997;23:37-41.
12. Goldberg DJ, Meine JG. A comparison of four frequency-doubled Nd:YAG laser systems for treatment of facial telangiectases. Dermatol Surg 1999;25:463-467

Topical Calcineurin Inhibitors in Atopic Dermatitis

Srisupalak Singalavanija MD.

ABSTRACT:

SINGALAVANIJA S. TOPICAL CALCINEURIN INHIBITORS IN ATOPIC DERMATITIS. THAI J DERMATOL 2003; 19: 175-183.

DERMATOLOGY DIVISION, QUEEN SIRIKIT NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH, BANGKOK, THAILAND.

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common chronic skin diseases in children. Topical corticosteroid is effective for short term therapy. However, there are local and systemic side effects of long term use of topical corticosteroids. Currently, two topical calcineurin inhibitors, Tacrolimus (FK506) and pimecrolimus (SDZ ASM 981) are new, safe and effective therapy for long term treatment of atopic dermatits in childern and adults. Mechanism of the drugs is to block calcineurin and thereby suppress inflammatory T cells responses. Several clinical trials have shown the efficacy and safety of both drugs for treatment of atopic dermatitis. Tacrolimus has been recommended for moderate to severe AD>2 years to adults. Pimecrolimus has been used for mild to moderate AD infants from 3 months to adults. The side effects of both drugs are transient burning and itching sensation. There is no side effect such as skin atrophy. So far, long term use of topical calicineurin inhibitors has shown no increased incidence of skin infections, systemic absorption nor systemic immunosuppression.

Conclusion: Topical calcineurin inhibitors are alternative treatment for atopic dermatitis in children and adults.

Key words: atopic dermatitis, calcineurin inhibitors

บทคัดย่อ:

ศรีสุภลักษณ์ สิงคาลวณิช การรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังด้วยยาทา CALCINEURIN INHIBITORS. วารสารโรคผิวหนัง 2546; 19: 175-183.

งานโรคผิวหนัง สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

โรคภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) เป็นโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรังที่พบบ่อยในเด็ก สาเหตุของโรคยังไม่ทราบแน่นอน แต่พบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องได้แก่ กรรมพันธุ์สิ่งแวดล้อมรวมถึงความผิดปกติทางอิมมูน ยาสตีรอยด์ชนิดทาเป็นยาหลักในการรักษา atopic dermatitis ในระยะสั้นแต่การให้ยาในระยะยาวโดยเฉพาะในเด็กหรือการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงเฉพาะที่รวมทั้งผลข้างเคียงทั่วร่างกาย ปัจจุบัน topical calcineurin inhibitors ได้แก่ Tacrolimus (FK 506) และ Pimecrolimus (SDZ ASM 981) เป็นยาทาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง calcineurin ทำให้การหลั่ง mediators ของ T cell ลดลง ซึ่งจากการศึกษาในต่างประเทศพบว่ายาในกลุ่มนี้ใช้รักษา atopic dermatitis ได้ผลในเด็กและผู้ใหญ่ทั้งระยะสั้นและระยะยาวและมีความปลอดภัยสูง โดยยา tacrolimus ได้ผลดีในเด็กและผู้ใหญ่ทั้งระยะสั้นและระยะยาวและมีความปลอดภัยสูง โดยยา tacrolimus ได้ผลดีในผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 2 ปี ที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงมาก และยา pimecrolimus ได้ผลดีในอายุตั้งแต่ 3 เดือน ที่มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ผลข้างเคียงของยาทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ อาการแสบคันบริเวณที่ทาซึ่งเป็นชั่วคราวและพบในสัปดาห์แรก ไม่ทำให้ผิวหนังบาง (atrophy) ผลข้างเคียงระยะยาว ไม่พบการกดระบบอิมมูน การดูดซึมของยาเข้าสู่เส้นเลือดน้อยและไม่เพิ่มอัตราการติดเชื้อที่ผิวหนัง

สรุป ยา topical calcineurin inhibitors เป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังในระยะยาว

คำสำคัญ: โรคภูมิแพ้ผิวหนัง , ยาทา calcineurin inhibitors

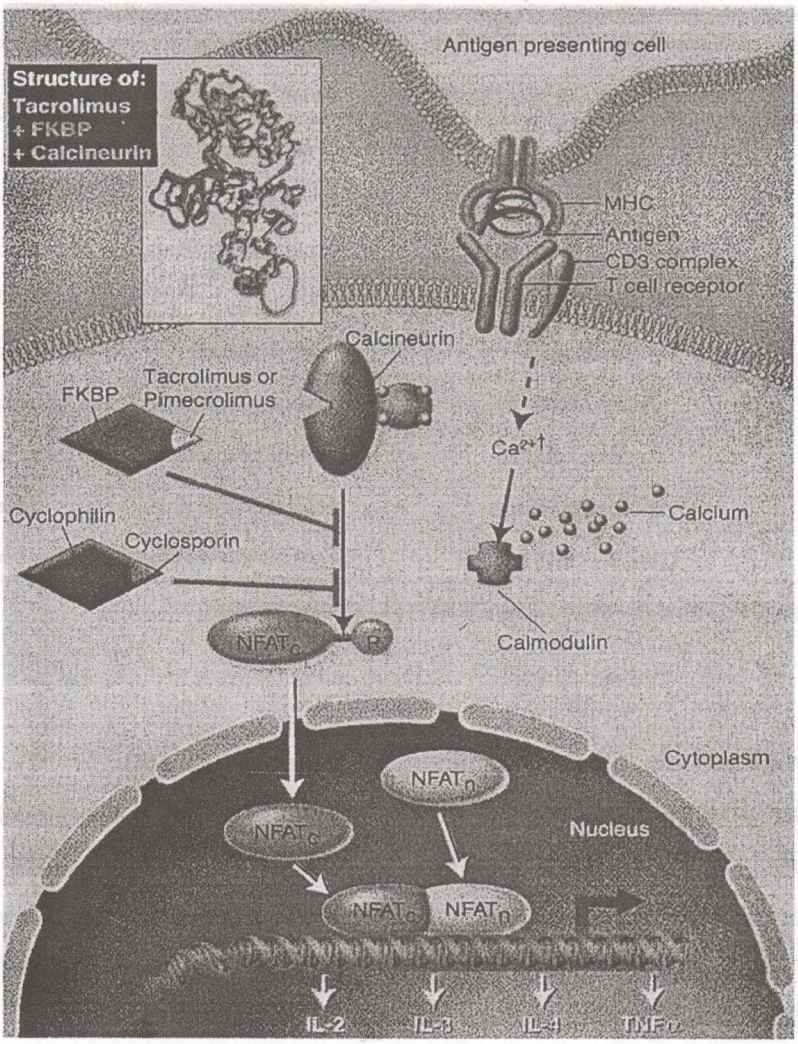
Atopic dermatitis (AD)หรือโรคภูมิแพ้ผิวหนัง เป็นโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรังที่พบบ่อยในเด็ก ปัจจุบันพบอุบัติการณ์ร้อยละ 10-20 ซึ่งสูงขึ้นชัดเจนในทั่วโลก [1-2] สำหรับประเทศไทยจากการศึกษา ISSAC studyพบอุบัติการณ์ร้อยละ 9-16 ของประชากรเด็ก [3] โรคนี้เริ่มมีอาการตั้งแต่วัยทารกและอาจจะดำเนินถึงระยะผู้ใหญ่ โดยร้อยละ 50 จะมีอาการก่อนอายุ 1 ปี การดำเนินของโรคจะเป็น ๆ หาย ๆ และส่วนใหญ่ของผู้ป่วยจะมีประวัติโรคภูมิแพ้อื่น ๆ เช่นหอบหืด, โรคแพ้อากาศในครอบครัวหรือในตัวผู้ป่วย โรคนี้มีอาการคันมากซึ่งจะมีผลต่อเด็กหลายด้าน ทั้งการนอน การดำเนินชีวิต การเรียน ผลต่อจิตใจของผู้ป่วยรวมถึงครอบครัวและสังคม[4]

สาเหตุของโรค ยังไม่ทราบแน่นอน แต่พบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องได้แก่ กรรมพันธุ์ สิ่งแวดล้อม รวมถึงความผิดปกติทางอิมมูน[5]

การรักษา atopic dermatitis โดยทั่วไปประกอบด้วยการใช้ยาทาให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง การหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้นต่าง ๆ เช่น อาหารบางชนิด, ไข่, นม ฯลฯ การลดอาการคันโดยการให้ยาต้านฮิสตามีนรับประทาน รวมถึงการรักษาโรคติดเชื้อแทรกซ้อน[6-7]

ยาสตีรอยด์ชนิดทาเป็นยาหลักในการรักษา atopic dermatitis มานานกว่า40 ปี ยานี้ใช้ได้ผลดีในการรักษา atopic dermatitis ระยะสั้น แต่การให้ยาในระยะยาว โดยเฉพาะในเด็กหรือใช้ยาที่ไม่เหมาะสม อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงเฉพาะที่ เช่น ผิวบาง, telangiectasia, hypopigmentation, steroid acne ฯลฯ รวมทั้งผลข้างเคียงทั่วร่างกาย ได้แก่ การกดการทำงาน hypothalamic pituitary adrenal axis, cushing's syndrome, growth retardation [8] นอกจากนี้การให้ยาสตีรอยด์ทารอบตาอาจทำให้เกิด glaucoma ได้

ปัจจุบันการเข้าใจถึงพยาธิสภาพการเกิดโรค นำมาสู่การรักษาในแนวใหม่ คือการใช้ topical calcineurin inhibitors ได้แก่ Tacrolismus (FK 506) และ Pimecrolismus(SDZ ASM) ซึ่งเป็นยาทาและนำมาใช้ในการรักษา atopic dermatitis ได้ผลดี บทความนี้จะรวบรวมแนวทางการใช้ยาทาทั้ง 2 ตัวนี้



ภาพที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของ topical calcineurin inhibitors

New topical calcineurin inhibitors

ยาในกลุ่มนี้เป็น calcineurin inhibitors ในกลุ่ม macrolide immunosuppressants เช่น เดียวกับ cyclosporin ซึ่งใช้ในการป้องกัน graft rejection ในการปลูกถ่ายอวัยวะ เนื่องจาก cyclosporin มีขนาดโมเลกุลใหญ่ (1203 dalton) ไม่สามารถซึมผ่านผิวหนังได้ จึงมีผู้นำ tacrolimus และ pimecrolimus ซึ่งมีขนาดโมเลกุลเล็กกว่าคือ 804 dalton และ 809 dalton ตามลำดับ ทำให้สามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดี ยานี้ออกฤทธิ์แตกต่างจากยาสตีรอยด์ทา คือยับยั้งการหลั่ง inflammatory cytokines transcription ต่อ activate cells โดยยับยั้งการสร้าง calcineurin ทำให้การหลั่ง mediators ของ T cell ลดลง[9-10] (ภาพที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อแตกต่างระหว่าง Tacrolimus และ Pimecrolimus,Cyclosporine และ Hydrocortisone [9]

	Tacrolimus (MW = 804 Da) Pimecrolimus (MW = 809 Da)	**Cyclosporine A (MW = 1203 Da)**	**Hydrocortisone (MW = 362 Da)**
Skin Penetration	Yes	No	Yes
Skin Atrophy	No	No	Yes(inhibits collagen synthesis)
Effect	Inhibits IL–2, -3, -4,-5, GMCSF, TNF-alpha	Same as tacrolimus	Inhibits IL–1,-2, -6, IFN-alpha, TNF-alpha
Target	Calcineurin	Calcineurin	Glucocorticoid receptor
Mechanism	Binds FKBP & complex inhibits calcineurin & thus cytokine expression	Binds cyclophilin & complex inhibits calcineurin & thus cytokine expression	Binds GC receptor,complex acts as transcription factor blocking cytokine and collagen expression

MW=molecular weight Da=Dalton IL=interleukine FKBP= FK binding protein
GC=glucocorticoid

ยานี้มีข้อดีกว่ายาทาสตีรอยด์ คือ สามารถใช้ได้ผลดีกับทุกตำแหน่งของร่างกายโดยเฉพาะใบหน้าและยานี้สามารถใช้ได้ในระยะยาว โดยไม่มีผลข้างเคียงต่อผิวหนังบริเวณที่ทาและต่อร่างกายส่วนอื่นๆ

ข้อแตกต่างระหว่าง tacrolimus และ pimecrolimus , cyclosporine และ hydrocortisone ดังตารางที่ 1 [9]

Tacrolimus (FK 506)

เป็นยา topical immunomodulator ตัวแรก พบโดย Fugisawa ในปี 1984[9] ยานี้เป็น macrolide สร้างจากแบคทีเรีย *Streptomyces tsukabanensis* ปัจจุบันยังกำลังจดทะเบียนเพื่อจำหน่ายในประเทศไทย

