

วารสารโรคผิวหนัง

ปีที่ 19 ฉบับที่ 2 เมษายน-มิถุนายน 2546

เจ้าของ	สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย	
วัตถุประสงค์	เผยแพร่ความรู้วิชาโรคผิวหนังแก่สมาชิกและแพทย์ทั่วไป ประสานงานและส่งข่าวระหว่างสมาคมและสมาชิกแพทย์ทั่วไป	
บรรณาธิการผู้พิมพ์ผู้โฆษณา	พญ.พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน	
บรรณาธิการผู้ช่วย	พญ.นุชา เนียมประดิษฐ์	
กองบรรณาธิการ	พญ.ชสุรี สีตกะลิน	นพ.วิวัฒน์ ก่อกิจ
	นพ.สมยศ จารุวิจิตรรัตนา	นพ.นภดล นพคุณ
	พญ.ปรียา กุลละวณิชย์	นพ.อภิชาติ ศิวยาธร
	พญ.พิมลพรรณ กฤติยรังสรรค์	นพ.กฤษฎา ดวงอุไร
	นพ.สมศักดิ์ ตันรัตนากร	นพ.จิโรจ สินธวานนท์
	พญ:ศิริเพ็ญ พัววิไล	พญ.จิตรลดา วิภากุล
	พญ.พรรณแข มไหสวริยะ	พญ.ศรีศุภลักษณ์ สิงคาลวณิช
	พญ.กนกวลัย กุลทนันทน์	พญ.สิริยา อารีเจริญเลิศ
อดีตบรรณาธิการ	นพ.ธาดา เปี่ยมพงศ์สานต์	พ.ศ. 2528
	พญ.กนก บุณยะรัตเวช	พ.ศ. 2529-พ.ศ. 2531
	นพ.สมยศ จารุวิจิตรรัตนา	พ.ศ. 2531-พ.ศ. 2535
	นพ.หาญ วงศ์ไวศยวรรณ	พ.ศ. 2535-พ.ศ. 2537
	นพ.สมยศ จารุวิจิตรรัตนา	พ.ศ. 2538-พ.ศ.2539
	นพ.ป่วน สุทธิพินิจธรรม	พ.ศ. 2540-พ.ศ.2542
สำนักงานวารสาร	อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 9 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย เพชรบุรีตัดใหม่ ห้วยขวาง บางกะปิ 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.ณีย์วรรณ หีตพัฒน์	
พิมพ์ที่	โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์ ถ.อรุณอัมรินทร์ โทร 02-411-1523	

Thai Journal of Dermatology

Vol.19 No.2 April-June 2003

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. 2 April-June 2003, Thai Journal of Dermatology (ISSN 0125-8680) is published tri-monthly

Postmaster Send address change to Dr.Somyot Charuwichitratana
9th Floor, Royal Golden Jubilee Building. 2, Soi Soonvijai, New Petchburi Rd, Bangkapi, Huaykwang, Bangkok 10320. Tel.02-7166857, 02-7166661-3 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
เฉขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย เพชรบุรีตัดใหม่
ห้วยขวาง บางกะปิ กรุงเทพฯ 10320
โทร. 02-7166857 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.02-7166857, 02-7166661-3 ext. 9012

คำแนะนำสำหรับผู้นิพนธ์

วารสารโรคผิวหนังมีนโยบายเผยแพร่วิชาการทางโรคผิวหนังและเรื่องที่เกี่ยวข้อง โดยสนับสนุนให้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย และมีบทคัดย่อเป็นภาษาอังกฤษ ในกรณีที่เรื่องเป็นภาษาอังกฤษจะมีบทคัดย่อเป็นภาษาไทย การใช้ภาษาไทยให้ยึดหลักของพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถาน การแปลศัพท์อังกฤษเป็นไทย หรือการเขียนทับศัพท์ให้ยึดหลักของราชบัณฑิตยสถาน ศัพท์ภาษาอังกฤษที่ปนในเรื่องภาษาไทยให้ใช้ตัวเล็กทั้งหมดยกเว้นชื่อเฉพาะซึ่งขึ้นต้นด้วยอักษรใหญ่ 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

มาที่

แพทย์หญิงพรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน
สาขาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทร.02-2564253 ต่อ 103 โทรสาร 02-2564253 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. 02-201-1141

สารบัญ

บทความพิเศษ

สถานการณ์และความจริงของเครื่องสำอางทาฝ้าในปัจจุบัน 51-59
พรพรรณ สุนทรธรรม

นิพนธ์ต้นฉบับ

โรคลมพิษการขูดขีดในคนไทย 60-65
วาสนา ลีลากิจทรัพย์
กนกวลัย กุลทนันทน์

บทความฟื้นฟูวิชาการ

ไฮโดรคิวิโนน 66-76
พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน

รายงานผู้ป่วย

Grover's disease: A case report and literature review 77-83
พนิดา พงศ์นนทชัย
กนกวลัย กุลทนันทน์
พรรณเชย มไหสวริยะ

Rat-bite fever ที่มาด้วยผื่นและข้ออักเสบติดเชื้อ 85-90
รัชยาณี คเนจร ณ อยุธยา
นุชา เนียมประดิษฐ์

คลินิกภูมิแพ้สัมผัส

เมื่อผลการทดสอบการแพ้แบบปิดบนผิวหนังให้ผลลบทั้งหมด 91-92
ชูชัย ตั้งเลิศสัมพันธ์

การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 1 93-95

วรวีร์ ตันติแพทยางกูร

ณัฏฐา รัชตะนาวิน

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 2 96-99

พรรณอร เฉลิมดำริชัย

ณัฏฐา รัชตะนาวิน

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 3 100-102

พรรณอร เฉลิมดำริชัย

ณัฏฐา รัชตะนาวิน

Contents

Special articles

สถานการณ์และความจริงของเครื่องสำอางทาฝ้าในปัจจุบัน 51-59

Pornpan Soontorntham

Original articles

Symptomatic dermographism in Thai patients 60-65

Wassana Leelakitsap

Kanokvalai Kulthanan

Review articles

Hydroquinone 66-76

Porntip Puvabanditsin

Case report

Grover's Disease : A Case Report and Literature Review 77-83

Panida Pongnonthachai

Kanokvalai Kulthanan

Punkae Mahaisavariya

Rat-bite fever presenting with rash and septic arthritis 85-92

Rajyani Kanechorn Na Ayuthaya

Nucha Niumpradit

Continuing Medical Education (CME)

CME Patient I 93-95

Varavee Tantibhaedhyangkul

Natta Rajatanavin

CME Patient II 96-99

Panorn Chalermaamrichai

Natta Rajatanavin

CME Patient III 100-102

Panorn Chalermaamrichai

Natta Rajatanavin

สถานการณ์และความจริงของเครื่องสำอางทาฝ้าในปัจจุบัน

Pornpan Soontorntham

Food and Drug Administration, Ministry of Public Health

ก่อนที่จะกล่าวถึงสถานการณ์และความจริงของเครื่องสำอางทาฝ้าในปัจจุบัน เพื่อให้มองเห็นสภาพปัญหาได้ชัดเจน ขออนุญาตสรุปประวัติศาสตร์ความเป็นมาของสารหรือผลิตภัณฑ์ที่เคยนิยมใช้ในการลดฝ้าของประเทศไทยโดยสังเขป

ทำไมต้องมีกฎหมายว่าด้วยเครื่องสำอาง

ในปี พ.ศ. 2517 มีการประกาศใช้กฎหมายว่าด้วยเครื่องสำอางฉบับแรก คือ พระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. 2517 ด้วยเหตุผลของการประกาศใช้คือ ในขณะนั้นยังไม่มีกฎหมายว่าด้วยเครื่องสำอาง เป็นเหตุให้บุคคลผู้ใช้เครื่องสำอางได้รับอันตรายจากการใช้เครื่องสำอางบางประเภทหรือบางชนิด สมควรมีกฎหมายควบคุมการผลิตเพื่อขาย การนำเข้าเพื่อขาย และการห้ามขายเครื่องสำอางที่ไม่ปลอดภัยในการใช้ และเครื่องสำอางปลอม เพื่อให้ความปลอดภัยกับคุ้มครองอนามัยและสุขภาพของผู้ใช้เครื่องสำอาง ต่อมากระทรวงสาธารณสุขได้ยกเลิกพระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. 2517 และประกาศใช้พระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. 2535 ซึ่งใช้บังคับมาจนถึงปัจจุบัน

หลักการของกฎหมายเครื่องสำอางฉบับปัจจุบัน

ในช่วงของการปรับปรุงกฎหมายฉบับเดิม หลายคนคาดหวังว่า กฎหมายฉบับใหม่น่าจะเข้มงวดขึ้นเพื่อให้การคุ้มครองผู้บริโภคได้ผล ในขณะที่เครื่องสำอางถูกมองว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่ใช้เพื่อความสวยงาม และควรลดการควบคุมกำกับธุรกิจเครื่องสำอาง ลงมาเป็นการกำกับดูแล คือ กำหนดกรอบให้ธุรกิจปฏิบัติ และหน่วยงานรัฐติดตามตรวจสอบในภายหลัง **แต่ขาดการมองถึงผลกระทบที่จะ**เกิดจากเครื่องสำอางต่อสุขภาพ รวมทั้งศักยภาพในการติดตามตรวจสอบของภาครัฐ และที่สำคัญคือ ความพร้อมของผู้บริโภคที่จะมีความรู้ความเข้าใจที่จะตัดสินใจเลือกซื้อและเลือกใช้ได้อย่างเหมาะสม หลักการของกฎหมายเครื่องสำอางฉบับปัจจุบัน คือ

- ไม่ต้องขออนุญาตสถานที่ผลิตเครื่องสำอาง
- เครื่องสำอางควบคุมพิเศษเท่านั้นที่ต้องขอขึ้นทะเบียน ซึ่งมีจำนวนไม่มากนัก ในการรับขึ้นทะเบียน จะพิจารณาชื่อ สูตร สรรพคุณ ความปลอดภัย และวิธีวิเคราะห์
- เครื่องสำอางควบคุมต้องแจ้งรายละเอียดก่อนผลิตหรือนำเข้าไม่น้อยกว่า 15 วัน ในการรับแจ้งพิจารณาจากชื่อผลิตภัณฑ์ และสูตรส่วนผสม ส่วนการแสดงฉลาก และการอ้างสรรพคุณ ถือว่าเป็นความรับผิดชอบของเจ้าของผลิตภัณฑ์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะติดตามตรวจสอบเมื่อออกจำหน่ายในท้องตลาด
- เครื่องสำอางทั่วไปที่ผลิตในประเทศ สามารถผลิตออกจำหน่ายได้เลยโดยจัดทำฉลากภาษาไทยที่มีข้อความฉลากบังคับให้ถูกต้องตามที่กฎหมายกำหนด สำหรับการ

นำเข้าฯเครื่องสำอางทั่วไป ต้องแจ้งการนำเข้าฯต่อ อย. โดยพิจารณาจาก Certificate of Free Sale และสูตรส่วนผสม และจัดทำฉลากภาษาไทยที่มีข้อความฉลากบังคับให้ถูกต้องตามที่กฎหมายกำหนด หน่วยงานรัฐจะติดตามตรวจสอบเครื่องสำอางทั่วไปเมื่อออกจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว

- ผู้ประกอบธุรกิจอาจยื่นขอความเห็นในการใช้ฉลากได้ (ตามความสมัครใจ) แต่ต้องเสียค่าป่วยการรายการละ 3,000 บาท และไม่อนุญาตให้แสดงเครื่องหมาย อย. สถิติที่ผ่านมามีผู้ยื่นคำขอน้อยมาก มีเฉพาะรายที่มีปัญหา

- การโฆษณาเครื่องสำอางไม่ต้องขออนุญาตก่อนโฆษณา แต่หน่วยงานรัฐจะติดตามตรวจสอบเมื่อโฆษณาแล้ว หากพบว่าโอ้อวดเป็นเท็จเกินจริง จะแจ้งระงับการโฆษณา หากข้อความโฆษณานั้นมีโอกาสเป็นไปได้ จะให้โอกาสพิสูจน์ซึ่งต้องใช้เวลาในการดำเนินการ บางครั้งต้องขอความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ

- ให้อำนาจเลขาธิการ อย. โดยความเห็นชอบของคณะกรรมการเครื่องสำอาง ประกาศผลการตรวจสอบหรือวิเคราะห์เครื่องสำอางให้ประชาชนทราบเพื่อคุ้มครองผู้บริโภค ทั้งนี้ ต้องให้โอกาสเจ้าของผลิตภัณฑ์ชี้แจง โต้แย้ง หรือแสดงหลักฐานตามควรแก่กรณี มาตรการนี้ถือว่าเป็นจุดแข็งหากสามารถนำมาใช้ได้ทันท่วงที และใช้จัดการกับผลิตภัณฑ์ผิดกฎหมายได้อย่างทั่วถึง แต่อย่างไรก็ดี กฎหมายว่าด้วยเครื่องสำอางฉบับปัจจุบันยังขาดบทบัญญัติว่าด้วยความรับผิดในผลิตภัณฑ์

ข้อกำหนดทางกฎหมายของสารที่ใช้เกี่ยวกับฝ้า

1. Ammoniated mercury

- สิงหาคม 2519 กำหนดให้ปรอท สารประกอบของปรอท และแร่ธาตุที่มีปรอทเป็นวัตถุที่ห้ามใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง ยกเว้นสารประกอบปรอทแอมโมเนีย Ammoniated mercury ให้ใช้ได้ในปริมาณไม่เกิน 3%

- มิถุนายน 2522 กำหนดให้เครื่องสำอางที่มีส่วนผสมของ Ammoniated mercury ได้ไม่เกิน 3 % และเป็นเครื่องสำอางควบคุมที่ต้องขึ้นทะเบียนตำรับ

- กรกฎาคม 2532 ห้ามใช้ Ammoniated mercury ในเครื่องสำอางทุกชนิด (เป็นสารที่ห้ามใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง)

2. Monobenzone กระทรวงสาธารณสุขประกาศเป็นสารที่ห้ามใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง ตั้งแต่เดือนมีนาคม 2525

3. Vitamin A acid (Retinoic acid, Tretinoin)

- ประมาณปี พ.ศ. 2524 มีการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนผลิตครีมทาฝ้าที่มีส่วนผสมของ hydroquinone ไม่เกิน 2% และ vitamin A acid ตั้งแต่ 0.05 – 0.1 % และมีการขึ้นทะเบียนตำรับที่ผลิตในประเทศเลียนแบบกันเป็นจำนวนมาก มีทั้งแหล่งผลิตรายย่อย และระดับอุตสาหกรรม

- กรกฎาคม 2532 ห้ามใช้กรดวิตามินเอ (vitamin A acid, retinoic acid, tretinoin)ในเครื่องสำอางทุกชนิด (เป็นสารที่ห้ามใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง)

4. Azelaic acid - กุมภาพันธ์ 2534 ประกาศห้ามใช้กรดอะเซลาอิค (azelaic acid) ในเครื่องสำอางทุกชนิด (เป็นสารที่ห้ามใช้เป็นส่วนผสมในการผลิตเครื่องสำอาง)

5. Hydroquinone

- สิงหาคม 2519 กำหนดให้ใช้ไฮโดรควินโนน (hydroquinone) ในเครื่องสำอางสำหรับ<u>ผมและหนังศีรษะ</u> ได้ไม่เกิน 2 % และต้องขึ้นทะเบียนตำรับเป็นเครื่องสำอางควบคุม

- ต่อมามีการรับขึ้นทะเบียนตำรับครีมทาฝ้าที่มีส่วนผสมของ hydroquinone

- 2524 เริ่มมีการรับขึ้นทะเบียนตำรับครีมทาฝ้าที่มีส่วนผสมของ Hydroquinone ผสมกรดวิตามินเอ (vitamin A acid, retinoic acid, tretinoin)

- พฤษภาคม 2532 กำหนดให้ใช้ไฮโดรควินโนน (Hydroquinone) ในเครื่องสำอางประเภท<u>บรรเทาการเป็น</u>

ฝ้า และประเภทย้อมผมได้ไม่เกิน 2 % และต้องขึ้นทะเบียนตำรับเป็นเครื่องสำอางควบคุม

- กรกฎาคม 2532 ห้ามใช้กรดวิตามินเอ (Vitamin A acid, Retinoic acid, Tretinoin) ตำรับครีมทาฝ้าจึงเหลือเพียง Hydroquinone

- 2535 ประกาศใช้พระราชบัญญัติเครื่องสำอางฉบับใหม่ เครื่องสำอางที่มีส่วนผสมของ Hydroquinone จัดเป็นเครื่องสำอางควบคุมพิเศษ

- 2537 เริ่มมีการใช้สารป้องกันแสงแดดผสมในเครื่องสำอางทาฝ้าที่มี Hydroquinone

- มิถุนายน 2539 ห้ามใช้ Hydroquinone ในเครื่องสำอาง **ยกเว้นผลิตภัณฑ์ย้อมผม**

สรุป ขณะนี้มีแต่ประกาศกระทรวงสาธารณสุขที่ประกาศห้ามใช้สารบางชนิดในเครื่องสำอางทาฝ้า ไม่มีข้อกำหนดเกี่ยวกับสารที่ให้ใช้ในเครื่องสำอางทาฝ้า สารต่างๆที่ใช้ในผลิตภัณฑ์ที่อ้างสรรพคุณทาสิว ทาฝ้า หรือทำให้หน้าขาวที่มีจำหน่ายในปัจจุบัน เป็นสารที่ภาคธุรกิจนำมาใช้ ภาครัฐต้องติดตามตรวจสอบ เฝ้าระวังเมื่อออกสู่ตลาด หากพบว่ามีปัญหาจะมีการศึกษา รวบรวมข้อมูลเพื่อกำหนดมาตรการกำกับดูแลที่เหมาะสมและปลอดภัยต่อไป

วิเคราะห์สถานการณ์ในอดีต

หากมองย้อนอดีตกลับไปในช่วงปี 2520 เป็นต้นมา แสงแดดยังไม่รุนแรง คนยังเป็นฝ้าไม่มาก ขณะนั้นมีผลิตภัณฑ์ลดฝ้าให้ใช้หลายชนิด ทั้ง ammoniated mercury, hydroquinone และ hydroquinone ผสม vitamin A acid

ต่อมาพิษภัยอันตรายของ ammoniated mercury ชัดเจน ประเทศไทยประกาศห้ามใช้ พร้อมกับห้ามใช้ vitamin A acid ด้วย แต่ขณะนั้นยังมี hydroquinone ให้ใช้ได้

หลังจากที่ห้ามใช้ vitamin A acid แล้ว ปรากฏว่าสถานการณ์เครื่องสำอางทาฝ้าอยู่ในสภาพที่น่าเป็นห่วง เนื่องจากผลวิเคราะห์เครื่องสำอางทาฝ้าที่พบในท้องตลาดซับซ้อนมากยิ่งขึ้น ตัวอย่างเช่น

- ฉลากระบุเลขทะเบียนเดิมที่ถูกยกเลิกแล้ว แจ้งส่วนผสมทั้ง hydroquinone และ vitamin A acid แจ้งแหล่งผลิต วันเดือนปีที่ผลิตครบถ้วน แต่เจ้าของผลิตภัณฑ์อ้างว่าเลิกผลิตแล้ว เป็นสินค้าปลอม ผลวิเคราะห์พบ hydroquinone ในปริมาณตั้งแต่ 3- 8% และตรวจพบ vitamin A acid ด้วย

- ฉลากแจ้งเลขทะเบียนปลอม ที่อยู่ปลอม ผลวิเคราะห์พบทั้ง hydroquinone และ vitamin A acid

- ขายเป็นชุด ครีมมีส่วนผสมของ hydroquinone และ vitamin A acid โลชันมีส่วนผสมของ hydroquinone และสารป้องกันแสงแดด หรือมีครีมกันแดดอีกหนึ่งตลับ มีทั้งขายตรง ขายทางไปรษณีย์ ขายให้ด้วยความหวังดีโดยอ้างว่าต้องซื้อมาจากแพทย์ที่รักษาอยู่ แล้วแบ่งให้ใช้

