# บทที่ 3

## LANGERHANS' CELLS และการเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยโรคเอดส์

### 1. คำนำ

ในปี พ.ศ. 2411 Paul Langerhans ซึ่งเป็นนักศึกษาแพทย์ในขณะนั้นได้ค้นพบ dendritic cell ชนิดหนึ่ง ในผิวหนังชั้นหนังกำพร้า ซึ่งสามารถย้อมติดสี gold chloride จึงได้ตั้งชื่อว่า Langerhans' cell (LC)[47] ต่อมาในปี พ.ศ. 2504 Birbeck และคณะ[48] ได้ศึกษาโครงสร้างภายในของเซลล์ชนิดนี้ และได้ค้นพบ Birbeck's granule อันเป็นโครงสร้างเฉพาะของ LC ที่ไม่พบในเซลล์ชนิดอื่น ต่อมาจึงได้ใช้ Birbeck's granule นี้เป็นตัวบ่งชี้ LC หลังจากนั้นในปี พ.ศ. 2520 ได้มีการค้นพบ Surface Fc receptor , MHC class II molecule และ $C_3$ receptor บนผิวของเซลล์ดังกล่าว จึงเชื่อว่าเซลล์ชนิดนี้น่าจะมีบทบาทสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายซึ่งในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่า LC เป็น Ag - presenting cells ในผิวหนังที่มีบทบาทสำคัญใน skin allograft rejection , delayed hypersensitivity reaction และ specific T - cell responses

### 2. คำจำกัดความ

LC เป็น dendritic cell ชนิดหนึ่งแทรกอยู่ระหว่าง keratinocytes บริเวณ suprabasal layer ของผิวหนังชั้นหนังกำพร้าของมนุษย์ โดยเซลล์ชนิดนี้จะมีการกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอในผิวหนัง มีความหนาแน่นของเซลล์อยู่ระหว่าง 800 - 1,200 เซลล์/ม.ม.$^2$ [49] สามารถย้อมติดได้ด้วยสี gold salt มีโครงสร้างภายในที่สำคัญ คือ Langerhans' cell granule หรือ Birbeck's granule ซึ่งไม่พบในเซลล์ชนิดอื่น เซลล์ชนิดนี้สามารถพบได้ใน stratified squamous epithelium ทุกชนิดในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม นอกจากนี้ยังพบได้ใน mesenchymal tissue บางชนิด เช่น ต่อมน้ำเหลือง, ต่อมไทมัส , ผิวหนังชั้นหนังแท้

มีหลักฐานบ่งชี้ว่า การเปลี่ยนแปลงสภาวะแวดล้อมภายในผิวหนังชั้นหนังกำพร้า เช่น การเกิด contact sensitizer สามารถกระตุ้นให้ LC มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและเคลื่อนที่จากผิวหนังไปสู่ต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงกัน จึงทำให้เชื่อว่า เซลล์ชนิดนี้น่าจะมีบทบาทสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันของผิวหนังซึ่งถูกควบคุมโดยการเปลี่ยนแปลงของสภาวะแวดล้อมภายในผิวหนังนั่นเอง

## 3. รูปร่างของ Langerhans' cells

LC จากการย้อมโดยสี Hematoxylin & Eosin และดูโดย light microscope จะเห็นเป็น mononuclear cell ขนาดใหญ่มี cytoplasm ใส หรือออกสีชมพูเล็กน้อย ภายใน cytoplasm มี cytoplasmic vacuoles และ phagocytic elements จำนวนน้อย , nucleus มีรูปร่างเป็นลอน (lobulated) และมีลักษณะที่เรียกว่า "fine chromatin pattern" อยู่บริเวณส่วนล่างของผิวหนังชั้นหนังกำพร้า ซึ่งไม่สามารถแยกออกจาก dendritic cells ชนิดอื่น ๆ ได้ชัดเจน แต่จะสามารถตรวจพบ LC ได้ชัดเจนโดยการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอน , การตรวจโดย histochemical method และ immunolabelling procedures

การตรวจโดย histochemical method จะพบ membrane - bound , formalin - resistant , sulfhydryl - dependent , adenosinetriphosphate (ATPase) ภายใน LC ซึ่งเป็นวิธีการที่ดีในการตรวจหา LC ในมนุษย์รวมทั้งในหนูตะเภาด้วย

Immunolabelling procedures โดยการใช้ monoclonal antibodies (m Ab) ตรวจพบ antigen (Ag) หลายชนิดบนผิวของ LC ได้แก่ 1) panhematopoietic marker CD 45 2) MHC class I Ag 3) MHC class II Ag 4) CD 1a Ag 5) cytoskeletal Ag vimentin พบบน intermediate - sized filaments ของ LC 7) "Lag" Ag ใน Birbeck's granule และโครงสร้างใกล้เคียง โดย marker ที่มีความสำคัญที่สุดคือ "Anti - CD 1a" ซึ่งเป็นตัวที่เชื่อถือได้ในการตรวจหา LC ในผิวหนังชั้นหนังกำพร้า เนื่องจากมีความจำเพาะและพบใน LC ของหนังกำพร้าปกติของมนุษย์เท่านั้น LC ในสภาวะปกติ และในสภาวะที่ถูกกระตุ้น (activated LC) จะมี surface markers แตกต่างกันหลายประการ [50] เช่น activated LC จะมี CD 4 complex และ IL - 2 receptor (CD 25) อยู่บนผิวเซลล์ซึ่งไม่พบใน LC ในสภาวะปกติ , placental alkaline phosphatase (PLAP) พบใน activated LC เป็น very early , transient "activation marker" ของ LC โดย LC จะมี PLAP activity ภายใน 24 - 48 ชั่วโมง หลังจากถูกกระตุ้น และ B7 molecule ซึ่งเป็น Ig "Superfamily" สามารถพบได้ใน activated , cultured LC

การศึกษารูปร่างของ LC โดยใช้ confocal laser microscope โดย Chu และคณะ [50] ซึ่งเป็น unpublished data พบว่า LC เป็นเซลล์ที่มีรูปร่างแบน (flattened disc shaped cell) เรียงตัวตามแนวนอนขนานกับพื้นผิวของผิวหนัง , มีปริมาตร 213 ไมโครเมตร$^3$ , มีความหนาแน่น $1.6 \times 10^5$ เซลล์ / ม.ม.$^2$ ในผิวหนังชั้นหนังกำพร้า , มี dendrites 5 - 9 อันยื่นออกไปในแนวนอน ถึงแม้ว่าบางครั้งจะพบว่ามีการคาบเกี่ยวกันของ dendrites จาก LC คนละตัว แต่ก็ไม่พบว่ามี

การเชื่อมต่อกันโดยตรงระหว่าง LC ทั้งหมดในผิวหนัง เมื่อรวมส่วนที่เป็นนิวเคลียส และ dendrites แล้ว LC ทั้งหมดในผิวหนังกินพื้นที่ถึงร้อยละ 25 ของพื้นที่ผิวหนังทั้งหมด

การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอน ในปี พ.ศ. 2504 Birbeck และคณะ[48] ได้ศึกษาลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอนของ LC และได้ให้เกณฑ์ในการวินิจฉัย LC ไว้ว่า

