ผู้ป่วยกลุ่มอาการภูมิไวเกินแดปโสน ๑ ราย จากอำเภอบ้านฝาง จังหวัดขอนแก่น

บุญชัย ตระกูลขจรศักดิ์*

บทคัดย่อ กลุ่มอาการภูมิไวเกินแดปโสน (dapsone hypersensitivity syndrome; DHS) มีรายงานไว้น้อยมากในประเทศไทย. ในช่วงวันที่ ๑ มกราคม - ๘ สิงหาคม ๒๕๕๐ ผู้รายงานมีโอกาสวิเคราะห์เวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลฝาง และโรงพยาบาลขอนแก่น, บันทึกผู้ป่วยโรคเรื้อน รบ.๑ ค.๑๐(น.ส.๓) โรงพยาบาลสิรินธร ได้พบผู้ป่วย ๑ รายในกลุ่มผู้ป่วย ๕ ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาแดปโสน เกิดกลุ่มอาการภูมิไวเกินแดปโสนจึงนำมาเสนอเป็นรายงานเพื่อเป็นอุทาหรณ์สำหรับแพทย์ที่มีโอกาสใช้ยานี้. ผู้ป่วยเป็นชายไทยอายุ ๔๐ ปี เป็นโรคเรื้อนชนิดเชื้อมาก เกิดอาการเมื่อกินยาชุดแดปโสน วันละ ๑๐๐ มก., คลอแฟกซิมีนวันละ ๓๐๐ มก. และเพร็ดนิโสโลนวันละ ๓๐-๕๐ มก. มาเกือบ ๘ สัปดาห์. อาการประกอบด้วยไข้, ผื่นแบบแมคุโลปาปุลาร์, ตับอักเสบ, ต่อมน้ำเหลืองอักเสบ และปอดอักเสบ. การรักษาโดยหยุดยาที่สงสัย, ให้กลูโคคอร์ติคอยด์ และรักษาแบบประคับประคอง ทำให้ผู้ป่วยทุเลาอย่างรวดเร็ว จนสามารถจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลได้ในวันที่ ๑๑ ของการเข้ารักษาในโรงพยาบาล. ผู้รายงานขอแนะนำแพทย์ที่ใช้แดปโสนรักษาผู้ป่วยให้ระวังภาวะแทรกซ้อนนี้ เพราะอาจพบไม่ยากนักอย่างที่คิดกัน.

คำสำคัญ: *กลุ่มอาการภูมิไวเกินแดปโสน, ผื่นแมคุโลปาปุลาร์*

Abstract **Dapsone Hypersensitivity Syndrome : Report of a Patient, Residing in Banfang District, Khon Kaen**

Boonchai Trakulkajornsak*

**Banfang Hospital, Khon Kaen Province*

Dapsone hypersensitivity syndrome (DHS) is a condition rarely reported in Thailand. Recently, during the period from January 1 to August 8, 2007, a 40-year-old male patient, among the five cases on multidrug therapy (containing dapsone) for treatment of leprosy, developed DHS (fever, maculopapular rash, hepatitis, lymphadenopathy and pneumonitis) eight weeks from the start of the treatment. Prompt drug withdrawal, administration of corticosteroid and supportive treatment led to his rapid are recovery; he was discharged on the 11th day of hospitalization. The patient is likely to have represented the second reported case of its kind in Thailand. The author is publicizing this case as a warning to physicians who chance the use of dapsone; they must be aware that the severe and potentially fatal side-effects of such a hypersensitivity syndrome is not so rare.

Key words: *dapsone hypersensitivity syndrome (DHS), leprosy, Khon Kaen Province*

**โรงพยาบาลบ้านฝาง จังหวัดขอนแก่น*

ภูมิหลังและเหตุผล

แดปโสน (dapsone) ชื่อสามัญ ๔,๔' diaminodiphenylsulfone) เป็นสารตั้งต้นของสัลโฟน เริ่มใช้เป็นยารักษาผู้ป่วยโรคเรื้อนตั้งแต่กลางศตวรรษที่ ๒๐[๑]. นอกจากนี้ แดปโสนยังใช้รักษาผู้ป่วยกลุ่มอาการภูมิคุ้มกันเสื่อมที่มีโรคปอดอักเสบติดเชื้อ *ปีนิวโมศิย์สทิส แคริไอ*[๒], ผู้ป่วยโรคเพมฟิกัส[๓], และใช้ยาชุดชื่อมาโลพริม (dapsone ๑๐๐ มก. + pyrimethamine ๑๒.๕ มก.) สำหรับกินป้องกันโรคมาลาเรีย[๔]. ประเทศไทยได้เริ่มใช้แดปโสนรักษาผู้ป่วยโรคเรื้อนแบบ dapsone monotherapy ตั้งแต่ พ.ศ. ๒๕๐๐ และต่อมาใช้รวมเป็นยาชุดเคมีบำบัด (multidrug therapy) ในปี ๒๕๓๒. การใช้แดปโสนแพร่หลาย เนื่องจากมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อและต้านการอักเสบ[๕] แต่เกิดผลข้างเคียงหลายอย่าง (ตารางที่ ๑) ที่สำคัญคือผื่นแพ้ยาแบบภูมิไวเกินที่เรียกว่า dapsone hypersensitivity syndrome (DHS) หรือ dapsone syndrome ซึ่ง Lowe[๖] และ Allday และ Barns[๗] รายงานผู้ป่วยตั้งแต่ พ.ศ. ๒๔๙๓.