- ในช่วงที่กฎหมายยังอนุญาตให้ใช้ hydroquinone ได้ไม่เกิน 2% ตำรับที่ขึ้นทะเบียนไว้และฉลากแจ้งว่ามีส่วนผสมของ hydroquinone 2% แต่ภาพรวมผลวิเคราะห์พบ hydroquinone สูงกว่า 2 % มาก (พบตั้งแต่ 3 – 8 %)

- ผลิตภัณฑ์ผิดกฎหมายชัดเจน ถูกดำเนินคดีแล้ว ถูกทลายแหล่งซ้ำซาก ถูกประกาศผลวิเคราะห์ ถูกเผยแพร่ภาพว่าเป็นเครื่องสำอางอันตราย ห้ามซื้อ ห้ามขาย ห้ามใช้ แต่ก็ยังคงพบในท้องตลาด เพราะมีผู้เรียกซื้อ

นอกจากนั้น จากรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้เครื่องสำอางที่แพทย์รายงานมายัง อย. พบคนไข้ที่เป็นฝ้าฉาวรในแต่ละปีมีจำนวนมากขึ้นๆ คณะกรรมการเครื่องสำอางพิจารณาอย่างรอบคอบแล้ว เห็นว่าประโยชน์ที่จะได้จากการใช้ hydroquinone น้อยมาก เมื่อเทียบกับผลข้างเคียงหรืออันตรายที่จะเกิดกับผู้บริโภค เนื่องจากปริมาณสูงสุดที่เคยอนุญาตให้ใช้ในเครื่องสำอางได้ไม่เกิน 2.0% ใช้ไม่ได้ผล กลับมีการลักลอบใช้ในปริมาณที่สูง ทำให้พบคนไข้ที่ได้รับอาการอันไม่พึงประสงค์ฯตามรายงานที่ได้รับมีเพิ่มมากขึ้นและอาการรุนแรงขึ้น จึงได้ออกประกาศกระทรวงสาธารณสุขห้ามใช้ hydroquinone ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2539 เป็นต้นมา

สถานการณ์หลังห้ามใช้ hydroquinone

การห้ามใช้ hydroquinone ไม่ได้ช่วยให้สถานการณ์ดีขึ้นแต่อย่างใด เพราะมีปัญหาผลิตภัณฑ์ผิดกฎหมายมากยิ่งขึ้น ทุกครั้งที่เจ้าหน้าที่ไปตรวจเก็บ/ยึดเครื่องสำอางผิดกฎหมายจากร้านค้า มักจะได้รับการต่อว่าจากร้านค้าว่าทำไมไม่ไปตามจับจากแหล่งผลิต แต่ข้อเท็จจริง คือ เมื่อพนักงานเจ้าหน้าที่ไปตรวจสอบแหล่ง

ผลิตตามที่แจ้งไว้บนฉลากเครื่องสำอางที่ผิดกฎหมายเกือบทั้งหมด จะแจ้งที่อยู่ปลอม หรือ หากเป็นสถานที่ผลิตเครื่องสำอาง จะอ้างว่าผลิตภัณฑ์ที่พบสารห้ามใช้นั้นเป็นสินค้าปลอม และอีกกลุ่มคือ ไม่มีการแจ้งแหล่งผลิตที่ฉลาก ขึ้นชื่อว่าผลิตภัณฑ์ผิดกฎหมาย ไม่มีใครผลิตอย่างเปิดเผย ทุกรายจะลักลอบผลิต และใช้เล่ห์เหลี่ยมมากมาย บางครั้งใช้สถานที่หลายๆแห่ง เช่าตึก เช่าบ้านในที่ที่ติดตามยาก ปกปิดอย่างมิดชิดและย้ายสถานที่ไปเรื่อยๆ ประกอบกับการผลิตเครื่องสำอางทำได้ไม่ยาก โดยเฉพาะโลชันใสที่ตรวจพบ hydroquinone เครื่องมือ และ อุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิต ตลอดจนภาชนะบรรจุไม่ยุ่งยาก ผลิตและบรรจุได้ง่าย มักมีการลักลอบผลิต เมื่อถูกตรวจพบ หรือทราบเบาะแส จะเปลี่ยนแปลงย้ายสถานที่ไปเรื่อยๆ หลายแห่งต้องใช้เวลาติดตามเป็นปีกว่าจะพบ

ท่ามกลางความซับซ้อนในการติดตามตรวจสอบ ยังคงพบว่ามีผลิตภัณฑ์ผิดกฎหมายวางขายอยู่ในท้องตลาด ประชาชนยังคงหลงเชื่อซื้อใช้ เป็นภาระของเจ้าหน้าที่ในการติดตามตรวจสอบและเตือนประชาชน (ซึ่งได้ผลไม่ค่อยมากนัก เพราะส่วนใหญ่จะเชื่อผู้ขายที่มักอ้างว่า เป็นสูตรใหม่ ผ่าน อย.แล้ว) ทำให้มีข้อเสนอจากหลายฝ่ายว่าสมควรทบทวนการห้ามใช้ hydroquinone และอนุญาตให้ใช้เป็นส่วนผสมในเครื่องสำอางได้อีกหรือไม่ หลังจากทบทวนแล้ว **ข้อสรุปที่ได้คือ สมควรห้ามใช้เหมือนเดิมเนื่องจาก**

1. อาการข้างเคียงของ hydroquinone มีมาก โดยเฉพาะการใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน

2. การห้ามใช้ในเครื่องสำอาง และให้ขึ้นทะเบียนตำรับยา เป็นการคุ้มครองผู้บริโภคที่ใช้ผลิตภัณฑ์ได้ดีที่สุด เพราะได้ผ่านกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพที่เข้มงวด

3. ขณะนี้ hydroquinone เป็นสารที่ห้ามใช้ในเครื่องสำอางในประเทศที่มีระบบการกำกับดูแลที่ดีและเป็นสากล

4. การทบทวนเพื่ออนุญาตให้ใช้ hydroquinone ในเครื่องสำอาง ไม่ใช่การแก้ปัญหา เพราะการใช้ในปริมาณ 2% ไม่ได้ผลสำหรับคนไทย หากกลับมาให้ใช้ **ก็ยังคงมีการลักลอบใช้ในปริมาณที่มากเกินกว่า 2%** จัดเป็นเครื่องสำอางที่ไม่ปลอดภัยในการใช้ตามมาตรา 33(2) แห่งพระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. 2535 แต่ที่แน่นอนที่สุด คือ ผู้ใช้จะได้รับอันตรายจากการใช้ และเป็นปัญหาในการติดตามตรวจสอบอย่างไม่มีที่สิ้นสุด

สถานการณ์ของปัญหาในปัจจุบัน

ปัญหาการเป็นฝ้าในคนไทยขยายวงกว้างมากขึ้น โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องมากมาย เช่น เป็นผลข้างเคียงและผลเรื้อรังจากการใช้ hydroquinone ติดต่อกันมาเป็นเวลานาน หลายคนที่เปลี่ยนไปใช้หลายยี่ห้อแต่ก็ยังคงมี hydroquinone รวมทั้งขณะที่ใช้ไม่สามารถหลีกเลี่ยงจากแสงแดดได้ แสงแดดที่ร้อนแรงมากขึ้น ความจำเป็นที่ต้องใช้ยาคุมกำเนิด วิถีชีวิตที่เคร่งเครียดกับปัญหาเศรษฐกิจ และสังคม รวมทั้งค่านิยมของคนเอเชียโดยเฉพาะคนไทยที่นิยมผิวหน้าขาว หรือผิวขาว ทำให้มีผลิตภัณฑ์มากมายที่อ้างสรรพคุณลดฝ้าและทำให้หน้าขาว ออกจำหน่ายทั้งในท้องตลาด ระบบขายตรง ระบบแอบขาย จำแนกเป็นกลุ่มใหญ่ๆได้ดังนี้

กลุ่มที่ 1 เป็นผลิตภัณฑ์ผิดกฎหมาย เนื่องจากมีส่วนผสมของ ammoniated mercury, hydroquinone และ vitamin A acid มีการประกาศผลวิเคราะห์ เผยแพร่ภาพแล้ว แต่ก็ยังคงมีจำหน่าย ในกลุ่มนี้ยังพบปัญหาผลิต

ภัณฑ์ที่จำหน่ายในร้านค้าเล็กๆตามห้างสรรพสินค้า บางครั้งอ้างว่าเป็นเวชสำอาง อ้างว่าเป็นผลิตภัณฑ์ของแพทย์ ผลวิเคราะห์พบสารห้ามใช้ทั้งสามชนิด และรายที่ถูกดำเนินคดีแล้วคือซื้อเครื่องสำอางเป็น Bulk จากแพทย์ (มิได้เป็นแพทย์ผิวหนัง) แบ่งบรรจุออกจำหน่าย สร้าง Brand name และอ้างว่ามาจากสหรัฐอเมริกา ราคาขายแพงมาก ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ชื่อ FADE OUT ขายในร้านค้าเล็กๆ ปริมาณสุทธิไม่เกิน 5 กรัม ขายในราคา 1350 บาท

กลุ่มที่ 2 เป็นผลิตภัณฑ์ที่วางขายในลักษณะที่เป็นเครื่องสำอางถูกกฎหมาย แต่เมื่อตรวจสอบในท้องตลาดจะพบทั้งผลิตภัณฑ์ที่มีสารที่ห้ามใช้ และไม่มีสารที่ห้ามใช้

กลุ่มที่ 3 เป็นผลิตภัณฑ์จากศูนย์ความงาม หรือ แหล่งที่โฆษณาว่าให้บริการ ขจัดสิว ฝ้า กระ จุดด่างดำ บางแห่งการให้บริการคล้ายคลึงกับแพทย์ หรือทำให้เข้าใจว่าเป็นแพทย์ มีการใช้ผลิตภัณฑ์ 2 ส่วน คือ

ส่วนที่ 1 ใช้ทาหน้าให้กับผู้ไปใช้บริการ โดยนัดไปทาหน้าเป็นระยะๆ ไม่มีให้นำกลับไปใช้ที่บ้าน ส่วนนี้ในอดีตที่เคยตรวจพบ คือ อ้างว่าเป็นสารสกัดสมุนไพร หรือเป็นกรดผลไม้ตามธรรมชาติใช้ลอกหน้า ต้องให้บริการที่ร้านเท่านั้น แต่จากการทดสอบปรากฏว่ามีสาร hydroquinone

ส่วนที่ 2 เป็นเครื่องสำอางเป็นชุด มักประกอบด้วยผลิตภัณฑ์ล้างหน้า toning , moisturizer, sunscreen , whitening ที่มีส่วนผสมของ whitening agents เช่น AHAs, BHA, Kojic acid, Arbutin เป็นต้น

การให้บริการที่ศูนย์ความงาม หรือการใช้เครื่องสำอางของศูนย์เหล่านี้ มีผู้บริโภคที่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์เป็นจำนวนมาก บางรายอยู่ระหว่างการพิจารณาทางคดีของศาลเพื่อเรียกร้องค่าเสียหาย

กลุ่มที่ 4 เป็นเครื่องสำอางป้องกันแสงแดดผสม whitening agents แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อย คือ

1. ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของสารป้องกันแสงแดดที่เป็นสารควบคุม จัดเป็นเครื่องสำอางควบคุมต้องแจ้งรายละเอียดก่อนการผลิตหรือนำเข้าฯ

2. ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของสารป้องกันแสงแดดที่ไม่ได้จัดเป็นสารควบคุม เช่น titanium dioxideจะจัดเป็นเครื่องสำอางทั่วไป หากนำเข้าฯต้องแจ้งการนำเข้าฯ หากผลิตในประเทศไม่ต้องแจ้ง แต่ต้องจัดทำฉลากให้ถูกต้องตามที่กฎหมายกำหนด

กลุ่มที่ 5 เป็นเครื่องสำอางผสม whitening agents ส่วนใหญ่ไม่มีส่วนผสมของสารควบคุมพิเศษ หรือสารควบคุม **จะจัดเป็นเครื่องสำอางทั่วไป** หากนำเข้าฯต้องแจ้งการนำเข้าฯ หากผลิตในประเทศไม่ต้องแจ้งการผลิต แต่ต้องจัดทำฉลากให้ถูกต้องตามที่กฎหมายกำหนด

กลุ่มที่ 6 เป็นสมุนไพรมีการแนะนำและขายในร้านเสริมสวย หรือขายตรง มี 2 ลักษณะ คือ

1. เป็นกิ่งไม้หรือรากไม้ยาวประมาณ 3-5 นิ้ว วิธีใช้ใช้แช่เหล้าขาวทิ้งไว้ค้างคืน แล้วนำเหล้ามาทาบริเวณที่เป็นฝ้า มีหลายรายที่ใจร้อน ใช้กิ่งไม้หรือรากไม้นั้นมาทาโดยตรงที่หน้า ปรากฏว่าทำให้เกิดการแพ้รุนแรง หน้าบวมแดง

2. เป็นผงละเอียด คาดว่าได้จากการบดกิ่งไม้หรือรากไม้กลุ่มเดียวกันกับข้อ 1 แต่ทำให้รูปแบบเปลี่ยนไป ใช้ผสมน้ำทาหน้า หรือบางรายแนะนำให้แช่เหล้าขาว แล้วนำเหล้านั้นมาทาหน้า

กลุ่มที่ 7 เป็นเครื่องสำอางที่ใช้ทาเพื่อกลบเกลื่อนรอยฝ้า หรือรอยด่างดำ มีส่วนผสมของ bismuth subnitrate , titanium dioxide ช่วยกลบเกลื่อนรอยฝ้า หรือรอยด่างดำ รวมทั้งกลุ่มที่ใช้เป็นรองพื้นมีทั้งชนิดครีม lotion บางครั้งอยู่ในรูปของ stick สะดวกต่อการทากลบเกลื่อนรอยฝ้า เมื่อล้างออกผิวยังคงเดิม กลุ่มนี้พบปัญหาน้อย

ประเด็นที่น่าสนใจเครื่องสำอางผสม whitening agents กับการอ้างสรรพคุณทำให้ผิวขาวขึ้น

ตัวอย่างของ whitening agents ที่มีการนำมาใช้ในเครื่องสำอาง ตัวอย่างเช่น ascorbyl palmitate, ascorbyl

dipalmitate, arbutin, bearberry extract, mulberry extract, kojic acid, licorice extract, glycyrrhizic acid, glycyrrhiza flavonoid, alpha hydroxy acids, BHA ,etc.

ประเด็นที่น่าสนใจ

- ปริมาณการใช้ กับ ผลที่ได้ ผลงานวิจัยรองรับส่วนใหญ่มีที่มาจากประเทศที่ไม่มีปัญหาเรื่องฝ้า หรือไม่มีปัญหาเรื่องแสงแดดร้อนแรง เช่น ยุโรป สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น ผลที่ได้ต้องใช้เครื่องมือวัดสีผิววัดความแตกต่าง ซึ่งอาจยอมรับได้ในเชิงทฤษฎี แต่น่าจะไม่เป็นธรรมต่อผู้บริโภค

- เชื้อชาติ ลักษณะของผิว สีผิว และสิ่งแวดล้อมที่ต้องสัมผัสของคนไทย โดยเฉพาะแสงแดดที่แตกต่างจากประเทศที่คิดค้นสาร whitening agents อย่างสิ้นเชิง

- ศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับเครื่องสำอาง นอกจากวิทยาศาสตร์ และศิลปะแล้ว ในการใช้เครื่องสำอาง ยังมีเรื่องของอารมณ์ และความฝันเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย ผู้ใช้จะคาดหวังจากการใช้มาก โดยไม่สนใจสาเหตุที่แท้จริง หรือการลดปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดฝ้า

- ผู้ที่สามารถซื้อเครื่องสำอางกลุ่มนี้ที่มีราคาแพง มักจะไม่ใช่กลุ่มเสี่ยงที่แท้จริง จึงดูเหมือนว่าใช้แล้วได้ผลบ้าง

- ขณะนี้ไม่มีการขึ้นทะเบียนเครื่องสำอางที่ใช้ลดฝ้าหรือทำให้ผิวขาว แต่มีการอ้างสรรพคุณผิดๆ เช่น ผลิตภัณฑ์ที่ทำให้สีขนจางลง มีส่วนผสมของ hydrogen peroxide โฆษณาว่าฟอกสีผิว ข้อเท็จจริง คือทำให้สีขนจางลงเท่านั้น หรือการลักลอบใช้สาร ammonium persulfate, sodium persulfate หรือ potassium persulfate ในรูปผง วิธีใช้ให้ผสมกับ hydrogen peroxide อ้างสรรพคุณว่าฟอกสีผิวให้ขาว ซึ่งถือว่าเป็นเครื่องสำอางที่ไม่ปลอดภัยในการใช้ และผิดกฎหมาย เนื่องจากสาร ammonium persulfate, sodium persulfate หรือ potassium persulfate เป็นสารควบคุมพิเศษอนุญาตให้ใช้ในผลิตภัณฑ์ฟอกสีผมเท่านั้น และวิธีการใช้ ต้องระมัดระวัง หลีกเลี่ยงไม่ให้สัมผัสกับหนังศีรษะ เนื่องจากอาจทำให้เกิดการระคายเคืองได้มาก

- การรับแจ้งรายละเอียดเครื่องสำอางควบคุม และการรับแจ้งการนำเข้าฯ เป็นเพียงการรับแจ้ง โดย**พิจารณาจากชื่อผลิตภัณฑ์ และสารส่วนผสมในสูตรเท่านั้น** สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะติดตามตรวจสอบเมื่อวางจำหน่ายแล้ว และเมื่อทำการโฆษณา โดยมีหลักเกณฑ์ว่า ไม่โอ้อวด เป็นเท็จ เกินจริง หรือทำให้เข้าใจผิดในสาระสำคัญ ในกรณีที่ฝ่าฝืนชัดเจน จะแจ้งระงับ กรณีที่อาจเป็นไปได้ จะให้โอกาสส่งมอบหลักฐานเพื่อพิสูจน์ ซึ่งต้องใช้เวลา อาจต้องขอความเห็นผู้เชี่ยวชาญ กว่าจะพิจารณาได้ข้อยุติ คนจำได้ เสียเงินซื้อใช้ไปแล้ว

การติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้เครื่องสำอาง

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยามีระบบติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ โดยจัดส่งแบบรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพให้โรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุขทั่วประเทศ เมื่อแพทย์พบคนไข้ที่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ยา อาหาร เครื่องสำอาง เครื่องมือแพทย์ และวัตถุอันตรายที่ใช้ในบ้านเรือน) จะรายงานกลับมายัง อย. เพื่อใช้ประโยชน์ในการพัฒนาระบบต่อไป และจากการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้เครื่องสำอาง ในช่วงที่ผ่านมาสรุปได้ดังนี้

- ในปีงบประมาณ 2533 – 2540 ได้รับรายงานการแพ้เครื่องสำอางทาฝ้าเป็นอันดับหนึ่งเกือบทุกปี มีเพียงหนึ่งปีที่ผลิตภัณฑ์ย้อมผมมาเป็นอันดับหนึ่ง

- ในปีงบประมาณ 2541 – 2544 ได้รับรายงานการแพ้เครื่องสำอางทาสิว ทาฝ้า ทำให้หน้าขาว เป็นอันดับหนึ่ง หรืออันดับสองของแต่ละปี โดยมีข้อสรุปที่น่าสนใจ คือ ผู้ที่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ฯอายุน้อยที่สุด คือ ชายอายุ 15 ปี อายุมากที่สุด คือ หญิงอายุ 65 ปี เพศและวัยที่แพ้มาก คือ หญิงช่วงอายุ 31-40 ปี ซึ่งวิเคราะห์ความ

สัมพันธ์ได้ว่า หญิงช่วงอายุ 31 – 40 ปี เป็นช่วงวัยเจริญพันธุ์ อาจมีปัญหาผิวหน้าดำคล้ำหรือเป็นฝ้าที่เนื่องมาจากต้องสัมผัสกับแสงแดด หรือ อาชีพที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงแสงแดดได้ หรือ จากการรับประทานยาคุมกำเนิดที่มีส่วนผสมของฮอร์โมน รวมทั้ง การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนภายในร่างกาย

