วารสารโรคผิวหนัง

ปีที่ 18 ฉบับที่ 3 กรกฎาคม-กันยายน 2545

เจ้าของ	สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย
วัตถุประสงค์	เผยแพร่ความรู้วิชาโรคผิวหนังแก่สมาชิกและแพทย์ทั่วไป ประสานงานและส่งข่าวระหว่างสมาคมและสมาชิกแพทย์ทั่วไป
บรรณาธิการผู้พิมพ์ผู้โฆษณา	พญ.พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน
บรรณาธิการผู้ช่วย	พญ.นุชา เนียมประดิษฐ์
กองบรรณาธิการ	พญ.ชสุรี สีตกะลิน — นพ.วิวัฒน์ ก่อกิจ นพ.สมยศ จารุวิจิตรรัตนา — นพ.นภดล นพคุณ พญ.ปรียา กุลละวณิชย์ — นพ.อภิชาติ ศิวยาธร พญ.พิมลพรรณ กฤติยรังสรรค์ — นพ.กฤษฎา ดวงอุไร นพ.สมศักดิ์ ตันรัตนากร — นพ.จิโรจ สินธวานนท์ พญ.ศิริเพ็ญ พัววิไล — พญ.จิตรลดา วิภากุล พญ.พรรณแข มไหสวริยะ — พญ.ศรีศุภลักษณ์ สิงคาลวณิช พญ.กนกวลัย กุลทนันทน์ — พญ.สิริยา อารีเจริญเลิศ
อดีตบรรณาธิการ	นพ.ธาดา เปี่ยมพงศ์สานต์ — พ.ศ. 2528 พญ.กนก บุณยะรัตเวช — พ.ศ. 2529-พ.ศ. 2531 นพ.สมยศ จารุวิจิตรรัตนา — พ.ศ. 2531-พ.ศ. 2535 นพ.หาญ วงศ์ไวศยวรรณ — พ.ศ. 2535-พ.ศ. 2537 นพ.สมยศ จารุวิจิตรรัตนา — พ.ศ. 2538-พ.ศ.2539 นพ.ป่วน สุทธิพินิจธรรม — พ.ศ. 2540-พ.ศ.2542
สำนักงานวารสาร	อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 9 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย เพชรบุรีตัดใหม่ ห้วยขวาง บางกะปิ กรุงเทพฯ 10320
กำหนดออก	ปีละ 4 ฉบับ (มีนาคม, มิถุนายน, กันยายน, ธันวาคม)
การบอกรับ	ส่งให้โดยไม่คิดมูลค่า แก่สมาชิกสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย และห้องสมุดประจำโรงพยาบาลของรัฐทุกแห่งในประเทศไทย สำหรับผู้สนใจ ติดต่อบอกรับได้ที่ พญ.พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน สำนักงานวารสาร (ในอัตรา ค่าสมาชิกปีละ 200 บาท ขายปลีกฉบับละ 70 บาท)
ผู้จัดทำและรวบรวม	น.ส.ณียวรรณ หีตพัฒน์
พิมพ์ที่	โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์ ถ.อรุณอัมรินทร์ โทร 02-411-1523

Thai Journal of Dermatology

Vol.18 No. 3 July-September 2002

Editor	Porntip Puvabanditsin, MD	
Associate Editor	Nucha Niumpradit, MD	
Editorial Board	Chasuree Sitakalin, MD	Wiwat Korkij, MD
	Somyot Charuwichitratana, MD	Nopadon Noppakun, MD
	Preya Kullavanijaya, MD	Apichati Sivayathorn, MD
	Pimonpun Gritiyarangsan, MD	Krisada Duangurai, MD
	Somsak Tanrattanakorn, MD	Jirot Sindhvananda, MD
	Siripen Puavilai, MD	Chitralada Vibhagool, MD
	Punkae Mahaisavariya, MD	Srisupalak Singalavanija, MD
	Kanokvalai Kulthanan, MD	Siriya Areechareonlert, MD
Past-Editors	Thada Piamphongsant, MD	1985
	Kanok Bunyaratavej, MD	1986-1988
	Somyot Charuwichitratana, MD	1988-1992
	Harn Wongwaisayawan, MD	1992-1994
	Somyot Charuwichitratana, MD	1995-1996
	Puan Suthipinittharm, MD	1997-1999

Vol.18 No. 3 July-September 2002, Thai Journal of Dermatology (ISSN 0125-8680) is published tri-monthly

Postmaster Send address change to Dr.Somyot Charuwichitratana

9th Floor, Royal Golden Jubilee Building. 2, Soi Soonvijai, New Petchburi Rd, Bangkapi, Huaykwang, Bangkok 10320. Tel.02-7166857, 02-7166661-3 ext.9012

Annual subscription rate 200 Baht per year; 70 Baht per issue.

รายนามคณะกรรมการ
สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

ตั้งแต่มีนาคม 2545 ถึง วันที่ เมษายน 2547

นายกสมาคม	พญ.ปรียา	กุลละวณิชย์
อุปนายก	พญ.ชสุรี	สีตกะลิน
เลขาธิการ	นพ.นภดล	นพคุณ
เหรัญญิก	นพ.กฤษฎา	ดวงอุไร
ประธานฝ่ายวิชาการ	นพ.วิชิต	ลีนุตพงษ์
ปฏิคม	นพ.ประวิตร	อัศวานนท์
นายทะเบียน	นพ.สมศักดิ์	ตันรัตนากร
สาราณียกร	พญ.พรทิพย์	ภูวบัณฑิตสิน
ประชาสัมพันธ์	พญ.สุวิรากร	โอภาสวงศ์
กรรมการกลาง	พญ.พิมลพรรณ	กฤติยรังสรรค์
	นพ.ป่วน	สุทธิพินิจธรรม
	นพ.สมยศ	จารุวิจิตรรัตนา
	พญ.ณัฏฐา	รัชตะนาวิน

สำนักงานสมาคม

อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 9
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย เพชรบุรีตัดใหม่
ห้วยขวาง บางกะปิ กรุงเทพฯ 10320
โทร. 02-7166857 หรือ 02-7166661-3 ต่อ 9012

วารสารนี้ได้รับเงินอุดหนุนค่าพิมพ์จากสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

เนื้อหาบทความหรือข้อคิดเห็นใดๆ ในวารสารถือเป็นความคิดเห็นของผู้เขียนโดยเฉพาะเท่านั้น สมาคมแพทย์ผิวหนังฯ หรือกองบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นพ้องด้วยเสมอไป

The Council of Dermatological Society of The Thailand.

March 2002 – April 2004

President	Dr.Preya	Kullavanijaya
Vice President	Dr.Chasuree	Sitakalin
Secretary General	Dr.Nopadon	Noppakun
Treasurer	Dr.Krisada	Duangurai
Scientific	Dr.Vichit	Leenutaphong
Social	Dr.Somsak	Tanrattanakorn
Registration	Dr.Somyot	Charuwichitratana
Editor	Dr.Porntip	Puvabanditsin
Public Relations	Dr.Apichati	Sivayathorn
Council Members	Dr.Pimonpun	Gritiyarangsan
	Dr.Puan	Suthipinittharm
	Dr.Natta	Rajatanavin
	Dr.Suwirakorn	Ophaswongse

Office

Dermatological Society of Thailand

9th Floor, Royal Golden Jubilee Building. 2, Soi Soonvijai,

New Petchburi Rd, Bangkapi Huaykwang, Bangkok, 10320.

Tel.02-7166857, 02-7166661-3 ext. 9012

คำแนะนำสำหรับผู้นิพนธ์

วารสารโรคผิวหนังมีนโยบายเผยแพร่วิชาการทางโรคผิวหนังและเรื่องที่เกี่ยวข้อง โดยสนับสนุนให้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย และมีบทคัดย่อเป็นภาษาอังกฤษ ในกรณีที่เรื่องเป็นภาษาอังกฤษจะมีบทคัดย่อเป็นภาษาไทย การใช้ภาษาไทยให้ยึดหลักของพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถาน การแปลศัพท์อังกฤษเป็นไทย หรือการเขียนทับศัพท์ให้ยึดหลักของราชบัณฑิตยสถาน ศัพท์ภาษาอังกฤษที่ปนในเรื่องภาษาไทยให้ใช้ตัวเล็กทั้งหมด ยกเว้นชื่อเฉพาะซึ่งขึ้นต้นด้วยอักษรใหญ่ ไม่ขึ้นต้นประโยคด้วยศัพท์ภาษาอังกฤษและหลีกเลี่ยงการใช้ศัพท์ภาษาอังกฤษเป็นกริยา

ประเภทของบทความ

บทความที่ส่งมาตีพิมพ์อาจเป็น นิพนธ์ต้นฉบับ (original article) รายงานผู้ป่วย (case report) บทความฟื้นฟูวิชาการ (review article) บทความจากการประชุม ปกิณกะ บทบรรณาธิการจดหมายถึงบรรณาธิการและบทความประเภทอื่นที่เหมาะสม บทความที่ส่งมาให้พิจารณาเพื่อตีพิมพ์ใน "วารสารโรคผิวหนัง" ต้องไม่เคยตีพิมพ์หรืออยู่ในระหว่างการพิจารณาเพื่อตีพิมพ์ในวารสารอื่น

การเตรียมต้นฉบับ

การพิมพ์ต้นฉบับ ใช้กระดาษสีขาวขนาด $21^{1}/_{2}$x 28ซม. ($8^{1}/_{2}$ x 11) หรือกระดาษ ISO A4 พิมพ์หน้าเดียว เว้นบรรทัด ให้เหลือขอบกระดาษแต่ละด้านไม่น้อยกว่า 2.5 ซม.พิมพ์ตามหัวข้อต่อไปนี้ โดยขึ้นหน้าใหม่สำหรับแต่ละหัวข้อ และพิมพ์เลขหน้าไว้มุมบนขวา

1. Title pages ให้ส่งเป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ (เขียนแยกแผ่นกัน) โดยแต่ละภาษาประกอบด้วย

1.1 ชื่อเรื่อง

1.2 ชื่อผู้นิพนธ์ทุกท่าน ทั้งชื่อตัวและชื่อสกุล พร้อมทั้งคุณวุฒิ (สูงสุด)

1.3 สถานที่ทำงาน

1.4 ชื่อและที่อยู่ของผู้นิพนธ์ที่รับผิดชอบในการเตรียมต้นฉบับ ระบุชื่อเรื่องอย่างสั้น (short running title) ไม่เกิน 40 ตัวอักษร พิมพ์ไว้บรรทัดล่างสุดของ title page

2. เรื่องย่อ (Abstract) และ คำสำคัญ (Key words)

2.1 เรื่องย่อ (Abstract) ถ้าบทความที่เป็นภาษาอังกฤษ เรื่องย่อภาษาอังกฤษไม่เกิน 150 คำ และบทย่อภาษาไทยไม่เกิน 300 คำ ถ้าบทความที่เป็นภาษาไทย เรื่องย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่เกินอย่างละ 150 คำ

2.2 ระบุ key words หรือ short phrases 2-5 คำ

3. เนื้อเรื่อง

3.1 นิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วย ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้

3.2 บทความฟื้นวิชา ใช้ภาษาไทยเท่านั้น

3.3 บทความนิพนธ์ต้นฉบับ ประกอบด้วย บทนำ (introduction) วัสดุและวิธีการ (materials and methods) ผล (results) วิจารณ์ (discussion)

3.4 บทความประเภทอื่น การเรียงหัวข้อของเนื้อเรื่อง ให้พิจารณาตามความเหมาะสม

4. กิตติคุณประกาศ (Acknowledgemnts)

5. เอกสารอ้างอิง (References) การอ้างอิงเอกสาร ใช้ระบบ Vancouver ใส่หมายเลขเรียงลำดับที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง ไม่ใช่เรียงตามตัวอักษรของผู้นิพนธ์

การย่อชื่อวารสาร ให้ใช้ตาม Index Medicus

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความที่ตีพิมพ์ในวารสาร

5.1 บทความธรรมดาใส่ชื่อผู้นิพนธ์ทุกคนถ้ามีจำนวน 6 คน หรือน้อยกว่า (ถ้ามากกว่า 6 คน ให้ใส่ชื่อ 3 คนแรกตามด้วย et al.) โดยใส่ชื่อสกุลก่อนและใช้เครื่องหมายวรรคตอนดังตัวอย่าง

Sorter NA, Wasserman T1, Austen KF. Cold urticaria : release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. N Engl J Med. 1976; 274 : 687-90.

ถ้าเอกสารเป็นภาษาไทย ให้เขียนชื่อก่อนนามสกุลดังนี้

สมพนธ์ บุณยคุปต์. ไวรัสตับอักเสบชนิดบี : 3 ระบาดวิทยาและการเกิดพยาธิสภาพ. แพทยสภาสาร 2518; 4 : 165-71.

5.2 ผู้นิพนธ์เป็นกลุ่มในหน่วยงาน

The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Recommended method for the determination of gamma-glutamyltransferase in blood. Scan J Clin Lab Invest 1976; 36 : 119-25.

หนังสือ

5.3 ผู้นิพนธ์คนเดียว

Osler AG. Complement : mechanisms and functions. Englewood Cliffs : Prentice-Hall, 1976.

5.4 ผู้นิพนธ์เป็นกลุ่มในหน่วยงาน

American Medical Association Department of Drugs. AMA drug evalutions. 3rd ed. Littleton : Publishing Sciences Group, 1977.

5.5 ผู้นิพนธ์หลายคน แต่มีบรรณาธิการหรือหัวหน้าในการเขียนนั้น

Rhodes AJ, Van Rooyen CE, comps. Textbook of virology : for students and practitioners of medicine and the other health sciences.5th ed. Baltimore : Williams and Wilkins, 1967.

5.6 อ้างเฉพาะบทใดบทหนึ่ง

Weinstein L. Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorgnisms. In : Sodemson WAJr, SodemanWA, eds. Pathologic physiology:mechanisms of disease. Philadelphia : WB Saunders. 1974 : 457-72.

5.7 รายงานของหน่วยงาน

National Center for Health Statistics. Acute conditions : incidence and associated disability, United States July 1968-June 1969. Rockville, Md : National Center for Health Statistics, 1972. (Vital and health statistics. Series 10 : Data from the National Health Survey, No 69)[DHEW publication No (HSM) 72-1036].

เอกสารอื่น ๆ

5.8 บทความจากหนังสือพิมพ์รายวัน

Shaffer RA. Advances in chemistry are starting to unlock mysteries of the brain : discoveries could help cure alcoholism and insomnia, explain mental illness. How the messengers work. Wall Street Journal. 1977 Aug 12 : 1 (col 1), 10 (col 1).

5.9 บทความจากวารสารรายปักษ์ หรือวารสารรายเดือน

Rouche B. Annals of medicine : The Santa Claus culture. The New Yorker 1971 Sept. 4 : 66-81.

6. ตาราง (table) พิมพ์เป็นแผ่นแยกต่างหาก แผ่นละตารางเรียงลำดับก่อนหลังตามที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง คำอธิบายเพิ่มเติมใส่ข้างใต้ตาราง โดยใช้เครื่องหมายสำหรับเชิงอรรถเรียงลำดับดังนี้ *,•,•,•,||,¶,**,••,••,|||,¶¶

7. คำบรรยายภาพ ถ้าเป็นบทความภาษาไทยให้ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษอย่างใดอย่างหนึ่ง เรียงลำดับภาพตามที่อ้างอิงในเนื้อเรื่องภาพประกอบ ภาพถ่ายใช้ post card ขาว-ดำ ขนาด 3x5 นิ้ว (ทำเครื่องหมาย

แสดงขอบบนของภาพและลำดับที่ของภาพบน sticker พร้อมทั้งชื่อผู้นิพนธ์แล้วติดที่หลังภาพ) ในกรณีที่เป็นภาพสี ให้ส่งเป็นรูปสไลด์ ทำเครื่องหมายแสดงขอบบนของภาพ ลำดับที่ของภาพ และชื่อผู้นิพนธ์บนกรอบรูปสไลด์ คำบรรยายใต้ภาพให้พิมพ์ในกระดาษอีกแผ่นหนึ่ง ส่งมาพร้อมกับภาพ สำหรับแผนภาพและกราฟให้เขียนด้วยหมึกดำบนกระดาษอาร์ต ท่านเจ้าของเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสารจะได้รับสำเนาเรื่องละ 20 ฉบับ

การส่งบทความ ส่งต้นฉบับ 2 ชุด และแผ่นข้อมูล (diskette) พร้อมจดหมายแจ้งด้วยว่าเป็นบทความประเภทใด

มาที่

แพทย์หญิงพรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน

สาขาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

โทร.02-2564253 ต่อ 103 โทรสาร 02-2564253 ต่อ 102

E-mail fmedphy@md2.md.chula.ac.th

สมาชิกสมาคมแพทย์ผิวหนัง ย้ายที่อยู่ กรุณาแจ้ง

นายแพทย์สมยศ จารุวิจิตรรัตนา

หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

ถนนพระราม 6 เขตพญาไท

กรุงเทพฯ 10400

โทร. 02-201-1141

สารบัญ

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผื่นแพ้สัมผัสจากทอง ในโรงพยาบาลรามาธิบดี 87-91
เพ็ญพรรณ วัฒนไกร

การศึกษาเปรียบเทียบยาครีมเทอร์บินาฟีน (ลามิซิล® และ ยู 2000®) 92-99
ในการรักษาโรคกลากที่ลำตัวและซอกพับ
สิริ เชี่ยวชาญวิทย์
สยาม แก้ววิชิต
วรรณดี แต้โสตถิกุล
นงนุช วณิตย์ธนาคม

บทความฟื้นฟูวิชาการ

เซลล์ลางเกอร์ฮานส์ 100-114
พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน

รายงานผู้ป่วย

รายงานผู้ป่วย Langerhans cell histiocytosis เฉพาะที่ผิวหนัง 115-122
ดาราวรรณ สววิบูลย์
พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน
นภดล นพคุณ

การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 1 123-125
หทัยรัตน์ เชิดวัฒน์กิจ
ประวิตร อัศวานนท์
นภดล นพคุณ

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 2 126-129
วิชช ธรรมปัญญา
วัณณศรี สินธุภัค
นภดล นพคุณ

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 3 130-132
ดาราวรรณ สววิบูลย์
กัญญรัตน์ กรัยวิเชียร
นภดล นพคุณ

ภาพปริศนาผู้ป่วยรายที่ 4 133-135
ชูชัย ตั้งเลิศสัมพันธ์

Contents

Original articles

Gold Allergy in Ramathibodi Hospital 87-91

Penpun Wattanakrai

Creams (Lamisil® and EU 2000®) in the Treatment of Tinea Corporis/cruris 92-99

Siri Chiewchanvit

Sayam Kaewvichit

Wandee Taesotikul

Nongnuch Vanittanakom

Review aritiles

Langerhans cell 100-114

Porntip Puvabanditsin

Case report

A Case Report of Skin Limited Langerhans Cell Histiocytosis 115-122

Darawan Sawawiboon

Porntip Puvabanditsin

Nopadon Noppakun

Continuing Medical Education (CME)

CME Patient I 123-125

Hathairat Choengwiwatkit

Pravit Asawanonda

Nopadon Noppakun

CME Patient II 126-129

Vich Tampanya

Wannasri Sindhupak

Nopadon Noppakun

CME Patient III 130-132

Darawan Sawawiboon

Kanyarat Kraivichian

Nopadon Noppakun

CME Patient IV 133-135

Chuchai Tanglertsampan

Gold Allergy in Ramathibodi Hospital

Penpun Wattanakrai MD.