ต่อมา มีรายงานการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของ DHS หลังจาก พ.ศ. ๒๕๒๓ เมื่อทางองค์การอนามัยโลกได้นำยาเคมีบำบัดหลายขนาน (multidrug therapy; MDT) ใช้บำบัดโรคเรื้อน[๘,๙]. ในประเทศไทยเคยมีรายงาน DHS เพียงรายงานเดียว[๘]. แต่จากการสัมภาษณ์เจาะลึกกับผู้ดูแลรับผิดชอบผู้ป่วยโรคเรื้อนของโรงพยาบาลสิรินธร ทราบว่ามีพบผู้ป่วย DHS แต่ไม่ได้รายงาน และเคยมีผู้ป่วย DHS ที่มีอาการทางตับ ทำให้รักษาผิดทางเป็นโรคไวรัสตับอักเสบ.

จากการวิเคราะห์ผู้ป่วยโรคเรื้อน ซึ่งได้รับการรักษาแบบเคมีบำบัดหลายขนานที่มีภูมิลำเนาในเขตอำเภอบ้านฝาง ช่วงวันที่ ๑ มกราคม - ๘ สิงหาคม ๒๕๕๐ โดยศึกษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลบ้านฝาง, โรงพยาบาลขอนแก่น, บันทึกผู้ป่วยโรคเรื้อน รบ.๑ ต.๑๐ (น.ฮ.๓) โรงพยาบาลสิรินธร แบบรายงานผู้ป่วยโรคเรื้อนที่พบใหม่ และเพิ่มเข้ามาในทะเบียนรักษา และการสัมภาษณ์เจาะลึกผู้รับผิดชอบโรคเรื้อนโรงพยาบาลบ้านฝาง และโรงพยาบาลสิรินธร การเยี่ยมบ้าน การซักประวัติ ตรวจร่างกาย เพื่อค้นหาผลข้างเคียงของยา

ตารางที่ ๑ ผลข้างเคียงของยาแดปโสน

โรค/ระบบอวัยวะ	การสำแดงโรค	อุบัติการณ์
กลุ่มอาการแดปโสน	ผิวหนังอักเสบ, ตับอักเสบ	คาดการณ์ไม่ได้
*กลุ่มอาการ DRESS	ผิวหนังอักเสบ, อีโอสิโนฟิเลีย	คาดการณ์ไม่ได้
ทั่วกาย	คลื่นไส้, ปวดหัว, วิงเวียน, อ่อนเพลีย/อ่อนล้า	คาดการณ์ได้
โลหิตวิทยา	ภาวะเลือดจางเม็ดเลือดสลายเหตุ G-6-PD	คาดการณ์ได้
	เมทฮีโมโกลบินีเมีย	คาดการณ์ได้
ประสาทวิทยา	อาการทางประสาทส่วนรอบ	คาดการณ์ได้
ตจวิทยา	กลุ่มอาการสตีเวนส์-จอห์นสัน	คาดการณ์ไม่ได้
	ทอกซิค อีพิเดอร์มัล เนโครลัยสิส	คาดการณ์ไม่ได้
ตับ	น้ำดีคั่ง, ตับอักเสบ	คาดการณ์ไม่ได้
วักกะ	ไตอักเสบ	คาดการณ์ไม่ได้
ปอด	ปอดอักเสบ, **PIE	คาดการณ์ไม่ได้
ต่อมธัยรอยด์	ภาวะธัยรอยด์ฮอร์โมนต่ำ	คาดการณ์ไม่ได้

*กลุ่มอาการDRESS = drug rash, eosinophilia and systemic symptoms.

**PIE = pulmonary infiltration with eosinophilia

แดปโสน ได้พบผู้ป่วย ๑ รายที่เกิดกลุ่มอาการแดปโสน จึงนำมารายงาน.