Tacrolimus กับการรักษา atopic dermatitis

ได้มีการนำยานี้มาใช้ในการรักษา atopic dermatitis มากกว่า 13,000 คน โดยได้ผลดีและปลอดภัยทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ [9-15] เช่นการศึกษา multicenter double blind-vehicle controlled ในผู้ใหญ่ที่เป็น atopic dermatitis ชนิดปานกลางถึงรุนแรง จำนวน 215 รายในยุโรป โดยใช้ความเข้มข้นของยาที่แตกต่างกัน คือ 0.3%, 0.1%, 0.03% เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น 70%, 81%, 58%ตามลำดับ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ซึ่งดีขึ้นเพียง 9% [13] นอกจากนี้มีการศึกษาของ Paller และคณะถึงประสิทธิภาพของ tacrolimusในเด็กที่เป็น atopic dermatitis อายุ 2–15 ปี ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง จำนวน 351 คน โดยใช้ tacrolimus ointment 0.03% และ 0.1%เทียบกับยาหลอก พบว่าในกลุ่มที่ได้ยา tacrolimus ointment 0.03% และ 0.1%ได้ผลดีขึ้นร้อยละ 72 และ78 ตามลำดับเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ที่มีอาการดีขึ้นเพียงร้อยละ 27[14] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบ tacrolimus กับการใช้ยาทาสตีรอยด์ พบว่า 0.1% tacrolimus ointment มีประสิทธิภาพเท่ากับ mid-strength topical steroid (betamethasone valerate) [9,15] ในเด็กมีการเปรียบเทียบ tacrolimus กับ low potency hydrocortisone acetate ointment 0.1% โดยเปรียบเทียบในเด็กอายุ 2 – 15 ปี ซึ่งเป็น atopic dermatitis ชนิดปานกลางถึงรุนแรง ผลการศึกษาพบว่า tacrolimus 0.1% ได้ผลดีกว่า hydrocortisone acetate [15] อย่างไรก็ตามองค์การอาหารและยาของประเทศอเมริกา (Food and Drug Administration) รับรองให้ใช้เฉพาะ 0.03% tacrolimus ointment เท่านั้นในการรักษาเด็กที่เป็น atopic dermatitis

ผลข้างเคียงเฉพาะที่ ได้แก่ อาการคันและปวดบริเวณที่ทายาในผู้ใหญ่พบร้อยละ 48 ในกลุ่ม 0.03% tacrolimus และร้อยละ 58 สำหรับ 0.1%tacrolimus ในเด็กพบอาการแสบร้อยละ 36 แต่เมื่อทายาต่อไป อาการคันและปวดจะลดลง[16] ผลข้างเคียงระยะยาว ไม่พบการกดระบบอิมมูน การดูดซึมของยาเข้าสู่เส้นเลือดน้อย และสัมพันธ์กับขนาดของยา และไม่เพิ่มอัตราการติดเชื้อที่ผิวหนัง[16]

Pimecrolimus (ASM 981)

เป็น macrolactam ซึ่งสร้างจาก ascomycin กลไกการออกฤทธิ์เฉพาะต่อ T cell และ mast cells ยาจะจับกับ macrophilin 12 และยับยั้ง calcineurin ผลทำให้มีการยับยั้งการหลั่ง mediators ได้แก่ IL – 2, IL – 3, IL – 4, IL – 8, IL – 10, INF และ TNF– alpha ยานี้ไม่มีผลต่อ monocytes, fibroblasts, keratinocytes และ Langerhan cells และไม่มีผลต่อการสร้าง collagen จึงไม่ทำให้ผิวหนังบาง ยานี้มีฤทธิ์กดระบบภูมิต้านทานของร่างกายน้อยกว่า tacrolimus และ cyclosporine [9-12]ปัจจุบันยานี้มีจำหน่ายในประเทศไทย

Pimecrolimus กับการรักษา atopic dermatitis

ได้มีการศึกษาผลของยา 1% pimecrolimus cream ในการรักษา atopic dermatitis ที่มีความรุนแรงน้อยหรือปานกลางในทารก, เด็กและผู้ใหญ่ [17-21] ตัวอย่างเช่น การศึกษาผลระยะสั้นในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยวิธี double–blind, open-label, vehicle-controlled ในเด็กอายุ 2 ปี ถึง 17 ปีที่เป็น atopic dermatitis ชนิดรุนแรงน้อยถึงปานกลาง จำนวน 403 คน พบว่า pimecrolimus สามารถลดอาการคันได้ภายใน 7 วันหลังทายาและสามารถลด Eczema Area Severity Index (EASI), ลด Investigator Global Assessment (IGA) และ pruritic score ได้ดีกว่ายาหลอก ($P<0.001$)[17]

การศึกษาถึงผลระยะยาวของ pimecrolimus พบว่า ยาสามารถป้องกันการกำเริบของผื่นในผู้ป่วย atopic dermatitis ได้[19-20] โดยมีการศึกษา double-blind ในผู้ป่วยเด็ก 713 คนที่เป็น atopic dermatitis แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ pimecrolimus และกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ conventional treatment โดยทั้ง 2กลุ่มจะได้รับยาทาให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง (emollient) สำหรับผื่นแห้ง ถ้าเริ่มมีอาการกำเริบของผื่น กลุ่มที่ได้ pimecrolimus จะได้รับยา pimecrolimus ทาและกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ conventional treatment จะได้รับยาหลอกทา ทั้งสองกลุ่มจะได้ยาทาสตีรอยด์เมื่อผื่นกำเริบมากขึ้น ผลการศึกษา หลังจากการทายา 6 เดือน พบว่า ร้อยละ 61 ของกลุ่มที่ได้รับยา pimecrolimus ไม่มีอาการกำเริบของผื่นเทียบกับร้อยละ 34 ในกลุ่ม conventional treatment ($P<0.001$) ซึ่งเมื่อศึกษาเป็นระยะเวลานาน 1 ปี พบว่าร้อยละ 51ในกลุ่ม pimecrolimus ไม่มีอาการกำเริบของผื่นเทียบกับร้อยละ 28 ในกลุ่ม conventional treatment ($P<0.001$) ซึ่งทำให้การใช้ยาทาสตีรอยด์ลดลง[20] นอกจากนี้การศึกษาในเด็กทารก ยังพบว่าร้อยละ 64 ในกลุ่มที่ได้รับ pimecrolimus ไม่จำเป็นต้องใช้ยาทาสตีรอยด์ เมื่อเทียบกับร้อยละ 35 ในกลุ่มconventional treatment ที่ไม่ต้องใช้ยาทาสตีรอยด์ จึงมีการนำ pimecrolimus มาใช้ในการรักษา atopic dermatitisที่เริ่มมีอาการ flare เพื่อลดการใช้ยาทาสตีรอยด์ แต่ถ้าผื่นรุนแรงการใช้ยาทาสตีรอยด์จะได้ผลดีกว่า[22]

ในแง่ของผลข้างเคียงของ pimecrolimus พบว่ายานี้มีความปลอดภัยสูง จากการศึกษาพบว่าผลข้างเคียงได้แก่ อาการแสบ พบได้ 7 – 10% ของผู้ป่วย ซึ่งเป็นชั่วคราวและพบในสัปดาห์แรก หลังจากนั้นอาการแสบจะลดลง ไม่พบว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อไวรัสที่ผิวหนังสูงขึ้น ไม่พบว่ายากระตุ้นให้เกิดการแพ้แสง (phototoxicity) ไม่ทำให้ผิวหนังบาง (atrophy) การดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือดน้อยมากและไม่ขึ้นกับระยะเวลาของการให้ยา[20]

ปัจจุบันในต่างประเทศและในประเทศสหรัฐอเมริกาได้มีการใช้ topical calcineurin inhibitors ในการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนัง และจัดทำเป็นแนวทางการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังระดับนานาชาติ[22-23] ดังรายละเอียดต่อไปนี้

แนวทางการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังระดับนานาชาติ[22] (International Consensus Conference on Atopic Dermatitis : ICCAD II)

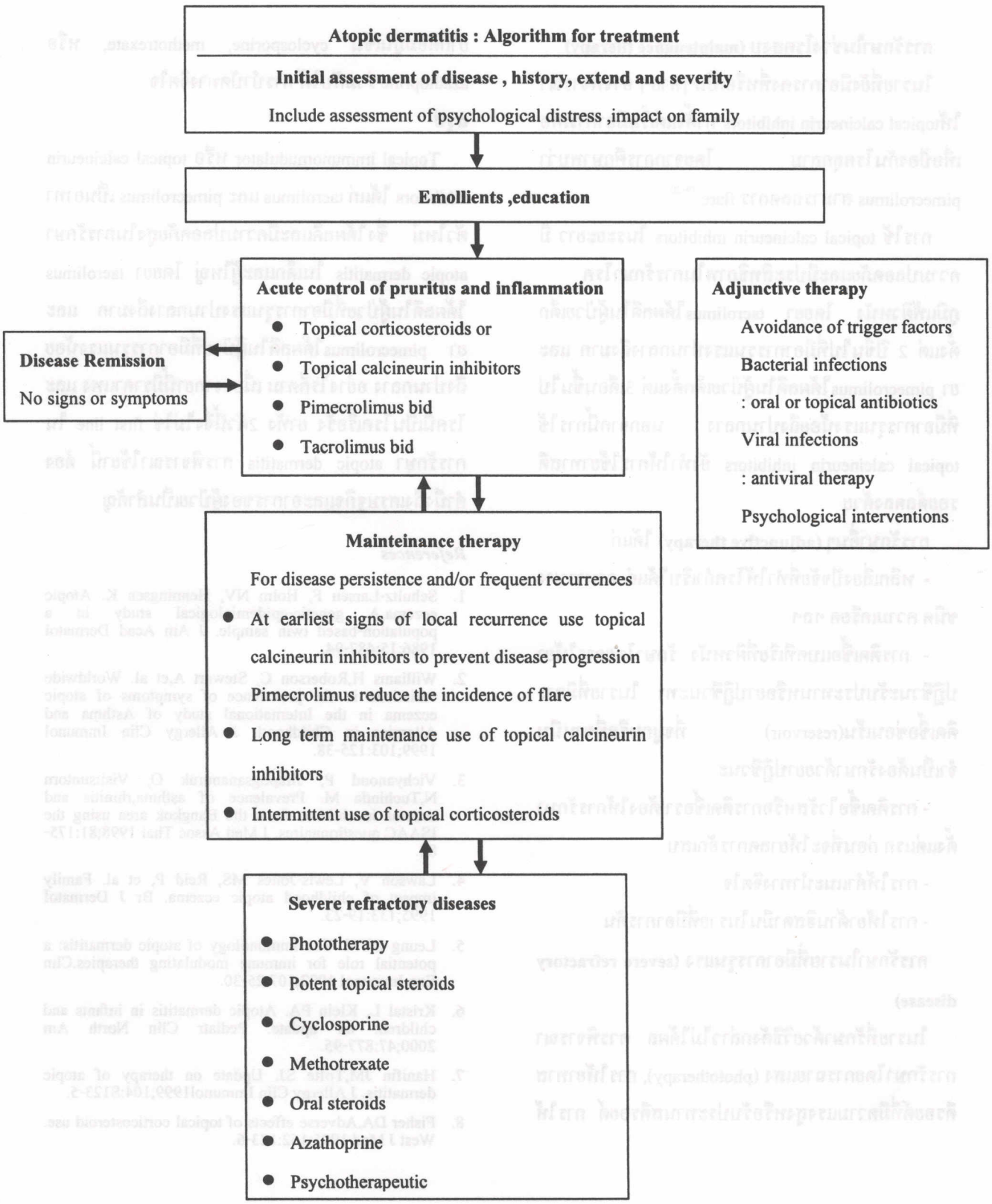
จากการประชุมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคผิวหนังที่เมือง New Orleans ประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อวันที่ 22 กุมภาพันธ์ 2545 ได้มีการจัดทำแนวทางการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังในระดับนานาชาติ (แผนภูมิที่ 1)

การรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังผิวหนังในระยะแรก ต้องมีการประเมินผู้ป่วย โดยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ดูลักษณะผื่น ความรุนแรงของโรค รวมถึงผลกระทบทางจิตใจและผลต่อครอบครัว ซึ่งการรักษาจะได้ผลดีหรือไม่ขึ้นกับความสัมพันธ์ระหว่างแพทย์และผู้ป่วย

การรักษาในระยะแรก ได้แก่ การให้ยาทาให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนังร่วมกับการให้ความรู้เกี่ยวกับโรคและการหลีกเลี่ยงปัจจัยที่ทำให้โรคกำเริบ

การรักษาในระยะโรคที่มีอาการคันและผิวหนังอักเสบ (acute control of pruritus and inflammation)

โดยให้ยาทาสตีรอยด์ หรืออีกทางเลือกคือใช้ยา topical calcineurin inhibitors ได้แก่ pimecrolimus ทาวันละ 2 ครั้ง หรือ tacrolimus ทาวันละ 2 ครั้ง จนกว่าอาการจะดีขึ้น เมื่ออาการดีขึ้นต้องให้ครีมเพิ่มความชุ่มชื้นต่อไป



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังในระดับนานาชาติ (ICCAD II)

การรักษาในช่วงโรคสงบ (maintenance therapy)

ในรายที่ยังมีอาการคงที่หรือเป็นๆหายๆ อาจพิจารณาให้topical calcineurin inhibitors ทาตั้งแต่เริ่มมีอาการเห่อ เพื่อป้องกันโรคลุกลาม โดยจากการศึกษาพบว่า pimecrolimus สามารถลดการ flare [19-20]

การใช้ topical calcineurin inhibitors ในระยะยาว มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนัง โดยยา tacrolimusได้ผลดีในผู้ป่วยเด็กตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไปที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงมาก และยา pimecrolimusได้ผลดีในผู้ป่วยเด็กตั้งแต่ 3เดือนขึ้นไปที่มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง นอกจากนี้การใช้ topical calcineurin inhibitors ยังทำให้การใช้ยาทาสตีรอยด์ลดลงด้วย

การรักษาอื่นๆ (adjunctive therapy) ได้แก่

- หลีกเลี่ยงปัจจัยที่ทำให้โรคกำเริบได้แก่ อาหารบางชนิด ความเครียด ฯลฯ
- การติดเชื้อแบคทีเรียที่ผิวหนัง รักษาโดยการให้ยาปฏิชีวนะรับประทานหรือยาปฏิชีวนะทา ในรายที่มีการติดเชื้อซ่อนเร้น(reservoir) ที่จมูกหรือที่ขาหนีบจำเป็นต้องรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ
- การติดเชื้อไวรัสหรือการติดเชื้อรา ต้องให้การรักษาตั้งแต่แรก ก่อนที่จะให้ยาลดการอักเสบ
- การให้คำแนะนำทางจิตใจ
- การให้ยาต้านฮิสตามีนในรายที่มีอาการคัน

