



Red Flags in Hypopigmented Birthmarks: When to Recognize

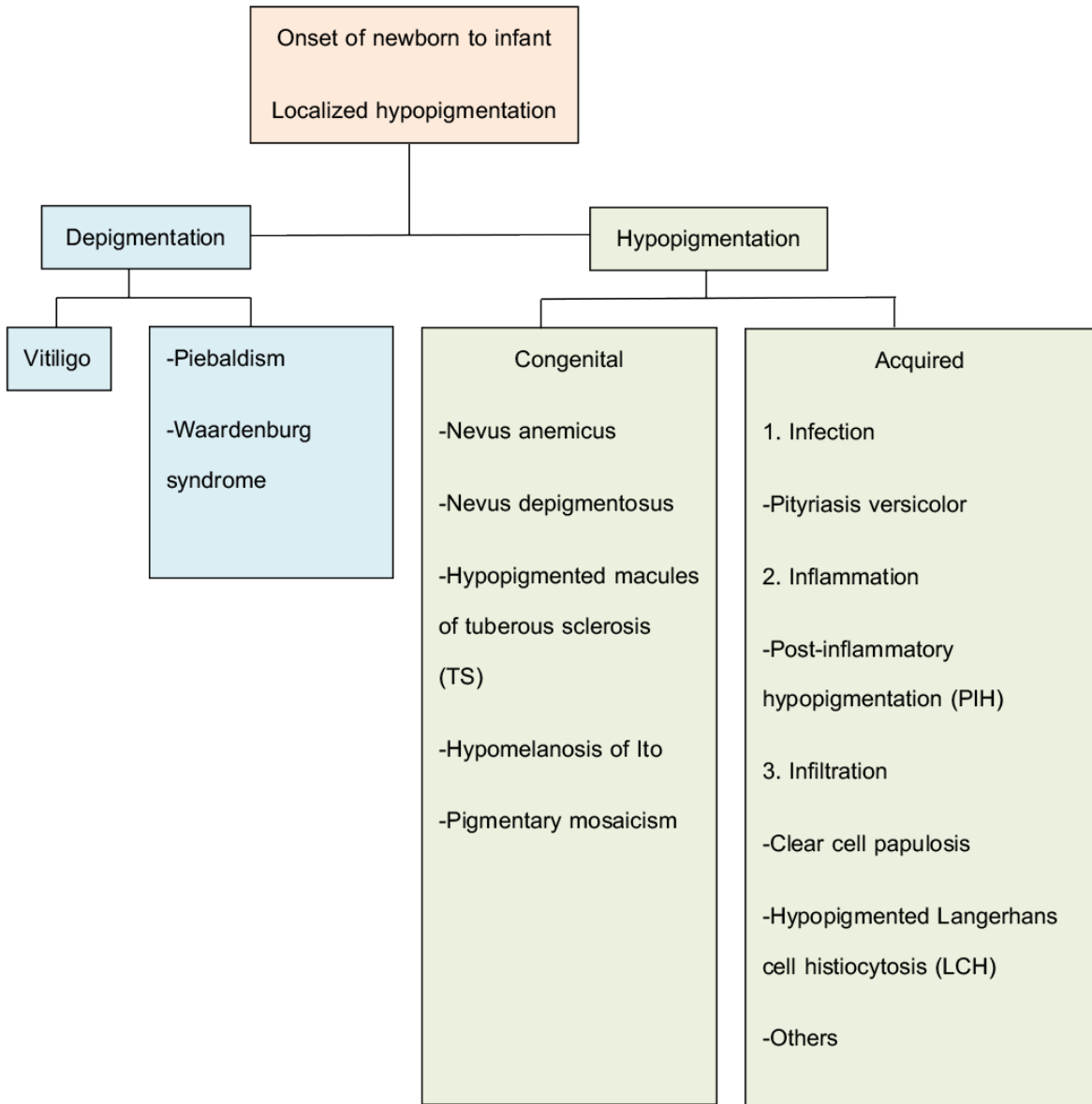
เทอดพงศ์ เต็มภาคย์

บทนำ

โรคผิวหนังที่พบในทารกแรกเกิดมีความหลากหลาย สีของผิวหนังในทารกแรกเกิดก็มีความแตกต่างกันตามพันธุกรรม เชื้อชาติ การเปลี่ยนแปลงตามปกติตามอายุและวัย (physiologic pattern) รวมทั้งเป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นได้

สีผิวหนังที่เป็นรอยขาวในทารกแรกเกิดและเด็กเล็กอาจพบเป็นรอยต่างขาว (depigmentation) หรือรอยขาว (hypopigmentation) และพบตั้งแต่กำเนิด (congenital) หรือพบภายหลังเกิด (acquired) มีอาการแสดงหลากหลาย อาจพบเป็นอาการแสดงผิดปกติของผิวหนังเพียงอย่างเดียว หรือเป็นอาการแสดงหนึ่งของกลุ่มอาการความผิดปกติทางพันธุกรรม (genodermatoses) หรือพบโรคร่วมกับความผิดปกติของสีผิวดังกล่าวได้ (แผนภูมิที่ 1)

บทความนี้จะนำเสนอโรคหรือภาวะที่เป็นรอยขาว (hypopigmentation) ที่พบได้ในทารกแรกเกิดและเด็กเล็กทั้งกลุ่มที่เป็นตั้งแต่แรกเกิดหรือเกิดขึ้นภายหลัง ที่มีความสำคัญสำหรับแพทย์ผู้ดูแล หรือกุมารแพทย์ เพื่อให้การวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสม



แผนภูมิที่ 1 แสดงภาวะความผิดปกติของรอยโรคสีขาว (depigmentation, hypopigmentation) ในช่วงทารกแรกเกิดหรือเด็กเล็ก (newborn to infant period) (เรียบเรียงโดย รศ. นพ.เทอดพงศ์ เต็มภาคย์)

1. Nevus depigmentosus / nevus achromicus / achromic nevus

เป็นรอยโรคสีขาวที่พบได้ตั้งแต่กำเนิด ไม่มีรูปแบบการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่ชัดเจน และจะมีรูปร่างคงที่พบได้หลายตำแหน่งของร่างกาย และมีความจำเป็นที่จะต้องวินิจฉัยแยกโรคจากโรคอื่นที่มีลักษณะใกล้เคียงกัน เนื่องจากมีธรรมชาติและการดำเนินโรคที่แตกต่างกัน

พยาธิกำเนิด

พยาธิกำเนิดของโรค คือ การลดลงของเมลานโนโซม (melanosome) จำนวนมาก รวมทั้งมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะ (morphology) ของเซลล์เม็ดสี (melanocyte) เป็นผลให้ไม่สามารถส่งต่อเมลานโนโซมจากเซลล์เม็ดสีไปที่เซลล์ผิวหนัง (keratinocyte) ได้¹