ABSTRACT:

WATTANAKRAI P. GOLD ALLERGY IN RAMATHIBODI HOSPITAL. THAI J DERMATOL 2002; 18: 87-91.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, RAMATHIBODI HOSPITAL, RAMA VI ROAD, BANGKOK,THAILAND.

Before the late 1980s, gold allergy was believed to be rare. In the last decade however, many reports have shown the prevalence of gold allergy in patch test studies ranging from 0.8 to 13.0%. The objective of this 2-year retrospective analysis was to determine the prevalence of allergic reactions to gold in the Ramathibodi Hospital patch test clinic. Gold was a common allergen causing contact dermatitis in our clinic. Of the 233 patients tested, 12 (5.15%) had a positive patch test to gold. All gold allergic patients were females. The clinical relevance and presentation of gold allergy will be reviewed and discussed.

Keywords: gold, allergy, allergic contact dermatitis

บทคัดย่อ:

เพ็ญพรรณ วัฒนไกร ผื่นแพ้สัมผัสจากทอง ในโรงพยาบาลรามาธิบดี วารสารโรคผิวหนัง 2545; 18: 87-91.

หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ก่อนปลายช่วง ค.ศ. 1980 การแพ้ทองถือว่าพบค่อนข้างน้อย แต่ในช่วงสิบปีที่ผ่านมาได้มีรายงานความชุกของการแพ้ทองจากการทดสอบผื่นแพ้สัมผัสที่ผิวหนังระหว่าง 0.8 ถึง 13.0% วัตถุประสงค์ของการวิเคราะห์ย้อนหลัง 2 ปีนี้ เพื่อหาความชุกของการแพ้ทองในคลินิกทดสอบผื่นแพ้สัมผัสโรงพยาบาลรามาธิบดี ผลพบว่าทองเป็นสาเหตุที่ก่อให้เกิดผื่นแพ้สัมผัสได้บ่อยในคลินิกโดยในจำนวนผู้ป่วยที่ทดสอบทั้งหมด 233 ราย พบ 12 ราย (5.15%) ให้ผลทดสอบแพ้ทองโดยทุกรายเป็นเพศหญิง ความสำคัญทางคลินิกและลักษณะทางคลินิกของผื่นแพ้ทองจะได้รวบรวมและนำเสนอวิเคราะห์ในรายงานนี้

คำสำคัญ: ทอง, แพ้, ผื่นแพ้สัมผัส

Introduction

Before the late 1980s, gold allergy was believed to be rare, this was assumed based on the paucity of patch testing with gold salts and a perception that gold is an inert metal. However in the last decade many reports of selective patch testing have shown the prevalence of gold allergy ranging from 0.8 to 13%[1,2]. This study presents the data on gold allergy in the Ramathibodi Hospital patch test clinic.

Material and methods

This was a retrospective analysis of the patch test results from our clinic in a 2-year period (February 2000 – January 2002). Gold was patch tested as gold sodium thiosulfate (0.5% in petrolatum), (Chemotechnique, Dormer Labs, Ontario, Canada) along with 29 other allergens in our standard screening tray. Patch tests were done routinely in patients presenting with possible contact dermatitis with the Finn Chamber (Epitest Ltd, Tunsula, Finland) method according to the recommendation of the International Contact Dermatitis Research Group.

Table 1 Gender in gold allergy

Patients	Female	Male
Gold allergic (N = 12)	12	0
All tested (N = 233)	184	49

Results

During 24 months, a total of 233 patients were patch tested. Twelve of the 233 patients (5.15%) had a positive patch test to gold. Clinical and demographic information shown in Tables 1,2. All of the twelve patients with allergic reaction to gold were females. However women accounted for 78.9% of the total subjects tested (Table 1). Nine of the 12 patients had their ears pierced. A history of reaction to jewelry was positive in 3 of the 12 gold-allergic patients. Only 1 of the 12 gold patch test positive patients gave a history of reaction to gold jewelry. No occupational gold exposure or dental gold was present in these 12 patients.

Only 3 of the 12 patients with a positive patch test to gold were considered to be clinically relevant. One patient had no other positive allergen. The 2 other patients were nurses and were also patch test positive to thimerosal which was not relevant to their dermatitis. All 3 admitted to frequently wear gold jewelry and presented with dermatitis on the face with some dermatitis on the eyelids, neck and/or ear lobes. These 3 patients were considered relevant to gold allergy because their dermatitis cleared after gold avoidance. Rechallenge with gold jewelry was done in 2 of the 3 patients with recurrence of the lesions. One patient denied rechallenge because she was afraid that her dermatitis would flare up.

The other 9 patients that were patch test positive to gold were not considered to be clinically relevant either because they had other relevant allergens (shown in Table 3); had no current contact to gold explaining their dermatitis; or did not try gold avoidance so the relevance was undetermined

Table 2 Primary location of dermatitis and clinical presentation in gold allergic patients

Location	Clinical presentation	No. patients positive to gold (N = 12)
Hands	chronic hand eczema	2
	dyshydrosis	1
Hands and feet	dyshydrosis	2
Scattered, generalized	generalized eczema	2
	nummular eczema and prurigo simplex/nodularis	2
Face	Ill-defined patchy eczema on face, neck, eyelids, earlobes	3

Table 3 Other positive contact allergens in the 12 gold-allergic patients

Allergen	No. in gold-allergic patients
Thimerosal	6
Neomycin	3
Nickel	2
Paraphenylenediamine	1
Cinnamic aldehyde	1
Carba mix	1

Table 4 Percent prevalence of gold allergy[1,2]

Report	Patients Screened (N)	Positive to Gold (%)
Sweden, 1994	823	8.3
N. Ireland, 1995	278	4.6
England, 1996	100	13.0
Germany, 1997	872	5.1
Portugal, 1997	2,853	0.8
Scotland, 1997	373	2.1
NACDG, 1998	4,101	9.5
Singapore, 1998	345	6.4
Israel, 2000	406	8.4
Ramathibodi, 2002	233	5.15

Discussion and review[3]

These findings show that gold allergy is common than previously believed. In this 2-year period of patch testing the prevalence of gold allergy was 5.15%. Table 4 summarizes the prevalence of gold allergy in routine patch test screening series.[1,2]

In 1987, Fowler reviewed various reports of gold allergy[4] and suggested gold sodium thiosulfate (0.5 % pet), also known as sodium thiosulfatoaurate, to be the best patch test allergen. Currently it is the most commonly used allergen to detect gold hypersensitivity worldwide. Gold sodium thiomalate (injectable therapeutic gold) may also be used. Gold leaf, gold scrapings and metallic gold may yield false-negative reactions in gold sensitive patients. Gold chloride and

potassium dicyanoaurate may cause irritant reactions and are not reliable patch test allergens.[3]

All three of our patients that had clinically relevant reactions to gold presented with dermatitis on the face, neck, ears and on the eyelids. Dermatitis on the neck and earlobes are considered to be sites in direct contact with gold necklaces and earrings. Gold may also cause dermatitis at sites beyond direct contact. The clinical presentation of facial and eyelid dermatitis is unique.[5] Fowler[6] reported 2 women with eyelid dermatitis and gold allergy in 1988. Ehrlich and Belsito[7] later also noted this unusual presentation of gold allergy and reported that 7 of 17 patients (43.8%) with gold allergy had eyelid dermatitis. It is postulated that incidental contact with gold from the hands or fingers may allow the allergic reaction to develop on the more sensitive facial or eyelid skin; similar to the "ectopic dermatitis" caused by allergy to tosylamide formaldehyde resin in nail polish.[2,3]

Women have a much higher prevalence of gold allergy than do men: like in nickel allergy, presumably because of their greater use of jewelry and more frequent ear piercing. Data from the NACDG on gold allergy show that of the gold allergic individuals, 90.2% were women which was significantly different from the 62.8% of women totally patch tested.[2,3] NACDG also found nickel allergy present in about one third of those allergic to gold.[2] In our series only 2 of the 12 female, gold allergic patients had concomitant nickel allergy.

Many reports have reported that patients with dental gold are more likely to have positive patch tests to gold than those without dental gold.[5,8] Gold allergy has been related to causing oral lesions, oral lichen planus and may also cause lichenoid lesions at sites of contact with dental gold.[3,9] In our series none of the 12 gold allergic patients had dental gold.

In conclusion, gold is a common allergen. Gold allergy is common in females and in addition to dermatitis at sites of jewelry contact may cause facial and eyelid dermatitis. However the majority of patients with positive patch test to gold salts can tolerate most gold contact without clinical relevance. This may be because metallic gold is an inert metal and is relatively difficult to solubilize.

References

1. Fowler JF, Gold. Am J Contact Dermat 2001;12:1-2.
2. Fowler JF, Taylor J, Storrs F, et al. Gold allergy in North America. Am J Contact Dermat 2001;12:3-5.
3. Fowler JF, Rietschel F. Contact dermatitis and other reactions to metals. In: Fisher's Contact Dermatitis (ed 5) Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 2001:605-662.
4. Fowler JF. Selection of patch testing materials for gold allergy. Contact Dermatitis 1987;17:23-25.
5. Bruze M, Edman B, Bjorkner B, et al. Clinical relevance of contact allergy to gold sodium thiosulfate. J Am Acad Dermatol 1994;31:579-583.
6. Fowler JF. Allergic Contact dermatitis to gold. Arch Dermatol 1988;124:181-182.
7. Ehrlich A, Belsito D. Allergic contact dermatitis to gold. Cutis 2000;65:323-326.
8. Schaffran RM, Stons F, Schalock P. Prevalence of gold sensitivity in asymptomatic individuals with gold dental restorations. Am J. Contact Dermat 1999;10:201-206
9. Koch P, Bahmer F. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations. A clinical, allergological, and histologic study. J Am Acad Dermatol 1999;41:422-430.

Comparative Study of Terbinafine Creams (Lamisil® and EU 2000®) in the Treatment of Tinea Corporis/cruris

Siri Chiewchanvit MD,

Sayam Kaewvichit B Pharm PhD (Pharmacy),

Wandee Taesotikul B Pharm MSc (Pharmacology),

Nongnuch Vanittanakom Dr rer nat.

ABSTRACT:

CHIEWCHANVIT S*, KAEWVICHIT S, TAESOTIKUL W***, VANITTANAKOM N****. COMPARATIVE STUDY OF TERBINAFINE CREAMS (LAMISIL® AND EU 2000®) IN THE TREATMENT OF TINEA CORPORIS/CRURIS. THAI J DERMATOL 2002; 18: 92-9.**

* *DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE,*

** *DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL SCIENCE, FACULTY OF PHARMACY,*

*** *DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL CARE, FACULTY OF PHARMACY,*

**** *DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY, FACULTY OF MEDICINE, CHIANG MAI UNIVERSITY, CHIANG MAI, THAILAND.*

Objective: To compare the efficacy of terbinafine creams (Lamisil® and EU 2000®) in the treatment of tinea corporis/cruris.

Method: The study was designed as a prospective, comparative, randomized, parallel-group and double-blind study. Out-patients of the Dermatology Clinic, Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, aged between 17-59 years, with a clinical diagnosis of tinea corporis/cruris confirmed by positive microscopy and culture were randomized to receive treatment once daily for 1 week with 1% terbinafine cream, either Lamisil® or EU 2000®. Patients were assessed at week 0, 1, 2, 4 and 8. At each visit, signs and symptoms of erythema (redness), scaling, papulation, vesiculation and pruritus were scored and skin scrapings were taken for mycological examination.

Results: Thirty patients were included in the study, i.e. 16 treated with Lamisil® and 14 with EU 2000®. Demographic data showed that patients in the two treatment groups were comparable with regard to previous therapy, age, duration of disease, size and location of lesions. The causative organism was *Trichophyton rubrum* in all patients. More than 50% efficacy in week 2 and the highest efficacy (about 90%) in week 4 were seen in both the Lamisil® and EU 2000® group. There was no difference in overall efficacy between the two groups ($p>0.05$) at each visit week.

Conclusion: Efficacy of EU 2000® cream in 1 week's treatment of tinea corporis/cruris is no different from that of Lamisil® cream.

Key words: terbinafine, Lamisil, EU 2000, tinea corporis, tinea cruris

บทคัดย่อ:

สิริ เชี่ยวชาญวิทย์*, สยาม แก้ววิชิต, วรรณดี แต้โสตถิกุล***, นงนุช วณิตย์ธนาคม****.** **การศึกษาเปรียบเทียบยาครีมเทอร์บินาฟิน (ลามิซิล® และ ยู 2000®) ในการรักษาโรคกลากที่ลำตัวและซอกพับ วารสารโรคผิวหนัง 2545; 18: 92-9.**

** ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์,*

*** สายวิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม, คณะเภสัชศาสตร์,*

**** สายวิชาบริบาลเภสัชกรรม, คณะเภสัชศาสตร์,*

*****ภาควิชาจุลชีววิทยา, คณะแพทยศาสตร์, มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, เชียงใหม่*

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาครีมเทอร์บินาฟิน (ลามิซิล® และ ยู 2000®) ในการรักษาโรคกลากที่ลำตัวและซอกพับ

วิธีการศึกษา: เปรียบเทียบไปข้างหน้า แบบสุ่ม กลุ่มคู่ขนานและปกปิดสองด้าน ทำการศึกษาในผู้ป่วยนอกของคลินิกโรคผิวหนัง โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ อายุอยู่ในช่วง 17—59 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกลากที่ลำตัวหรือซอกพับ โดยยืนยันด้วยผลบวกจากการตรวจภายใต้กล้องจุลทรรศน์และการเพาะเชื้อ สุ่มให้ได้รับการรักษาด้วยยาครีมเทอร์บินาฟีน ขนาดความเข้มข้น 1% ชื่อ ลามิซิล® หรือยู 2000® ทาวันละครั้งเป็นเวลา 1 สัปดาห์ การตรวจติดตามผู้ป่วยสัปดาห์ที่ 0, 1, 2, 4 และ 8 ในแต่ละครั้ง จะบันทึกความรุนแรงของลักษณะอาการแดง สะเก็ด ตุ่มนูน ตุ่มน้ำ และอาการคัน เป็นคะแนน นอกจากนี้ผิวหนังบริเวณที่เป็นโรคกลากจะถูกขูดนำไปตรวจสอบหาเชื้อรา

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยจำนวน 30 รายเข้าร่วมในการศึกษานี้ โดยที่ 16 ราย ได้รับการรักษาด้วย ลามิซิล® และอีก 14 รายได้รับการรักษาด้วย ยู 2000® ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีประวัติในการรักษา อายุ ช่วงระยะเวลาของการเป็นโรค ขนาดและตำแหน่งของโรคคล้ายคลึงกัน เชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคในผู้ป่วยทุกราย คือ *Trichophyton rubrum* พบว่าประสิทธิภาพการรักษาที่สัปดาห์ที่ 2 มากกว่า 50% และประสิทธิภาพสูงสุด (ประมาณ 90%) ที่สัปดาห์ที่ 4 ในทั้งสองกลุ่ม ประสิทธิภาพการรักษาในทั้งสองกลุ่มที่แต่ละสัปดาห์ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p>0.05$)

สรุปผลการศึกษา: ประสิทธิภาพในการใช้ยาครีม ยู 2000® รักษาโรคกลากที่ลำตัวและซอกพับ วันละครั้ง เป็นเวลา 1 สัปดาห์ ไม่แตกต่างจากประสิทธิภาพของการใช้ยาครีมลามิซิล®

คำสำคัญ: เทอร์บินาฟีน, ลามิซิล, ยู 2000, โรคกลากที่ลำตัว, โรคกลากที่ซอกพับ

Introduction

Topical application of antifungal agents is considered the treatment of choice for dermatophytosis. Most of the available drugs are fungistatic, requiring long term treatment to prevent relapses. Terbinafine is a new synthetic allylamine antifungal drug, which provides high cure and low relapse rates after a short period of treatment because of its fungicidal action[1,2,3]. It is an effective and well tolerated therapy for a wide range of superficial dermatophyte infections, i.e. tinea pedis[4,5], tinea corporis[2,6] and tinea cruris[2,6].

EU 2000®, a 1% terbinafine cream, is available in Thailand together with Lamisil®, an innovator product. In this double-blind study, the EU 2000® used in the treatment of tinea corporis/cruris was compared with Lamisil®. This comparative study was performed to gain information, which will be helpful for physicians, pharmacists, and drug consumers in selecting an appropriate drug. Confidence in therapeutic efficacy will also be enhanced.

Materials and methods

The study was approved by the ethical committee of the Faculty of Pharmacy, Chiang Mai university. Thirty four out-patients of the Dermatology Clinic, Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, aged between 17–59 years, with a clinical diagnosis of tinea

corporis/cruris confirmed by positive microscopy agreed to join the study. Patients were not included if they had received systemic antifungal drugs in the preceeding 4 weeks or topical antifungal therapy during the previous 2 weeks.

The study was designed as a prospective, comparative, randomized, parallel-group and double–blind study. Patients were randomized to receive treatment once daily for 1 week with 1% terbinafine cream, either Lamisil® (Lot No. 828 LO, MFG date 10/2000, Exp. Date 10/2005, Novartis) or EU 2000® (Lot No. 020544, MFG date 17/5/2001, Exp date 16/5/2004, Union Drug Labs. Ltd., Thailand). For both drugs, each cream was repacked in the same type and shaped containers in order to ensure that the physician and patients did not know which drugs they were using. Patients were assessed at week 0, 1 (end of treatment), 2, 4 and 8 (follow up visit). At each visit, signs and symptoms of erythema (redness), scaling, papulation, vesiculation and pruritus were scored on scale 0 to 3 (0 = absent, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe). At each visit, skin scrapings were taken for mycological examination, i.e. KOH preparation microscopy and culture in a Sabouraud's agar, with the results recorded as positive or negative. Clinical efficacy was defined when the total scores of signs and symptoms were $\leq$ 2. Mycological efficacy was defined as a negative microscopy finding and negative culture. Overall efficacy was rated as effective if patients showed a complete cure, i.e. a negative microscopy finding and negative culture with no or minimal residual signs and symptoms (total score $\leq$ 2).

The Mann-Whitney U test was used to compare the total scores of signs and symptoms between the two groups at each visit week. The Chi-square or Fisher exact test was used for testing the null hypothesis that EU 2000® has the same overall efficacy as Lamisil®.

