

โรคกลุ่มอาการครูซองร่วมกับ โรคอะแคนโทซิส นิกิริแคนส์

วิภาพรรณ ฤทธิถก* เฉลิมพงษ์ ฉัตรดอกไม้ไพร**

บทคัดย่อ

โรคกลุ่มอาการครูซองร่วมกับโรคอะแคนโทซิส นิกิริแคนส์ เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบน้อย โดยมีอัตราความชุกของการเกิดประมาณ 1:1,000,000 ลักษณะที่พบได้แก่ การเชื่อมติดกันของรอยต่อกะโหลกศีรษะที่เร็วกว่าปกติส่งผลต่อการเจริญของสมอง กระดูกขากรรไกรบนจะเล็ก ตาห่างตาโปน และความผิดปกติของผิวหนัง โดยจะพบลักษณะผิวหนังที่หนาและมีสีคล้ำ การรักษาจะมุ่งเน้นถึงการขยายรอยเชื่อมต่อของกะโหลกศีรษะ การผ่าตัดยึดกระดูกใบหน้าส่วนกลางออกมาด้านหน้า และสร้างความสัมพันธ์ที่ถูกต้องของกระดูกขากรรไกร การดูแลปัญหาของตา การได้ยิน ภาวะหยุดหายใจขณะหลับ รวมทั้งการรักษาโรคผิวหนังตามอาการ วัตถุประสงค์บทความนี้เพื่อทบทวนวรรณกรรมและรายงานผู้ป่วยกลุ่มอาการครูซองร่วมกับโรคอะแคนโทซิส นิกิริแคนส์

คำสำคัญ: โรคกลุ่มอาการครูซองร่วมกับโรคอะแคนโทซิส นิกิริแคนส์, กะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันเร็วกว่าปกติ, กระดูกขากรรไกรบนเล็ก

Crouzon Syndrome with Acanthosis Nigricans

Wipapun Ritthagol* Chalermpong Chatdokmaiprai**

Abstract

Crouzon syndrome with acanthosis nigricans is a rare autosomal dominant disorder with the estimated prevalence of 1:1,000,000. The characteristics of this syndrome were early closing of skull sutures which may interfere with the growth of the brain, maxillary hypoplasia, wide-set eye, exophthalmos, and a specific skin

Received: 30/4/63 Revised: 19/7/63 Accepted: 20/8/63

Corresponding author: Name: Assist.Prof. Wipapun Ritthagol, Department of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90112, Thailand

E-mail: wipapunkeng@gmail.com

ผู้ติดต่อบทความ ผศ.ทพญ.วิภาพรรณ ฤทธิถก สาขาวิชาทันตกรรมป้องกัน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา ประเทศไทย

อีเมล: wipapunkeng@gmail.com

-
- * ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาทันตกรรมป้องกัน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา
 - ** ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาศัลยศาสตร์รามาธิบดี คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร
 - * Assistant Professor, Department of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, Thailand
 - ** Assistant Professor, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital Mahidol University, Bangkok

disorder of hyperkeratosis and hyperpigmentation. In particular, management should address cranial suture release, midfacial advancement and create normal facial skeletal relationship, evaluation for eye and hearing deficits, obstructive sleep apnea and skin problem. The review articles and a case of adult with Crouzon Syndrome with acanthosis nigricans are presented.

Keywords: Crouzon syndrome with acanthosis nigricans, Craniosynostosis, Maxillary hypoplasia

บทนำ

โรคกลุ่มอาการครูซอง (Crouzon syndrome) ร่วมกับโรคอะแคนโทซิส นิกริแคนส์ (Acanthosis Nigricans) เป็นโรคพันธุกรรมที่พบน้อย ในปี ค.ศ. 1985 Reddy และคณะ¹ ได้เสนอรายงานผู้ป่วยที่พบลักษณะโรคกลุ่มอาการครูซองร่วมกับโรคอะแคนโทซิส นิกริแคนส์เป็นครั้งแรก และในปี ค.ศ. 1995 Meyer และคณะ² เป็นผู้เริ่มอธิบายถึงความผิดปกติของยีน fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3 gene) ในโรคกลุ่มอาการครูซองร่วมกับโรคอะแคนโทซิส นิกริแคนส์ ผู้ป่วยกลุ่มนี้พบลักษณะอาการแสดงเช่นเดียวกับโรคกลุ่มอาการครูซองและพบลักษณะความผิดปกติของผิวหนังร่วมด้วย

อัตราความชุกโดยประมาณ (estimated prevalence)

โรคกลุ่มอาการครูซองเป็นโรคที่พบน้อย โดยจะพบอัตราความชุกในอัตราส่วน 1:25,000 - 60,000¹⁻² แต่โรคกลุ่มอาการครูซองร่วมกับโรคอะแคนโทซิส นิกริแคนส์ จะเป็นโรคที่พบน้อยมากกว่า โดยพบในสัดส่วน 1:1,000,000 และพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายในอัตราส่วน 2:1³ และยังไม่พบความสัมพันธ์ของโรคนี้กับเชื้อชาติในประเทศไทยยังไม่มีรายงานที่ชัดเจนถึงอัตราความชุกของโรคนี้