1) เป็นเซลล์ที่มี cytoplasm ใส , ไม่มี tonofilament , desmosome หรือ melanosome

2) มี lobulated , convoluted nucleus

3) มี LC granules หรือ Birbeck's granules หรือ x - bodies ซึ่งเป็น pentalaminar cytoplasmic organells กว้าง 33 นาโนเมตร , ยาว 190 - 360 นาโนเมตร ต้นกำเนิดและบทบาทที่แท้จริงของ granule นี้ยังไม่ทราบแน่ชัด มีผู้ตั้งทฤษฎีไว้สองทฤษฎี คือ [51] 1) "Secretion theory" เชื่อว่า LC granules เกิดใน golgi apparatus ซึ่งต่อมาเคลื่อนที่ไปยังขอบเซลล์และไปเชื่อมกับเซลล์เมมเบรน หลังจากนั้นจึงหลุดออกไปจากผิวเซลล์เข้าสู่ช่องว่างระหว่างเซลล์ และ 2) "Endocytosis theory" เชื่อว่า LC granules เจริญมาจากเซลล์เมมเบรนและมีการเคลื่อนที่เข้าไปภายใน cytoplasm ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่า LC ใช้วิธีนี้ในการนำสารบางชนิดจากภายนอกเซลล์เข้าไปภายในเซลล์ นอกจากนี้ยังมีผู้ศึกษาพบว่า บางส่วนของ granules นี้ มีการติดต่อกับ endosome จึงเชื่อว่า Birbeck's granule เป็นส่วนที่เจริญมาจาก organells ภายใน cytoplasm ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับ ขบวนการ process Ag ของ LC

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่า LC มี Birbeck's granule เป็นโครงสร้างภายในที่สำคัญ แต่ยังมีเซลล์อีกกลุ่มหนึ่ง ซึ่งมีโครงสร้างภายในเหมือน LC ทุกประการ แต่ไม่มี Birbeck's granule เรียกว่า "indeterminate cells" มีผู้ตั้งข้อสังเกตเกี่ยวกับบทบาทและหน้าที่ของเซลล์ชนิดนี้ไว้หลายประการ[50] ได้แก่ เซลล์ชนิดนี้อาจเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของ LC จากไขกระดูกที่กำลังเดินทางไปยังผิวหนังชั้นหนังกำพร้า , อาจเป็น LC ที่มี Birbeck's granules จำนวนน้อยซึ่งไม่สามารถตรวจพบได้ในขณะนั้นโดยกล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอน , และเนื่องจากพบว่าในการเพาะเลี้ยง LC ซึ่งเป็นภาวะที่มีการกระตุ้นประสิทธิภาพทางอิมมูนของเซลล์ทำให้ LC มีการสูญเสีย endosome และ Birbeck's granules ไป ทำให้เชื่อว่า indeterminate cells นี้ อาจเป็น LC ที่กำลังจะเดินทางออกจากผิวหนังหลังจากที่ได้รับการกระตุ้นโดยปฏิกริยาทางอิมมูนภายในร่างกายก็ได้ ซึ่งข้อสรุปต่าง ๆ เหล่านี้ยังหาข้อสรุปที่ชัดเจนไม่ได้

## 4. การกระจายของ LC

LC พบใน stratified squamous epithelium ทุกชนิดของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม โดยมักจะพบบริเวณ suprabasal area แต่ในบางครั้งก็อาจพบกระจายอยู่ทั่วไปในหนังกำพร้าก็ได้ สำหรับ extraepithelial site ก็สามารถพบเซลล์ชนิดนี้ได้ที่ผิวหนังชั้นหนังแท้ , ท่อน้ำเหลืองในผิวหนังชั้นหนังแท้ , ต่อมน้ำเหลือง , ต่อมไทมัส

ความหนาแน่นของ LC ในชั้นหนังกำพร้าของผิวหนังบริเวณต่าง ๆ กันก็มีความแตกต่างกันไปด้วย โดยผิวหนังบริเวณที่มี LC หนาแน่นค่อนข้างมากระหว่าง 400 - 1,000 เซลล์/ม.ม.$^2$ ได้แก่ ศีรษะ , ใบหน้า , ลำคอ , ลำตัว และแขนขา บริเวณที่มี LC จำนวนน้อย ได้แก่ ฝ่ามือ , ฝ่าเท้า , อวัยวะเพศ และก้นกบ [51] นอกจากนี้ยังพบว่ามีปัจจัยอื่นอีกที่มีผลต่อการลดลงของจำนวน LC ได้แก่ อายุที่เพิ่มมากขึ้น , และการสัมผัสแสงแดดเป็นประจำเป็นระยะเวลานาน ๆ ทำให้ความหนาแน่นของ LC ในส่วนนี้ต่ำกว่าผิวหนังที่ไม่ได้สัมผัสแสงแดดเลยอย่างมีนัยสำคัญ [52]

## 5. ต้นกำเนิดและการพัฒนาของ LC (Ontogeny and Kinetics)

เชื่อว่า LC มีต้นกำเนิดมาจากเซลล์ในไขกระดูก เนื่องจากพบ CD 45 surface Ag บนผิวของ LC ซึ่ง Ag ชนิดนี้พบเฉพาะบนผิวของ hematopoietic cells เท่านั้น[50,51] แต่ขั้นตอนในการเจริญเติบโต และเปลี่ยนแปลงจาก bone marrow stem cell เป็น LC ตลอดจนวิถีทางในการเคลื่อนที่ออกจากไขกระดูกเข้าสู่ผิวหนังจนกลายเป็น epidermal LC ในที่สุดนั้น ยังไม่ทราบแน่ชัด

LC พบครั้งแรกในมนุษย์ในช่วง fetus โดยพบในผิวหนังชั้นหนังกำพร้าเมื่ออายุครรภ์ประมาณ 6 ถึง 7 สัปดาห์ มีลักษณะเป็น HLA DR + / ATPase + dendritic cell [34] ซึ่งเซลล์เหล่านี้มีต้นกำเนิดมาจาก hematopoietic stem cell ในรก (yolk sac) และตับ (fetal liver) ในช่วงนี้เซลล์เหล่านี้ยังไม่มี Birbeck's granule และ CD 1a Ag จนกระทั่งอายุครรภ์เพิ่มขึ้นถึง 12 สัปดาห์ จึงเริ่มมี CD 1a Ag ปรากฏบนผิวเซลล์ [53] ซึ่งระยะเวลานี้เป็นช่วงที่ไขกระดูกเริ่มมีการทำงานพอดี จึงทำให้เชื่อว่า LC ที่เจริญมาจากเซลล์ในไขกระดูกเท่านั้นที่มี CD 1a Ag ปรากฏบนผิวเซลล์ ในทางกลับกันอาจเป็นไปได้ว่าการเปลี่ยนแปลงสภาวะแวดล้อมบางอย่างภายในผิวหนังเมื่อ fetus เจริญเติบโตขึ้นทำให้ LC มีการพัฒนาตามไปด้วยก็ได้ [51] แต่อย่างไรก็ตาม LC ทุกตัว ก็มิใช่จะเจริญมาจากเซลล์ในไขกระดูกทั้งหมด ยังมี LC บางส่วนในผิวหนังที่เกิดจากการแบ่งตัวของ LC ที่มีอยู่เดิมในบริเวณนั้น [54] โดยวงชีวิตหรือระยะเวลาที่ใช้ในการแบ่งตัวเพื่อทดแทน LC ในบริเวณใดบริเวณหนึ่งทั้งหมด ใช้เวลาประมาณ 13.6 วัน [50] Kasinrerk และคณะ [55] ยังพบว่า GM - CSF สามารถกระตุ้นให้เกิด CD 1a , b และ c Ag บนผิวของ leukocyte ในกระแสเลือดได้