รายงานผู้ป่วย

ชายไทย อายุ ๔๐ ปี มารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการไข้ ไอเรื้อรัง เจ็บคอ กินอาหารไม่ได้ อ่อนเพลีย ไม่มีแรง มีผื่นคันแมคุโลปาปุลาร์ตามร่างกาย หายใจหอบ. อาการดังกล่าวเกิดหลังจากกินยาต้านโรคเรื้อนชนิดเชื้อมากมีโรคเห่อชนิดที่ ๒ (lepromatous leprosy with severe erythema nodosum leprosum) มาเกือบ ๘ สัปดาห์ โดยได้รับยาแดปโสน ๑๐๐ มก./วัน, คลอแฟกซิมีน ๓๐๐ มก./วัน และเพร็ด-นิโสโลน ๓๐ - ๕๐ มก./วัน, พร้อมกับยาไรแฟมพิศิน ๖๐๐ มก. และคลอแฟกซิมีน ๓๐๐ มก. ๑ ครั้ง ทุกเดือน. ผลการตรวจร่างกาย: อุณหภูมิกาย ๓๗.๙ ^{o}C, ชีพจร ๑๑๙ ครั้ง/นาที, หายใจ ๔๐ - ๔๖ ครั้ง/นาที, แรงดันเลือด ๑๑๓/๖๔ มม.ปรอท, ตาเหลือง, มีผื่นแดงแบบ erythematous maculopapular ทั่วตัว, ต่อมน้ำเหลืองที่ขาหนีบโตทั้ง ๒ ข้าง, ปอดมีเสียงเปรี๊ยะ ทั้ง ๒ ข้าง หายใจลำบาก หายใจหอบ. ความอิ่มตัวออกซิเจนแรกรับร้อยละ ๘๙, หลังครอบถุงออกซิเจน ระดับเพิ่มขึ้นมาเป็นร้อยละ ๙๒, ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบหัวใจเต้นเร็ว อัตรา ๑๕๐ ครั้ง/นาที. ผู้ป่วยได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ ๑ วัน.

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการแสดงในตารางที่ ๒ เมื่อแรกรับพบหน้าที่ตับผิดปรกติอย่างมาก โดยมี SGOT ๘๒๔ U/L, SGPT ๑,๐๑๙ U/L และ ALP ๔๐๑ U/L ซึ่งสูงมาก; บิลิรูบินรวม ๖.๖ มก./ดล. และไดเรคส์ บิลิรูบิน ๔.๗ มก./ดล. อัลบูมินในสีรั่ม ต่ำเพียง ๒.๒ ก. /ดล., ฮีมาโตคริตอยู่ในช่วงร้อยละ ๓๓ - ๓๕.๖ ต่ำกว่าเมื่อ ๓ ปีก่อนอยู่ที่ร้อยละ ๓๘, เม็ดเลือดขาว ๗,๖๐๐ - ๑๓,๗๐๐ ตัว/ ไมโครลิตร, นิวโตร-ฟิลพบในสัดส่วนที่น้อยลงระหว่างร้อยละ ๕๐ - ๖๑, ลิย์มโฟศัยต์ ร้อยละ ๒๘ - ๓๙, โมโนศัยต์ ร้อยละ ๙ - ๑๐, พบลิย์มโฟศัยต์ไม่ตรงแบบ ร้อยละ ๑๐ - ๑๑. ผลการตรวจ HbsAg ได้ผลลบ, anti HCV ได้ผลลบ, ตรวจเสมหะไม่พบเชื้อทนกรดทั้ง ๒ ครั้ง, ตรวจอุจจาระ ปัสสาวะไม่พบสิ่งผิดปรกติ, ภาพรังสีทรวงอกพบเงาลักษณะอินเตอร์สติเทียล.

การรักษาเริ่มโดยหยุดยาชุดแดปโสนทุกตัวนอกจากเพร็ดนิโสโลนตั้งแต่แรกรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล และให้การรักษาประคับประคองตามอาการ. อุณหภูมิผู้ป่วยค่อย ๆ ลดลงจนในวันที่ ๔ เริ่มไม่มีไข้. ผื่นค่อย ๆ แห้งเป็นสะเก็ดและลอกออก ไม่พบผื่นใหม่เกิดขึ้น แต่ยังพบ ENL ที่ลิ้นปี่ และต้นขา. ค่า SGOT, SGPT และ ALP ลดลงเป็นลำดับ ยกเว้นค่าบิลิรูบินรวมที่ยังสูงอยู่จนหลังจำหน่ายผู้ป่วย ๑ สัปดาห์. ผู้ป่วยแข็งแรงขึ้น ทำกิจวัตรได้ตามปรกติ. ให้ยาคลอแฟกซิมีน ๓๐๐ มก./วัน) ในวันที่ ๖ ในโรงพยาบาล ผู้ป่วยไม่มีอาการแพ้ยา. ได้จำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้านวันที่ ๑๑. สรุปว่าผู้ป่วยนอนในโรง