อาการแสดง

เป็นรอยโรคแบนราบสีขาว ขอบเขตชัดเจน เป็นรูปร่างกลม หรือวงรี พบตั้งแต่กำเนิด สามารถพบเป็นรอยโรคเดี่ยวหรือหลายรอยโรค มีรูปร่างลักษณะเหมือนน้ำพุ (swirl) หรือเป็นแถบ (segment) ได้ พบบ่อยที่ลำตัว แขน ขา แต่สามารถพบที่อื่นได้ด้วย เช่น หน้า และคอ เป็นต้น รอยโรคจะไม่ขยายขนาดตามอายุที่เพิ่มขึ้น

ปัจจุบัน ผู้เชี่ยวชาญจำแนกรอยโรคเป็น 2 ประเภท¹ ได้แก่

1. รอยโรคเดี่ยว (isolated type) พบบ่อยที่สุด มักมีรอยโรคเป็นรอยราบสีขาว รูปร่างกลมหรือรี
2. เป็นแถบ (segmental type) พบน้อยกว่า และสามารถพบตามรอยแนวเส้นของการเจริญเติบโตของเซลล์ผิวหนังที่อยู่ในครรภ์ (Blaschko's line)

นอกจากนี้ อาจพบ nevus depigmentosus ร่วมกับ hypomelanosis of Ito ได้ โดยผู้เชี่ยวชาญหลายท่านนำเสนอว่า linear and whorled hypomelanosis จัดเป็น systematized form ของ nevus depigmentosus ซึ่งเป็นอาการแสดงที่พบได้ในภาวะ hypomelanosis of Ito

การวินิจฉัย

Coupe RL² ได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะนี้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2519 มีจำนวน 4 ข้อ ได้แก่

1. รอยโรคสีขาว (leukoderma) ที่พบตั้งแต่เกิด หรือในช่วงแรกของชีวิต
2. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงการกระจายตัว (distribution) ของรอยโรคที่เป็นสีขาวตลอดชีวิต
3. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะพื้นผิว (texture) หรือระดับความรู้สึก (sensation) บริเวณรอยโรค
4. ขอบเขตของรอบรอยโรคสีขาวนี้ไม่มีสีเข้มหรือสีดำ

การวินิจฉัยแยกโรค

ได้แก่ ภาวะ hypopigmented macules of tuberous sclerosis (ash leaf spot), nevus anemicus, หรือ/และ โรคต่างขาว (vitiligo)

การส่องด้วย Wood's lamp จะช่วยในการวินิจฉัย กล่าวคือ nevus depigmentosus จะพบรอยโรคสีขาว (off-white accentuation) แต่ไม่พบการเรืองแสง (fluorescence) ในขณะที่โรคต่างขาวพบ สีขาวเด่น (chalky-white accentuation) และเรืองแสง (obvious fluorescence)

การรักษา

เนื่องจากรอยโรคสีขาวนี้จะคงที่และไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาด ไม่มีอาการผิดปกติอื่น จึงไม่มีความจำเป็นต้องให้การรักษากวาระนี้

การดำเนินโรค / การพยากรณ์โรค

รอยโรคนี้จะไม่หาย และคงอยู่ตลอดไป

2. Nevus anemicus

เป็นรอยโรคสีขาวที่พบตั้งแต่กำเนิด ซึ่งไม่ได้มีความสัมพันธ์กับประวัติครอบครัว มักพบตั้งแต่กำเนิดหรือวัยเด็กเล็ก สมมติฐานว่าเกิดจากการหดตัวของหลอดเลือด (sympathetic vasoconstriction) อาจพบเป็นรอยโรคสีขาวเพียงอย่างเดียว หรือพบเป็นอาการแสดงหนึ่งของความผิดปกติในกลุ่มอาการความผิดปกติทางพันธุกรรมได้

พยาธิกำเนิด³

สาเหตุเกิดจากการเพิ่มขึ้นของเส้นใยประสาทที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstrictive nerve fiber) บางสมมติฐานคาดว่าเกิดจากความบกพร่องของ effector cell บริเวณหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก (arteriole) เมื่อได้รับการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic) อย่างชัดเจน

จากการศึกษาทางเภสัชวิทยาพบว่า กวาระนี้เกิดจากการเพิ่มขึ้นของการกระตุ้น vasoconstrictive fiber (stimulation of vasoconstrictive fiber) และมีการยับยั้ง fiber ที่เกี่ยวข้องกับการขยายตัวของหลอดเลือด (inhibition of vasodilator fiber) ของหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก

อาการแสดง

เป็นรอยโรคสีขาวที่พบตั้งแต่กำเนิด ไม่ขยายขนาดตามระยะเวลาที่เปลี่ยนแปลงไป อาจพบรอยโรค 1 รอยหรือมากกว่า 1 รอยโรค โดยพบรอยโรคจำนวนมากกว่า 1 รอยโรคบ่อยกว่ารอยโรคเดียว มีขนาด รูปร่าง และตำแหน่งแตกต่างกันไป มีสีซีดกว่าบริเวณข้างเคียง อาจล้อมรอบด้วยจุดสีขาวเล็ก ๆ (smaller satellite macules) อาจพบเป็นเส้น (linear) หรือเป็นกลุ่มคล้ายใบเฟิร์น (fronds of maidenhair fern) พบบ่อยที่บริเวณท้อง โดยเฉพาะที่หน้าอก หลัง พบได้น้อยลงที่บริเวณหน้า แขนและขา พบภาวะนี้ได้บ่อยแต่ผู้ป่วยอาจไม่ได้สังเกตอาการ

เนื่องจากไม่มีอาการผิดปกติอื่น ๆ เช่น อาการชา หรือระดับความรู้สึกลดลง ไม่มีการเปลี่ยนแปลงตามระยะเวลาที่เปลี่ยนแปลงไป จึงมักทำให้ตรวจพบโดยบังเอิญ

อาการแสดงดังกล่าวสามารถเจอได้ในคนปกติทั่วไป อย่างไรก็ตามสามารถพบความสัมพันธ์ของภาวะนี้กับโรคกลุ่มอาการความผิดปกติทางพันธุกรรมและโรคอื่น ๆ ได้ เช่น ร้อยละ 28 (ร้อยละ 8.8-51) ใน neurofibromatosis type I (NF-1)^{4,5} ร้อยละ 7 ใน tuberous sclerosis⁶, nevus flammeus¹, phakomatosis pigmentovascularis³ (ซึ่งอาจพบร่วมกับ nevus flammeus, nevus spilus, Mongolian spot), multiple vascular malformation (เช่น nevus vascularis mixtus: cutaneous vascular twin nevi = cutaneous vascular nevi of the telangiectasia and anemicus type)⁷

นอกจากนี้ ยังสามารถพบเป็นอาการแสดงร่วมกับโรคอื่น ๆ เช่น alopecia areata, onychodystrophy โรคต่างขา โรคกลุ่มภูมิแพ้ (atopy) และ telangiectatic nevus (salmon patch)³

การวินิจฉัย

อาศัยอาการแสดงทางคลินิก สามารถตรวจเพิ่มเติมได้ด้วยการทำ diascopy test ด้วยกระจกสไลด์ กดไปที่บริเวณรอยโรค จะทำให้ขอบเขตของรอยโรคหายและปนไปกับบริเวณข้างเคียง (outline unrecognizable) หรือเมื่อขูด (stroke) ไปที่บริเวณรอยโรคจะพบรอยแดงที่บริเวณด้านข้างของรอยโรคสีขาว (triple response of Lewis) แต่รอยโรคสีขาวยังคงเป็นสีเดิมอยู่ และอากาศร้อนหรือเย็นจะทำให้รอยโรคสีขาวเห็นเด่นชัดมากขึ้น