Results

Thirty four out-patients were enrolled in the study. However, 4 patients (1 in the Lamisil® and 3 in the EU 2000® group) were excluded from the study after treatment was started because the culture for dermatophytes, which requires 2 weeks of observation, proved to be negative (delayed exclusion). Therefore, 30 patients remained in the study, i.e. 16 treated with Lamisil® and 14 with EU 2000®.

Demographic data showed that patients in the two treatment groups were comparable with regard to previous therapy, age, duration of disease, size and location of lesions. The causative organism was *Trichophyton rubrum* in all patients for both the Lamisil® and EU 2000® group. Fourteen patients (10 in the Lamisil® and 4 in the EU 2000® group) had received previous therapy. Most of the therapy was topical antifungal treatment. The mean age of the patients was 28.9 $\pm$ 11.9 years in the Lamisil® and 34.6 $\pm$ 12.7 years in the EU 2000® group. The

duration of disease for both groups was not different (t-test, $p>0.05$), i.e. 5.4 ± 6.7 months for the Lamisil® group and 6.6 ± 6.6 months for the EU 2000® group. However, there was only 1 female in 16 patients of the Lamisil® group, while there were 6 females in 14 patients of the EU 2000® group.

Before treatment, the most common signs and symptoms were pruritus (100%), erythema (100%), scaling (100%) and vesiculation (16.7%). The average signs and symptoms, measured by the sum of scores for these factors, were similar in both groups, i.e. 7.9 ± 1.2 for the Lamisil® group and 8.1 ± 0.9 for the EU2000® group ($p>0.05$).

Table 1 Average total scores of signs and symptoms (± SD)

Week	Lamisil® group	EU 2000® group
0	7.88 ± 1.20	8.07 ± 0.92
1	2.50 ± 1.21	2.00 ± 0.88
2	0.69 ± 0.79	0.70 ± 0.80
4	0.44 ± 0.73	0.44 ± 1.09
8	1.00 ± 0.64	1.55 ± 1.01

Note:-There was no significant difference between the two groups at each visit week ($p>0.05$).

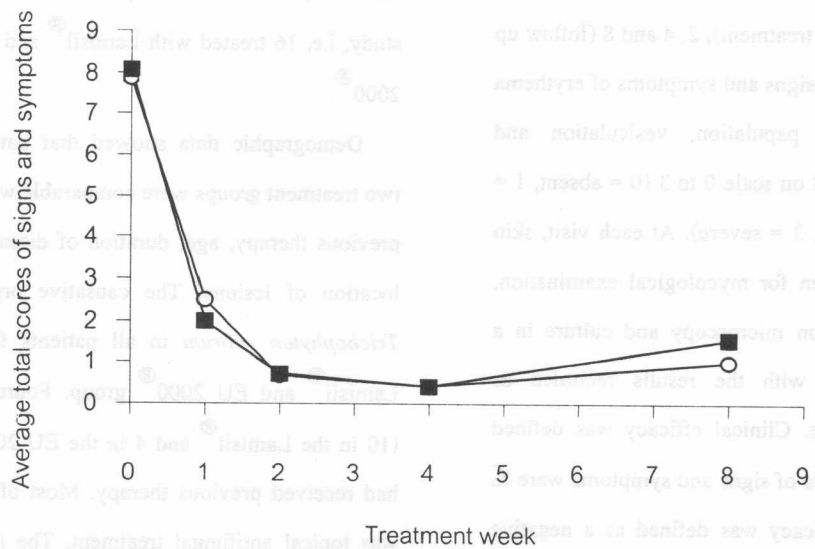


Figure 1 Average total scores of signs and symptoms at each visit week. (o) Lamisil® group, (■) EU 2000® group

Clinical efficacy

A rapid decrease in signs and symptoms was shown at week 2 and 4 (1 and 3 weeks after treatment) for both the Lamisil® and EU 2000® group (Table 1, Figure 1). The decrease of signs and symptoms in the EU 2000® group at each visit week showed no significant difference from that in the Lamisil® group ($p > 0.05$).

Table 2 Mycological efficacy

Week	Lamisil® group (%)	EU 2000® group (%)
0	0/16 (0)	0/14 (0)
1	6/16 (37.5)	6/14 (42.9)
2	11/16 (68.8)	7/14 (50.0)
4	14/16 (87.5)	13/14 (92.9)
8	10/16 (62.5)	12/14 (85.7)

Note:-There was no significant difference between the two groups at each visit week ($p > 0.05$).

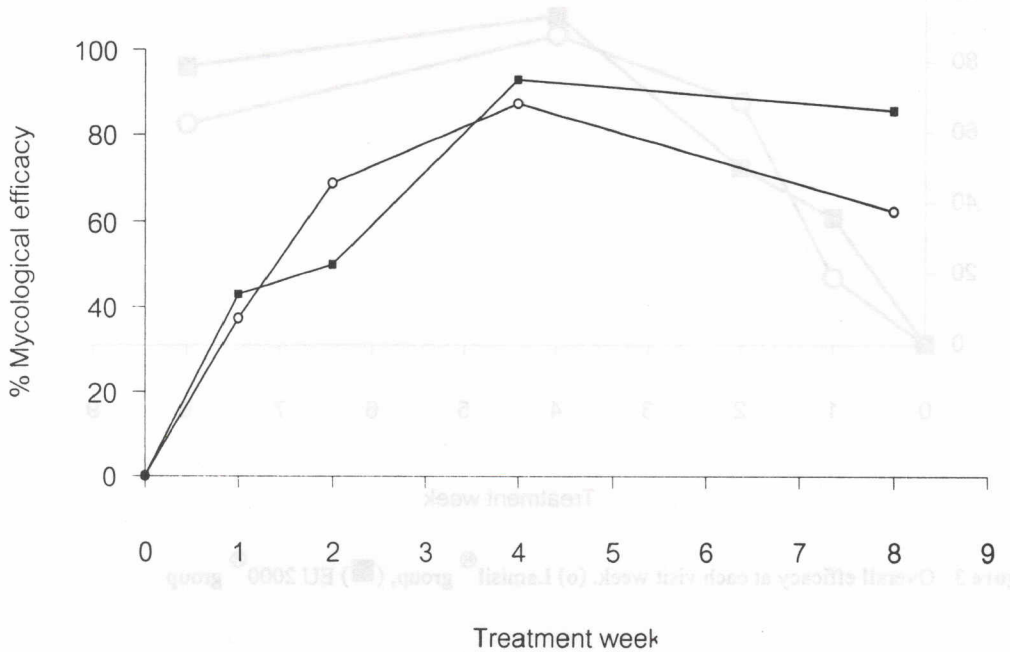


Figure 2 Mycological efficacy at each visit week. (o) Lamisil® group, (■) EU 2000® group

Mycological efficacy

Mycological efficacy, were measured at each visit week (Table 2, Figure 2). About ninety percent of mycologic clearing at week 4 of both the Lamisil® and EU 2000® group was demonstrated. No significant difference in mycologic clearing was seen between the Lamisil® and EU 2000® group at each visit week ($p > 0.05$).

Table 3 Overall efficacy

Week	Lamisil® group (%)	EU 2000® group (%)
0	0/16 (0)	0/14 (0)
1	3/16 (37.5)	5/14 (42.9)
2	11/16 (68.8)	7/14 (50.0)
4	14/16 (87.5)	13/14 (92.9)
8	10/16 (62.5)	11/14 (85.7)

Note:-There was no significant difference between the two groups at each visit week ($p>0.05$).

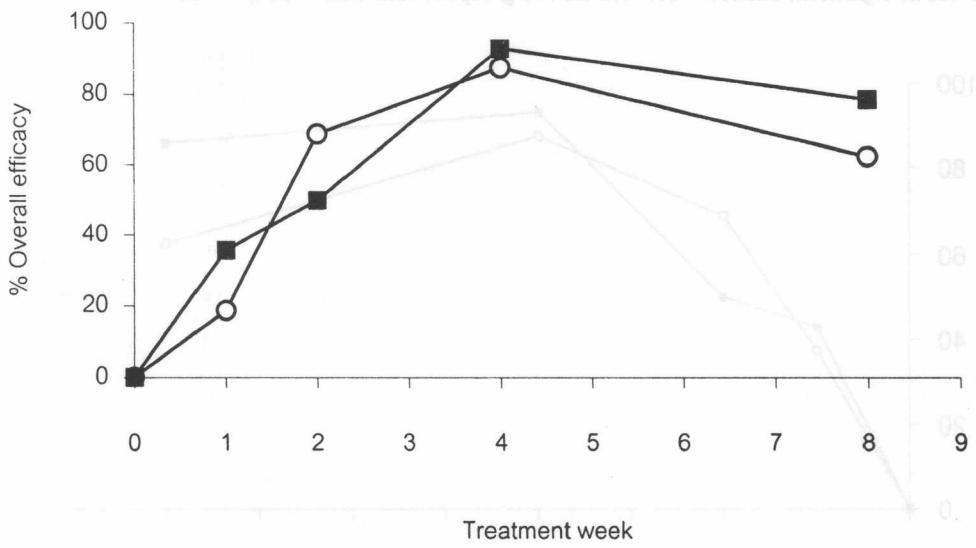


Figure 3 Overall efficacy at each visit week. (o) Lamisil® group, (■) EU 2000® group

Overall efficacy

The overall effectiveness were similar to the mycological efficacy (Table 3, Figure 3). More than 50% efficacy in week 2 and the highest efficacy (about 90%) in week 4 were seen for both the Lamisil® and EU 2000® group. There was no difference in the overall efficacy between the two groups at each visit week ($p>0.05$). Recurrence was noticed at follow up week 8, i.e. 25.0 % in the Lamisil® group and 14.3 % in the EU 2000® group.

Discussion

As in previous reports, terbinafine can be detected for more than 7 days after cessation of topical application[2,4-6]. This may be because of accumulation of terbinafine in the stratrum corneum[1,3]. The signs and symptoms were clearly relieved at week 2 (1 week after treatment) and the highest efficacy was found at week 4 (3 weeks after treatment). No side effects were found during the therapy.

The decrease of signs and symptoms, and the mycological and overall efficacy in the EU 2000® group at each visit week were not different from that in the Lamisil® group ($p>0.05$). Therefore, it may be concluded that, in this study, there was no difference between the use of Lamisil® and EU 2000® in the treatment of tinea corporis/cruris. However, the recurrence rate at week 8 was still high in both groups. A repeated course of therapy at week 4 may be beneficial in both groups.

This article was supported by a grant from Union Drug Labs. Ltd., Thailand.

References

1. AHFS Drug Information. Bethesda, MD: The American Society of Health-System Pharmacists, 1999:3057-8.
2. Bakos L, Brito AC, Castro LC, et al. Open clinical study of the efficacy and safty of terbinafine cream 1% in children with tinea corporis and tinea cruris. Pediatr Infect Dis J 1997;16: 545-8.
3. USP DI 2000, Vol I: Drug information for the health Care Professional, 20th ed, Englewood, CO; Micromedex,2000: 2918-20.
4. Davis R, Balfour JA. Terbinafine. A pharmacoeconomic evaluation of its use in superficial fungal infections. Pharmacoeconomics 1995; 8:253-69.
5. Leenutaphong V, Niumpradit N, Tangwiwat S, Sritaveesuwan R, Muanprasat C. Double-blind study of the efficacy of 1 week topical terbinafine cream compared to 4 weeks miconazole cream in patients with tinea pedis. J Med Assoc Thai 1999; 82: 1006-9.
6. Van Heerden JS, Vismer HF. Tinea corporis/cruris: new treatment options. Dermatol 1997; 194 suppl 1: 14-8..

Langerhans cell

Porntip Puvabanditsin MD.

ABSTRACT:

PUVABANDITSIN P. LANGERHANS CELL. THAI J DERMTOL 2002; 18:100-14.

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

Basic knowledge of Langerhans cell (LC) is revised, including the origin, the life cycle and function of LC. The immunohistochemical properties, immunolabelling stainings and the morphologic electron microscopic findings were described in detail.

Key words: Langerhans cell, antigen presenting cell

บทคัดย่อ:

พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน เซลล์ลางเกอร์ฮานส์ วารสารโรคผิวหนัง 2545; 18:.100-14.

สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทความนี้เสนอความรู้พื้นฐานเรื่องเซลล์ลางเกอร์ฮานส์ เช่น การกำเนิด วงจรชีวิตและหน้าที่ของเซลล์ และได้อธิบายลักษณะของเซลล์ โดยการย้อมวิธีพิเศษด้วยเอนไซม์ การตรวจหาแอนติเจนบนผิวเซลล์และการดูลักษณะเซลล์โดยจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

คำสำคัญ: เซลล์ลางเกอร์ฮานส์, เซลล์นำเสนอแอนติเจน

ผิวหนังกำพร้า (epidermis) ประกอบด้วยเซลล์ 3 ชนิด คือ keratinocyte, melanocyte และ Langerhans cell รวมเป็น KLM unit ซึ่งทั้ง 3 เซลล์มีความสัมพันธ์เชื่อมโยงซึ่งกันและกัน

Langerhans cell (LC)[1,2,3] เป็น immunocompetent dendritic cell พบมากที่บริเวณชั้น suprabasilar ของหนังกำพร้า (epidermis) และเยื่อบุ (mucous membrane) LC เป็นเซลล์มีสายพันธุ์เดียวกับกลุ่มเม็ดเลือดขาว LC มีหน้าที่ย่อยโปรตีนเปลี่ยนเป็นแอนติเจนและก่อให้เกิดขบวนการสร้างภูมิคุ้มกันตามมา LC สร้างจากไขกระดูกจะเคลื่อนย้ายผ่านเข้าในกระแสโลหิตและเมื่อเซลล์เจริญเต็มที่จะเคลื่อนไปอยู่ในชั้นหนังกำพร้า เมื่อ LC ถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจน LC ที่บริเวณผิวหนังจะเคลื่อนย้ายกลับเข้าท่อน้ำเหลืองและต่อมน้ำเหลืองตามลำดับ

Langerhans cell ถูกค้นพบมานานกว่า 100 ปี แต่หน้าที่และความสำคัญนั้นเพิ่งจะทราบมากขึ้นเมื่อประมาณ 20-30 ปีที่ผ่านมา นักวิจัยโดยส่วนใหญ่ให้ความสนใจในการเป็น antigen presenting cell โดย LC ทำให้เกิดการตอบสนองของร่างกายต่อแอนติเจนที่ได้รับและพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเซลล์ LC กับความรุนแรงของปฏิกิริยาการตอบสนอง ส่วนการกระจายตัวของ LC ในสัตว์แต่ละชนิดและจำนวนของ LC[4,5] ในบริเวณแต่ละส่วนของร่างกายจะแตกต่างกันไป เช่น ในหนูพบ LC ในบริเวณใบหู หลัง และอุ้งเท้า แต่ไม่พบ LC ที่บริเวณ cornea จากการศึกษาในชั้นผิวหนังพบ LC ประมาณร้อยละ 4-5 ของเซลล์ชั้น epidermis

ต่อมาได้มีการศึกษาจำนวน LC[6] ในมนุษย์ก็ให้ผลเช่นเดียวกับในสัตว์ โดยมีจำนวน LC แตกต่างกันในบริเวณลำตัว หนังศีรษะ ขา แขน และเยื่อบุช่องปาก พบ LC มากที่สุดบริเวณหน้าและคอ และพบ LC น้อยที่สุดที่บริเวณ sacrococcyx และฝ่ามือฝ่าเท้า ส่วนการศึกษา LC ในบริเวณเยื่อบุช่องปากพบว่ามีปริมาณ LC แตกต่างกันระหว่าง keratinized และ non-keratinized tissue

Langerhans cell[7,8] ค้นพบครั้งแรกโดยนักศึกษาแพทย์ชาวเยอรมันชื่อ Paul Langerhans ในปี ค.ศ. 1858 Paul Langerhans ได้ศึกษาระบบประสาทของชั้นผิวหนังกับ Rudolf Virchow ที่ Berlin Pathological Institute โดยการย้อมเนื้อเยื่อผิวหนังด้วย gold salts และเนื่องจากคุณสมบัติของ gold chloride ใช้ย้อมเนื้อเยื่อประสาทและเมื่อ LC ติดสีนี้ด้วย จึงทำให้เกิดความเข้าใจผิดว่าเซลล์นี้เป็นส่วนหนึ่งของระบบประสาท ซึ่งนักวิจัยหลายท่านก็ได้ค้นคว้าในแนวความเชื่อนี้ ในปี ค.ศ.1950-1970 ได้เริ่มมีกลุ่มนักวิจัยที่เชื่อว่า LC เป็นเซลล์ที่มีการวิวัฒนาการมาจาก melanocyte โดยบางกลุ่มเชื่อว่าเป็นเซลล์ที่แบ่งตัวแยกออกมาระหว่างการสร้าง melanocytes โดยเซลล์ทั้ง 2 ชนิดมีลักษณะเป็น dentritic เหมือนกัน จากการศึกษาการกระจายตัวของเซลล์ 2 ชนิดนี้ พบว่าที่บริเวณแขนมี LC น้อยกว่าที่หลัง แต่มี melanocyte มากกว่า และใน vitiligo พบว่ามี LC เพิ่มขึ้น แต่ melanocyte ลดลง จึงเชื่อว่า LC เป็น melanocyte ที่หยุดการเจริญเติบโต แต่ความเชื่อนี้ก็ได้ถูกลบล้างเมื่อ Birbeck ได้ค้นพบลักษณะเฉพาะภายในเซลล์คือพบ Langerhans granules และยังพบเซลล์ LC ที่ mesodermal tissues

อื่นๆ และในเนื้องอก histiocytosis-X ความสนใจจึงเบนมาสู่ที่ mesenchymal origin อันเป็นการเปิดศักราชใหม่ของเซลล์นี้

LC สามารถตรวจพบที่หนังกำพร้าของมนุษย์ได้ตั้งแต่เมื่อเป็นตัวอ่อน (fetus) อายุ 14 สัปดาห์ แต่ขณะนั้นพบว่า LC ไม่สามารถเคลื่อนผ่าน dermoepidermal junction ได้แต่เมื่อเข้าสู่วัย adult จะพบการเคลื่อนตัวของ LC ผ่านเข้าไปภายในส่วนอื่นของร่างกายได้ ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่า LC มีกำเนิดมาจากไขกระดูก[9] และมีคุณสมบัติลักษณะของเซลล์และการทำงานของเซลล์บางส่วนคล้าย macrophage

ในปี ค.ศ.1976 Silberbers[10] และคณะได้วิจัยพบว่า LC มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด allergic contact dermatitis[11] และจากการศึกษาด้วย electron microscope พบว่าในผิวหนังของคนและหนูตะเภาเมื่อได้รับการกระตุ้นด้วย mercuric chloride หรือ dinitrochlorobenzene (DNCB) เซลล์ lymphocyte จะเคลื่อนมาชิดกับ LC ภายใน 3-5 ชั่วโมง และมีการทำลาย LC ภายใน 15 ชั่วโมงต่อมา แต่ไม่พบลักษณะเช่นนี้ใน irritant contact dermatitis