ตารางที่ ๒ ผลการตรวจทางเคมี

วันที่อยู่ในโรงพยาบาล	Cholesterol	TP	Alb	Glob	TB	DB	IDB	SGOT	SGPT	ALP	GGT	BUN	Cr
วันที่ ๑	๕๔	๗.๑	๒.๒	๔.๕	๖.๖	๔.๗	๑.๕	๘๒๔	๑,๐๑๕	๔๐๑	-	๒๐	๑.๖
วันที่ ๒	-	-	๑.๕	-	-	-	-	๖๐๓	๕๒๔	-	-	๒๑	๑.๓
วันที่ ๕	<๑๐๐	-	-	-	>๑๒	-	-	๖๗๐	๘๖๕	๓๒๗	๑๓๗	-	-
วันที่ ๗	-	-	๒.๒	-	>๑๒	๖.๓๗	-	๔๘๔	๖๕๑	๒๘๔	-	-	-
หลังจำหน่าย ๑ สัปดาห์	-	-	๑.๖๓	-	๔.๑๓	-	-	๑๓๑	๒๐๗	-	-	-	๑.๖๕
ค่าปรกติ	<๒๐๐	๖.๑-๘.๒	๓.๔-๕.๐	๓.๐-๓.๓	๐.๑-๑.๓	๐.๐-๐.๖	๐.๑-๐.๗	M<๔๐	M<๔๑	M<๒๗๐	M๑๑-๕๐	๗-๒๐	๐.๕-๑.๕

ตารางที่ ๓ ลักษณะเวชกรรมของ DHS

ทั่วกาย	ผิวหนัง	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ
ไข้*	ผิวหนังอักเสบล่อนหลุด	เม็ดเลือดสลาย
ปอดอักเสบ*	ผื่นคัน/ ผื่นแมคุโลปาปุลาร์*	ซีด
ต่อมน้ำเหลืองอักเสบ*	แผลในปาก	อีโอสิโนฟิเลีย
ตับอักเสบ*	ตุ่มใส ตุ่มพอง	ลิย์มโฟศัยต์ไม่ตรงแบบ*
ภาวะเลือดจางเม็ดเลือดสลาย	ภูมิไวแสง	ทรานสมิเนส/บิลิรูบิน/แอลคาไลน์ฟอสฟาเทส*
หัวใจอักเสบ		ภาวะเลือดพร่องแกมมาโกลบุ

* - อาการในผู้ป่วยที่รายงาน

ตารางที่ ๔ ผู้ป่วย DHS และภาวะทางปอด

อายุ/เพศ	ปอด	การรักษา	เอกสารอ้างอิง
๒๒/ช	Crepitations	DW*, Steroid	(๑๙)
๔๗/ญ	Pulmonary eosinophilia	DW, Steroid	(๒๐)
๖๕/ญ	Pulmonary eosinophilia	DW	(๒๑)
๔๕/ช	Pulmonary eosinophilia	DW, Steroid	(๒๒)
๖๐/ญ	Eosinophilic pneumonia	DW	(๒๓)
๒๓/ญ	Eosinophilic pneumonia	DW, Steroid	(๒๔)
๓๑/ช	Eosinophilic pneumonia with pulmonary infarction	DW, Steroid	(๒๔)
๓๗/ญ	Eosinophilic pneumonia	DW	(๒๔)
๔๐/ญ	Hypersensitivity pneumonitis	DW, Steroid	(๒๕)
๑๕/ช	Right-sided pleural effusion	DW, Steroid	(๒๖)

*หมายถึง การหยุดยา (drug withdrawal) พร้อมให้การรักษาแบบประคับประคอง.
ช = ผู้ชาย, ญ = ผู้หญิง.

พยาบาลขอนแก่น ๓ วัน และโรงพยาบาลบ้านฝาง ๘ วัน.

