

# อีสตอยด์เล็บโปรซี (HISTOID LEPROSY)

ประทีป ศิริสาธิตโกชน์

รพ. นครปฐม

## บทนำ

Ridley และ Jopling ได้จำแนก leprosy ออก ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย<sup>1</sup> (cell mediated immune response) เป็น 5 กลุ่ม โดยอาศัยลักษณะความสามารถของระบบ ตามตาราง

Clinical Aspect of the Ridley-Jopling Classification

| Observation<br>or test                       | Type of leprosy               |                                      |                                       |                        |                            |
|----------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|----------------------------|
|                                              | TT                            | BT                                   | BB                                    | BL                     | LL                         |
| Number of lesion                             | Single usually                | Single or few                        | Several                               | Many                   | Very many                  |
| Size of lesion                               | Variable                      | Variable                             | Variable                              | Variable               | Small                      |
| Surface of lesion                            | Very dry<br>Sometime<br>scaly | Dry                                  | Slightly shiny                        | Shiny                  | Shiny                      |
| Sensation in lesions<br>(not face)           | Absent                        | Moderately<br>markedly<br>diminished | Slightly-<br>moderately<br>diminished | Slightly<br>diminished | Not affected               |
| Hair growth in<br>Lesion                     | Absent                        | Markedly<br>diminished               | Moderately<br>diminished              | Slightly<br>diminished | Not affected               |
| AFB in lesions                               | Nil                           | Nil or scanty                        | Moderate<br>Numbers                   | Many                   | Very many<br>(plus globus) |
| AFB in nasal<br>Scrapings or in<br>noseblows | Nil                           | Nil                                  | Nil                                   | Usual nill             | Very many<br>(plus globus) |
| Lepromin test                                | Strongly+                     | Weakly+                              | Negative                              | Negative               | Negative                   |

Note : AFB, acid fast bacilli ; TT, tuberculoid ; BT, borderline-tuberculoid ; BB, midborderline ; BL, borderline lepromatous ; LL, lepromatous.

ปี 1960 Wade<sup>2</sup> ได้รายงาน histoid leprosy ซึ่งมีลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาแตกต่างไปจาก lepromatous leprosy ทั่วไป โดยมักจะพบได้บ่อยในผู้ป่วย lepromatous leprosy ที่กลับมาเป็นซ้ำ (relapse) หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาแดปโซน เป็นเวลานานจนมีอาการดีขึ้น แต่อย่างไรก็ตามเราก็สามารถพบ histoid leprosy ได้ในรายที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน<sup>3-6</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า histoid leprosy สามารถเกิดในผู้ป่วย borderline leprosy<sup>7-13</sup> และ indeterminate leprosy<sup>14</sup> histoid leprosy มีลักษณะทางคลินิกคล้ายเนื่องอกชนิดหนึ่ง (cutaneous and/or subcutaneous nodules and plaques) มีขอบเขตชัดเจนติดอยู่บนผิวหนังปกติ<sup>15</sup> ซึ่งแตกต่างไปจากลักษณะทางคลินิกของ lepromatous leprosy ทั่วไปที่มีลักษณะเป็นผื่นนูนแดงขอบเขตไม่ชัดเจน หรือบางครั้งอาจสังเกตเห็นตุ่มได้ไม่ชัดเจน ยกเว้นในรายที่เป็นมากจะมีลักษณะผื่นนูนหนาซึ่งพบได้บ่อยบริเวณหน้า (lionine facies) นอกจากนี้ histoid leprosy ยังมีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ประกอบไปด้วย spindle-shaped cells โดยไม่พบลักษณะของ globus formation ที่เป็นลักษณะของ lepromatous leprosy ทั่วไป สำหรับอุบัติการณ์ของ histoid leprosy Singh และคณะ<sup>15</sup> ได้รายงานไว้ประมาณ 8.7% ของผู้ป่วย lepromatous leprosy หรือประมาณ 1.2% ของผู้ป่วย leprosy Rodriguez<sup>9</sup> พบว่า 72 คนของผู้ป่วย leprosy ที่กลับเป็นซ้ำมี 28 คน (39%) ที่มีลักษณะของ histoid leprosy และพบผู้ป่วยอายุน้อยที่สุดคือ 10 ปี<sup>15</sup> มากที่สุด 84 ปี<sup>7</sup> สำหรับในประเทศไทยเคยมีรายงาน 1 ราย<sup>16</sup> จากโรงพยาบาลรามาริบัติโดยรวบรวมผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อที่เป็นโรคเรื้อนจำนวน 1,000 ราย พบว่ามีอยู่ 1 รายที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น histoid leprosy นอกจากนี้ยังไม่เคยมีใครเคยรายงานผู้ป่วย histoid leprosy ที่พบในประเทศไทยอีก ยกเว้นที่โรงพยาบาลนครปฐม<sup>17</sup> ที่ได้รายงานผู้ป่วยที่มีลักษณะทั้งทางคลินิกและทางพยาธิวิทยาเป็น histoid leprosy อีก 1 ราย แสดงให้เห็นว่าแม้ว่า