การส่องด้วย Wood's lamp ที่บริเวณรอยโรคสีขาวจะไม่เห็นชัดเด่นมากขึ้น (no accentuation)³

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา

จุลพยาธิวิทยาจะพบ normal epidermis, melanocyte in lower epidermis in the basal layer มี mild mononuclear cell infiltration, perivascularity in the superficial plexus, และ no ultrastructural abnormalities

การรักษา

ไม่มีความจำเป็นต้องให้การรักษาภาวะนี้ ถ้าต้องการให้การรักษาด้วยเหตุผลเรื่องความสวยงาม นิยมใช้การปกปิดด้วยการทาแป้ง (cosmetic make-up) ที่บริเวณใบหน้าหรือบริเวณที่ต้องการปกปิด

3. Hypopigmented macules of tuberous sclerosis complex (TSC)

TSC เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะหลายระบบ ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่นออโตโซม (autosomal dominant) ทำให้เกิดการเจริญเติบโตผิดปกติ (hamartoma) ไปสะสมอยู่ในอวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ ผิวหนัง ระบบประสาท ไต และปอด ทำให้มีอาการแสดงที่หลากหลายมาก

TSC พบได้ประมาณ 1:6,000-1:10,000 ของทารกแรกเกิด และมักสามารถให้การวินิจฉัยได้ภายในอายุ 15 เดือน^๑ พบได้เท่ากันทั้งเพศชายและหญิง และทุกเชื้อชาติ

พยาธิกำเนิด^๑

เกิดจากการขาดหาย (deletion) การเรียงตัวใหม่ (rearrangement) การไม่โดนกระตุ้น (inactivated) และการกลายพันธุ์ของ tumor suppressor gene ได้แก่ *TSC1*, *TSC2* ทำให้เกิดโปรตีนที่ผิดปกติ ทั้ง hamartin, tuberin ที่อยู่บนตำแหน่ง loci 9p34 และ 16p13 ตามลำดับ ทำให้ไม่สามารถควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ผ่าน phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway และไม่สามารถยับยั้งกระบวนการ mammalian target of rapamycin (mTOR)

TSC ทำให้โปรตีนที่ถูกเปลี่ยนแปลงดังกล่าว กระตุ้น mTOR pathway แบบถาวร ก่อให้เกิดการเจริญเติบโตผิดปกติในอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย

อาการแสดง

อาการแสดงทางผิวหนังเป็นอาการแสดงที่พบบ่อยที่สุดในอาการแสดงของ TSC พบได้ประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยทั้งหมด^๑ พบเป็นรอยโรคสีขาวที่พบได้ตั้งแต่แรกเกิด พบได้ทั้งเป็นรอยโรคเดียวหรือหลายรอยโรค ลักษณะพิเศษที่สำคัญคือ มีรูปร่างเหมือนใบไม้ (lance-oval-shaped, ash leaf spot) เมื่อติดตามในเวลาต่อมา อาจพบรอยโรคใหม่ที่เป็นจุดสีขาว ขนาดเล็ก รูปร่างกลมแบนราบ ลักษณะคล้ายพลุกระดาด (confetti lesion) ที่บริเวณรอบ ๆ

รอยโรคสีขาวแบนราบ ที่มีรูปร่างเหมือนใบไม้ มีขนาด จำนวน และการกระจายตัวที่แตกต่างกันไป พบบ่อยที่สุดที่บริเวณลำตัว และมักเป็นอาการแสดงที่ช่วยในการวินิจฉัยภาวะ TSC

การวินิจฉัย

แม้ว่ารอยโรค ash leaf spot นี้จะไม่ใช่อารมณ์แสดงที่บ่งชี้ (pathognomonic) ว่าเป็นโรค TSC และต้องทำการวินิจฉัยแยกโรคกับรอยโรคสีขาวอื่น ๆ แต่การพยายามให้การวินิจฉัยเป็นเรื่องสำคัญ เนื่องจากมีผลต่อการติดตามอาการแสดงในระบบอื่น ๆ ของภาวะ TSC

พบว่าร้อยละ 95 ของผู้ป่วย TSC จะมีอาการแสดงรอยโรค ash leaf spot ตั้งแต่แรกเกิดหรือช่วงแรกของชีวิต การส่องด้วย Wood's lamp จะช่วยให้เห็นรอยโรค ash leaf spot เป็นสีขาวเด่นชัดขึ้น (accentuation)^๑

ในกรณีที่ผู้ป่วยเด็กมี ash leaf spot จำนวนตั้งแต่ 3 รอยโรคขึ้นไป หรือแม้ว่าจะพบเพียง 1 รอยโรค แต่มีอาการผิดปกติอื่นที่ทำให้สงสัยภาวะ TSC หรือมีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคนี้ มีความจำเป็นต้องตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมเพื่อให้ได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว^๑

อาการระบบอื่นที่สามารถพบร่วมกันกับรอยโรคที่ผิวหนัง ได้แก่ cardiac rhabdomyoma รอยบั้งนูนหนาแข็งขนาดใหญ่ (collagenoma) ที่บริเวณหน้าผาก รอยโรคนูนเป็นตุ่มที่พบตอนโตบริเวณใบหน้า adenoma sebaceum (angiofibroma) และรอยนูนหนาเป็นแถบ connective tissue nevus (shagreen patch) ที่พบบ่อยขึ้นตอนอายุเพิ่มขึ้น (เป็นจำนวนหลักปี)⁹

เกณฑ์การวินิจฉัย TSC ใช้เกณฑ์ของ the second International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Conference ปี พ.ศ. 2555 โดยใช้ทั้งข้อบ่งชี้ทางพันธุศาสตร์ (genetic criteria) และข้อบ่งชี้ทางอาการแสดงทางคลินิก (clinical criteria) ดังนี้⁹

1. ข้อบ่งชี้ทางพันธุศาสตร์ ได้แก่ การตรวจ tumor suppressor gene: *TSC1*, *TSC2*
2. ข้อบ่งชี้ทางอาการแสดงทางคลินิก ดังแสดงในตารางที่ 1

การวินิจฉัยที่ชัดเจน (definite diagnosis) ได้แก่ เกณฑ์วินิจฉัยหลัก (major criteria) 2 ข้อ หรือ เกณฑ์วินิจฉัยหลัก 1 ข้อ และเกณฑ์ประกอบ (minor criteria) 2 ข้อ

การวินิจฉัยที่เป็นไปได้ (probable diagnosis) ได้แก่ เกณฑ์วินิจฉัยหลัก 1 ข้อ หรือ เกณฑ์ประกอบ 2 ข้อ

ตารางที่ 1 เกณฑ์ข้อบ่งชี้อาการแสดงทางคลินิกเพื่อการวินิจฉัย Tuberos Sclerosis Complex