วิจารณ์

กลุ่มอาการภูมิไวเกินแดปโสน (DHS) หรือกลุ่มอาการแดปโสน (DS) ประกอบด้วยอาการหลักคือผื่นแพ้ยาแบบเป็นปฏิกิริยาภูมิไวเกินชนิดล่า (delayed type hypersensitivity) ที่ไม่สามารถคาดอุบัติการณ์ได้, พบไม่บ่อย แต่อาการรุนแรงถึงเสียชีวิตได้ ถ้าไม่หยุดยา[๑๐]. ยาอื่นที่สามารถทำให้เกิดผื่นแพ้ยาแบบภูมิไวเกินชนิดล่าได้ ได้แก่ กลุ่มยาต้านชัก, ยาต้านจุลชีพ, ยากลุ่มสัลโฟนาไมด์, อัลโลพูรินอล, และยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สตีรอยด์[๑๐]. DHS ต่างจากภาวะแพ้ยาตัวอื่นที่มันสามารถเกิดหลังการใช้ยานานถึง ๖ เดือน[๑๐] แต่มักเกิดภายใน ๓ - ๘ สัปดาห์แรกของการรักษา[๑๑] บางรายภายใน ๗ - ๑๐ วัน. ผู้ที่เคยแพ้ยานี้มาก่อน อาจเกิดอาการใหม่ภายใน ๒ - ๖ ชั่วโมงหลังได้ยา.

ยาคลอแฟกซิมีน และไรแฟมพิศินที่ให้ผู้ป่วยรายนี้พร้อมกับแดปโสน แม้สามารถทำให้เกิด DHS ได้ และยาทุกตัวสามารถทำให้เกิดภาวะพิษต่อตับ. ยาคลอแฟกซิมีนเองก็

ตารางที่ ๕ การรักษา

Intervention	Comments
Withdrawal of offending medication (dapsone)	Drug discontinuation
Supportive therapy	
• Volume replacement	Intravenous fluid replacement
• Nutritional support	Enteral or parenteral nutrition
• Antibiotics	Early antibiotic institution in case of concomitant sepsis
• Skin care	Preventing skin superinfection
Specific therapy	
• Glucocorticoids	Recommended dose 1 mg/kg/day
• Thyroid hormone replacement	Associated late hypothyroidism
• Family counseling	Genetic factors involvement

เคยมีรายงานทำให้เกิดโรคผิวหนังอักเสบหลุดล่วง (exfoliative dermatitis)[๑๒]. อย่างไรก็ดี เมื่อผู้ป่วยรายนี้ได้รับคลอแฟกซิมีนอีก ไม่มีอาการผิดปรกติ; ในวารสารวิชาการไม่เคยมีรายงานภาวะพิษต่อตับจากการใช้คลอแฟกซิมีน ในขณะที่มีรายงานจากการใช้แดปโสนบ่อยมาก. ส่วนไรแฟมพิศิน ผู้ป่วยรายนี้ได้รับเพียง ๒ มื้อ ไม่น่าจะเกิดอาการรุนแรง.

Richardus และ Smith[๘] ได้กล่าวถึงหลักการวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มอาการภูมิไวเกินแดปโสน ไว้ดังนี้

๑. อาการเกิดภายใน ๘ สัปดาห์ หลังเริ่มใช้ยา และหายเมื่อหยุดยา

๒. ไม่สามารถลงความเห็นว่า เป็นอาการจากยาอื่นที่ให้พร้อมกัน

๓. ไม่ใช่อาการของภาวะโรคเห่อ โรคเรื้อน

๔. ไม่มีโรคอื่นที่อาจวินิจฉัยว่าทำให้เกิดอาการที่เหมือนกัน

๕. มีอาการ/อาการแสดง ๒ อย่าง ในอาการต่อไปนี้ ไข้, ผื่นผิวหนัง, ต่อมน้ำเหลืองโต, ตับผิดปรกติ (ตับโต, อาการดีซ่าน, และ/หรือผลตรวจหน้าที่ตับผิดปรกติ).

ผู้ป่วยรายนี้เข้าได้กับเกณฑ์ที่กล่าวมาทั้งหมด และเมื่อใช้ Naranjo's algorithm ซึ่งเป็นแบบฟอร์มประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัย ได้คะแนนเท่ากับ ๗ นั่นคือ น่าจะใช่ จึงสรุปว่าอาการผู้ป่วยเป็นผลจากการแพ้ยาแดปโสน.