มีผู้ป่วยโรคเรื้อนจำนวนค่อนข้างมากในประเทศไทยแต่โอกาสที่จะพบผู้ป่วย histoid leprosy ในประเทศไทยนั้นมีน้อยมาก

## ลักษณะทางคลินิก

Histoid leprosy มีลักษณะทางคลินิกได้หลายแบบ เช่น ก้อนใต้ผิวหนัง (subcutaneous nodules) ก้อนลึกติดกับผิวหนัง (deeply fixed cutaneous nodules) ก้อนตื้น ๆ ที่ผิวหนัง (superficially placed cutaneous nodules) อาจจะเป็นก้อนนิ่ม ๆ (soft nodules) หรือปื้น (plaques) ก็ได้<sup>3-5,7-9,19,20</sup> ในคนไข้รายเดียวอาจจะมีผื่นได้หลายผื่นตั้งแต่ 3-50 ผื่นและมีผื่นได้หลายแบบ<sup>3,7,8,9,19</sup> โดยมากผื่นมักจะอยู่บริเวณหลัง ก้น หน้า แขนและขา<sup>7,9,20,21</sup> โดยเฉพาะบริเวณปุ่มกระดูก (bony prominences) รอบ ๆ ข้อศอกและหัวเข่า ในรายที่เป็นมากอาจพบผื่นได้ในปาก (oral mucosa, hard palate) บริเวณอวัยวะเพศ (glans penis)<sup>8</sup> และในโพรงจมูก (nasal mucosa)<sup>13</sup> นอกจากนี้ยังอาจจะพบรอยโรคในเส้นประสาท (nerves and nerve sheaths)<sup>22-24</sup>

ลักษณะที่เป็นก้อนใต้ผิวหนัง (subcutaneous nodules) จะเป็นลักษณะที่พบได้บ่อย<sup>18,20</sup> มีขนาดตั้งแต่คล้ำได้เป็นก้อนเล็ก ๆ ใต้ผิวหนังจนถึงขนาด 5 ซม. ก้อนที่ผิวหนัง (cutaneous histoid lepromas) จะพบได้ค่อนข้างยาก<sup>18,20</sup> ลักษณะจะเป็นก้อนติดอยู่บนผิวหนังหรืออาจจะมีก้านยื่นออกมาก็ได้<sup>18</sup> สำหรับ histoid leprosy ที่รายงานเป็นรายแรกของโรงพยาบาลนครปฐมและของประเทศไทยจะเป็นลักษณะก้อนติดอยู่บนผิวหนัง<sup>17</sup> ส่วนที่รายงานจากโรงพยาบาลรามาริบัตินั้นไม่ได้รายงานลักษณะทางคลินิกไว้

Rodriguez<sup>9</sup> ได้รายงานผื่น histoid leprosy (cutaneous nodules) ที่มีลักษณะแตกต่างจากลักษณะที่พบโดยทั่วไปเรียกว่า soft histoid nodules ซึ่งมีลักษณะแบนราบกว่าและขอบเขตไม่ชัดเจนเมื่อเทียบกับลักษณะที่พบได้ตามปกติ และจะรายล้อมด้วยผื่นที่มีขนาดเล็กกว่า

จางกว่าแต่เล็กกว่ารอบ ๆ ทำให้มีลักษณะคล้ายผื่นกว้าง (plaques) แทนที่จะมีลักษณะเป็นก้อน (nodules) เหมือนปกติ ผื่นที่รายล้อมพวกนี้สามารถเปลี่ยนแปลงขนาด ตำแหน่งและจำนวนได้ภายในไม่กี่สัปดาห์ เราสามารถที่จะพบ soft histoid nodules นี้ได้ในพวก borderline leprosy, พวกที่ไม่เคยรักษาและพวกที่กลับเป็นซ้ำ (relapse)

เราสามารถพบผื่น histoid leprosy มีลักษณะเป็นแผลได้<sup>3,8,9,25</sup> Price และ Fitzherbert<sup>5</sup> พบว่า histoid leprosy ปกติจะไม่เกิดเป็นแผล ยกเว้นได้รับการกระตุ้นจากการรักษา ลักษณะของ histoid leprosy จะมีลักษณะคล้าย Von Recklinghausen's disease<sup>7,8</sup> หรือหูดข้าวสุก (molluscum contagiosum)<sup>8,9</sup> แต่ผื่น histoid leprosy จะยืดหยุ่นกว่าผื่นของ Von Recklinghausen's disease และจะไม่มีรอยนูนตรงกลาง (umbilicated) เหมือนหูดข้าวสุก (molluscum contagiosum) ยกเว้นในรายงานของ Singh และคณะ<sup>26</sup> ที่พบว่ามียูหนึ่งรายที่มีลักษณะนูนตรงกลางเหมือนหูดข้าวสุก

