

A Case Report of Skin Limited Langerhans Cell Histiocytosis

Darawan Sawawiboon MD,

Porntip Puvabanditsin MD,

Nopadon Noppakun MD.

ABSTRACT :

SAWAWIBOON D, PUVABANDITSIN P, NOPPAKUN. A CASE REPORT OF SKIN LIMITED LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS. THAI J DERMATOL 2002; 18: 115-22.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, CHULALONGKORN UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

We reported a case of skin limited Langerhans cell histiocytosis (LCH). A 57 year old Thai woman presented with multiple skin papules and nodules on her face and trunk for 4 months. The histopathology finding immunohistochemistry, and electron microscopic examination are diagnostic for Langerhans cell histiocytosis. She was treated with combination of excision biopsy, electrocauterization, intralesional triamcinolone acetonide injection and cryotherapy with satisfactory results.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, surface marker

บทคัดย่อ:

ดาร์วรรณ สววิบูลย์ พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน นกตล นพคุณ รายงานผู้ป่วย LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS เฉพาะที่ผิวหนัง วารสารโรคผิวหนัง 2545; 18: 115-22.

สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายงานเนื้องอกกลางเกอ์ฮันส์ชนิดที่พบเฉพาะที่ผิวหนังในผู้ป่วยผู้หญิงอายุ 57 ปีซึ่งมาด้วยตุ่มนูนแข็งที่ผิวหนังบริเวณใบหน้าและลำตัวมา 4 เดือน ผลการตรวจทางพยาธิ การตรวจลักษณะเซลล์ด้วยวิธี immunohistochemistry และการตรวจจุลทรรศน์พยาธิอิเล็กตรอนเข้าได้กับเนื้องอกของเซลล์ Langerhans ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการตัดผ่ร่วมกับการจี้ไฟฟ้า, การฉีดยา triamcinolone acetonide 10mg/ml เข้าที่รอยโรคและการพ่นด้วยไนโตรเจนเหลวพบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจ

คำสำคัญ: เนื้องอก กลางเกอ์ฮันส์, การตรวจลักษณะเซลล์ด้วยแอนติเจน

บทนำ

Langerhans cell (LC) เป็น histiocytic cell ที่พบในผิวหนังชั้น stratum spinosum ของ epidermis โดยมีต้นกำเนิดมาจากไขกระดูกเช่นเดียวกับ histiocyte ทั่วไป¹ LC ทำหน้าที่เป็น antigen presenting cell ให้กับ T cell² และยังสามารถหลั่ง cytokines เช่น interferon- beta, IL-1, GM- CSF และจากการหลั่ง IL-1 ซึ่งเป็น potent chemoattractant ต่อ neutrophils และ macrophages จะกระตุ้น T cells ให้ปล่อย IL-2 ได้

Langerhans cell มีความสำคัญต่อการเกิดผื่นแพ้สัมผัส ส่วนรายงานเนื้องอกของ Langerhans cell พบน้อย เนื้องอกของ LC มีได้หลายแบบเช่น Letterer- Siwe disease, Hand- Schüller Christian disease และ Eosinophilic granuloma เป็นต้น ลักษณะของ Langerhans cell ในชั้น epidermis พบ

ลักษณะเป็น clear cell ขอบของนิวเคลียสเป็นหยัก (cleaved) และมี dendrite

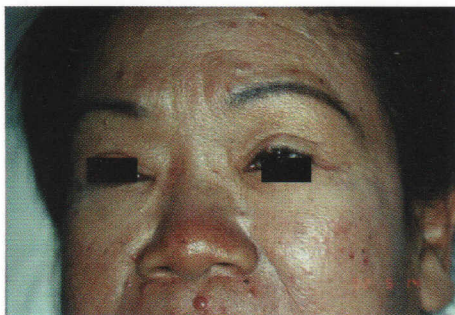
Langerhans cells มี surface markers หลายอย่าง (ตามตาราง) แต่ที่สำคัญคือ CD1 complex⁴ ซึ่งเป็นกลุ่ม non-polymorphic membrane glycoproteins ซึ่งประกอบด้วย CD1a, CD1b, CD1c และ CD1d และเฉพาะ CD1a กับ CD1c มีความสำคัญในการนำเสนอ antigen ต่อ T cells⁵ Langerhans cells มีลักษณะเด่นในพยาธิวิทยาอิเล็กตรอนคือพบ Birbeck granules ซึ่งเป็น trilaminar cytoplasmic organelle มีลักษณะเป็น rod-shaped กว้างประมาณ 33 nm ยาว 200-360 nm โดย ตรงปลายจะกว้างออกลักษณะคล้ายไม้ตีเทนนิส (tennis racket) หน้าที่ของ Birbeck granules ยังไม่ทราบแน่ชัด⁶