สาเหตุของความผิดปกติ

โรคกลุ่มอาการครูซองร่วมกับโรคอะแคนโทซิส นิกริแคนส์ มีสาเหตุของการเกิดจากความผิดปกติของโครโมโซมซึ่งสามารถถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ได้แบบยีนเด่น (autosomal dominant) ในการพิจารณาแยกโรคนี้จากโรคกลุ่มอาการครูซองทั่วไป (classic Crouzon syndrome) จะสามารถพิจารณาได้จากลักษณะทางคลินิกและการตรวจในระดับยีน โดยโรคกลุ่มอาการครูซองทั่วไปจะเกิดผ่าเหล่า (mutation) ของยีน FGFR2 บนโครโมโซม 10 (fibroblast growth factor receptor 2 on chromosome 10) ซึ่งเป็นยีนที่ควบคุมการสร้างโปรตีน fibroblast growth factor receptor⁴⁻⁵ แต่โรคกลุ่มอาการครูซองร่วมกับโรคอะแคนโทซิส นิกริแคนส์ จะเกิดจากการผ่าเหล่าของยีน FGFR3 บนโครโมโซม 4p16 (fibroblast growth factor receptor 3 gene on chromosome 4p16) ซึ่งเป็นยีนที่ควบคุมการสร้างโปรตีน

ที่มีหน้าที่เกี่ยวกับการเจริญเติบโตและการซ่อมเสริมกระดูกและเนื้อเยื่อต่างๆ และพบร่วมกับลักษณะผิดปกติของผิวหนัง การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกตินี้ทำให้โปรตีน FGFR3 มีการใช้งานมากเกินไป เกิดการเชื่อมของรอยต่อของกระดูกกะโหลกศีรษะเร็วกว่าปกติซึ่งจะไปขัดขวางการเจริญเติบโตตามปกติของกระดูกกะโหลกศีรษะและส่งผลกระทบต่อการมีเม็ดสีผิวมากทำให้ผิวมีสีคล้ำ โดยที่ลักษณะตามสภาพทางคลินิก (phenotype) และพันธุกรรม (genotype) ของโรคแตกต่างกัน Cohen⁴ จึงเสนอให้ใช้ชื่อของโรคนี้เป็น Crouzonodermoskeletal syndrome

ลักษณะที่พบ

ความผิดปกติของโรคกลุ่มอาการครูซองร่วมกับโรคอะแคนโทซิส นิกริแคนส์ จะพบลักษณะทั่วไปเช่นเดียวกับโรคกลุ่มอาการครูซองร่วมกับลักษณะเฉพาะของโรคอะแคนโทซิส นิกริแคนส์⁵⁻¹² โดยจะพบลักษณะดังนี้

1. กระดูกใบหน้าและกะโหลกศีรษะปิดก่อนเวลาอันควร (acrocephaly) การเชื่อมของรอยต่อของกะโหลกศีรษะเร็วกว่าปกติ (Craniosynostosis) ทำให้สมองซึ่งเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงอายุ 2 - 3 ขวบแรกไม่สามารถขยายได้
2. กระบอกตาห่างและไม่สามารถขยายตามลูกตาที่โตขึ้นได้ เป็นผลให้ลูกตาซึ่งมีขนาดโตขึ้นตามปกติไม่มีที่อยู่จึงมองเห็นโปนมาทางด้านหน้ามากขึ้นเรื่อยๆ (exorbitism)
3. ใบหน้าส่วนกลางไม่สามารถเจริญออกมาทางด้านหน้า (faciostenosis) ใบหน้าจึงมีลักษณะเว้าแบน ส่วนกลางของใบหน้าและจมูกมีการเจริญที่น้อยกว่าปกติ
4. ขากรรไกรบนเล็กและขากรรไกรล่างมีขนาดใหญ่กว่าปกติ พบลักษณะการสบฟันเปิด ฟันบนซ้อนเก ฟันเกิน ฟันขาดหาย หรือฟันมีรูปร่างที่ผิดปกติได้
5. ทางเดินหายใจส่วนบนบริเวณหลังโพรงจมูกมีขนาดเล็ก ทำให้เกิดภาวะอุดกั้นและโรคหยุดหายใจขณะหลับ⁶

6. อาจพบร่วมกับเพดานโหว่และลิ้นไก่มีรอยแยก (cleft palate and bifid uvula)