สรุป

ประวัติศาสตร์การศึกษาเรื่อง Langerhans cell[2,8] (LC)

1868 ค้นพบเซลล์ LC โดย Paul Langerhans[7,8] โดยเข้าใจว่าเป็นเซลล์ระบบประสาท

1950-1960 เข้าใจว่า LC คือ เซลล์ระบบประสาท

1948-1968 ศึกษาความเป็นไปได้ว่า melanocyte และ LC มาจากจุดกำเนิดเดียว

1961 Birbeck และคณะพบ Langerhans granules[11] จากการตรวจผิวหนังผู้ป่วยด่างขาวด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

1965 พบว่า histocytosis X มี Langerhans granules

1967 สามารถตรวจย้อม LC ได้ด้วย adenosine triphosphatase (ATPase)

1973 พบว่า LC เป็นเซลล์ antigen presenting ใน allergic contact dermatitis

1974 พบ LC เคลื่อนย้ายเข้าท่อน้ำเหลืองและต่อมน้ำเหลือง

1976 พบ reticulo-epithelial trap ใน contact allergens[12]

1977 พบ cell membrane receptor for Fc[13,14] fragment of IgG และ Ia surface antigen

1978 สามารถอธิบายได้ว่า LC ทำให้เกิด immune response

1979 พบว่า LC สร้างจากไขกระดูก

การกระจายตัวของ LC[1,5,15]

จำนวนของ LC จะแตกต่างกันในสัตว์แต่ละชนิดและ LC ยังมีการกระจายในแต่ละตำแหน่งของผิวหนังแตกต่างกันในบริเวณใบหน้า ศีรษะ คอ ลำตัวและแขนขา พบประมาณ 600-1000 เซลล์/ต่อตารางมิลิเมตร พบน้อยบริเวณ ฝ่ามือ ฝ่าเท้า เยื่อบุบริเวณอวัยวะเพศและ sacrococcyx จำนวน LC จะลดลงเมื่อสูงอายุและพบจำนวน LC ในบริเวณนอกร่มผ้าจะน้อยกว่าในร่มผ้าเพราะรังสีอัลตราไวโอเลตทำให้จำนวน LC ลดลงและยังพบ LC ในหนังแท้ ท่อน้ำเหลืองของผิวหนัง ผนังหลอดเลือด ต่อมน้ำเหลืองและต่อมไทมัส

ในปี พ.ศ.2534 วชิรา อิงสกุลรุ่งเรือง[2] ได้ศึกษาจำนวน LC ในผิวหนังและเยื่อบุของคนไทยอายุ 30-50 ปี ใช้วิธีย้อมเซลล์ 2 แบบ วิธีแรกใช้วิธีแยกผิวหนังเอาเฉพาะผิวหนังกำพร้า (epidermal sheet) ย้อม immunohistochemistry ด้วย ATPase และนับจำนวนเซลล์ต่อพื้นผิว 1 ตารางมิลิเมตร และวิธีที่ 2 ตัดชิ้นเนื้อผิวหนัง cross-section และนำมาย้อม monoclonal antibody ด้วย CD_{1a} ตรวจดูลักษณะการกระจายตัวของเซลล์และนับจำนวนเซลล์ตามความยาวของ epidermis เป็นมิลิเมตร ผลพบ LC ในบริเวณผิวหนัง 199.09-649.12 เซลล์/มม^2 (เฉลี่ย 574.74 เซลล์/มม^2) โดยการย้อม ATPase พบมีจำนวนเซลล์สูงในบริเวณหน้าอก แขนและหน้า (623.67, 634.39, 610.43 เซลล์/มม^2) ตามลำดับ ส่วนบริเวณฝ่ามือพบ 199.09 เซลล์/มม^2 และเมื่อย้อมผิวหนัง (cross section) ด้วย CD1a นับจำนวนเซลล์ตามความยาวพบ 7.93-34.94 เซลล์/มม^2 และจำนวนเซลล์ในแต่ละพื้นผิวก็ต่างกันสอดคล้องเช่นการใช้ ATPase ย้อม ส่วน LC ในช่องปากพบว่าบริเวณริมฝีปาก 591.9 เซลล์/มม^2 เยื่อบุช่องปาก 587.69 เซลล์/มม^2 และเพดาน 308.72 เซลล์/มม^2 เมื่อย้อมด้วย ATPase และเมื่อย้อมด้วย CD1a จำนวนเซลล์นี่พบก็สอดคล้องกับการย้อมด้วย ATPase ส่วนการเรียงตัวของ LC พบว่าในผิวหนังส่วนใหญ่จะเป็น reticulate pattern แต่ในช่องปากจะพบเป็น discrete pattern (ภาพที่ 4-8) ผลทั้งหมดก็สอดคล้องกับรายงานอื่นๆ

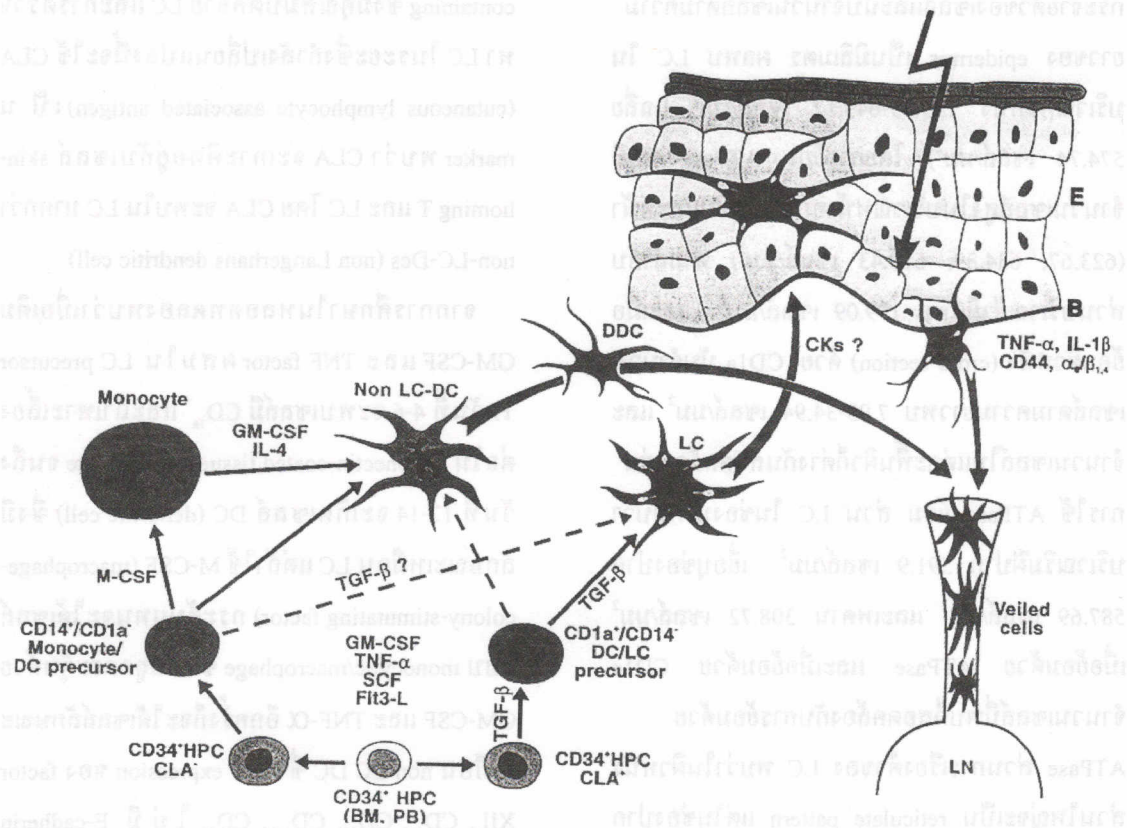
วงจรชีวิตของ LC[1]

ปัจจุบันมีหลักฐานยืนยันว่า LC สร้างมาจากไขกระดูกเหมือนเซลล์เม็ดเลือดอื่นๆ เพราะพบว่า LC จะมี CD_{45} surface antigens เหมือนเซลล์ hematopoietic อื่นๆ และเมื่อปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไขกระดูกจะพบ LC ของ donor ส่วนหลักฐานที่ช่วยสนับสนุนที่สำคัญคือเมื่อนำเซลล์ CD_{34} hematopoietic stem cell มากระตุ้นด้วย granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) และ tumor necrosis factor (TNF) จะได้เซลล์ชนิด CD_{1a}^+, E-cadherin$^+$, Birbeck granule-containing ซึ่งมีคุณสมบัติคล้าย LC และการตรวจหา LC ในระยะซึ่งกำลังเปลี่ยนแปลงนี้จะใช้ CLA (cutaneous lymphocyte associated antigen) เป็น marker พบว่า CLA จะเกาะติดอยู่กับเซลล์ skin-homing T และ LC โดย CLA จะพบใน LC มากกว่า non-LC-Dcs (non Langerhans dendritic cell)

จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าเมื่อเติม GM-CSF และ TNF factor ผสมใน LC precursor ในวันที่ 4-6 จะพบเซลล์มี CD_{1a}^+ และถ้าเพาะเลี้ยงต่อใน fibronectin-coated tissue culture plate จนถึงวันที่ 12-14 จะเกิดเซลล์ DC (dendritic cell) ซึ่งมีลักษณะเหมือน LC แต่ถ้าใช้ M-CSF (macrophage-colony-stimutating factor) กระตุ้นแทนจะได้เซลล์แบบ monocytic/macrophage ซึ่งเมื่อถูกกระตุ้นด้วย GM-CSF และ TNF-α อีกครั้งก็จะได้เซลล์ลักษณะเหมือน non-LC DC ซึ่งจะมี expression ของ factor XII_a, CD_{1a}, CD_{68}, CD_{11b}, CD_{36} ไม่มี E-cadherin และไม่พบ Birbeck granule เซลล์ชนิดนี้จะต่างจาก LC โดยสามารถมี macropinocytic และสามารถกระตุ้นการเกิด B cell ได้ ความสัมพันธ์ระหว่าง LC และ DC อื่นๆ ยังไม่สามารถอธิบายรายละเอียดได้ และเนื่องจาก DC จะพบในบริเวณ T cell zones

ของ skin draining lymph node ซึ่งเป็นที่รองรับของ antigen-laden LC ดังนั้น DC จึงอาจเป็น LC ที่เคลื่อนย้ายจากหนังกำพร้าเข้ามาในต่อมน้ำเหลือง

เนื่องจาก LC/DC จะมีต้นกำเนิดจากเซลล์ CD_{34}^{+} และสิ่งกระตุ้นให้เซลล์ตัวอ่อนเปลี่ยนเป็น LC/DC คือ GM-CSF, TNF-α, SCF (stem cell factor) Flt3-ligand ได้เซลล์รุ่นแรกซึ่งมี CD_{1a} CD_{14} monocytic/DC precursor และ trans-forming growth factor (TGF) β- จะกระตุ้นต่อไปได้ CD_{1a}, CD_{14}, LC precursor เซลล์นี้ก็จะเปลี่ยนเป็น LC ซึ่งเจริญเต็มที่ตามลำดับ ส่วนการเคลื่อนย้ายของ LC เข้าไปในชั้นผิวหนังกำพร้าคงจะอาศัย chemokine ชนิด chemoattractant cytokines (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 กำเนิดและวงจรชีวิต LC[1]

E - epidermis,
B - basement membrane,
HPC - hematopoietic progenitor cell,
DC - dendritic cell,
LC - Langerhans cell,
DDC - dermal dendritic cell,
BM - bone marrow,
PB - peripheral blood,
LN – lymph node

IL-1β - interleukin 1β,
IL-4 - interleukin 4,
SCF - stem cell factor,
GM-CSF - granulocyte/macrophage colony - stimulating factor,
M-CSF - macrophage colony-stimulating factor,
TNF-α - tumor necrosis factor α,

CKs - chemokines,
TGF-β - transforming growth factor β,
CLA - cutaneous lymphocyte-associated antigen,
Flt-3-L - Flt-3 ligand,
$\alpha_6/\beta_{1,4}$ - $\alpha_6/\beta_{1,4}$ integrins

เมื่อตัวอ่อนมนุษย์อายุ 6-7 สัปดาห์ จะสามารถตรวจพบเซลล์ HLADR/ATPase+DC ซึ่งเป็นเซลล์มาจาก yolk sac หรือจากตับ ในตัวอ่อนอายุ 12 สัปดาห์ เซลล์ยังเป็น CD_{1a} และไม่มี Birbeck granule และ LC ที่มีต้นกำเนิดจากไขกระดูกเมื่อเปลี่ยนเป็น LC ที่เจริญเต็มที่จะเข้ามาในชั้นหนังกำพร้าและมีการหมุนเวียนของ LC ดังกล่าวภายในร่างกาย แต่บางครั้ง LC อาจมีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นในเนื้อเยื่อ ส่วนการหายไปจากผิวหนังของ LC อาจเกิดจากการเคลื่อนย้ายของ LC เข้าท่อน้ำเหลืองหรือต่อมน้ำเหลืองหรือมีการเสื่อมสลายของเซลล์ไปตามกาลเวลา

คุณสมบัติและลักษณะของ Langerhans cell[2]

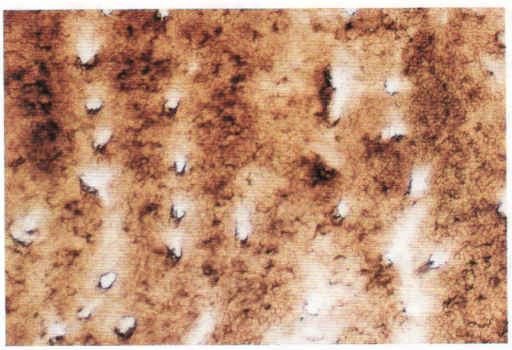
1. Light Microscope

1.1 ในการย้อมชิ้นเนื้อของผิวหนังทั่วไปด้วยสี hematoxylin และ eosin ไม่สามารถแสดงลักษณะของ LC ให้เห็นชัดเจนได้ เพียงแต่เห็นเป็น clear cell ในบริเวณชั้น suprabasilar เพราะขบวนการย้อมทำให้มีการเหี่ยวของ cytoplasm ของเซลล์ ดังนั้นจึงต้องมีวิธีย้อมพิเศษหลายวิธีเพื่อให้เห็นรูปร่าง LC ชัดเจนขึ้น

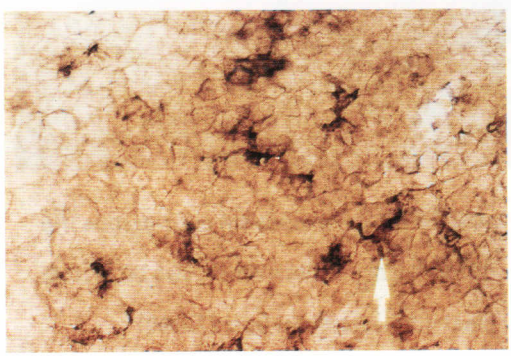
1.1.1 Gold chloride methods วิธีนี้เป็นวิธีแรกที่ทำให้ค้นพบเซลล์นี้ แต่เนื่องจากผลของการย้อมไม่แน่นอน จึงไม่เป็นที่นิยม

1.1.2 Osmium iodide และ Osmium-Zinc-iodide วิธีย้อมนี้ทำให้เห็นลักษณะรูปร่างของ LC ได้ชัดเจนมาก แต่เนื่องจาก melanocyte จะติดสีนี้เช่นกัน จึงไม่สามารถจะใช้แยกเซลล์ LC ได้

1.1.3 Supravital technique with Quinone-Imine dyes ใช้วิธีนี้ตรวจหา LC ใน unfixed skin แต่สีชนิดนี้จะย้อมติด melanocyte ด้วยและสีจะจางลงในเวลาอันรวดเร็วจึงไม่เป็นที่นิยม



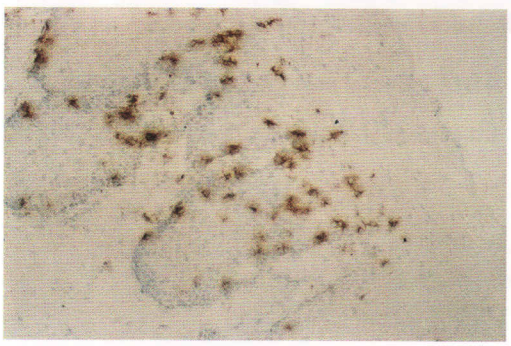
ภาพที่ 2 Buccal mucosa sheet ซึ่งย้อมเฉพาะชั้น epidermal ย้อมด้วย ATPase (ขยาย X 100)[2]



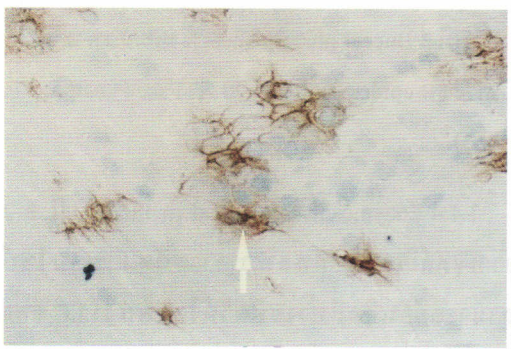
ภาพที่ 3 Buccal mucosa sheet ซึ่งแยกเฉพาะเพาะชั้น epidermal ย้อมด้วย ATPase (ขยาย X 400)[2]

1.1.4 Enzyme histochemical methods[5] เนื่องจากเซลล์มีเอนไซม์หลากหลายชนิดและเอนไซม์สามารถย้อมติดสีบางชนิดได้โดยพบว่า LC ของมนุษย์ หนูตะเภาและลิง Rhesus จะมี membrane-bound formalin resistant, sulfhydryl-dependent adenosinetriphosphatase (ATPase) โดยบริเวณที่มีเอนไซม์นี้หนาแน่น คือบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ของ LC และไม่พบเอนไซม์นี้ใน

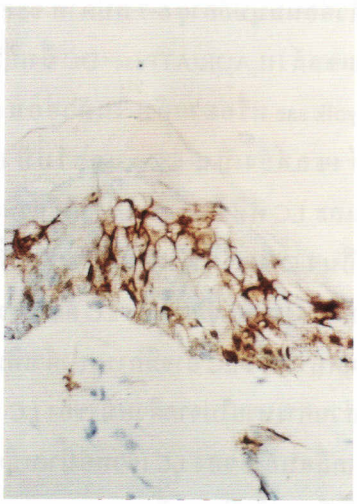
epidermal cell อื่น และพบว่าเซลล์ที่มี ATPase-positive จะมี DOPA-negative เสมอ จึงช่วยให้แยก LC ออกจาก melanocyte ได้ วิธีการตรวจใช้ผิวหนังซึ่งแยกเฉพาะชั้นหนังกำพร้า (epidermal sheet) พลิกกลับด้าน basal layer วางบนสไลด์และย้อม ATPase จะเห็น LC ซึ่งมีลักษณะ dendritic (ดังภาพที่ 2 และ 3) จะสามารถนับจำนวนเซลล์ต่อตารางพื้นที่ผิวหนังได้