ลักษณะอาการอันไม่พึงประสงค์ฯที่ได้รับรายงาน

จากอาการอันไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ สรุปลักษณะของอาการแยกตามกลุ่มผลิตภัณฑ์ที่ได้รับรายงาน ทั้งนี้ อาจมีอาการอย่างใดอย่างหนึ่ง หรือมีอาการหลายอย่างร่วมกัน ดังนี้

1. กลุ่มผลิตภัณฑ์ทาสิว ทาฝ้า ทำให้หน้าขาวที่ผิดกฎหมาย ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีการลักลอบใช้สารที่ห้ามใช้ ได้แก่ ammoniated mercury , hydroquinone และ vitamin A acid อาการที่พบได้แก่

1.1 ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของ hydroquinone หรือ hydroquinone และ vitamin A acid พบอาการ ผื่นแดง คัน มีตุ่มนูน ร้อนวูบวาบ ผื่นแดงมีน้ำเหลืองไหล ผื่นระคายหน้าแดง เปลือกตาบวมแดง ผิวบริเวณรอบดวงตาบวมแดง ผื่นแดงบริเวณใบหน้าและลำคอ ผิวหน้าสีดำคล้ำ การวินิจฉัยของแพทย์ระบุว่า allergic contact dermatitis และแพทย์ระบุ hyperpigmentation หลายราย

1.2 ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของ ammoniated mercury พบอาการหน้าบวม (diffuse edema) หน้าแดง เปลือกตาบวมแดง ผิวบริเวณรอบดวงตาบวมแดง ผื่นระคาย ผื่นแดงที่แก้มทั้งสองข้าง

2. กลุ่มที่สงสัยเป็นกลุ่มที่ไม่ระบุชื่อผลิตภัณฑ์ หรือเป็นกลุ่มที่มีปัญหาว่าบางรุ่นการผลิตพบสารที่ห้ามใช้ แต่บางรุ่นไม่พบสารที่ห้ามใช้ รวมทั้งผลิตภัณฑ์ที่อ้างว่ามีส่วนผสมของสมุนไพร มีศูนย์บริการรักษาสิว ฝ้า ทำให้หน้าขาว จากการตรวจหาสารห้ามใช้ 3 ชนิด คือ ammoniated mercury , hydroquinone และ vitamin A acid ไม่พบสารที่ห้ามใช้ ทั้งนี้ มีข้อสังเกตว่า ลักษณะอาการแพ้ของกลุ่มนี้อาจเนื่องมาจากสารกลุ่ม phenolic compound ที่อาจมาจากรากไม้ที่ใช้เป็นส่วนผสม อาการของกลุ่มที่สงสัยเกิดที่บริเวณใบหน้า ได้แก่ ผื่นแดง บวมคัน มีน้ำเหลืองไหล ผื่นระคาย ผื่นแพ้แสง หน้าบวมตาบวม ผื่นบริเวณลำคอด้านหน้า ผื่นเม็ดเล็กสีแดง แสบร้อน มีตุ่มพุพองแต่ไม่มีหนองลมพิษสัมผัส หน้าตึง บวมแดง ลอกเป็นขุย และพบอาการรุนแรงหนึ่งรายในหญิงอายุ 29 ปี ใช้ครีมทาหน้า (ในรายงานไม่ระบุยี่ห้อ) เกิดอาการ erythrematuos rash, swelling, pustule on top at face and neck แพทย์ต้องรับตัวไว้ในโรงพยาบาล ผลเลือด eosinophil 8.1% (ค่าปกติ 0-7%) ประวัติรายนี้เคยแพ้แป้งฝุ่น

3. กลุ่มที่ไม่มีปัญหา เป็นกลุ่มที่ผลวิเคราะห์ตรวจไม่พบสารที่ห้ามใช้ 3 ชนิด (ammoniated mercury , hydroquinone และ vitamin A acid) อาการที่พบ คือ ผื่นแดง ผื่นนูนแดง คัน บวมบริเวณใต้ตาและแก้ม หน้าบวม มีตุ่มน้ำใส เมื่อแตกผิวหน้าจะลอก

ประเด็นสำคัญจากรายงาน

1. ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสาเหตุ หรือสงสัยว่าเป็นสาเหตุของการแพ้หลายรายการ เป็นผลิตภัณฑ์ที่เคยตรวจพบสารที่ห้ามใช้ ได้แก่ hydroquinone, vitamin A acid และ ammoniated mercury ซึ่งถูกดำเนินคดีและประกาศผลวิเคราะห์แล้ว แต่ยังมีการลักลอบผลิตออกจำหน่ายโดยยังคงตรวจพบสารที่ห้ามใช้

2. ได้รับรายงานการแพ้ครีมสิว-ฝ้า ลักษณะครีมสีส้ม อ้างว่าเป็นครีมสมุนไพรมีส่วนผสมของขมิ้นหรือไพลสด มีผู้หลงเชื่อซื้อใช้แล้วเกิดอาการแพ้หลายราย ผลการติดตามตรวจสอบปรากฏว่าลักลอบใช้สารห้ามใช้ปรอทแอมโมเนีย (ammoniated mercury) สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ดำเนินคดีผู้ลักลอบผลิต และผู้จำหน่าย

3. ได้รับรายงานการแพ้จากเครื่องสำอางสมุนไพรที่จำหน่ายในรูปศูนย์ความงามหลายยี่ห้อตั้งแต่แพ้เล็กน้อยจนถึงขั้นแพ้รุนแรง และมีการฟ้องร้องต่อศาลเพื่อให้เจ้า

ของผลิตภัณฑ์รับผิดชอบ ผลคดียังไม่สิ้นสุดยังอยู่ในระหว่างการพิจารณาของศาล

ความสับสนของคนไข้ที่ได้รับ hydroquinone cream จากแพทย์

เนื่องจากผลิตภัณฑ์ที่ลักลอบใช้ hydroquinone มีจำหน่ายในท้องตลาดในรูปแบบของเครื่องสำอางมากมายและกระจายอยู่ทั่วไป โดยเฉพาะในส่วนภูมิภาค สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยามีการประชาสัมพันธ์วิธีทดสอบเบื้องต้นว่าผลิตภัณฑ์มีส่วนผสมของ hydroquinone หรือไม่ ด้วยการป้ายครีมหรือหยดโลชันที่ต้องการทดสอบลงบนกระดาษทิชชูสีขาว แล้วหยดน้ำผงซักฟอกเข้มข้นลงไป หากเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล ให้สงสัยว่าจะมีส่วนผสมของไฮโดรควินโนน

หลังจากที่ อย. ประชาสัมพันธ์ผ่านสื่อต่างๆ โดยเฉพาะสื่อโทรทัศน์ ปรากฏว่ามีผู้ร้องเรียน และโทรศัพท์สอบถามด้วยความกังวลว่า ได้ไปพบแพทย์เพื่อรักษาฝ้า แพทย์จ่ายครีมให้ทาบริเวณที่เป็นฝ้า เมื่อทดสอบตามวิธีที่ อย. แนะนำ คือทดสอบด้วยผงซักฟอก ปรากฏว่าเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล แสดงว่ามีส่วนผสมของ hydroquinone จึงมีความกังวลว่าจะเกิดอันตรายตามที่ อย. ประชาสัมพันธ์ และข้องใจว่าเหตุใด แพทย์จึงจ่ายยาที่มีสารห้ามใช้ hydroquinone กรณีนี้ ได้ให้ความกระจ่างกับผู้สอบถามไปว่า ครีมที่มีส่วนผสมของ hydroquinone จัดเป็นยา แพทย์จะคัดเลือกยาที่ผ่านการควบคุมคุณภาพเป็นอย่างดีแล้ว และจ่ายให้กับคนไข้ที่แพทย์วินิจฉัยแล้วว่าจำเป็นต้องใช้ ขณะเดียวกันแพทย์จะให้คำแนะนำในการปฏิบัติตน รวมทั้งการใช้ผลิตภัณฑ์อื่นร่วมด้วย เช่น การหลีกเลี่ยงแสดงแดด การใช้สบู่เหลวล้างหน้า การใช้ผลิตภัณฑ์ป้องกันแสดงแดดเพื่อปกป้องผิวไม่ให้เป็นอันตรายจากแสงแดด หรือไม่ให้เป็นฝ้ามากขึ้น

อย. กับการจัดการปัญหาผลิตภัณฑ์สิว ฝ้า ทำให้หน้าขาว ผิดกฎหมาย

อย. ใช้หลักการประเมินความเสี่ยงในการจัดการกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ แต่บางครั้งทำให้เข้าใจยาก เช่น เดิมเคยอนุญาตให้ใช้ hydroquinoneในเครื่องสำอาง ต่อมาสถานการณ์เปลี่ยนแปลงไป การใช้ hydroquinone 2 %ในเครื่องสำอางไม่ได้ผล แต่กลับสร้างปัญหาลักลอบใช้ในปริมาณที่สูงขึ้น เมื่อห้ามใช้ เข้าข่ายเป็นเครื่องสำอางที่ไม่ปลอดภัยในการใช้ หากจะใช้ ต้องไปขึ้นทะเบียนตำรับเป็นยา ซึ่ง อย.ถือว่าเป็นมาตรการที่จะทำให้ผู้บริโภคปลอดภัยยิ่งขึ้น เพราะต้องผ่านการควบคุมการผลิตและการควบคุมคุณภาพ ตลอดจนการจ่ายโดยบุคลากรทางการแพทย์ ปัจจุบันมีการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่มี hydroquinone ประมาณ 10 ตำรับเท่านั้น กรณีนี้สร้างความสับสนกับผู้บริโภคพอสมควร เพราะกฎหมายเครื่องสำอางจัดว่าผลิตภัณฑ์ที่มี hydroquinone เป็นเครื่องสำอางที่ไม่ปลอดภัย แต่เมื่อขึ้นทะเบียนตำรับยาถูกต้อง จะเป็นยาที่ถูกต้องตามกฎหมาย และกรณีที่เหมือนกัน คือ ammoniated mercury และ vitamin A acid

การจัดการผลิตภัณฑ์ทาสิว ทาฝ้า ทำให้หน้าขาวที่ผิดกฎหมายที่ อย. ดำเนินการภายใต้กฎหมายเครื่องสำอางที่เป็นอยู่ปัจจุบัน คือ การติดตาม ตรวจสอบ เฝ้าระวัง ยึด อายัด ดำเนินคดี สืบหาแหล่งลักลอบผลิต ทลายแหล่งผลิต ดำเนินคดี ประกาศผลวิเคราะห์และเผยแพร่ภาพผลิตภัณฑ์ผิดกฎหมาย รวมทั้งการประชาสัมพันธ์เตือนประชาชน

บทสรุปและความหวัง

ในมุมมองของผู้เขียน 14 ปีที่ห้ามใช้ ammoniated mercury และ vitamin A acid และ 7 ปีที่ห้ามใช้ hydroquinone อย. ทุ่มเทในการติดตามตรวจสอบ เฝ้าระวัง ได้ดำเนินคดี ได้ยึดของกลางซึ่งสร้างภาระเพิ่มในการเสียเวลา เสียงบประมาณและมีขั้นตอนที่จะต้องขออนุมัติไปทำลาย แม้ว่า อย. จะมีการประกาศผลวิเคราะห์และเผยแพร่ภาพผลิตภัณฑ์ผิดกฎหมาย แต่ประชาชนยังคงหลงซื้อและหลงใช้ โดยหวังเพียงความสวยงาม ไม่สน

ใจอันตรายทั้งระยะสั้นและระยะยาว ปัญหานี้เสมือนหนึ่งภูเขาน้ำแข็งที่จมอยู่ในทะเล ขนาดของปัญหาที่มาก และซับซ้อน การแก้ไขไม่สามารถทำได้สำเร็จในมิติของกฎหมายเพียงอย่างเดียว

ปัญหาผลิตภัณฑ์สิว ฝ้า ทำให้หน้าขาวผิดกฎหมาย เป็นปัญหาเรื้อรัง มีปัจจัยที่เกี่ยวข้อง หรือรากเหง้าของปัญหามากมายและฝังรากลึกมานาน ประกอบกับค่านิยมของคนเอเชียที่นิยมชมชื่นกับผิวขาว โดยมองข้ามคุณค่าของผิวสีเข้มที่ช่วยปกป้องผิว ลดอันตรายที่จะเกิดเมื่อถูกแสงแดด การแก้ปัญหาโดยใช้ระบบของกฎหมาย ไม่มีทางขจัดปัญหาได้ ตราบใดที่คนยังนิยมผิวขาว และยังไม่มีผลิตภัณฑ์ทำให้ผิวขาวที่ปลอดภัยให้เลือกใช้ ก็ยังคงเป็นโอกาสของผลิตภัณฑ์ที่ผิดกฎหมาย นอกจากนั้นปัญหาเรื่องฝ้า ยังเป็นปัญหาเชิงระบบ ทั้งเรื่องของสังคม สิ่งแวดล้อม และพฤติกรรมผู้บริโภค ฝ้าเป็นเพียงปลายเหตุที่เกิดขึ้น แต่ผลกระทบเรื่องฝ้า ท้าทายต่อการแก้ปัญหาของหลายๆฝ่าย ตัวอย่างเช่น

- ผู้ที่เป็นฝ้าแล้วมีความกังวล และทุกข์ทรมานจิตใจ จะได้รับการเยียวยาและแก้ไขอย่างไร โดยไม่เสียเงิน และเสียเวลากับเครื่องสำอางที่ไม่สามารถลดฝ้าได้ การแก้ปัญหาเฉพาะหน้าอาจใช้เครื่องสำอางประเภทรองพื้นกลบเกลื่อนรอยฝ้าและรอยด่างดำ แล้วทาซ้ำด้วยแป้งทาหน้า จะช่วยกลบเกลื่อนรอยฝ้า ด่างดำ ได้บ้างเป็นการชั่วคราว

- มาตรการทางกฎหมายไม่สามารถขจัดเครื่องสำอางผิดกฎหมายได้อย่างแท้จริง ทางเลือกและวิธีการน่าจะขึ้นอยู่กับผู้บริโภคโดยตรงที่จะไม่ซื้อ และไม่ใช้ ทำอย่างไรให้ประชาชนหวาดกลัวพิษภัยที่อาจได้รับ ไม่ว่าจะเป็นภาวะไตอักเสบจาก ammoniated mercury หรือ vitamin A acid ที่อาจเป็นอันตรายต่อทารกในครรภ์ หรือ Hydroquinone ที่จะทำให้เป็นฝ้าถาวร

- แพทย์เป็นบุคคลที่ประชาชนให้การยอมรับในเรื่องการเตือนพิษภัยอันตราย และปลูกฝังการป้องกันมิให้เกิดปัญหาเรื่องฝ้า หากประสานกับหน่วยงานรัฐ เช่น อย. และสื่อมวลชน น่าจะประสบความสำเร็จได้เป็นอย่างดี

- การจัดการกับศูนย์ความงามที่มิได้ดำเนินการโดยแพทย์ ส่งผลกระทบต่อผู้บริโภค โดยเฉพาะผู้ให้บริการที่ขาดความรู้ ประสบการณ์ ควรมีการจัดการอย่างเป็นระบบ

- ควรปรับปรุงการบริหารจัดการความเสี่ยงของสารใหม่ๆ รวมทั้งสมุนไพรต่างๆ หรือผลิตภัณฑ์ใหม่ๆที่ใช้กับใบหน้า ไม่รอจนเกิดปัญหาแล้วจึงดำเนินการ ซึ่งไม่ทันการณ์

ประเด็นข้างต้นเป็นเพียงตัวอย่างส่วนหนึ่ง ยังมีประเด็นที่หลากหลายอีกมาก จำเป็นต้องได้รับการประสานรับจากทุกฝ่ายที่มองปัญหาในเชิงระบบ และร่วมกันสร้างสรรค์กระบวนการแก้ไขปัญหา ดำเนินการอย่างต่อเนื่อง เพื่อลดปัญหาเดิมและป้องกันการเกิดปัญหาใหม่

References

1. พระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. 2517
2. พระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. 2535
3. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 3 (พ.ศ. 2519) ออกตามความในพระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. 2517
4. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 9 (พ.ศ. 2522) ออกตามความในพระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. 2517
5. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 37 (พ.ศ. 2532) ออกตามความในพระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. 2517
6. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 12 (พ.ศ. 2525) ออกตามความในพระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. 2517
7. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 49 (พ.ศ. 2534) ออกตามความในพระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. 2517
8. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 36 (พ.ศ. 2532) ออกตามความในพระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. 2517
9. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 25 (พ.ศ. 2539) ออกตามความในพระราชบัญญัติเครื่องสำอาง พ.ศ. 2535
10. พรพิมล ขัตตินานนท์ , พรพรรณ สุนทรธรรม และสุภาศิริ ศรีชาติ. การศึกษาอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้เครื่องสำอาง. 2545

Symptomatic dermographism in Thai patients

Wassana Leelakitsap MD,

Kanokvalai Kulthanan MD.

ABSTRACT:

LEELAKITSAP W, KULTHANAN K. SYMPTOMATIC DERMOGRAPHISM IN THAI PATIENTS. THAI J DERMATOL 2003; 19: 60-65.

DEPARTMENT OF DERMATOLOGY, SIRIRAJ HOSPITAL, MAHIDOL UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Background : Symptomatic dermographism (SD) is a type of physical urticaria in which the patient has hyperreactivity to a stroke or scratch applied to the skin which produces an itchy wheal. There is no data concerning the incidence of symptomatic dermographism in the Thai population.

Materials and methods : We retrospectively reviewed the medical records of patients attending the urticaria clinic of the Department of Dermatology, Siriraj hospital, Mahidol University, during the period January 2000 - December 2001. Demographic data, causative agents, aggravating factors, the natural course of the phenomenon and treatment were analyzed.

Results : Twelve cases were diagnosed with SD. All were women, with an age range from 12 to 61 years (mean$\pm$ SE=36.9$\pm$4.42 years). A possible cause was found in 1 out of 12 cases (8.3%). This was carcinoma of the sigmoid colon. Other co-incidental findings in other patients were a positive personal history of atopy in 4 cases (33.3%) and a positive family history of atopy in 4 cases (33.3%), dental caries in 2 cases (16.6%), dyspepsia in 2 cases (16.6%), one each case (8.3%) of diabetes mellitus, myoma uteri, and eosinophilia. Our patients responded

well to H_1 antihistamines, which were second and third generation antihistamines in the majority of cases. Clinical improvement was seen in 3-6 months. Some needed the addition of doxepin, a tricyclic antidepressant. The average duration of the disease was 55.6 months.

Conclusions : The prevalence of SD in Thai patients presenting to our dermatology clinic was low when compared with other studies. Most patients had no associated conditions, and responded to the usual regimen for treatment of urticaria. A geographically-based study is furthur recommened.

Keywords: symptomatic dermographism, urticaria

บทคัดย่อ:

วาสนา ลีลากิจทรัพย์ กนกวลัย กุลทนันทน์ โรคลมพิษการขูดขีดในคนไทย วารสารโรคผิวหนัง 2546; 19: 60-65.

ภาควิชาตจวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคลมพิษจากการขูดขีด (symptomatic dermographism) เป็น physical urticaria ที่ผิวหนังของผู้ป่วยมีความไวต่อการขีดข่วน เกิดเป็น wheal มีอาการคัน ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในคนไทย

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับโรคลมพิษจากการขูดขีดในคนไทย

วิธีการศึกษา: ศึกษาย้อนหลังจากรายงานผู้ป่วยในคลินิกโรคลมพิษโรงพยาบาลศิริราช ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543-2544 จำนวน 400 ราย

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย 12 ราย เป็นผื่นลมพิษจากการขูดขีด ทั้งหมดเป็นเพศหญิง อายุ 12 ถึง 61 ปี หนึ่งรายมีสาเหตุที่น่าจะเป็นไปได้คือมะเร็งลำไส้ใหญ่ ภาวะอื่นๆที่พบร่วมได้แก่ ประวัติส่วนตัวของโรคภูมิแพ้จำนวน 4 ราย (33.3%), ประวัติครอบครัวของโรคภูมิแพ้จำนวน 4 ราย (33.3%), ฟันผุ 2 ราย (16.6%), โรค dyspepsia 2 ราย (16.6%), เบาหวาน เนื้องอกมดลูก และ ภาวะ eosinophilia อย่างละ 1 ราย (8.3%) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย H_1 antihistamine อาการมักดีขึ้นใน 3 ถึง 6 เดือน บางรายอาจต้องเพิ่มยาอื่นเช่น doxepin ระยะเวลาเฉลี่ยของโรคประมาณ 55.6 เดือน

สรุปผลการศึกษา: ความชุกของโรคลมพิษจากการขูดขีดในคลินิกผิวหนังโรงพยาบาลศิริราช พบน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่นๆ ส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน โรคตอบสนองดีต่อการรักษาแบบพื้นฐานของโรคลมพิษ ผู้วิจัยเสนอว่าควรมีการศึกษาความชุกของโรคนี้ในประชากรไทยทั่วไปต่อไป

คำสำคัญ: โรคลมพิษจากการขูดขีด

Urticaria is a common skin condition. Physical factors constitute an important cause especially in cases who have chronic urticaria. Dermographism, also known as dermatographism, or skin writing, is a type of physical urticaria referring to the ability of the skin to produce a linear wheal with a scratch pressure of 4,900 gm per square crntimeter[1]. It is the most common cause of physical urticaria.The prevalence of dermographism in a healthy population is 4% to 5%[2,3,4-6]. Among these, only a small percentage exhibit dermographism accompanied by moderate pruritus called symptomatic dermographism (SD)[3,6].

The purpose of this study was to investigate the prevalence, possible causes or associated findings, response to treatment and the course of the disease in a retrospective review of cases presenting to a hospitalized based clinic with urticaria.

Table 1. Details of the patients studied

Patient No.	Age (yrs)	Possible cause	Associated findings	Course (months)
1	25	-	-	42
2	12	-	-	16
3	12	-	-	5
4	34	-	FAH , Eosinophilia	7
5	35	-	FAH, AH, dyspepsia	16
6	61	-	FAH, DM	21
7	33	-	AH, dental caries, dyspepsia	183
8	53	CA sigmoid colon	FAH, AH	4
9	51	-	Dental caries	-
10	44	-	-	5
11	46	-	AH, myoma uteri	300
12	37	-	-	-

FAH=Positive family history of atopy, AH=personal atopic history

Materials and Methods

Patients

We retrospectively reviewed the case records of patients attending the urticaria clinic of the Department of Dermatology, Siriraj Hospital, Mahidol University, during the year 2000-2001. The diagnosis of SD was based on a history of itching and the formation of a wheal in response to a stroke.

This was confirmed on physical examination by stroking firmly in a line on the skin of the volar aspect of the forearm using a blunt object. A positive result showed a linear wheal with a flare. The transient wheal appears rapidly and usually fades within 30 minutes. Demographic data, causative agents, aggravating factors, natural course and treatment were analyzed using SPSS version 10.0 for windows using the 95% confidence level.

Results

Of the 400 patients diagnosed with urticaria, 352 cases were diagnosed as having chronic urticaria. Twelve patients met the criteria for a diagnosis of symptomatic dermographism. All of them had chronic urticaria. All were female, with an age range of 12 to 61 years (mean± SE=36.9±4.4 years). No patients had other co-existing causes of physical urticaria i.e. cold, solar, cholinergic, adrenergic or pressure urticaria. Table 1 shows the details of the patients studied. A possible cause of SD was found in 1 out of 12 cases (8.3%). This was the patient who had been diagnosed with carcinoma of the sigmoid colon (well differentiated adenocarcinoma) at the same time as SD. After chemotherapy, her SD subsided and she needed a lower dose and frequency of dosage of antihistamine. A positive personal history of atopy was found in 4 cases (33.3%), and a positive family history of atopy was also found in 4 cases (33.3%). Two patients (16.6%) had co-incidental dental caries. Two patients (16.6%) had a past history of mild dyspepsia but no further investigations for *Helicobactor pylori* had been performed. One patient (8.3%) had eosinophilia (total eosinophil count >500 cell/ cu.mm.) but stool examination was negative for parasites. One patient had underlying diabetes mellitus and another had myoma uteri.

Our patients responded well to H_1antihistamines, which were mostly second generation. Some needed the addition of doxepin, a tricyclic antidepressant. The average duration of the disease was 55.6 months (ranged 4-300 months) (mean± SD = 59.90 ± 100.24 months) and median = 16 months.

Discussion

Some patients with acute urticaria have a transient dermographic response that may continue for some time after spontaneous whealing subsides. Of all patients with chronic urticaria, 8 to 15% are reported to have dermographism[7]. Some of these have coexisting chronic idiopathic urticaria. Of our 400 cases of urticaria, 352 cases were diagnosed as having chronic urticaria. All patients with SD were diagnosed as having chronic urticaria. The prevalence of isolated SD was 3% in this population. However, the prevalence of dermographism in our patients with chronic urticaria who had spontaneous whealing related to other etiologies was 59.1%. In general, most patients with dermographism are healthy. However, attacks of whealing and subsequent pruritus may be related to stress and

reduce itching in some patients with severe symptomatic dermographism.[17]

The average duration of the disease in our cases was 55.6 months. Our study is consistent with other studies, i.e. SD lasts for up to 2 years or more.[1]

In summary, the prevalence of SD in Thai patients presenting to our dermatology clinic was low when compared with other studies. Most patients had no associated conditions, and responded to the usual regimen for treatment of urticaria. A geographically-based study is furthur recommened.

References

1. Wong RC, Fairley JA, Ellis CN. Dermographism: a review. J Am Acad Dermatol 1984;11:643-52.
2. Margolis CF, Estes SA.Symptomatic dermographism.J1981;13:993-5.
3. Warin RP. The effect of large doses of H1 antagonist in urticaria. Br J Dermatol.1984;111:121
4. Kirby JD, Matthews CN, James J, Duncan EH, Warin RP. The incidence and other aspects of factitious wealing (dermographism). Br J Dermatol 1971;85:331-5.
5. Moschella SL, Hurley HJ,editors.Dermatology.Philadelphia: W.B. Saunders 1975.
6. Warin RP. Letter: Incidence of dermographism. Br Med J 1976;2:298.
7. Gary SR. Physical urticaria. Dermatologic clinic 1984;3:57-69.
8. James MP ER, Kobza Black A et al. Physical urticaria: a microscopic and phamacological study of mast cell involvement. J Invest Dermatol 1980;74:451.
9. Demis DJ, McGuire J. Clinical dermatology. New York: Harper and Row 1975.
10. Rook A,Wilkinson DS, Ebling FJG, editors. Textbook of dermatology.3 rd ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1979.
11. Leavell UW Jr CJ, Taylor RL. Dermographism and erythematous lines in glutethimide overdose. Arch Dermatol 1972;106:724.
12. Breathnach SM, Allen R, Ward AM, Greaves MW. Symptomatic dermographism: natural history, clinical features laboratory investigations and response to therapy. Clin Exp Dermatol 1983;8:463-76.
13. R.Alonso AC-B, E.Enrique, C.Besses. Chronic urticaria associated with chronic myelomonocytic leukemia. J Allergy 2000;10:380-1.
14. Clore Ls Jr, Stafford CT. Chronic urticaria is as a presenting sign of hairy cell leukemia. Allergy Asthma Proc. 1999;20:51-5.
15. Quaranta JH, Rohr AS, Rachelefsky GS, Siegel SC, Katz RM, Spector SL, et al. The natural history and response to therapy of chronic urticaria and angioedema. Ann Allergy 1989;62:421-4.
16. CN Matthews JB, Warin RP, F Storari. The effect of H1 and H2 histamine antagonists on symptomatic dermographism. Br J Dermatol 1979;101:57-61.
17. Logan RA, O'Brien TJ, Greaves MW. The effect of psoralen photochemotherapy (PUVA) on symptomatic dermographism. Clin Exp Dermatol 1989;14:25-8.

Hydroquinone

Porntip Puvabanditsin MD.

ABSTRACTS:

PUVABANDITSIN P. HYDROQUINONE. THAI J DERMATOL 2003; 19: 66-76.

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

Hydroquinone widely used in industry is a contact allergen. Few workers also develope contact leukoderma. Hydroquinone is also a popular skin bleaching preparation but after prolong used the other side effects, ochronosis and pigmented colloid milium were found. This article reviews the lists of depigmented chemicals in animal and man models. The details of the epidemiology, clinical pattern and histopathology of the out-break of exogeneous ochronosis in Africa were also presented.

Key words: Hydroquinone, ochronosis, pigmented colloid milium, leukoderma, depigmented agents

บทคัดย่อ:

พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน ไฮโดรควิโนน วารสารโรคผิวหนัง 2546; 19: 66-76.

สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ไฮโดรควิโนนเป็นสารซึ่งใช้ในอุตสาหกรรมหลายอย่างสารทำให้เกิดผื่นแพ้สัมผัสและรอยด่างขาวในคนงานที่สัมผัส จึงมีการนำสารนี้มาผสมเป็นครีมฟอกสีผิว เมื่อครีมนี้ได้ใช้แพร่หลายพบว่านอกจากก่อให้เกิดการแพ้สัมผัสและรอยด่างขาวในบริเวณที่ทา ยังพบ ochronosis และ pigmented colloid milium ร่วมด้วยโดยเฉพาะในบริเวณที่ได้รับแสงแดดเรื้อรังและมีสารสะสมในปริมาณสูง บทความนี้ได้รวบรวมชนิดของสารฟอกสีผิว ซึ่งได้ทดสอบในสัตว์ทดลองและมนุษย์ และรายละเอียดการระบาด ลักษณะรอยผื่นและพยาธิวิทยาของ ochronosis จากครีมไฮโดรควิโนน ซึ่งมีรายงานในคนแอฟริกา

คำสำคัญ: ไฮโดรควิโนน, ออโครโนซิส, คอลลอยมิเลีย, ด่างขาว, สารฟอกสีผิว

ไฮโดรควิโนน (hydroquinone) มีชื่อเรียกตามลักษณะโครงสร้างได้หลายชื่อ[1] เช่น 1,4 benzenediol, dihydroxybenzene, *p*-dihydroxybenzene, *p*-diphenol, hydrochinone, hydroquinol, *p*-hydroxyphenol หรือ quinol เป็นผงรูปเข็มสีขาว[2] เมื่อสัมผัสแสงหรือออกซิเจนในอากาศจะเปลี่ยนเป็นสีเข้ม สารสามารถละลายได้ดีในน้ำ ละลายได้บางส่วนในแอลกอฮอล์ สารนี้มีใช้ในอุตสาหกรรมหลายชนิดในรูปแบบแตกต่างกัน[1] เช่นเป็นสาร reducing ในน้ำยาอัดภาพ จึงมีรายงานการแพ้ไฮโดรควิโนนในอาชีพล้างรูปหรือในคนซึ่งมีงานอดิเรกถ่ายภาพและล้างรูปเอง ในอุตสาหกรรมยางธรรมชาติและยางสังเคราะห์จะใช้ไฮโดรควิโนนเป็นสาร antioxidant ช่วยทำให้ผลิตภัณฑ์คงทน ในอุตสาหกรรม polymer กลุ่มสาร acrylic และ polyester จะใช้ไฮโดรควิโนนป้องกันการหลอมเหลวของสาร (polymerization) ก่อนนำมาผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ในรูปแบบที่ต้องการ ดังนั้นในอาชีพซึ่งมีการสัมผัสสารไฮโดรควิโนน เช่น ในโรงงานอุตสาหกรรมผลิตสาร antioxidant ผลิตสาร bacteriotatic โรงงานผลิตยา โรงงานผลิตผ้าขนสัตว์ โรงงานผลิตสี, โรงงานผลิต plastic, โรงงานผลิตสาร stabilizer หรือ rubber antioxidant โรงงานเคลือบหิน โรงงานผลิตยางและยางสังเคราะห์ จะมีรายงานการแพ้สารไฮโดรควิโนนแบบสัมผัส (contact dermatitis) ส่วนการเกิดรอยด่างขาวจากการสัมผัสสารไฮโดรควิโนนจะพบเฉพาะในอาชีพช่างภาพเท่านั้น ทันตแพทย์จะใช้ไฮโดรควิโนนผสมในสารอุดฟันทำให้เกิดการแพ้ในช่องปากและริมฝีปากหลังรักษาโรคทันตกรรม ในปี ค.ศ.1940 Oliver[3] และคณะได้รายงานการเกิดรอยด่างขาวจากสารเคมีผสมในถุงมือยาง คือ monobenzylether hydroquinone (MBEH) หลังจากนั้นจึงมีการนำสารกลุ่มนี้มาปรับสีผิว

เนื่องจากสีผิวคล้ำเป็นปัญหาในด้านความงามสารปรับสีผิวจึงเป็นสารซึ่งมีความต้องการของตลาดเครื่องสำอาง ได้มีความพยายามศึกษาหากลุ่มสารที่ช่วยลดการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีมานานโดยสารส่วนใหญ่เป็นสารกลุ่มฟีนอล (phenol) และ แคทีคอล (catechol)[4,5] สารดังกล่าวมีลักษณะโครงสร้างคล้ายกรดอะมิโนไทโรซีน (tyrosine) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของเม็ดสีเมลานิน เมื่อเซลล์สร้างเม็ดสีหลงนำสารกลุ่มนี้ไปใช้สร้างเม็ดสีแทนสารไทโรซีนจะทำให้เกิดสารแบบมีประจุอนุมูลอิสระทำลายเซลล์สร้างเม็ดสีได้เกิดเป็นรอยด่างขาวในบริเวณทายาแพทย์ผิวหนังยังมีความพยายามที่จะปรับปริมาณของสารกลุ่มนี้เพื่อใช้ปรับสีผิวให้ได้ระดับสีผิวปกติ แต่ผลข้างเคียงจากการแพ้สัมผัสและรอยด่างขาวของสารกลุ่มนี้ก็ยังพบสูงมากไม่ปลอดภัยและไม่สมควรใช้ผสมในเครื่องสำอาง สารในกลุ่มนี้มีหลายชนิด (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 Chemicals demonstrated in man and in animal models to cause depigmentation[5]

Hydroquinone
Monobenzylether of hydroquinone
Monomethylether of hydroquinone (*p*-methoxyphenol or *p*-hydroxyanisole)
Monoethylether of hydroquinone

(*p*-ethoxyphenol)
p-tert-Butylphenol
p-tert-Butylcatechol
p-Isopropylcatechol
p-Methylcatechol
p-Octylphenol
p-Nonylphenol
p-Phenylphenol
p-tert-Amylphenol
p-Cresol
Mercaptoamines, such as
N-(2-mercaptoethyl) -dimethylamine hydrochloride(MEDA)
β-Mercaptoethylamine hydrochloride (MEA)
Physostigmine (eserine)
Diisopropyl fluorophosphate
N,N',N''-triethylenethiophosphoramide (Thio-TEPA)

ในปี ค.ศ.1968[6] มีงานวิจัยประสิทธิภาพการลดสีผิวในใบหูหนูตะเภาสีดำของสารหลายชนิดส่วนใหญ่เป็นกลุ่มสารแคทีคอลและอนุพันธ์ เช่น 3-methyl-5-tertiary octylcatechol, 3-isopropylcatechol, 3,5-di-isopropylcatechol, 3-tertiary butyl-5 methylcatechol, 3,5-ditertiary butylcatechol, 4-methylcatechol, 4-isopropylcatechol, 4-tertiary butylcatechol, 4-tertiary octylcatechol พบว่า 4-isopropylcatechol มีประสิทธิภาพสูงสุด ส่วนสารในกลุ่มอื่นนอกจากสารแคทีคอลที่สามารถลดสีผิวหนูตะเภาได้ คือ hydroquinone, 1,2,4-trihydroxy-benzene, sulfanilic acid pH 7, sulfanilic acid pH 3.9, bis-(2-aminoethyl) -disulfide หรือ cystamine, bis-(2-amino-1-propyl) disulfide, β-mercaptoethylamine hydrochloride (MEA), *N*-(2-mercaptoethyl) -dimethylamine hydrochloride (MEDA), 2-(*N,N*-dimethylamine) ethanethiol-S-acetate, 2-mercaptoisopropylamine hydrochloride, 3-mercaptopropylamine hydrochloride, cystamine dihydrochloride, α-mercapto-acetamide ส่วนสารที่ทดลองในคน[4] พบว่าช่วยลดสีผิวได้ เป็นสารกลุ่มฟีนอลิก เช่น 4-hydroxyanisole, 3-hydroxyanisole, p-cresol, monobenzylether of hydroquinone (7C-phenyl-4-OH

anisole), butylated hydroxyanisole, 1-tert-butyl phenol, catechol, 1-isopropyl-3,4 catechol, 1-tert-butyl-3,4 catechol, 4-hydroxy-propriophenone และพบว่า 4-hydroxyanisole จะมีประสิทธิภาพสูงสุด แต่ก็ก่อให้เกิดการระคายสูง จึงไม่นิยมใช้ ส่วนสารกลุ่ม sulfhydryl เช่น cystamine 2-mercaptoethylamine (MEA) และอนุพันธุ์ในกลุ่ม dimethyl, N-(2-mercaptoethyl) dimethylamine (MEDA) จะทำให้ปลาทองสีดำมีสีจางลง และเมื่อใช้ทาผิวสีดำของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะลดสีผิวได้แต่สารสามารถทำลายเซลล์สร้างเม็ดสี จึงไม่มีการพัฒนามารักษาสีผิวคน

ในปี ค.ศ.1998[7] มีการใช้สารไฮโดรควิโนนร้อยละ 3 ทาผิวหนังสุนัขไร้ขนเม็กซิกัน (Mexican hairless dog) พบว่าสารสามารถลดสีผิวสุนัขได้ใน 1 สัปดาห์ และเมื่อทาต่อครบ 4 เดือนผิวสุนัขเปลี่ยนเป็นรอยด่างขาว ดังนั้นในอนาคตการทดสอบประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของสารปรับสีผิวคงจะพัฒนาได้สารปลอดภัยขึ้น เพราะการทดลองทาในสุนัขไร้ขนจะเห็นการเปลี่ยนแปลงของสีผิวชัดเจนกว่าการทดลองในหนูตะเภาซึ่งมีขนยาว