ซึ่งเป็นสิ่งชี้นำว่า LC อาจเจริญมาจาก monocyte ในกระแสเลือด นอกจากนี้ยังมีปัจจัยบางอย่างซึ่งพบว่ามีความสำคัญต่อเซลล์ในไขกระดูกในการพัฒนาเป็น mature LC ได้แก่ อุณหภูมิ โดย Ueki และคณะ ศึกษาพบว่าที่อุณหภูมิ 34°C เซลล์ในไขกระดูกสามารถถูกกระตุ้นให้สร้าง CD 1a Ag บนผิวเซลล์ได้ดีกว่าที่อุณหภูมิ 37°C ซึ่งเป็นอุณหภูมิปกติของร่างกาย สิ่งนี้อาจเป็นสาเหตุให้พบ LC ที่ผิวหนังมากกว่าอวัยวะภายในเนื่องจากอุณหภูมิที่ผิวหนังต่ำกว่าบริเวณอื่น [56] สำหรับบทบาทของ cytokines ที่มีต่อพัฒนาการของ LC นั้น ยังคงไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่า cytokines ที่มีบทบาทในการพัฒนาของ LC จากเซลล์ในไขกระดูกจนกลายเป็น mature LC คือ GM-CSF , IL - 3 และ TNF - $\alpha$ [50]

## 6. บทบาททางอิมมูนของ LC ในการเกิดโรคต่าง ๆ

LC เป็น Ag - presenting cell ชนิดหนึ่งที่มีความสำคัญนอกเหนือจาก blood dendritic cells และ interdigitating cells หน้าที่หลักของ LC คือเป็นตัวส่งสัญญาณเพื่อกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันภายในผิวหนังเมื่อมีสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ผิวหนัง ซึ่งสิ่งแปลกปลอมนี้อาจเป็น contact allergens , alloantigens , tumor antigens หรือ microorganism ชนิดต่าง ๆ โดยมีความแตกต่างจาก monocytes / macrophages ซึ่งเป็น Ag - presenting cells ชนิดอื่น ๆ คือ LC สามารถนำเสนอทั้ง alloantigen และ soluble antigen ต่อ naive T-cell โดยสามารถที่จะ endocytose soluble Ag เข้าไปภายในเซลล์ได้ในขณะที่ monocytes / macrophages สามารถกระตุ้นได้เฉพาะ activated T-cell เท่านั้นไม่สามารถก่อให้เกิด primary sensitization ใน T-cell ได้ ฉะนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่า LC เป็น **"primary antigen - presenting cell ในผิวหนัง"** นอกจากนี้ LC ยังมีบทบาทในการเฝ้าระวังทางระบบภูมิคุ้มกันของผิวหนัง (Skin immune surveillance) อีกด้วย โรคที่ LC มีส่วนเกี่ยวข้องในพยาธิกำเนิดได้แก่ contact dermatitis , Histiocytosis - X , HIV - 1 infection , Graft Versus Host Disease (GVHD) และ skin graft rejection ซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า LC มีบทบาทสำคัญในการเกิด contact hypersensitivity ที่ผิวหนัง โดยทำหน้าที่เป็น Ag - presenting cells ซึ่งเมื่อมีสิ่งแปลกปลอม (Ag) เข้าสู่ผิวหนัง , LC จะทำการเปลี่ยนแปลง Ag ให้อยู่ในรูปแบบที่เหมาะสมแล้วเดินทางออกจากหนังกำพร้าเข้าสู่ paracortical area ของต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง โดยผ่านทาง afferent lymphatic channels ในรูปแบบของ "veiled cells" เพื่อนำเสนอ Ag นั้นต่อ naive T-cell โดยอาศัย MHC Class II Ag และ accessory co-stimulatory molecules , ICAM - 1 , ICAM - 3 , LFA - 3 และ B7 บนผิวของ LC ก่อให้เกิดการกระตุ้น T - cell เหล่านั้นให้กลายเป็น immunoblast ซึ่งจะแบ่งตัวให้

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



T-lymphocyte daughter cells ซึ่งสามารถที่จะทำปฏิกริยากับ Ag ได้ ส่วนหนึ่งของเซลล์กลุ่มนี้จะเดินทางกลับเข้าสู่ผิวหนังบริเวณที่มี Ag เข้ามาเป็นครั้งแรกโดยผ่านทาง efferent lymphatic channels และอีกส่วนหนึ่งจะเดินทางไปยังอวัยวะต่าง ๆ และคงอยู่ที่อวัยวะเหล่านั้นในรูปแบบของ "memory cells" หลังจากระยะนี้ ถ้ามี Ag ชนิดเดิมเข้ามาสู่ผิวหนังในบริเวณนั้นอีก , LC และ Ag - presenting cell ชนิดอื่น ๆ เช่น monocytes/macrophages จะทำการเปลี่ยนแปลง Ag นั้น ให้อยู่ในรูปแบบที่เหมาะสม และนำเสนอต่อ specific T-cell ในผิวหนังนั่นเอง ซึ่ง specific T - cell นี้จะหลั่ง cytokines ชนิดต่าง ๆ ออกมาเพื่อกระตุ้นให้เกิดปฏิกริยาการอักเสบ (inflammation) และกระตุ้น T - cell อื่น ๆ ให้เข้ามาร่วมในปฏิกริยานี้ด้วย โดยบทบาทของ freshly isolated LC และ cultured LC ในปฏิกริยาดังกล่าวมีความแตกต่างกัน กล่าวคือ freshly isolated LC จะไม่มี LFA-1 , LFA-3 , ICAM - 1 และ B7 ซึ่งเป็น accessory co - stimulatory molecules บนผิวเซลล์ ซึ่งเซลล์ชนิดนี้มีความสามารถในการเปลี่ยนแปลง Ag ให้อยู่ในรูปแบบที่เหมาะสม เพื่อนำเสนอต่อ sensitized T-cell ที่ได้รับการกระตุ้นมาแล้วเท่านั้น[57,58] ในขณะที่ cultured LC มี Fc receptor , membrane ATPase ลดลงเป็นอย่างมาก และมีโครงสร้างภายในเซลล์คล้ายคลึงกับ lymphoid dendritic cell ทำให้เซลล์ชนิดนี้ สามารถกระตุ้นทั้ง primed และ unprimed T-cell ได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่ไม่มีความสามารถในการเปลี่ยนแปลง Ag ให้อยู่ในรูปแบบที่เหมาะสมได้ดีนัก [58,59]

สำหรับในโรค Atopic Dermatitis (AD) นั้น บทบาทของ LC ยังคงสรุปได้ไม่เด่นชัดเช่นใน contact dermatitis และจำนวน LC ในผิวหนังปกติและผื่นผิวหนังของผู้ป่วย AD ก็ไม่มีความแตกต่างกัน [47] แต่อย่างไรก็ตามเชื่อว่า LC มีบทบาทในพยาธิกำเนิดของ AD ไม่มากก็น้อย เนื่องจากพบ Ig E receptor บนผิวของ LC ทั้งในผิวหนังปกติ และผื่นผิวหนังของผู้ป่วย AD ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่พบในผิวหนังของคนปกติเลย [47] Ig E receptor ที่พบนี้มีทั้ง low affinity receptor (Fc Ɛ R II หรือ CD 24) และ high affinity receptor (Fc Ɛ R I) โดยจำนวนของ Fc Ɛ R I receptor ในผื่นผิวหนังมีมากกว่าในผิวหนังปกติของผู้ป่วย AD อย่างมีนัยสำคัญ แต่ Fc Ɛ R II receptor พบได้ทั้งในผื่นผิวหนังและผิวหนังปกติในปริมาณใกล้เคียงกัน จาก การศึกษาพบว่า เมื่อนำ LC จากผิวหนังปกติมากระตุ้นด้วย IL-4 และ IFN (in vitro) สามารถกระตุ้นให้ LC นั้นสร้าง Fc Ɛ R II receptor บนผิวของเซลล์ได้ [59] จึงทำให้เกิดข้อสันนิษฐานขึ้นว่าการที่ LC ของผู้ป่วย AD มี Fc Ɛ R II receptor บนผิวเซลล์อาจเป็นผลมาจาก cytokines ที่หลั่งออกมาจากเซลล์อักเสบในผิวหนังบริเวณนั้นเมื่อเกิดปฏิกริยาการอักเสบของผิวหนังขึ้น นอกจากนี้ในสภาวะปกติเมื่อมีการ cross -link ของ IgE molecule โดย Ag ซึ่งก่อให้เกิดการรวมตัว (aggregation) ของ Fc Ɛ R I receptor ในเวลาต่อมานั้น ในคนปกติไม่สามารถที่จะกระตุ้น LC