7. พบลักษณะเฉพาะของโรคอะแคนโทซิส นิกิริแคนส์⁶⁻⁸ โดยจะพบว่าผิวหนังมีสีดำนวล หนาและนุ่ม (thick, dark and velvety skin) บริเวณคอและข้อพับ และอาจจะพบบริเวณใบหน้าด้วย จากรายงานผู้ป่วยโรคนี้ของ Mir และคณะ¹¹ พบลักษณะอะแคนโทซิส นิกิริแคนส์บริเวณใบหน้าจำนวน 21 ใน 31 ราย (68%) โดยพบบริเวณเปลือกตา รอบ ๆ ตา ปาก จมูก หู และลักษณะของผิวจะเปลี่ยนแปลงมีลักษณะคล้ายเปลือกไม้โอ๊กเมื่ออายุมากขึ้น

การรักษาความผิดปกติของส่วนกระดูกศีรษะและใบหน้า

ในปี พ.ศ. 2510 นายแพทย์ Paul Tessier¹³ ศัลยแพทย์ ตกแต่งชาวฝรั่งเศสได้รายงานผลสำเร็จในการผ่าตัดแก้ไข ความพิการในผู้ป่วยโรคกลุ่มอาการครูซอง และในผู้ป่วย ที่มีกระดูกตาห่างจากกันมากกว่าปกติ (hypertelorism) โดยทำการผ่าตัดร่วมกับประสาทศัลยแพทย์ ทำการวางแผน การรักษา ก่อนและหลังผ่าตัดร่วมกับแพทย์และผู้เชี่ยวชาญ สาขาอื่น ๆ โดยที่การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีความพิการของใบหน้า และศีรษะค่อนข้างยุ่งยากสลับซับซ้อน และต้องดูแลแบบ ต่อเนื่องเป็นเวลานานนับสิบ ๆ ปี ดังนั้นจึงต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญ ในสหสาขาทำงานร่วมกันเป็นคณะ

การรักษาบริเวณกระดูกศีรษะและใบหน้าผู้ป่วยโรคกลุ่ม อาการครูซองสามารถแบ่งเป็น 3 ระยะ¹⁴⁻¹⁵ คือ

1. **ระยะแรก** (อายุตั้งแต่แรกเกิดถึง 2 ปี) เป็นระยะที่จำเป็นต้องรักษาโดยการผ่าตัดขยายกะโหลกศีรษะและกระดูกตา เพื่อให้มีที่สำหรับสมองซึ่งเจริญมากในช่วงขวบปีแรกนี้ รวมทั้ง ขยายกระดูกตาเพื่อป้องกันและรักษาตาโปนด้วย

2. **ระยะที่สอง** (อายุ 2 ถึง 10 ปี) เป็นระยะที่ไม่เหมาะสม จะผ่าตัด ยกเว้นผู้ป่วยมีความดันในกะโหลกศีรษะสูงผิดปกติ ตาโปนจนปิดไม่ลง ปัญหาระบบทางเดินหายใจ หรือปัญหา รุนแรงทางจิตใจของบิดามารดา จึงจะทำผ่าตัด ในกรณีที่ผู้ป่วย ไม่มีปัญหาดังกล่าวจะดูแลผู้ป่วยจนไปถึงอายุ 10 ปี

โดยที่ความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยแต่ละคนจะแตกต่างกัน ไป การผ่าตัดมี 2 ส่วนด้วยกัน คือ

2.1. การผ่าตัดขยายกะโหลกศีรษะให้สมองเจริญ เติบโตได้ เพราะถ้าสมองยังไม่หยุดโต แต่กะโหลกศีรษะปิดก่อน จะเกิดความดันในกะโหลกศีรษะสูง ทำให้สมองฝ่อ พัฒนาการช้า

และมีปัญหาเรื่องสติปัญญาตามมา แต่ในกรณีที่อาการไม่รุนแรง จะไม่ทำการผ่าตัดแก้ไข เด็กจะมีพัฒนาการตามปกติได้

2.2. การผ่าตัดเพื่อแก้ไขความผิดปกติของใบหน้า เพื่อให้มีลักษณะที่ใกล้เคียงกับคนปกติ แต่โดยทั่วไปผู้ป่วยโรคนี้ จะมีความผิดปกติของใบหน้าไม่แตกต่างจากคนทั่วไปเท่าใดนัก ยกเว้นตาโปนที่เป็นลักษณะเด่นของโรค ดังนั้นจึงมีเพียงส่วนน้อย ที่จะต้องผ่าตัดเพื่อความสวยงาม จากนั้นต้องนัดผู้ป่วยมาดูแล เป็นระยะ ๆ ปีละครั้งเพื่อดูอาการและติดตามปัญหาที่อาจจะมี ความรุนแรงที่จำเป็นต้องได้รับการแก้ไขอย่างรีบด่วน ได้แก่ ปัญหาแรงดันในสมองที่เพิ่มขึ้น ตาโปนผิดปกติมากขึ้น ปัญหา การหายใจอ่อนเนื่องจากใบหน้าส่วนกลางไม่เจริญเติบโตทำให้ ทางเดินหายใจแคบ ปัญหาเรื่องการเคี้ยวอาหารอ่อนเนื่องจาก การสบฟันที่ผิดปกติ เป็นต้น เพื่อจะได้ดำเนินการแก้ปัญหาต่อไป