การรักษาในรายที่มีอาการรุนแรง (severe refractory disease)

ในรายที่รักษาด้วยวิธีดังกล่าวไม่ได้ผล ควรพิจารณาการรักษาโดยการฉายแสง (phototherapy), การให้ยาทาสตีรอยด์ที่มีความแรงสูงหรือรับประทานสตีรอยด์ การให้ยากดอิมมูนเช่น cyclosporine, methotrexate, หรือ azathoprine ร่วมกับให้ การบำบัดทางจิตใจ

สรุป

Topical immunomudulator หรือ topical calcineurin inhibitors ได้แก่ tacrolimus และ pimecrolimus เป็นยาทาตัวใหม่ ซึ่งได้ผลดีและมีความปลอดภัยสูงในการรักษา atopic dermatitis ในเด็กและผู้ใหญ่ โดยยา tacrolimus ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงมาก และยา pimecrolimus ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยานี้มีราคาแพง และโรคนี้เป็นโรคเรื้อรัง ยาทั้ง 2ตัวนี้จึงไม่ใช่ first line ในการรักษา atopic dermatitis การพิจารณาใช้ยานี้ ต้องคำนึงถึงเศรษฐกิจและอาการของผู้ป่วยเป็นสำคัญ

References

1. Schultz-Larsen F, Holm NV, Henningsen K. Atopic eczema.A genetic-epidemiological study in a population-based twin sample. J Am Acad Dermatol 1986;15:487-94.
2. Williams H,Roberson C, Stewart A,et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International study of Asthma and Allergies in Childhood. J Allergy Clin Immunol 1999;103:125-38.
3. Vichyanond P, Jirapogsananuruk O, Visitsuntorn N,Tuchinda M. Prevalence of asthma,rhinitis and eczema in children from the Bangkok area using the ISAAC questionnaires. J Med Assoc Thai 1998;81:175-84.
4. Lawson V, Lewis-Jones MS, Reid P, et al. Family impact of childhood atopic eczema. Br J Dermatol 1995;133:19-23.
5. Leung DYM. The immunology of atopic dermatitis: a potential role for immune modulating therapies.Clin Exp Immunol 1997;107:25-30.
6. Kristal L, Klein PA. Atopic dermatitis in infants and children: an update. Pediatr Clin North Am 2000;47:877-95.
7. Hanifin JM,Tofte SJ. Update on therapy of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol1999;104:S123-5.
8. Fisher DA.Adverse effects of topical corticosteroid use. West J Med 1995;162:123-6.

9. Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus from clear prokaryocytes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis.J Am Acad Dermatol 2002;46:228-41.

10. Sakari R,Anita R,Hannele K,Johanna S,Hakan G. Topical noncorticosteroid immunomodulation in the treating of atopic dermatitis. Am J Clin Dermatol 2002;3(6):381-8.

11. Paller AS.Use of nonsteroid topical immunomodulators for the treatment of atopic dermatitis in the pediatric population. J Pediatr 2001;138:163-8.

12. Williams H. New treatment for atopic dermatitis. BMJ 2002;324:1533-4.

13. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobazy A, Bos JD,et al. Short term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatits,European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. N Eng J Med 1997;337:816-21.

14. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY,Steward D,Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic drmatitis in pediatric patients. J Am Acad Dermatol 2001;44:547-57.

15. Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. J Am Acad Dermatol 2001;44:S58-64.

16. Bekersky I, Fitzsimmons W, Tanase A, Maher RM, Hodosh E, Lawrence I. Nonclinical and early clinical development of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. J Am Acad Dermatol 2001;44 S:558-64.

17. Eichenfield LF, Lucky AW, BoguniewiczM, Langley RB, Cherill R, Bush C,et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. J Am Acad Dermatol 2002;46:495-504.

18. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, Todd G, Vanclocha F, Takaoka R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. J Pediatr 2003 ;142:155-62.

19. Kapp A, Papp K, BinghamA, Folster R,Ortonne J, Potter PC,et al. Long term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti- inflammatory drug. J Allergy Clin Immunol 2002;110:277-84.

20. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A,et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long term management of atopic dermatitis in children. Pediatrics 2002 ;110:1-8.

21. Eichenfield LF, Beck L. Elidel (pimecrolimus) cream1%:a nonsteroid topical agent for the treatment of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1153-68.

22. Ellis C, Luger T, Abeck D, et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatits II (ICAADII):clinical update and current treatment strategies.Br J Dermatol 2003;143: 3-10.

23. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis. J Am Acad Dermatol 2003;49:1088-95.

Keratoacantoma centrifugum marginatum: a case report

Chompunoot Roajanaparitus MD,

Sujinda Raukvaleekul MD,

Pornchai Chirachanakul MD,

Punkae Mahaisavariya MD.

ABSTRACT:

ROAJANAPARITUS C*, RAUKVALEEKUL S, CHIRACHANAKUL P***, MAHAISAVARIYA P*. KERATOACANTOMA CENTRIFUGUM MARGINATUM: A CASE REPORT. THAI J DERMATOL 2003; 19: 184-190.**

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

***DIVISION OF DERMATOLOGY, LOBURI HOSPITAL, LOBURI, THAILAND.*

****DIVISION OF DERMATOLOGY, BUMRASNARADUL HOSPITAL, BANGKOK, THAILAND.*

A 60-year-old Thai woman who had multiple lesions of keratoacanthoma centrifugum marginatum (KCM) was reported. She also had plaque type psoriasis which was treated with topical corticosteroid and coal tar for 3 years. KCM lesions developed on extensor surface of forearm bilaterally on normal skin which had no previous psoriatic lesion at those sites. She had never been treated with PUVA or systemic methotrexate before. KCM lesions were treated with oral acitretin 25 mg daily for 6 months with a very good response. The KCM lesions recurred after discontinuation of the treatment for 5 months. The patient was lost to follow up due to

financial problem. Alternative way of treatment and the relationship between KCM and psoriasis were reviewed.

Key words: Keratoacantoma centrifugum, acitretin

บทคัดย่อ:

ชมพูนุท โรจนปริทัศน์*, สุจินดา ฤกษ์วลีกุล, พรชัย จิระชนากุล***, พรรณแข มไหสวริยะ*** รายงานผู้ป่วย KERATOACANTOMA CENTRIFUGUM MARGINATUM วารสารโรคผิวหนัง 2546; 19: 184-190.**

**ภาควิชาตจวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล*

***โรงพยาบาลลพบุรี*

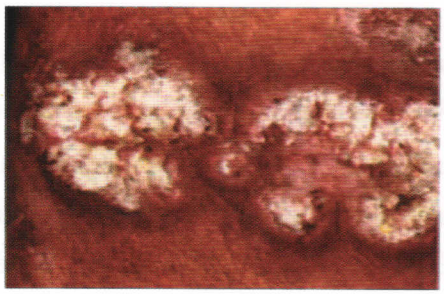
****โรงพยาบาลบำราศนราดูร*

รายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 60 ปีมี keratoacanthoma centrifugum marginatum (KCM) เกิดขึ้นตามหลังการเป็นโรคสะเก็ดเงิน (plaque type psoriasis) โดยผื่นของ KCM เกิดขึ้นใหม่เฉพาะที่แขน 2 ข้างในตำแหน่งที่ไม่เคยมีผื่นมาก่อน ผู้ป่วยได้รับการรักษาโรคสะเก็ดเงินโดยการทายากลุ่มสตีรอยด์ร่วมกับ coal tar ไม่เคยได้รับการรักษาด้วย PUVA หรือ methotrexate ผู้ป่วยได้รับการรักษา KCM ด้วย acitretin โดยการรับประทานวันละ 25 มก. ติดต่อกันเป็นเวลา 6 เดือน ผื่นยุบหายเกือบหมดแต่กลับมีผื่นขึ้นใหม่ไม่ซ้ำที่เดิมเมื่อหยุดยาได้ประมาณ 5 เดือน ผู้ป่วยมิได้กลับมารักษาอีกภายหลังการกลับเป็นซ้ำเนื่องจากมีปัญหาเรื่องค่าใช้จ่าย คณะผู้รายงานได้ทบทวนวารสารถึงทางเลือกอื่นในการรักษาและความเกี่ยวเนื่องกับโรคสะเก็ดเงินไว้ในบทวิจารณ์ด้วย

คำสำคัญ: เคอราโตอะแคนโทมา เซนตริฟิวกัม อะซิเทรทิน

Kerotoacanthoma (KA) เป็นเนื้องอกของผิวหนังชนิดหนึ่ง ซึ่งมีความยากพอสมควรในการวินิจฉัย เนื่องจากต้องอาศัยอาการทางคลินิก แบบแผนในการเจริญพัฒนา และลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาประกอบกัน KA มีอาการทางคลินิกที่หลากหลาย ทั้งชนิดที่เป็นตุ่มเดียว หรือหลายตุ่ม แต่ทุกชนิดจะมีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่คล้ายคลึงกัน และมีแบบแผนการเจริญพัฒนาคล้ายกันเป็น 3 ระยะกล่าวคือ ระยะแรกรอยโรคจะโตเร็วเรียกว่า proliferating phase ระยะที่ 2 เป็นระยะที่รอยโรคมีขนาดคงที่เรียกว่า static[1] หรือ mature phase และระยะที่ 3 รอยโรคจะฝ่อหายไปได้เอง เรียกว่า resolving phase

Keratoacanthoma centrifugum marginatum (KCM) จัดเป็น variant หนึ่งของ KA ที่พบได้ไม่บ่อยนัก มีอาการทางคลินิคที่ช่วยในการวินิจฉัยคือ รอยโรคจะขยายออกกว้างขึ้นเรื่อยๆจนอาจมีขนาดใหญ่ได้ถึง 20 ซม.[1-4] ตรงกลางรอยโรคจะยุบตัวลงได้เองกลายเป็นแผลเป็น ทำให้รอยโรคขนาดใหญ่มีภาพร่างคล้ายวงแหวน และมักจะเป็นอยู่นานไม่หายไปได้เองเหมือนกับ KA ชนิดอื่น คณะผู้รายงานขอนำเสนอผู้ป่วย 1 รายที่มี underlying disease เป็นโรคสะเก็ดเงินต่อมามี KCM เกิดขึ้นที่แขน 2 ข้าง โดยได้ติดตามถึงการดำเนินโรคและผลการรักษาผู้ป่วยนานประมาณ 1 ปี รวมทั้งทบทวนวารสารที่เกี่ยวข้อง



ภาพที่ 1

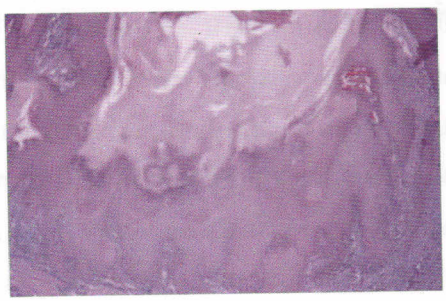


ภาพที่ 2

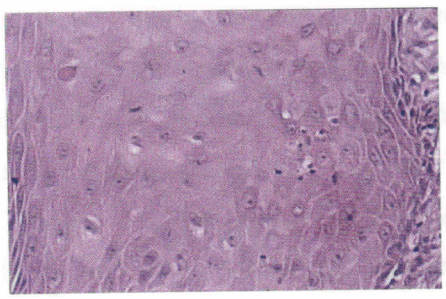
รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 60 ปีเป็นโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) มา 3 ปี อาการของโรคไม่รุนแรงมากนัก ได้รับการรักษาด้วยยาทาสตีรอยด์ร่วมกับ coal tar มาตลอด ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอัลตราไวโอเลตเทียม หรือยารับประทาน methotrexate หรือ retinoids มาก่อน ต่อมามีตุ่มนูนแข็งขนาด 1-2 มม. ขึ้นใหม่ตรงตำแหน่งผิวหนังปกติที่ไม่เคยมีผื่นของโรคสะเก็ดเงินมาก่อนที่บริเวณแขน 2 ข้างๆ ละ 2-3 ตุ่ม ขนาดของตุ่มโตขึ้นช้าๆจนมีขนาดโตประมาณ 1 ซม. แพทย์ได้ตัดตรวจทางพยาธิพบเป็น keratoacanthoma ได้ให้การรักษาด้วยการทายาสตีรอยด์และติดตามผลการรักษา แต่ตุ่มยังคงขยายโตขึ้นเป็นก้อนใหญ่ ขนาดโดยรวมประมาณ 3-3.5 ซม.ข้างละ 5-6 ก้อน (ภาพที่1) ผู้ป่วยได้ย้ายไปรักษาที่โรงพยาบาลบำราศนราดูร ได้รับการรักษาด้วยยารับประทาน acitretin วันละ 25 มก.ติดต่อกันนาน 6 เดือน ผื่นยุบหายไปเกือบหมดแต่ผู้ป่วยมีปัญหาเรื่องค่าใช้จ่ายจึงไม่ได้ไปรับการรักษาต่อ หลังจากหยุดยาได้ประมาณ 5 เดือน กลับมีผื่นขึ้นมาใหม่แต่ไม่ซ้ำที่เดิม รอยโรคครั้งหลังมีลักษณะคล้ายวงแหวน (ภาพที่ 2) ผู้ป่วยจึงมารับการรักษาที่ รพ.ศิริราช นอกจากรอยโรคที่แขนแล้ว ผู้ป่วยยังมีรอยโรคสะเก็ดเงินที่หนังศีรษะและบริเวณลำตัว มีรอยโรคสะเก็ดเงินของเล็บทั้งเล็บมือและเล็บเท้า ได้ตัดชิ้นเนื้อที่ขอบวงแหวน พบลักษณะที่เข้าได้กับ keratoacanthoma คือเป็น crateriform lesion ที่มี epithelial lip 2 ข้าง ตรงกลางเป็น keratinous plugมี downward proliferation ของ keratinocyte ที่มี pale eosinophilic ground glass

appearance (ภาพที่ 3) และมีneutrophilic microabscess แทรกอยู่ในส่วนที่เป็น epithelium (ภาพที่ 4) จึงได้ให้การวินิจฉัยร่วมกับอาการทางคลินิกว่าเป็น keratoacanthoma centrifugum marginatum (KCM) และได้วางแผนที่จะให้การรักษาด้วย acitretin อีกครั้ง แต่ผู้ป่วยมีปัญหาเรื่องค่าใช้จ่ายจึงมิได้มาติดต่อเพื่อรับการรักษาอีก ถึงแม้ว่าแพทย์จะได้อธิบายถึงการดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคแล้ว