Richards และ Smith[๘] รายงานอุบัติการ DHS ที่ McKean Rehabilitation Centre เชียงใหม่ ประเทศไทย ในช่วง พ.ศ. ๒๕๑๕ - ๒๕๒๕ ว่าพบร้อยละ ๐.๓- ๐.๖. เมื่อมีการใช้ยาเคมีบำบัดแบบยาหลายตัว พบอุบัติการเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ ๓.๖ ในสถานที่เดียวกัน. สถิตินี้ค่อนข้างสูง เมื่อเทียบกับรายงานอื่นที่ศึกษาผู้ป่วยโรคเรื้อนเช่นกัน. การศึกษาของ Gokhale และคณะ[๑๓], Rege และคณะ[๑๔], และ Prasad[๑๕] พบร้อยละ ๐.๘๙, ร้อยละ ๑.๓ และร้อยละ ๑.๖ ตามลำดับ. ในการศึกษาของผู้รายงานนี้ที่อำเภอบ้านฝางพบ DHS ๑ คน จากผู้ป่วยทั้งหมด ๕ คน (ร้อยละ ๒๐) ซึ่งเป็นสถิติที่สูงที่สุดเท่าที่เคยมีรายงานมา แม้ว่าจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดจะน้อยเกินไป หากจะคิดทั้งจังหวัดขอนแก่นในช่วงเวลาเดียวกัน จำนวนผู้ป่วยโรคเรื้อนทั้งหมด ๒๑ คน พบ DHS ๑ คน คิดเป็นร้อยละ ๔.๗๖ ก็ยังเป็นสถิติที่สูงมากเช่นกัน.

ไตรลักษณ์ของ DHS ได้แก่ ไข้ ผื่นผิวหนัง และโรคอวัยวะภายในต่าง ๆ (ตารางที่ ๓) หรืออาจพบระคนกันไป ในขณะที่ตับอักเสบหรือ transaminitis เป็นอาการดั้งเดิมที่พบ.

cholangitis ก็มีผู้รายงานเป็นส่วนหนึ่งของ DHS[๕].

ความรุนแรงของอาการทางผิวหนังไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงหรือขอบเขตโรคของอวัยวะภายใน ซึ่งอาจไม่มีอาการหรือคุกคามถึงชีวิต[๑๖]. อาการทางผิวหนังมักจะเริ่มดีขึ้น ๒ สัปดาห์ หลังหยุดยา.

ความผิดปรกติทางปอดที่พบบ่อยสุดของ DHS คือ infiltrative lung disease[๑๗] ซึ่งจะทำอันตรายต่อเนื้อปอดชั้นอินเตอร์สติเทียมและถุงลม หรือเกิดหลอดเลือดอักเสบ. มีรายงานพบภาวะโพรงเยื่อหุ้มปอดมีสารน้ำ ร่วมกับภาวะพร่องออกซิเจนรุนแรง ซึ่งแสดงถึงการแทรกแซงการขนถ่ายออกซิเจนระหว่างถุงลมกับหลอดเลือดฝอย[๑๘] คล้ายกับผู้ป่วยรายที่ศึกษา เพียงแต่ไม่พบโพรงเยื่อหุ้มปอดมีสารน้ำในผู้ป่วยรายนี้.

การสำแดงโรคทางปอดของ DHS มักพบเป็นอาการเด่น ได้แก่ eosinophilic pneumonia[๒๐-๒๔], hypersensitivity pneumonitis[๒๕] และ pleural effusion[๒๖]. ผู้ป่วยปอดอักเสบอีโอสิโนฟิลหลายรายที่พบอีโอสิโนฟิลจำนวนมากในเลือดด้วย ซึ่งไม่พบในผู้ป่วยรายนี้. แต่จากลักษณะเวชกรรมและภาพรังสีทรวงอก ตลอดจนการสนองตอบการรักษาทำให้นึกถึง drug-induced hypersensitivity pneumonitis. อาการที่ทรุดลงอย่างรวดเร็วในผู้ป่วย DHS สามารถ นำไปสู่ภาวะการหายใจล้มเหลวเหมือนที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยรายนี้ และอาจเสียชีวิตถ้าไม่ได้รับการรักษา.

ภาวะเลือดพร่องแอลบุมินที่พบในผู้ป่วยเป็นลักษณะหนึ่งของ DHS[๒๗] ซึ่งอาจเป็นผลจากการที่ยาไปจับกับแอลบุมินในเลือด[๒๘]. อาการแสดงอื่น ๆ ที่สามารถพบได้ใน DHS แสดงในตารางที่ ๓.

การรักษาสำหรับ DHS (ตารางที่ ๕) ได้แก่ การหยุดยาและให้กินหรือฉีดกลูโคคอร์ติคอยด์ ขึ้นกับความรุนแรง. ควรค่อย ๆ ลดขนาดยากลูโคคอร์ติคอยด์ลง แต่ไม่ควรน้อยกว่า ๑ เดือน เพราะแดปโสนอยู่ในร่างกายได้ถึง ๓๕ วัน[๒๗]. สำหรับผู้ป่วยรายนี้ มีภาวะโรคเห่อชนิดที่ ๒ หรือ ENL ซึ่งจำเป็นต้องได้เพร็ดนิโสโลนและคลอแฟกซิมีนเป็นเวลานาน ต้องระวังผลข้างเคียงของกลูโคคอร์ติคอยด์ ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง, ภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ, กระดูกพรุน, ต้อหิน และต้อกระจก.