ให้มีการหลั่ง mediator ได้เช่นเดียวกับ mast cells และ basophils แต่สภาวะดังกล่าวนี้คาดว่าน่าจะเกิดขึ้นได้ในผื่นผิวหนังของผู้ป่วย AD ซึ่งอาจเป็นผลจากปัจจัยบางอย่างที่เกิดขึ้นเมื่อมีการอักเสบของผิวหนังในบริเวณนั้นก็เป็นได้

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า LC มีความไวต่อรังสีอัลตร้าไวโอเลต (UV) มาก โดยสามารถถูกทำลายได้ทั้งจากรังสี UVA, UVB และ UVC จากการศึกษาในสิ่งมีชีวิต (in vivo) พบว่า การฉายรังสีเหล่านี้ลงไปที่ผิวหนังทำให้ความหนาแน่นของ LC ในผิวหนังบริเวณนั้นลดลง และเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ มีการสูญเสีย dendrites ของเซลล์เกิดขึ้น จากการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) พบว่าเมื่อฉายรังสี UV แก่ human LC ทำให้บทบาทในการเป็น Ag-presenting cell ของ LC นั้นลดลง โดยเมื่อเพิ่มขนาดของแสง UV ก็ยิ่งทำให้หน้าที่การทำงานของ LC ลดลงตามลำดับ [50] แสงช่วงคลื่นต่าง ๆ ใน UV spectrum , UVA เป็นแสงช่วงคลื่นที่มีผลต่อ LC น้อยที่สุด แต่ก็เป็นแสงที่ส่องทะลุผ่านชั้นบรรยากาศมายังโลกมากที่สุด ทุกข้อมูลดังกล่าวข้างต้น แสดงถึงผลกระทบของแสง UV ในพยาธิกำเนิดของมะเร็งผิวหนัง ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อหน้าที่การทำงานของ LC ลดลงทำให้มีการสูญเสียการเฝ้าระวังทางอิมมูนในผิวหนัง (skin immune surveillance) ก่อให้เกิดเนื้อร้ายขึ้นได้

นอกจากนี้ LC ยังมีบทบาทในการเกิดโรคในกลุ่มอื่น ๆ ได้อีก เช่น กลุ่ม proliferative disorders ของ LC ได้แก่ eosinophilic granuloma , Hand - Schuller - Christian disease และ Letterer - Siwe disease รวมเรียกโรคในกลุ่มนี้ว่า "LC Histiocytosis" เซลล์ที่มีความสำคัญในโรคกลุ่มนี้คือ "LCH cell" ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีลักษณะต่าง ๆ คล้ายคลึงกับ LC ปกติที่ได้รับการกระตุ้น (activated LC) ได้แก่ มี CD 1a , CD 4 , MHC molecule และ S 100 protein มีความแตกต่างจาก LC ทั่วไป [50] คือ พบเซลล์ชนิดนี้ได้ทั่วไปในอวัยวะต่าง ๆ นอกเหนือจากผิวหนัง , มี Birbeck's granule จำนวนน้อยหรือไม่มีเลย , มี Phenotypic markers บางชนิดที่ LC ปกติไม่มี เช่น peanut agglutinin (PNA) , placental alkaline phosphatase (PLAP) และ IFN $\gamma$ R ซึ่งตัวท้ายสุดนี้ใช้เป็นตัวแยก LCH cell ออกจาก LC ได้ หน้าที่ของการเป็น Ag - presenting cell ของ LCH นั้นทำได้ไม่ดีนัก และสามารถสร้าง cytokines ได้หลากชนิดกว่า LC ปกติ ในปัจจุบันยังไม่ทราบว่า LCH cell เป็น LC ที่มีพัฒนาการของเซลล์ผิดปกติไม่สามารถเจริญไปเป็น LC ที่เจริญเติบโตเต็มที่ (mature LC) ได้ หรือเป็น mature LC ที่มีการเปลี่ยนแปลงเพื่อตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงสภาวะแวดล้อมบางอย่าง

สำหรับบทบาทของ epidermal LC ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV นั้น ในปัจจุบันได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก และมีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง ซึ่งจะกล่าวถึงรายละเอียดในหัวข้อถัดไป

## 7. Cytokines ที่เกี่ยวข้องกับ LC

Cytokines ที่มีบทบาทต่อการทำงานของ LC มีหลายชนิด ได้แก่ Tumor Necrotic Factor alpha (TNF - $\alpha$ ) , granulocyte / macrophage colony stimulating factor (GM - CSF) ,interleukin - 4 (IL - 4) และ interferon gamma (IFN - $\gamma$) ซึ่ง cytokines เหล่านี้สร้างจากเซลล์ชนิดต่าง ๆ ในผิวหนังบริเวณข้างเคียง[50] ได้แก่ 1) mast cells จะหลั่ง TNF $\alpha$ ในช่วง secondary immune response เพื่อกระตุ้น integrin molecule ($\alpha$ 6) ภายใน LC ซึ่งเชื่อว่าทำให้ LC ไม่สามารถเคลื่อนที่ไปยังต่อมน้ำเหลืองเพื่อกระตุ้น T - cell ได้ , เป็นการควบคุมปฏิกริยาของ T-cell ใน contact hypersensitivity ให้เกิดขึ้นอย่างเหมาะสมไม่มากจนเกินไป [60] 2) monocytes , neutrophils , และ keratinocytes เป็นแหล่งในการสร้าง GM - CSF และ TNF-$\alpha$ ซึ่ง cytokines ทั้งสองชนิดนี้สามารถกระตุ้น CD 34 + progenitor cells ในการเพาะเลี้ยงให้เจริญเติบโตกลายเป็น LC ได้ นอกจากนี้ GM-CSF ยังสามารถเพิ่ม MHC II expression บนผิวเซลล์ได้ในขณะที่ TNF - $\alpha$ สามารถยืดวงชีวิตของ LC ในการเพาะเลี้ยงได้ [47] 3) epidermal T-cell เชื่อว่าเป็นเซลล์ที่หลั่ง IL - 4 และ IFN - $\gamma$ ซึ่งสามารถเพิ่ม CD 23 expression บนผิวของ LC จากการเพาะเลี้ยงได้ ในทางกลับกัน IL - 1 , IL - 3 , IL - 6 สามารถลดปฏิริยาดังกล่าวได้ 4) monocytes , B - cells และ keratinocytes สามารถหลั่ง IL - 10 ซึ่งมีบทบาทในการยับยั้งประสิทธิภาพของ LC ในการกระตุ้น T-cell ใน primary immune response โดยไปป้องกันการนำเสนอ co - stimulatory molecule (B7) บนผิวเซลล์ จึงไม่เกิดการกระตุ้น T-cell ขึ้น ในขณะเดียวกัน เชื่อว่า IL - 1 มีบทบาทในการกระตุ้นการเกิดปฏิกริยาดังกล่าว โดยเพิ่ม MHC class II expression บนผิวของ LC ฉะนั้น primary T-cell response จะเกิดขึ้นหรือไม่จึงขึ้นอยู่กับสมดุลระหว่าง cytokines ทั้งสองชนิดนี้

เนื่องจากการเคลื่อนที่ (migration) ของ LC มีความสำคัญมากต่อบทบาทของเซลล์ชนิดนี้ในระบบภูมิคุ้มกัน ฉะนั้น cytokines ที่เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการเคลื่อนที่ของเซลล์ดังกล่าว (chemoattractant) จึงเป็นสิ่งจำเป็นในการทำงานของ LC มาก ในปี พ.ศ. 2535 Jia และ Chu [61] ได้รายงานผลการศึกษาถึง chemoattractant ของ epidermal LC ในหลอดทดลอง (in vitro study) พบว่า IL-1 $\beta$ , IL-8 และ GM-CSF เป็น "potent chemoattractant" ของ LC, สำหรับ in vivo study นั้นพบว่า GM -CSF สามารถกระตุ้น LC ให้เคลื่อนที่มายัง cytokines ดังกล่าวได้ [50]