ภาพที่ 3



ภาพที่ 4

บทวิจารณ์

การพบ KA ในผู้ป่วยสะเก็ดเงินมีการรายงานครั้งแรกตั้งแต่ปี ค.ศ. 1971[5] ความสัมพันธ์ระหว่างโรคสะเก็ดเงินกับพยาธิกำเนิดของ KA ยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน แต่จากรายงานผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีรอยโรคของ KA เกิดขึ้นบนรอยโรคสะเก็ดเงินที่เป็นอยู่เดิมจึงทำให้มีผู้ตั้งสมมติฐานว่าการรักษาโรคสะเก็ดเงิน ด้วยยาทั้งชนิดทาซึ่งได้แก่ crude coal tar[6] และ liquor carbonis detergent [5] หรือการฉายรังสีอัลตราไวโอเลต เช่นในการรักษาด้วย PUVA[12] น่าจะมีส่วนกระตุ้นให้เกิด KA ขึ้นบนรอยโรคสะเก็ดเงิน นอกจากนี้การใช้ยาที่กดภูมิคุ้มกัน เช่น methotrexate ก็อาจมีผลในการเกิด KA ด้วย เนื่องจากมีรายงานพบผู้ป่วย KA ร่วมกับภาวะ immunosuppressive อื่นๆ เช่นผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตหรือได้รับการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวด้วยเคมีบำบัด[6] ภาวะ immunosuppressive นี้อาจมีผลกระตุ้นให้เชื้อไวรัสที่มีผลต่อการเกิดเนื้องอกเช่น human papilloma virus ที่แฝงตัวอยู่ในผู้ป่วยบางรายเจริญเติบโตได้ดีขึ้น[7] สำหรับผู้ป่วยรายนี้แม้ว่าจะเป็นสะเก็ดเงินอยู่ก่อนแต่ก็มิได้เกิด KA ขึ้นบนรอยโรคของสะเก็ดเงิน เดิมรวมทั้งไม่เคยได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีอัลตราไวโอเลตหรือ methotrexate มาก่อนจึงไม่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะกระตุ้นให้เกิด KA ร่วมกับโรคสะเก็ดเงินดังได้กล่าวแล้ว แต่การพบรอยโรค KA เฉพาะที่บริเวณแขนด้านนอกในผู้ป่วยรายนี้ อาจสนับสนุนสมมติฐานที่ว่าการกรำแสงแดดจัดมาเป็นระยะเวลายาวนานอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิด KA[8] สำหรับปัจจัยอื่นที่มีรายงานว่าน่าจะมีส่วนในการเกิด KA คือการได้รับภยันตราย (trauma) เนื่องจากมีผู้รายงานพบ KCM เกิดขึ้นบนแผลเป็น[9] และmultiple KA บน burn scar และตำแหน่ง skin graft donor site ที่ต้นขาในผู้ป่วยรายเดียวกัน[10] แต่ผู้ป่วยรายนี้ก็ไม่พบปัจจัยเสี่ยงนี้เช่นกัน

ในการวินิจฉัย KA นอกจากจะอาศัยอาการทางคลินิกแล้ว การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาก็มีส่วนสำคัญในการวินิจฉัยอย่างมาก แต่อย่างไรก็ตาม ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ KA จะมีความคาบเกี่ยวกับ squamous cell carcinoma (SCC)ไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรคจากกันได้เด็ดขาด[11] แม้จะมีผู้เสนอเกณฑ์ที่ช่วยในการวินิจฉัย KA ได้แก่การพบ intraepidermal abscess และpale staining cytoplasm ของ keratinocyte [12] แต่ภายหลังมีผู้ศึกษาถึงความแม่นยำของกฎเกณฑ์เหล่านี้ซ้ำ พบว่าลักษณะที่ช่วยในการวินิจฉัย KA มากที่สุดคือภาพพรรณสัณฐานที่เป็น exophytic growth ภาพถ้วย มี keratinous plugอยู่ตรงกลาง มี epithelial lip โอบล้อมรอบ keratinous plug [2,11] ในขณะที่ SCCจะมีแนวโน้มที่จะเป็น endophytic growth และเป็นแผลได้บ่อยกว่า รวมทั้งมี nuclear atypia ของเซลล์ที่ประกอบเป็นเนื้องอกมากกว่า[11] มีความพยายามที่จะใช้เทคโนโลยีเกี่ยวกับการย้อมพิเศษแบบต่างๆและการศึกษาทาง molecular technology มาช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่าง KA และ SCC เช่น การตรวจ angiotensin type-1 receptor expression[13], syndecan-1 expression[14] หรือ E-cadherin และ alpha- , beta- และ gamma- catenin immunoreactivity[15] ซึ่งทุกวิธีมีแนวโน้มที่จะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค แต่ก็ยังไม่มีวิธีใดที่จะช่วยชี้ชัดได้อย่างเด็ดขาด

สำหรับวิธีการรักษา KA ขึ้นอยู่กับชนิด ขนาด และตำแหน่งของรอยโรค หากมีเพียงรอยโรคเดียว ขนาดไม่ใหญ่โตนัก และอยู่ในตำแหน่งที่ตัดออกง่าย ไม่มีปัญหาเรื่องแผลเป็น หรือความวิกลภาพของอวัยวะที่มีรอยโรคของ KA นั้น อาจจะรักษาด้วยการผ่าตัดหรือใช้วิธี curettage and electrodescication ได้[16] หากทำการผ่าตัดได้ยาก อาจใช้วิธีการอื่นเข้าช่วย เช่น laser, radiation therapy[17] และ intralesional methotrexate[18] การให้รับประทานยากลุ่ม retinoids ทั้งชนิด etretinate[3,19], isotretinoin[19-21] และ acitretin มีรายงานว่าให้ผลดีในการรักษา โดยเฉพาะผู้ที่มีหลายรอยโรค กลไกการออกฤทธิ์ของ retinoids อาจเป็นไปได้ 2 ทางคือ ยับยั้งการสร้างเคอราติน (inhibition of keratinization or antikeratin effect) ซึ่งเกิดจากการปรับสภาพในการ differentiationขั้นสุดท้ายของ epidermal cell[19] กลไกที่ 2 คือฤทธิ์ที่นำมาใช้ในการรักษาเนื้องอกทั้งชนิด premalignant และ malignant[22] ได้แก่ การปรับเปลี่ยนการสังเคราะห์เอนไซม์และโปรตีน, cell to cell contact, cell membrane architecture, growth factor gene transcription และผลต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทั้งชนิด humoral[22]และ cellular ดังที่มีรายงานว่าระดับของ IL-2[19,23], T-helper/suppressor ratio และ nitrogen-induced lymphocyte proliferation[23,24] มีความผิดปกติในผู้ป่วย KA และมีการเปลี่ยนแปลงไปในทางตรงกันข้ามเมื่อได้รับการรักษาด้วย retinoids[19]

ในการรักษาด้วย oral retinoids มีผู้เสนอว่าควรมี maintenance therapyในขนาดที่ต่ำกว่า induction dose ที่ทำให้รอยโรคยุบ เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำอีก[20] ซึ่งขนาดที่รายงานว่าได้ผลดีในการรักษาไม่ว่าจะเป็น etretinate หรือ isotretinoin จะอยู่ระหว่าง 0.5-2.0 มก./น้ำหนักตัว1 กก./วัน สำหรับ acitretin

ขนาดที่มีรายงานว่าใช้ในการรักษา KCM ได้ผลดี คือ 1มก/กก/วัน[25]เช่นเดียวกับที่ได้ใช้ในผู้ป่วยรายนี้ แต่เมื่อหยุดให้การรักษามีการกลับเป็นซ้ำอีกซึ่งผู้ป่วยไม่สามารถจะรับผิดชอบค่ารักษาในระยะยาวได้ ทางเลือกอื่นที่มีผู้เสนอไว้ได้แก่การฉีด intralesional corticosteroid[26] หรือ methotrexate[18,26] ซึ่งได้ผลในการรักษาดีพอสมควร มีฤทธิ์ข้างเคียงน้อยและสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายน้อยกว่า

References

1. Ghadially R,Ghadially FN.Keratoacanthoma. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K,et al. Fitzpatrick's: Dermatology in general medicine, 5th ed. New York: McGraw Hill 1999; 2865-72.
2. Schwartz RA.Keratoacanthoma. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 1-19.
3. Eliezri YD, Libow L. Multinodular keratoacanthoma. J Am Acad Dermatol 198; 19: 826-30.
4. Schaller M, Korting HC, Wolff H, Schirren CG, Burgdorf W. Multiple keratoacanthomas, giant keratoacanthomas and keratoacanthoma centrifugum marginatum: Development in a single patient & treatment with oral isotretinoin. Acta Dermatol Venereol 1996; 76: 40-2.
5. Vicker CFH, Ghadially FN. Keratoacanthoma associated with psoriasis. Br J Dermatol 1961; 73:120-4.
6. Maddin WS, Wood WS. Multiple keratoacanthomas & Squamous cell carcinoma occurring at psoriatic treatment sites. J Cutan Pathol 1979; 6: 96-100.
7. Lo Schiavo A, Pinto F, Degener AM, Bucci M, Ruocco V. Keratoacanthoma centrifugum marginatum. Possible etiological role of papilloma virus and therapeutic response to etretinate Ann Dermatol Venereol 1996; 123: 660-3.
8. Jordan RC, Kahn HJ, From L, Jambrosic J. Immunohistochemical demonstration of actinically damaged elastic fibers in keratoacanthomas: an aid in diagnosis. J Cutan Pathol 1991; 18: 81-6.
9. Watanabe D, Tachi N, Tomita Y. Keratoacanthoma centrifugum marginatum arising from a scar after skin injury. J Dermatol 1999; 26: 541-3.
10. Tamir G, Morgenstern S, Ben-Amitay D, Okon E, Hauben DJ.Synchronous appearance of keratoacanthomas in burn scar and skin graft donor site shortly after injury. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 870-1.
11. Cribier B, Asch P, Grosshans E.Differentiating squamous cell carcinoma from keratoacanthoma using histopathological criteria. Is it possible? A study of 296 cases. Dermatology 1999; 199: 208-12.
12. Ackerman AB, Ragaz A. The lives of lesions: chronology in dermatopathology. New York: Masson Publishing USA 1984: 102-9.
13. Takeda H, Kondo S.Differences between squamous cell carcinoma and keratoacanthoma in angiotensin type-1 receptor expression. Am J Pathol 2001; 158:1633-7.
14. Mukunyadzi P, Sanderson PD, Fan CY, Smoller BR.The level of syndecan-1 expression is a distinguish featuring in behavior between keratoacanthoma and invasive squamous cell carcinoma. Med Pathol 2002; 15: 45-9.
15. Papadavid E, Pignatelli M, Zakynthinos S, Krausz T, Chu AC. The potential role of abnormal E-cadherin and alpha-, beta-, and gamma- catenin immunoreactivity in the determination of the biologic behavior of keratoacanthoma. Br J Dermatol 2001; 145: 582-9.
16. Nedwich JA. Evaluation of curettage and electrodesiccation in treatment of keratoacanthoma. Austral J Dermatol 1991; 32: 137-41.
17. Goldschmidt H, Sherwin WK.Radiation therapy of giant aggressive keratoacanthomas. Arch Dermatol 1993;129:1162-5.
18. Melton JL, Nelson BR, Stough DB, Brown MD, Swanson NA, Johnson TM.Treatment of keratoacanthomas with intralesional methotrexate. J Am Acad Dermatol 1991; 25:1017-23.
19. Street ML, White Jr JW, Gibson LE. Multiple keratoacanthomas treated with oral retinoids. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 862-6.
20. Shaw JC, White Jr CR. Treatment of multiple keratoacanthomas with oral isotretinoin. J Am Acad Dermatol 1986; 15:1079-82.
21. Wong WYL, Kolbusz RV, Goldberg LH. Treatment of a recurrent keratoacanthoma with oral isotretinoin. Int J Dermatol 1994; 33: 579-83.
22. Gollnick HPM, Orfanos CE.Theoretical aspects of the use of retinoids as anticancer agents. In: Mark R,ed. Retinoids in cutaneous malignancy. Oxford: Blackwell Scientific, 1991:41.

23. Blitstein-Willinger E, Haas N, Nurnberger F, Stuttgen G.Immunological findings during treatment of multiple keratoacanthoma with etretinate. Br J Dermatol 1986; 114: 109-16.

24. Foschini MP,Magnani P, Marconi F, Cook MG, Eusebi V. Multiple keratoacanthoma: a case report with evidence of regression with thymic hormone. Br J Dermatol 1991; 124: 4977-82.

