

## The Diabetic Charcot Foot

Charcot neuropathic osteoarthropathy หรือ Charcot neuroarthropathy (CN) อาจเรียกสั้นๆว่า Charcot foot เป็นกลุ่มอาการที่เกิดกับกระดูก ข้อต่อกระดูก และเนื้อเยื่ออ่อนของกระดูกเท้าและข้อเท้า ลักษณะเริ่มต้นมี local inflammation และส่งผลให้มี progressive bone destruction จนทำให้มีกระดูกแตกหัก กระดูกเคลื่อน และในที่สุดเมื่อการอักเสบลดลง หากไม่มีการรักษาที่เหมาะสมกระดูกจะมีการเชื่อมติดกันในลักษณะรูปร่างผิดปกติจนเกิดภาวะเท้าผิดรูป (deformity) ภาวะเท้าผิดรูปจาก CN มีความเสี่ยงสูงในการเกิดแผลที่เท้าและการถูกตัดเท้าในที่สุด

ที่มาของคำ Charcot มาจากการตั้งตามชื่อของ Jean-Martin Charcot ชาวฝรั่งเศส ซึ่งในปี ค.ศ.1868 เป็นคนอธิบายกลุ่มอาการนี้ครั้งแรกในผู้ป่วยที่มี neuropathy ซึ่งเกิดจากซิฟิลิส (Tabes dorsalis) ต่อมาในปี ค.ศ.1936 จึงมีผู้อธิบาย Charcot foot ในผู้ป่วยเบาหวาน และมีการพบว่า Charcot foot สามารถเกิดได้กับโรคต่างๆ ซึ่งมี neuropathy ได้แก่ leprosy, syringomyelia, alcoholism, poliomyelitis เป็นต้น ในปัจจุบันพบว่าเบาหวานเป็นสาเหตุของ CN บ่อยที่สุดเมื่อเทียบกับสาเหตุอื่นๆ พบอุบัติการณ์ของ CN ได้ประมาณ 0.1-5%<sup>(1)</sup> ของกลุ่มผู้ป่วยที่มี diabetic neuropathy พบได้ทั้งในเบาหวานชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 โดยมักพบในผู้ที่เป็นเบาหวานมานาน 10-15 ปี ขึ้นไป ซึ่งเริ่มมี neuropathy ส่วนใหญ่มักเป็นเท้าข้างเดียวแต่อาจพบว่าเป็นทั้งสองเท้าได้สูงถึง39%<sup>(1)</sup> และเท้าที่ผิดรูปมีโอกาสเป็นแผลได้บ่อย

### Classification of CN

#### 1. Clinical classification แบ่งเป็น acute (active) และ chronic (inactive) stage

1.1 ภาวะ acute หมายถึงระยะเริ่มต้นที่มี inflammation ลักษณะเท้ามี บวม แดง ร้อน (red, warm, swollen) อาจมีอาการปวดร่วมด้วยในบางราย ประมาณ50%ของเคสอาจไม่มีอาการปวดเลย เนื่องจากมี neuropathy หากมีการตรวจวัดอุณหภูมิของเท้า 2 ข้าง จะพบว่าข้างที่มีอาการจะตรวจพบว่าอุณหภูมิอาจสูงกว่า 2-6<sup>o</sup>c การตรวจเอกซเรย์เท้าด้วย plain radiograph ในระยะแรกนี้จะปกติ ดังนั้นการวินิจฉัยที่สำคัญจึงใช้ลักษณะทางคลินิก หากไม่ได้คิดถึงภาวะนี้ก็มักจะพลาดการวินิจฉัยไปเป็นโรคอื่นๆที่คล้ายกันได้แก่ cellulitis , acute gout, deep vein thrombosis เป็นต้น ดังนั้นควรวินิจฉัย CN ระยะแรกนี้ให้เร็วที่สุดและให้การรักษาเพื่อลดการเกิด deformity

1.2 ภาวะ chronic เป็นระยะที่ขบวนการ inflammation เริ่มดีขึ้น อาการบวม แดง ร้อน ลดลง อุณหภูมิของเท้า 2 ข้าง ต่างกันน้อยกว่า 2<sup>o</sup>c หากในระยะแรกมีกระดูกหักหรือเคลื่อน กระดูกจะเริ่มติดกันและหากไม่ได้รับการรักษาตั้งแต่แรกก็จะเกิดเท้าผิดรูป ตำแหน่งที่พบCharcot footบ่อยที่สุดได้แก่ midfoot ทำให้เกิดลักษณะการผิดรูปเฉพาะเรียกว่า rocker bottom deformity