นอกจากนี้ผู้ป่วย DHS มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะธัยรอยด์ฮอร์โมนต่ำ หลังจาก ๓ เดือน ซึ่งจำเป็นต้องเช็คการทำงานของธัยรอยด์ ทุก ๓ เดือน หากต่ำให้ธัยรอยด์ฮอร์โมนทดแทน สาเหตุของการเกิดภาวะธัยรอยด์ฮอร์โมนต่ำสัมพันธ์กับการมี autoantibodies รวมทั้ง antimicrosomal antibodies[๓๐]. อาการที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะภายในอย่างรุนแรง เช่น หัวใจอักเสบ, ตับอักเสบ, ปอดอักเสบ และ ลำไส้ใหญ่อักเสบ สามารถทำให้เสียชีวิตได้. อาการเหล่านี้สามารถเกิดขึ้นได้ทุกเวลา ต้องใช้ความระมัดระวังอย่างสูง ในผู้ป่วยบางคน แม้ว่าหยุดยาแดปโสน และให้คอร์ติโคสตีรอยด์ แล้ว ยังเกิดอาการขึ้นใหม่ หรือเป็นเรื้อรังได้[๓๑]. ปัจจัยทางพันธุกรรมมีส่วนเกี่ยวข้องในการเกิด DHS ญาติควรได้รับการสอนเกี่ยวกับภาวะแพ้ยาแบบ DHS และรู้ถึงความเสี่ยงเมื่อต้องใช้แดปโสน[๓๒].

สรุป

การวินิจฉัยการเกิด DHS ต้องอาศัยความตระหนัก ความสงสัยและการสังเกตอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่เริ่มใช้dapsone ตามข้อบ่งชี้ต่าง ๆ ซึ่งอาการมักเกิดภายใน ๓ - ๘ สัปดาห์ แต่บางรายอาจเกิดหลังใช้ยาเป็นเวลานานถึง ๖ เดือน. เมื่อเกิดอาการ DHS ขึ้นจริง ๆ อาจเข้าใจผิดว่าเป็นการดำเนินของโรคที่เป็นอยู่หรือเป็นโรคอื่น และถ้าไม่หยุดยา อาจจะทรุดลงจนถึงเสียชีวิต เนื่องจากอวัยวะสำคัญไม่ทำงาน. ในผู้ป่วยรายนี้ นอกจากอาการตับอักเสบรุนแรงแล้ว อาการปอดอักเสบรุนแรง ขาดออกซิเจน หอบ จนมีภาวะหายใจล้มเหลว มีอาการทรุดหนักอย่างรวดเร็ว. การหยุดยาแดปโสนทันทีร่วมกับให้ยากลูโคคอร์ติคอยด์ และการรักษาแบบประคับประคองทำให้ผู้ป่วยฟื้นตัวอย่างรวดเร็ว. แพทย์ที่อยู่ในพื้นที่ที่มีอัตราความชุกของโรคเรื้อนสูงควรตระหนักถึงความรุนแรงและโอกาสในการพบผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ยาแดปโสนที่เรียกว่า dapsone hypersensitivity syndrome (DHS) ไม่ยากนักในประเทศไทย.

เอกสารอ้างอิง

๑. Bass AD. Chemotherapy of bacterial infections. III. Sulfones. In: DiPlama JR. Drills' pharmacology in medicine, 3rd edition. New York: McGraw-Hill; 1965. p. 1312.

๒. Mohle-Boetani J, Akula SK, Holodniy M, Katzenstein D, Garcia G. The sulfone syndrome in a patient receiving dapsone prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. West J Med 1992; 156:303-6.

๓. Barnard GF, Scharf MJ, Dagher RK. Sulfone syndrome in a patient receiving steroids for pemphigus. Am J Gastroenterol 1994; 89:2057-9.

๔. Teo RYL, Yong-Kwang Tay, Chong-Hiok Tan, Victor Ng, Daniel CT Oh. Presumed Dapsone-induced Drug Hypersensitivity Syndrome Causing Reversible Hypersensitivity Myocarditis and Thyrotoxicosis. Ann Acad Med 2006; 35:833-6.