Major criteria	Minor criteria
1. Hypomelanotic macules (≥ 3, ≥ 5 mm in diameter)	1. Confetti skin lesion
2. Angiofibroma (≥ 3) or fibrous cephalic plaque	2. Dental enamel pits (≥ 3)
3. Ungual fibromas (≥ 2)	3. Intraoral fibroma (≥ 2)
4. Shagreen patch	4. Retinal achromic patch
5. Multiple retinal hamartomas	5. Multiple renal cysts
6. Cortical dysplasia	6. Nonrenal hamartomas
7. Subependymal nodules	
8. Subependymal giant cell astrocytoma	
9. Cardiac rhabdomyoma	
10. Lymphangiomyomatosis	
11. Angiomyolipomas (≥ 2)	

(เรียบเรียงโดย รศ. นพ.เทอดพงศ์ เต็มภาค รวบรวมข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงที่ 8)

การรักษา

เนื่องจากรอยโรค ash leaf spot จะคงที่ทั้งขนาดและรูปร่างตลอดชีวิต จึงไม่มีความจำเป็นต้องให้การรักษา
ภาวะนี้

การรักษาภาวะ TSC ส่วนใหญ่ให้การรักษาตามอาการที่เกิดจากการเจริญเติบโตผิดปกติ และป้องกันการทำงาน
ของอวัยวะภายในที่ล้มเหลว (organ failure)

การดำเนินโรค

ความผิดปกติของระบบประสาทและไต เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เป็นสาเหตุของอัตราการเกิดอันตราย
(morbidity) และอัตราการเสียชีวิต (mortality) ที่พบบ่อยใน TSC

4. Hypomelanosis of Ito (Incontinentia pigmenti achromians)

เป็นหนึ่งในกลุ่มอาการ neurocutaneous syndrome ที่มาด้วยรอยโรคสีขาวตามรอยแนวเส้นของ
การเจริญเติบโตของเซลล์ผิวหนังที่อยู่ในครรภ์ (Blaschko's line) ซึ่งมีอาการสำคัญที่เกี่ยวข้องนอกเหนือจากอาการ
ทางผิวหนังหลายระบบ ทั้งระบบประสาท ตา ไต กล้ามเนื้อและกระดูก

พบอุบัติการณ์การเกิดโรคประมาณ 1:7,540 ถึง 1:82,000 ต่อการเกิดของประชากรในประเทศอิตาลี¹⁰
และประมาณ 1:8,000 ถึง 1:10,000 ต่อประชากรในประเทศสเปน¹¹ ในอัตราส่วนเพศหญิง:เพศชาย เท่ากับ 0.7-1.7
และพบเป็นอันดับ 3 ของโรคในกลุ่มอาการ neurocutaneous syndrome (ตามหลังกลุ่มโรค NF-1 และ tuberous
sclerosis)¹²

พยาธิกำเนิด¹²

สมมติฐานที่คาดว่าเป็นสาเหตุคือ การเปลี่ยนแปลงทางพันธุศาสตร์ (differential migration of genetics)
ผ่านกระบวนการ chimerism หรือ mosaicism จะพบความผิดปกตินี้ในเนื้อเยื่อและส่วนประกอบของร่างกาย
ซึ่งจะทำให้เซลล์เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม การเปลี่ยนแปลงนี้มักเกิดขึ้นในช่วงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ โดยพบ
การเคลื่อนตัว (migration) ของทั้ง monoblast และ cortical neurons อาจจะทำให้แขนและขาขนาดใหญ่
เพียงข้างเดียว (hemihypertrophy) เช่นเดียวกับความผิดปกติของผิวหนังที่สามารถเกิดได้เพียงข้างเดียว หรือเกิด
ทั้งสองข้าง ด้านตรงกันข้าม หรือข้างเดียวกับด้านที่มีพยาธิสภาพของ hemimegalencephaly ได้

อาการแสดง

ระบบผิวหนัง

สามารถตรวจพบรอยโรคที่ผิวหนังได้ประมาณร้อยละ 64-80 ในช่วงทารกแรกเกิด^{10,11} อาการแสดงที่ผิวหนัง

ได้แก่ รอยโรคราบสีขาที่มีรูปร่างแตกต่างกันไป ทั้งเป็นแถบเล็ก บางหรือหนา มีลวดลาย และมักจะมีเพียงข้างเดียวของร่างกาย แต่พบว่าร้อยละ 20 ของผู้ป่วยจะมีปื้นสีขาที่ลำตัวโดยไม่มีรูปแบบที่จำเพาะเจาะจง¹³

พบรอยโรคนี้ได้บ่อยที่บริเวณลำตัว (ทั้งด้านหน้าและหลัง) แขน และขา แต่พบได้ไม่บ่อยที่ใบหน้า หนึ่งศีรษะและเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย มักพบรอยโรคบนพื้นผิวมากกว่า 3 ตำแหน่งของร่างกาย อาจพบเพียงข้างเดียว (unilateral) และ/หรือทั้งสองข้าง (bilateral) ในคนเดียวกัน มักพบว่าไม่มีเหงื่อออก (anhidrotic) ในบริเวณรอยโรคสีขานี้ด้วย¹²

พบอาการแสดงของรอยโรคมากขึ้นในช่วง 1 ปีแรกของชีวิต โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยตากแดดเป็นเวลานาน เนื่องจากจะทำให้ผิวหนังบริเวณที่ปกติมีสีเข้มขึ้น จะเห็นรอยโรคสีขาชัดเจนมากขึ้น

การส่อง Wood's lamp จะช่วยในการวินิจฉัย จะพบรอยโรคเป็นสีขาเด่นชัด (accentuation) รอยโรคจะคงที่จนกระทั่งโตขึ้น และอาจมีปริมาณลดลงในช่วงวัยรุ่นได้¹⁰ อาจพบความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนและบริเวณที่เกิดรอยโรคกับความผิดปกติของระบบอื่นของร่างกายที่ไม่ใช่ผิวหนัง¹⁰ แม้ว่าการศึกษาบางการศึกษาจะไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กันก็ตาม¹⁴

พบความผิดปกติที่หนึ่งศีรษะและเส้นผมได้ เช่น ผมบาง (alopecia) ตามตำแหน่ง Blaschko's line มีรายงานความผิดปกติของผิวหนังที่อื่น ๆ ของร่างกาย เช่น café au lait macules, ichthyosis, morphea, cutis marmorata, nevus of Ota, hypertrichosis, increased facial hair, hyperhidrosis และ nail dystrophy

ระบบประสาท

ความผิดปกติของระบบประสาทเป็นอาการแสดงนอกระบบผิวหนังที่พบบ่อยที่สุดของภาวะนี้ จากการศึกษามานานกว่า 20 ปี พบความผิดปกติได้มากถึงร้อยละ 90 ของผู้ป่วย^{12,14} ได้แก่