3. **ระยะที่สาม** (อายุตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไป) ซึ่งเป็นระยะ ที่เริ่มเข้าสู่การมีอัตราการเจริญเติบโตสูงสุดในระยะวัยรุ่น ในระยะนี้ผู้ป่วยมีใบหน้าส่วนกลางหดสั้นมาก คงจะมีการเจริญ เติบโตอย่างรวดเร็วและยืนมากขึ้น ระยะนี้ทันตแพทย์จัดฟัน จะเข้ามามีบทบาทในการรักษาและจัดฟัน จากนั้นศัลยแพทย์ อาจจะทำการยึดกระดูกใบหน้าส่วนกลางออกมาทางด้านหน้า โดยใช้เครื่องมือยึดกระดูก (distractor) ทำให้การหายใจและ การสบฟันดีขึ้น

การรักษาโรคอะแคนโทซิส นิกิริแคนส์

ในผู้ป่วยที่เป็นเฉพาะโรคอะแคนโทซิส นิกิริแคนส์ สาเหตุ ส่วนใหญ่เกิดจากปัญหาการทำงานที่ผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ ซึ่งในโรคกลุ่มอาการครูซองร่วมกับโรคอะแคนโทซิส นิกิริแคนส์ จะไม่พบปัญหานี้ แต่จะพบการกระจายของเม็ดสีของผิวหนัง ที่ผิดปกติมากกว่าในกลุ่มของโรคอะแคนโทซิส นิกิริแคนส์เพียง อย่างเดียว การรักษาในปัจจุบันพบว่า การใช้ยาทาเฉพาะที่ alpha hydroxy acids หรือ retinoids จะทำให้อาการของ ผิวหนังดีขึ้นชั่วคราวและจะพบการคืนกลับได้เมื่อหยุดใช้ยา¹¹ ผลจากการผ่าตัดบนบริเวณผิวหนังของผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะไม่มีการเพิ่มขึ้นของเม็ดสีเหมือนดังเดิม ทำให้บริเวณที่เป็นแผล จะมีสีผิวเป็นสีขาว ซึ่งแตกต่างจากคนไข้ปกติทั่วไป

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรายงานผู้ป่วยและแนวทาง ในการรักษาผู้ป่วยโรคกลุ่มอาการครูซองด้วยวิธีการรักษาทาง ทันตกรรมจัดฟันร่วมกับการผ่าตัดยึดกระดูกใบหน้าส่วนกลาง แบบเลอฟอร์ตชนิดที่สาม (Le Fort III osteotomy) และ การรักษาโรคอะแคนโทซิส นิกิริแคนส์

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 12 ปี 8 เดือน ได้รับการรักษาปัญหาโรคกลุ่มอาการครูซองจากโรงพยาบาลรามาริบัติตั้งแต่วัยเด็ก เมื่อผู้ป่วยมีฟันแท้ขึ้นครบและพร้อมสำหรับการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน ผู้ป่วยจึงถูกส่งต่อมาเพื่อรับการรักษาทันตกรรมจัดฟันที่คลินิกทันตกรรมจัดฟัน โรงพยาบาลทันตกรรม คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์เนื่องจากสาเหตุใกล้บ้านและความสะดวกในการเดินทางเพื่อมารับการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันอย่างต่อเนื่อง

การตรวจภายนอกช่องปากพบผู้ป่วยมีลักษณะตัวเล็กตาโปน ใบหน้าส่วนกลางยุบ ขากรรไกรล่างยื่น รูปใบหน้าที่ด้านข้างมีลักษณะเว้า (รูปที่ 1) ลักษณะผิวหนังใบหน้าที่บริเวณรอบตาและรอบริมฝีปาก คอ ข้อพับแขน คางและหน้าผากมีสีคล้ำและหนา (รูปที่ 2) จากการตรวจภายในช่องปาก ในขากรรไกรบนพบการซ้อนเกบริเวณฟันหน้าบนและล่าง เพดานปากแคบและลิ้มมีฟันล่างสบคร่อมฟันบนทั้งด้านหน้าและด้านข้าง รวมทั้งฟันหน้าสบเปิด (รูปที่ 3)



รูปที่ 1 ลักษณะใบหน้าที่ด้านตรงและด้านข้าง



รูปที่ 2 ลักษณะของผิวหนังบริเวณรอบตาและรอบริมฝีปาก (ก) คอ (ข) ข้อพับแขน (ค) คาง (ง) และบริเวณหน้าผาก (จ)