การย้อมหา surface markers โดยเฉพาะ CD1 ด้วยวิธี Immunohistochemistry และการตรวจหา

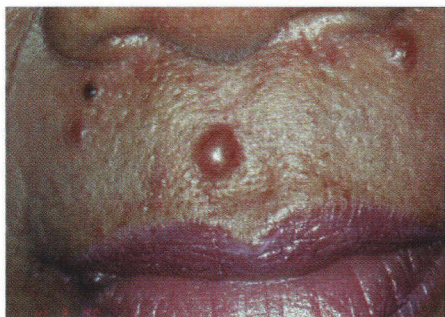
Birbeck granules ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน จะช่วยในการวินิจฉัยว่าเป็น Langerhans cell

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 57 ปี อาชีพรับราชการมา พบแพทย์ด้วยอาการตุ่มนูนแข็งไม่เจ็บเป็นมานาน 4 เดือน ตุ่มแรกขึ้นบนบริเวณหน้า ต่อมากระจายไปยังแขน 2 ข้างและลำตัว ไม่มีผื่นในช่องรูขุมขนปาก สุขภาพทั่วไปผู้ป่วยแข็งแรงไม่มีโรคประจำตัว ไม่เคยแพ้ยา และไม่มีประวัติรับประทานยาประจำ



ภาพที่ 1

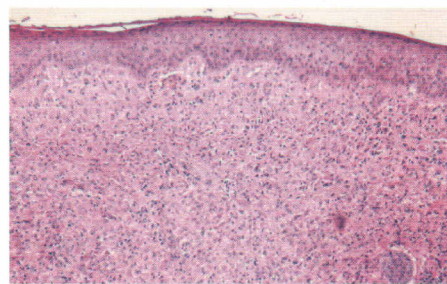


ภาพที่ 2

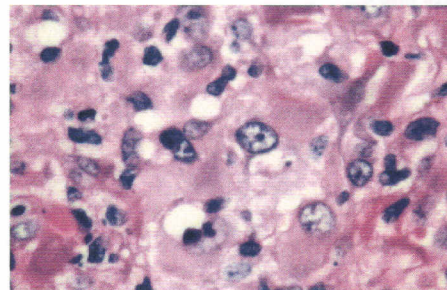
ตรวจร่างกายพบผื่นลักษณะเป็น multiple discrete, yellowish to brownish non-tender, firm to hard, dome-shaped papules and nodules ขนาด 0.5-1cm กระจายบริเวณใบหน้า ลำตัวและแขน 2 ข้าง ไม่มีความผิดปกติในช่องปาก

ตรวจร่างกายระบบอื่น อยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่พบต่อมน้ำเหลืองโต ตับและม้ามคลำไม่ได้ การตรวจทางตาพบว่า visual acuity และ eye ground ปกติ

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ: Complete blood count, Chest X-Ray และ Liver function test อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่พบ HBs Ag ให้ผลบวก



ภาพที่ 3 (H&E X 4)



ภาพที่ 4 (H&E X 40)

พยาธิวิทยาของก้อนเนื้อเป็น Well circumscribed dermal nodule composed of a large cells with ample amount of eosinophilic ground glass cytoplasm and vesicular nuclei, admixed with eosinophils, and plasma cells. There is also proliferation of the blood vessels There are no foamy histiocytes or giant cells.

จากพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อออกเป็นเซลล์กลุ่ม histiocytes ซึ่งอาจเป็นได้ทั้ง LC หรือ non LC จึง

ตั้งขึ้นเพื่อตรวจ immunohistochemistry พบว่าเนื้อ
งอกให้ผลบวกต่อ CD68, S100 และ CD1a ซึ่งเป็น
cell markers ของ LC ได้ส่งตรวจจุลทรรศน์
อิเล็กตรอนพบ Birbeck granules ในเซลล์เนื้องอก

จึงวินิจฉัยผู้ป่วยว่าเป็น Langerhans cell
histiocytosis (LCH)

ตาราง Surfaces markers of Langerhans cell (LC), activated LC and LC histiocytosis (LCH) cells⁷

Marker	LC	Activated LC	LCH cells
Surface ATPase	+	+	+
MHC II	+	+	+
MHC I	-,+	-,+	-,+
Fc Ig G receptor	+	+	+
Fc Ig E receptor	+	+	?
C3bi receptor	+	+	+
CD1a and c	+	+	+
CD4	-,+	+	+
CD45	+	+	+
CD14	+	+	?
CDW29	+	+	?
IL2R	-	+	+
B7	-	+(cultured)	+
CD 11b and c	+	+	+
S100	+	+	+
PLAP	-	+(transient)	+
PNA	-	-	+
IFN-rR	-	-	+
Neurone-specific enolase	+	+	+
Birbeck granule	+	-,+	+

MHC, major histo-compatibility complex, PLAP placental Alkaline Phosphatase

PNA – peanut agglutinin, IFN-rR-interferon gamma receptor

ในผู้ป่วยรายนี้มีความผิดปกติที่ผิวหนังเพียงอย่างเดียวผลการตรวจร่างกาย และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการตัดออก (excision) แต่เนื่องจากตุ่มเนื้องอกมีมากกระจายทั่วร่างกาย จึงรักษาในบางส่วนด้วยการ ฉีดยา triamcinolone acetonide ในขนาด 10 mg ต่อ ml เข้าเนื้องอกหรือด้วยการพ่นในโตรเจนเหลว พบว่าวิธีการผ่าตัดและฉีดยาได้ผลดีพอควร ถ้าสามารถทำลายเนื้องอกได้ลึกพอ ยังไม่พบการกลับเป็นซ้ำ

โรค Histiocytosis เป็นโรคพบน้อย ส่วนใหญ่มีรายงานพบในเด็กโรค histiocytosis-X แต่เดิมนั้นไม่สามารถบอกได้ชัดเจนว่าเป็นเซลล์ชนิดใด แต่เมื่อมีการศึกษามากขึ้นจึงทราบว่า เป็นเนื้องอกของ Langerhans cells จึงเปลี่ยนชื่อเป็น Langerhans cell histiocytosis (LCH) LCH มีอาการแสดงออกของโรคได้หลายแบบ โรคอาจเป็นรุนแรง แพร่กระจายจนถึงเป็นอันตรายถึงชีวิตในเด็กเล็ก บางชนิดไม่ร้ายแรง มีการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไป อาจพบเนื้องอกในหลายอวัยวะพร้อมกันหรือมีรอยโรคเพียงระบบเดียว เช่น เป็นเฉพาะกระดูกหรือผิวหนัง ซึ่งแต่เดิมเคยแบ่ง histiocytosis ตามลักษณะอาการทางคลินิกเป็น 3 แบบ คือ⁸

1. Letterer- Siwe disease มักพบในเด็กอายุ 1 ขวบปีแรก มีอาการรุนแรงจะเสียชีวิตภายใน 1 ปี เนื่องจากมีเนื้องอกกระจายในหลายระบบอาการสำคัญคือ ไข้ ชีต ตับม้าม ต่อม้ำเหลืองโต และมีรอยโรคในปอดและกระดูก ลักษณะผื่นผิวหนังจะเป็นตุ่มและจุดเลือดออกได้ผิวหนัง ในบางรายผื่น

เป็นตุ่มสีน้ำตาลปกคลุมด้วยสะเก็ดหรือขุยเป็นกระจายในบริเวณใบหน้า หนังศีรษะและลำตัว ลักษณะผื่นคล้าย seborrheic dermatitis หรือผื่น Darier's disease และมักมีความผิดปกติของเยื่อช่องปากหรืออวัยวะเพศร่วมด้วย การพยากรณ์โรคไม่ดี

