Pachydermoperiostosis

พญ. ทิพสุคนธ์ พงษ์บริบูรณ์

อ.พญ. นภาวดี นพรัตน์

บทนำ

Pachydermoperiostosis หรือ Primary hypertrophic osteoarthropathy (PHO) ถูกพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1868 โดย N Friedreich พบลักษณะกระดูกที่หนาตัวขึ้น(Hyperostosis) ในพี่น้องเพศชาย ต่อมาในปี ค.ศ.1935 Albert Touraine Gabriel Solente และ Laurent Gole วินิจฉัยแยกโรค PHO จาก secondary hypertrophic osteoarthropathy (SHO) จึงมีชื่อเรียกว่า Touraine-Solente-Gole syndrome โรคนี้มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม อาการแสดงสำคัญคือ ผิวหนังหนา นิ้วปุ้ม และเยื่อหุ้มกระดูกหนา จัดเป็นหนึ่งในกลุ่มโรคที่มีลักษณะภายนอกคล้าย acromegaly

ระบาดวิทยา

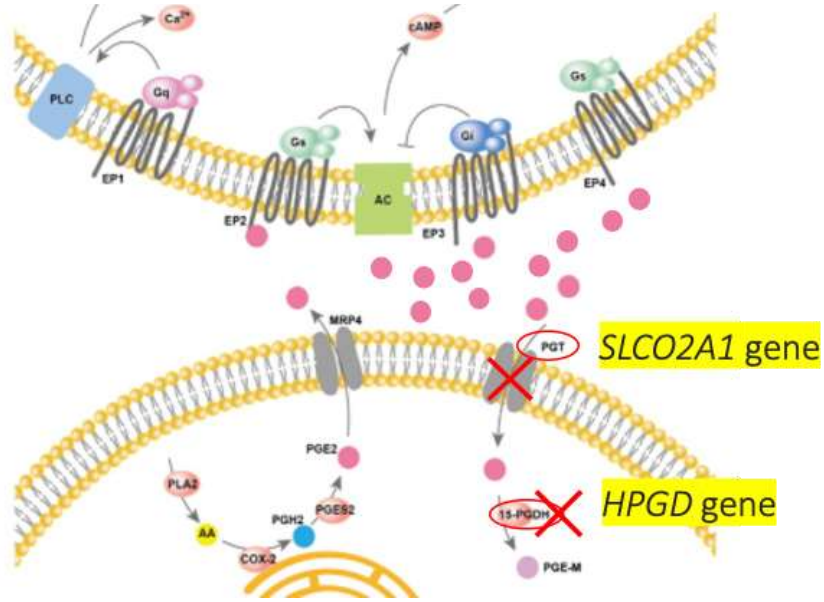
ความชุกพบได้ร้อยละ 0.16 โดยพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 7 เท่า และมีความรุนแรงของโรคในเพศชายมากกว่าเพศหญิง

พยาธิกำเนิด

ปกติ Prostaglandin E2 (PGE2) ในกระแสเลือดจะไหลกลับเข้าเซลล์ผ่านทาง prostaglandin transporter ซึ่งสร้างจากยีน *SLCO2A1* หลังจากนั้น PGE2 ในเซลล์ถูกทำลายโดยเอนไซม์ 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) ซึ่งสร้างจากยีน *HPGD* ดังนั้นเมื่อมีความผิดปกติของยีน *SLCO2A1* หรือยีน *HPGD* ทำให้การกำจัด PGE2 ลดลง ระดับ PGE2 ในร่างกายจะเพิ่มสูงขึ้น แสดงดังรูปที่ 1

PGE2 ที่สูงขึ้นจะกระตุ้นการสร้าง Vascular endothelial growth factor (VEGF) ทำให้เกิดการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) ทำให้มีนิ้วปุ้ม และเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านของผนังหลอดเลือด เกิดการขยายของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ทำให้มีลักษณะมือเท้าใหญ่ รวมถึงกระตุ้นการทำงานของ osteoblast ทำให้เกิด

การสร้างกระดูกที่หนาตัวผิดปกติ จึงเห็นลักษณะกระดูกที่หนาขึ้นในภาพถ่ายรังสี สามารถแบ่งชนิดของ PHO ตามชนิดยีนที่ผิดปกติ และลักษณะการถ่ายทอด ได้ดังตารางที่ 1



รูปที่ 1 กระบวนการเมตตาบอลิซึมของ PGE2 ในร่างกาย และตำแหน่งผิดปกติที่ก่อโรค pachydermoperiostosis, PLA2, Phospholipase A2; AA, Arachidonic acid; COX, Cyclooxygenase; PGH2, Prostaglandin H2; PGS, Prostaglandin synthases; MRP4, Multidrug resistance protein 4; EP, E- prostanoid receptors; 15-PGDH, 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase; PGT, Prostaglandin transporter; PGE-M, Prostaglandin metabolite