รูปที่ 3 ลักษณะฟันและการสบฟันภายในช่องปากก่อนการรักษา

ตารางที่ 1 ผลการวิเคราะห์ภาพรังสีกะโหลกศีรษะด้านข้างในระยะก่อนเริ่มทำการรักษา (initial) ระยะก่อนการผ่าตัด (progress1) ระยะหลังการผ่าตัด (progress2) และเมื่อเสร็จสิ้นการรักษา (final)

Lateral cephalometry

Type	Parameter	Norm (Thai)	Measurement				Interpretation
			Initial	Progress 1	Progress 2	Final	
Skeletal	FH-SN (deg.)	6 + 3	11.5	12.6	12.6	12.6	Steep SN plane
	SNA (deg.)	85+ 4	61.4	58.7	74	74	Retrognathic maxilla
	SNB (deg.)	82+ 3	75.4	72.1	73.4	73.4	Retrognathic mandible
	ANB (deg.)	3 + 2	-14	-13.5	0.6	0.6	Skeletal Class III
	AO-BO (mm)	-3 + 2	-16.4	-21.5	-6.9	-1.3	Skeletal Class I
	SNO (deg.)	65 + 5	54.9	49.3	49.3	49.3	Retruded midface
	O-NA (mm)	9 + 2	3.4	5.3	13.4	13.4	Retruded midface
	Co-Gn (mm)	119 + 4	79.6	87.5	83.9	83.9	Decreased mandibular length
	Co-A (mm)	90 + 4	43.2	48.1	56.1	56.1	Decreased maxillary length
	A-Nperp (mm)	-2 + 3	-11.8	-15.5	-2.9	-2.9	Orthognathic maxilla
	Pg-Nperp (mm)	-4 + 5	-8.7	-14.9	-12.2	-12.2	Retrognathic mandible
	SN-GoMe (deg.)	29 + 6	40.1	40.1	38.5	38.5	Hyperdivergent pattern
	FMA (deg.)	23 + 5	28.6	27.4	25.8	25.8	Normodivergent pattern
	Occl-SN (deg.)	14 + 2	22.6	27.8	26.4	20.5	Hyperdivergent pattern
	NS-Gn (deg.)	68 + 3	81.8	83.9	82.4	82.4	Hyperdivergent pattern
	Occl-FH (deg.)	8 + 5	11.1	15.2	13.8	7.9	Normodivergent pattern
Dental	Max depth	90 + 3	72.9	71.3	86.6	86.6	Retrognathic maxilla
	UI-NA (deg.)	22 + 6	47.2	48.3	27.3	29.3	Proclined upper incisors
	UI-NA (mm)	5 + 2	18.3	19.3	12.5	12.2	Protruded upper incisors
	LI-NB (deg.)	30 + 6	27.5	37.1	38.2	36	Normally inclined lower incisors
	LI-NB (mm)	7 + 2	6.8	10	11.3	11.6	Protruded lower incisors
	UI-LI (deg.)	125 + 8	119.3	108.1	113.9	114	Acute interincisal angle
	UIPP (deg.)	119 + 5	102.6	103.7	111.4	113.5	Retroclined upper incisors
	LIMP (deg.)	99 + 5	92	104.9	106.3	104.2	Proclined lower incisors
	ADH (mm)	29 + 3	36.4	37.1	35.4	34.6	Increased ADH
	PDH (mm)	19 + 2	20.4	18.9	19.2	19.6	Normal PDH
	Overbite (mm.)	2 + 1	-1.9	-4.7	1	2	Normal overbite
Soft tissue	Overjet (mm.)	2 + 1	-4.4	-8	2	2	Normal overjet
	U lip-E plane (mm)	-1 + 2	0.1	-0.3	-0.2	-0.4	Normally positioned upper lip
	L lip- E plane (mm)	2 + 2	5.3	6.6	4.3	5.4	Protruded lower lip
	H-Angle (H line-N' Pg')	14 + 4	14.6	13	20.7	19.8	Protruded upper lip
	L lip-H-line (mm)	-1 + 2	5.3	6.7	4.4	5.6	Protruded lower lip
	NLA (Nasolabial angle)	90 + 10	89.9	81.6	104.2	97.9	Normal nasolabial angle
	FCA (deg.)	9 + 4	-6.8	-2.9	-22.8	-21.2	Class III tissue profile
	UFH (mm)	48 + 3	29	29.9	-2.2	35.7	Decreased upper facial height
	LFH (mm)	69 + 3	61.7	65.9	60.2	61.8	Decreased lower facial height
	ULL (mm)	23 + 2	19.3	16.6	18.6	18.3	Decreased upper lip length
	LLL (mm)	46 + 3	44.3	37.3	47.7	45.1	Normal lower lip length
	TL (mm)	58 + 7	59.7	61.9	45.5	46.3	Decreased throat length
	LCTA (deg.)	115 + 7	82.8	83.9	101.6	98.6	Decreased lip chin throat angle