2. Hand-Schüller-Christian disease มักพบในเด็กอายุ 2-6 ปี ลักษณะทางผิวหนังและเยื่อจะคล้ายกับ Letterer- Siwe disease แต่มีลักษณะเฉพาะ 3 อย่าง (triad) คือ มีความผิดปกติของกระดูกโดยเฉพาะบริเวณกะโหลกศีรษะ มีภาวะเบาหวานจืด(diabetes insipidus) และมี exophthalmos อาจพบตับม้ามโต และถ้ามีรอยโรคในกระดูก temporal จะทำให้มีอาการอักเสบของหูส่วนกลางและถ้าเป็นเรื้อรังจะเกิดอาการหูหนวก

3. Eosinophilic granuloma เป็น LCH ที่พบบ่อยที่สุด มักมีความผิดปกติเฉพาะกระดูก ไม่ค่อยพบความผิดปกติที่ผิวหนัง พบในเด็กและผู้ใหญ่อายุน้อยกว่า 20 ปีประมาณร้อยละ 75

ในปี ค.ศ.1953 Lichtenstein ได้ศึกษาโรคทั้ง 3 กลุ่ม และพบว่า เป็นโรคเดียวกันแต่มีความรุนแรงของโรคและตำแหน่งที่พบรอยโรคอาจแตกต่างกัน และเป็นผู้ริเริ่มใช้คำ Langerhans cell histiocytosis (LCH) แทน histiocytosis X⁹

ลักษณะอาการทางคลินิกของโรค LCH

อาการ LCH จะขึ้นอยู่กับว่ารอยโรคนั้นเกิดขึ้นในอวัยวะใด ที่พบมากที่สุดคือรอยโรคในกระดูก (พบประมาณร้อยละ 60 ของผู้ป่วย LCH ทั้งหมด) โดยเฉพาะกะโหลกศีรษะ รองลงมาได้แก่กระดูกขาอ่อน (femur) กระดูกเชิงกราน ซีโครงและกระดูก

ต้นหลัง ตามลำดับ ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการปวดกระดูก ร่วมกับมีอาการบวมของเนื้อเยื่อรอบกระดูก

¹⁰ ส่วนอาการแสดงทางผิวหนัง ที่มีลักษณะเด่นคือ มีผื่นคล้าย seborrheic dermatitis บริเวณหนังศีรษะและลำตัวอาจพบผื่นเป็นตุ่มนูนสีเหลือง น้ำตาล มีขุย สะเก็ด หรืออาจมีเลือดออกใต้ผิวหนัง อาจพบเป็นก้อนเนื้อหรือพบเป็นแผลบริเวณขาหนีบและรอบอวัยวะเพศ ส่วนในช่องปากอาจพบแผลที่เยื่อช่องปากและแผลที่เหงือก ทำให้ฟันคลอนหลุดได้

ถ้ามีรอยโรคในกระดูกบริเวณ temperal จะเกิดการอักเสบในช่องหู จะพบมี discharge ไหลออกจากหูถ้าเป็นเรื้อรัง จะทำให้หูหนวกได้¹¹ รอยโรค LCH ในปอด จะพบเซลล์เนื้องอกกระจายทั่วปอด (interstitial) มากกว่าเป็นก้อนเนื้อ จึงทำให้เกิดอาการเหนื่อยง่าย หายใจไม่ออก หายใจลำบาก หายใจเร็ว เจ็บหน้าอก อาจมีการแตกทะลุของปอด พบลมในเยื่อหุ้มปอดได้ (pneumothorax) แต่พบว่าร้อยละ 23 จะไม่มีอาการ แต่เมื่อตรวจ X-ray ปอด หรือ CT-scan จะพบรอยโรค

LCH ในระบบทางเดินอาหาร มักพบรอยโรคกระจายในตับ ทำให้ตับโต หรือมีน้ำขังในช่องท้อง อาจเกิด cholestatic jaundice จากการอุดตันของท่อน้ำดี ในบางรายมีอาการอุจจาระเหลวเกิดจากมี LCH cell แทรกในชั้น lamina propia ของผนังลำไส้ หรือมีความผิดปกติของ bile metabolism ทำให้การดูดซึมของลำไส้ผิดปกติ หรืออาจมีการติดเชื้อในระบบทางเดินอาหารร่วมด้วย