อีกลักษณะหนึ่งของ histoid leprosy คือจะเป็นลักษณะผื่นกว้าง (cutaneous plaques)<sup>3,7-9,18,19</sup> ยกตัวอย่างเช่น ผื่นที่มีสะเก็ดหนา (thick scaling pads) ซึ่งอาจจะเกิดจากการกดทับ จึงทำให้พบผื่นประเภทนี้ได้บ่อยบริเวณที่มีการกดทับเช่น ข้อศอก<sup>3,18</sup> แต่ก็สามารถพบผื่นแบบนี้ในบริเวณที่ไม่มีการกดทับได้เช่นกัน<sup>18</sup>

ในผู้ป่วย lepromatous leprosy ที่กลับเป็นซ้ำเราอาจจะพบผื่น leprosy ปกติอยู่ใกล้ ๆ กับผื่น histoid leprosy เช่น บริเวณใบหน้าและหู<sup>3,8,9,18</sup> หรือในบางรายเราอาจจะพบผื่น histoid leprosy อยู่ในผื่นของ lepromatous leprosy เลยก็ได้ แต่จะมีลักษณะทางพยาธิของผื่นทั้งสองประเภทแยกจากกันชัดเจน<sup>9,18</sup>

จะสังเกตได้ว่าส่วนใหญ่ของคนไข้ที่เป็น histoid leprosy มักจะไม่มีปัญหาเรื่องขนคิ้วร่วงถึงแม้ว่าขนบริเวณผื่นจะร่วงก็ตาม แต่อย่างไรก็ตามคนที่ร่วงไปแล้วจะสามารถงอกใหม่ได้เมื่อผื่นหาย<sup>5</sup> คนไข้ histoid leprosy

อาจจะพบผื่นบริเวณริมฝีปากได้ แต่จะมีน้อยมากที่พบผื่นในโพรงจมูก (nasal mucosa) เมื่อเทียบกับผื่นที่พบบริเวณใบหน้า นอกจากนี้ยังพบว่า histoid leprosy มักจะไม่ทำลาย nasal cartilage ถึงแม้จะปล่อยทิ้งไว้โดยไม่ได้รับการรักษามาเป็นเวลานานก็ตาม<sup>3,5</sup>

โดยปกติผู้ป่วย histoid leprosy มักจะมีอาการทั่วไปค่อนข้างดีและไม่ค่อยจะพบว่ามียปฏิกิริยาเมื่อได้รับการรักษา (erythema nodosum leprosum type of reaction)<sup>3,18</sup> ถึงแม้ว่าจะพบว่ามียรายงานอยู่บ้าง<sup>5,7-9,27</sup>

### ลักษณะของเชื้อ (Bacteriologic Features)

เมื่อทำการขูดดูเชื้อ (skin-slit smears) บริเวณผื่นจะพบเชื้อปริมาณมาก<sup>3,7-9,15,18,28</sup> และเมื่อขูดบริเวณกลางก้อนมักจะพบกลุ่มของเชื้อหนาแน่นอยู่ในเซลล์<sup>8</sup> และส่วนใหญ่ของเชื้อมักจะมีขนาดยาวอยู่ในสภาพดีไม่แตกหักเมื่อเทียบกับเชื้อที่พบในผื่นโรคเรื้อนทั่วไป<sup>3,7-9,18</sup>

### ลักษณะทางพยาธิวิทยา (Histopathologic Features)

เราจะพบเซลล์รูปกระสวย (spindle-shaped cells and/or polygonal cells) เป็นลักษณะเด่นและจะพบเชื้อโรคเรื้อน (acid fast bacilli) เป็นจำนวนมาก<sup>18</sup> จะพบลักษณะนี้ได้ดีกว่าในผื่นใหม่ ๆ โดยพบได้ทั้งในผื่นใต้ผิวหนัง (subcutaneous) และในผื่นที่ผิวหนัง (cutaneous)

ลักษณะการโตของผื่นใน histoid leprosy จะเป็นลักษณะขยายออกซึ่งแตกต่างจากผื่นโรคเรื้อนทั่วไปที่จะมีการโตในลักษณะแทรกเข้าแทนที่ (infiltrative fasion)<sup>2,4,6,18,19</sup> หนังกำพร้า (epidermis) บริเวณผื่นจะถูกยกและยืดบางออก (atrophy) จากการขยายออกของผื่นที่อยู่ชั้นหนังแท้ (dermis)<sup>4,7,20,21,25,29,30,31</sup> Sanchez<sup>20</sup> ได้รายงานผู้ป่วยบางรายของเขามีลักษณะของ acanthosis และ flattening of rete ridges ในชั้นหนังกำพร้า ในขณะที่ Misra<sup>21</sup> รายงานว่ามี hyperkeratosis ในผู้ป่วยส่วนใหญ่

จะพบว่ามี grenz zone<sup>5,7,19,20,25</sup>

ตัวผื่นมักอยู่ในชั้นหนังแท้ ชั้นใต้หนังแท้ หรือทั้งสองชั้น และมักจะพบ pseudocapsule รอบตัวผื่นซึ่งเกิดจากผื่นที่โตแบบขยายออกไปกดเนื้อเยื่อข้างเคียง<sup>2,10,18-20,25,32</sup>