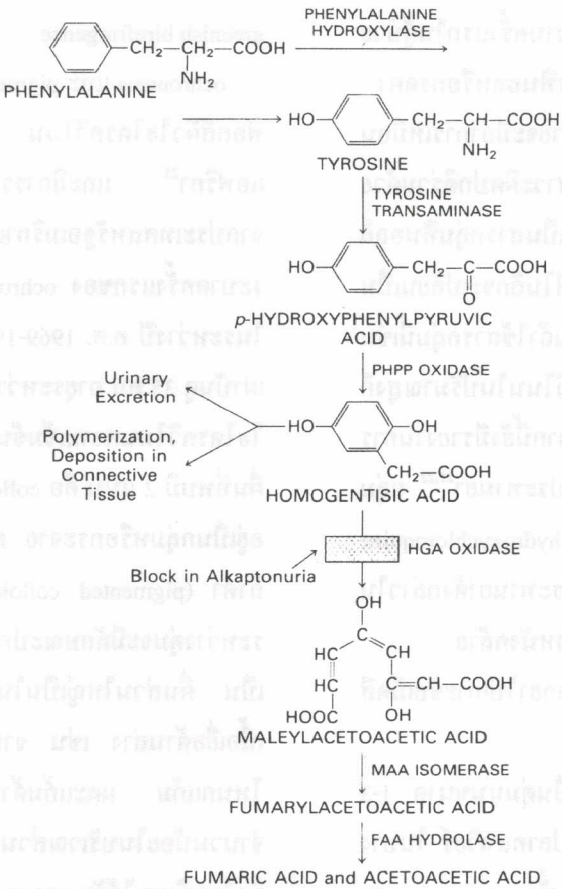
เมื่อครีมผสมสารปรอทซึ่งเคยใช้ปรับสีผิวทำให้เกิดปัญหาการแพ้ เกิดการสะสมเป็นรอยดำและมีพิษต่อไต กลายเป็นสารต้องห้าม สารที่นิยมใช้ลดสีผิวในลำดับต่อมาคือยาทา monobenzylether hydroquinone ในความเข้มข้นร้อยละ 1-20 มีรายงานประสิทธิภาพของ MBEH ในปี ค.ศ.1951[8], 1953[9], และมีการศึกษาผลของ MBEH[10] ต่อเซลล์สร้างเม็ดสีของหนูตะเภาพบว่าปลอดภัยสามารถลดสีผิวได้ แต่หลังจากครีมนี้แพร่หลายเพียง 5 ปี ก็มีรายงานการแพ้เป็นผื่นอักเสบแบบแพ้สัมผัส ในบางรายพบเป็นรอยดำและรอยด่างขาวในบริเวณทายา ในประเทศที่มีการจำหน่ายครีมนี้โดยไม่ต้องปรึกษาแพทย์ จะพบการแพ้แบบรุนแรง หรือมีรอยดำและรอยด่างขาวแบบแปลกๆมากมาย ส่วนในประเทศซึ่งสารนี้อยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ ก็ยังพบผลข้างเคียงดังกล่าวเช่นกัน จากการศึกษาอุบัติการณ์การแพ้สาร MBEH พบเป็นผื่นอักเสบแบบแพ้สัมผัสร้อยละ 13 ผื่นอาจเป็นเล็กน้อยหรือรุนแรง และในบางรายผื่นกระจายไปในบริเวณอื่นทั่วตัวโดยมือพาสารดังกล่าวไป ส่วนการเกิดรอยผิวดำคล้ำหรือรอยด่างขาวพบประมาณร้อยละ 1 เมื่อหยุดทา MBEH พบว่าต้องรอนานหลายเดือนสีผิวจึงกลับปกติ แต่บางรายสีผิวผิดปกติคงอยู่นานหลายปี จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า MBEH ทำลายเซลล์สร้างเม็ดสี และเชื่อว่า MBEH เปลี่ยนเป็นสารไฮโดรควิโนนเมื่อดูดซึมเข้าในชั้นผิวหนัง เมื่อไม่สามารถปรับความเข้มข้นของ MBEH ให้ปรับสีผิวได้พอเหมาะ และด้วยความไวของเซลล์สร้างเม็ดสีต่อสาร MBEM ในแต่ละบุคคลมีความแตกต่าง ผลการลดสีผิวจึงไม่แน่นอนแต่ผลข้างเคียงสูงมาก สาร MBEH ได้ถูกห้ามใช้เป็นสารฟอกสีผิวซึ่งมีสีเข้มผิดปกติ ในปัจจุบันสาร MBEH[12] จะใช้ฟอกสีผิวปกติของผู้ป่วยด่างขาวให้กลายเป็นผิวด่างขาวทั่วร่างกายเท่านั้น โดยทายา MBEH ในความเข้มข้นร้อยละ 20 วันละ 1-2 ครั้ง บริเวณผิวหนังปกติ หลังทาอาจเกิดการระคายผิวบ้าง สีผิวจางลงภายใน 3-6 เดือน และขาวเท่ากับรอยด่างขาวภายใน 1 ปี เมื่อสาร MBEH ถูกห้ามใช้เป็นสารฟอกสีจึงมีความพยายามหาสารอื่นทดแทน

ในปี ค.ศ1965 Fitzpatrick[13] และคณะ รายงานสารไฮโดรควิโนนสามารถช่วยลดสีผิวได้โดยลดการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส เข้าใจว่าสารไม่มีอันตรายต่อเซลล์สร้างเม็ดสี สารไฮโดรควิโนนจึงได้ถูกนำมาเป็นสารฟอกสีผิวและใช้แพร่หลายจนปัจจุบัน ในปี ค.ศ.1975 มีการทดสอบความปลอดภัยของยาทาไฮโดรควิโนน

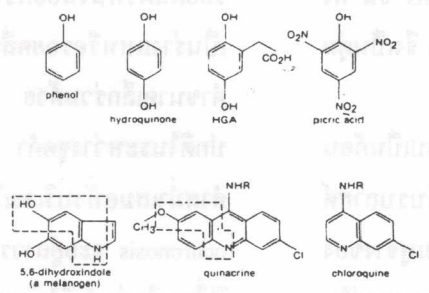
ความเข้มข้นร้อยละ 1-7[14] เพื่อปรับสีผิวของคนผิวดำชาวแอฟริกา พบว่าในความเข้มข้นร้อยละ 5 หรือมากกว่าก่อให้เกิดการระคายเคือง ถ้าในความเข้มข้นร้อยละ 2 จะปลอดภัยกว่า ดังนั้นสารไฮโดรควิโนนในความเข้มข้นต่ำจึงเป็นสารฟอกสีหลักเพื่อลดสีผิวมานานกว่า 30 ปี และจากการทดสอบประสิทธิภาพการฟอกสีผิวของสารไฮโดรควิโนนรักษาผิวคล้ำในความเข้มข้นร้อยละ 2 พบว่าได้ผลเท่ากับร้อยละ 5 และการระคายผิวจะพบน้อยกว่า จึงไม่แนะนำให้ใช้สารไฮโดรควิโนนความเข้มข้นสูง ควรใช้สารไฮโดรควิโนนในปริมาณร้อยละ 2-4[15,16] จากการศึกษาในหนูทดลองในปี ค.ศ. 1974 พบว่าไฮโดรควิโนน[13] ในความเข้มข้นสูงจะทำลายเซลล์สร้างเม็ดสีได้ แต่ในขณะนั้นผลการรักษาสีผิวในคนยังไม่พบปัญหาจึงยังคงมีการใช้สารไฮโดรควิโนนอยู่

เมื่อมีการใช้สารไฮโดรควิโนนอย่างแพร่หลายในหลายรูปแบบ บางตำรับผสมในความเข้มข้นสูงบางตำรับผสมสารส่งเสริมการดูดซึม ผลข้างเคียงจากการสะสมของสารจึงมีรายงานเพิ่มขึ้น เช่น การแพ้[17] การระคาย การเกิดรอยด่างขาว การเกิดรอยดำเข้ม[18] และเมื่อใช้ในระยะยาวจะเกิดผื่น ochronosis และ colloid milium ตามมา สารไฮโดรควิโนนจึงเป็นสารห้ามใช้ในเครื่องสำอางเหมือนเช่นสารปรอทและ MBEH ยกเว้นใช้ในยาย้อมผม

Ochronosis[19] บัญญัติโดย Virchow ในปี ค.ศ.1866 อธิบายลักษณะสีผิดปกติของเนื้อเยื่อที่พบในข้อสะโพกและข้อเข่าของผู้ป่วย 1 ราย เมื่อตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่าในเนื้อเยื่อมีสีเหลืองคล้ายดินที่ใช้เป็นสีทา (ochre) จึงเรียกโรคนี้ว่าโรค ochronosis ในปัจจุบันคือโรค alkaptonuria พยาธิกำเนิดของโรคเกิดจากเนื้อเยื่อในอวัยวะตับและไตขาด homogentisic acid oxidase (HGO) ซึ่งใช้เปลี่ยน homogentisic acid (HGA; 2,5-dihydroxyphenylacetic acid) ซึ่งเป็น metabolite ของ tyrosine เป็นสาร acetoacetic acid เมื่อขาดเอนไซม์ดังกล่าวจึงมีการคั่งของ HGA ในของเหลวสอดแทรกในร่างกาย โดยเฉพาะ connective tissue ทำให้เกิดพยาธิวิทยาใน 3 ระบบ คือ ochronosis ในเนื้อเยื่อ connective ของข้อ ของกระดูกอ่อนและผิวหนัง และยังพบ HGA ขับออกในปัสสาวะ โรค alkaptonuria ถ่ายทอดแบบ[19] autosomal recessive จากการที่ร่างกายขาด HGO อาการแรกที่ช่วยการวินิจฉัยคือ ในวัยทารกจะพบปัสสาวะมีสีเข้มเมื่อสัมผัสอากาศ และอยู่ในภาวะด่าง ส่วนการเปลี่ยนแปลงของ connective tissue ในวัย 30-40 ปีจะพบกระดูกอ่อนเปลี่ยนเป็นสีฟ้าเทา กระดูกอ่อนที่มองเห็นได้คือบริเวณใบหูและปลายจมูก บางคนสีผิวบริเวณแก้มและฝ่ามือคล้ำขึ้น รอยดำของ ochronosis ยังพบในตาขาว (sclera) และเมื่อ alkatonuria เป็นเรื้อรังมีการเปลี่ยนแปลงในข้อกระดูกจึงเกิดอาการปวดข้อกระดูกสันหลัง ข้อสะโพก ข้อเข่า และข้อไหล่ได้ ochronosis มักเป็นในเนื้อเยื่อซึ่งมีส่วนประกอบหลักเป็นใยคอลลาเจน เช่น ผิวหนัง กระดูกอ่อน ตาขาว เอ็น และลิ้นหัวใจ เนื้อเยื่อจะมองเห็นเป็นสีน้ำตาล-ดำ เชื่อว่า HGA ซึ่งเพิ่มขึ้นถูกออกซิไดซ์ และเปลี่ยนเป็นโพลิเมอไรซ์ของสาร quinone ซึ่งจะรวมเข้ากับกลุ่ม sulfhydryl ของกรดอะมิโนใน connective tissue พบว่าสาร HGA และอนุพันธ์เมื่อถูกออกซิไดซ์ภายนอกร่างกายจะเปลี่ยนเป็นสารสีดำ แต่การเกิดสีภายในเนื้อเยื่อยังไม่พบเหตุผล



ภาพที่ 1 แผนภูมิการเกิดโรค alkaptonuria



ภาพที่ 2 โครงสร้างของสารซึ่งก่อให้เกิด ochronosis

ส่วน ochronosis ซึ่งเกิดจากการสะสมของสารทาภายนอก (exogenous ochronosis) มีรายงานครั้งแรกในผู้ป่วยซึ่งรักษาแผลเรื้อรังด้วยน้ำยาผสมสารฟีนอลหรือกรดคาโบลิค (phenol, carbolic acid) ผู้ป่วยจะมีอาการเหมือน ochronosis และในบางรายมีสีปัสสาวะผิดปกติร่วมด้วย และยังมีรายงานสาร picric acid ซึ่งเป็นสารกลุ่มฟีนอลก็ทำให้เกิด ochronosis ได้ เชื่อว่าสารฟีโนลิกจะเปลี่ยนเป็นไฮโดรควิโนนภายในเนื้อเยื่อ ดังนั้นถ้าใช้สารกลุ่มนี้เช่น resorcinol[20], ฟีนอลและไฮโดรควิโนนในปริมาณสูงก็อาจทำให้เกิด ochronosis ได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดผื่น ochronosis ในผู้ป่วยซึ่งรับประทานยา[21,22] กลุ่ม quinacrine, quinine, chloroquine, hydroxychloroquine และ amodiaquine ผู้ป่วยเมื่อรับประทานยาดังกล่าวในระยะยาวจะมีการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังคล้าย ochronosis แต่เข้าใจว่าสีที่เกิดเป็นจากยาไปเกาะจับเม็ดสีเมลานินมากกว่าการเกิด ochronosis

Pigmented colloid milium เป็นตุ่มนูนขนาด 1-3 มิลลิเมตร เรียงกันเป็นกลุ่มคล้ายไข่ปลาคลาเวียร์ ในบางรายตุ่มอาจกระจายทั่วบริเวณใบหน้า ทั้ง ochronosis และ colloid milium มีปัจจัยจากการได้รับแสงแดดในปริมาณสูงเรื้อรัง ส่วนสารไฮโดรควิโนนทำให้เกิดรอยดำเพราะการสะสมของสารทำให้เกิดไฟเบอร์ ochronosis ขึ้น ดังนั้น ochronosis ในบริเวณซึ่งมี colloid milium จึงเป็นตุ่มสีดำ (pigmented colloid milium)

พยาธิสภาพของ colloid milium จะพบเป็นก้อน amorphous ภายในมีช่องว่างแคบๆ เซลล์ไฟโบรบลาสต์และลิมโฟซัยต์แทรกประปราย สารติดสีชมพูจางของ eosin เมื่อย้อมด้วย hematoxylin-eosin ก้อนจะอยู่ในบริเวณ dermal papillae และมักพบการเปลี่ยนแปลงแบบ solar degeneration ร่วมด้วย สาร colloid นี้จะติดสี crystal violet เป็นสีบานเย็นและติดสี congo red แบบ greenish birefringence

ochronosis และ pigmented colloid milium จากยาทาฟอกสีผิวไฮโดรควิโนน มีรายงานครั้งแรกในประเทศแอฟริกา[23] และมีการรายงานเพิ่มอีกหลายรายงาน[24-30] จากประเทศสหรัฐอเมริกาและอังกฤษ รายงานการระบาดครั้งแรกของ ochronosis จากยาทาไฮโดรควิโนนในระหว่างปี ค.ศ. 1969-1971[23] ผู้ป่วยผิวดำชาวแอฟริกาเผ่าบันตู 35 คน อายุระหว่าง 30-39 ปี พบผื่นหลังใช้ยาทาไฮโดรควิโนนความเข้มข้นร้อยละ 6-8 นานมากกว่า 8 ปี ผื่นที่พบมี 2 แบบ คือ colloid milium พบเป็นตุ่มนูนรวมอยู่เป็นกลุ่มหรือกระจาย ตุ่มมีสีคล้ำกว่าสีผิวจากสีเทาจนถึงดำ (pigmented colloid milium) แต่ร่องผิวหนังในระหว่างตุ่มจะมีลักษณะปกติ ไม่พบตุ่มในบริเวณแผลเป็น ผื่นส่วนใหญ่เป็นในบริเวณที่ผิวหนังยึดตึงแน่นกับเนื้อเยื่อด้านล่าง เช่น จากด้านนอกของกระดูกเบ้าตาถึงโหนกแก้ม และแก้มด้านบน ในบางรายอาจพบผื่นจำนวนน้อยในบริเวณส่วนกลางของใบหน้า ผื่นเห็นเด่นชัดในบริเวณได้รับแสงแดดจัด และยังอาจพบในบริเวณร่องผิวที่ยาสะสมจากการทายาในเวลาก่อนนอน เช่น คิ้ว ร่องผิวหนังเหี่ยวย่นรอบดวงตาและช่องหู ผื่นอีกแบบมีรอยผื่นผิวหนังน้อยกว่าจะเห็นเป็นรอยดำหรือจุดดำเรียงเป็นร่างแหหรือรอยคลื่น (reticulate, ripple) อาจพบตุ่มดำขนาดเล็กร่วมด้วย เมื่อดึงบริเวณผื่นให้ตึงจะเห็นสีผิวปกติในระหว่างจุดดำ แต่ในบางรายรอยผื่นอาจเป็นปื้นดำสม่ำเสมอทั่วบริเวณใบหน้าที่ได้รับแสงแดด ผื่น ochronosis จะอยู่ถาวร ภายหลังจากติดตามผู้ป่วยนาน 1 ปีผื่นหรือตุ่มดำก็ไม่จางหาย การตรวจพยาธิวิทยาคณะผู้รายงานได้ตัดเนื้อ 48 ชิ้นจากผู้ป่วยทั้ง 35 ราย[22] 3 ราย ส่งตรวจ electron microscope ความผิดปกติในชั้น

papillary ของหนังแท้ พบ ochronosis และ elastosis ของใยคอลลาเจน บางรายพบ colloid milium พบความผิดปกติของสีเมลานินและพบหลอดเลือดฝอยขยายตัว ลักษณะของ ochronosis ในทุกชิ้นเนื้อเป็นไฟเบอร์ขนาดใหญ่หักเป็นท่อน บางไฟเบอร์ม้วนตัวหรือมีรูปลักษณะคล้ายผลกล้วย (curled or banana shape) ใย ochronotic มักจะหักปลายเป็นแฉกหรือมีปลายแหลม ติดสีย้อม hematoxylin และ eosin เป็นสีเหลืองน้ำตาล และจะติดดีเมื่อย้อมด้วย eosin แบบเจือจาง ไม่ติดสีพิเศษอื่นซึ่งใช้ย้อมเนื้อเยื่อ connective พบว่าเนื้อเยื่อ ochronotic ในบริเวณใกล้ผิวหนังกำพร้าจะมีขนาดใหญ่สีเข้มมีขอบสีดำชัด ในชั้นกลางและชั้นลึกของ papillary layer ขนาดไฟเบอร์เล็กลงติดสีเหลือง หรือเหลือง-เขียว และพบไฟเบอร์ elastic ใต้ ochronosis ไฟเบอร์ ochronotic ไม่ติดสี PAS ไม่ติดสี elastic stain ไม่ติดสี argyrophil แต่ติดสี argentaffin ส่วนในชั้นหนังกำพร้าเหนือ ochronosis จะปกติแต่มีเม็ดสีเมลานินเพิ่มขึ้น

ในปี ค.ศ.1986 มีรายงานผลพยาธิวิทยาของ ochronosis ของผู้ป่วย 1 ราย[24] หลังใช้ยาทาไฮโดรควิโนนนาน 10 ปี เมื่อย้อมโดย H-E พบ solar elastosis พบไฟเบอร์ ochronosis ในชั้นบนของหนังแท้ มี autofluorescent ย้อมติดสี methylene blue ไม่ติดสีย้อม elastic (Von Gieson, orcein) ไม่ติดสี PAS ไม่ติดสีย้อมเมลานิน (Masson-Fontana silver) ไม่ติดสี lipofuscin (Schmorl's ferricyanide) และไม่ติดสีย้อมเหล็ก (Perl's)

ในปี ค.ศ. 1988[31] ได้มีการศึกษาความชุกของปัญหาจากการใช้สารไฮโดรควิโนนเพื่อลดสีผิวในชาวแอฟริกา สำรวจในคลินิกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาล 2 แห่ง ที่เมืองพริทอเรีย โดยคัดเลือกผู้ป่วยซึ่งมาพบแพทย์ด้วยปัญหาไม่เกี่ยวข้องกับผิวหนังบริเวณใบหน้าแบบ random และคัดผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 12 ปีออก จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษา 195 คน เป็นชาย 53 คน หญิง 142 คน อายุระหว่าง 14-73 ปี พบผื่น ochronosis ในชาย 8 คน (15 ± 10%) หญิง 60 คน (42 ± 8%) ที่พบบ่อยคือช่วงอายุ 40-49 ปี ในผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ครีมปรับสีผิว 87 คน มีผื่น ochronosis 60 คน และในผู้ป่วยซึ่งมีผื่น ochronosis 68 คน พบว่าใช้ครีมไฮโดรควิโนน 60 คน ในผู้ป่วย 12 คน ใช้ไฮโดรควิโนนติดต่อกันนาน 5 ปี พบผื่น ochronosis 7 คน ผื่น ochronosis พบบ่อยบริเวณโหนกแก้ม (malar) ร้อยละ 93 บริเวณหางตา (lateral to eye) ร้อยละ 54 แก้ม (lower cheek) ร้อยละ 37 หน้าผาก (forehead) ร้อยละ 37 ใบหูร้อยละ 26 จมูกร้อยละ 22 ข้างลำคอร้อยละ 12 เหนือริมฝีปากร้อยละ 9 ผื่นเกิดในบริเวณโดนแสงแดด และส่วนใหญ่พบเป็นด้านซ้ายของใบหน้าเท่ากับด้านขวา แต่ในบางรายพบเป็นด้านขวามากกว่าซ้าย ประวัติการใช้ครีมพบหลังใช้เพียง 6 เดือน ร้อยละ 70 และเมื่อใช้นาน 16 ปี พบผื่น ochronosis ถึงร้อยละ 92 ผู้ป่วยหลายรายได้หยุดใช้ไฮโดรควิโนนนานหลายปี แต่ผื่น ochronosis ยังคงเหมือนเดิม ความรุนแรงของรอยผื่น ochronosis สามารถแบ่งออกเป็น 5 แบบ (ตารางที่ 2) คือ รอยดำ รอยดำร่วมตุ่มดำขนาดเล็ก ตุ่มดำขนาดใหญ่และ colloid milia และยังพบผลข้างเคียงของไฮโดรควิโนนลักษณะอื่นร่วมด้วย เช่น รอยด่างขาว (hypopigment) ร้อยละ 31.4 ผิวหนังบางร้อยละ 8.1 telangiectasia ร้อยละ 7 และผื่นแดงร้อยละ 5.8