๕. Zhu Yl, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. J Am Acad Dermatol 2001; 45:420-34.

๖. Lowe. Treatment of leprosy with diaminodiphenylsulphone. Lancet 1950; 1:145-50.

๗. Allday EJ, Barnes J. Toxic effects of diaminodiphenylsulphone in leprosy. Lancet 1951; 2:205-6.

๘. Richardus JH, Smith TC. Increased incidence in leprosy of hypersensitivity reactions to dapsone after introduction of multidrug therapy. Lepr Rev 1989; 60:267-73.

๙. Smith WCS. Are hypersensitivity reactions to dapsone becoming more frequent? Lepr Rev 1989; 59:53-8.

๑๐ Prussick R, Shear NH. Dapsone hypersensitivity syndrome. J Am Acad Dermatol 1996; 35:346-9.

๑๑. Thong BY, Leong KP, Chng HH. Hypersensitivity syndrome associated with dapsone pyrimethamine (Maloprim) antimalarial prophylaxis. Ann Allery Asthma Immunol 2002; 88:527-9.

๑๒. Pavithran K. Exfoliative dermatitis after clofazimine. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1985; 53:645-6.

๑๓. Gokhale RN, Sule RR, Ghar purre BM. Dapsone syndrome. Indian J Dermatol Venereol Leprol 1992; 58:376-8.

๑๔. Rege VL, Shukla P, Mascarenhas MF. Dapsone syndrome in Goa. Indian J lepr. 1994; 66:59-64.

๑๕. Prasad PVS. A study of dapsone syndrome at a rural teaching Hospital in South India. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2001; 67(2):69-71.

๑๖. Itha S, Kumar A, Dhingra S, Choudhuri G. Dapsone induced cholangitis as a part of dapsone syndrome : a case report. BMC Gastroenterol 2003; 3:21.

๑๗. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease 8. Clin Chest Med 2004; 25:479-519.

๑๘. Kosseifi SG, Guha B, Nassour DN, Chi DS, and Krishnaswamy G. The Dapsone Hypersensitivity Syndrome revisited: a potentially fatal multisystem disorder with prominent hepatopulmonary manifestations. J Occup Med Toxicol 2006; I :9 doi: 10.1186/ 1745- 6673-1-9.

๑๙. Rao PN, Lakshmi TS. Increase in the incidence of dapsone hypersensitivity syndrome-an appraisal. Lepr Rev 2001; 72:57-62.

๒๐. Begbie S, Burgess KR. Maloprim-induced pulmonary eosinophilia. Chest 1993; 103:305-6.

๒๑. Janier M, Guillevin L, Badillet G. Pulmonary eosinophilia associated with dapsone. Lancet 1994; 343:860-1.

๒๒. Arunthathi S, Raju S. Dapsone induced pulmonary eosinophilia without cutaneous allergic manifestations-an unusual encounter-a case report. Acta Leprol 1998; 11:3-5. 1.

๒๓. Jaffuel D, Lebel B, Hillaire-Buys D, Pene J, Godard P, Michel FB, Blayac JP, Bousquet J, Demolyi P. Eosinophilic pneumonia induced by dapsone. BMJ 1998; 317:181.

๒๔. Davidson AC, Bateman C, Shovlin C, Marrinan M, Burton GH, Cameron IR. Pulmonary toxicity of malaria prophylaxis. BMJ 1988; 297:1240-1.

๒๕. Tobin-D'Angelo MJ, Hoteit MA, Brown KV, Ray SM, King MD. Dapsone-induced hypersensitivity pneumonitis mimicking Pneumocystis carinii pneumonia in a patient with AIDS. Am J Med Sci 2004; 327:163-5.

๒๖. Corp CC, Ghishan FK. The sulfone syndrome complicated by pancreatitis and pleural effusion in an adolescent receiving dapsone for treatment of acne vulgaris. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998; 26:103-5.

๒๗. Chang DI, Lamothe M,Stevens Rm, Sigal LH. Dapsone in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1996; 25(6):390-403.

๒๘. Karp WB, Subramanyam SB, Robertson AF. Binding of dapsone and its anologues to human serum albumin. J Pharm sci 1985; 74:690-1.

๒๙. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Reactive metabolites and adverse drug reactions: clinical considerations. Clin Rev Allergy Immunol 2003; 24:229-38.

๓๐. Gupta A, Eggo MC, Uetrecht JP, Cribb AE, Daneman D, Rieder MJ, Shear NH, Cannon M, Spielberg SP. Drug-induced hypothyroidism: the thyroid as a target organ in hypersensitivity reactions to anticonvulsants and sulfonamides 1. Clin Pharmacol Ther 1992; 51:56-67.

๓๑. McKenna JK, Leiferman KM. Dermatologic drug reactions 2. Immunol Allergy Clin North Am 2004; 24:399-423.

๓๒. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease 8. Clin Chest Med 2004; 25:479-519.