แต่จะไม่พบลักษณะเช่นนี้ในรายที่เป็น plaques<sup>18</sup> ลักษณะสำคัญของผื่น histoid leprosy ก็คือลักษณะที่มีขอบเขตของพยาธิสภาพค่อนข้างชัดเจน<sup>7,18,19,21,25,29,33</sup> โดยเหตุที่เป็นลักษณะการสร้างเนื้อเยื่อ (tissue forming process) มากกว่าที่จะเป็นลักษณะของการสร้าง granuloma<sup>6</sup> ในรายที่เป็นก้อนใหญ่ ๆ พบว่าอาจจะมีผนังกัน (septum)<sup>5</sup> ลักษณะการเกิดของผื่นจะเป็นลักษณะเหมือนเริ่มจากจุดกำเนิดตรงกลางแล้วค่อย ๆ โตขยายออกไปทีละน้อยดันเส้นเลือด เส้นประสาท และ skin appendage ออกไปข้างนอกตัวผื่น<sup>4,18-21</sup> แต่ในบางโอกาสเราอาจจะพบ appendage ในตัวผื่นก็ได้แต่จะยังคงสภาพที่ดีไม่ถูกทำลาย<sup>5,29</sup> ในตัวผื่นจะพบเส้นเลือดจำนวนน้อย แต่จะไม่พบเส้นประสาท<sup>18,19,29</sup> Price และ Fitzherbert<sup>5</sup> สังเกตว่าถึงแม้จะพบเส้นประสาทในผื่น histoid nodules และพบว่ามีเชื้อโรคเรื้อนอยู่ก็ตาม แต่เราจะไม่พบว่ามีเซลล์ที่มีการอักเสบอยู่ (inflammatory cells infiltration)

ลักษณะที่เด่นชัดที่สุดและเป็นแบบฉบับของ histoid nodules ก็คือเซลล์รูปกระสวย (spindle shaped histiocytes) ที่เรียงตัวประสานกันเป็นวง<sup>2,4,6,9,10,18,19,28,33</sup> ส่วนประกอบของ spindle-shaped cells จะประกอบไปด้วย cytoplasm พอประมาณและมี nucleus รูปไข่ติดสีจาง<sup>19,29,28</sup> และเมื่อขยายให้ใหญ่ขึ้นจะพบว่ามีช่องว่าง (vacuolation) ใน cytoplasm ในผื่นที่เกิดขึ้นใหม่ ส่วนประกอบของเซลล์ส่วนใหญ่จะเป็น polygonal or irregular shaped cells ที่มี eosinophilic and granular cytoplasm และ round vesicular nucleus<sup>19</sup> นอกจากนี้ยังสามารถพบ spindle-shaped histiocytes และ polygonal cells ผสมอยู่ด้วยกันในอัตราส่วนที่แตกต่างกันไป ในผื่น histoid<sup>3,19,28,29</sup> ในผื่นเก่าของ histoid leprosy เราสามารถพบ foamy histocytes ได้<sup>4</sup>

Bhutani และคณะ<sup>7</sup> ได้แบ่งลักษณะของผื่น histoid leprosy ออกเป็น 3 กลุ่มตามลักษณะของการเรียงตัวของเซลล์ (cytologic architecture) คือ

1. Nonvacuolated and spindle-shaped histiocytes ที่เรียงตัวประสานกัน (storiform) และมีเชื้ออยู่เป็นจำนวนมาก

2. ส่วนใหญ่จะประกอบไปด้วย foamy histiocytes ที่มีเชื้ออยู่เป็นจำนวนมาก infiltrate จนเป็นลักษณะคล้ายก้อนทุม (neoplastic mass) ในรายแบบนี้เราจะไม่สามารถแยกลักษณะเหล่านี้ได้จากผื่นโรคเรื้อนตามปกติ ยกเว้นลักษณะที่มีขอบเขตชัดเจนคล้ายเนื้องอก

3. เป็นแบบที่อยู่ระหว่างกลางของแบบที่ 1 และ 2 คือจะประกอบไปด้วย spindle-shaped cell และ foamy histiocytes ในอัตราส่วนที่ต่างกันไป

Jonquire<sup>11</sup> ได้บรรยายผื่นโรคเรื้อนออกเป็น 3 ลักษณะ ได้แก่

1. Young lepromas เป็นผื่นที่พบบ่อยที่สุด ประกอบไปด้วย histiocytes, lymphocytes, plasmacytes and fibroblasts และไม่ได้เรียงตัวประสานกันเป็นวง เมื่อย้อมดูจะพบเชื้อเป็นจำนวนมากแต่จะไม่พบไขมัน (fat)

2. Evolution lepromas จะพบ Virchow cells จำนวนมากเป็นลักษณะ globus formation และเมื่อย้อมดูไขมันจะให้ผลลบ อาจจะไม่พบลักษณะของ fibrosis ได้ในระยะท้าย