ตารางที่ 2 Severity of ochronosis[30]

Grade	Descriprion	Subjects	
		No.	%
1	Faint macular sooty pigmentation	35	51.5
2	Distinct macular stippling/small papules	24	35.3
3	Dark deposits and papules	7	10.3
4	Colloid milia (I mm and greater)	2	2.9
5	Keloid-like nodules/cysts	0	0.0
	Total	68	100.0

โดยสรุปการเกิด ochronosis อาศัย 3 ปัจจัย[22] คือ ระยะเวลาและปริมาณสารไฮโดรควิโนนที่ได้รับ ถ้ามีการสะสมสารในปริมาณสูงก็เกิดเร็วขึ้น ปัจจัยจากแสงแดดจะส่งเสริมการเกิด ochronosis[22] ดังนั้นรอยผื่นจึงเด่นชัดบริเวณโหนกแก้ม ซึ่งได้รับแสงแดดในปริมาณสูง และปัจจัยที่สามคือต้องมีเซลล์สร้างเม็ดสี[32-33] ถ้าทาสารไฮโดรควิโนนในบริเวณไม่มีเซลล์สร้างเม็ดสี เช่น รอยด่างขาว (leukoderma) ในบริเวณรอยด่างขาวที่ทายาก็จะไม่พบ ochronosis เข้าใจว่า ochronosis จะเกิดหลังจากสารไฮโดรควิโนนเข้าไปรวมตัวกับส่วนประกอบภายในเซลล์สร้างเม็ดสีในปริมาณมากพอควรและเมื่อสารดังกล่าวมีการซึมผ่านออกจากเซลล์สร้างเม็ดสีเข้าไปชั้นหนังแท้จึงกระตุ้นให้เซลล์ไฟโบรบลาสต์สร้างใยคอลลาเจนผิดปกติ ดังนั้นจึงเกิด ochronosis หลังจากยาไฮโดรควิโนนสามารถปรับสีผิวจางลงก่อน ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีมาตรฐานรักษา ochronosis มีรายงานการรักษาด้วยเลเซอร์ว่าได้ผล[34]

สารปรับสีผิวยังเป็นที่ต้องการของตลาดเครื่องสำอาง เพราะความนิยมสีผิวของชาวเอเชียคือผิวขาวไม่มีตำหนิ จึงมีการค้นคว้าหาสารปรับสภาพสีผิวหลากหลายชนิดผสมในตำรับเครื่องสำอาง เช่น กรดโคจิก อนุพันธุ์วิตามิน ซี สารสกัดจากชะเอม และสารสกัดจากพืชหลากชนิด แต่ประสิทธิภาพสารดังกล่าวต่ำมาก ในพืชหลายชนิดพบสาร arbutin ก็คืออนุพันธุ์ของสารไฮโดรควิโนน โดยอยู่ในรูป β-D-glucopyranoside[35,36,37] hydroquinone สารนี้ในปัจจุบันนิยมผสมในเครื่องสำอางเพื่อให้ผิวขาว (whitening) สาร arbutin พบมากในใบและเปลือกของ bearberry, cranberry, mulberry, blueberry และแพร์ (pear) ในสูตรตำรับยารักษาผิวของชาวญี่ปุ่นหรือชาวพื้นเมืองอเมริกันจะผสมพืชเหล่านี้สาร arbutin คงเปลี่ยนเป็นสารไฮโดรควิโนนในชั้นผิวหนังและกดการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีเหมือนสารสังเคราะห์ไฮโดรควิโนน แต่เนื่องจากความเข้มข้นของสารสกัดธรรมชาติต่ำผลการฟอกสีจึงต่ำ

มีการศึกษาในคนหลายกลุ่ม สามารถตรวจพบสารไฮโดรควิโนนในโลหิตและปัสสาวะ เพราะสาร arbutin พบในอาหาร เช่น ข้าวสาลี ผักบอคาลี่ ไวน์แดง ถั่วเหลือง กลิ่นของกาแฟคั่ว และใบชา สาร arbutin อาจสลายเป็นสารไฮโดรควิโนนภายในร่างกาย ดังนั้นเมื่อตรวจระดับสารไฮโดรควิโนนในเลือด หรือปัสสาวะจึงพบปริมาณ

สารไฮโดรควิโนนแตกต่างกันตามแต่ชนิดอาหารที่รับประทาน ยังไม่มีผลเสียของสารนี้ต่อระบบภายในร่างหายแต่มีการกล่าวอ้างถึงประสิทธิภาพของสารสกัดเหล่านี้เมื่อผสมในตำรับเครื่องสำอางว่าอาจช่วยปรับสีผิวได้ สารนี้คงยังอยู่ในความนิยมอีกนานเท่าที่กระแสความต้องการผิวขาวยังอยู่ แต่ประโยชน์ที่ได้รับคงน้อยไม่คุ้มค่า การรักษาผิวให้ขาวควรเป็นการป้องกันจึงจะเป็นวิธีที่ปลอดภัยและคุ้มค่ากว่า แต่เนื่องจากยังมีความต้องการให้ผิวขาว ในแง่การตลาด ผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางเพื่อผิวขาวจึงยังมีความพยายามนำสารสังเคราะห์ซึ่งเคยมีรายงานมาแต่โบราณมาปรับใช้ใหม่ หรือบางผลิตภัณฑ์ก็พยายามสกัดสารจากพืชหลากชนิดมาผสม ผลการใช้สารสังเคราะห์ก็ยังมีปัญหาด้านความปลอดภัยเช่นเดิม มีการลักลอบผสมสารไฮโดรควิโนนกับผลิตภัณฑ์เพื่อผิวขาวอยู่มากมายและคงจะทำให้เกิดปัญหา ochronosis เหมือนเช่นในประเทศแอฟริกาเพราะการใช้เพื่อผิวขาวจะทาครีมทั่วทั้งใบหน้าผลข้างเคียงคงจะเกิดขึ้นเร็วโดยเฉพาะครีมสูตรผสม แพทย์ผิวหนังจึงต้องเป็นผู้ชี้นำสังคมในทางที่ถูกต้องก่อนจะเกิดปัญหาซ้ำเช่นในแอฟริกา

References

1. Rietschel RL, Fowler JF. Contact leukoderma (vitiligo), hyperpigmentation and discolorations from contactants. In : Fisher's contact dermatitis 4 ed. Williams and Wilkins. Maryland 1995 : 765-779.
2. Sweetman SC. Hydroquinone : Martindale. The complete drug reference 33 rd edition. The Bath Press UK 2002 : 1115
3. Oliver EA. Schwartz L Warren LH. Occupational leukoderma Arch Dermatol 1940 : 142; 993-4.
4. Riley PA. Acquired hypomelanosis. Br J Dermatol 1971; 83: 290-3.
5. Gellen GA. Pigment responses: occupational. In Maibach HI, ed. Occupational and industrial dermatology. Chicaco London: Year Book Publ 1987; 134-141.
6. Bleehen SS, Pathak MA, Hori Y, et al. Depigmentation of skin with 4 isopropylcatechol mercaptoamines and other compounds. J Invest Dermatol 1968; 50: 103-9.
7. Kimura T, Doi K. Efficacy of hydroquinone in the treatment of cutaneous hyperpigmentation in hairless descendants of Mexican hairless dogs (Xoloitzcuintli). Lab Anim Sci 1998; 469-75.
8. Fisher AA. Treatment of chloasma with monobenzylther of hyroquinone. Arch Dermatol 1951 : 64, 645.
9. Lerner AB, Fitzpatrick TB. Treatment of melanin hyperpigmentation. JAMA 1953; 152: 585-8.
10. Snell RS. Monobenzylether of hydroquinone. Arch Dermatol 1964; 90 : 63-70.
11. Dorsey OS. Dermatitis and pigmentary reactions to monobenzylether of hydroquinone. Arch Dermatol 1960; 81: 245-8.
12. Mosher DB, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Monobenzylether of hydroquinone. A retrospective study of treatment of 18 vitiligo patients and a review of the literature. Br J Dermatol 1974; 97: 667-79.
13. Jimbow K, Obata H, Pathak MA, Fitzpatrick TB. Mechanism of depigmentation by hydroquinone. J Invest Dermatol 1974; 62: 436-49.
14. Bentley- Phillips B, Bayles MAH. Cutaneous reaction to topical application of hydroquinone. S Afr Med J 1975; 49: 1391-5.
15. Sanchez JL, Vazques M. A hydroquinone solution in the treatment of melasma. J Am Acad Dermatol 1982; 21: 55-8.
16. Brauer EW. Safety of over-the-counter hydroquinone bleaching creams. Arch Dermatol 1985; 121: 1239.
17. Fisher AA. Hydroquinone uses and abnormal reactions. Cutis 1983; 31: 240-4.
18. Fisher AA. Can bleaching creams 2 percent hydroquinone produce leukoderma. J Am Acad Dermatol 1982; 7: 134.
19. Goldsmith LA. Cutaneous changes in errors of amino acid metabolism: alkaptonuria. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K. Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. Dermatology in general medicine 6th ed. Chapter 147 New York: McGraw-Hill 2003; 1423-8.
20. Thomas AE, Gisburn MA : Exogenous ochronosis and myxedema from resorcinol. Br J Dermatol 1961; 73 : 378-381.
21. Tuffanelli D, Abraham RK, Dubois EI: Pigmentation from antimalarial therapy. Arch Dermatol 1963; 88: 419-26.
22. Cullison D, Abele DC, James L, Quinn O. Localized exogenous ochronosis. J Am Acad Dermatol 1982; 6: 389-391.
23. Findlay GH, Morrison JGL, Simson IW: Exogenous ochronosis and pigmented collid milium from hydroquinone bleaching creams. Br J Dermatol 1975; 93: 613-22.
24. Tidman MJ, Horton JJ, MacDonald DM. Hydroquinone-induced ochonosis-light and electron-microscopic features. Clin Exp Dermatol 1986; 11: 224-8.

25. Hoshaw RA, Zimmerman KG, Menter A. Ochronosis like pigmentation from hydroquinone bleaching creams in American blacks. Arch Dermatol 1985; 21: 105-80.

26. Boyle J, Kennedy CTC. Hydroquinone concentrations in skin lightening cream. Br J Dermatol 1986; 114: 501-4.

27. Snider RL, Thiers BH. Exogenous ochronosis. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 662-4.

28. Connor T, Braunstein B. Off-center fold: hyperpigmentation following the use of bleaching creams: localized exogenous ochronosis. Arch Dermatol 1987; 123: 105-6.

29. Penneys ND. Ochronosislike pigmentation from hydroquinone bleaching creams. Arch Dermatol 1985; 121: 1239.

30. Lawrence N, Bligard CA, Reede R, Perret WJ. Exogenous ochronosis in the United States. J Am Acad Dermatol 1988; 18: 1207-22

31. Hardwick N, Van Gelder LW, Van Der Merwe CA, Van Der Merwe MD. Exogenous ochronosis : An epidemiological study. Br J Dermatol 1989; 120 : 229-238.

32. Findlay GH. Ochronosis following skin bleaching with hydroquinone. J Am Acad Dermatol 1982; 6: 1092-3.

33. Hull PR, Proctor PR. The melanocyte: an essential link in hydroquinone-induced ochronosis. J Am Acad Dermatol 1990; 22: 529-31.

34. Diven DG, Smith EB, Pupo RA, Lee M. Hydroquinone-induced localized exogenous ochronosis treated with dermabrasion and CO2 laser. J Dermatol 1990; 22: 529-31.

35. Deisinger PJ, Hill TS, English JC. Human exposure to naturally occurring hydroquinone. J Toxical Environ Health 1996; 47: 31-46.

36. Sakuma K, Ogawa M, Sugibayashi K, Yamada K, Yamamoto K. Relationship between tyrosinase inhibitory action and oxidation-reduction patential of cosmetic whitening ingredients and phenol derivatives. Arch Pharm Res 1999; 22: 335-9.

37. Clarys P, Barel A. Efficacy of topical treatment of pigmentation skin disorders with plant hydroquinone glucosides as assessed by quantitative color analysis. J Dermatol 1998; 25: 412-4.

Grover's Disease : A Case Report and Literature Review

Panida Pongnonthachai MD,
Kanokvalai Kulthanan MD,
Punkae Mahaisavariya MD.

ABSTRACT:

PONGNONTHACHAI P, KULTHANAN K, MAHAISAVARIYA P. GROVER'S DISEASE : A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW THAI J DERMAOL 2003; 19: 77-83.

DEPARTMENT OF DERMATOLOGY, SIRIRAJ HOSPITAL, MAHIDOL UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Grover's disease or transient acantholytic dermatosis (TAD) is a recurrent, transient or persistent skin condition of unknown cause. It is currently classified as a non-familial, non-immune mediated acantholytic disorder. We report a healthy old man with Grover's disease initially diagnosed as eczema. Both clinical assessment and skin biopsy are needed to obtain a diagnosis of this rare disease.

Keyword: Grover's disease, acantholytic disorder, transient

บทคัดย่อ:

พนิดา พงศ์นนทชัย, กนกวลัย กุลทนันทน์, พรรณแข มไหสวริยะ GROVER'S DISEASE: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW. วารสารโรคผิวหนัง 2546: 19; 77-83.

ภาควิชาตจวิทยา โรงพยาบาลศิริราช

Grover's disease หรือ transient acantholytic dermatosis (TAD) เป็นโรคที่ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่นอนและการดำเนินของโรคเป็นๆ หายๆ โดยที่อาจจะเกิดผื่นเป็นช่วงๆ ซึ่งในปัจจุบันถูกจัดว่าเป็น non familial, non-immune mediated acantholytic disorder ในการรายงานครั้งนี้เป็นการนำเสนอผู้ป่วยชายที่เป็น Grover's disease ซึ่งเป็นโรคที่พบน้อย และอาจวินิจฉัยผู้ป่วยผิดได้ในครั้งแรกเหมือนกับผู้ป่วยรายนี้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผื่นผิวหนังอักเสบมาก่อน

คำสำคัญ: Grover's disease, acantholytic disorder, transient

Introduction

Grover's disease or transient acantholytic dermatosis (TAD) is a recurrent, transient or persistent acantholytic skin condition of unknown cause first described by Ralph W Grover in 1970[1]. It is currently classified as a non-familial, non-immune-mediated acantholytic disorder[2].Most cases have occured in white men over 40, with a male to female ratio of 3:1[2].

The eruption usually begins with a few, discrete, erythematous, edematous, acneiform, red-brown, or flesh-colored papules, papulovesicles or keratotic papules[3]. The individual lesions may resemble Darier's disease, eczema, tiny seborrheic keratosis, or even small basal cell carcinoma. Their sizes usually ranges from 1 to 3 mm in diameter but they may be as large as 1 cm^2. The eruptions begin primarily on the trunk around the clavicles, anterior chest wall, and upper back and then become disseminated. The palms and soles are usually spared[4]. The scalp and mucous membrane are rarely affected. Four histologic variants have been described: a Darier-like variant, Hailey-Hailey disease-like variant, pemphigus-like variant, and a spongiosis acantholytic variant[5]

Pruritus of variable intensity occurs in most patients. Paroxyms of severe pruritus may precede the onset of the eruption.

We report a case of Grover's disease and review the literatures.

A case report

A healthy 67-year-old man presented to our department in February 2002 because of a one-month history of widespread itchy eruptions. The pruritus was neither exacerbated by warmth nor sweating .He had no underlying diseases and had no history of previous medication. After scabies was excluded by skin scraping, his condition was initially diagnosed as eczema. He was treated with topical corticosteroid and oral antihistamine but the condition did not improve. Physical examination revealed numerous discrete minute erythematous papules, papulovesicles and brownish keratotic papules mainly on the trunk, shoulders and upper extremities (Figure 1). The scalp, palms, soles and genitalia were not involved. The rest of the clinical examination was unremarkable. Routine laboratory findings were all within normal limits. Skin biopsy from two different lesions on the back (erythematous papule and brownish keratotic papule) showed three histologic variants. The keratotic papule showed a Darier-like histologic picture and the erythematous papule showed Hailey-Hailey disease-like features in one focus and pemphigus vulgaris-like in another focus (figure 2). The clinical and histopathologic features were consistent with Grover's disease. He was initially treated with prednisolone 30 mg daily for 2 months with clearing of all skin lesions and promt relief of itchy symptoms within 1month.The dose of prednisolone was then tapered to a maintenance dose at 10 mg daily until the time reported.



Figure 1. Numerous discrete minute erythematous papules, papulovesicles and brownish keratotic papules mainly on the trunk

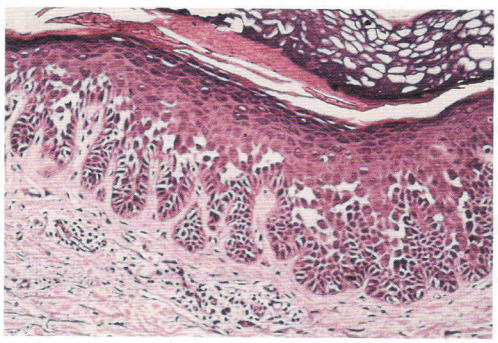


Figure 2. Histopathplogy showed suprabasal clefting, focal dyskeratotic acantholysis beneath the area of focal parakeratosis, superficial lymphocytic perivascular and interstitial infiltration.

Discussion

After careful investigation, our patient had no associated diseases. Conditions reported to be

associated with the development of Grover's disease are shown in the table 1.

Table 1. Conditions associated with the development of Grover's disease

Condition	Reference
Local physical factors (Heat, UV, ionizing radiation)	15-17
Excessive sweating and fever	15
Skin irritation/inflammation	2
Cutaneous infection /Infestation (Sarcoptes scabiei , M furfur , Demodex folliculorum)	1,18
Non infective skin disease (asteatotic eczema, allergic contact dermatitis, atopic dermatitis, bullous pemphigoid, lichen planus, parapsoriasis, pemphigus foliaceus, psoriasis, pyoderma gangrenosum, seborrheic dermatitis,.pityriasis rubra pilaris)	13,20
Medication (Sulphadoxine–pyrimethamine or Fansidar, recombinant human interleukin-4,2-chlorodeoxyadenosine, Rabivirin,Depenicillamine)	5,6,21
Systemic disease (Thymoma,benign monoclonal gammopathy , glomerulonephritis, chronic gastritis, rheumatoid arthritis, pregnancy, HIV, poliomyelitis, carcinoid syndrome, PSS)	14,19
Solid malignancy (Genitourinary tract tumor, adenocarcinoma of the stomach, lung, prostate, colon, breast, larynx and ovarian carcinoma)	14 ,15
Haematologic malignancy (Acute myelocytic leukemia, chronic myelocytic leukemia, acute lymyhocytic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma, myelodysplastic syndrome, peripheral T cell lymphoma)	2

Table 2. Histologic patterns of acantholysis in Grover's disease

Pattern	Number of patients	%
Pemphigus vulgaris-like	40	56
Darier's disease-like	16	22
Spongiosis	12	17
Pemphigus foliaceus	2	3
Hailey-Hailey disease-like	2	3

(Adapted from Mark D.P. Davis, M.B.C.P.I, Annette M: Clinicopathology review of 72 cases. Mayo clinic Proc, March 1999, Vol 74)

Solid tumors, especially those of genitourinary tract origin and hematologic malignancies particularly acute myelogenous leukemia have been reported previously [2,6-8]. However, it is controversy to conclude that Grover's disease is a paraneoplastic phenomenon because the number of cases of Grover's disease associated with neoplasms is still low. Furthermore the age incidence of Grover's disease and malignancy is in the same range so that some authors consider these two conditions as coincidental findings[8].

Grover's disease has been associated with various skin diseases especially asteatotic eczema, atopic dermatitis and allergic contact dermatitis[2,9]. Other associations with cutaneous disorders except bullous pemphigoid appear to be a coincidence[9,10]. Many medical conditions have been reported to be associated with Grover's disease, but their significance is not clear.