#### 2. Anatomical classification หากแบ่งง่ายๆอาจแยกเป็นการเกิดโรคตามตำแหน่งของ forefoot (IP and MTPJ), midfoot (TMT and tarsal joints) และ hindfoot ซึ่งตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดได้ midfoot ประมาณ 70-80%

3. Classification based on natural history โดยแบ่งตาม Eichenholtz stage ดูจากลักษณะเอกซเรย์เป็นหลัก ซึ่งมี 3 ระยะ ได้แก่

3.1 stage I (Development or fragmentation)

3.2 stage II (Coalescence)

3.3 stage III (Consolidation or reconstruction)

stage I เท้ามีบวมแดงร้อน เอกซเรย์เท้าเริ่มต้นอาจมีแค่ osteopenia หรืออาจมี fragmentation หรือ debris ของ bone เกิด fracture, dislocation หรือ joint subluxation ได้

stage II เท้าเริ่มบวมแดงร้อนน้อยลง เอกซเรย์จะพบว่า เริ่มมีกระบวนการของการสร้างเนื้อกระดูกใหม่

stage III ไม่มีลักษณะของ local inflammation และกระดูกเท้าติดกัน อาจติดกันในลักษณะผิดปกติ

### Pathogenesis

ภาวะนี้เกิดจากมี local inflammation ของเท้า ซึ่งมีการพยายามใช้ทฤษฎีต่างๆมาอธิบายการเกิดโรคแต่ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน ที่แน่ชัดผู้ป่วยทุกรายต้องมี neuropathy และอาจมี AV shunting จากการที่มี autonomic dysfunction ทำให้มี blood flow ที่เท้าเพิ่มขึ้น และส่งผลให้มี bone resorption และกระดูกบางลง ผู้ป่วยบางรายอาจมีประวัติของ trauma มาก่อน (25-50%)<sup>(2)</sup> ซึ่งอาจเป็นตัวกระตุ้นให้มี local inflammation เมื่อเกิด local inflammation และยังมีการเดินลงน้ำหนักของเท้าอย่างต่อเนื่องโดยไม่มีภาวะเจ็บปวด ส่งผลให้มีกระบวนการ inflammation เกิดมากขึ้นมีการสร้าง inflammatory cytokines หลายตัว ได้แก่ IL-1, IL-6 และ TNF- $\alpha$  ซึ่งมีผลกระตุ้น osteoclast ทำให้มีภาวะ bone resorption ต่อเนื่องจนเกิดกระดูกหักได้ง่าย ในช่วงหลายปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษาพบว่านอกจาก inflammatory cytokines ซึ่งมีผลต่อ osteoclast แล้วยังค้นพบว่า RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand) ที่เพิ่มขึ้นมีผลกระตุ้นต่อ osteoclast โดยตรง ภาวะที่เกื้อหนุนให้มี RANKL เพิ่มขึ้นได้แก่ การที่มี neuropathy และการที่มี advanced glycation end product มากขึ้น

### Diagnosis

- การวินิจฉัยที่สำคัญที่สุดคือใช้ clinical diagnosis ควรนึกถึง acute Charcot foot เป็นส่วนหนึ่งของการวินิจฉัยแยกโรคเสมอหากพบผู้ป่วยเบาหวานที่มีเท้าชา (neuropathy) ร่วมกับมีบวมแดงร้อนบริเวณเท้า และเมื่อนึกถึงจึงส่งตรวจอื่นๆ เพื่อการวินิจฉัย ในกรณีที่วินิจฉัยยังไม่ได้ชัดเจน การแนะนำให้คนไข้พักการใช้เท้า (Immobilization) ซึ่งเป็นการช่วยรักษาและช่วยวินิจฉัยไปพร้อมๆ กัน หากเป็น acute Charcot foot การพักเท้าบนเตียงหรือยกขาให้สูงขึ้นจะพบว่าอาการบวมแดงร้อนจะลดลงได้ในเวลาไม่นาน การวินิจฉัยแยกโรคที่สำคัญได้แก่ การติดเชื้อในเท้า (cellulitis, osteomyelitis), acute gout, deep vein thrombosis, sprain เป็นต้น พบว่ามีการวินิจฉัย acute Charcot foot ผิดพลาดไปเป็นกลุ่มโรคต่างๆ เหล่านี้ได้บ่อย
- การตรวจวิเคราะห์เบื้องต้นเพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยได้แก่ การทำ plain film ของเท้า ซึ่งควรทำในท่ายืน (weight bearing) แต่ถ้าหากเอกซเรย์ปกติการวินิจฉัย acute CN ที่เร็วที่สุดควรใช้ MRI scan ซึ่งมี sensitivity ดีกว่าและสามารถเห็นการเปลี่ยนแปลงได้ดีทั้งกระดูกและ soft tissue แต่อาจต้องแยก Charcot foot จาก osteomyelitis