สำหรับ LC นั้นมีรายงานว่าสามารถสร้างและหลั่ง cytokines ได้เช่นกัน โดยพบว่า LC ในหนูสามารถหลั่ง IL-1 ได้ หลังจากถูกกระตุ้นโดย contact allergen ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่า

cytokines ชนิดนี้เป็นตัวกระตุ้นให้เกิด primary T-cell response ขึ้น [62] ส่วน LC ในมนุษย์นั้น Yu และคณะได้ศึกษาพบว่า epidermal LC ปกติสามารถหลั่ง IL - 1 $\beta$ , IL-8 และ TNF-$\alpha$ ได้[63]

## การเปลี่ยนแปลงของ epidermal LC ในผิวหนังของผู้ป่วย HIV

เนื่องจาก epidermal LC เป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันของผิวหนัง เซลล์ชนิดนี้สามารถก่อให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในผิวหนังได้ โดยในผิวหนังของมนุษย์นั้นมีระบบภูมิคุ้มกันซึ่งมีความสามารถในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมต่าง ๆ ที่เข้าสู่ผิวหนัง อันได้แก่ เชื้อโรคชนิดต่าง ๆ รวมทั้งเซลล์ภายในร่างกายซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงไป (transformed cells) กลายเป็น tumor - specific neoantigen รวมเรียกระบบภูมิคุ้มกันเหล่านี้ว่า **"Skin Immune Surveillance System"** ซึ่งประกอบด้วย Skin - Associated Lymphoid Tissue (SALT) [32] ได้แก่

1) keratinocytes ซึ่งสามารถ phagocytize , หลั่ง cytokines และแม้แต่ express MHC class II Ag ได้ เมื่อนำไปกระตุ้นด้วย IFN - $\gamma$

2) skin trophic T - cells ในผิวหนังชั้นหนังกำพร้า ได้แก่ CD 8 + T memory - cell , CD 4 + T helper cell , CD 4 - $\gamma$ - $\delta$ + T - cell

3) skin endothelial cells ซึ่งเป็นเซลล์ที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการควบคุมระบบไหลเวียนภายในผิวหนัง

4) epidermal LC มี MHC Class II molecule , CD 1 a , และ CD 4 molecule บนผิวเซลล์รวมทั้งเป็น predominant scavenger Ag - presenting cells ของ epidermis

เดิมเชื่อว่าโรคติดเชื้อ หรือการเกิดเนื้องอกชนิดต่าง ๆ ที่ผิวหนังของผู้ป่วย HIV เป็นผลโดยตรงจากการลดลงของ CD 4 + T - cell ซึ่งทำให้เกิดภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรงขึ้น แต่อย่างไรก็ตามการเกิดโรคผิวหนังดังกล่าวไม่ได้เกิดขึ้นเฉพาะในระยะท้าย ๆ ของโรคเอดส์เท่านั้น ยังสามารถพบในระยะแรกของการติดเชื้อซึ่งระดับของ CD 4+T - cell count อยู่ในระดับปกติด้วย แสดงว่าน่าจะมีเซลล์ชนิดอื่น ๆ ในระบบภูมิคุ้มกันได้รับผลกระทบจากการติดเชื้อ HIV และอาจมีความสำคัญในพยาธิกำเนิดของการเกิดโรคผิวหนังชนิดต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ก็ได้ การที่ LC มี CD 4 receptor อันเป็นที่จับของ gp 120 protein บนเปลือก (envelope) ของเชื้อไวรัส HIV อยู่บนผิวเซลล์เช่นเดียวกับ CD 4 + T - cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่เป็นเป้าหมายหลักของการติดเชื้อ HIV แต่ความเกี่ยวข้องของ epidermal LC กับการติดเชื้อ HIV ก็ยังสับสนและ

หาข้อสรุปที่ชัดเจนไม่ได้ จึงทำให้มีผู้สนใจทำการศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ดังกล่าวไว้มากมาย เนื่องจากคาดว่าอาจมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคผิวหนังชนิดต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV (HIV - associated skin disease) โดยตั้งสมมุติฐานว่า เซลล์ชนิดนี้อาจเป็นเป้าหมายหลักของการติดเชื้อรวมทั้งเป็นแหล่งสะสมเชื้อ HIV ที่ผิวหนัง โดยอาศัย CD 4 + receptor บนผิวเซลล์หรืออาจเป็นพาหะ (vector) ในการนำเชื้อไวรัส HIV ไปยัง T - cell ทำให้เกิดการติดเชื้อของ T - cell ขึ้น และท้ายสุดคาดว่าความผิดปกติของการทำงานของเซลล์นี้จากการติดเชื้อ HIV อาจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของโรคผิวหนังชนิดต่าง ๆ ที่พบในผู้ป่วย HIV ก็เป็นได้

การเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ที่พบใน epidermal LC จากผิวหนังของผู้ป่วย HIV สรุปได้ดังนี้

**1) การเปลี่ยน "ด้านจำนวน" ของ epidermal LC**

การเปลี่ยนแปลงด้านนี้ของ epidermal LC ยังหาข้อสรุปที่ชัดเจนไม่ได้ ถึงแม้ว่าจะมีผู้ทำการศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไว้มากมาย Belsito และคณะ [16] พบว่าจำนวนของ HLA - DR + / ATPase + / CD 1a + epidermal LC ในผิวหนังของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ลดลงถึงร้อยละ 36 เมื่อเปรียบเทียบกับผิวหนังของคนปกติ และจำนวนเซลล์ที่ลดลงนี้ยังมีสัดส่วนที่สัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่รุนแรงขึ้นอีกด้วย Daniels และคณะ [64] ไม่พบ HLA - DR + LC ในผื่น oral hairy leukoplakia (OHL) และ AIDS - associated lesions เลย ในขณะที่ Dreno และคณะ [17] และ Oxholm และคณะ [21] พบว่าจำนวน epidermal LC ในผิวหนังของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ลดลงถึงร้อยละ 10 และร้อยละ 77 เมื่อเปรียบเทียบกับจำนวน LC ในผิวหนังของคนปกติตามลำดับ นอกจากนี้ Dreno และคณะ [65] ยังพบความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ IL - 1 ใน ผิวหนังปกติของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV และระยะการดำเนินโรคของเอดส์ ซึ่งเชื่อว่ามีความสัมพันธ์กับจำนวนของ epidermal LC ในผิวหนัง โดยพบว่าในระยะท้าย ๆ ของการดำเนินโรค ระดับ intraepidermal IL - 1 ต่ำกว่าในระยะแรกเริ่มของการติดเชื้อ ตามปกติแล้ว intraepidermal IL - 1 นี้สร้างได้จาก keratinocytes และ activated LC , เป็น cytokines ที่มีความจำเป็นใน Ag - specific immune response ทำให้ T-cell หลั่ง IL - 2 ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นในปฏิกริยาการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกัน ผลการศึกษาดังกล่าวอาจเกิดจาก เมื่อการดำเนินโรคของการติดเชื้อ HIV รุนแรงขึ้น และจำนวนของ epidermal LC ในผิวหนังลดลง ทำให้จำนวน activated LC ในผิวหนังมีน้อยกว่าปกติ จึงหลั่ง IL-1 ได้น้อยลงเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ในระยะแรกเริ่ม ซึ่งการที่มีระดับ IL-1 ในหนังกำพร้าต่ำทำให้ cytokines ชนิดอื่น ๆ ในผิวหนังมีระดับต่ำไปด้วย โดยเฉพาะ IL - 2 มีผลทำให้ immunocytes ชนิดต่าง ๆ มีจำนวนลดลง จึงเกิดการติดเชื้อ , เนื้องอกชนิดต่าง ๆ รวมทั้งภาวะการไม่ตอบสนอง (anergy) ต่อ recall Ag ด้วย แต่อย่าง