ตารางที่ 1 การแบ่งชนิดของโรค Pachydermoperiostosis	
ชนิด	ยีนที่ผิดปกติ
PHO, autosomal recessive 1 (PHOAR1)	*HPGD* mutation
PHO, autosomal recessive 2 (PHOAR2)	*SLCO2A1* mutation
PHO, autosomal dominant (PHOAD)	*SLCO2A1* mutation

อาการและอาการแสดง

การแสดงอาการมักเริ่มในช่วงวัยเด็กหรือวัยรุ่น มีการดำเนินโรคช้าและค่อยๆเป็นมากขึ้น อาจใช้เวลานาน 5 ถึง 20 ปี ก่อนได้รับการวินิจฉัย บางรายสามารถพบได้ตั้งแต่วัยทารก โดยพบว่ามีการปิดของ fontanel และ patent ductus arteriosus ช้ากว่าปกติ

อาการนิ้วปุ้ม เป็นอาการที่พบในผู้ป่วย pachydermoperiostosis ทุกราย และเป็นอาการแสดงที่ไม่พบในผู้ป่วย acromegaly

อาการแสดงทางระบบผิวหนัง เช่น มีการหนาตัว เป็นร่อง และมีรอยย่นของผิวหนังบริเวณใบหน้าและหน้าผากเพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้น ผู้ป่วยหลายรายอาจพบความผิดปกติที่หนังศีรษะหนาและพับเป็นลอน (Cutis verticis gyrata) นอกจากนี้ มักพบภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติบริเวณมือ (Hyperhidrosis) ซึ่งอาจพบร่วมกับภาวะผิวหนังฝ่ามือและฝ่าเท้าหนาตัว (Palmar plantar keratodermia)

อาการแสดงทางระบบกระดูกและโครงสร้าง คือ มีภาวะเยื่อหุ้มกระดูกเจริญผิดปกติ (Periostosis) มักเกิดกับกระดูกยาว เช่น กระดูกปลายแขน (Radius และ Ulna) กระดูกหน้าแข้ง (Tibia) กระดูกฝ่ามือ (Metacarpal) และกระดูกฝ่าเท้า (Metatarsal) โดยทั่วไปความผิดปกติของกระดูกมักเกิดขึ้นทั้งสองข้างอย่างสมมาตร มักพบการหนาและกว้างขึ้นของส่วนปลายกระดูก โดยเฉพาะบริเวณข้อมือและข้อเข่า ซึ่งเป็นผลมาจากการสร้างกระดูกที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ ภาพถ่ายทางรังสีของรยางค์อาจพบการสลายตัวของกระดูกส่วนปลาย (Acro-osteolysis) ข้อต่อต่างๆมักได้รับผลกระทบโดยมีอาการบวม ตึง และข้ออักเสบ (Arthritis) ทั้งนี้ข้อต่อที่พบความผิดปกติได้บ่อยที่สุดคือข้อเข่า รองลงมาคือข้อเท้า และข้อมือ ตามลำดับ ผู้ป่วยบางส่วนอาจได้รับการวินิจฉัยเป็นกลุ่มโรคข้ออื่นๆ เช่น seronegative inflammatory arthritis หรือ juvenile idiopathic arthritis เป็นต้น

อาการแสดงในระบบอื่นๆ ได้แก่ ระบบทางเดินอาหาร มีกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง และอาการท้องร่วงได้ ผู้ป่วยอาจมีภาวะโลหิตจาง (Anemia) ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนหนึ่งที่สามารถพบได้ในโรค PHO มีสาเหตุมาจากภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารหรือจากภาวะพังผืดในไขกระดูก (Myelofibrosis) ได้

การวินิจฉัย

วินิจฉัยโดยใช้อาการทางคลินิกเป็นสำคัญ อาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกาย พบผิวหนังหนา นิ้วปุ้ม ร่วมกับ ภาพถ่ายรังสีของกระดูกพบลักษณะ การหนาตัวของของชั้น cortex โดยเฉพาะบริเวณกระดูกยาว และมีลักษณะ Periosteal reaction

การทดสอบทางพันธุกรรม ตรวจยีน *HPGD* และ *SCLO2A1* เพื่อยืนยันการวินิจฉัย และควรวินิจฉัยแยกโรคกับ SHO ที่มักเกิดจากการขาดออกซิเจนเรื้อรัง เช่น พยาธิสภาพที่ปอด โรคหัวใจ กลุ่ม paraneoplastic syndrome หรือเป็นอาการแสดงกลุ่มมะเร็งอื่นๆ เช่น esophageal cancer, gastric cancer, colon cancer, osteosarcoma, nasopharyngeal cancer, breast cancer และ Hodgkin lymphoma เกิดจากการเพิ่มขึ้นของ COX-2 activity ใน tumor cells ทำให้มีอาการแสดงนิ้วปุ้มได้