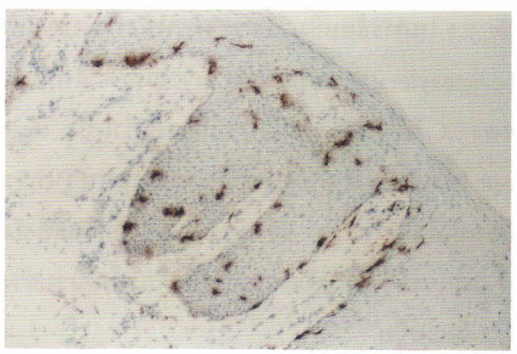
ภาพที่ 4 Buccal mucosa ตัด cross-section เมื่อย้อมด้วย CD_{1a} แสดงตำแหน่งของ LC บริเวณ basal และ suprabasal layer (X 100)[2]



ภาพที่ 5 ย้อมด้วย CD_{1a} เห็น LC ติดสีน้ำตาลเข้มชัดเจนลักษณะเป็น dendritic cell (X 400)[2]



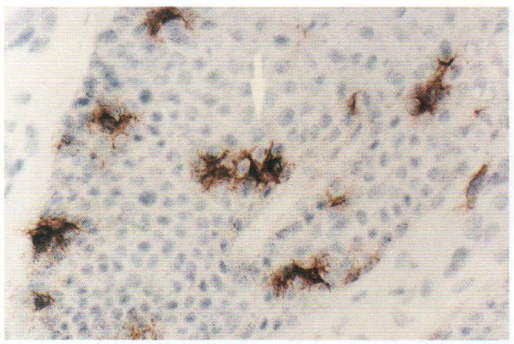
ภาพที่ 6 ผิวหนังบริเวณ Outer forearm ย้อม CD_{1a} ดูด้วยกำลังขยายสูงขึ้น เห็น LC เป็นลักษณะ reticulate pattern ชัดเจน (X 400)[2]



ภาพที่ 7 แสดง LC ที่บริเวณ lower labial mucosa เรียงตัวเป็น discrete pattern (X 100)

เอนไซม์ ATPase นี้เข้าใจว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมการเคลื่อนย้ายของสารภายในเซลล์และอาจเกี่ยวข้องกับการเชื่อมโยงระหว่าง LC กับ keratinocyte และยังพบว่า ATPase ของ LC มีคุณสมบัติเหมือนกับ ATPase ของ actomyosin ดังนั้น

เอนไซม์นี้น่าจะเกี่ยวข้องกับการเคลื่อนย้ายของเซลล์



ภาพที่ 8 แสดง LC ที่บริเวณ lower labial mucosa เรียงตัวเป็น discrete pattern (X 400)[2]

2. Immunolabelling procedures[1]

มีการใช้ monoclonal antibody ย้อมหาลักษณะของ LC โดยใช้วิธี immunofluorescence หรือ immunoperoxidase พบหลากหลายแอนติเจน เช่น

2.1 panhematopoietic marker CD_{45}

2.2 Class II MHC encoded HLA-D region

2.3 CD_{1a} antigens[2]

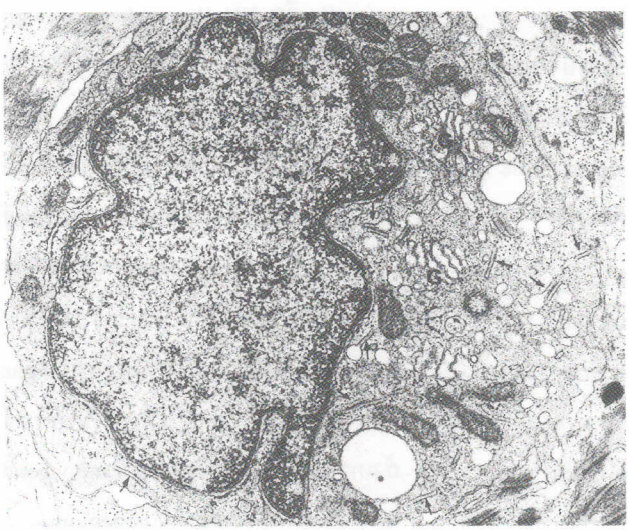
2.4 S-100 protein

2.5 Cytoskeleton antigen vimentin จะพบบน intermediate-sized filaments ของ LC

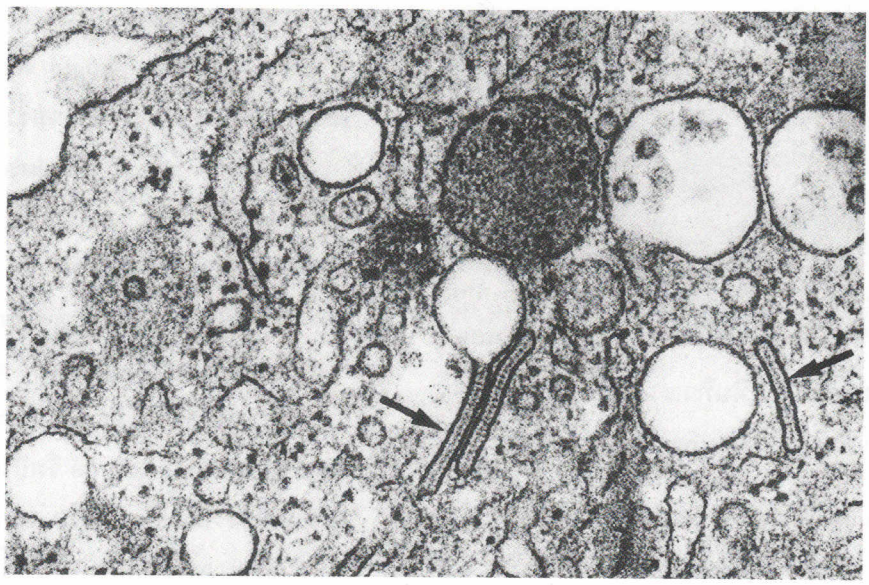
2.6 Birbeck granule-associated antigen เมื่อใช้ mAb Lag

โดย CD_{1a} จะพบใน LC ทั้งในบริเวณ membrane surfacc หรือ cytoplasm ของ LC เมื่อย้อมจะติดสีเห็นชัดเจน (ภาพที่ 4-8) และเมื่อเกิดการอักเสบของผิวหนังมีเซลล์หลากชนิดในรอยผื่น ก็สามารถตรวจพบ CD_{1a} ได้ จึงเป็น surface marker ที่ดีที่สุดของ LC ส่วน HLA-DR antigen จะพบเฉพาะใน LC จากผิวหนังปกติเท่านั้น

CD_{45} antigen จะพบในเซลล์ทุกชนิดที่มีกำเนิดมาจากไขกระดูก



ภาพที่ 9 LC จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน ลูกศรแสดง LC granule ขยาย 19000[3]



ภาพที่ 10 ลูกศรแสดง LC granule 85000[3]

3. ลักษณะของ LC เมื่อตรวจด้วย electron microscope[1,3,16]

ในปี ค.ศ.1961 Birbeck และคณะได้ศึกษาเซลล์ผิวหนังกำพร้าด้วยกล้อง electron microscope และสามารถแยก LC ออกจาก keratinocyte และ melanocyte ได้โดยลักษณะเซลล์ LC มีดังนี้ คือ

(I) Clear cytoplasm

(II) A lobulated and convoluted nucleus

(III) The absence of desmosomes and tonofilaments ซึ่งเป็นลักษณะของ keratinocyte

(IV) The absence of premelanosomes and melanosomes ซึ่งเป็นลักษณะของเซลล์ melanocyte

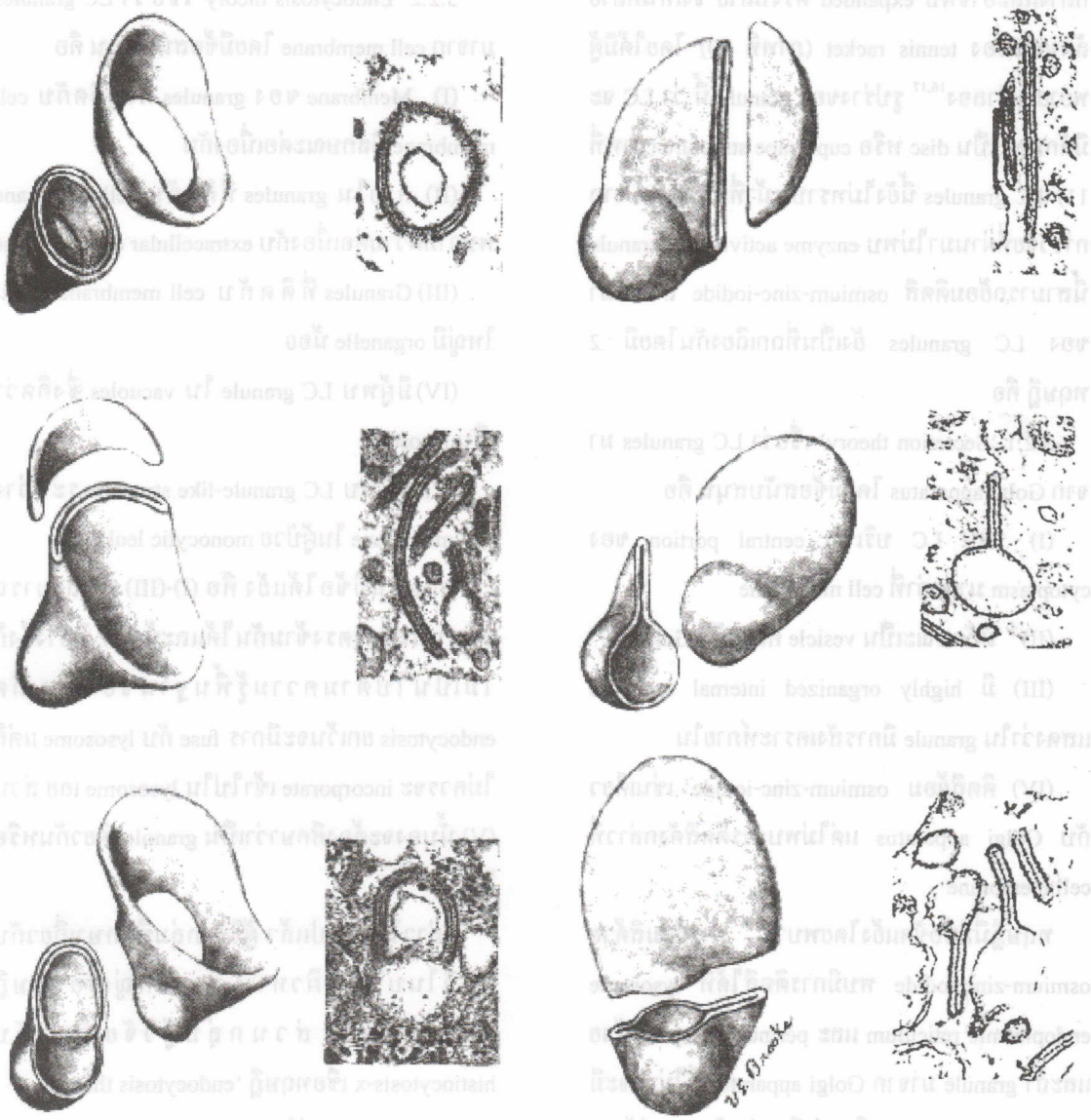
(V) The presence of a special type of organells คือ พบ 'Langerhans cell granule' หรือ 'Birbeck granule'

3.1 General features

โดยทั่วไป LC จะอยู่ชิดกับ keratinocyte ไม่เห็น intercellular space ส่วน nucleus ที่มีลักษณะเฉพาะคือเป็น lobulated (ภาพที่ 9) หรือ folded แต่บางครั้งอาจพบลักษณะกลมได้เช่นกัน ใน cytoplasm ของ LC ประกอบด้วย organelles หลายอย่างแสดงว่า เซลล์นี้มีความเกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์โปรตีน โดยพบมี mitochondria, smooth และ rough endoplasmic reticulum และ centrioles

นอกจากนี้ยังพบ Golgi apparatus และ lysosome ด้วย

Golgi apparatus มีลักษณะที่ชัดเจนเป็น vesicle ที่มี dilated cysternae และพบ small vesicles อยู่ภาย ใน นอกจากนั้นยังพบ Golgi apperatus ที่มีลักษณะเป็น fuzzy coat ที่ internal surface ของ membrane ด้วย และเมื่อ cross section บริเวณนี้แล้วจะพบลักษณะเหมือนกับ LC granules



ภาพที่ 11 ภาพจำลอง Langerhans granules ซึ่งเข้าใจว่ามีลักษณะรูปร่างเป็นถ้วย (cupped shape) (ภาพซ้าย) และเป็นจาน (disc shape) (ภาพขวา) โดยใช้ชุดภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนประกอบ[6]

3.2 Langerhans granule[1,2,6,11,16,17]

Birbeck และ Breathnach ได้บรรยายลักษณะ granule นี้ว่าเป็น rod-shaped trilaminated cytoplasmic organelle ซึ่งมี striated density อยู่ตรงกลางและอาจพบ expanded ตรงปลาย จึงเห็นคล้ายลักษณะของ tennis racket (ภาพที่ 10) โดยได้มีผู้พยายามจำลอง[16,17] รูปร่างของ granule นี้ ว่า LC จะมีลักษณะเป็น disc หรือ cup shape structure (ภาพที่ 11) LC granules นี้ยังไม่ทราบหน้าที่ที่แน่นอน จากการวิจัยที่ผ่านมาไม่พบ enzyme activity แต่ granule นี้สามารถย้อมติดสี osmium-zinc-iodide ส่วนที่มาของ LC granules ยังเป็นที่ถกเถียงกันโดยมี 2 ทฤษฎี คือ

3.2.1 'Secretion theory' เชื่อว่า LC granules มาจาก Golgi apparatus โดยมีข้อสนับสนุน คือ

(I) พบ LC บริเวณ central portion ของ cytoplasm มากกว่าที่ cell membrane

(II) มีลักษณะเป็น vesicle คล้ายกัน Golgi

(III) มี highly organized internal structure แสดงว่าใน granule มีการสังเคราะห์ภายใน

(IV) ติดสีย้อม osmium-zinc-iodide เช่นเดียวกับ Golgi apparatus แต่ไม่พบการติดสีดังกล่าวที่ cell membrane

ทฤษฎีนี้มีข้อขัดแย้งโดยพบว่า การย้อมสีด้วย osmium-zinc-iodide พบมีการติดสีได้ที่ lysosome endoplasmic reticulum และ perinuclear space ด้วย และถ้า granule มาจาก Golgi apparatus ก็ไม่น่าจะมี synthetic activities เหลืออยู่ จึงกล่าวโดยสรุปถ้าจะเชื่อตามทฤษฎีนี้ว่า LC granules นี้มาจาก Golgi apparatus แต่มีคุณสมบัติที่สามารถสังเคราะห์ได้ภายใน granules ยังเหลืออยู่ มีการเคลื่อนย้ายของ granule ไปถึงบริเวณขอบของเซลล์และเมื่อ granule สัมผัส cell membrane ก็จะเปิดออกสู่ intercellular space และกระจายเข้าสู่ extracellular compartment

3.2.2 'Endocytosis theory' เชื่อว่า LC granules มาจาก cell membrane โดยมีข้อสนับสนุน คือ

(I) Membrane ของ granules ที่อยู่ติดกับ cell membrane มีลักษณะต่อเนื่องกัน

(II) ภายใน granules ที่ติดกับ cell membrane พบว่ามีความต่อเนื่องกับ extracellular compartment

(III) Granules ที่ติดกับ cell membrane ส่วนใหญ่มี organelle น้อย

(IV) มีผู้พบ LC granule ใน vacuoles ซึ่งคิดว่าเป็น lysosome

(V) มีผู้พบ LC granule-like structure ระหว่าง cell membrane ในผู้ป่วย monocytic leukemia

ทฤษฎีนี้มีข้อโต้แย้ง คือ (I)-(III) นั้นสามารถอธิบายในทางตรงข้ามกันได้และข้อ IV ที่อ้างถึงก็ไม่เป็นไปตามความรู้พื้นฐานของการเกิด endocytosis ยกเว้นจะมีการ fuse กับ lysosome แต่ก็ไม่ควรจะ incorporate เข้าไปใน lysosome เลย ส่วน (V) นั้นคงจะต้องศึกษาว่าเป็น granule เดียวกันหรือไม่

กล่าวโดยสรุปแล้ว ผู้วิจัยกลุ่มที่ศึกษาเกี่ยวกับ LC ที่ในบริเวณผิวหนัง ส่วนใหญ่เชื่อทฤษฎี 'secretion theory' ส่วนกลุ่มผู้วิจัยเกี่ยวกับ histiocytosis-x เชื่อทฤษฎี 'endocytosis theory'

Indeterminate cell[1,2]

Indeterminate cell เป็น dendrite cell อีกชนิดหนึ่งนอกเหนือจาก LC และ melanocyte จะพบใน

ชั้นหนังกำพร้า indeterminate cell คือ 'type-3 cells' หรือ 'alpha cells' มีคุณสมบัติทั่วไปเหมือนกับ LC เมื่อศึกษาด้วย light microscope และ electron microscope คือ เป็น dendrite cell ที่ไม่มี desmosome หรือ tonofilament หรือ melanosome แต่ขาดคุณสมบัติที่สำคัญของ LC คือ ไม่พบ Birbeck's granules อย่างไรก็ตามได้มีผู้วิจัยบางท่านพบว่ามี LC granules ดังนั้นเซลล์นี้อาจจะเป็นเซลล์เดียวกับ LC

บทบาทและหน้าที่ของเซลล์[18]

เนื่องจาก T cell ไม่สามารถตอบสนองต่อแอนติเจนได้โดยตรงจะต้องอาศัยการกระตุ้นผ่าน T cell receptor (TCR) ซึ่งเป็นสาย peptide เกาะกับ MHC-locus-encoded molecules บน T cell หรือ LC และเมื่อมีการรับรู้จะเกิดการแบ่งตัวเพิ่มเป็น memory T cell ที่จำเพาะกับแอนติเจนและ effector T cell (activated T helper cell T_H, cytotoxoic T lymphocyte T_C) ซึ่งมี CD_4 และ CD_8 บนผิว T cell จะกำหนดหน้าที่ของ T cell โดย CD_4^+T cell คือ T helper cell (T_H) และเป็น class II MHC restricted และ CD_8^+T cell คือ T cytotoxic cell (T_C) จะเป็น Class I MHC restricted