รูปที่ 4 ภาพรังสีแพนโนรามิกก่อนการรักษา



รูปที่ 5 ภาพรังสีกะโหลกศีรษะด้านข้างก่อนการรักษา

ภาพรังสีแพนโนรามิก (รูปที่ 4) พบฟันคุดหลายซี่ได้แก่ ฟันซี่ที่ 13 15 18 23 25 28 33 38 43 และ 48 และจากการวิเคราะห์ภาพรังสีกะโหลกศีรษะด้านข้าง (รูปที่ 5 และ ตารางที่ 1 initial) พบว่า ความสัมพันธ์ของกระดูกขากรรไกรที่ผิดปกติทั้งในแนวหน้าหลังและแนวดิ่งอย่างรุนแรง ฟันสบเปิด และมีใบหน้าด้านข้างเว้า

แผนการรักษาในผู้ป่วยซึ่งถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคกลุ่มอาการครูซงร่วมกับโรคอะแคนโทซิส นิกริแคนส์ ในส่วนของการรักษาโรคกลุ่มอาการครูซงแผนการรักษาได้แก่ การผ่าตัดโดยวิธีการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันร่วมกับการผ่าตัดยึดกระดูกใบหน้าส่วนกลางแบบเลอฟอร์ตชนิดที่สามโดยการใช้เครื่องมือยึดกระดูกภายนอกช่องปากชนิดสื่อน้ำเงิน (external distractor, Blue Device External Distraction, W. Lorenze Surgical Company) ส่วนการรักษาโรคอะแคนโทซิส นิกริแคนส์ แพทย์ผิวหนังได้ทำการรักษาโดยใช้ Tar shampoo 10% urea cream Betnovate scalp Ceterizine per oral

ผลการรักษา

การรักษาโรคกลุ่มอาการครูซง ภายหลังการผ่าตัดและเครื่องมือยึดกระดูกชนิดสื่อน้ำเงินถูกถอดเรียบร้อยแล้ว ผู้ป่วยถูกส่งกลับมาเพื่อรักษาทางทันตกรรมจัดฟันต่อ ลักษณะทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยมีฟันหน้าสบเปิดประมาณ 2 มม. และไม่พบอาการแทรกซ้อนอื่นๆ จากการผ่าตัด ผู้ป่วยได้รับการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันต่อจนกระทั่งเสร็จสิ้นการรักษาจากการเปรียบเทียบผลก่อนและภายหลังเสร็จสิ้นการรักษา (รูปที่ 6, 7, 8) พบว่า ผู้ป่วยมีลักษณะใบหน้าด้านตรงสมมาตร และมีความอูมนูนเล็กน้อย (รูปที่ 6) ภายในช่องปาก ฟันมีการเรียงตัวและการสบฟันดี (รูปที่ 7) จากภาพรังสีกะโหลกศีรษะด้านข้างภายหลังเสร็จสิ้นการรักษา (รูปที่ 8 และตารางที่ 1 final) พบว่าความสัมพันธ์ของกระดูกขากรรไกรและใบหน้ามีความสมดุลขึ้น จากการซ้อนทับภาพลายเส้นจากภาพถ่ายรังสีกระดูกศีรษะใบหน้าด้านข้างก่อนและภายหลังเสร็จสิ้นการรักษา (รูปที่ 9) พบว่า กระดูกใบหน้าส่วนกลางและกระดูกขากรรไกรล่างมีการเคลื่อนที่ในทิศทางมาด้านหน้าและลงด้านล่างตามเข็มนาฬิกา ตามลำดับ



รูปที่ 6 ลักษณะใบหน้าด้านตรงและด้านข้างภายหลังเสร็จสิ้นการรักษา



รูปที่ 7 ลักษณะการเรียงตัวของฟันและการสบฟันภายในช่องปากภายหลังเสร็จสิ้นการรักษา



รูปที่ 8 ภาพรังสีกะโหลกศีรษะด้านข้างภายหลังเสร็จสิ้นการรักษา



รูปที่ 9 ภาพลายเส้นซ้อนทับของภาพรังสีกะโหลกศีรษะด้านข้างก่อน (ลายเส้นสีดำ) และภายหลังเสร็จสิ้นการรักษา (ลายเส้นสีแดง)