ถ้ามีรอยโรคบริเวณ hypothalamic/pituitary region¹² จะทำให้เกิดภาวะเบาหวาน (diabetes insipidus)

ปัจจัยที่บ่งชี้ว่าโรค LCH มีการดำเนินของโรครุนแรงที่มีรายงานในวารสารต่างประเทศ¹⁰ คือ พบรอยโรคที่กระดูกร่วมกับเยื่อและผิวหนัง, มีทั้งรอยโรคที่กระดูกและนอกกระดูก, มีการกลับเป็นซ้ำภายหลังการรักษาในผู้ป่วย LCH ที่มีรอยโรคที่กระดูกร่วมกับโรคในอวัยวะอื่น, มีรอยโรคในกระดูก 3 แห่ง หรือมากกว่า, มีรอยโรคในเยื่อ, ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 3 ปี และมีตับหรือม้ามโต, มีความผิดปกติของต่อมใต้สมองและธารามัส, เริ่มมีอาการเมื่ออายุน้อยกว่า 5 ปี หรือมีอาการมากกว่า 3 ระบบของร่างกาย

นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วย LCH ร้อยละ 10 ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่มีรอยโรคเฉพาะที่ผิวหนัง โดยในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ รอยโรคอาจเป็นตุ่มนูนเล็กน้อยหรืออาจกระจายกระจายทั่วไป โดยพบอาการได้ตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุ 76 ปี¹³ การดำเนินของโรค LCH ที่มีรอยโรคเฉพาะที่ผิวหนัง (skin limited Langerhans cell histiocytosis) แยกได้เป็น 4 กลุ่มคือ

1. กลุ่มที่หายเอง (Resolved spontaneously) อุบัติการณ์พบตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุ 4 เดือนและโรคจะหายเองในช่วงอายุ 1 เดือน-1.5 ปี โดย congenital self-healing histiocytosis จัดอยู่ในกลุ่มนี้ ลักษณะเป็นตุ่มนูนสีแดง-น้ำตาลจนถึงสีน้ำเงินเข้ม พบบริเวณศีรษะ หน้าและลำตัวไม่พบมีรอยโรคในเยื่อ

2. กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาและไม่มีรอยโรคกลับเป็นซ้ำ (Response to therapy and no further recurrence) อุบัติการณ์พบตั้งแต่แรกเกิดถึง 64 ปี

3. กลุ่มที่รอยโรคคงอยู่หรือมีการกลับเป็นซ้ำ และไม่ตอบสนองต่อการรักษา (Persistent or recurrent lesions, not responsive to therapy) อุบัติการณ์ของโรคพบได้ตั้งแต่อายุ 8 เดือนถึง 76 ปี ส่วนมากอายุมากกว่า 30 ปี

4. กลุ่มที่มีการดำเนินของโรคมามากขึ้น จนมีรอยโรคเกิดขึ้นในหลายระบบของร่างกายเช่นระยะแรกมีรอยโรคที่ผิวหนังหรือกระดูกเพียงอย่างเดียวแต่ภายหลังพบมีการกระจายไปยังระบบอื่นในร่างกาย

ในผู้ป่วยของเรานั้นลักษณะของผื่นและผลการตรวจทางพยาธิวิทยาและการไม่พบเนื้องอกของ LC ในอวัยวะภายในเข้าได้กับ Skin limited LCH ชนิดที่ 2

การรักษา

ในรายที่มีรอยโรคเฉพาะที่ผิวหนัง อาจรักษาด้วยวิธีการตัดออก, การฉีด corticosteroid เข้าที่รอยโรค (triamcinolone acetonide 10-40mg/ml)¹⁴ หากรอยโรค กระจัดกระจายทั้งร่างกายก็สามารถรักษาได้โดยใช้ PUVA-photochemotherapy หรือการทา nitrogen mustard¹⁵

มีรายงานการใช้ interferon alpha2b ฉีดเข้าใต้ผิวหนังว่าได้ผลดี ในผู้ป่วย LCH ซึ่งมีโรคเฉพาะที่ผิวหนัง และคือต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น^{14,16} หรืออาจใช้ interferon beta ฉีดเข้าที่รอยโรคก็ได้ผลดีเช่นเดียวกัน¹⁷ ส่วนผู้ป่วยในกลุ่ม 4 ที่มีการดำเนินโรคมามากขึ้น