- การแยก acute CN ออกจาก osteomyelitis อาจทำได้ยากโดยเฉพาะเมื่อมีแผลพบร่วมกับ CN ซึ่งบางครั้งก็อาจมีทั้ง 2 ภาวะนี้ร่วมกัน ดังนั้นจึงจำเป็นต้องใช้การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมได้แก่
  - Inflammatory markers ต่างๆ ได้แก่ WBC, ESR, CRP เป็นต้น พบว่าใน acute CN จะไม่ค่อยมี systemic inflammatory response มีแต่ local inflammation ดังนั้นค่า WBC และ CRP มักจะปกติหรือสูงขึ้นเล็กน้อย เช่นเดียวกับ ESR พบว่าถ้าค่า ESR  $\geq 70$  mm/Hr ควรสงสัยว่าอาจมี osteomyelitis<sup>(3,4)</sup>
  - Imaging ได้แก่ MRI และ CT สำหรับการตรวจในระยะ acute นิยมตรวจ MRI มากกว่า เพราะนอกจากให้รายละเอียดเรื่องกระดูกแล้วยังให้รายละเอียดของ soft tissue การแยก MRI ของ acute CN และ osteomyelitis แสดงดังตารางที่ 1 สำหรับ CT นิยมใช้ในการประเมินก่อนการผ่าตัดแก้ไขกระดูก
  - Nuclear imaging การใช้ white blood cell bone scan ซึ่งอาจ label WBC ด้วย Indium-111 หรือ Tc-99m สามารถแยก CN และ OM ได้ดีขึ้นมีค่า sensitivity และ specificity ในการวินิจฉัย DM ตั้งแต่ 50-100% และ 29-100% ตามลำดับ<sup>(5)</sup> มีการศึกษาที่ใช้ FDG-PET พบว่าให้การวินิจฉัย CN ได้แม่นยำให้ sensitivity 100% และ accuracy 93.8%<sup>(5)</sup> แต่ราคาแพงกว่า MRI มาก

ตารางที่ 1 ลักษณะความแตกต่างของ MRI ระหว่าง OM และ CN<sup>(6)</sup>

MRI feature	Osteomyelitis (OM)	Charcot neuroarthropathy (CN)
Location	Phalanges, metatarsal heads, calcaneus, malleolus	Predominantly midfoot (tarsometatarsal, metatarsophalangeal joints)
Distribution	Focal involvement	Several joints/bones involved
Bone marrow signal - changes	Around ulcers, fistula tracts	Periarticular
Adjacent subcutaneous - fat signal	Inflamed, sinus tracts, abscess formation	Edematous
Deforming	Usually not seen	Midfoot collapse

Treatment

1. Offloading การรักษาเบื้องต้นที่สำคัญที่สุดและถือเป็น gold standard คือ การใส่ Total contact Cast ซึ่งควรเปลี่ยนที่ทุก 1-2 อาทิตย์ ในช่วงแรก เนื่องจากมีการยุบวมของเท้าลงมากอาจทำให้ฝีกไม่พอดีกับเท้า การใส่ฝีกอาจลงน้ำหนักเป็น weight bearing ได้<sup>(7)</sup> แต่ทั้งนี้ไม่ควรเดินมาก เนื่องจากการใช้เท้าอีกข้างมากขึ้นอาจกระตุ้นให้เกิด acute CN ได้ในเท้าอีกข้างหนึ่ง ระยะเวลาที่ใส่ฝีกควรนานจนกว่าจะพ้นระยะ acute phase อุณหภูมิของเท้าควรต่างกันน้อยกว่า 2<sup>o</sup>c และเอกซเรย์กระดูกเริ่มมีการสร้างเนื้อกระดูกใหม่

ระยะเวลาการใส่เฟือกโดยเฉลี่ย ประมาณ 9-16 สัปดาห์ หรือบางครั้งอาจนานมากกว่า 1 ปี หากเป็นที่ hindfoot หรือ ankle<sup>(8)</sup> เมื่อพ้นระยะ acute ไปแล้วสามารถเปลี่ยนจากเฟือกเป็น removable cast walker และปรับเป็น footwear ในที่สุด