25. Cherif F, Mebaza A, Kort R, et al. Multiple keratoacanthoma centrifugum marginatum. Ann Dermatol Vernereol 2002; 129: 413-5.

26. Sanders S, Busam KJ, Halpern AC, Nehal KS. Intralesional corticosteroid treatment of multiple eruptive keratoacanthomas: case report and review of a controversial therapy.Dermatol Surg 2002; 28: 954-8.

A case report of acute cutaneous graft versus host disease

Pornsri Pongponpriwan MD,

Timaporn Suppatranon MD.

ABSTRACT:

PONGPONPRIWAN P, SUPPATRANON T. ACUTE CUTANEOUS GRAFT VERSUS HOST DISEASE: REPORT OF A CASE. THAI J DERMATOL 2003; 19: 191-197.

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

We reported a case with acute graft versus host disease manifested as toxic epidermal necrolysis-like lesion after allogeneic bone marrow transplantation.The patient had progressive multiple organs involvement and eventually expired from severe pneumonia and acute renal failure.

Key words: Acute cutaneous graft versus host disease, toxic epidermal necrolysis-like lesion

บทคัดย่อ:

พรศรี พงศ์พลไพรวัน ทิมาพร ศุภภัทรานนท์. รายงานผู้ป่วย ACUTE CUTANEOUS GRAFT VERSUS HOST DISEASE วารสารโรคผิวหนัง 2546; 19: 191-197.

สาขาตจวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

รายงานผู้ป่วยสลัดกราฟท์แบบเฉียบพลัน (acute graft versus host disease) ซึ่งมีอาการแสดงทางผิวหนังคล้าย toxic epidermal necrolysis หลังจากการปลูกถ่ายไขกระดูก รวมทั้งมีอาการแสดงทางระบบอื่นร่วมด้วยและเสียชีวิตในภายหลังจากภาวะปอดอักเสบอย่างรุนแรงและไตวายเฉียบพลัน.

คำสำคัญ: ผื่นผิวหนังในภาวะสลัดกราฟท์เฉียบพลัน, ทอกซิคอิพิเดอมอลเนโครไลซิส.

Introduction

Graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic bone marrow transplantation (BMT) is an immunological process in which activated donor lymphocytes mount an attack on the recipient's tissues. This process involves secretion of cytokines and recruitment of additional inflammatory cells. The frequency of developing acute GVHD varies from 20-80% of the graft recipients. The skin is often the initial organ to manifest. In addition, the liver and gastrointestinal system are often involved. Acute GVHD can be graded according to its clinical severity. Outcome analyses have established the prognostic value of this staging system in that the higher the overall clinical grade, the higher the mortality rate. Toxic epidermal necrolysis (TEN) may occur after BMT with mortality rate as high as 80-100% in comparison with 30% in the classic TEN[1]. It is very difficult to distinguish the causes of TEN-like lesion after BMT.

A case report

A 30-year-old man who underwent allogeneic stem cell transplantation (with cyclosporine and methotrexate regimen for prophylaxis graft versus host disease) for his underlying acute non-lymphoblastic leukemia M4 (ANLL M4) presented with severe loose watery diarrhea and low-graded fever 31 days after the transplantation. He was admitted to the hospital 4 days later. The patient had no history of drug allergy. Physical examination revealed mildly pale conjunctivae. Other systems including skin were normal. Laboratory examinations showed anemia (Hb 28.7%) with leukocytosis (Wbc 13600), numerous white blood cells and red blood cells in urine and stool. He was initially treated with intravenous (IV) ciprofloxacin

and oral metronidazole while septic workup was being performed.

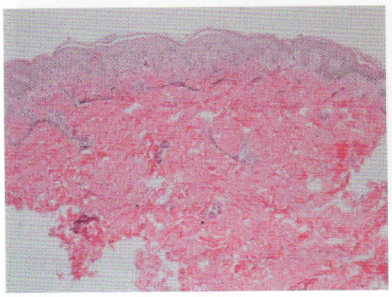


Figure 1 Sparse superficial perivascular infiltration

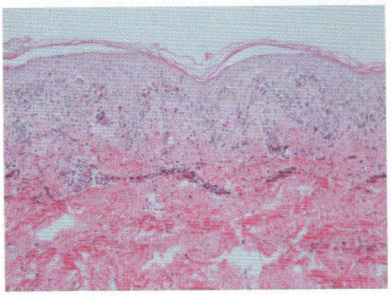


Figure 2 Basal cell vacuolization with dyskeratotic epidermal cells

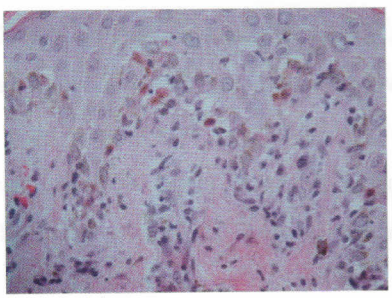


Figure 3 " Satellite cell necrosis "

One day later, he developed generalized erythematous maculopapular rash. Skin biopsy showed "satellite cell necrosis", vacuolar interface change of the basal epidermis and sparse superficial perivascular infiltration composed predominantly of lymphocytes (Figure 1,2,3). Four days after that, he developed generalized vesiculo-bullous lesions (Figure 4,5,6) together with conjunctival and oral mucosa erosions. He also had bloody diarrhea. Septic workup revealed no causative organisms. He was diagnosed as acute cutaneous GVHD and was treated with IV dexamethasone. Antibiotic was changed to IV maxipime. His skin lesions progressively evolved into TEN-like lesions, which involved nearly total of the body surface area including conjunctivae, oral mucosae and genital area. Repeated laboratory examination showed pancytopenia and worsening of liver and renal functions. His clinical symptoms rapidly deteriorated and he eventually expired from severe hospital acquired pneumonia and acute renal failure in the next 30 days after the onset of TEN-like lesions.



Figure 4 Generalized vesiculo-bullous eruption

Discussion

Graft-versus-host disease occurs once these 3 following conditions are met i.e., (1) the organ grafted contains immunologically competent cells,

(2) the tissue antigens of the host differs from those of the donors and (3) the recipient is immunocompromised[2]. The disease is classified into 2 stages i.e., acute stage which occurs during the first 3 months following BMT and chronic stage which develop thereafter[3]. The incidence of acute GVHD varies between 20-80% of graft recipients[3]. Several studies have identified the followings as factors associated with an increased risk of acute GVHD i.e., old age of recipients, HLA-mismatched, sex-mismatched with the donor being female (especially those once received transfusions or who are multigravida) and a suboptimal dose of immunosuppressive drugs[4].



Figure 5 TEN-like lesion on conjunctivae, oral



Figure 6 TEN-like lesion on genital area

Acute GVHD is characterized by selective epithelial inflammation that include the skin (which is the most commonly involved organ) digestive tract and liver. The disease usually begins 10-30 days after grafting with skin pain or itching. Suddenly, generalized maculopapular exanthem develops, which often starts at acral parts as characterized by an erythematous rash on the palms and soles and a violaceous discoloration of the ears. Perifollicular papular lesions may be seen and are considered characteristic findings for the diagnosis of the acute GVHD. Extracutaneous symptoms of acute GVHD may involve the gastrointestinal tract and/or the liver. These symptoms are usually associated with concomitant cutaneous signs, although they may sometimes be isolated[4]. The clinical severity of acute GVHD can be graded as summarized in table 1 and 2[6].

Table 1 Clinical Staging of Acute Graft-vs-Host Disease

Stage	Skin	Liver	Gut
1	Maculopapular rash <25% BSA*	Bilirubin, 35-50 μmol/L (2.0-2.9 mg/dL)	Diarrhea 0.5-1 L/d or persistent nausea (±vomiting)
2	Maculopapular rash 25%-50% BSA	Bilirubin, 51-100 μmol/L (3.0-5.8 mg/dL)	Diarrhea 1-1.5 L/d
3	Maculopapular rash > 50% BSA	Bilirubin, 101-255 μmol/L (5.9-14.9 mg/dL)	Diarrhea >1.5 L/d
4	Generalized erythema with bullous formation and/or desquamation	Bilirubin, >255 μmol/L (>14.9 mg/dL)	Severe abdominal pain or ileus

Table 2 Overall Clinical Grading of Acute Graft-vs-Host Disease

Grade	Skin Stage	Liver Stage	Gut Stage
I (Mild)	1 to 2	0	0
II (Moderate)	3* or	1 or	1
III (Severe)	0 to 3, and	2 to 3 or	2 to 4
IV (Life threatening)	4 or	4, or	0 to 4 plus 4 of skin or liver

* Skin stage 3 alone is considered overall grade II

Table 3 Histologic Grading Scheme for the Acute Cutaneous GVHD

GRADE	Descripiton
0	Normal skin or changes not referable to GVHD
1	Basal vacuolization of the dermal-epidermal junction
2	Basal vacuolization, necrotic epidermal cells, lymphocytes in the dermis and/or epidermis
3	Subepidermal cleft formation plus grade 2 changes
4	Separation of epidermis from dermis plus grade 2 changes

Source: Adapted from Lerner KG et al. Histopathology of graft-versus-host reation (GVHR) in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors Transplantation 18: 367, 1974.

Histopathologic findings are characteristically referred to as satellite cell necrosis[5]. Other epithelial changes are focal or diffuse vacuolar degeneration of basal cells[6]. The lymphocytic subtypes responsible for allogeneic acute GVHD are unknown[7]. There was a report of CD8+ lymphocytes in the blister fluid of severe acute GVHD[8]. Histological findings are classified into 4 grades as shown in Table 3.

Proper preparation of patients before transplantation is essential. Cyclosporine and methotrexate should be used as prophylaxis, which can reduce the incidence of acute GVHD by 15-40%[4]. Unfortunately, the medication does not prevent chronic GVHD. Once the disease develops, the first line of treatment is high dose corticosteroids (1-3 mg/kg/day) and symptomatic treatment with adequate hydration and antihistamines. Cyclosporine, cyclophosphamide or antithymocyte globulins are given as second-line treatments. Beneficial therapeutic response with extracorporeal photochemotherapy (ECP) has been reported[9].

Mortality rate of grade IV GVHD is as high as 80-100% compared with only 30% in the classic TEN[4]. Factors of poorer prognosis are the increase risk of infection and the severe extracutaneous involvement.

In our case, the most likely cause of TEN-like lesions was acute graft versus host disease. The differential diagnosis included cutaneous reaction to chemotherapy or radiation therapy, adverse drug reaction and some viral infection. In the absence of extracutaneous involvement the diagnosis of chronic GVHD can be very difficult because neither skin nor histopathologic findings were pathognomonic.

In conclusion, we reported a case of acute GVHD presented with GI symptoms before skin manifestations. His skin lesion was maculopapular rash initially then progressed to extensive TEN-like lesions. The patient died of pneumonia and acute renal failure.

References

1. Takeda H, Mitsuhashi Y, Kondo S et al. Toxic epidermal necrolysis possibly linked to hyperacute GVHD after allogeneic BMT. J Dermatol 1997; 24 : 635-41.
2. Horn TD. Graft-versus-host disease. In: Irwin M. Freedgerg, , Arthur Z. Eisen, Klaus Wolff et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Philadelphia : McGraw — Hill. 1999 : 1426-33.
3. Aractingi S, Chosidow O. Cutaneous graft-versus-host disease. Review. Arch Dermatol. 1998; 134: 602-12.
4. Roy C. Grekin, Dutr P. Samlaska, Kirsten Vin-Christian. Atopic dermatitis, eczema and noninfectjous immunodeficiency disorders. In: Andrews disease of the skin clinical dermatology.Philadelphia: WB. Saunders. 2000: 93-4.
5. Cohen LM, Skopicki DK, Harrist TJ. Vesiculobullous and Vesicopustular diseases. In: Elder, D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. Lever's Histopathology of the skin. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997: 240-44.
6. Zhou Y, Barnet MJ, Rivers JK et al. Clinical significance of skin biopsies in the diagnosis and management of graft-versus-host disease in early postallogeneic bone marrow transplantation. Arch Dermatol. 2000; 136: 717-21.
7. Horn TD, Haskell J. The lymphocytic infiltrate in acute cutaneous allogeneic graft-versus-host reaction lacks evidence for phenotypic restriction in donor-derived cells. J Cutan Pathol. 1998; 25: 210-14.
8. Correia O, Delgado L, Barbosa IL et al. CD8+ lymphocytes in blister fluid of severe acute cutaneous graft-versus-host disease: further similarities with toxic epidermal necrolysis. Dermatology. 2001; 203: 212-16.

9. Girardi M, Moniff JM., Heald PW et al. Extracorporeal photochemotherapy in human and murine GVHD. J Dermatol Sci. 1999; 19: 106-13.

Formaldehyde allergy with initially negative open application test: a case report

Rajyani Kanechorn Na Ayuthaya MD,

Chuchai Tanglertsampan MD.

ABSTRACT:

KANECHORN NA AYUTHAYA P, TANGLERTSAMPAN C. FORMALDEHYDE ALLERGY WITH INITIALLY NEGATIVE OPEN APPLICATION TEST: A CASE REPORT* THAI J DERMATOL 2003; 19: 198-202.

DIVISION OF DERMATOLOGY, PHRAMONGKUTKLAO HOSPITAL, BANGKOK, THAILAND.

A 32-year-old housewife was referred with a 2-year history of recurrent dermatitis on the extremities and buttocks. The patch test revealed formaldehyde hypersensitivity. A 7-day repeated open application test(ROAT) to her lotion which contained DMDM hydantoin(formaldehyde donor) was negative in the antecubital fossa. When she applied it on eczematous skin, however, she felt an itching and stinging sensation. But when she applied a new lotion (no formaldehyde or formaldehyde donor) on eczematous skin it felt normal. Dermatologists often recommend moisturizers on eczematous skin. We usually ask patients to perform ROAT on normal skin only. We may need to recommend them do it on eczematous skin as well.