- ความบกพร่องของสติปัญญา (intellectual disability) พบร้อยละ 60-70 ของผู้ป่วยที่มีระดับสติปัญญาลดลง (IQ < 70)
- ความผิดปกติในลักษณะ autism/autistic spectrum พบร้อยละ 10
- ความผิดปกติของพัฒนาการด้านอื่น ๆ รวมด้วย เช่น hyperactivity พุดช้า พัฒนาการของกล้ามเนื้อช้า (motor delay) และกล้ามเนื้ออ่อนแรง (hypotonia)
- โรคลมชัก พบประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วย และมีอาการแสดงหลากหลาย เช่น infantile spasm, myoclonic, generalized tonic-clonic seizure, complex partial seizure และผู้ป่วยที่มีโรคลมชักมักมีความบกพร่องของสติปัญญาไปด้วย และมีเพียงร้อยละ 7 ที่มีอาการชักหรือโรคลมชักแล้วมีระดับสติปัญญาปกติ¹⁴

อาการแสดงทางระบบประสาทอื่น ๆ ที่พบได้เช่น sensorineural hearing loss, hypotonia, hyper-tonia, macrocephaly, microcephaly และ hydrocephalus¹²

ระบบกระดูกและสันหลัง

พบความผิดปกติของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อเป็นอันดับ 2 รองจากความผิดปกติของระบบประสาท สามารถพบได้สูงถึงร้อยละ 70 ของผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้ และมักพบร่วมไปกับความผิดปกติของระบบประสาท

อาการแสดงที่พบ ได้แก่ หลังคด (scoliosis) โครงสร้างหน้าอกผิดปกติ นิ้วผิดปกติ (clinodactyly, brachydactyly, syndactyly, polydactyly)² ใบหน้าและลำตัวไม่สมมาตร (face and trunk asymmetry)¹¹

ระบบตาและการมองเห็น

พบความผิดปกติของตาประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยโรคนี้ ได้แก่ จอตาสีซีด (retinal hypopigmentation) เป็นความผิดปกติที่มีรายงานมากที่สุด และสามารถพบความผิดปกติของม่านตา (iris) ร่วมด้วย

ความผิดปกติอื่นที่อาจพบร่วมด้วย ได้แก่ ตาเหล่ (strabismus), hypertelorism, microphthalmia, myopia, optic nerve hypoplasia, retinal hypopigmentation, irregular pupils, keratitis, atrophy of the iris, cataract และ retinal detachment¹⁵

ระบบช่องปาก

พบอาการ high arch palate การเปลี่ยนแปลงของเคลือบฟัน (enamel) ความผิดปกติของการเจริญของฟันกราม (molar agenesis), tooth malformation, dental hypoplasia และ anodontia¹²

ระบบหัวใจ

พบรายงานความผิดปกติของหัวใจแต่กำเนิด ได้แก่ tetralogy of Fallot, atrial septal defect (ASD), ventricular septal defect (VSD) และ congenital heart block เป็นต้น

ระบบทางเดินปัสสาวะ

พบรายงานความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วยทั้งหมด^{11,14} ได้แก่ renal agenesis, ureteral duplication, cystic kidney diseases และ focal segmental glomerulonephritis

ระบบต่อมไร้ท่อ

พบความผิดปกติ ได้แก่ precocious puberty, pseudo-precocity ซึ่งเกิดจาก gonadotropin-independent เป็นผลจากการสร้าง sex steroid เพิ่มขึ้นมากเกินไป

ระบบหลอดเลือด

มีรายงานความผิดปกติที่พบน้อยมาก ได้แก่ moyamoya syndrome ซึ่งมีความสัมพันธ์กับ NF-1, abdominal aortic hypoplasia และ brain arteriovenous malformation (AVM)

เนื้องอก (tumor/neoplasia)

มีรายงานความผิดปกติที่พบน้อยมาก เชื่อว่าเป็นความผิดปกติจากการพัฒนาของ neural crest ได้แก่ retinoblastoma, neuroblastoma, meningeal rhabdomyosarcoma, dermoid cyst, teratoma และ ganglioneuroblastoma¹²

การวินิจฉัย

อาศัยอาการแสดงทางคลินิก เกณฑ์การวินิจฉัยโรคที่กำหนดโดย Ruiz-Maldonado และคณะในปี พ.ศ. 2535 ได้แก่¹⁴ อาการแสดงรอยโรคทางผิวหนังสีขาวที่เป็นลักษณะริ้ว (streaks) หรือเป็นปื้น (patches) เกิดขึ้นในช่วงแรกของชีวิต อย่างน้อย 2 แถบ (segment) ของร่างกาย

เกณฑ์วินิจฉัยหลัก

1. มีความผิดปกติอย่างน้อย 1 อย่างของระบบประสาท
2. มีความผิดปกติอย่างน้อย 1 อย่างของระบบกล้ามเนื้อและกระดูก

เกณฑ์ประกอบ

1. มีความผิดปกติแต่กำเนิด (congenital malformations) อย่างน้อย 2 อย่าง ของระบบอื่น
2. มีโครโมโซมผิดปกติ (chromosome anomalies)

การวินิจฉัยที่ชัดเจน (definite) คือ มีรอยโรคสีขาวดังกล่าว ร่วมกับเกณฑ์วินิจฉัยหลัก 1 ข้อ หรือ เกณฑ์ประกอบ 2 ข้อ

การวินิจฉัยที่มีความเป็นไปได้ (presumptive diagnosis) คือ มีรอยโรคสีขาวดังกล่าว ร่วมกับการมีหรือไม่มีเกณฑ์ประกอบ 1 ข้อ

การรักษาและการดำเนินโรค

การรักษาและการดำเนินโรค รวมถึงการมีชีวิตรยาวนาน ขึ้นกับจำนวนของระบบต่าง ๆ ในร่างกายที่เกี่ยวข้องร่วมด้วย โดยเฉพาะอาการแสดงทางระบบประสาทและสมอง

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อตกลงที่เป็นคำแนะนำมาตรฐานสำหรับการคัดกรองความผิดปกติของระบบผิวหนัง แต่ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของผิวหนังที่ชัดเจนควรได้รับการตรวจระบบประสาท ระบบตาและหลอดเลือด ได้แก่¹²

- การตรวจตา ทุก 3 เดือนในช่วง 1 ปีแรก และทุก 6-12 เดือน ในปีถัด ๆ ไป
- การตรวจกระดูกสันหลังทุกปี จนถึงช่วงวัยรุ่น
- การตรวจระบบทางเดินปัสสาวะ ค่าการทำงานของไต เมื่อมีข้อบ่งชี้

- การตรวจระบบต่อมไร้ท่อและการเข้าสู่วัยรุ่น
- การตรวจฟัน เมื่อเริ่มมีฟันซี่แรกขึ้น

5. Pigmentary mosaicism

เป็นคำที่มีความหมายโดยรวมของรอยโรคทางผิวหนังที่มีความผิดปกติของพันธุกรรมแบบ mosaicism มีคำอธิบายว่ามีความผิดปกติของสีผิวหลากหลายแบบ ได้แก่ เป็นเส้น (linear), ก้นหอย (whorled) หรือเป็นแถบ (segment) ซึ่งเกิดได้ทั้งรอยคล้ำ (hyperpigmentation) และรอยขาว (hypopigmentation) บนผิวหนังที่ปกติ¹⁶