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ส่งตรวจระดับ PGE2 ในปัสสาวะจะสูง ส่วนระดับ prostaglandin E metabolite (PGE-M) ในปัสสาวะอาจสูงหรือต่ำก็ได้ขึ้นกับตำแหน่งที่เกิดความผิดปกติ

เนื่องจากผู้ป่วยมักมีลักษณะภายนอกคล้ายโรค acromegaly จึงมักได้รับการตรวจระดับ IGF-1 ในเลือด ค่าจะอยู่ในระดับต่ำถึงปกติโดยอ้างอิงตามเพศและอายุ สาเหตุเกิดจากตับตอบสนองต่อ growth hormone ลดลงจากภาวะอักเสบเรื้อรัง การขาดสารอาหาร การเพิ่มขึ้นของ FGF21 SITR1 และ estrogen

ระดับ estrogen ที่เพิ่มขึ้นเกิดจาก PGE2 กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ aromatase แต่จะไม่พบลักษณะเต้านมโต และระดับฮอร์โมนเพศชายจะยังปกติ ผลเลือดอาจพบระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ โดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด

ภาพถ่ายทางรังสีจะพบลักษณะกระดูกcortex หนาขึ้น Bone scan จะเห็นการ uptake ที่บริเวณขอบของ long bone เรียกว่า tram line หรือ double strip sign ส่วนการตรวจความหนาแน่นกระดูกผลมักปกติ

การรักษา

1. ยากลุ่ม NSAIDs หรือกลุ่ม selective COX2 inhibitor เช่น etoricoxib สามารถบรรเทาอาการปวดข้อและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย มีรายงานว่าผู้ป่วย PHO จำนวน 41 รายเมื่อได้รับยา Etoricoxib ระดับ PGE

ในปัสสาวะลดลง อาการที่ดีขึ้นได้แก่ Pachydermia นิ้วปุ้ม ข้อบวมลดลง อาการปวดข้อดีขึ้น แต่ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงของกระดูก อย่างไรก็ตามอาจต้องระวังการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารมากขึ้น

2. ยาฉีด intra-articular glucocorticoid เพื่อบรรเทาอาการปวดข้อ
3. ยากลุ่ม bisphosphonate ในรายที่มีอาการรุนแรง พบว่าสามารถช่วยลดอาการปวดข้อได้ ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs หรือมีภาวะซีดร่วมด้วย
4. ยากลุ่ม somatostatin analog หรือ octreotide มีการใช้เพียงส่วนน้อย ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยากิน พบว่าสามารถลดอาการเหงื่อออกมากและอาการปวดข้อรุนแรงได้
5. Botulinum toxin และ plastic surgery รักษา pachydermia

สรุป

โรค PHO เป็นโรคทางพันธุกรรมหาได้ยาก เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *HPGD* หรือ *SLCO2A1* มีอาการเด่นคือผิวหนังหนาตัว นิ้วปุ้ม และเยื่อหุ้มกระดูกอักเสบ ควรวินิจฉัยแยกโรคกับกลุ่ม SHO นอกจากนี้ยังอาการแสดงคล้ายโรค acromegaly จึงต้องอาศัยการตรวจเลือด ส่งเอกซเรย์ และตรวจพันธุกรรมเพื่อยืนยันผลเพิ่มเติม

References

1. Stelmachowska-Banaś M, Barry S, Angurala I, Rice T, Magid K, Carreira A, Rai A, Evans A, Bollington M, Kaur V, et al. Endocrine Alterations in Patients With Pachydermoperiostosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Oct;110(10):2818–2831.

2. Lu Q, Xu Y, Zhang Z, Li S, Zhang Z. Primary hypertrophic osteoarthropathy: genetics, clinical features and management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 29;14:1235040.

3. AbdulBari A, Fouad F, Mushtaq S, Jawad A. Primary hypertrophic osteoarthropathy (Pachydermoperiostosis): Two brothers misdiagnosed as inflammatory arthritis. *Trends Urol Men's Health*. 2025 Aug 28;16(4):e70004.

4. Supradeeptha C, Shandilya SM, Reddy KV, Satyaprasad J. Pachydermoperiostosis – a case report of complete form and literature review. J Clin Orthop Trauma. 2014 Mar;5(1):27-32.

5. Almalki M, Alghamdi B, Benito A, Alfares A, Alzahrani AS. Pachydermoperiostosis due to a novel HPGD splicing site mutation masquerading as acromegaly. *JCEM Case Reports*. 2024 Dec;2(12):luae215.