3. Histoid leproma of Wade เชื่อว่าน่าจะเป็น young leproma ที่มีปฏิกิริยาโดยเฉพาะ (special reaction)<sup>11</sup>

ในผื่น histoid เราสามารถพบ lymphocytes หรือบางครั้ง polymorphonuclear leukocytes (PMN) ได้เหมือนกันโดยเฉพาะบริเวณรอบ ๆ ตัวผื่น<sup>19</sup> นอกจากนี้ยังอาจจะพบ plasma cells ในบางผื่น<sup>11</sup> ในผื่นใหม่ ๆ เราจะไม่พบ collagen แต่เมื่อผื่นอายุมากขึ้นก็จะพบปริมาณของ collagen เพิ่มมากขึ้นจนในที่สุด ระยะสุดท้ายของผื่นก็จะกลายเป็น fibrosis<sup>18</sup>

ลักษณะของเชื้อโรคเรื้อนใน histoid leprosy ก็มีลักษณะที่น่าสนใจ กล่าวคือ เราพบว่าเชื้อโรคเรื้อนใน histoid leprosy จะมีลักษณะยาวกว่าเชื้อโรคเรื้อนทั่วไป<sup>8,18,28</sup> โดยเชื่อว่าเกิดจากการกลายสภาพพันธุ์ของเชื้อโรคเรื้อนใน histoid leprosy จนเป็นเชื้อโรคเรื้อนที่ดื้อต่อยา (sulfones resistant)<sup>5,9,28,30</sup> แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานเปรียบเทียบความยาวของเชื้อโรคเรื้อนที่ไวต่อยากับเชื้อที่ดื้อต่อยา<sup>29</sup> ในผื่นโรคเรื้อนปกติตัวเชื้อโรคเรื้อนจะทำให้ histiocytes ขยายออก (lepra cells) แต่ในผื่น histoid ตัวเชื้อโรคเรื้อนจะเรียงตัวเป็นไปตามลักษณะเดียวกับตัว spindle-shaped cells ที่มันอาศัยอยู่<sup>4,6</sup> เราเรียกลักษณะรูปแบบการเรียงตัวของเชื้อตามแนวยาวของ spindle-shaped cells นี้ว่า histoid habitus<sup>18</sup> เราสามารถที่จะแยกเชื้อโรคเรื้อนได้อย่างกระจัดกระจายในผื่น histoid<sup>21</sup> และมีจำนวนของเชื้อปริมาณมาก (solid staining) ซึ่งบ่งบอกถึงความสามารถในการดำเนินโรคของตัวเชื้อ (active disease process) ในรายที่ได้รับการรักษาอย่างเพียงพอแล้ว แต่กลับยังมีเชื้อโรคเรื้อนจำนวนมาก (solid staining bacilli) แสดงว่าเชื้อเหล่านี้ดื้อต่อยา<sup>4</sup> Wade<sup>18</sup> เชื่อว่าการที่ไม่พบ globus formation ใน histoid leprosy นั้นเกิดจากการขาดสารบางชนิดที่กระตุ้นให้เกิดการรวมกลุ่ม เนื่องจากตัวเชื้อโรคไม่สามารถสร้างออกมาได้ แสดงให้เห็นว่าตัวเชื้อโรคเรื้อนใน histoid leprosy มีความผิดปกติบางอย่างในกระบวนการ metabolism ของตัวเชื้อ

มีปรากฏการณ์เฉพาะบางอย่างที่เรียกว่า "the tuberculoid contamination" ที่เราสามารถพบได้ใน subcutaneous histoid lepromas กล่าวคือ จะมีกลุ่มของ epitheloid cells อยู่ในผื่นของ histoid lepromas แสดงให้เห็นว่า ในระยะเริ่มแรกของ histoid leprosy (borderline phase) มี "tuberculoid component" มาก่อนที่จะกลายไปเป็น histoid leprosy โดยสมบูรณ์<sup>12,14</sup>

มีข้อสังเกตในทางพยาธิวิทยาอีกอย่างหนึ่งของ histoid leprosy ก็คือ มีปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงจาก spindle-shaped cells ไปเป็นเซลล์รูปร่างกลมที่มีขนาด

ใหญ่ (undifferentiated phagocytes) ในบางบริเวณของผื่น ทำให้บริเวณที่มีการเปลี่ยนแปลงนี้มีลักษณะนูนขึ้น (local reactional breakdown) หรือแม้แต่กระทั่งกลายเป็นหนอง (abscess formation) โดยจะไม่ค่อยพบ polymorphonuclear leukocytes<sup>18</sup>

ในทางพยาธิวิทยาผื่น histoid leprosy จะมีลักษณะคล้าย nodular subepidermal fibrosis, dermatofibroma, skin tumors เมื่อย้อมด้วยวิธีปกติ (hematoxylin-eosin stains) แต่จะสามารถแยกจากโรคเหล่านี้ได้จากการย้อม acid fast bacilli โดยจะพบเชื้อโรคเรื้อนจำนวนมากอยู่ในเซลล์รูปร่างสวย<sup>4,28</sup>