T_H cell จะถูกกระตุ้นโดย complex ของแอนติเจนและ class II MHC molecule บนผิวของ APC (antigen presenting cell) ให้แบ่งตัวและเพิ่มจำนวนเป็นกลุ่มเซลล์ (clone) ที่มีความจำเพาะกับ complex ของแอนติเจนและ class II MHC molecule เดียวกับที่มากระตุ้น T_H cell ตัวแรก และหลั่งไซโตไคน์ออกมา 2 รูปแบบที่แตกต่างกัน คือ

1. T_H1 response หรือ T_H1 subset จะหลั่งไซโตไคน์ที่ส่งเสริมให้เกิดการอักเสบ กระตุ้นแมคโครฟาจและ T cell บางชนิด ตัวอย่างของไซโตไคน์ เช่น IL-1, IFN-γ และ INF-β ดังนั้นถ้ามีการกระตุ้น T_H1 การตอบสนองที่ได้จะเป็นแบบ cell-mediated immune response

2. T_H2 response หรือ T_H2 subset จะหลั่ง IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ซึ่งทำหน้าที่หลักในการกระตุ้น B cell ให้กลายเป็น plasma cell และ หลั่งแอนติบอดี ซึ่งเป็นการตอบสนองแบบ humoral immune response

ส่วน T_c จะถูกกระตุ้นโดย complex ของแอนติเจนและ class I MHC molecule ที่อยู่บนผิวของเซลล์ตัวเองที่เปลี่ยนไป เช่น เซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสหรือเซลล์มะเร็ง เรียกรวมๆ ว่า เซลล์เป้าหมาย (target cells) และถ้ามีไซโตไคน์บางชนิดจาก T_H จะทำให้ T_c เปลี่ยนไปเป็น effector cell เรียก cytotoxic T lymphocyte (CTL) ทำหน้าที่กำจัด target cell บางครั้ง T cell จะทำหน้าที่กดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (T suppressor cells, T_s)

การที่ระบบภูมิคุ้มกันจะมีปฏิกิริยาตอบสนองต่อแอนติเจนจะต้องมีขั้นตอนการรับรู้แอนติเจนก่อนใน T cell แอนติเจนจะต้องถูกนำเสนอ บนผิวเซลล์ในรูปของ peptide-MHC complex เมื่อแอนติเจนดูดซึมเข้าในชั้นผิวหนังจะมีขบวนการย่อยโปรตีนขนาดใหญ่ให้เป็น peptide เรียกขบวนการนี้ว่า antigen processing ต่อจากนั้น peptide จะถูกนำไปติดกับ MHC molecule ภายในเซลล์เป็น peptide-MHC complex และขั้นตอนต่อมา peptide-MHC complex จะถูกลำเลียงขึ้นมาอยู่บนผิวเซลล์

และนำเสนอให้กับ T cell รับรู้ ขบวนการนี้เรียก antigen presentation เซลล์ที่ทำหน้าที่ในการย่อยและนำเสนอแอนติเจนเรียก ว่า antigen presenting cell (APC) เนื่องจากเซลล์ที่มีนิวเคลียสทุกชนิดมี class I MHC molecule อยู่บนผิวและบางชนิดมี class II MHC molecule บนผิวเซลล์ด้วย ดังนั้นเซลล์ทุกชนิดจึงเป็น APC ได้ แต่โดยทั่วไป เราเรียกเซลล์ที่นำเสนอแอนติเจน (peptide) คู่กับ class I MHC molecule ให้กับ CD_8^+ T cell หรือ T_c ว่าเป็น target cell และเรียกเซลล์ที่นำเสนอ peptide คู่กับ class II MHC molecule ให้แก่ CD_4^+ T cell หรือ T_H ว่าเป็น antigen presenting cell (APC)

การแปรรูปและนำเสนอ[1]

เมื่อเกิดแอนติเจนชนิด MHC-restricted T cell จะถูกกระตุ้น 2 ขั้นตอน หลังได้รับแอนติเจนชนิดนั้น การรับรู้ในขั้นแรก คือ TCR จะจับกับ APC-bound peptide MHC complex ขั้นที่สอง T cell กับ costimulators B_{7-1} (CD_{80}), B_{7-2} (CD_{86}) และ cytokine (TNF-α, IL-1β) จะกระตุ้นเซลล์ซึ่งจำเพาะนี้ให้แบ่งตัวและเปลี่ยนเป็น effector หรือ memory cell โดย CD_{28} บน T cell จะเกาะกับ B_7 ทำให้เกิด anti-apoptotic protein ($Bcl\text{-}X_L$) และ cytokine เช่น IL-2 ส่น costimulator อื่นๆ จะช่วยยืดอายุ T lymphocyte พบว่าการเกาะกันของ APC-T cell จะเกาะกันด้วย lymphocyte function associated antigen (LFA) 1 ของ T cell เกาะกับ intercellular adhesion molecule (ICAMs) ของ APC ส่วน CD_2 ของ T cell จะเกาะกับ LFA-3 ของ APC และยังมี ligand อีกหลายตัวซึ่งจะเสริมให้การ เกาะยึด ของ APC กับ T cell แน่นขึ้น เช่น heat-stable antigen (CD_{24}/CD_{24} ligand L), CD_{40}/ $CD_{40}L$, $CD_{27}L$/ CD_{70}, $OX_{40}L$/OX_{40}(CD_{134}) และ RANK L/RANK การเกาะของ ligand เหล่านี้ยังช่วยเสริมการส่งสัญญาณระหว่างเซลล์

1. Immune surviellance function

ผิวหนังและเยื่อบุต่างๆ เป็น barrier ชั้นนอกสุดของร่างกายซึ่งต้องสัมผัสกับสารและสิ่งแปลกปลอม LC มีความสำคัญในการต่อต้าน virus และ tumor associated antigen โดยช่วยให้ร่างกายสามารถจดจำและกำจัดเซลล์ซึ่งมีความผิดปกติแบบผ่าเหล่าและป้องกันการลุกลามของการติดเชื้อไวรัสที่บริเวณผิวหนัง

2. Contact hypersensitivity[10,19]

ใน ปี ค.ศ.1976 Silberberg[10] และคณะ พบว่าเนื้อเยื่อที่มี LC อยู่ด้วย จะสามารถถูกชักนำให้เกิด contact hypersensitivity ได้ แต่เนื้อเยื่อที่ไม่มี LC หรือเนื้อเยื่อที่ LC ถูกทำลายรังสี UVB หรือได้รับยา corticosteroid ก่อนสัมผัสสารแอนติเจนจะไม่เกิดภาวะการชักนำนี้ แสดงว่า LC มีส่วนสำคัญในการทำให้เกิด allergic contact dermatitis และยังพบว่าถ้าทาสารแอนติเจนในบริเวณที่มี LC น้อยนอกจากไม่เกิดการแพ้ยังอาจกระตุ้นการเกิด suppressor T cell ได้ และการทาสารแอนติเจนในปริมาณต่ำก็อาจทำให้เกิด tolerance ได้เช่นกัน

3. Graft rejection

ใน epidermal allograft Ia positive LC เป็นตัว present 'Resident Leucocyte Allograft' ทำให้เกิดมี stimulus สำหรับ allosensitization ซึ่ง Streilein และคณะ ได้ทดลองโดยใช้ mouse cornea ปลูกถ่ายบน

ผิวหนัง พบว่าถ้าใช้ graft ที่มี LC แล้วจะเกิดการ reject ขึ้น

ปัจจัยที่มีผลต่อ Langerhans cell

เป็นที่ยอมรับกันว่า LC มีส่วนเกี่ยวข้องกับ immune response ของร่างกาย แม้จะยังไม่ทราบ biologic process ที่แน่นอน แต่ก็มีหลักฐานแสดงว่ามีปัจจัยและสารบางอย่างที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงลักษณะและหน้าที่ของเซลล์โดยการเปลี่ยนแปลงนี้จะมากหรือน้อยขึ้นกับชนิดปริมาณและระยะเวลาที่สัมผัสของปัจจัยเหล่านั้น

1. รังสีอัลตราไวโอเลต (Ultraviolat light) [1,21-22]

ผู้วิจัยหลายท่านได้ศึกษาผลของรังสีอัลตราไวโอเลตต่อ LC โดยพบว่า

1.1 Low dose UVB มีผลทำให้ cell surface ATPase activity CD_{1a}^{+} ของ LC ลดลง และบางการศึกษายังพบว่าลักษณะของเซลล์เปลี่ยนแปลงไปทั้งจำนวนและรูปร่างของ granule ด้วย

1.2 UVA และ PUVA มีผลทำให้มีการลดจำนวนลงของเซลล์ ATPase+ และ CD_{1a}^{+} การที่รังสีอัลตราไวโอเลตมีผลต่อ LC นี้อาจส่งผลให้ระบบการป้องกันของร่างกายต่อไวรัสและเนื้อเยื่อเหล่าเสียไป ทำให้มีการแพร่กระจายของไวรัสและมะเร็งได้

2. Ionizing radiation[1]

X-radiation และ Grenz rays ทำให้มีการลดจำนวนของ CD_{1a}^{+} และ ATPase+LC รวมทั้งเสียคุณสมบัติในการเป็น alloantigen presenter ด้วย

3. Chemical agents

3.1 Glucocorticoids

หลังจากการให้ topical corticosteroid treatment วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลานาน 5 วัน หรือการให้ intraperitoneal administration (50 mg/kg) ในหนู พบว่า LC มีจำนวนลดลง

3.2 Retinoids

เนื่องจากได้มีการนำยานี้ยาใช้ในโรคผิวหนังหลายโรคทั้ง inflammatory disorders, hyperproliferative, neoplastic conditions, และ UV accelerated aging ดังนั้นจึงได้มีการศึกษาผลของ retinoid ต่อ LC โดยผู้วิจัยบางท่านพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของ LC แต่บางรายงานกลับพบว่าไม่มีผลเกี่ยวข้องกับ LC

References

1. Stingl G, Maurer D, Hausu C, Wolff K. The epidermis: An immunologic microenviroment. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (ed 5) eds. Freedberg IM et al. McGraw-Hill 1999P. 343-57.
2. วชิรา อิงสกุลรุ่งเรือง. จำนวน Langerhans cell ในบริเวณต่างกันของเยื่อบุช่องปากในคนไทย: วิทยานิพนธ์หลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตร์บัณฑิต: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; กรุงเทพฯ. พ.ศ.2534.
3. Wolff K. Langerhans cell: History, Structure, and Function. In: The effect of ultraviolet radiation on the immune system. Parrish JA ed. 1983; 35-58.
4. Zeilickson AS, Mottaz JH. Epidermal dendritic cells: A quantitative study. Arch Dermatol 1968; 98: 652-9.
5. Wolff K, Winkelmann RK. Quantitiative studies on the Langerhans cell population of guinea pig epidermis. J Invest Dermatol 1967; 48: 504-14.
6. Chen H, Yuan J, Wang Y, Silvers WK. Distribution of ATPase-positive Langerhans in normal adult human skin. Br J Dermatol 1985; 113: 707-711.
7. Ebling FJG. Homage to Paul Langerhans. J Invest Dermtol 1980; 75: 3-5.
8. Baer RL. Introductory remarks to the session on langerhans cell. J Invest Dermatol 1980; 74: 307-8.
9. Tamaki K, Stingl G, Katz SI. The origin of Langerhans cell. J Invest Dermatol 1980; 74: 309-11.
10. Silberberg I, Baer RL, Rosenthal SA. The role of Langerhans cell in allergic contact hypersensitivity. A review of findings in man and guinea pigs. J Invest Dermatol 1976; 66: 210-7.

11. Birbeck MS, Breathnach AS, Everall JD. An electron microscopic study of basal melanocytes and high level clear cells (Langerhans cell) in vitiligo. J Invest Dermatol 1961; 37: 51-64.
12. Shelley WB, Juhlin L. Langerhans cell form a reticuloepithelial trap for external contact allergens. Nature 1976; 261: 46-7.
13. Stingl G, Wolff-Schreiner EL, Pichler WJ, et al. Epidermal Langerhans cells bear Fc and C3 receptors. Nature 1977; 258: 245-6.
14. Klareskog L, Tjerlund UM, Forsum U, et al. Epidermal Langerhans cell express Ia antigens. Nature 1977; 268: 248-50.
15. Hutchens LH, Sagebiel RW, Clarke MA. Oral epithelial dendritic cells of the rhesus monkey histologic demonstration, fine structure and quantitive distribution. J Invest Dermatol 1971; 56: 325-6.
16. Wolff K. The fine structure of the Langerhans cell granule. J Cell Biol 1967; 35: 466-73.
17. Sagebiel RW, Reed TH. Serial reconstruction of the characteristic granule of the Langerhans cell. J Cell Biol 1968; 36: 595-602.
18. ทวีศักดิ์ ตีระวัฒนพงษ์. กลไกการเกิดปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกันใน: วิทยาภูมิคุ้มกันพื้นฐานและคลินิก; ไหม รัตนวรารักษ์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; กรุงเทพฯ, พ.ศ.2543: 42-55.
19. Streilein JW, Toews GT, Gilliam JN, Bergstresser PR. Tolerance of hypersensitivity to 2,4 dinitrofluorobenzene: The role of Langerhans cell density within epidermis. J Invest Dermatol 1980; 74: 319-22.
20. Theirs BH, Maize JC, Spicer SS, Cantor AB. The effect of aging and chronic sun exposure on human Langerhans cell population. J Invest Dermtol 1980; 82: 223-6.
21. Friedmann PS. Disappearance of epidermal Langerhans cell during PUVA therapy. Br J Dermatol 1981; 105: 219-21.
22. Gilchrest BA, Murphy GF, Soter NA. Effect of chronologic aging and ultraviolet irradiation on Langerhans cells in human epidermis. J Invest Dermatol 1982; 79: 85-8.

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:

ดารวรรณ สววิบูลย์ พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน นภดล นพคุณ รายงานผู้ป่วยLANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS เฉพาะที่ผิวหนัง วารสารโรคผิวหนัง 2545; 18: 115-22.

สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายงานเนื้องอกลางเกอร์ฮานส์ชนิดที่พบเฉพาะที่ผิวหนังในผู้ป่วยผู้หญิงอายุ 57 ปีซึ่งมาด้วยตุ่มนูนแข็งที่ผิวหนังบริเวณใบหน้าและลำตัวมา 4 เดือน ผลการตรวจทางพยาธิ การตรวจลักษณะเซลล์ด้วยวิธี immunohistochemistry และการตรวจจุลทรรศน์พยาธิอิเล็กตรอนเข้าได้กับเนื้องอกของเซลล์ Langerhans ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการตัดผ่าร่วมกับการจี้ไฟฟ้า,การฉีดยา triamcinolone acetonide 10mg/mlเข้าที่รอยโรคและการพ่นด้วยไนโตรเจนเหลวพบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจ

คำสำคัญ: เนื้องอก ลางเกอร์ฮานส์, การตรวจลักษณะเซลล์ด้วยแอนติเจน

บทนำ

Langerhans cell (LC) เป็น histiocytic cell ที่พบในผิวหนังชั้น stratum spinosum ของ epidermis โดยมีต้นกำเนิดมาจากไขกระดูกเช่นเดียวกับ histiocyte ทั่วไป[1] LC ทำหน้าที่เป็น antigen presenting cell ให้กับ T cell[2] และยังสามารถหลั่ง cytokines เช่น interferon- beta, IL-1, GM- CSF และจากการหลั่งIL-1ซึ่งเป็นpotent chemoattractant ต่อ neutrophils และmacrophages จะกระตุ้น T cells ให้ปล่อย IL-2ได้

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 พบลักษณะเป็น clear cell ขอบของนิวเคลียสเป็นหยัก (cleaved) และมี dendrite

Langerhans cells มี surface markers หลายอย่าง (ตามตาราง) แต่ที่สำคัญคือ CD1 complex[4] ซึ่งเป็นกลุ่ม non-polymorphic membrane glycoproteins ซึ่งประกอบด้วย CD1a, CD1b, CD1c และ CD1d และเฉพาะ CD1a กับ CD1c มีความสำคัญในการนำเสนอ antigen ต่อ T cells[5] Langerhans cells มีลักษณะเด่นในพยาธิวิทยาอิเล็กตรอนคือพบ Birbeck granules ซึ่งเป็น trilaminate cytoplasmic organelle มีลักษณะเป็น rod- shaped กว้างประมาณ 33 nm ยาว 200-360 nm โดย ตรงปลายจะกว้างออกลักษณะคล้ายไม้ตีเทนนิส (tennis racket) หน้าที่ของ Birbeck granules ยังไม่ทราบแน่ชัด[6]

การย้อมหา surface markers โดยเฉพาะ CD1 ด้วยวิธี Immunohistochemistry และการตรวจหา

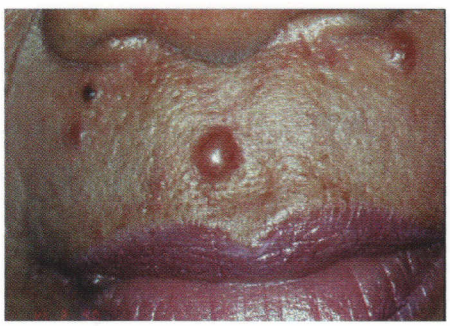
Birbeck granules ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน จะช่วยในการวินิจฉัยว่าเป็น Langerhans cell

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 57 ปี อาชีพรับราชการมาพบแพทย์ด้วยอาการตุ่มนูนแข็งไม่เจ็บเป็นมานาน 4 เดือน ตุ่มแรกขึ้นบนบริเวณหน้า ต่อมากระจายไปยังแขน 2 ข้างและลำตัว ไม่มีผื่นในเยื่อบุช่องปาก สุขภาพทั่วไปผู้ป่วยแข็งแรงไม่มีโรคประจำตัว ไม่เคยแพ้ยา และไม่มีประวัติรับประทานยาประจำ



ภาพที่ 1

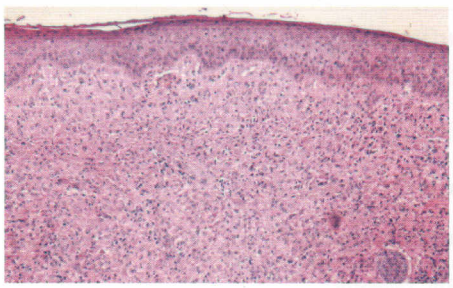


ภาพที่ 2

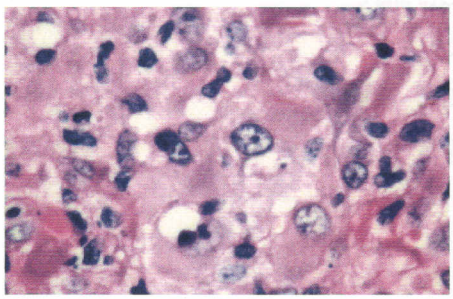
ตรวจร่างกายพบผื่นลักษณะเป็น multiple discrete, yellowish to brownish non- tender, firm to hard, dome-shaped papules and nodules ขนาด 0.5-1cm กระจายบริเวณใบหน้า ลำตัวและแขน 2 ข้าง ไม่มีความผิดปกติในช่องปาก

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.