จนมีรอยโรคในหลายระบบของร่างกายควรใช้เคมีบำบัด

การใช้เคมีบำบัด จะพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคในหลายระบบหรือคือต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น โดยการให้ corticosteroid ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่น เช่น vinblastine, 6-mercaptopurine, methotrexate และ etoposide (VP16) โดยอาจให้เพียงชนิดเดียวหรือหลายชนิดพร้อมกันก็ได้^{10,18,19}

รายงานผู้ป่วย skin limited Langerhans cell histiocytosis 1 ราย ได้รับการรักษาด้วยการ ผ่าตัดออกพร้อมกับจี้ไฟฟ้า และรอยโรคบางส่วนได้ฉีดยา triamcinolone acetonide 10mg/ml เข้าที่รอยโรคบางส่วนใช้ในไตรเจนเหลวพบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจโดยเฉพาะในส่วนที่ตัดออกการจี้ด้วยไฟฟ้ายังไม่พบการกลับเป็นซ้ำ ส่วนรอยโรคที่ฉีด triamcinolone acetonide พบว่าตอบสนองต่อการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร

References

1. Kazt SI et al. Epidermal Langerhans cells are derived from cells originating in bone marrow. *Nature* 1979; 282: 324-6.
2. Austin JM et al. Lymphoid dendritic cells *J. immunol* 1993;150:1286-95.
3. Meerphy GF. Langerhans cells. In: Elder D, et al eds. *Lever's Histopathology of the skin* 8th ed. Lippincott-Raven N.Y. 1997; 15-16.
4. Fithian E, et al. Reactivity of Langerhans cells with hybridoma antibody *Proc Natl Acad. Sci. USA* 1981; 78: 2541-4.
5. Chu AC et al. The normal Langerhans cells and the Langerhans cell histiocytosis cells. *Br J cancer* 1994;70:s4-s10.
6. Birbeck MS, et al. An electronmicroscope study of basal melanocyte and high level clear cell (Langerhans cells) in vitiligo *J Invest. Dermatol* 1961; 37: 51.
7. Chu AC. Histiocytoses. In: Champion RH et al eds. *Rook, Wilkison, Ebling: Text book of*

- dermatology Sixth edition. Black well Science Oxtord 1998; 2311-23.
8. Karen S et al. Langerhans cells histiocytosis J Am Acad Dermatol 2001;44:
 9. Lichtenstein L, Histiocytosis X integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. Arch Pathol Lab Med; 1953;56:84.
 10. Douglas M. et al. Langerhans cells histiocytosis Diagnosis, Natural, History, Management and Outcome, Cancer; 1999; 85: 2278-90.
 11. Cunningham MJ et al. Otological manifestations of Langerhans cells histiocytosis. Arch Otological Head Neck Surg. 1989;115:807-13.
 12. Braunstein GD et al. Endocrine manifestations of histiocytosis. Am J Pediatr. Hematol. Oncol. 1981;3:67-75.
 13. Ken Hashimoto et al. Immunohistochemistry and electron microscopy in Langerhans cell histiocytosis confined to the skin J/Am Acad Dermatol 1991; 25:1044-53.
 14. Yok Lam Kwong et al. Wide spread skin limited Langerhans cell histiocytosis; complete remission with interferon alfa. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 628-9.
 15. Mc Lelland J et al: Current controversies Hematol. Oncol.Clin. North Am. 1987;1:147.
 16. S.E. Chang G.J Koh et al. Widespread skin limited adult Langerhans cells histiocytosis; Long term follow up with good response to interferon alfa. Clinical experimental dermatology 2002;27:135-137.
 17. Mauricio Goihman-Yahr et al. Resolution of cutaneous lesions of Histiocytosis X by intralesional injection of interferon beta; 1991;30 :373-374.
 18. Ladisch S: Histiocytosis in hematology and oncology; Butterworth's international reviews, Pediatrics 1, London 1983;95.
 19. Gadner H et al. Histiocytosis; Diagnosis and treatment Monogr. Paediatr 1986;18:368.