ผู้เชี่ยวชาญบางท่านให้คำจำกัดความของภาวะนี้หมายรวมถึง nevus depigmentosus ที่มีลักษณะเป็นเส้นหรือเป็นปื้น ภาวะ hypomelanosis of Ito และ linear and whorled nevoid hypermelanosis ซึ่งอาจมีอาการแสดงหลากหลายรูปแบบ (phenotypic spectrum) ของกลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติแบบ genetic mosaicism^{9,16,17}

พยาธิกำเนิด

ในปัจจุบันเชื่อว่ารูปแบบการเกิด mosaicism ในมนุษย์เป็นผลจากความบกพร่องของโปรแกรมยับยั้งความผิดปกติ (programmed inactivation) ที่เกิดขึ้นบนแขนของโครโมโซม (one X chromosome) ในเพศหญิง ด้วยวิธีการ lyonization (XX karyotype)¹⁷ Happel R เป็นแพทย์คนแรกที่น่าเสนอว่า ความผิดปกติภายใน Blaschko's line เป็นผลมาจาก lyonization ภายในเซลล์เหล่านี้และเซลล์ที่มีการขยายตัว (progeny) ต่อไปเรื่อย ๆ ตาม Blaschko's line ของผิวหนังดังกล่าว¹⁸

ไม่พบว่าภาวะนี้มีรูปแบบการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่ชัดเจน และไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะ incontinentia pigmenti ซึ่งเป็นความผิดปกติของผิวหนังที่มีระยะการเกิดรอยโรคแบบตุ่มน้ำ นูนหนาและขรุขระ ก่อนที่จะกลายเป็นระยะที่มีผิวหนังสีขาว

อาการแสดง

สามารถพบความผิดปกติของสีผิวได้ตั้งแต่แรกเกิด และ/หรือเกิดขึ้นภายในช่วง 2-3 เดือนแรกของชีวิต และเห็นเด่นชัดขึ้นตามระยะเวลาที่มากขึ้น ก่อนที่จะคงที่และไม่เปลี่ยนแปลง

ความผิดปกติของสีผิวหลากหลายแบบ ได้แก่ เป็นเส้น (linear), ก้นหอย (whorled) หรือเป็นแถบ (segment) ซึ่งเกิดได้ทั้งรอยคล้ำ (hyperpigmentation) และรอยขาว (hypopigmentation) บนผิวหนังที่ปกติ

มีความพยายามในการจัดรูปแบบ (archetypal pattern) จำนวน 7 แบบ ดังต่อไปนี้¹⁹

ชนิด	รูปแบบการกระจายตัว	หมายเหตุ และตัวอย่างโรค
1a	Narrow bands	Hypomelanosis of Ito
1b	Broad bands	McCune Albright syndrome
2	Checkerboard pattern (flag-like)	มีการสลับรอยคล้ำที่เป็นรูปสี่เหลี่ยม ที่มีรอยแบ่งตรงกลางลำตัว
3	Phylloid pattern with leaf-like	ลักษณะเหมือนใบไม้ที่ dorsal และ ventral ที่มีรอยแบ่งตรงกลางลำตัว
4	Patchy pattern without midline separation	Giant melanocytic nevus ที่มีขอบเขตเกินกลางลำตัว
5	Lateralization pattern	CHILD syndrome
6	Sash-like pattern	ลักษณะเหมือนสไบเฉียง

การวินิจฉัย

อาศัยประวัติและการตรวจร่างกายอาการแสดงทางคลินิก

การวินิจฉัยแยกโรค

ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับปานเนื้อ (epidermal nevus) ซึ่งมีอาการแสดงตอนแรกเป็นรอยปื้นสีน้ำตาลเป็นเส้น (linear streaks) แต่ก็มีลักษณะผิวที่นูน ขรุขระเป็นปื้นเพิ่มขึ้นตามระยะเวลา

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา

บนผิวหนังที่เป็นรอยขาว จะพบการลดลงของเม็ดสีในชั้นหนังกำพร้าที่ตำแหน่ง basal cell layer

โรคที่พบร่วมด้วย/ภาวะแทรกซ้อน

พบอาการแสดงร่วมของ pigmentary mosaicism ว่ามีความหลากหลายได้ตั้งแต่ มีเพียงอาการทางผิวหนังอย่างเดียว หรือเป็นภาวะร่วมไปกับความผิดปกติทางพันธุกรรมอื่น กล่าวคือ ประเมินร้อยละ 30 ของผู้ป่วย pigmentary mosaicism จะมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติอื่น¹⁶

พบความผิดปกติของโครโมโซม (gross chromosomal abnormalities) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ถึงประมาณร้อยละ 60¹⁶ ซึ่งแพทย์ผู้ดูแลอาจพิจารณาส่งตรวจวิเคราะห์โครโมโซม (chromosome analysis) สำหรับ mosaicism

โดยการใช้เซลล์ผิวหนัง (keratinocyte) หรือ fibroblast จากผิวหนังบริเวณรอยโรค (lesional skin) หรือบริเวณนอกรอยโรค (non-lesional skin) และการเจาะเลือดตรวจ (peripheral blood)

การรักษา

เนื่องจากภาวะ pigmentary mosaicism จะมีรอยโรคคงที่ทั้งขนาดและรูปร่างตลอดชีวิต จึงไม่มีความจำเป็นต้องให้การรักษาภาวะนี้

6. Hypopigmented Langerhans cell histiocytosis (hypopigmented LCH)

เป็นผลมาจากความผิดปกติของการสร้าง (proliferation) และการสะสม (accumulation) ของ dendritic-derived cells ในหลายอวัยวะของร่างกาย เช่น ผิวหนัง กระดูก ไชกระดูก ตับ ม้าม ปอด และระบบประสาท ทำให้เกิดกลุ่มอาการแสดงที่มีอาการแสดงหลายระบบ

อดีตเคยมีการแบ่งชนิดของอาการแสดงเป็นกลุ่มต่าง ๆ ดังนี้²⁰

1. Eosinophilic granuloma ซึ่งมีรอยโรคของความผิดปกติบนกระดูก
2. Hand-Schuller Christian disease มีอวัยวะที่เกี่ยวข้องกับหลายระบบ มี triad ในการวินิจฉัยคือ กะโหลกศีรษะผิดปกติ (skull defect) เบาจืด (diabetic insipidus) และตาโปน (exophthalmos)
3. Letterer-Siwe disease มีอวัยวะที่เกี่ยวข้องหลายระบบของร่างกาย
4. Congenital self-healing reticulohistiocytosis (Hashimoto-Pritzker disease)

แต่ในปัจจุบัน ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2540 มีการเปลี่ยนแปลงและเรียบเรียงกลุ่มอาการใหม่โดย Reclassification Working Group of the Histiocyte Society ให้ใช้ชื่อรวมเป็น Langerhans cell histiocytosis²¹

พยาธิกำเนิด

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดโรคที่ชัดเจน แต่คาดว่าเป็นผลจากการสร้างและสะสม (clonal proliferation) ของ CD207+ myeloid dendritic cell²² และปัจจัยทางพันธุกรรมมีผลต่อการเกิดโรค เนื่องจากพบผู้ป่วย LCH ในครอบครัวเดียวกันที่เกิดจาก X-inactivation