จากพยาธิวิทยาของเนื้องอกเป็นเซลล์กลุ่ม histiocytes ซึ่งอาจเป็นได้ทั้ง LC หรือ non LC จึง

ส่งชิ้นเนื้อตรวจ immunohistochemistry พบว่าเนื้องอกให้ผลบวกต่อ CD68, S100 และ CD1a ซึ่งเป็น cell markers ของ LC ได้ส่งตรวจอุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบ Birbeck granules ในเซลล์เนื้องอก จึงวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น Langerhans cell histiocytosis (LCH)

ตาราง Surfaces markers of Langerhans cell (LC), activated LC and LC histiocytosis (LCH) cells[7]

Marker	LC	Activated LC	LCH cells
Surface ATPase	+	+	+
MHC II	+	+	+
MHC I	-,+	-,+	-,+
F c lg G receptor	+	+	+
F c lg 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 จี้ไฟฟ้า การฉีด triamcinolone acetonide ในขนาด 10 mg ต่อ ml เข้าเนื้องอกหรือด้วยการพ่นไนโตรเจนเหลว พบว่าวิธีการผ่าตัดและจี้ไฟฟ้าได้ผลดีพอควร ถ้าสามารถทำลายเนื้องอกได้ลึกพอ ยังไม่พบการกลับเป็นซ้ำ

วิจารณ์

โรค Histiocytosis เป็นโรคพบน้อย ส่วนใหญ่มีรายงานพบในเด็กโรค histocytosis-X แต่เดิมนั้นไม่สามารถบอกได้ชัดเจนว่าเป็นเซลล์ชนิดใด แต่เมื่อมีการศึกษามากขึ้นจึงทราบว่าเป็นเนื้องอกของ Langerhans cells จึงเปลี่ยนชื่อเป็น Langerhans cell histiocytosis (LCH) LCH มีอาการแสดงออกของโรคได้หลายแบบ โรคอาจเป็นรุนแรง แพร่กระจายจนถึงเป็นอันตรายถึงชีวิตในเด็กเล็ก บางชนิดไม่ร้ายแรง มีการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไป อาจพบเนื้องอกในหลายอวัยวะพร้อมกันหรือมีรอยโรคเพียงระบบเดียว เช่น เป็นเฉพาะกระดูกหรือผิวหนัง ซึ่งแต่เดิมเคยแบ่ง histiocytosis ตามลักษณะอาการทางคลินิกเป็น 3 แบบ คือ[8]

1. Letterer- Siwe disease มักพบในเด็กอายุ 1 ขวบปีแรก มีอาการรุนแรงจะเสียชีวิตภายใน 1 ปี เนื่องจากมีเนื้องอกกระจายในหลายระบบอาการสำคัญคือ ไข้ ซีด ตับม้าม ต่อมน้ำเหลืองโต และมีรอยโรคในปอดและกระดูก ลักษณะผื่นผิวหนังจะเป็นตุ่มและจุดเลือดออกใต้ผิวหนัง ในบางรายผื่นเป็นตุ่มสีน้ำตาลปกคลุมด้วยสะเก็ดหรือขุยเป็นกระจายในบริเวณใบหน้า หนังศีรษะและลำตัว ลักษณะผื่นคล้าย seborrheic dermatitis หรือผื่น Darier's disease และมักมีความผิดปกติของเยื่อบุช่องปากหรืออวัยวะเพศร่วมด้วย การพยากรณ์โรคไม่ดี

2. Hand-Schü ller -Christian disease มักพบในเด็กอายุ 2-6 ปี ลักษณะทางผิวหนังและเยื่อบุจะคล้ายกับ Letterer- Siwe disease แต่มีลักษณะเฉพาะ 3 อย่าง (triad) คือ มีความผิดปกติของกระดูกโดยเฉพาะบริเวณกะโหลกศีรษะ มีภาวะเบาจืด(diabetes insipidus) และมี exopthalmos อาจพบตับม้ามโต และถ้ามีรอยโรคในกระดูก temperal จะทำให้มีอาการอักเสบของหูส่วนกลางและถ้าเป็นเรื้อรังจะเกิดอาการหูหนวก

3. Eosinophilic granuloma เป็น LCH ที่พบบ่อยที่สุด มักมีความผิดปกติเฉพาะกระดูก ไม่ค่อยพบความผิดปกติที่ผิวหนัง พบในเด็กและผู้ใหญ่อายุน้อยกว่า20 ปีประมาณร้อยละ 75

ในปี ค.ศ.1953 Lichtenstein ได้ศึกษาโรคทั้ง 3 กลุ่ม และพบว่าเป็นโรคเดียวกันแต่มีความรุนแรงของโรคและตำแหน่งที่พบรอยโรคอาจแตกต่างกัน และเป็นผู้ริเริ่มใช้คำ Langerhans cell histiocytosis (LCH) แทนhistiocytosis X[9]

ลักษณะอาการทางคลินิกของโรค LCH

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

สันหลัง ตามลำดับ ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการปวดกระดูก ร่วมกับมีอาการบวมของเนื้อเยื่อรอบกระดูก[10]

ส่วนอาการแสดงทางผิวหนัง ที่มีลักษณะเด่น คือ มีผื่นคล้าย seborrheic dermatitis บริเวณหนังศีรษะและลำตัวอาจพบผื่นเป็นตุ่มนูนสีเหลืองน้ำตาล มีขุย สะเก็ด หรืออาจมีเลือดออกใต้ผิวหนัง อาจพบเป็นก้อนเนื้อหรือพบเป็นแผลบริเวณขาหนีบและรอบอวัยวะเพศ ส่วนในช่องปากอาจพบแผลที่เยื่อบุช่องปากและแผลที่เหงือก ทำให้ฟันคลอนหลุดได้[8]

ถ้ามีรอยโรคในกระดูกบริเวณ temperal จะเกิดการอักเสบในช่องหู จะพบมี discharge ไหลออกจากหูถ้าเป็นเรื้อรัง จะทำให้หูหนวกได้[11] รอยโรค LCH ในปอด จะพบเซลล์เนื้องอกกระจายทั่วปอด (interstitial) มากกว่าเป็นก้อนเนื้อ จึงทำให้เกิดอาการเหนื่อยง่าย หายใจไม่ออก หายใจลำบาก หายใจเร็ว เจ็บหน้าอก อาจมีการแตกทะลุของปอดพบลมในเยื่อหุ้มปอดได้ (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 region[12] จะทำให้เกิดภาวะเบาจืด (diabetes insipidus)

ปัจจัยที่บ่งชี้ว่าโรค LCH มีการดำเนินของโรครุนแรงที่มีรายงานในวารสารต่างประเทศ[10] คือ พบรอยโรคที่กระดูกร่วมกับเยื่อบุและผิวหนัง, มีทั้งรอยโรคที่กระดูกและนอกกระดูก, มีการกลับเป็นซ้ำภายหลังการรักษาในผู้ป่วย LCH ที่มีรอยโรคที่กระดูกร่วมกับโรคในอวัยวะอื่น, มีรอยโรคในกระดูก 3 แห่ง หรือมากกว่า, มีรอยโรคในเยื่อบุ, ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 3 ปี และมีตับหรือม้ามโต, มีความผิดปกติของต่อมใต้สมองและธารามัส, เริ่มมีอาการเมื่ออายุน้อยกว่า 5 ปี หรือมี อาการมากกว่า 3 ระบบของร่างกาย

นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วย LCH ร้อยละ 10 ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่มีรอยโรคเฉพาะที่ผิวหนัง โดยในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ รอยโรคอาจเป็นตุ่มนูนเล็กน้อยหรืออาจกระจัดกระจายทั่วไป โดยพบอาการได้ตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุ 76 ปี[13] การดำเนินของโรค LCH ที่มีรอยโรคเฉพาะที่ผิวหนัง (skin limited Langerhans cell histiocytosis) แยกได้เป็น 4 กลุ่ม คือ

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

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

3. กลุ่มที่รอยโรคคงอยู่หรือมีการกลับเป็นซ้ำและ ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (Persistant or recurrent lesions,not responsive to therapy) อุบัติการณ์ของโรคพบได้ตั้งแต่อายุ 8 เดือนถึง 76 ปี ส่วนมากอายุมากกว่า 30 ปี

4. กลุ่มที่มีการดำเนินของโรคมากขึ้น จนมีรอยโรคเกิดขึ้นในหลายระบบของร่างกายเช่นระยะแรกมีรอยโรคที่ผิวหนังหรือกระดูกเพียงอย่างเดียวแต่ภายหลังพบมีการกระจายไปยังระบบอื่นในร่างกาย

ในผู้ป่วยของเรานั้นลักษณะของผื่นและผลการตรวจทางพยาธิวิทยาและการไม่พบเนื้องอกของ LC ในอวัยวะภายในเข้าได้กับ Skin limited LCH ชนิดที่ 2

การรักษา

ในรายที่มีรอยโรคเฉพาะที่ผิวหนัง อาจรักษาด้วยวิธีการตัดออก, การฉีด corticosteroid เข้าที่รอยโรค (triamcinolone acetonide 10-40mg/ml)[14] หากรอยโรค กระจัดกระจายทั้งร่างกายก็สามารถรักษาได้โดยการใช้ PUVA-photochemotherapy หรือการทา nitrogen mustard [15]

มีรายงานการใช้ interferon alpha2b ฉีดเข้าใต้ผิวหนังว่าได้ผลดี ในผู้ป่วย LCH ซึ่งมีโรคเฉพาะที่ผิวหนัง และดื้อต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น[14,16] หรืออาจใช้ interferon beta ฉีดเข้าที่รอยโรคก็ได้ผลดีเช่นเดียวกัน[17] ส่วนผู้ป่วยในกลุ่ม4 ที่มีการดำเนินโรคมากขึ้นจนมีรอยโรคในหลายระบบของร่างกายควรใช้เคมีบำบัด

การใช้เคมีบำบัด จะพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคในหลายระบบหรือดื้อต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น โดยการให้ corticosteroid ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่น เช่น vinblastine, 6-mercaptopurine, methotrexate และ etoposide (VP16) โดยอาจให้เพียงชนิดเดียวหรือหลายชนิดพร้อมกันก็ได้[10,18,19]

สรุป

รายงานผู้ป่วย skin limited Langerhans cell histiocytosis 1 ราย ได้รับการรักษาด้วยการ ผ่าตัดออกร่วมกับจี้ไฟฟ้า และรอยโรคบางส่วนได้ฉีดยา triamcinolone acetonide 10mg/ml เข้าที่รอยโรค บางส่วนใช้ไนโตรเจนเหลวพบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจโดยเฉพาะในส่วนที่ตัดออกการจี้ด้วยไฟฟ้ายังไม่พบการกลับเป็นซ้ำ 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,Wilkinson,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 manifestrations 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 manifestrations of Langerhans cells histiocytosis. Arch Otological Head Neck Surg. 1989;115:807-13.
12. Braunstein GD et al. Endocrine manifestrations 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. Paediar 1986;18:368.

CME Patient I

Hathairat Choengwiwatkit MD,

Pravit Asawanonda MD,

Nopadon Noppakun MD.

Division of Dermatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

History:

A 21 year-old woman from Laos presented with asymptomatic multiple flat-topped papules on her face and limbs, and generalized reddish-brown macules on her trunk. These lesions first appeared since she was 3 years old and gradually increased in numbers.

No one in her family has the same skin lesion.

Physical examination:

There are multiple discrete, skin-colored, slightly verrucous, flat-topped papules that resemble verrucae plana on her face and her limbs. Koebnerization was also noted. On her trunk, there are slightly scaly surface, reddish-brown macules resembling lesions of tinea versicolor.(Fig 1,2)

Histopathology:

The epidermis shows mild papillomatosis, hyperkeratosis and irregular acanthosis (Fig 3). The keratinocytes are swollen, and posses abundant basophilic cytoplasm. (Fig 4) There is a mild superficial perivascular lymphohistiocytic infiltrate in the upper dermis.

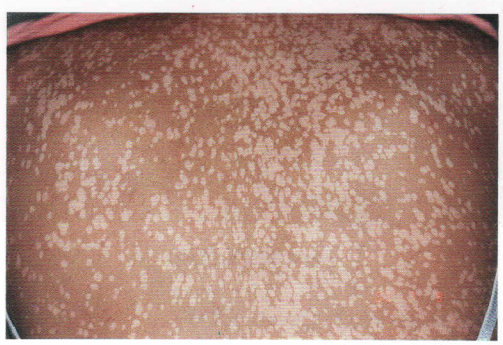


Fig 1

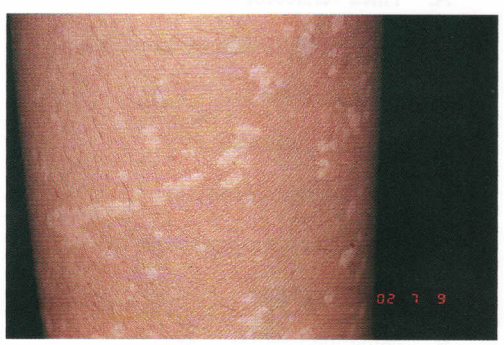


Fig 2

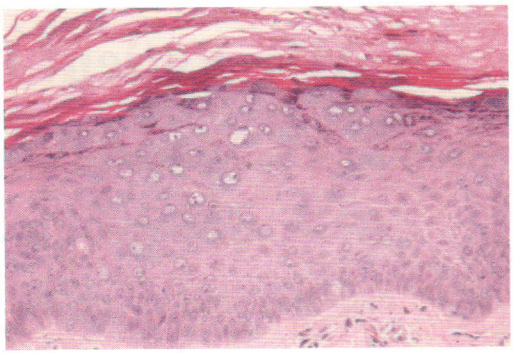


Fig 3 H&E X 4

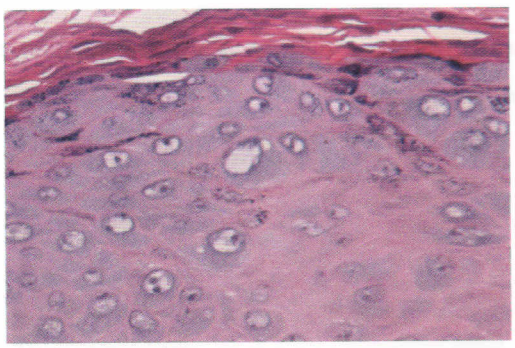


Fig 4 H&E X 40

Self assessment: Question 1-5

1. What is your diagnosis?
   - A. Tinea versicolor
   - B. Epidermodysplasia verruciformis
   - C. Plane xanthoma
   - D. Macular amyloidosis
   - E. Xeroderma pigmentosum
2. Koebner's phenomenon presents in
   - A. tinea versicolor
   - B. epidermodysplasia verruciformis
   - C. plane xanthoma
   - D. macular amyloidosis
   - E. xeroderma pigmentosum
3. Which disease is inherited by autosomal recessive?
   - A. Tinea versicolor
   - B. Epidermodysplasia verruciformis
   - C. Plane xanthoma
   - D. Macular amyloidosis
   - E. Urticaria pigmentosa
4. Which type of human papilloma virus (HPV) does not turn malignarcy
   - A. HPV 3
   - B. HPV 4
   - C. HPV 5
   - D. HPV 8
   - E. HPV 9
5. Which treatment is not recommended in this patient?
   - A. cryotherapy
   - B. phototherapy
   - C. retinoid
   - D. interferon
   - E. cholecalciferol

Epidermodysplasia verruciformis

Epidermodysplais verruciformis (EV) is a rare inherited condition. Affected individual presents with a wide range of HPV subtype including 5,8,9,12,14,15,17,19-25,36-38,46,47,49 and 50. Susceptibility to EV is usually inherited in autosomal recessive manner, though X-linked

inheritance has been reported from one family. The infection leads to the development of disseminated, persistent flat-wart like and macular lesions, usually starting in early childhood. There are two clinical subtypes of EV.

1. EV caused by HPV-3 and HPV-10: lesions are flat-wart like most often seen on the arms, legs, face and back of hands. This subtype rarely turns malignant. The histopathology is undistinguishable from those of verruca plana.

2. EV caused by EV-specific viruses (HPV-5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-24): skin lesions are reddish or pigmented or depigmented, scaly flat macular plane warts, mainly on the trunk, but also on the face, neck and arms, clinically resembling pityriasis versicolor. Upon 3rd or 4th decade, about half of EV patients start developing multiple precancerous lesions (AK, Bowen's CIS) which evolve into nonmelanoma skin cancer. The tumors develop particularly on sun-exposed skin and are most often associated with HPV-5 or 8. Histopathologically, EV lesions can be distinguished from verrucae plana by the finding of the large, swollen keratinocytes with vacuolated, basophilic granular cytoplasm in the stratum granulosum and stratum malpighii. These cells are arranged in clusters or columns. As the lesions progress to show atypicality, the nuclei of the keratinocytes become larger and hyperchromatic and cellular maturation is more disorderly.

There is no definitive therapy for EV. Experimental therapies include intralesional administration of interferons and retinoids. To date, these have resulted in only a partial or transient effect. In advanced HPV-related carcinomas, an experimental therapy involves treatment with a combination of 13-cis retinoic acid and interferon alfa or cholecalciferol analogues. For localized multiple malignant lesions, autotransplantation of skin from uninvolved skin has been reported with success in preventing further development of cancers. UVB and UVA exposure as well as x-ray irradiation should be avoided. Surgical and electrosurgical removal and cryotherapy are used for the treatment of benign and premalignant lesions. Surgery is also indicated for the treatment of malignant lesions.

References

1. Noppakun N. The histopathologic difference between verrucae plana and epidermermo-dysplasia verruciformis. Thai J dermatol 1998; 14:63-6.
2. Nuovo GJ, Ishag M. The Histologic spectrum of epidermodysplasia verruciformis. Am J Surg Pathol. 2000; 24(10):1400-1406.
3. Padlewska K , Ramoz N, Gassonnet P. Mutation and abnormal expression of p53 gene in the viral skin carcinogenesis of epidermodysplasia verruciformis. J Invest Dermatol 2001;17:935-942.
4. Rana A, Tugba O, Cengizhan E. Treatment of epidermodysplasia verruciformis with a combination of acitretin and interferon alfa-2a. J Am Acad Dermatol 2001; 45:296-9.

CME Patient II

Vich Tampanya MD,

Wannasri Sindhupak MD.

Nopadon Noppakun MD.

Division of Dermatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

History:

A 27-year-old woman presented in March 2002 with an increase in number of painful new lesions on her left hand. These lesions, which first appeared since she was 10 years old, throbbed more severely after cold temperature. Simple excision of her left subungual lesions on the thumb provided symptomatic relief without recurrence, but scar formation was noted. However, new lesions have continued to develop in the same areas in which the original lesions occurred. No family history of similar skin lesion.