ไรก็ตาม Blauvelt และคณะ [20] รวมทั้งผู้ศึกษารายอื่น ๆ [7,10] ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในจำนวนของ epidermal LC ในผิวหนังของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวเลย ซึ่งยังไม่เป็นที่เข้าใจว่าเหตุใด ผลการศึกษาจึงมีความขัดแย้งกัน อาจเป็นจากความแตกต่างในระยะของการติดเชื้อ HIV , การได้รับยาต้านเชื้อไวรัส หรือยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน หรืออาจเป็นผลจากความแตกต่างของกระบวนการในห้องปฏิบัติการก็เป็นได้ [21] โดยกลไกการทำให้จำนวนของ epidermal LC ลดลงนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจากการตายของเซลล์ [66 , 67] ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ HIV โดยตรงทำให้เกิด "cytopathic effect" ภายใน LC หรืออาจเกิดจากการที่ LC เดินทางออกจากผิวหนัง ชั้นหนังกำพร้า ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า LC ที่ถูกกระตุ้น (activated LC) นั้นจะเดินทางออกจากผิวหนังไปยังต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงได้ [66] หรืออาจเกิดจากการลดลงของ surface marker บนผิว LC อันเป็นผลจาก HIV - induced immune dysfunction ทำให้เราไม่สามารถตรวจพบจำนวน LC ทั้งหมดได้ จึงดูเหมือนว่า LC มีจำนวนลดลง[66] แต่อย่างไรก็ตามเชื่อว่าการที่ตรวจพบว่าจำนวนของ epidermal LC ในผิวหนังของผู้ป่วย HIV ลดลงนั้น น่าจะเป็นผลรวมจากหลายสาเหตุดังกล่าวข้างต้นนี้ร่วมกัน

เนื่องจากในการศึกษาที่ผ่านมาใช้ผู้ป่วยจำนวนน้อย และมีการรายงานผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน ล่าสุดในปี พ.ศ. 2539 Nandwani และคณะ [68] ได้รายงานผลการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างความหนาแน่นของ epidermal LC และระยะของการติดเชื้อ HIV โดยใช้ CD1 monoclonal Ab ในผู้ป่วย HIV จำนวน 56 ราย พบว่า ความหนาแน่นของเซลล์ดังกล่าวในผิวหนังชั้นหนังกำพร้าไม่มีความสัมพันธ์กับระยะการดำเนินโรคของผู้ป่วยเลย และไม่แตกต่างจากผิวหนังของคนปกติด้วย จากข้อมูลในการศึกษานี้ ยืนยันผลการศึกษาอื่น ๆ ที่พบว่าไม่มีการลดลงของความหนาแน่นของ epidermal LC ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ไม่ว่าจะอยู่ในระยะใดของการติดเชื้อก็ตามเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ติดเชื้อ HIV และเนื่องจากการติดเชื้อ HIV ทำให้มีการทำลาย CD 4 + cell ในกระแสเลือด และ follicular dendritic cells ในต่อมน้ำเหลืองเป็นอย่างมาก รวมทั้งมีการกดการทำงานของไขกระดูกด้วย แต่การเปลี่ยนแปลงนี้ก็ไม่มีผลกระทบต่อจำนวนของ epidermal LC เลย ซึ่งสามารถอธิบายด้วยเหตุผลต่าง ๆ ได้ดังนี้

1. มีการรักษาสมดุลของ LC ระหว่างการถูกทำลาย และการสร้างเสริมเซลล์ตัวใหม่ ๆ ภายในหนังกำพร้า ซึ่งอัตราการถูกทำลายของเซลล์ชนิดนี้อาจจะไม่รวดเร็วเท่ากับอัตราการทำลายของ CD 4 + cell จึงทำให้เห็นการเปลี่ยนแปลงไม่ชัดเจนนัก
2. จำนวนของ circulating LC มีมากเมื่อเปรียบเทียบกับจำนวน LC ในผิวหนังทำให้เมื่อเกิดการสูญเสีย LC ในผิวหนังไป จึงไม่เกิดการเสียสมดุลมากนัก
3. การติดเชื้อ HIV ไม่ได้ทำให้มีการทำลาย LC อย่างทันทีทันใด

4. epidermal LC อาจจะต้องเดินทางไปยังต่อมน้ำเหลือง เพื่อให้เกิดการทำลายของเซลล์ขึ้นในบริเวณนั้น เนื่องจากไม่พบว่ามี HIV - infected LC ในผิวหนัง หลังจากที่เซลล์ชนิดนั้นเดินทางกลับมาจากต่อมน้ำเหลืองเลย

ซึ่งอาจจะต้องใช้สมมุติฐานหลายข้อประกอบกัน เพื่ออธิบายผลการศึกษา

ถึงแม้ว่าผลการศึกษาจะพบว่าความหนาแน่นของ epidermal LC ในผิวหนังของผู้ป่วย HIV ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยปกติ ผลการศึกษาในผื่นผิวหนังบางชนิด เช่น warts , molluscum contagiosum , herpes simplex virus [69] และ Kaposi's sarcoma กลับพบจำนวน epidermal LC ในผิวหนังลดลง

**2) การเปลี่ยนแปลงรูปร่างลักษณะ และการพบเชื้อ HIV ภายใน epidermal LC**

จากการศึกษาต่าง ๆ มีหลักฐานยืนยันว่า การติดเชื้อ HIV ไม่ได้พบเฉพาะใน T - helper lymphocyte เท่านั้น แต่ยังสามารถพบใน mononuclear phagocytes ในต่อมน้ำเหลืองและสมอง , follicular dendritic cells , monocytes / macrophages ด้วย มีผู้ศึกษาพบว่า epidermal LC เป็นเซลล์ชนิดเดียวในผิวหนังกำพร้าที่สามารถทำปฏิกริยากับ HIV - 1 specific monoclonal Ab , Anti - p 17 และ Anti - p 24 ได้ [7,12,22] นอกจากนี้การพบ viral particles ซึ่งมีลักษณะไม่แตกต่างไปจาก HIV viral particles ในช่องว่างนอกเซลล์ระหว่าง LC และ keratinocytes รวมทั้งพบเชื้อไวรัสแตกหน่อออกมาจากเซลล์เมมเบรนของ LC นั้นเป็นหลักฐานสำคัญยืนยันว่าเชื้อ HIV สามารถแบ่งตัวภายใน และสามารถถูกปลดปล่อยออกมานอกเซลล์ได้ด้วย แสดงว่า "LC ไม่เพียงแต่จะเป็นที่อาศัยของเชื้อไวรัสเท่านั้นแต่ยังทำหน้าที่เป็นแหล่งเก็บกักเชื้ออีกด้วย" โดยมีรายละเอียดการศึกษาด้วยวิธีการต่าง ๆ ดังนี้