จากการศึกษาในปัจจุบัน พบการกลายพันธุ์ของ V600E BRAF และยีนอื่นของ mitogen-activated protein kinase signaling pathway ที่มีผลต่อการแสดงออกของยีนและการเจริญเติบโตของเซลล์ พบการกลายพันธุ์ V600E BRAF activating mutation ประมาณครึ่งหนึ่งหรือมากกว่าในผู้ป่วยทั้งหมด ซึ่งสัมพันธ์กับความรุนแรงที่มากกว่า และมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดน้อยกว่า²³

อาการแสดง

ในเด็กแรกเกิดหรือเด็กเล็ก มักพบอาการแสดงทางผิวหนังได้บ่อยที่สุด โดยเฉพาะในกลุ่มที่ไม่ได้หายได้เอง (non-self-regression cutaneous LCH; NSR-LCH)

ในปัจจุบัน ยังไม่มีเกณฑ์การแยกระหว่างกลุ่ม self-regressive cutaneous LCH (SR-LCH) กับกลุ่ม NSR-LCH ในช่วงทารกแรกเกิดและเด็กเล็กอย่างชัดเจน²⁴ และไม่สามารถแยกได้อย่างชัดเจนจากอาการแสดงทางคลินิกและผลจุลพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อ (histopathology) โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณรอยโรคที่ลำตัวซึ่งพบได้บ่อยทั้งใน SR-LCH และ NSR-LCH

พบอาการแสดงทางผิวหนังได้เกือบครึ่งหนึ่งของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด²⁵ โดยพบเป็นจุดแดง จุดเลือดออก มีจำนวนมาก หรือเป็นตุ่มนูนหรือก้อนที่สามารถแตกออกได้ รวมทั้งเป็นรอยโรคที่มีสีขาและแบน (hypopigmented macules) ซึ่งมักพบในเด็กที่มีผิวสีเข้ม สามารถพบได้ในเยื่อหู (mucosa) พบบ่อยที่ลำตัว ขาหนีบ หนีงศีรษะ หน้า ข้อพับใหญ่ตามคอ แขน ขา (intertrigo of large skin folds) รวมทั้งที่ฝ่ามือและฝ่าเท้าด้วย

พบรอยโรคที่มีสีขาและแบนได้น้อยมากใน LCH²⁶ และมีบางรายงานพบว่า รอยโรคสีขาดังกล่าวเกิดตามหลังการเคยเป็น congenital self-healing reticulohistiocytosis ตอนเด็ก แล้วอาการดังกล่าวหายไปแล้ว²⁶

ระยะเวลาที่ตรวจพบความผิดปกติในช่วงทารกแรกเกิด จะพบว่า SR-LCH มาเร็วกว่า NSR-LCH (ถ้าพบตั้งแต่แรกคลอด มักเป็นชนิด SR-LCH) วันที่เกิดรอยโรคใน SR-LCH คือ 12 ± 48 วัน (mean \pm SD) ใน NSR-LCH คือ 45 ± 33 วัน (mean \pm SD)²⁰

รอยโรคที่มีสีขาและแบนเป็นอาการแสดงหนึ่งของ SR-LCH ได้ แต่ก็มีอาการแสดงอื่น ๆ ร่วมด้วยอีกจำนวนมาก ทั้งนี้การเกิดรอยขาวที่มีรอยบุ๋ม (atrophic hypopigmented) หรือ anetoderma-like ร่วมกับ milia เป็นผลจากการหายของ SR-LCH ได้เช่นกัน²⁷

การวินิจฉัย

อาศัยอาการแสดงทางคลินิกและการตัดชิ้นเนื้อตรวจทางจุลพยาธิวิทยา

การวินิจฉัยแยกโรค

ได้แก่ anetoderma, nevus depigmentosus, eczema, chicken pox scar, postinflammatory hypopigmentation, pityriasis versicolor, progressive macular hypomelanosis, plantar wart, epidermodysplasia verruciformis เป็นต้น

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา

การตรวจชิ้นเนื้อและย้อมสี H&E จะพบ large oval cells with a kidney-shaped nucleus, histiocyte, lymphocytes, eosinophils ในผิวหนัง

Histochemical and immunohistochemical studies

จะพบการติดสีและมี CD1a, S-100 positive และในการทำ electron microscopy (EM) จะพบ Birbeck granules

โรคที่พบร่วมด้วย/ภาวะแทรกซ้อน

สามารถพบว่าเป็น LCH เพียงระบบเดียว (single-system LCH) และหลายระบบ (multisystem LCH) ที่มี 2 หรือมากกว่า 2 อวัยวะที่เกี่ยวข้อง โรคร่วมที่มีอาการแสดงในระบบต่าง ๆ ของร่างกายได้บ่อย ได้แก่ ตับ ม้าม โต ไช้กระดูกผิดปกติ ต่อมน้ำเหลืองโต รอยโรคที่กระดูก (โดยเฉพาะที่กะโหลกศีรษะ) ตาโปน เบ้าตาผิดปกติ ระบบประสาทผิดปกติ (พบได้บ่อยในเด็กโต) เบาจืด และฟันผิดปกติ (loose, floating tooth) ในเด็กโต

การรักษาและการดำเนินของโรค

ตามปกติแล้วไม่ได้มีความจำเป็นต้องให้การรักษารอยโรคทางผิวหนัง แต่ในกรณีที่มีรอยโรคมมาก อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ชนิดทา (topical corticosteroid)

ควรให้ความสำคัญกับการตรวจหาความผิดปกติเพิ่มเติมในระบบอื่น ๆ ของร่างกาย และแก้ไขความผิดปกติ นั้น โดยเฉพาะเมื่อมีความผิดปกติหลายระบบ

การรักษาขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น อายุของผู้ป่วย อวัยวะอื่นในร่างกายที่เกี่ยวข้อง การดำเนินโรค ความบกพร่องของอวัยวะที่มีความผิดปกติ และควรให้การดูแลรักษาร่วมกับแพทย์ในสาขาอื่นที่เกี่ยวข้อง เช่น ในกรณีที่มีความผิดปกติของไขกระดูกและเลือด กุมารแพทย์โรคเลือดและมะเร็งวิทยาอาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยา สเตียรอยด์ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย (systemic corticosteroid) หรือ ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) เช่น vincristine, vinblastine และ etoposide เป็นต้น ในกรณีที่มีภาวะเบาจืดควรปรึกษากุมารแพทย์โรคต่อมไร้ท่อ

สรุป

สีผิวหนังที่เป็นรอยขาวในทารกแรกเกิดและเด็กเล็กอาจพบตั้งแต่กำเนิด หรือพบภายหลังเกิด มีอาการแสดงหลากหลาย อาจพบอาการแสดงผิดปกติของผิวหนังเพียงอย่างเดียว หรือเป็นอาการแสดงหนึ่งของกลุ่มอาการ ความผิดปกติทางพันธุกรรม หรือพบโรคร่วมกับความผิดปกติของสีผิวดังกล่าวได้