### ลักษณะของภูมิคุ้มกัน (immunologic profile)

Sehgal และคณะ<sup>34</sup> ได้รายงานเปรียบเทียบระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยที่เป็น histoid leprosy กับ non histoid active lepromatous leprosy และคนปกติ พบว่าในผู้ป่วยเหล่านี้จะมี cell mediated immunity ต่ำกว่าคนปกติ แต่จะสูงกว่าในผู้ป่วย active lepromatous leprosy ทำให้อธิบายได้ว่าทำไมใน histoid leprosy จึงมีความพยายามที่จะจำกัดขอบเขตของผื่นได้ดีกว่าในผู้ป่วย lepromatous leprosy ทั่วไป<sup>34,35</sup> ส่วน humoral immunity ใน histoid leprosy กลับสูงขึ้น โดยดูจากจำนวนที่เพิ่มขึ้นของ B-lymphocytes ระดับของ IgG, IgA, IgM และ circulating immune complexes (CIC) ที่สูงขึ้น แต่ระดับของ C3 complement จะต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังสามารถตรวจพบ cryoglobulins ในผู้ป่วยส่วนใหญ่

### การตอบสนองต่อการรักษา (Response to drug therapy)

Histoid leprosy จะมีการตอบสนองต่อการรักษาได้หลายแบบแต่จะมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ตอบสนองต่อการรักษาเป็นที่น่าสนใจ<sup>18</sup> Price และ Fitzherbert<sup>5</sup> มีผู้ป่วยบางรายที่ตอบสนองได้ดีต่อยา sulfathiazole หลังจากที่เคย

รักษาด้วยยา sulfone, thiambutosine, sulfamethoxy-pyridazine และ ditophal ทั้งที่ให้เป็นแบบยาเดี่ยวหรือยาผสมหลายขนาน เป็นเวลานาน 1-5 ปี แต่ไม่ประสบผลสำเร็จ Ro-driguez<sup>9</sup> ได้รายงานผู้ป่วย histoid leprosy ที่เคยได้รับการรักษามาก่อนแล้วกลับเป็นซ้ำ (relapse) จะไม่ตอบสนองต่อยา sulfone ในขณะที่ Desikan และ Iyer<sup>19</sup> พบว่า histoid leprosy มีการตอบสนองต่อยา dapsone (DDS) เหมือนกับ lepromatous leprosy ในรายงานของพวกเขา มีบางรายงานพบว่า histoid leprosy มี erythema nodosum leprosum (ENL) เกิดขึ้นระหว่างการรักษาได้ แต่ไม่จำเป็นต้องหยุดการรักษา<sup>5,27</sup>

### ความสำคัญของ Histoid Leprosy

การที่เราพบว่าเชื้อโรคเรื้อนใน histoid leprosy มีขนาดยาวกว่าปกติ เป็นเชื้อที่สมบูรณ์ไม่ค่อยแตกหัก ไม่พบลักษณะของ globus formation และมักจะดื้อต่อยา sulfone แสดงให้เห็นว่าเรากำลังเกี่ยวข้องกับเชื้อที่มียาลายพันธุ์เปลี่ยนแปลงไปเป็นเชื้อที่ดื้อต่อยา (sulfone-resistance mutant organism)<sup>4,5,9,18</sup> ในการทดลองความไวของเชื้อต่อยา (mouse footpad sensitivity tests) พบว่าเชื้อโรคเรื้อนใน histoid leprosy มักจะดื้อต่อยา DDS ได้บ่อย<sup>22</sup> การให้ยาขนาดต่ำเกินไปในตอนแรกหรือการกินยาที่ผิดพลาดอาจจะเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการดื้อต่อยา<sup>29</sup> เราอาจจะพบสายพันธุ์เริ่มต้นของเชื้อที่ดื้อต่อยา (sulfone-resistant clones) ได้ในตับ ม้าม ต่อมท่อน้ำเหลืองและเส้นประสาท แต่ตำแหน่งที่พบได้บ่อยที่สุดก็คือชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous tissue)<sup>9</sup> เป็นสาเหตุที่ทำให้เราพบว่าผื่น histoid nodules มักจะเริ่มต้นมาจากชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous tissue)<sup>18</sup>

ลักษณะทางพยาธิวิทยาและลักษณะทางคลินิกของ histoid leprosy ที่แตกต่างจาก lepromatous leprosy ทั้งหมด ทำให้ histoid leprosy เป็นที่น่าสนใจ ซึ่งอาจจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงหลาย ๆ ปัจจัยในขั้นตอนการเกิด lepromatous leprosy ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์

และกลายไปเป็น histoid leprosy ในที่สุด<sup>19,28</sup>

การที่พบเชื้อในปริมาณมากในตัวผื่นแต่กลับไม่ค่อยพบเชื้อรอบ ๆ ผื่นแสดงให้เห็นถึงความล้มเหลวของระบบภูมิคุ้มกันในบริเวณตัวผื่นเป็นผลให้ไม่สามารถที่จะยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อในบริเวณนั้น<sup>19,25,28</sup>