Key wods: formaldehyde, DMDM hydantoin, repeated open application test, use test, allergic contact dermatitis

*Adapted from Tanglertsampan C. Allergic contact dermatitis from formaldehyde with initially negative open application test. Contact Dermatitis: 2003; 48(3):171-2

บทคัดย่อ:

รัชยาณี คเนจร ณ อยุธยา, ชูชัย ตั้งเลิศสัมพันธ์ การแพ้ฟอร์มาลดีไฮด์ ซึ่งการทดสอบโดยการทาบนผิวหนังซ้ำๆ ให้ผลลบในตอนแรก : รายงานผู้ป่วย 1 ราย* วารสารโรคผิวหนัง 2546; 19: 198-202.

แผนกอายุรกรรมผิวหนัง กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

รายงานผู้ป่วยหญิง 1 ราย อายุ 32 ปี มีผื่นผิวหนังอักเสบเรื้อรังมา 2 ปี บริเวณแขน ขา และก้น จากการทดสอบ patch test พบว่าผู้ป่วยแพ้สารในกลุ่มฟอร์มาลดีไฮด์ การทดสอบโลชันของผู้ป่วยที่มีสารภูมิแพ้โดยวิธี repeated open application test (ROAT) บนผิวหนังปกติให้ผลลบ แต่ให้ผลบวกบนผิวหนังอักเสบ ในขณะที่โลชันที่ไม่มีสารภูมิแพ้ที่ใช้เป็น control ให้ผลลบบนผิวหนังอักเสบ แพทย์ผิวหนังมักแนะนำให้ผู้ป่วยผิวหนังอักเสบใช้โลชันและทดสอบ ROAT บนผิวหนังปกติบริเวณแขน ผู้เขียนแนะนำว่าเราอาจจะต้องแนะนำผู้ป่วยให้ทา ROAT บนผิวหนังอักเสบร่วมด้วยเช่นกัน

คำสำคัญ: ฟอร์มาลดีไฮด์, ฟอร์มาลดีไฮด์โดเนอร์, การทดสอบโดยการทาบนผิวหนังซ้ำๆ, ผื่นแพ้สัมผัส

* คัดแปลงจาก Tanglertsampan C. Allergic contact dermatitis from formaldehyde with initially negative open application test. Contact Dermatitis: 2003;48(3):171-2

ฟอร์มาลดีไฮด์(formaldehyde) เป็นสารก่อภูมิแพ้ที่พบได้บ่อยเพราะเป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์ต่างๆ ที่ใช้ในชีวิตประจำวันเป็นจำนวนมาก เช่น ผลิตภัณฑ์บำรุงผิว, เส้นผมและเครื่องสำอาง นอกจากนี้ยังเป็นสารที่ใช้ในขบวนการผลิตเสื้อผ้า (permanent press textiles) ด้วย[1] รายงานนี้เป็นผู้ป่วย 1 ราย ที่มีผื่นแพ้สัมผัสจากสารฟอร์มาลดีไฮด์ ซึ่งการทดสอบครั้งแรกโดยวิธี repeated open application test (ROAT) ให้ผลเป็นลบ

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 32 ปี มีผิวหนังอักเสบเรื้อรังเป็นๆ หายๆ บริเวณแขน ขาและก้นมา 2 ปี ผู้ป่วยไม่มีประวัติผื่นอะโทปิก การตรวจร่ายกายทางผิวหนังพบว่าเป็น excoriated erythematous patches บริเวณดังกล่าว

การทดสอบ patch test บริเวณหลังโดยใช้สารทดสอบ European Standard, สารบางอย่างในกลุ่ม preservative, vehicle, corticosteroid และ textile ของบริษัท Chemotechnique และโลชันบำรุงผิวของผู้ป่วยเอง ผลการทดสอบได้พบว่าไม่แพ้ เนื่องจากโลชันบำรุงผิวที่ผู้ป่วยใช้เป็นประจำบริเวณผิวหนังอักเสบผสมสารกันเสีย DMDM hydantoin ซึ่งเป็นสารในกลุ่ม formaldehyde donor จึงทดสอบ patch test ด้วยสารกันเสียซึ่งเป็น formaldehyde doner และโลชันดังกล่าวอีกครั้งได้ผลที่ไม่ชัดเจน (?+) (session 1) และเมื่อนำโลชันมาทดสอบแบบ ROAT เป็นเวลา 7 วัน บริเวณผิวหนังที่ปกติบริเวณ antecubital fossa ให้ผลเป็นลบ เมื่อนำโลชันนั้นมา

ทาทดสอบบริเวณผิวหนังอักเสบ พบผู้ป่วยมีอาการคันและแสบหลังทา 2-3 วัน แต่เมื่อนำโลชันชนิดใหม่ที่ไม่มี formaldehyde หรือ formaldehyde donor ทดสอบทาบริเวณผิวหนังอักเสบกลับให้ผลปกติ

ตารางที่ 1 ผลการทดสอบ patch test

	Session 1	Session 2 (3 month after sessions)
Formaldehyde (1%aq.)	?+	+
DMDM hydantoin (2%aq.)	?+	?+
Ethylenurea-melamine- maldehyde resin (5% pet.)	?+	?+
Urea-formaldehyde resin (10% pet.)	?+	+
Melamine-formaldehyde resin (7% pet.)	?+	+
Moisturizing lotion (as is)	-	-

หลังจากนั้น 3 เดือน ได้ทำการทดสอบ patch test ซ้ำบริเวณแขนด้านนอกของผู้ป่วยโดยใช้สารภูมิแพ้ (allergen) และโลชันบำรุงผิว ผลการทดสอบแสดงอยู่ในตารางที่ 1 (session 2) และพบรอยผื่นแพ้บริเวณทดสอบ ในระหว่างที่ทำการทดสอบผู้ป่วยได้มีผื่นเห่อเกิดขึ้นบริเวณขาของผู้ป่วยด้วย นอกจากนั้นยังทำการทดสอบ ROAT บริเวณผิวหนังปกติ โดยใช้โลชันของผู้ป่วยซ้ำก็ให้ผลลบอีกเช่นเดิม

ผู้ป่วยได้รับการแนะนำให้หลีกเลี่ยง formaldehyde, formaldehyde donor และ formaldehyde resin ผื่นจึงสงบหายไป

วิจารณ์

1, 3 – bis (hydroxymethyl) – 5 , 5 – dimethylimidazolidine – 2 , 4 - dione (DMDM hydantoin) เป็นสารในกลุ่มที่สามารถปลดปล่อยฟอร์มาลดีไฮด์ออกมาได้ (formaldehyde donor) ซึ่งใช้เป็นสารกันเสียในเครื่องสำอางและอุตสาหกรรมหลายชนิด[2] ในตารางที่2 ได้แสดงสารกลุ่ม formaldehyde donor ที่พบบ่อยและสำคัญ[3]

ตารางที่ 2 สารกันเสียที่สามารถปลดปล่อยฟอร์มาลดีไฮด์ (Formaldehyde-releasing preservatives)

INCI*Name	Trade Name
Cosmetic and topical agent preservatives	
2-Bromo-2-nitropopane-1, 3-diol	Bronopol
Quaternium-15	Dowicil 200
Imidazolidinyl-urea	Germall 115
Diazolidinyl urea	Germall II
DMDM hydantoin	Glydant
Tris (hydroxymethyl) nitromethane	Tris Nitro (Bronopol derivative)
Industrial and metal-working fluid	
Preservatives	Dowicil 75
	Tris Nitro
	Grotan BK
	Triadine-10
	Onyxide-200
	Vancide TH
	Myacide BT

*INCI, International Nomenclature Cosmetic Ingredient.

ROAT เป็นการทดสอบสารหรือผลิตภัณฑ์ที่ผู้ป่วยหรือแพทย์สงสัยว่าจะเป็นสาเหตุของผิวหนังอักเสบ วิธีการทดสอบคือให้ผู้ป่วยทาสารหรือผลิตภัณฑ์นั้น (ซึ่งส่วนมากมักเป็นผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางหรือยา) บริเวณ antecubital fossa วันละ 2 ครั้ง โดยไม่ต้องล้างออกเป็นเวลา 7 วันหรือเมื่อเกิดปฏิกิริยาขึ้นก่อน[3,4] วัตถุประสงค์หลักของการทำ ROAT คือการหา clinical relevance ว่าสารที่สัมผัสนั้นเป็นสาเหตุของปัญหาของผู้ป่วยหรือไม่ การทำ ROAT มักทดสอบบนผิวหนังปกติบริเวณ antecubital fossa มีรายงานเพียงไม่กี่รายที่แสดงผลว่าการทา ROAT ที่ให้ผลลบบนผิวหนังปกติและอาจให้ผลบวกบนผิวหนังอักเสบได้[5]

ในกรณีผู้ป่วยรายนี้ ผล ROAT ต่อโลชันที่ผู้ป่วยใช้ให้ผลลบบนผิวหนังปกติแต่ให้ผลบวกบริเวณผิวหนังอักเสบและเมื่อผู้ป่วยได้ทาโลชันที่ไม่มี formaldehyde หรือ formaldehyde donor บนผิวหนังอักเสบก็ไม่มีอาการผิดปกติแต่อย่างใด ผู้ป่วยอาจจะมีความทนทานต่อสารภูมิแพ้ปริมาณต่ำในบริเวณผิวหนังปกติแต่บริเวณผิวหนังอักเสบอาจ

มี threshold หรือ barrier ที่ลดลง สารดูดซึมเพิ่มขึ้น จึงเกิดอาการแพ้ดังนั้นคุณสมบัติความแตกต่างของผิวหนังปกติและผิวหนังอักเสบหรือ compromised skin ต่อการกระตุ้นให้เกิดการแพ้ควรจะได้มีการศึกษาต่อไป

แพทย์ผิวหนังมักจะแนะนำผู้ป่วยที่เป็นผิวหนังอักเสบจากการใช้ครีมบำรุงผิว (moisturizer) ให้ทำการทดสอบ ROAT บนผิวหนังปกติบริเวณ antecubital fossa ก่อน ถ้าผลการทดสอบเป็นลบแต่ยังสงสัยว่าเป็นผื่นแพ้ผลิตภัณฑ์ที่ผู้ป่วยใช้ ควรจะต้องแนะนำผู้ป่วยทดสอบ ROAT บนผิวหนังอักเสบด้วย

References

1. Rietschel RL, Fowler JF.Allergy to preservatives and vehicles in cosmetics and toiletries.In: Fisher's contact dermatitis.Philadelphia: Lippincott William & Wilkins.2001:211-259
2. de Groot AC, van Joost T, Bos JD, van der Meeren HLM, Weyland JW. Patch test reactivity to DMDM hydantoin. Relationship to formaldehyde allergy. Contact Dermatitis 1988: 18: 197-201.
3. MarksJG, DeleoVA.Standard allergens.In: Contact and occupational dermatology. St. Louis: Mosby.1997:61-132
4. Hannuksela M, Salo H. The repeated open application test (ROAT). Contact Dermatitis 1986: 14: 221-227.
5. Nakada T, Hostynek JJ, Maibach HI. Use tests: ROAT (repeated open application test)/ PUT (provocative use test): an overview. Contact Dermatitis 2000: 43:1-3.

CME Patient I

Pipat Suphunjitawana MD,

Porntip Puvabanditsin MD.

Division of Dermatology, Department of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

CASE I/a

A 35-year-old Thai man presented with itching reddish rash on his trunk wax and wain about 10 years. He had used many topical medication. On January, 2003, the lesion was biopsied and large plaque parapsoriasis was reported. He was treated by broadband UVB phototherapy 12 courses with satisfactory result, 3 months after multiple skin rashes reappeared on his trunk and both upper extremities.

Physical examination shown as figure I . Few irregular atrophic, telangiectatic patches size 5-8 cm. diameter were observed on the back and buttocks. There were multiple collarette slightly scale, erythematous patches on trunk and both upper and lower extremities. Total skin involvement was less than 10% of body surface. The liver, spleen and lymph nodes were not palpable.

Skin biopsy shows as figure II, III



Figure I



Figure II

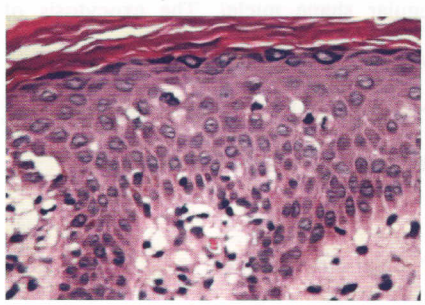


Figure III

1. The most likely diagnosis of case I/a is
   A. parapsoriasis
   B. mycosis fungoides
   C. chronic eczema
   D. pityriasis lichenoides chronica
   E. allergic contact dermatitis

Laboratory data:

CBC: Hb. 17.3 g/dl., Hct. 52.3%, Wbc. 8,170/microlit,N. 68.7%, L. 26.9%, M. 4.4%, E. 3.6%, B. 0.5%, Platelet 273,000

CXR: Normal, Bone marrow aspiration and biopsy were normal, no atypical cell.

CT abdomen revealed mild hepatomegaly, no enlarged lymph node.

Histopathology: Figure II, III

The section shows hyperkeratosis, alternating acanthosis and atropy of epidermis with scattered dyskeratotic cells. There is fibrosis of dermal papillae. There is lichenoid infiltrate composed of lymphocytes, eosinophils, macrophages and large mononuclear cells with hyperchromatic and irregular shape nuclei. The exocytosis of large mononuclear cells is decorated along dermoepidermal junction and intraepidermal, some of them have perinuclear halo.