The frequency of histologic patterns in Grover's disease has been reported by Davis et al (Table 2). The distinct histologic patterns of acantholysis are: Hailey-Hailey disease-like, pemphigus vulgaris-like, pemphigus foliaceus-like, Darier's disease-like, and spongiotic patterns[5]. One pattern predominated in some cases, but more frequently, two or more patterns were detected in a single biopsy specimen[2,5]. No clinical significance associated with these various histologic patterns.

Electron microscopy has recently demonstrated that the dissolution of desmosomal attachment plaques causes the acantholysis in this disease.

Immunohistochemistry studies have confirmed the involvement of both intracellular desmosomal protein (Desmoplakin I and II and plakoglobin) and the intercellular transmembrane desmosomal glycoprotein (Desmoglein) in the acantholytic process[11]. Hashimoto et al publish a series of 3 patients with Grover's disease associated with sweating due to fever and / or being bed ridden. In these patients, immunohistochemistry using anti CEA and eccrine gland-specific IKH-4 monoclonal antibodies and ultrastructural studies showed an association of the acantholysis with eccrine duct outflow tracts and showed ultrastructural distortion of acrosyringia. They suggested that leakage of the content of acrosyringia might be the pathogenic mechanism of the subset of Grover's disease with fever, sweating and being bed-ridden[11].

In general, the results of both direct and indirect immunofluorescence studies have been negative[2]. However, when they were positive, the findings were not consistent.

The results of all routine laboratory studies including complete blood counts, serum multiphasic chemistry panels, and urinalysis were within normal limits[2].

Evaluating the effectiveness of treatment on Grover's disease is difficult because the disease often

resolves spontaneously[2,8,12]. Patients should be advised to avoid strenuous exercise and excessive exposure to the sun[2]. Emollient bath oils instead of soap may relieve pruritus and slow the formation of new lesions[2].

A high potency or superpotent topical steroid may suffice when the number of lesions is limited[2]. Others reported treatment have been tretinoin cream [14], calciprotriol ointment [2], 12% lactic acid lotion, 10% urea ointment and zinc oxide ointment.[2]

Systemic therapy is indicated when the eruption is severely pruritic and extensive and persists despite less aggressive therapy.

Oral vitamin A, 50,000 IU should be administered three times per day for 2 weeks and then reduced to 50,000 IU daily for a maximum of 12 weeks[2]. Isotretinoin, 40 mg daily should be admistered for 2 to 12 weeks[2,16]. If improvement occurs, the dosage should be tapered to 10 mg daily over the next month. Etretinate has also been used successfully in dosages ranging from 25 to 50 mg per day[2].

Systemic corticosteroids such as triamcinolone 16 mg daily and then taper off to maintenance dose of 2-4 mg daily may be required to suppress inflammation and releive itching. Methotrexate, 25 to 50 mg per week may be effective in some refactory cases[2]. PUVA may be effective in some cases[2].

A variety of antihistamines have been used as adjuvant therapy for Grover's disease. Hydroxyzine has been useful in a few cases[2]. Cetirizine may be helpful because of its effect on the migration of eosinophils[2]. However, antihistamines were usually of limited value in controlling pruritus. They also were unable to prevent the development of new lesions. Our patient was treated initially with topical corticosteroids and oral antihistamines but the condition did not improve but responded well to prednisolone 30 mg daily as a previous reported[2].

Grover's disease generally has a self-limited course. However, older patients are more likely to have extensive eruptions of longer duration[2].

In summary, we report a healthy old man with Grover's disease initially diagnosed as eczema. Clinical assessment and skin biopsy are needed to obtain the diagnosis of this rare disease.

References

1. Grover RF, Alexander JK, Hartley LH. Myocardial function in cor pulmonale. Aspen Emphysema Conf 1968; 11: 121-34.
2. Parsons JM.. Transient acantholytic dermatosis (Grover's disease): a global perspective. J Am Acad Dermatol 1996; 35(5 Pt 1): 653-66; quiz 667-70.
3. Chalet M, Grover R, Ackerman AB. Transient acantholytic dermatosis: a reevaluation. Arch Dermatol 1977; 113: 431-5.
4. Vosmik F, Krajsova I. [Chronic benign acantholytic dermatosis, variant of Grover's acantholytic dermatosis (author's transl)]. Cesk Dermatol 1980; 55: 301-8.
5. Davis MD, Dinneen AM, Landa N, Gibson LE. Grover's disease: clinicopathologic review of 72 cases. Mayo Clin Proc 1999; 74: 229-34.
6. Hu CH, Michel B, Farber EM. Transient acantholytic dermatosis (Grover's disease). A skin disorder related to heat and sweating. Arch Dermatol 1985; 121: 1439-41.
7. Maher JT, Cymerman A, Reeves JT, Cruz JC, Denniston JC, Grover RF. Acute mountain sickness:

increased severity in eucapnic hypoxia. Aviat Space Environ Med 1975; 46: 826-9.

8. Schneider I, Mojzes J. [Grover disease: a disease remotely related to malignant tumors of internal organs]. Ann Dermatol Venereol 1993; 120: 65-71.
9. RG. The association of transient acantholytic dermatosis with orther skin disease. J Am Acad Dermatol 1984; 11: 253-6.
10. Barnadas MA, Pujol RM, Curell R, Matias-Guiu X, Alomar A. Generalized pruritic eruption with suprabasal acantholysis preceeding the development of bullous pemphigoid. J Cutan Pathol 2000; 27: 96-8.
11. Hashimoto K, Fujiwara K, Tada J, Harada M, Setoyama M, Eto H. Desmosomal dissolution in Grover's disease, Hailey-Hailey's disease and Darier's disease. J Cutan Pathol 1995; 22: 488-501.
12. Hashimoto K, Moiin A, Chang MW, Tada J. Sudoriferous acrosyringeal acantholytic disease. A subset of Grover's disease. J Cutan Pathol 1996; 23: 151-64.
13. Grover S, Hardas UD. Childhood malignancies in Central India. J Natl Cancer Inst 1972; 49: 953-8.
14. Guana AL ,Cohen PR .Transient acantholytic dermatosis in oncology patient .J Clin Oncol 1994; 12: 1703-9.
15. Keohane SG,Cork MJ.Treatment of Grover's disease with calcipotriol Br J Dermatol 1979; 95: 25-6.
16. Chalet MD.Transient acantholytic dermatosis. Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: WB Saunder, 1996: 341-3.
17. Berger TG, Elias PM, Wintroub BU. Manual of therapy for the skin disease. New york: Churchill-Livingstone, 1990: 307-8.
18. Kaddu S, Mullegger RR, Kerl H. Grover 's disease associated with Sarcoptes scabies. Dermatology 2001; 202: 252-254.
19. Roger M. Grover's disease assiciated with Waldenstroms macroglobulinemia and neutrophilic dermatosis. Acta Dermatol-Venereologica 2002; 80: 145-6.
20. Barnadas MA. Generalized pruritic eruption with suprabasal acantholysis preceeding the development of bullous pemphigoid. Journal of Cutaneous Pathology, 2000; 27: 96-8.
21. Antunes I. Grover'sdisease secondary to ribavirin. British journal of Dermatology 2000; 142: 1257-8.

Rat-bite fever presenting with rash and septic arthritis

Rajyani Kanechorn Na Ayuthaya MD,

Nucha Niumpradit MD.

ABSTRACT:

KANECHORN NA AYUTHAYA R, NIUMPRADIT N. RAT-BITE FEVER PRESENTING WITH RASH AND SEPTIC ARTHRITIS. THAI J DERMATOL 2003; 19: 85-90.

DEPARTMENT OF DERMATOLOGY, PHRAMONGKUTKLAO HOSPITAL, BANGKOK, THAILAND.

Rat-bite fever is an uncommon disease known for its endemicity to occur worldwide. Although most patients tend to develop mild symptoms with improvement from conventional antibiotics, it can possess complications. We report a complicated case of rat bite-fever involving a 61-year old woman who presents with fever, petechial rash, and septic arthritis following a rat bite. Initially, multiple antibiotics were administered with ineffectiveness. As a consequence, invasive procedures such as arthrotomy and joint debridement were done and prolonged antibiotic was administered until clinical resolution. Since many cases may not have a history of rat bite and may present with fever, rashes, and arthritis it is essential to distinguish it from other diseases. Here we will provide details on the etiology, clinical manifestations, diagnosis, and management to aid prompt detection and treatment of the disease.

Key words: rat-bite fever, Haverhill fever, sodoku fever

บทคัดย่อ:

รัชยาณี คเนจร ณ อยุธยา, นุชา เนียมประดิษฐ์. RAT-BITE FEVER ที่มาด้วยผื่นและข้ออักเสบติดเชื้อ วารสารโรคผิวหนัง 2546; 19: 85-90.

แผนกผิวหนัง กองอายุรกรรม รพ.พระมงกุฎเกล้า

ไข้หนูกัดเป็นโรคที่พบไม่บ่อยแต่มีการกระจายทั่วโลก ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการไม่รุนแรงและตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะธรรมดา ยกเว้นในบางรายที่อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ ในรายงานนี้ขอนำเสนอผู้ป่วย ไข้หนูกัด หนึ่งราย เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 61 ปี มาพบแพทย์ด้วยเรื่องไข้ มีผื่นเป็นจุดเลือดออกเล็กๆร่วมกับมีอาการอักเสบ ติดเชื้อที่บริเวณข้อ หลังจากที่ถูกหนูกัด ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะหลายชนิดแต่อาการไม่ดีขึ้น จึงให้การรักษาโดยการทำผ่าตัดที่ข้อและเลาะเอาเนื้อเยื่อที่ตายออกร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะเป็นระยะเวลานานจนอาการหายเป็นปกติ เนื่องจากผู้ป่วย Rat-bite fever บางรายอาจไม่มีประวัติถูกหนูกัดนำมาก่อนแต่จะมาพบแพทย์ด้วยเรื่องไข้, ปวดข้อและผื่นที่ผิวหนังคล้ายกับอาการของโรคอื่นๆ ได้หลายโรค ในรายงานนี้จึงได้ทบทวนถึงสาเหตุ อาการแสดง หลักเกณฑ์การวินิจฉัยและรักษาเพื่อช่วยให้แพทย์สามารถวินิจฉัยและรักษาโรคนี้ได้อย่างทันท่วงที

คำสำคัญ: Rat-bite fever, Haverhill fever, sodoku disease

Introduction

Rat-bite fever is an uncommon zoonotic disease as a result of bites or contact by secretions or feces from rats, rodents, squirrels, weasels, or animals that prey on them.[1,2] The infection is attributable to either *Streptobacillus moniliformis* or *Spirillum minus*, which are anaerobic, nonmotile, pleomorphic gram-negative bacilli and gram-negative spirochetes, respectively. Although it exists worldwide, the former is more common in Europe and America, while the latter is encountered more often in Asia.[2] The true incidence remains unknown but in regard to the increase in population density, humans are more frequently exposed to animals carrying the disease, which encompasses three distinct clinical disorders, namely rat-bite fever ("sodoku"), streptobacillary rat-bite fever, and Haverhill fever.[1] Rat-bite fever can easily be recognized by clinicians, identified in the laboratory, and treated with appropriate antibiotics if suspected. Therefore, physicians should consider rat-bite fever when a patient presents with fever, rashes, especially of the palms and soles, arthritis, and has a history of rodent exposure. We report a case of complicated rat-bite fever with typical history and clinical presentation, but lack of laboratory confirmation.

A case report

A 61-year-old female retired nurse from Thailand was referred to our hospital due to a history of fever

with myalgia and arthritis of both knees, wrists, and fingers for 4 days after a rodent bite at her right thumb. Initially she took erythromycin and ibuprofen, and was prescribed rabies vaccination and tetanus toxoid. Three days later she began experiencing fever with chills and myalgia. The following day our patient developed additional symptoms of symmetrical polyarthritis involving the wrists, knees, fingers, and ankles, mimicking rheumatoid arthritis. She had concurrent petechial rashes over her face, palms and soles (figures I and II) and was eventually admitted to a nearby hospital. Investigations for infectious causes and rheumatoid arthritis were perforened. Antipyretics and 4 mg of dexamethasone every 6 hours were administered. For four consecutive days, her condition deteriorated so she was referred to our hospital. She has underlying dyslipidemia and has been on gemfibrozil for 5 years. In spite of that, she has been healthy and there has been neither history of other medications or food allergies.



Figure I

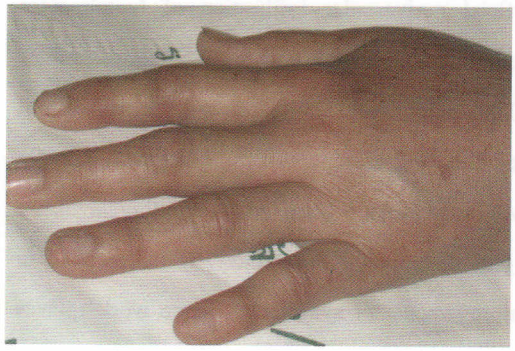


Figure II

Clinical examination revealed a fully conscious febrile female with petechial rashes on her face, palms and both feet. She also had joint erythema, swelling and tenderness of both knees, wrists and both distal and proximal interphalangeal joints. A pansystolic murmur unaccompanied by respiratory symptoms was identified on auscultation while other findings were unremarkable.

The laboratory results were as follows; hematocrit 36%, WBC 10,000 cells/mm^3, PMN 89%, lymphocytes 17%, monocytes 3%, platelets 124,000 cells/mm^3, ESR 93 mm/hr and normal coagulograms. Serum biochemistry, liver function tests, VDRL, ANA profile, rheumatoid factor, LE test, chest radiographs and electrocardiogram were within normal limits. Initial septic work-up including Widal tests, hemocultures, urine cultures and anti HIV were negative.

Skin biopsy was done on the right palm on the third day of admission. The results demonstrated a

superficial perivascular infiltration of lymphocytes and extravasation of red blood cells without vasculitis.

Transesophageal echocardiography ruled out endocarditis and therapy was initiated with 1.2 gm intravenously every 6 hours of amoxicillin/clavulanic acid plus doxycycline 200mg/day, which resulted in no improvements of symptoms. Septic work-up was repeated and joint aspiration was performed. Cultures did not foster any organism growth, however, synovial fluid analysis confirmed mfection, with WBC counts of over 64,000 cells/mm^3, all of which were neutrophils. Since the outcome, accompanied by abnormal joint X-rays, contributed to septic arthritis, antibiotics were switched to ceftriaxone 1gm intravenously twice daily and 3 million units of penicillin G every 4 hours.

A week passed without recovery except for the absence of rash. Synovial cultures still produced no growth albeit our patient was still suffering from fever and arthritis. Accordingly, arthrotomy and joint debridement were conducted along with synovial tissue collection intended for pathological examination and cultures. But due to technical problems in handling of specimens, only the pathological result disclosing a severe acute and chronic synovitis was produced. Under clinical suspicion of rat-bite fever, ceftriaxone and penicillin G were administered continuously for 4 weeks. The patient responded satisfactorily and was soon discharged upon recovery.

Discussion

Rat bite fever is a zoonotic worldwide febrile illness acquired by direct contact with infected rodents or their contaminants. Nasopharyngeal carriage rates in laboratory rats range from 10%-100%, whereas those in the wild range from 50%-100%.[1,3] Moreover, rat-bite fever has also been associated with bites, scratches, and licks of mice, squirrels, gerbils and other animals, for instance dogs and cats that prey on them[1,4]. Ingestion of food or water contaminated with rat feces are also capable of bacteremia (Haverhill fever). Diagnosis can be difficult in cases without history of susceptible animal contact and specific laboratory confirmation so these cases are often not reported and the exact incidence of this disease remains unknown. Physicians should include rat-bite fever in their differential diagnosis when encountering a patient suffering from fever, rash, and arthritis, with or without a history of rodent exposure.

The onset of symptoms usually follows rodent exposure by 10 days (usually 2-3 days) if the infection is due to *Streptobacillus moniliformis*. The patient will experience high fever and chills followed by headache, vomiting, myalgia and marked muscle tenderness. Within 2-4 days of fever, ninety percent of the patients will develop rashes which can appear morbilliform, pustular or petechial, confined to the palms and soles, and twenty percent of the patients will desquamate while resolving.[5,6,7,8] Concomitantly in full-blown infection, over fifty percent of patients experience arthritis with or

without joints effusions. Any joint can be affected, but the most commonly involved is the knee.[3] Joint pain usually subsides within 3 weeks of antibiotics. While all symptoms tend to resolve, relapses are common and complications such as endocarditis, pneumonia, joint destruction, abscess formation, or even death may occur.[1,3]

On the other hand, if the disease source is from *Spirillum minus*, the incubation period is 1-4 weeks but the onset of symptoms would be earlier. In contrast to the aforementioned agent, local reaction from the bite wound is more striking and arthralgia is rare.[2] The site of trauma is characterized by induration and tenderness, which can eventually ulcerate into a chancre-like lesion with prominent lymphadenopathy and lymphangitis.[2] The skin rashes appear as large reddish-brown macules that can be either generalized or localized. In rat bite fever there is usually leukocytosis, with or without thrombocytopenia or coagulopathy, and a 25% false positive VDRL.[4] Gram staining of the blood, abscess or joint fluid will support diagnosis in the absence of a rodent bite. Unfortunately, *Spirillium minus* cannot be cultured. Hence it must be detected by darkfield examination of clinical materials or serological tests. In the absence of a history of rodent exposure, the clinical diagnosis of rat-bite fever as in this case, would be problematic. The differential diagnosis in rat-bite fever includes autoimmune diseases, e.g. rheumatoid arthritis, vasculitis, and infections such as Rocky Mountain Spotted-Fever, meningo-coccemia, or Coxsackie virus infection.[4]

Penicillin is usually considered the drug of choice, although penicillin resistant strains have been reported.[1] For example, *Streptobacillus moniliformis*, one of the agents responsible for rat-bite fever, also manifests the L-form, the cell wall deficient variants which are resistant to penicillin.[3] Ampicillin, tetracycline and second and third generation cephalosporins are alternative agents.[1,2] There are also reports of successful treatments from erythromycin[9] and a combination of penicillin and chloramphenical.[7] However complications comparable to our patient and two others, a 14-year-old boy from the United Kingdom, who acquired septic arthritis after being bitten by a rat,[5] and a 12-year-old boy in America with septic arthritis of the hip[3] can ensue. In both patients, treatment was successful with arthrotomy, drainage and joint larvage while on intravenous penicillin and ceftriaxone respectively. Our patient tolerated the same operation but was delivered both antibiotics until resolution.

In our case, the clinical course correlates with that of rat bite fever although septic work up achieved negative results. There have been many factors contributing to our fruitless yield. First, the patient has been partially treated with antibiotics prior to specimen collection. Second, the slow growth rate, the fastidious growth requirements of the organism and inappropriate transport media during the acute phase of illness could

have impeded its growth.[1] For instance, *S. moniliformis* would require media enriched with blood, serum or ascitic fluid for growth.[1] The addition of even small amounts of the anticoagulant present in blood culture tubes (sodium polyanethol sulfonate) can interfere with its growth. Here the culture media tubes contained this substance, which hampers *S. moniliformis*' germination. Moreover, the bacteria possess variable positivity of gram stains and their structures are inconsistent.[1] Furthermore, even with the appropriate media, the organisms themselves might not grow. Even when arthritis is involved, the joint fluid is typically sterile. Likewise identification of the organisms from culture requires a reference laboratory to perform subcultures and biochemical tests.[3] Serological test is not available in Thailand so alerting the bacteriology laboratory to this diagnostic possibility before obtaining cultures will aid greatly in the diagnosis.

In conclusion, rat-bite fever can be a fulminating illness with a 13% mortality rate in the absence of proper medications.[2,4,8] As the human population incessantly increases, so does exposure to animals, enabling man vulnerable to rare zoonotic diseases.[10] Therefore in highly suspected cases, thorough investigations, proper drug administration and patient care are crucial for cure and prevention of devastating consequences.