## 2. Medical management

2.1 Antiresorptive agents มีการใช้ยากลุ่ม intravenous (pamidronate และ zoledronate) และ oral (alendronate) bisphosphonates รวมทั้ง intranasal calcitonin พบว่าการใช้ยาเหล่านี้อาจช่วยลด bone turnover แต่ยังไม่แสดงผลชัดเจนทางคลินิกในเรื่อง clinical outcome ต่างๆ<sup>(9-13)</sup>

2.2 Anabolic therapies ยังไม่มีข้อสนับสนุนเพียงพอของการใช้ recombinant human parathyroid hormone ใน acute CN

2.3 Rehabilitation ปัญหาที่ตามมาภายหลัง Immobilization ได้แก่ การเกิด muscle wasting, joint stiffness และ loss of bone density ดังนั้นควรเริ่มทำ rehabilitation ตั้งแต่เริ่มถอดเฟือก แต่ควรทำแบบมีขั้นตอนอย่างระมัดระวังเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการกำเริบของ acute CN อีกครั้ง

2.4 Surgical treatment การผ่าตัดมักจะเลือกทำเมื่อพ้นระยะ acute ไปแล้ว เพื่อแก้ไขภาวะ deformity แต่อาจจำเป็นต้องทำแต่เนิ่นๆ หากป็นกรณีของ severe CN ของ ankle การผ่าตัดอาจมีแบบต่างๆ ได้แก่ การใส่ fixator แบบต่างๆ ทั้ง internal หรือ external fixation อาจเป็นการผ่าตัดเส้นเอ็น (TAL, tendo-achilles lengthening) หรืออาจเป็นการตัดกระดูกส่วนที่ยื่นออกมา (Exostectomy or planning) ในกรณีของ rocker bottom deformity

## References

1. Fontaine JL, Lavery L, Jude E. Current concepts of Charcot foot in diabetic patients. *The Foot* 2016; 26:7-14.
2. Milne TE, Rogers JR, Kinnear EM, et al. Developing an evidence-based clinical pathway for the assessment, diagnosis and management of acute Charcot neuroarthropathy: a systematic review. *Journal of Foot and Ankle Research* 2013; 6: <http://www.jfootankleres.com/content/6/1/30>
3. Petrova NL, Moniz C, Elias DA, Edmonds ME. Is there a systemic inflammatory response in the Acute Charcot Foot? *Diabetic Care* 2007; 30 (4): 997-8.
4. Ertugrul BM, Lipsky BA, Savk O. Osteomyelitis or Charcot neuroosteoarthropathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem. *Diabetic Foot and Ankle* 2013; 4 : <http://dx.doi.org/10.3402/dfa.v4io.21855>.
5. Short DJ, Zgonis T. Medical imaging in differentiating the diabetic Charcot foot from osteomyelitis. *Clin Podiatr Med Surg* 2016: [http:// dx.doi.org/10.1016/j.cpm.2016.07.002](http://dx.doi.org/10.1016/j.cpm.2016.07.002)
6. Ergen FB, Sanverdi SE, Ozgur A. Charcot foot in diabetes and an update on imaging. *Diabetic Foot and Ankle* 2013; 4:<http://dx.doi.org/10.3402/dfa.v4io.21884>
7. Petrova NL, Edmonds ME. Conservative and pharmacologic treatments for the diabetic Charcot foot. *Clin Podiatr Med Surg* 2016: [http:// dx.doi.org/10.1016/j.cpm.2016.07.003](http://dx.doi.org/10.1016/j.cpm.2016.07.003)
8. Ven AVD, Chapman CB, Bowker JH. Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle. *J Am Acad Orthop Surg* 2009; 17:562-71.
9. Jude EB, Selby PI, Burgess J, et al. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Diabetologia* 2001; 44: 2032-7.
10. Pakarinen TK, Laine HJ, Maenpaa H, et al. The effect of zoledronic acid on the clinical resolution of Charcot neuroarthropathy: a pilot randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2011; 34:1514-6
11. Pitocco D, Ruotolo V, Caputo S, et al. Six-month treatment with alendronate in acute Charcot neuroarthropathy: randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2005; 28:1214-5.
12. Bem R, Jirkovska A, Fejfarova V, et al. Intranasal calcitonin in the treatment of acute Charcot neuroarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29:1392-4.
13. Richard JL, Almasri M, Schuldiner S. Treatment of acute Charcot foot with bisphosphonates: a systematic review of the literature. *Diabetologia* 2012; 55: 1258-64.