2. Your diagnosis is
   A. mycosis fungoides stage IA
   B. mycosis fungoides stage IB
   C. mycosis fungoides stage IIA
   D. mycosis fungoides stage IIB
   E. mycosis fungoides stage IIIA

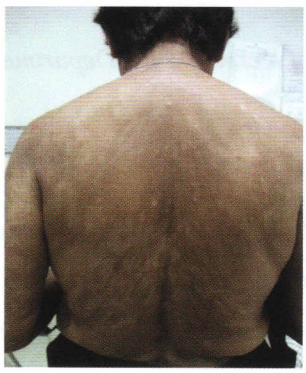


Figure IV



Figure V

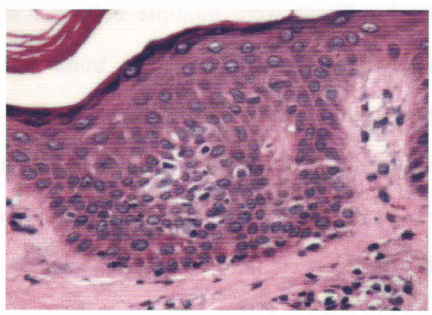


Figure VI

CASE II/b

A 70-year-old woman presented with non-itching rash for 5 years. Most of the lesions enlarged and turned to be hypopigmented plaques on face, trunk and extremities.

Physical examination shown as figure IV. There were multiple erythematous papules and scaly hypopigmented macules and patches more than 10% of total body skin surface on face, trunk and both upper and lower extremities.

The liver, spleen and lymph nodes were not palpable

Skin biopsy shows as figure V, VI.

Laboratory data:

CBC: Hb. 11.6 g/dl., Hct. 37%

Wbc.: 6,500 /microlit., N. 50.2%, L. 34.2%, M. 7.8%. E. 6.9%, B. 0.9%

Platelet 300,000

Chest X-ray: normal with calcified artherosclerotic aorta.

Ultrasound upper abdomen: normal.

Histopathology

The section shows collection of mononuclear with perinuclear halo in epidermis. There are dense superficial perivascular infiltrate composed of lymphocytes and histiocytes.

3. The most likely diagnosis of case IIb is
   A. hypopigmented mycosis fungoides stage IA
   B. hypopigmented mycosis fungoides stage IB
   C. hypopigmented mycosis fungoides stage IIA
   D. hypopigmented mycosis fungoides stage IIB
   E. hypopigmented mycosis fungoides stage IIIA
4. How many percents of mycosis fungoides that developed from large plaque parapsoriasis?
   A. 1 %
   B. 5 %
   C. 30 %
   D. 50 %
   E. 70 %
5. The treatment for mycosis fungoides in stage 1 should be, **EXCEPT**?
   A. topical corticosteroid
   B. topical mechlorethamine
   C. immunosuppressive drugs
   D. topical carmustine
   E. topical bexarotene

Discussion

Mycosis fungoides (MF) is the most common form of cutaneous T-cell lymphoma. Patients with MF may have an extremely long natural history of disease. A premycotic phase, with median 6-year duration, often precedes the diagnosis of MF. Simon et al reported large plaque parapsoriasis can

develop MF after follow-up of 8 years in one of six patients. Larzor et al reported that mycosis fungoides developed in 30% of patients in the parapsoriasis group.

Hypopigmented MF is a rare variant of cutaneous T-cell lymphoma. It is more frequent in dark-skin or Asian patients, particularly children. Stone et al reported 7 patients with hypopigmented MF that mean age was 35 years at disease onset, with mean of 5.5 years' duration of illness before presentation. All of patients were Fitzpatrick skin type IV or V, and most reported pruritus.

Response to treatment depends on stage of disease (table I,II)and type of treatment. Current treatment options includes topical therapy (table III), phototherapy (table IV), single or combination systemic therapy, and immunotherapy.

Table I TNMB classification for mycosis fungoides

T (Skin)	
T1	Limited patch/plaque (<10% of total skin surface)
T2	Generalized patch/plague (≥10% of total skin surface)
T3	Tumors
T4	Generalized erythroderma
N (Nodes)	
N0	Lymph nodes clinically uninvolved
N1	Lymph nodes enlarged and histologically uninvolved (includes reactive and dermatopathic nodes)
N2	Lymph nodes clinically uninvolved and histologically involved
N3	Lymph nodes enlarged and histologically involved
M (Viscera)	
M0	No visceral involvement
M1	Visceral involvement
B (Blood)	
B0	No circulating atypical (Sézary) cells (<5%)
B1	Circulating atypical (Sézary) cells (≥5%)

TNMB classificatior which is based on type and extent of skin involvement (T), N-lymph node involvement, M-presence of visceral disease, B-detection of Sézary cells in the peripheral blood

Table II Clinical staging system for mycosis fungoides

Clinical stages	TNM classification		
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1-2	N1	M0
IIB	T3	N0-1	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
IVA	T1-4	N2-3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

Stage I Diseases is limited to the skin (limited patch or plaque disease <10% of total skin surface (IA) generalized patch or plaque disease ≥ 10% of total skin surface (IB).

Stage II Disease is subdivided into patch or plaque disease with palpable lymphadenopathy (IIA) and cutaneous tumors with or without palpable lymphadenopathy (IIB).

Stage III Disease is generalized erythroderma with (IIIA) or without (IIIB) palpable lymphadenopathy.

Stage IV Disease is characterized by extracutaneous involvement, limited to lymph nodes (IVA) and visceral involvement (IVB).

Table III Treatment guide line for CTCL

		Stage				
	Response	I	II	III	IV	Comment
Topical corticosteroids						
Zackheim et al	ORR	94%	82%	-		Stage I and II only
	CR	63%	25%	-		
Mechlorethamine						
Vonderheid et al	ORR	-	-	-		Only CR reported; 331 patients total
	CR	80%	62%	36%	42%	
Ramsay et al	ORR	-	-	-	-	CR in 72/117 patients; percentages are probabilities with
	CR	76%	45%	49%	-	2-year therapy
Hoppe et al	ORR	88%	69%	33%	66%	123 Patients
	CR	51%	26%	0%	22%	
Zachariae et al	ORR	-	64%	-	-	12-y Follow-up of 33 plaque-stage patients
	CR	-	42%	-	-	
Ramsay et al	ORR	95%	64%	-	-	76 Patients
	CR	84%	62%	50%	-	

		Stage				
	Response	I	II	III	IV	Comment
BCNU						
Zackheim	ORR	92%	64%	-	-	Stage I and II only
	CR	-	-	-	-	
Zackheim et al	ORR	98%	96%	44%	50%	10-y Study of 86 patients
	CR	70%	44%	22%	0%	
Bexarotene gel						
Kuzel et al	ORR	-----63%-----		-	-	Stage IA-IIA only
	CR	-----21%-----		-	-	
Heald et al	ORR	-----44%-----		-	-	Stage IA-IIA only
	CR	-----8%-----		-	-	

CR (clearance rate) = full resolution of the disearse for a minimum 4 months
ORR (over all responsive rate)

Table IV Phototherapy for CTCL

		Stage				
	Response	I	II	III	IV	Comment
UV-A and UV-B						
Resnik and	ORR	-	-	-	-	30 Patients with stage I and 1 with stage II; long-term follow
Vonderheid	CR	78%	50%	-	-	up of CR from Milstein et al
Milstein et al	ORR	-----84%-----		-	-	
	CR	-----61%-----		-	-	
UV-B						
Clark et al	ORR	100%	-	-	-	Narrowband UV-B phototherapy
	CR	75%	-	-	-	
Ramsay et al	ORR	87%	0%	-	-	31/35 Patients with stage I
	CR	83%	0%	-	-	
UV-A1						
Plettenberg et al	ORR	100%	-	-	-	Open pilot study of 3 patients
	CR	100%	-	-	-	
PUVA						
Roupe et al	ORR	-	-	-	-	24 Patients with patch- or plaque-stage mycosis fungoides
	CR	-----92%-----		-	-	
Herrmann et al	ORR	94%	100%	100%	100%	68 Stage I, 7 stage II, 6 stage III, and 1 stage IV
	CR	65%	86%	33%	100%	

	Response	Stage I	II	III	IV	Comment
ECPP						
Duvic et al	ORR	----------50%----------			50%	34 Patients
	CR	----------17%----------			18%	
Zic et al	ORR	60%	63%	0%	-	20 Patients
	CR	40%	13%	0%	33%	
Briffa et al	ORR	-	-	-	-	73 Patients; only CR evaluated
	CR	100%	93%	44%	0%	
Roenigk	ORR	-	-	-	-	12 Patients; only CR evaluated
	CR	-----71%-----		-----40%-----		

CR = full resolution of the diseare for a minimum 4 months
ORR = over all responsive rate
ECPP = extracorporeal photopheresis

The life expectancy in patients with patch-stage or limited (< 10%) plaque-stage disease is essentially equal to that of age-matched control subject.

References

1. Diammandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis goides and Sézary syndrome. Blood 1966;88:2385-409.
2. Helen YK, Michael P. The diagnosis, evaluation and treatment of cutaneous T-cell lymphoma Curr Prob in Dermtol 2001, 3: 307-32.
3. Lazar AP et al. Parasoriasis and mycosis goides: the Northwestern University experience, 1970 to 1985. J Am Acad Dermatol. 1989; 21:919-23.
4. Kim YH, Hoppe RT. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome. Semin Oncol 1999; 26: 276-89.
5. Kim-James HY, Heffernan MP. The diagnsis evaluation and Treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Current Probl Dermatol 2001; 13-301-340.
6. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Arch Dermatol 1998; 134: 949-54.
7. Ramsay DL, Halperin PS, Zeleniuch-Jacquotte A. Topical mechorethamine therapy for early stage mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 1988; 19:684-91.
8. Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, Shrager L, Micaily B, Van Scott EJ. Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 1989; 20: 416-28.
9. Simon M et al. Large plaque parasoriasis: clinical and genotypic correlations. J Cutan Pathol, 2000; 27:57-60.
10. Stone ML et al. Hypopigmented mycosisgoides:a report of 7 cases and review of the literature. Cutis 2001; 37:133-8.
11. Resnik KS, Vonderheid EC. Home UV phototherapy of early mycosis fungoides: long-term follow-up observations in thirty-one patients. J Am Acad Dermaol. 1993; 29: 73-7.
12. Ramsay et al. Ultrariolet-B phototherapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 1992; 128: 931-3.
13. Clark AR et al. Papular dermatitis : pilot study of phototherapy. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 929-33.
14. Plettenberg H et al. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 47-50.
15. Hoppe RT, Abel EA, Deneau DG, Price NM. Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard. J Clin Oncol 1987; 5: 1796-803.
16. Ramsay DL, Parnes RE, Dubin N. Response of mycosis fungoides to topical chemotherapy with mechlorethamine. Arch Dermatol 1984; 120: 1585-90.
17. Zachariac H, Thestrup-Pedersen K, Sogaard H. Topical nitrogen mustard in early mycosis fungoides. A 12-year experience. Acta Derm Venereol 1985; 65: 53-8.
18. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) for patch/plaque mycosis fungoides. Semin Dermatol 1994; 13: 202-6.
19. Zackheim HS, Epstein EH, McNutt NS, Grekin DA, Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for

mycosis fungoides and related disorders: a 10-year experience. J Am Acad Dermatol 1983; 9: 363-74.

20. Kuzel T, Breneman D, Duvic M, Truglia J, Yocum R, Stevens V. Phase I-II trial of Targretin gel in the topical treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma(abstract). J Invest Dermatol 2000; 114: 839.
21. Heald P, Mehlmauer M, Martin A, Olsen E, Crowley C, et al, for the Worldwide Bexarotene Study Group. The benefits of topical bexarotene (Targretin) in patients with refeactory or persistent early stage CTCL (abstract). J Invest Dermatol 2000; 114: 840.
22. Milstein HJ, Vonderheid EC, Van Scott EJ, Johnson WC. Home ultraviolet phototherapy of early mycosis fungoides: preliminary observations. J Am Acad Dermatol 1982; 6: 355-62.
23. Clark C, Dawe RS, Evans AT, Lowe G, Ferguson J. Narrowband TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoides. Arch Dermatol 2000; 136: 748-52.
24. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau P, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. Arch Dermatol 1997; 133: 1514-22.
25. Roenigk HH. Phototherapy for mycosis fungoides: long-term follow-up study. Cancer Treat Rep 1979; 63: 669-73.
26. Herrmann JJ, Roenigk HH, Hurria A, Kuzel TM, Samuelson E, Rademaker AW, et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. J Am Acad Deramtol 1995; 33: 234-42.
27. Briffa DV, Warin AP, Harington CI, Bleehen SS. Photochemotherapy in mycosis fungoides. Lancet 1980; 2: 49-53.
28. Roupe G, Sandstrom MH, Kjellstrom C. PUVA in early mycosis fungoides may give long-term remission and delay extracutaneous spread. Acta Derm Venereol 1996; 76: 475-6.
29. Thomsen K, Hammar H, Molin L, Volden G. Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. Acta Derm Venereol 1989: 69: 536-8.
30. Duvic M, Hester JP, Lemak NA. Photopheresis therapy for cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 573-9.
31. Zic J, Arzubiaga C, Salhany KE, Parker RA, Wilson D, Stricklin GP, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 729-36.

CME Patient II

Aunchalee Rattanatharn MD,

Division of Dermatology, Department of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

The patient presented with a 2-month history of generalized fine, thin, and unpigmented hair on her face, ears, back and extremities.

Seven months ago, the patient had lymphadenopathy at the left side of the neck. The lymph node biopsy was done and diagnosed as metastasis carcinoma. The primary site of cancer has not been found.

MRI of abdomen showed multiple nodes in the abdomen and pelvic area. She was treated by radiation plus chemotherapy with partial improvement and totally loss of her body hair.