Physical examination:

Left hand: tortuous, bluish, tender, subcutaneous nodules of the thumb and index finger with mild atrophy of the index finger and pterygium formation on the proximal nail fold of the left thumb. There are also ill-defined areas of tender, bluish patch on her left thenar eminence. (Fig 1,2)



Fig 1



Fig 2

Histopathology:

The section shows well circumscribed nodules composed of many vascular and uniform cuboidal

cells embedded in the mucinous stroma (Fig 3). The vascular spaces are lined by flattened endothelial cells. There are many uniform, basophilic, cuboidal cells peripheral to these endothelial cells (Fig 4).

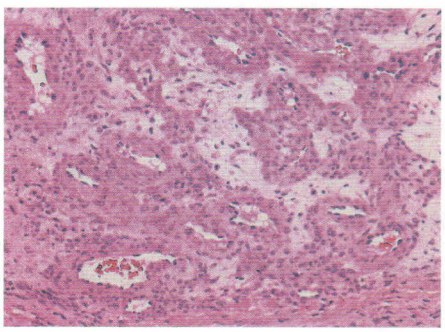


Fig 3 H&E X 10

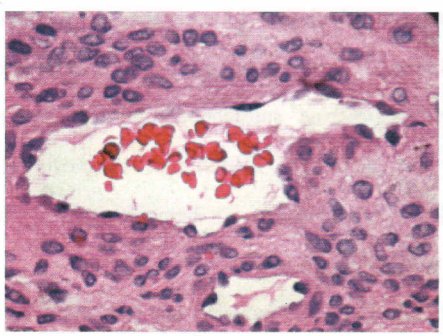


Fig 4 H&E X 40

Self Assessment :Question 1-5

1. Painful skin tumors are all **EXCEPT** one
   A. leiomyoma
   B. neurilemmoma
   C. angiolipoma
   D. glomus tumor
   E. pilomatrixoma
2. Your diagnosis is
   A. leiomyoma
   B. neurilemmoma
   C. neurofibroma
   D. glomus tumor
   E. pilomatrixoma
3. The tumor cells of this pationt are derived from
   A. fibrobast
   B. endothelial cell
   C. nerve cell
   D. muscle cell
   E. skin appendage
4. The provisional diagnosis can be confirmed by
   A. Auspitz'sign
   B. Nikolsky's sign
   C. Darier's sign
   D. Love's test
   E. button-hole sign
5. The treatment of choice is
   A. radiation
   B. chemotherapy
   C. cryosurgery
   D. surgical removal
   E. oral retinoid

Glomus tumor

Glomus tumors are hamartomas derived from the glomus body, a dermal arteriovenous anastomosis important in the control of peripheral blood pressure and temperature. Glomus tumors can be divided into the more common solitary type and the rare multiple type, which is divided into regional, disseminated,

and congenital plaque-like types. The most recent histologic evidence points to glomus cells being a type(s) of smooth muscle cell. Histochemical staining reveals glomus cells to be positive foe vimentin and alpha-smooth muscle actin, but negative for desmin.

These modified smooth muscle (glomus) cells are derived from a segment of the Suquet-Hoyer canal of the glomus body. According for less than 10% of all reported cases of glomus tumors, multiple glomus tumors (glomangiomas) are benign lesions, with one third of the cases appearing before the second decade of life. Unlike the autosomal dominant inheritance of the disseminated type, the regional or localized type and the congenital plaque-like types manifest no familial tendency. Regional glomangiomas occur over a limited portion of the body, usually an extremity, and generally spare the face. and trunk.

Clinically, glomangiomas appear as discrete blue or purple papules or nodules, usually several millimeters in diameter, but lesions larger than 3 cm in diameter have been described. The lesions are often asymptomatic, but they may produce tenderness and even paroxysmal attack of pain.

The suspected lesions can be tested for a provisional diagnosis by using Love's test which consists of applying pressure over the painful area with the head of a straight pin. The other test is the Transillumination test. For this test, the patient is taken to a dark room and a light is projected beneath the pulp. By giving a different colours in transillumination, the tumour can be localized and its size estimated easily. The latter test is proper for the subungual lesion.

Histologically, the glomangioma does not have the fibrous capsule found in the solitary glomus tumor. Also, it has larger irregular vascular spaces and displays more narrow and focal aggregates of glomus cells peripheral to the endothelial cells than the solitary glomus tumor.

The clinical differential diagnosis for glomangioma includes blue rubber bleb nevus, angiolipoma, angioleiomyoma, neurilemmoma, leiomyoma, eccrine spiradenoma, and melanoma, while the histologic diifferential diagnosis also includes cavernous hemangioma and hemangiopericytoma.

Complete surgical excision has been reported to be the most successful therapy and does not usually result in recurrence. But it may result in scar formation in some cases. Sclerotherapy using 23.4%NaCl solution for five sessions over a period of 6 months has been reported to be very successful for multiple glomus tumors without leaving any apparent scars. The lesions were each injected with approximately 0.2 ml of the hypertonic saline, however, it should be noted that some hyper- and hypopigmentation occurred, but these changes improved over a 6-month period post sclerotherapy.

Sclerotherapy with 33% sodium tetradedecyl sulfate has also shown success in destroying multiple glomus tumors of the leg; 2 ml of solution was injected initially and at 4 weeks, and resulted in complete disappearance of the lesions. Another treatment for multiple glomus tumors involves argon and CO_2 lasers. There is a report case using pulsed ruby laser with improvement

References

1. Ulrike Blum-Peytavi: Multiple familial cutaneous glomangioma. J. Am Acad Dermatol 2000 ;42:633-8.
2. K. P. Looi: An unusual case of multiple recurrence of a Glomangioma. The journal of hand surgery 1999;24B:387-9.
3. Luis Requena:Cutaneous vascular proliferations. Part III. J. Am Acad Dermatol 1998;38:143-66.
4. Luis Requena: Cutaneous vascular proliferations.Part II. J. Am Acad dermatol 1997; 37: 887-911.
5. M.Bhushan: Multiple glomus tumours, Coats' disease and fibroblast growth factor. Br J Dermatol 1997; 137: 454-6.
6. Margaret E. Parsons: Multiple glomus tumors. Inter J Dermatol 1997; 36: 894-900.
7. Angela Yen: Multiple painful blue nodules. Arch. of Dermatol 1996;132: 704-5,707-8.
8. Ekin:Subungual glomus tumours. J. of Hand Surgery1997; 22B: 228-9.
9. J. Van Geertruyden: Glomus tumours of the hand. J. of Hand Surgery 1996;21B:257-60.
10. Leon Goldman: Laser treatment of multiple glomangiomas. Arch Dermatol 1981; 117: 451-2.
11. Leon Goldman: Laser treatment of multiple progressive glomangiomas. Arch Dermatol 1978; 114: 1853-4.

CME Patient III

Darawan Sawawiboon MD,

Kanyarat Kraivichian MD.

Nopadon Noppakun MD.

Division of Dermatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

History:

A 3 years old healthy girl presented with 2 years history of non-pruritic, multiple brownish macules on forehead, nose, neck and scalp.

Physical examination:

There are multiple discrete dark brown macules on forehead, bridge of nose, neck and scalp.(Fig 1)

Her general physical examinations were normal. Lymph node, liver and spleen were no enlarged.



Fig 1

Histopathology:

The section shows dense perivascular mononuclear cell infiltrate, in the upper dermis (Fig 2). The infiltrate is composed of lymphohistiocytes and mononuclear cells with large basophilic cytoplasm (Fig 3). Giemsa stain reveals metachromatic granules in the cytoplasm of these cells (Fig 4). The epidermis also shows an increase of melanin pigment in the basal cell layer.

Self Assessment :Question 1-5

1. Your diagrnsie is
   - A. ashy dermatosis
   - B. Kaposi sarcoma
   - C. histiocytosis
   - D. urticaria pigmentosa
   - E. lichen planus
2. The useful test for clinical diagnosis is
   - A. Darier's sign
   - B. complete blood count
   - C. serology test for HIV
   - D. X-ray skull
   - E. patch testing

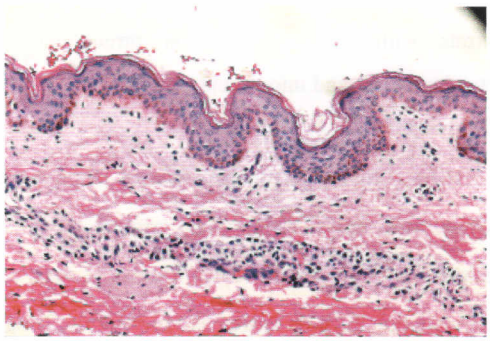


Fig 2 H&E X 4

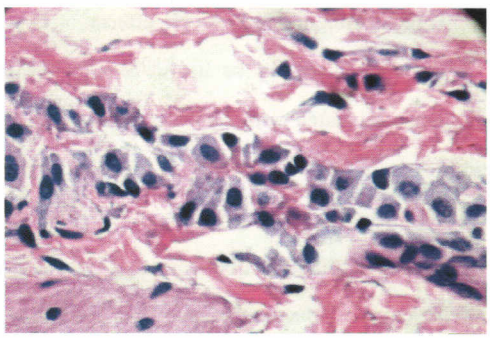


Fig 3 H&E X 20

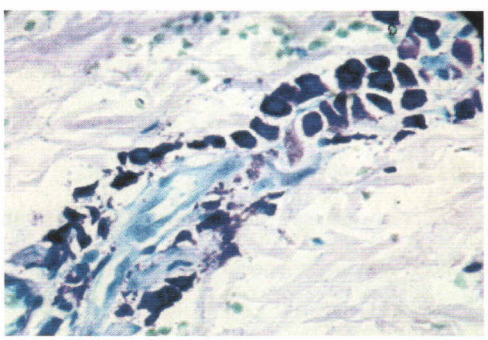


Fig 4 Giemsa stain X 20

3. The most common associated symptom of UP is
   A. pruritus
   B. diarrhea
   C. bronchospasm
   D. angioedema
   E. syncope
4. The course of the disease will
   A. gradually turn to systemic mastocytosis after puberty
   B. gradually spread to involve the whole body after puberty
   C. be stable through adult life
   D. be resolve during adolescence
   E. be blistering during adult life
5. Effective skin treatment is
   A. potent topical corticosteroid
   B. systemic corticosteroid
   C. H_1 antihistamine
   D. cyclosporin
   E. retinoid

Urticaria Pigmentosa

Mastocytosis in infants and children is an unusual disease characterised by an excess of mast cells in body tissues. The skin is the most common organ involved in children and may be the only manifestation of the disease. Mastocytosis can present from birth to adulthood with adult onset disease generally being more severe.

Etiology and pathogenesis:

Mastocytosis appears to be the clinical expression of the production and function of mast cells caused by distinct activating somatic mutations in c-KIT. KIT is a type III transmembrane tyrosine kinase with an extracellular domain that binds mast cell growth factor, also known as SCF (stem cell factor). However pediatric expression of these abnormalities is seen predominately in paediatric

onset mastocytosis with extracutaneous disease. There has been no identified c-KIT abnormality reported to date in familial mastocytosis.

Clinical presentations:

Approximately 65% of individuals with mastocytosis present with disease in childhood, 55% of these patients have manifestations of disease by the age of 2 years.

The remaining 35% of those that develop their disease after puberty are classified as adult onset.

Children with cutaneous mastocytosis typically present with a spectrum of findings from solitary or multiple mastocytomas to urticaria (UP), or diffuse cutaneous mastocytosis (DCM).

Children with more extensive skin involvement are more likely to exhibit systemic symptoms. UP is the most frequent form of cutaneous mastocytosis. The lesions of UP appear as red- brown macules, papules, or plaques. These lesions are of varying size with the highest concentration usually on trunk. Darier s sign, present in the majority of patients with cutaneous mastocytosis.

The most common associated symptom of UP is pruritus which varies in degree of intensity and chronicity. Bullae and blistering may appear in the first few years of life and must be distinguished from other bullous disease of childhood. When the lesions of UP are not associated with systemic disease, there is tendency for such lesions to fade during adolescence.Skin lesions of UP histologically show an accumulation of mast cells within the papillary dermis with variable extension throughout the reticular dermis and into subcutaneous fat.

Treatment:

Therapy for mastocytosis is focused on providing symptomatic relief. Patients and parents should be counselled on avoidance of key triggers of mast cell degranulation such as extremes temperature, certain medications, and Hymenoptera exposure.

- Antihistamine to block the H1 effects.

- H_2 antagonist may be useful to alleviate the symptoms associated with hypersecretion of gastric acid.

- Oral disodium cromoglycate.

- Interferon alfa2b has been used to treat several adult patients with mastocytosis.

Prognosis:

The course of disease in paediatric onset cases is often benign in that there is no progression to systemic disease and there is a tendency to resolve during adolescence.

Children whose mastocytosis persists into adulthood may experience a progression to systemic involvement.

References

1. Kettelhut BV, Metcalfe DD, Pediatric mastocytosis. Ann Allergy 1994, 73: 197-207.
2. Longley BJ Jr, Metcalfe DD, Tharp M, ET al. Activating and dominant in activating c- KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. Proc Natl -Acad Sci USA 1999,96:1609-14.
3. M C Carter and D D Metcalfe MD. Pediatric mastocytosis. Archives of Disease in Childhood 2002, 86: 315-319.

CME Patient IV

Chuchai Tanglertsampan MD.

Division of Dermatology, Pramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand.

History:

A 40-year-old nurse presented with a 2 year history of itchy skin rash on hands that developed after wearing rubber gloves. She had no systemic symptoms. She was in good health and had no history of atopy. Physical examination revealed excoriated dermatitis on both hands (Fig.1,2).

Self assessment: Question 1-5

1. From the above clinical presentation, your differential diagnosis includes all of the following **EXCEPT**

   A. contact dermatitis
   B. contact urticaria
   C. dermatophytosis
   D. eczematous psoriasis
   E. lichen planus

2. Potassium hydroxide preparation was negative for fungus. Patch, prick and use tests were performed. She had positive patch test reactions to nickel and thiuram mix. The prick and use tests were positive for rubber gloves. What is (are) your diagnosis?

   A. Allergic contact dermatitis
   B. Irritant contact dermatitis
   C. Contact urticaria
   D. A and C
   E. B and C

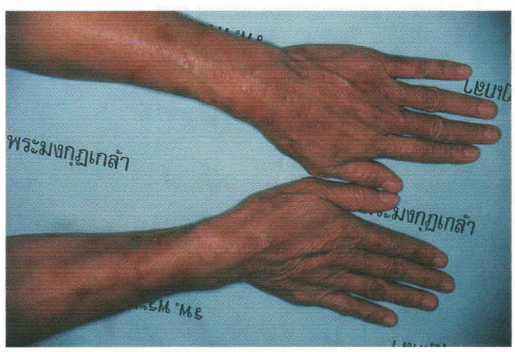


Fig. 1

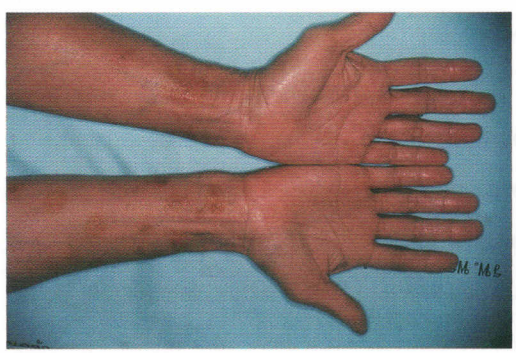


Fig. 2

3. What is the antioxidant in rubber?

   A. Carba mix

B. PPD mix
C. Thiuram mix
D. Mercapto mix
E. Mercaptobenzothiazole

4. What is **not** the test for natural rubber latex allergy ?
A. Prick test
B. Patch test
C. Provocative use test
D. Wear test
E. latex radioallergosorbent test

5. The patient who has latex allergy can expose to
A. hypoallergenic rubber glove
B. polyethylene glove
C. banana
D. passion fruit
E. avocado

Rubber allergy (Type I and IV hypersensitivity reactions)

Rubber allergy is an important occupation health problem for an increasing number of patients. It may produce a type I urticarial reaction (natural rubber latex allergy), or more commonly, a type IV delayed eczematous dermatitis. Type IV hypersensitivity reactions to rubber product, typically associated with chemical added to rubber during processing, consist of localized dermatitis. It is diagnosed by patch test. The allergens in a standard tray are mercapto mix, mercaptobenzothiazole, thiuram mix, carba mix and black rubber mix(PPD mix). PPD mix is the only antioxidant in the standard tray while others are accelerators.

Type I hypersensitivity reactions is an IgE mediated immediate reaction to natural rubber latex (NRL) proteins with clinical manifestations ranging from contact urticaia to anaphylaxis. Evaluating NRL allergy begins with the pertinent history and physical examination. Then, the patient is evaluated by use test, skin prick test or latex RAST (Radioallergosorbent test). Since standard test allergens are not available, "home-made" preparations for prick tests are routinely used. The use test with latex gloves should be started with a one finger test because whole hand exposure risks anaphylaxis, especially if performed on eczematous skin. A wear or use test is carried out with fingers cut form the suspected gloves and applies to a dampened finger of the patient. The appearance of one or more hives at 15-30 minutes is considered positive. If the one-finger test result was negative, the entire glove is doned 15-30 minutes. A vinyl glove serves as a negative control. Resuscitation equipment that contains no NRL compounds should always be available in the event of anaphylaxis. The latex RAST measures specific IgE antibodies to NRL but is not useful for screening because it lacks sensitivity. However , most patients with previous anaphylaxis are RAST

positive. Persons with latex allergy are treated with complete natural rubber latex avoidance. Some investigations have revealed common allergens in fruit such as banana, avocado, kiwi, chestnut, passion fruit and papaya.

References

1. Tanglertsampan C, Maibach HI. Contact urticaria. In: Hogan DJ, ed. Occupational skin disorder: New York, Igaku-Shoin,1994: 81-8
2. Patrakarn S , Tanglertsampan C, Vassansion E. Contact urticaria to rubber gloves: the first case report in Thailand. Thai J Derm. 1996;12:165-9
3. Tanglertsampan C, Patrakarn S, Vassansion E. Double use tests for latex allergy. Contact Dermatitis. 1997;36: 311-2
4. Tanglertsampan C. Natural rubber latex allergy: an overview. Thai J Derm.1998;14:1
5. 45-58
6. Tanglertsampan C. Latex allergy: an update. Thai J Derm. 2001; 17: 90-6

เฉลยแบบทดสอบ Continuing Medical Education (CME) ปีที่ 18ฉบับที่ 2

CME Patient I

1. E	2. D	3. C	4. E	5. C

CME Patient II

1. C	2. A	3. E	4. D	5. E

CME Patient III

1. C	2. C	3. C	4. D	5. D