2.1) <u>HIV - specific monoclonal Antibody</u>

Tschachler และคณะ [12] ศึกษาโดยใช้ monoclonal Ab ต่อ HIV-1 core protein p 17 และ p 24 พบ Anti - p 17 reactive epidermal cells ในผิวหนังของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV จำนวน 7 ราย จากทั้งหมด 40 ราย โดย epidermal LC เป็นเซลล์เพียงชนิดเดียวในผิวหนังชั้นหนังกำพร้าที่ทำปฏิกริยาต่อ Ab ชนิดนี้และยังพบว่ามีการทำลายของเซลล์ดังกล่าวเป็นอย่างมาก จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์ (light microscope) พบว่า LC มี blunt dendrites , ขอบเขตของเซลล์ไม่ชัดเจน , มี cytoplasmic vacuoles และ condensation ของ nuclear chromatin ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้ พบถึงร้อยละ 30 ของจำนวน LC ทั้งหมดในหนังกำพร้า และเมื่อทำ serial section ชิ้นเนื้อที่นำมาศึกษาพบว่าจำนวนของ anti - p 17 reactive LC นั้น มีจำนวนแตกต่างกันค่อนข้างมากตั้งแต่ร้อยละ 0 - 90 ในชิ้นเนื้อแต่ละชิ้น ซึ่งความแตกต่างที่เกิดขึ้นนี้เชื่อว่าเกิดจากการกระจาย

ของ infected LC ในผิวหนังแต่ละตำแหน่งไม่สม่ำเสมอกัน Kamitakis และคณะ[7] ศึกษาเชื้อไวรัส HIV ในหนังกำพร้าของผู้ป่วย HIV ด้วยวิธีเดียวกันโดยใช้ monoclonal Ab ต่อ p 18 , p 24 และ gp 120 protein พบว่านอกจาก p 18 ซึ่ง crossreact กับ basal keratinocytes แล้ว Ab ตัวอื่น ๆ ไม่ทำปฏิกริยากับเซลล์ชนิดใด ๆ ในผิวหนังเลย ส่วนใหญ่แล้วการศึกษาเหล่านี้พบเชื้อไวรัสในผิวหนังชั้นหนังกำพร้าได้ค่อนข้างน้อย มักจะพบในผิวหนังชั้นหนังแท้มากกว่า [10] ในขณะที่ในบางการศึกษาไม่พบเชื้อไวรัสด้วยวิธีการเหล่านี้เลย [11,23] คาดว่าการศึกษาด้วยวิธีนี้อาจขาดความไว และความจำเพาะในการตรวจหาเชื้อ HIV [21] หรืออาจเกิดจากการที่เชื้อไวรัส HIV อยู่ในผิวหนังชั้นหนังกำพร้าในรูปแบบของ "latent form." ทำให้ไม่สามารถตรวจพบได้ จนกว่าจะมีสิ่งกระตุ้นบางอย่าง เช่น การติดเชื้อ herpes simplex virus , physicochemical stimuli ได้แก่ รังสี UVB ทำให้เกิดการหลั่ง cytokines (IL - 1 , IL - 6 , TNF - $\alpha$) ซึ่งสามารถกระตุ้น HIV - 1 replication และนำไปสู่การกระตุ้นlatent HIV - 1 ใน epidermal LC ได้ [12]

2.2) <u>การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอน</u>

Tschachler และคณะ [12] ศึกษา Anti - p 17 reactive epidermal LC ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอน พบว่าภายในผิวหนังปกติของผู้ป่วย HIV นั้น , keratinocytes และ melanocytes อยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่มีเซลล์อักเสบเลย พบช่องว่างระหว่างเซลล์กว้างขึ้น สำหรับ LC นั้น พบว่ามีการทำลายของเซลล์ในระดับรุนแรงมากถึงร้อยละ 30 ของจำนวน LC ทั้งหมด การทำลายของเซลล์ที่ตรวจพบ ได้แก่

- Condensation ของ cytoplasm และ nuclear chromatin
- มีการบวมของ cytoplasmic organells ต่าง ๆ
- vacuolar formation ภายใน cytoplasm ของเซลล์
- frank cytolysis ของเซลล์พบได้ในบางครั้ง

เนื่องจากพบว่า เซลล์ที่ถูกทำลายมากที่สุดในหนังกำพร้า ยังคงเป็น LC อยู่จึงเชื่อว่า "การทำลายของเซลล์ในผิวหนังชั้นหนังกำพร้าเกิดขึ้นเฉพาะใน LC เท่านั้น" นอกจากนี้ยังพบ viral particles ซึ่งมีลักษณะคล้ายคลึงกับ HIV viral particles คือมีขนาด 90-100 นาโนเมตร , มี dense round - cylindrical central core และ peripheral unit membrane อยู่ในช่องว่างนอกเซลล์ระหว่าง LC ปกติ และ keratinocytes , LC ปกติบางตัวพบว่ามี surface protusion ของ viral particles ยื่นออกมาจากผิวของเซลล์ด้วย ซึ่งการพบ viral particles นี้คิดเป็นร้อยละ 5 ของจำนวน epidermal LC ทั้งหมด

ต่อมา Rappersberger และคณะ [22] ได้นำชิ้นเนื้อเดียวกันนี้ไปศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอนซ้ำอีกครั้งหนึ่ง ได้ข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษาเดิม ดังนี้

● การทำลายของ epidermal LC พบได้ร้อยละ 25 - 30 ของจำนวน LC ทั้งหมด organells ที่พบว่ามีการบวมได้บ่อย คือ mitochondria , LC บางตัวพบมีการฉีกขาดของพลาสมาเมมเบรนทำให้ organells และ debris ต่าง ๆ ภายในเซลล์ เช่น Birbeck's granules หลุดออกมาอยู่ในช่องว่างนอกเซลล์

● การพบ viral - like particles นั้นพบได้ร้อยละ 2-5 ของจำนวน epidermal LC ทั้งหมดในผิวหนังและเยื่อบุ ขนาดของ particles ที่พบมีตั้งแต่ 70 - 130 นาโนเมตร คาดว่าขึ้นอยู่กับแนวการตัดชิ้นเนื้อ โดยพบอยู่ภายใน cytoplasmic vacuole ของ LC ด้วย ซึ่งปรากฏการนี้คล้ายคลึงกับสิ่งที่พบใน HIV-infected macrophages จึงอาจแสดงว่า เชื้อ HIV เข้าสู่เซลล์โดยผ่าน CD 4 + mediated endocytosis หรือ อาจเป็นผลจากการที่เชื้อไวรัสแตกหน่อจากเซลล์เมมเบรนเข้าสู่ช่องว่างภายในเซลล์ (cytoplasmic vacuoles) ในการศึกษานี้ผู้ศึกษาสังเกตเห็นว่า เชื้อไวรัสมักจะแตกหน่อ (budding) ออกมาจาก LC ปกติเท่านั้น ไม่พบในเซลล์ที่ถูกทำลายเลย แต่เชื้อไวรัสที่พบอยู่นอกเซลล์สามารถพบได้ทั้งรอบ ๆ LC ที่ปกติ และเซลล์ที่ถูกทำลาย

● สำหรับการเปลี่ยนแปลงอื่น ๆ นั้น ไม่แตกต่างจากผลการศึกษาของ Tschachler เลย

จากผลการศึกษาที่ได้กล่าวมาแล้วนี้ ถึงจะไม่สามารถสรุปได้ว่า cytopathic change ที่เกิดขึ้นใน LC เป็นผลโดยตรงจาก viral particles เหล่านี้ หรือ เป็นผลจากการทำลายของ cytotoxic T-cells แต่เราก็ไม่เคยพบรายงานการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวในโรคผิวหนังชนิดอื่น ๆ หรือการเปลี่ยนแปลงอื่น ๆ ที่ไม่พบเซลล์อักเสบเลย โดยการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้พบเฉพาะใน LC เท่านั้น[12] และการพบ viral particles สัมพันธ์กับ epidermal LC ถึงแม้จะพบเพียงร้อยละ 2 - 5 ก็สามารถยืนยันว่า LC อาจเป็นแหล่งที่เชื้อไวรัส HIV ใช้ในการแบ่งตัวก็ได้ [65] ถึงแม้จะไม่ใช่แหล่งหลักของการติดเชื้อก็ตาม[21] แต่การพบ retroviral particles ไม่สามารถยืนยันได้ด้วยการศึกษาโดยกล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอนแต่เพียงอย่างเดียว [25]