Figure I



Figure II

Past history: No known underlying disease.

Familial history: No family history of cancer.

Physical examination:

HEENT: mild pale conjunctiva, no jaundice

Oral cavity, pharynx and tongue are normal

LN: Supraclavicular and posterior cervical neck lymph nodes can not be palpated.

Skin: generalized excessive fine silky slightly reddish hair on her face, ears, trunk and extremities (marked at ears). The hair is easily pulled out.

Investigation:

Chest x ray shows cardiomegaly no pulmonary infiltration. Ba enema: no demonstrable abnormality. Pelvic examination and pap smear are normal.

Lymph node biopsy show malignant round cell tumor (not known the origin of tumor)

1. Hypertrichosis lanuginosa acquisita (HLA) may be associated with all **EXCEPT ONE**
   A. internal malignancy
   B. anorexia nervosa
   C. hyperthyroidism
   D. hypothyroidism
   E. adrenal insufficiency
2. The most common cancer associated HLA is
   A. CA ovary
   B. CA prostate
   C. CA lung
   D. CA breast
   E. CA uterus
3. All of the following drugs may cause HLA **EXCEPT ONE**
   A. diazoxide
   B. dilantin
   C. cyclosporine
   D. topical corticosteroid
   E. minoxidil
4. The initially site of hair growth in HLA is.
   A. face
   B. upper chest
   C. back
   D. abdomen
   E. palms and sole
5. Hair in HLA is
   A. medullated hair
   B. anagen hair
   C. telogen hair
   D. fetal hair
   E. terminal hair

Discussion:

Hypertrichosis lanuginosa acquisita (HLA) associated with malignancy is rare; fewer than 50 cases have been reported. Pateints with HLA initially grow lanugo (ie, fetal) hair near their eyebrows and on their forehead, ears and nose. But eventually some patients have extensive involvement that include the extremities, axillae and trunk but the palms, soles and perineum are spared. The hair, referred to as malignant down is fine, thin, non medullated and unpigmented, unlike the robust pigmented terminal hair characteristic of hirsuitism. Although the hair may grow to considerable length, it is easily pulled out. Hair growth typically occurs late in the course of the malignancy. HLA secondary to malignancy is sometimes concurrent with acanthosis nigricans, papillary hypertrophy of the tongue and glossitis. The clinical appearance is unique and diagnostic. Histopathologic findings are consistent with lanugo-type hair. Malignant down, which has been reported

to follow a craniocaudal spread, has been reported with a number of internal cancers. Most often, cancers associated is the lung or the colon, the others are rectum, uterus, breast and lymphoma.

Hypertrichosis lanuginosa acquisita associated with malignancy must be distinguished from that associated with drugs and benign conditions. HLA may be an adverse effect of medications, such as phenytoin, diazoxide, streptomycin, penicilliamine, minoxidil and cyclosporine, or it may be associated with systemic diseases, such as hyperthyroid, hypothyroid and anorexia nervosa. These forms of the diseases are clinically indistinguishable from those cases associated with malignancy. The presence of otherwise unexplained, HLA should prompt an extensive search of occult malignancy. Patients usually have metastatic disease at the time of diagnosis and, therefore, a poor prognosis but HLA may precede the diagnosing of cancers by up to 2 years. However, successful tumor therapy is associated with the regression of hair growth.

References

1. Oslen EA: Hypertrichosis, in Disorders of Hair Growth: Diagnosis and Treatment, edited by EA Oslen. New York, McGraw-Hill,2003
2. Hovenden A: Acquired hypertrichosis lanuginosa associated with malignancy. Arch Intern Med 1987; 147:2013.
3. European Multicentre Trial Group: Cyclosporine in cadaveric renal transplantation: One year follow–up of a multicentre trial. Lancet 1983; 2(2):986.
4. Hegedus SI, Schorr WF: Acquired hypertrichosis lanuginosa and malignancy. Arch Dermatol 1972; 106:84-88.
5. Wadskov S, Bro-Jorgensen A, Sondergard J: Acquired hypertichosis lanuginosa. Arch Dermatol 1976; 112:1442-1444.
6. Jenec GBE: Hypertrichosis lanuginosa acquisita. Arch Dermatol 1986; 122:805-808.

CME Patient III

Marisa Charoenlap MD,

Wiwat Korkij MD.

Division of Dermatology, Department of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

The patient has multiple hypopigmented macules on the trunk and extremities since she was born (Figure I). When she was 2, she developed multiple asymptomatic skin-colored and erythematous papules on the nose, frontal and malar areas. (Figure I) Asymptomatic periungual mass (Figure III) also developed many years ago. Physical examination show numerous 2-4 mm. waxy, skin-colored papules symmetrically distributed over the frontal area, nose and cheeks. (Figure II)

1. Your diagnosis is
   - A. possible tuberous sclerosis (TS)
   - B. probable tuberous sclerosis
   - C. definite tuberous sclerosis
   - D. neurofibromatosis type 1
   - E. multiple endocrine neoplasia type 1

2. Each of the following is true regarding these whitish patches in TS (Figure I) **EXCEPT**
   - A. they may be oval, confetti-type, or ash leaf-like
   - B. they are amelanotic lesions
   - C. these lesions may develop during childhhood
   - D. these are often the first cutaneous sign of tuberous sclerosis
   - E. they may be present in a dermatomal distribution or may follow the lines of Blaschko

3. The common pulmonary complication in TS is
   - A. bronchiectasis
   - B. plural effusion
   - C. hemothorax
   - D. pneumothorax
   - E. pleural angiomyolipoma

4. Patients with tuberous sclerosis have a high incidence of kidney lesions. The most common one is
   - A. angiomyolipomas
   - B. neurofibroma
   - C. renal cell carcinoma
   - D. renal cyst
   - E. metastatic tumor



Figure I

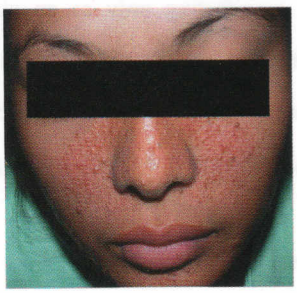


Figure II



Figure III

5. All of the following neoplasms has been associated with tuberous sclerosis **EXCEPT**

A. cortical tuber
B. subependymal nodule
C. cardiac rhabdomyosarcoma
D. renal angiomyolipoma
E. subependymal giant cell astrocytoma

Tuberous sclerosis (TS) or Bourneville's disease, the classic triad were facial angiofibroma, seizures, and mental retardation but occurs in fewer than one third of patients. The diagnosis was made by finding of typical skin lesions and/or neurological symptoms. In addition to skin findings, the kidneys, lungs, heart, bones, pancreas, parathyroid glands, and the centreal nervous system are also affected.

The prevalence of TS is about 1 in 10,000 and it occurs equally in all races and both genders. Two distinct genetic loci responsible for TS have been identified: one on chromosome band 9q34, also referred to as tuberous sclerosis complex 1 (TSC1) and another on chromosome 16p13, referred to as tuberous sclerosis complex 1 (TSC2) TSC1 encodes a protein called hamartin and TSC2 encodes the protein tuberin. These proteins are involved in cellular differentiation, tumor suppression, and intracellular signaling.

The most common manifestation of TS are white macular lesions (87%-98%) and facial angiofibromas (75%). The white macules are amelanotic lesions which often the first sign of tuberous sclerosis which may be single or multiple.They are a very frequent initial cutaneous manifestation of tuberous sclerosis. They are best appreciated when the skin is viewed with a Wood's lamp and have been classified into three types. The most common consists of polygonal

0.5-2.0 cm white lesions resembling a thumbprint. 'Ash leaf' variegate macules of leucoderma measuring approximately 1-3 cm in diameter often present at birth, characteristically on the trunk or buttocks. There are 3 or more of ash-leaf macules, TS should be highly suspected. The third variant consists of guttate scattered 1-3 mm white macules (so-called 'confetti lesion'). Facial angiofibroma, formerly known as sebaceous adenoma, are the second most common skin finding, usually occur after the age of 4 . Enamel pitting in deciduous and permanent teeth (48%), molluscum fibrosum pendulum (20%), and periungal fibroma Figure III (20%) are less common. Shagreen patches occur in 21% to 80% of patients, flat or slightly elevated, skin-colored patches or soft plaques. These are frequently located in the lumbosacral area but may occur anywhere on the trunk. Cortical tubers appear along the gyri and sulci in the brain and are associated with seizure. Rhabdomyomas are cardiac manifestations of TS that usually resolve spontaneously with time, occur in two thirds of affected children. Renal manifestations are angiomyolipoma and renal cysts. Angiomyolipomas occur in 45% to 80% of affected children. More than one tumor per kidney and bilateral involvement are common. Cysts occur as single or multiple and tend to appear earlier than angiomyolipomas. Lymphangio-myomatosis is a pulmonary manifestation of TS and pneumothorax due to rupture of subpleural cysts is often a complication. Two thirds of patients with TS have musculoskeletal manifestations such as sclerotic lesions in the calvarium, pelvis, vertebrae, and long bones. Nonspecific hamartomas are found in the phalanges of the hands and feet. Ocular findings are present in at least 50% of patients with difficult to appreciate, manifesting only as an abnormal light reflex. Retinal and optic nerve astrocytic hamartomas are the most frequent manifestation. Brain, kidney, and skin neoplasms from patients with TS are highly vascular. Renal angiomyolipoma cells produce the potent angiogenic factor; vascular endothelial growth factor (VEGF). Drugs such as COX-2 inhibitors, interferons, thalidomide, retinoids, peroxisome proliferator activated receptor modulators, and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors have antiangiogenic properties and may prevent growth of tumors in TS. Laser therapy, dermabrasion, and cautery can be effective treatments. Reappearance of angiofibromas has been attributed to abnormal proportions of fibronectin, laminin, and tenascin secreted by fibroblasts. Large symptomatic angiomyolipomas of the kidney should be evaluated with angiography and treated with embolization and kidney-sparing surgery.

0.5-2.0 cm white lesions resembling a thumbprint. 'Ash leaf' variegate macules of leucoderma measuring approximately 1-3 cm in diameter often present at birth, characteristically on the trunk or buttocks. There are 3 or more of ash-leaf macules, TS should be highly suspected. The third variant consists of guttate scattered 1-3 mm white macules (so-called 'confetti lesion'). Facial angiofibroma, formerly known as sebaceous adenoma, are the second most common skin finding, usually occur after the age of 4 . Enamel pitting in deciduous and permanent teeth (48%), molluscum fibrosum pendulum (20%), and periungal fibroma Figure III (20%) are less common. Shagreen patches occur in 21% to 80% of patients, flat or slightly elevated, skin-colored patches or soft plaques. These are frequently located in the lumbosacral area but may occur anywhere on the trunk. Cortical tubers appear along the gyri and sulci in the brain and are associated with seizure. Rhabdomyomas are cardiac manifestations of TS that usually resolve spontaneously with time, occur in two thirds of affected children. Renal manifestations are angiomyolipoma and renal cysts. Angiomyolipomas occur in 45% to 80% of affected children. More than one tumor per kidney and bilateral involvement are common. Cysts occur as single or multiple and tend to appear earlier than angiomyolipomas. Lymphangio-myomatosis is a pulmonary manifestation of TS and pneumothorax due to rupture of subpleural cysts is often a complication. Two thirds of patients with TS have musculoskeletal manifestations such as sclerotic lesions in the calvarium, pelvis, vertebrae, and long bones. Nonspecific hamartomas are found in the phalanges of the hands and feet. Ocular findings are present in at least 50% of patients with difficult to appreciate, manifesting only as an abnormal light reflex. Retinal and optic nerve astrocytic hamartomas are the most frequent manifestation. Brain, kidney, and skin neoplasms from patients with TS are highly vascular. Renal angiomyolipoma cells produce the potent angiogenic factor; vascular endothelial growth factor (VEGF). Drugs such as COX-2 inhibitors, interferons, thalidomide, retinoids, peroxisome proliferator activated receptor modulators, and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors have antiangiogenic properties and may prevent growth of tumors in TS. Laser therapy, dermabrasion, and cautery can be effective treatments. Reappearance of angiofibromas has been attributed to abnormal proportions of fibronectin, laminin, and tenascin secreted by fibroblasts. Large symptomatic angiomyolipomas of the kidney should be evaluated with angiography and treated with embolization and kidney-sparing surgery.

References

1. Khachemoune A, Shahabadi S and Kauffman CL. Self-Assessment examination of the American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 163-166.
2. Arbiser JL, Brat D, Hunter S, D'Armiento J, Henske EP, Arbiser ZK, et al. Tuberous sclerosis-associated lesions of the kidney, brain, and skin are angiogenic neoplasms. J Am Acad Dermatol 2002;46:376-80.
3. Hurst JS, Wilcoski S. Recognizing an index case of tuberous sclerosis. Am Fam Physician 2000;61:703-8, 710.
4. Papadavid E, Markey A, Bellaney G, Walker NP. Carbon dioxide and pulsed dye laser treatment of angiofibroma in 29 patients with tuberous sclerosis.Br J Dermatol2002;147:337-42.
5. Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB, Moshen DB. Tuberous sclerosis. In: Freedburh IM, Eisen AZ, Wolff K,eds. Fitzptrick's dermatology in general medicine vol.2 6th ed. New York: McGraw-Hill 2003; 850: 853.
6. Bittencourt RC, Huilgol SC, Seed PT, Calonje E, Markey AC and Barlow RJ. Treatment of angiofibroma with scanning carbondioxide laser: A clinicopathologic study with long-term follow-up. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 731-5.

เฉลยแบบทดสอบ Continuing Medical Education (CME) ปีที่ 19 ฉบับที่ 3

CME Patient I

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

CME Patient II

1. D	2. B	3. B	4. D	5. E