สรุปผลวิจารณ์

โรคกลุ่มอาการครูซองร่วมกับโรคอะแคนโทซิส นิกริแคนส์ เป็นโรคที่พบน้อยมาก ภาวะความผิดปกติอันเนื่องจากปัญหาของกลุ่มอาการครูซองซึ่งเป็นปัญหาหลักของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ ภาวะการเชื่อมติดกันของรอยต่อของกะโหลกศีรษะ มีผลต่อเนื้อ ทำให้มีการเจริญที่ผิดปกติของใบหน้าส่วนกลาง และการเจริญขยายขนาดของสมอง ทำให้จำเป็นต้องมีการผ่าตัดเพื่อขยายส่วนของกระดูกกะโหลกศีรษะตั้งแต่เยาว์วัยเพื่อให้ส่วนของสมองมีการเจริญที่ปกติได้ แม้ว่าทำการผ่าตัดขยายกะโหลกศีรษะดังกล่าวแล้ว แต่ความผิดปกติยังคงอยู่ซึ่งได้แก่ การเจริญที่น้อยกว่าปกติของบริเวณใบหน้าส่วนกลาง ตา ทางเดินหายใจ และความสัมพันธ์ที่ผิดปกติของขากรรไกร ซึ่งส่งผลกระทบต่อพัฒนาการสบฟัน ทำให้การรักษาจำเป็นต้องเป็นการรักษาแบบสหสาขา ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการจัดฟันร่วมกับการผ่าตัดยึดกระดูกใบหน้าส่วนกลางแบบเลอฟอร์ตชนิดที่สามโดยการใช้เครื่องมือยึดกระดูกภายนอกช่องปากชนิดสื่อน้ำเงิน ภายหลังการรักษาผู้ป่วยมีลักษณะใบหน้าและการสบฟันปกติตามแผนการรักษาที่ได้วางไว้

จากรายงานผู้ป่วยโรคนี้ของ Mir และคณะ¹¹ พบลักษณะอะแคนโทซิส นิกริแคนส์บริเวณใบหน้าจำนวน 21 ใน 31 ราย (68%) โดยพบบริเวณเปลือกตารอบๆ ตา ปาก จมูก หู และลักษณะของผิวหนังจะเปลี่ยนแปลงมีลักษณะคล้ายเปลือกไม้โอ๊กเมื่ออายุมากขึ้น ซึ่งลักษณะดังกล่าว พบได้ในผู้ป่วยรายนี้ด้วยเช่นกัน ในผู้ป่วยรายนี้ในระยะแรกอาการของโรคอะแคนโทซิส นิกริแคนส์ได้รับการรักษาโดยการใช้ Urea cream 10% ต่อมาพบอาการแทรกซ้อนโดยมีผื่นร่วน และมีอาการคล้ายโรคสะเก็ดเงินเกิดขึ้น จึงได้รับการรักษาโดยการใช้ Tar shampoo 10%, Betnovate scalp และ Ceterizine per oral

ในปัจจุบันผู้ป่วยที่มีความผิดปกติบริเวณใบหน้าส่วนกลาง มักใช้วิธีการผ่าตัดยึดกระดูกใบหน้าส่วนกลางแบบเลอฟอร์ตชนิดที่สามโดยการใช้เครื่องมือยึดกระดูกภายนอกช่องปาก ซึ่งจะให้ผลดีทั้งด้านความสวยงามและการทำงานของบริเวณใบหน้า การรักษาด้วยวิธีนี้จะมีผลข้างเคียงของการรักษาเช่นกัน ได้แก่ การติดเชื้อทั้งที่บริเวณผิวหนังที่มีการฝังสกรูของเครื่องมือหรือการอักเสบของบริเวณกระดูกที่ทำการผ่าตัด การหลวมหรือหลุดของหมุดยึดเครื่องมือ การเคลื่อนที่ของกระดูกใบหน้าไม่เป็นไปตามแผนการรักษา ปัญหาด้านการมองเห็น รวมถึงการติ่งรังของกล้ามเนื้อใบหน้าทำให้เกิดการหมุนของขากรรไกรล่างไปตามทิศทางทวนเข็มนาฬิกา¹⁶⁻¹⁹ ซึ่งจากรายงานผู้ป่วยรายนี้ ไม่พบผลข้างเคียงที่ร้ายแรงยกเว้น การหมุนของขากรรไกรล่างไปตามทิศทางทวนเข็มนาฬิกา ทำให้เกิดการสบเปิดของฟัน แต่สามารถแก้ไขได้ด้วยการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันได้

unสรุป

โรคกลุ่มอาการครูซองร่วมกับโรคอะแคนโทซิส นิกริแคนส์ เป็นโรคพบได้น้อย เกิดจากความผิดปกติของการผ่าเหล่าของยีน FGFR3 บนโครโมโซม 4p16 ลักษณะอาการทางคลินิกจะมีลักษณะร่วมกันของโรคครูซองและโรคอะแคนโทซิส นิกริแคนส์ ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการแก้ไขความผิดปกติของความสัมพันธ์ของกระดูกศีรษะและใบหน้า ด้วยวิธีการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน ร่วมกับการผ่าตัดยึดกระดูกใบหน้าส่วนกลางแบบเลอฟอร์ตชนิดที่สามโดยการใช้เครื่องมือยึดกระดูกภายนอกช่องปากชนิดสี่น้ำเงิน และการรักษาโรคผิวหนังโดยการใช้ Tar shampoo 10% Betnovate scalp และ Ceterizine per oral ผลภายหลังการรักษาผู้ป่วยมีลักษณะใบหน้าและการสบฟันที่ปกติ ส่วนผิวหนังที่ผิดปกติยังคงได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ทพ.ดร.พรพรรณ จริยวิทยากุล ทพ.ดร.ธีรศักดิ์ นครน้อย ทพ.ณภัทร นะลำเลียง ทพ.ญ.ปัทมาธิยา ฤทธิกุล และ คุณสุริรัตน์ สุวรรณรัตน์ที่มีส่วนร่วมให้บทความนี้มีความสมบูรณ์ทั้งในเนื้อหาและรูปประกอบในบทความทั้งหมด