สามารถสรุปเป็นตารางเปรียบเทียบความผิดปกติของรอยโรคสีขาวที่พบตั้งแต่ในช่วงทารกแรกเกิดหรือเด็กเล็ก (newborn to infant period) ซึ่งมีความสำคัญสำหรับแพทย์ผู้ดูแลรักษา ควรให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องแม่นยำ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการตรวจเพิ่มเติมและได้รับการรักษาที่เหมาะสม (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบความผิดปกติของรอยโรคสีขาว (hypopigmentation) ในช่วงทารกแรกเกิดหรือเด็กเล็ก (newborn to infant period)

	Age onset	Etiology	Position	Characteristic skin lesion	Wood's lamp	Associated problems	Treatment (skin)	Remarks
Congenital								
Nevus anemicus	Infant	Localized sympathetic vasoconstriction	Any sites	Single, hypopigmented macules, patch	No accentuation	-No association -Genodermatoses	No need	-Diascopy + -Absent reflex vasodilation response
Nevus depigmentosus	Infant	- Decrease in transfer of melanosomes - Decrease in epidermal melanin content	Any sites	Single, hypopigmented patch (segment, linear)	Positive (Off-white accentuation)	No	No need	
Hypopigmented macules of tuberous sclerosis (TS)	Newborn	- Decrease number of melanosomes - Decrease epidermal melanin content	Any sites (body, extremities)	Multiple (90%) hypopigmented patches, Lance-oval-shaped (ash leaves)	Positive (accentuation)	Tuberous sclerosis complex	No need	One of presentation of TS
Hypomelanosis of Ito	Newborn	Mosaicism, chimerism	Any sites (body, trunk)	Streaks of hypopigmentation whorled, linear (Blaschko's line)	Positive (accentuation)	Multiple associated systemic abnormalities (33%)	No need (possible decrease in adolescent)	- Nevoid linear hypopigmentation

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบความผิดปกติของรอยโรคสีขาว (hypopigmentation) ในช่วงทารกแรกเกิดหรือเด็กเล็ก (newborn to infant period) (ต่อ)

	Age onset	Etiology	Position	Characteristic skin lesion	Wood's lamp	Associated problems	Treatment (skin)	Remarks
Congenital (cont.)								
Pigmentary mosaicism	Newborn Infant	Mosaicism	Any sites	- Linear - Whorled - Segment (hyper & hypopigmentation)	Positive (accentuation)	±Chromosome abnormalities	No need	- Linear/segmental variant of nevus depigmentosus - Hypomelanosis of Ito - Linear & whorled hypomelanosis
Acquired								
Hypopigmented Langerhans cell histiocytosis	Newborn Infant (colored)	Langerhans cell deposition	Seborrheic area	White papules, patches (± combined with petechiae, red papules)	Negative	Multiple associated systemic involvement	-Topical steroid ±Systemic treatment	Immunohistochemistry :Positive S-100, CD1a

เอกสารอ้างอิง

1. Ullah F, Schwartz RA. Nevus depigmentosus: Review of a mark of distinction. *Int J Dermatol* 2019; 58: 1366-70.
2. Lee HS, Chun YS, Hann SK. Nevus depigmentosus: Clinical features and histopathologic characteristics in 67 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 21-6.
3. Ahkami RN, Schwartz RA. Nevus anemicus. *Dermatology* 1999; 198: 327-9.
4. Hernandez-Martin A, Garcia-Martinez FJ, Duat A, Lopez-Martin I, Noguera-Morel L, Torrelo A. Nevus anemicus: A distinctive cutaneous finding in neurofibromatosis type 1. *Pediatr Dermatol* 2015; 32: 342-7.
5. Marque M, Roubertie A, Jaussent A, et al. Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: A potential new diagnostic criterion. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 768-75.
6. Sachs C, Lipsker D. Nevus anemicus and Bier spots in tuberous sclerosis complex. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 217-8.
7. Torchia D. Naevus vascularis mixtus and mixed vascular naevus syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2021; 46: 34-41.
8. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNP, Rivitti-Machado MCDM. Tuberous sclerosis complex: Review based on new diagnostic criteria. *An Bras Dermatol* 2018; 93: 323-31.
9. Tey HL. A practical classification of childhood hypopigmentation disorders. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 6-11.
10. Ruggieri M, Pavone L. Hypomelanosis of Ito: Clinical syndrome or just phenotype? *J Child Neurol* 2000; 15: 635-44.
11. Pascual-Castroviejo I, Roche C, Martinez-Bermejo A, et al. Hypomelanosis of Ito. A study of 76 infantile cases. *Brain Dev* 1998; 20: 36-43.
12. Ream M. Hypomelanosis of Ito. *Handb Clin Neurol* 2015; 132: 281-9.
13. Lombillo VA, Sybert VP. Mosaicism in cutaneous pigmentation. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 494-500.
14. Ruiz-Maldonado R, Toussaint S, Tamayo L, Laterza A, del Castillo V. Hypomelanosis of Ito: diagnostic criteria and report of 41 cases. *Pediatr Dermatol* 1992; 9: 1-10.
15. Weaver RG Jr, Martin T, Zanolli MD. The ocular changes of incontinentia pigmenti achromians (hypomelanosis of Ito). *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991; 28: 160-3.
16. Benjamin LT. Birthmarks of medical significance in the neonate. *Semin Perinatol* 2013; 37: 16-9.
17. Treat J. Patterned pigmentation in children. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57: 1121-9.
18. Happle R. Lyonization and the lines of Blaschko. *Hum Genet* 1985; 70: 200-6.
19. Kromann AB, Ousager LB, Ali IKM, Aydemir N, Bygum A. Pigmentary mosaicism: A review of original literature and recommendations for future handling. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 39.
20. Battistella M, Fraitag S, Teillac DH, Brousse N, de Prost Y, Bodemer C. Neonatal and early infantile cutaneous langerhans cell histiocytosis: Comparison of self-regressive and non-self-regressive forms. *Arch Dermatol* 2010; 146: 149-56.

21. Favara BE, Feller AC, Pauli M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 157-66.
22. Allen CE, Kelly KM, Bollard CM. Pediatric lymphomas and histiocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 139-65.
23. Heritier S, Emile J-F, Barkaoui M-A, Thomas C. BRAF mutation correlates with high-risk Langerhans cell histiocytosis and increased resistance to first-line therapy. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3023-30.
24. Kapur P, Erickson C, Rakheja D, Carder KR, Hoang MP. Congenital self-healing reticulohistiocytosis (Hashimoto-Pritzker disease): Ten-year experience at Dallas Children's Medical Center. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 290-4.
25. Emile JF, Abla O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016; 127: 2672-81.
26. Mori S, Adar T, Kazlouskaya V, et al. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis presenting with hypopigmented lesion: Report of two cases and review of literature. *Pediatr Dermatol* 2018; 35: 502-6.
27. Brazzola P, Schiller P, Kuhne T. Congenital self-healing langerhans cell histiocytosis with atrophic recovery of the skin: clinical correlation of an immunologic phenomenon. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 270-3.