References

1. Cunningham BB, Paller AS, Katz BZ. Rat bite fever in a pet lover. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 330-2.
2. (No authors listed). Rat-bite fever-New Mexico, 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1998 Feb 13; 47:89-91.
3. David E. Hockman et al. Septic arthritis on the hip secondary to rat bite fever: A case report. Clin Ortho and Related Research 2002; 2000: 173-6.
4. Julie Fisk et al.Our case of rat bite fever could be termed "Rat-lick fever"! CMPT Connections 2002; 6:1-4.
5. Downing ND, Dewnany GD, Radford PJ. A rare and serious consequence of a rat bite. Ann R Coll Surg Engl 2001; 83: 279-80.
6. Frans J, Verhaegen J, Van Noyen R. Streptobacillus moniliformis: case report and review of the literature. Acta Clin Belg 2001; 56: 187-90.
7. Rygg M, Bruun CF. Rat bite fever (Streptobacillus moniliformis) with septicemia in a child. Scand J Infect Dis 1992; 24: 535-40.
8. McHugh TP, Bartlett RL, Raymond JI. Rat bit fever: report of a fatal case. Ann Emerg Med 1985 ; 14: 1116-8.
9. Konstantopoulos K, Skarpas P, Hitjazis F, Georgakopoulos D, Matrangas Y, Andreopoulou M, Koutras E. Rat bite fever in a Greek child. Scand J Infect Dis 1992; 12: 531-3.
10. Graves MH, Janda JM. Rat-bite fever (Streptobacillus moniliformis): a potential emerging disease. Int J Infect Dis 2001; 5:151-5.
11.

Negative patch test results: what to do?

Chuchai Tanglertsampan MD.

Division of Dermatology, Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand.

ปัญหาที่แพทย์ผิวหนังพบหลังทำการทดสอบ patch test เสมอๆ ก็คือผลการทดสอบทั้งหมดให้ผลลบ ซึ่งอาจทำให้แพทย์ผิวหนังและผู้ป่วยรู้สึกว่าไม่คุ้มค่าทั้งเรื่องเวลาและค่าใช้จ่าย นอกจากนี้ในเวชปฏิบัติยังพบว่าเมื่อแพทย์ผู้ทำการทดสอบส่งผู้ป่วยและการทดสอบ patch test (ซึ่งส่วนมากมักให้ผลลบ) กลับไปให้แพทย์ผิวหนังที่เป็นเจ้าของผู้ป่วย แพทย์หลายท่านก็ไม่ทราบว่าจะอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจอย่างไร และทำให้คิดว่า patch test ไม่ค่อยมีประโยชน์

เมื่อพิจารณาสถิติผื่นสัมผัส (contact dermatitis) จะพบว่าประมาณ 80% เป็นชนิดผื่นระคายสัมผัส (irritant contact dermatitis, ICD) ซึ่งไม่สามารถทดสอบได้และอีกประมาณ 20% เป็นชนิดผื่นแพ้สัมผัส (allergic contact dermatitis, ACD) เพราะฉะนั้นโอกาสที่ patch test จะให้ผลบวกจะมีประมาณร้อยละ 20 และในกรณีที่เป็น endogenous เช่น atopic dermatitis, seborrheic dermatitis, stasis dermatitis ก็จะทำให้การทดสอบผลบวกของ patch test ลดลงเหลือประมาณร้อยละ 10-15 เท่านั้น ทำให้บางคนสงสัยว่าทำไมเราจึงต้องทำ patch test ซึ่งเหตุผลดังกล่าวก็คือ

1. เพื่อการยืนยันในกรณีที่สงสัยจะแพ้สารหรือผลิตภัณฑ์นั้น มีการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาและเดนมาร์กพบว่า ประวัติเรื่องการแพ้ nickel ไม่สามารถที่จะเชื่อถือได้ว่าผู้ป่วยแพ้ nickel จริง [1,2]

2. ถึงแม้ว่าผู้ป่วยมีโรคผิวหนังเดิมอยู่แล้ว เช่น atopic dermatitis, psoriasis ก็อาจมีผื่นแพ้สัมผัส (ACD) ร่วมด้วยก็ได้ เช่น การแพ้น้ำหอมหรือสารกันบูดในครีมบำรุงผิวหรือครีมสตีรอยด์ ที่ผู้ป่วยใช้อยู่

3. ในกรณีที่สงสัย occupational contact dermatitis

4. Undiagnosed cutaneous problem and erythroderma

แพทย์ผิวหนังควรทำอย่างไรเมื่อจะส่งผู้ป่วยทดสอบ patch test

1. อธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจขั้นตอนการทดสอบก่อน

1.1 สารก่อภูมิแพ้ในโลกนี้มีประมาณ 3,000 ตัว เราไม่สามารถทำการทดสอบ patch test ทั้งหมดได้ สิ่งที่เราทำการทดสอบเป็นสารก่อภูมิแพ้ที่พบบ่อยหรือค่อนข้างบ่อย และเรายังอาจเพิ่มโอกาสที่ patch test ให้ผลบวกมากขึ้นโดยทำการทดสอบผลิตภัณฑ์ที่ผู้ป่วยสัมผัสร่วมด้วย (ต้องรู้ส่วนประกอบของสารดังกล่าวก่อนทำการทดสอบเสมอ) ในกรณีที่สงสัยแพ้เครื่องสำอางเราอาจจะใช้การทดสอบอย่างอื่นร่วมด้วยเช่น repeated open application test (ROAT) หรือ use test ซึ่งส่วนมากมักจะทำบริเวณผิวหนังปกติแต่ในบางกรณีอาจต้องทำบนผิวหนังที่เป็นผิวหนังอักเสบร่วมด้วย [3]

1.2 ผู้ป่วยมักมีการคาดหวังว่าการทดสอบ patch test จะให้ผลบวกและเป็นคำตอบสุดท้ายสำหรับผิวหนังอักเสบที่เป็นมานานแล้ว แพทย์ผิวหนังควรอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจว่าโอกาสที่จะให้ผลบวกมีประมาณร้อยละ 10-50 (ขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละคน) และความจำเป็นที่ต้องทดสอบเพื่อการวินิจฉัยแยกโรคผื่นแพ้สัมผัส, ผื่นระคายสัมผัส หรือโรคผิวหนังเดิมที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ร่วมกับผื่นสัมผัส

2. รู้จักชนิดของสารก่อภูมิแพ้

2.1 สารบางอย่างอาจเกิดเป็นผลลบลวง (false negative) ได้เช่น fragrance mix, balsum of Peru, thiuram, nickel [4]

2.2 สารบางอย่างอาจเกิดเป็น delayed patch test ได้เช่น bacitracin, neomycin, gold, formaldehyde, corticosteroids, metals [4]

3. ทำการทดสอบซ้ำ (repeat patch testing)

3.1 เมื่อลักษณะอาการทางคลินิกมีการเปลี่ยนแปลง

3.2 เมื่อการรักษาที่มีอยู่เดิมไม่ได้ผลหรือเลวลง อาจมีการแพ้สารซึ่งใช้ซ้ำซ้อน เช่น corticosteroid allergy

3.3 เมื่อสงสัยว่าเทคนิคการทำครั้งแรกอาจไม่ดี เช่น ผู้ป่วยแกะ patch test ออกก่อนกำหนดหรือพบว่าแผ่นทดสอบที่ติดอยู่หลวมหรือหลุดออก เป็นต้น

และสิ่งที่ต้องระลึกถึงเสมอคือการวินิจฉัยผิดพลาด ผู้ป่วยอาจเป็น contact urticaria เกิดอาการคันและเกาเป็น excoriated dermatitis [5,6] หรือเป็นผื่นสัมผัสที่ต้องอาศัยแสงร่วมด้วย ผมขอจบบทความนี้ด้วยคำกล่าวของ Colman (1982)ที่ว่า "The greatest abuse of patch testing is failure to use the test"

References

1. Kieffer M. Nickel sensitivity: Relationship between history and patch test reaction. Contact Dermatitis 1979; 5: 398-401.
2. Madden SD, Martel JK, Marks JG. Self-interpretation of nickel accupatch testing by jewelry-sensitive subjects. Am J Contact Dermatitis 1993; 4: 93-97.
3. Tanglertsampan C. Allergic contact dermatitis from formaldehyde with initially negative repeated open application test. Contact Dermatitis 2003; 48: 171-2.
4. Garner L, Guin J, James W. Coping with negative test results in patch testing. Am J Contact Dermatitis 2002; 13: 203-5.
5. Tanglertsampan, Patrakarn S, Vassansiri E. Double use tests for latex allergy. Contact Dermatitis 1997; 36:311-2.
6. Amin S, Tanglertsampan C, Maibach HI. Contact urticaria syndrome: 1997. Am J Contact Dermatitis 1997; 8:15-9

CME Patient I

Varavee Tantibhaedhyangkul MD,

Natta Rajatanavin MD.

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

History

A 34-year-old woman presented with pruritus on both ears for 4-5 years. She has never noticed any skin lesion but the doctor noted multiple pruritic papules on her ears as well as on several area on her body.

Physical examination shown as figure I,II



Figure I

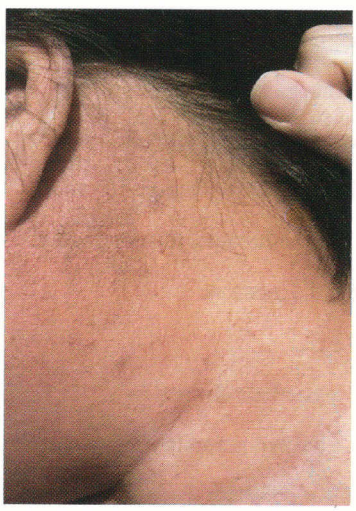


Figure II

Self assessment : Question 1-4

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

   A. SLE

   B. seborrheic dermatitis

   C. transient acantholytic dermatosis

   D. Darier-White disease

   E. confluent and reticulate papillomatosis of Gougerot and Cateaud syndrome

Skin examination:

Skin: multiple discrete pruritic hyperkeratotic papules on face, neck, periauricular area, back, and upper chest.

Palms: multiple pits.

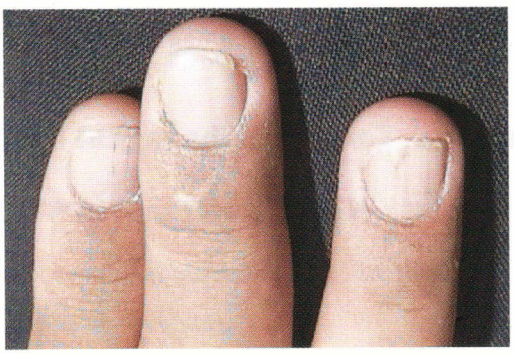


Figure III

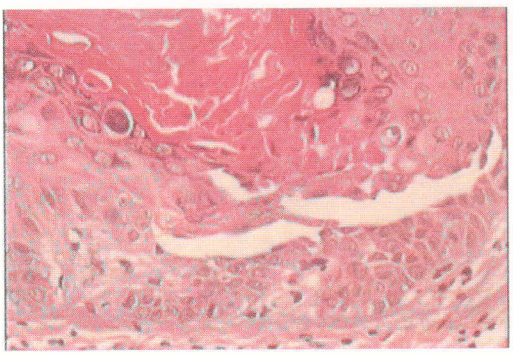


Figure IV

Nails: multiple longitudinal red and white bands, V-shaped nicks.

Mucous membrane: normal

2. Nail examination (Figure III) and skin biopsy showed histopathologic feature in figure IV, the most likely diagnosis is

A. SLE
B. seborrheic dermatitis
C. transient acantholytic dermatosis
D. Darier-White disease
E. confluent and reticulate papillomatosis of Gougerot and Cateaud Syndrome

3. Which of the following chromosome carried this abnormal gene?

A. Chromosome 6
B. Chromosome 8
C. Chromosome 12
D. Chromosome 14
E. Chromosome 18

4. How does this disease transmit?

A. AD
B. AR
C. X link recessive
D. X link dominant
E. Mutation

Discussion

Darier-White disease is an autosomal dominant disorder with abnormal keratinization of the epidermis, nails, and mucous membranes. However, many cases appear to occur as new mutations. Recently, ATP2A2, the defective gene which encodes the sarco/endoplasmic reticulum Ca(2+) ATPase isoform 2, was identified on the long arm of chromosome 12 within the region 12p23-24.1. The pathogenesis is unknown. The onset is usually in the first and second decades of life. Skin lesions appear as multiple, discrete, scaling, rough, crusted, pruritic papules, which are skin-colored or yellow-brown, on seborrheic areas. The palms and soles may show punctuate or filiform keratoses or minute pits. Lesions of the mucous membranes are uncommon, but

cobblestone papules on mucosa may be found. The nails are usually abnormal and may be dry and brittle. Three characteristic nail changes are seen

1) broad, white longitudinal bands

2) broad, slightly translucent red longitudinal bands.

3) a sandwich of red and white longitudinal bands often with a v-shaped nick at the free margin of the nail.

Patients with Darier's disease appear to have an increased susceptibility to herpes simplex infections and an increased incidence of chronic pyogenic infection.

References

1. Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S et al. Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier's disease. J Invest Dermatol 2000; 115:1144-7
2. Powell J, Sakuntabhai A, James M et al. Grover's disease, despite histological similarity to Darier's disease, does not share an abnormality in the ATP2A2 gene. Br J Dermatol 2000;143:658.
3. Sakuntabhai A, Burge s, Monk S et al. Spectrum of novel ATP2A2 mutations in patients with Darier's disease. Hum Mol Genet 1999;8:1611-9.
4. Sakuntabhai A, Ruiz-perez V, Carter S et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca2+ pump, cause Darier disease. Nat Genet 1999; 21: 271-7.

CME Patient II

Panorn Chalermaamrichai MD,

Natta Rajatanavin MD.

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

A 62-year-old woman with multiple myeloma presented with multiple painful hemorrhagic bullae distributed on her neck, inframammary area and groins for 3 days (Figure I,II,III). She was fatique and developed dyspnea at the same time.

1. The differential diagnosis include all **except**
   - A. dermatitis herpetiformis.
   - B. bullous lupus erythematosus.
   - C. pemphigus vulgaris.
   - D. bullous pemphigoid.
   - E. gram negative septicemia.
2. Skin Biopsy was done and shown in figure IV,V the diagnosis is
   - A. dermatitis herpetiformis
   - B. bullous lupus erythematosus.
   - C. pemphigus vulgaris.
   - D. bullous amyloidosis.
   - E. gram negative septicemia.
3. Which of the following associated condition is indicated the poorest prognosis in this patient?
   - A. Hematologic involvement.
   - B. Renal involvement.
   - C. Cardiovascular involvement.
   - D. Pulmonary involvement.
   - E. Rheumatologic involvement.



Figure I



Figure II



Figure III

4. The most common cause of death is
   A. anemia.
   B. infection.
   C. bleeding disorder.
   D. congestive heart failure.
   E. pulmonary fibrosis.

Discussion

Amyloidosis is a well-recognized consequence of multiple myeloma (MM) characterized by extracellular Congo red-positive fibrillary protein deposits containing light-chain fragments. Of patients with MM, 5% to 7% have clinically overt organ dysfunction secondary to amyloidosis. Among patients with amyloid light chain (AL) amyloidosis, 13% have MM. Clinical skin involvement occurs in 25% of patients with AL amyloidosis.

Systemic amyloidosis is subdivided into immunocyte dyscrasia with amyloidosis (AL-fibril type), reactive systemic amyloidosis (protein-A-derived or AA-fibril), and familial systemic amyloidosis. Primary systemic amyloidosis is defined as Al-type, secondary systemic amyloidosis is defined as AA type, and various other proteins such as transthyretin (Pre-albumin), β_2-microglobulin, and familial associated amyloidogenic proteins also cause amyloidosis.

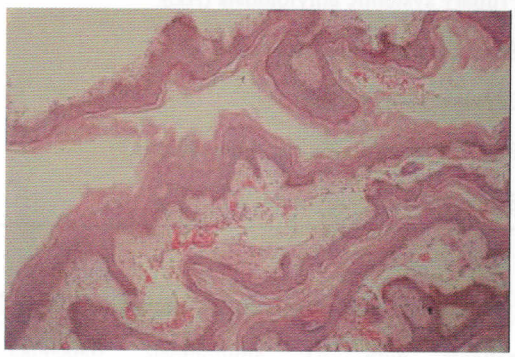


Figure IV

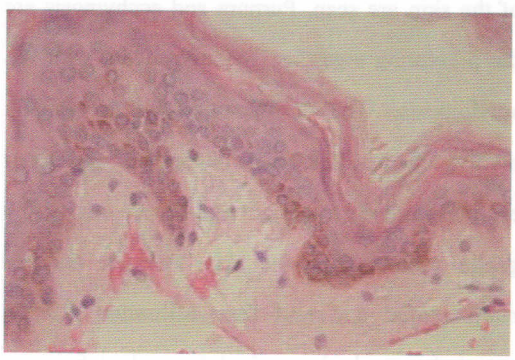


Figure V

The Third International Symposium classified amyloidosis into 5 groups (table I) : primary (AL) amyloidosis (coexistent multiple myeloma or no known association), secondary (such as chronic infection or rheumatoid arthritis),

localized, familial, and senile amyloidosis (Table I). Secondary amyloidosis usually does not produce clinical skin findings, although amyloid is deposited microscopically.

Table I Classification of amyloidosis: Amyloid type

Primary systemic amyloidosis (AL)
Secondary amyloidosis (AA)
Localized amyloidosis
Familial amyloidosis (eg, transthyretin)
Senile systemic amyloidosis

Clinical skin involvement occurs in 25% of patients with AL amyloidosis. Petechiae, ecchymosis, papules, plaques, nodules, tumors, **bullae**, alopecia and scleroderma-like thickening of the skin are seen. Purpura and ecchymosis are the presenting signs in 16% of patients with AL amyloidosis. The ecchymotic lesions usually involve the face and neck particularly the upper eyelids. Cutaneous hemorrhage can be elicited by gentle stretching of the skin. Purpura may be multifactorial and result from infiltration of blood vessels by amyloid, acquired factor X deficiency, lower levels of vitamin K-dependent clotting factor, increased antithrombin activity, and increased fibrinolysis. Waxy papules, plaques occasionally nodules on the face, lesion in the buccal mucosa or intertriginous areas are also seen. Oral involvement may include firm induration of the tongue and macroglossia indentation of the tongue by the dentition, enlargement of submandibular structures, and increased bleeding tendency. The declining prevalence of macroglossia most likely reflects earlier diagnosis of the disease. Currently, it is seen in approximately 9% of patients with AL amyloidosis.

The diagnosis of amyloidosis depends on the demonstration of amyloid deposits in tissue. A punch biopsy specimen from skin reveals faintly eosinophilic amorphous masses of amyloid deposited in the dermis and subcutaneous tissue and occacionally in the lamina propria of the sweat glands and around blood vessels. The PAS stain is sensitive but lacks specificity. The metachromatic stains such as methyl violet and crystal violet produce typical color changes in amyloid tissue. Congo red is specific in that it produces a characteristic apple-green birefringence when

viewed with a polarized light source. Yields of 47% and 95% have been obtained with biopsy specimens from skin in patients with AL amyloidosis. Bone marrow biopsy specimens usually show amyloid deposits in 50% of patients, provide an estimate of the degree of plasmacytosis and clonality of plasma cells, and establish or exclude the diagnosis of multiple myeloma. Thus bone marrow biopsy is important in the work-up of patients with suspected AL amyloidosis. If the results of skin and bone marrow examination are negative, the next diagnostic step should be aspiration of abdominal subcutaneous fat. This, compared with rectal biopsy, is simple, less invasive, less expensive, and about as sensitive (72% to 80%). Rectal mucosa biopsy, including the submucosa, is needed occasionally, and positive results are obtained in more than 70% of patients.

In a series of 474 patients, average survival after diagnosis of AL amyloidosis was 13.2 months. Survival varied greatly among the various syndromes. Prognosis was worse if the patient presented with congestive heart failure. The following factors have a negative influence on survival: the presence of congestive heart failure, urinary light chain, hepatomegaly, and significant weight loss. Increased levels of β_2- microglobulin and the plasma cell labeling index are markers of survival disadvantage.

Reference

1. Daoud MS. Lust TA, Kyle RA, Pittelkow MR, Monoclonal gammopathies and associated skin disorders J Am Acad Dermatol 1999; 40:507-35.
2. Bayer-Garner IB, Smolles BR. The spectrum of cutaneous disease in multiple myeloma. J Am Acad Dermatol 2003; 48:497-507.