เอกสารอ้างอิง

- Reddy BSN, Garg BR, Padiyar NV Krishnaram AS AN UNUSUAL ASSOCIATION OF ACANTHOSIS NIGRICANS AND CROUZON'S DISEASE. The Journal of Dermatology 1985;12(1):85 - 90.
- Meyers GA., Orlow SJ., Munro IR., Przylepa KA., Jabs EW. Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. Nature Genetics 1995;11(4):462 - 4.
- Cohen MM Jr, Craniosynostosis update 1987. Am J Med Genet Suppl 1988;4:99 - 148.
- Cohen MM Jr. Let's call it 'Crouzonodermoskeletal syndrome' sowewon't be prisoners of our own conventional terminology. Am J Med Genet 1999; 84:74.
- Cohen MM Jr. Crouzon syndromes. In: Cohen MM Jr, MacLean RE, eds. Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management. 2nd edn. New York, NY: Oxford University Press 2000:361 - 5.
- Arnaud-Lopez L, Fragoso R, Mantilla-Capacho J, Barros-Nunez P. Crouzon with acanthosis nigricans: further delineation of the syndrome. Clin Genet 2007;72:405 - 10,
- Nagase T, Nagase M, Hirose S, et al. Crouzon syndrome with acanthosis nigricans: case report and mutational analysis. Cleft Palate Craniofac J 2000;37:78 - 82.
- Mir A, Wu T, Seth J, Orlow SJ. Cutaneous Features of Crouzon Syndrome With Acanthosis Nigricans. JAMA Dermatol. 2013; 149(6):737 - 41.
- Hlongwa P. Early orthodontic management of Crouzon Syndrome: A case report. J Maxillofac Oral Surg 2009;8:74 - 6.
- Jarund M, Lauritzen C. Craniofacial dysostosis: Airway obstruction and craniofacial surgery. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 1996;30:275 - 9.
- Mir A, Wu T, Orlow SJ. Cutaneous Features of Crouzon Syndrome with Acanthosis Nigricans. JAMA Dermatol 2013;149(6):737 - 41.
- Xu W, McDonald-McGinn DM, Melchiorre AJ, Zackai EH , Bartlett SP and Taylor JA. Crouzon with Acanthosis Nigricans and Odontogenic Tumors: A Rare Form of Syndromic Craniosynostosis. Cleft Palate Craniofac J 2018;55(2): 296 - 300.
- Tessier P: The definitive plastic surgical treatment of the severe facial deformities of craniofacial dysostosis. Crouzon's and Apert's diseases. Plast Reconstr Surg 1971;48: 419 - 42.

14. นนท์ วิจารณ์วชิรนนท์. กะโหลกเชื่อมติดปกติและแนวทางการรักษา. ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ แก้ไขความพิการบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย. อินเทอร์เน็ต 2558. เข้าถึงได้จาก: http://www.craniofacial.or.th/kn_craniosynostosis.php
15. Posnick JC, Ruiz RL. The Craniofacial Dysostosis Syndromes: Current Surgical Thinking and Future Directions. *Cleft Palate Craniofac J* 2000;37(5):434(1)-434(24).
16. Meling TR, Høgevold H-E, Due-Tønnessen BJ, Skjelbred P. Midface distraction osteogenesis: Internal vs external devices. *Int. J Oral Maxillofac Surg* 2011; 40;:139-45.
17. Meling TR, Hans-Erik H, Per S, Due-Tønnessen BJ. Le Fort III Distraction Osteogenesis in Syndromal Craniosynostosis. *Journal of Craniofacial Surgery* 2006;17(1):28-39.
18. Al-Namnam NMN, Hariri F, Rahman ZAA. Distraction osteogenesis in the surgical management of syndromic craniosynostosis: A comprehensive review of published papers. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2018;56:353e366.
19. Engel M, Berger M, Hoffmann, J, Kühle R, Rückschloss T, Ristow O, Freudlsperger C, Kansy K. Midface Correction in Patients with Crouzon Syndrome Is Le Fort III Distraction Osteogenesis with a Rigid External Distraction Device the Gold Standard? *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2019; 47:420-30.