ถึงแม้ว่าลักษณะของ histoid leprosy จะมีลักษณะคล้ายเนื้องอก แต่ histoid leprosy ก็เป็นกระบวนการของการอักเสบ (inflammatory process) สนับสนุนโดยการที่ histoid leprosy ตอบสนองต่อการรักษาอย่างโรคเรื้อน<sup>5,7,8</sup> histoid leprosy คล้ายกับโรคผิวหนังหลายชนิดที่อยู่ระหว่างกลางของเนื้องอก (neoplasms) กับการอักเสบ (inflammation) เช่น nodular subepidermal fibrosis, histiocytosis-X, and dermatofibrosarcoma protuberans<sup>19,28</sup> ใน histoid leprosy ตัวเชื้อ Mycobacterium leprae ซึ่งมีความรุนแรงน้อย (low virulence) และมีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วจะเป็นตัวกระตุ้น<sup>33</sup> ทำให้เกิดลักษณะคล้ายเนื้องอก<sup>19,28</sup> แต่เนื่องจาก histoid leprosy เป็นภาวะที่พบไม่บ่อย แสดงว่าน่าจะมีปัจจัยหลายอย่างที่นอกเหนือไปจากการที่มีเชื้อโรคเรื้อน กระตุ้นอย่างต่อเนื่องแต่เพียงอย่างเดียว<sup>29</sup> เช่น อาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ histiocytes บางกลุ่มในระหว่างการดำเนินโรคที่ยาวนานของโรคเรื้อนทำให้แตกต่างไปจาก histiocytes ตัวอื่น ๆ<sup>19,29</sup> และทำให้เกิดเป็น histoid leprosy

การที่ histoid leprosy มีปริมาณเชื้อค่อนข้างมาก และลักษณะของเชื้อที่มีรูปร่างยาวและสมบูรณ์ แสดงให้เห็นว่ายาที่เคยให้ในการรักษาโรคเรื้อน ไม่ได้มีผลทางการรักษาต่อตัวเชื้อ ถึงแม้ว่าจะได้ยามานานพอสมควรในผู้ป่วยบางราย ก็ยังสามารถเกิดลักษณะของผื่นเป็นแบบ histoid ได้<sup>4,5,18</sup> การที่ยาไม่มีผลต่อการรักษาอาจจะเกิดจาก

1. ยาไม่สามารถเข้าไปถึงตัวเชื้อในปริมาณที่เพียงพอ เช่น บริเวณที่มีผื่นหลาย ๆ ผื่นติดกัน โดยเฉพาะผื่นในบริเวณที่อยู่ติดกับผื่น lepromatous leprosy ซึ่งมีลักษณะ

ของเชื้อที่บ่งบอกชัดเจนว่า ยามีผลต่อการรักษา คือจะมีลักษณะของการแตกหักของตัวเชื้อค่อนข้างมาก<sup>19</sup>

2. เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเชื้อทำให้เกิดการดื้อต่อยา (drug-resistant) ซึ่งยังต้องการการศึกษาทดลองอีกมาก<sup>4,5,9,18,28</sup>

3. เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกัน เป็นผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของการเจริญเติบโตและการแบ่งตัวของเชื้อ<sup>4,25,28,33</sup>

Skinsnes<sup>36</sup> เชื่อว่า การเกิดผื่นลักษณะ histoid มีความสัมพันธ์กับแนวโน้มที่จะเกิด keloid ในผู้ป่วย และการที่ leprosy เป็นลักษณะของโรคที่เรื้อรังและมีแนวโน้มที่จะทำให้เกิด tissue necrosis จึงมีส่วนไปกระตุ้นผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะเป็น keloid อยู่แล้วเกิดเป็น histoid leprosy Ramos-Caro<sup>29</sup> กลับพบว่าสมมุติฐานนี้ น่าจะไม่ถูกต้อง เนื่องจากเขาได้ลองย้อมผื่น histoid leprosy ด้วย alcian blue ปรากฏว่าไม่พบ mucopolysaccharides ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญที่พบใน keloids

ในปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับ histoid leprosy มากขึ้น ทำให้เราเริ่มและเข้าใจใน histoid leprosy ได้ดีขึ้นตามที่กล่าวมาแล้ว แต่ในประเทศไทยเราพบ histoid leprosy น้อยมากและยังไม่ค่อยมีรายงานการศึกษามากนัก ข้อมูลส่วนใหญ่จึงเป็นข้อมูลที่ได้มาจากรายงานในต่างประเทศ เราจึงยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเพราะเหตุใด ในประเทศไทยจึงพบ histoid leprosy ได้น้อย ทั้งที่มีผู้ป่วยโรคเรื้อนอยู่เป็นจำนวนมาก ทั้งนี้อาจเกิดจากปัจจัยของตัวเชื้อโรคเรื้อนในประเทศไทย หรือปัจจัยทางพันธุกรรมของผู้ป่วยไทย หรือทั้งสองอย่างที่ไม่เหมือนกับผู้ป่วยโรคเรื้อนในต่างประเทศ

## เอกสารอ้างอิง

- Ridley DS, Jopling WH. Classification according to immunity. *Int J Lepr* 1966 ; 34 : 255.
- Wade HW. The histoid leproma. *Int J Lepr* 1960 ; 28 : 469.
- Chaudhury DS, Chaudhury M, Armah K. Histoid variety of lepromatous leprosy. *Lepr Rev* 1971 ; 42 : 203-7.
- Mansfield RD. Histoid leprosy. *Arch Pathol* 1969 ; 87 : 580-5.
- Price EW, Fitzherbert H. Histoid lepromatous leprosy. *Int J Lepr* 1966 ; 34 : 367-74.
- Wade HM, Tolentino JG. The histoid variety of lepromatous leprosy. *Int J Lepr* 1963 ; 31 : 608-9.
- Bhutani LK, Bedi TR, Malhotra YK, et al. Histoid leprosy in north India. *Int J Lepr* 1974 ; 42 : 174-81.
- Ramanujam K, Ramu G. Wade's histoid lepromatous leprosy : report of a clinical study. *Lepr India* 1969 ; 41 : 293-7.
- Rodriguez JN. The histoid lepromas : its characteristics and significance. *Int J Lepr* 1969 ; 37 : 1-21.
- Liu J , Kong Q, Ye G, et al. Observations on ultra structure of histoid leproma. *Int J Lepr* 1982 ; 50 : 471-4.
- Jonqueres EDL. Leproma histoides (Wade). *Leprológica* 1964 ; 9 : 98-106.
- Melamed AJ, Manzi RO, Melamed M. Reaction leproma interpolare dimorfa con estructuras histoides (Wade). *Leprológica* 1964 ; 9 : 86-90.
- Barton RPE, Hogerzeil LM, McDougall AC. Borderline tuberculoid leprosy with a lepromatous nodule of the nasal mucosa : a case report. *Lepr India* 1980 ; 52 : 114-8.
- Ramanujam K, Ramu G. Histoid transformation from unstable forms of leprosy. *Int J Lepr* 1973 ; 41 : 685.
- Singh VV, Singh G, Kaur P, et al. Histoid leprosy in Varanasi. *Ind J Dermatol Venerol* 1983 ; 49 : 160-1.
- Chirachariyavej T, Wongwaisayawan S. Histoid lep-

- rosy. Ramathibodi MED J 1982 ; 5 : 295-8.
17. Sirisalipoch P. Histoid leprosy : A first report case in Nakhonpathom Hospital. Region 4 Med J 1998 ; 2 : 197-202.
18. Wade HW. Histoid variety of lepromatous leprosy. Int J Lepr 1963 ; 31 : 129-42.
19. Desikan KV, Iyer CGS. Histoid variety of lepromatous leprosy. Int J Lepr 1972 ; 40 : 149-59.
20. Sanchez J. Lepromatous leprosy with lesions resembling nodular subepidermal fibrosis. Int J Lepr 1965 ; 33 : 179-5.
21. Misra RC. Lepromatous histiocytoma. Lepr India 1980 ; 52 : 582-85.
22. Ramanujam K, Arunthathi S, Chacko CJC, et al. Neural histoid : histoid leproma in peripheral nerve : a case report. Lepr Rev 1984 ; 55 : 63-8.
23. Gaulier A. Spindle shaped cell leproma arising from perineurium, a link with Wade's histoid leprosy : one case. Arch Anat Cytol Pathol 1980 ; 28 : 277-82.
24. Roychoudhury SB, Srinivasan H. Nerve abscess in lepromatous leprosy : a case report and discussion of pathogenesis. Lepr India 1977 ; 49 : 330-8.
25. Malik R, Khandpur R, Chandra K, et al. A clinico-pathological study of 244 cases of leprosy with special reference to histoid variety. Lepr India 1977 ; 49 : 400-5.
26. Singh M, Kanwar AJ, Malhotra YK. An unusual presentation of histoid leprosy. Garyounis Med J 1981 ; 4 : 91-4.
27. Sehgal VN, Gautam RK, Srivastava G, et al. ENL in histoid leprosy. Lepr Rev (in press).
28. Sehgal VN, Srivastava G, Beohar PC. Histoid leprosy : a histopathological reappraisal. (Submitted)
29. Ramos-Caro FA. Histoid lepromas. Cutis 1982 ; 30 : 108-9.
30. Bopp C, Bakos L. The histoid variety of lepromatous leprosy. Arch Dermatol Res 1975 ; 252 : 1-10.
31. Mitsuda K. The significance of the vacuole in the virchow lepra cell and the distribution of lepra cells in certain organs. Int J Lepr 1936 ; 4 : 491-508.
32. Ridley M, Ridley DS. Histoid leprosy : an ultrastructural observation. Int J Lepr 1980 ; 48 : 135-9.
33. Job CK, Chacko CJC, Taylor PM. Electron microscope study of histoid leprosy with special reference to its histogenesis. Lepr India 1977 ; 49 : 467-71.
34. Sehgal VN, Srivastava G, Saha K. Immunological status of histoid leprosy. Lepr Rev (in press).
35. Sehgal VN, Srivastava G. Status histoid leprosy : a clinical bacteriological, histopathological and immunological appraisal. (Submitted)
36. Skinnies OK. Etiopathogenesis of histoid leprosy. Int J Lepr 1974 ; 42 : 208.