2.4) <u>การเพาะเลี้ยง epidermal LC ร่วมกับเซลล์ชนิดอื่นที่สามารถติดเชื้อ HIV ได้</u>

วิธีนี้เป็นวิธีที่มีความไว (sensitivity) สูงในการตรวจหา infectivity ของ LC โดยนำ HIV - susceptable target cells ไปเพาะเลี้ยงร่วมกับ epidermal cells ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV หลังจากนั้นนำไปตรวจโดยวิธี in situ hybridization พบ viral DNA เนื่องจาก LC เป็นเซลล์ชนิดเดียวในหนังกำพร้าที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับเชื้อไวรัส HIV จากการศึกษาโดย immunohistochemical study และกล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอน จึงเชื่อว่าเชื้อไวรัส HIV ที่ตรวจพบนี้

น่าจะมาจาก LC [22] Kalter และคณะ [11] พบว่าเมื่อนำหนังกำพร้าของผู้ป่วย HIV ไปเพาะเลี้ยงร่วมกับ monocyte เป็นเวลา 6 - 8 สัปดาห์ไม่พบว่ามีการแพร่เชื้อ HIV เลย แต่สามารถแยกเชื้อ HIV จาก monocyte ได้ เมื่อนำไปเพาะเลี้ยงร่วมกับเชื้อ HIV โดยตรงสามารถทำให้เซลล์เหล่านั้นเกิดการติดเชื้อได้และในทางกลับกันเมื่อนำหนังกำพร้าจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ไปเพาะเลี้ยงร่วมกับ mononuclear phagocytes (MNP) จากคนปกติ หลังจากนั้น 3-5 สัปดาห์ สามารถตรวจพบ HIV - 1 p 24 Ag และ cellular DNA ใน MNP เหล่านั้น จึงสรุปได้ว่า epidermal LC เป็นทั้งเป้าหมาย (target) และเหล่าสะสม (reservior) ของเชื้อ HIV โดยเชื้อ HIV สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนภายใน LC และส่งต่อเชื้อไปยังเซลล์ชนิดอื่น ๆ ได้ แต่อย่างไรก็ตามบทบาทของ LC จริง ๆ ก็ยังสรุปไม่ได้จากการศึกษาโดยวิธีนี้

2.5) Polymerase Chain Reaction (PCR)

PCR เป็นวิธีที่มีความไวที่สุดในการตรวจหาเชื้อไวรัส HIV ในผิวหนัง โดยอาศัยหลักการตรวจหา HIV - genomic material ภายในเนื้อเยื่อ มีความไวกว่า virus isolation และ ELISA[25] มีผู้ทำการศึกษาตรวจพบเชื้อไวรัสในผิวหนังของผู้ป่วย HIV ด้วยวิธีการนี้หลายราย ได้แก่ Kanistakis และคณะซึ่งเดิมตรวจหาเชื้อ HIV ในผิวหนังด้วยวิธี immunohistochemistry แล้วไม่พบเชื้อไวรัสเลย[7] แต่เมื่อนำมาศึกษาด้วยวิธี PCR กลับพบ HIV viral DNA และ RNA ในผิวหนังของผู้ป่วย HIV ในอัตราร้อยละ 89 และร้อยละ. 43 ตามลำดับ โดยอัตราการพบเชื้อไวรัสในผิวหนังชั้นหนังแท้ (ร้อยละ 62) สูงกว่าในชั้นหนังกำพร้า (ร้อยละ 5) เป็นอย่างมาก จากผลการศึกษานี้ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการพบ HIV genomic material กับประเภทของชิ้นเนื้อที่นำมาศึกษา (เช่น ผิวหนังปกติ หรือผื่นผิวหนังชนิดต่าง ๆ) และความรุนแรงของการติดเชื้อ HIV (ระยะการดำเนินโรค , จำนวน CD 4 + T - cell count )[25] ซึ่งสามารถอธิบายผลการศึกษานี้ได้ ดังนี้ การพบ genomic material ทั้ง DNA และ RNA ในผิวหนังชั้นหนังแท้มากกว่าหนังกำพร้าอาจเกิดจากผิวหนังชั้นหนังแท้มีเซลล์หลายชนิดซึ่งเซลล์เหล่านี้อาจจะติดเชื้อ HIV ได้ เช่น circulating lymphocytes และ monocytes และการไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบ HIV DNA และ RNA ในผิวหนังกับอาการแสดงทางคลินิกรวมทั้งระดับ CD 4 + T - cell count ในผู้ป่วยนั้น แสดงว่า **"การตรวจพบเชื้อ HIV ในผิวหนังของผู้ป่วย ไม่ได้เป็นตัวบอกการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยรายนั้น ๆ เลย"** นอกจากนี้ยังมีผู้ศึกษารายอื่น ๆ ได้ทำการศึกษาและมีผลการศึกษาใกล้เคียงกับการศึกษานี้ แต่อาจพบอัตราการติดเชื้อแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับ HIV genome และ specific genome probe ที่ใช้ในแต่ละการศึกษา [25] ล่าสุดในปี พ.ศ. 2537 Cimarelli และคณะ [28] ได้วัดปริมาณ HIV - 1 proviral DNA ใน purified epidermal LC จากผู้ป่วย 9 ราย ที่ติดเชื้อ HIV โดยวิธี Competitive PCR พบว่ามี HIV - DNA copies ใน purified LC ของผู้ป่วย

ทั้ง 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.1 ของ LC ทั้งหมดโดยมีจำนวนตั้งแต่ 107 - 3,645 copies ต่อ LC $10^5$ ตัว ซึ่งจำนวนนี้ใกล้เคียงกับจำนวน DNA copies ที่พบใน CD 4 + T - cell ในกระแสเลือด และยังพบว่าในผู้ป่วยที่มีระดับ CD 4 + count ในกระแสเลือดต่ำ จะยิ่งพบปริมาณ LC ที่ติดเชื้อ HIV เพิ่มขึ้น ยืนยันว่า LC เป็นเซลล์ภายในหนังกำพร้าที่ติดเชื้อ HIV ได้และมีปริมาณการติดเชื้อสูงใกล้เคียงกับ CD 4 + T - cell ในกระแสเลือดของผู้ป่วยรายอื่น ๆ ที่อยู่ในระยะการดำเนินโรคใกล้เคียงกัน โดยไม่พบการติดเชื้อใน epidermal cell ชนิดอื่น ๆ เช่น keratinocytes และ melanocytes เลย และจากการที่พบว่าการติดเชื้อของ epidermal LC เกิดขึ้นในอัตราที่ต่ำมาก ประมาณร้อยละ 1 นั้น เป็นเหตุผลที่สามารถอธิบายได้ว่า เหตุใดเมื่อใช้วิธีการอื่นๆ ที่มีความไวน้อยกว่า PCR จึงไม่สามารถตรวจพบเชื้อไวรัส HIV ที่มีอยู่ในผิวหนังได้[21]

2.6) การวัดระดับ gag - encoded protein p 24 หรือ pol - encoded protein reverse transcriptase

เป็นวิธีที่มีความไวและความจำเพาะในการตรวจหาเชื้อไวรัส HIV มากกว่าวิธีอื่น ๆ Berger และคณะ [24] ได้นำ LC ไปเพาะเลี้ยงร่วมกับเชื้อ HIV เป็นเวลา 1 ชั่วโมง สองถึงแปดสัปดาห์ต่อมา ตรวจพบ p 24 Ag ในน้ำเพาะเลี้ยงเชื้อของเซลล์ดังกล่าว ซึ่งยังพิสูจน์ได้ไม่ชัดเจนว่าการติดเชื้อของ LC เป็นสาเหตุของการสร้าง p 24 Ag ขึ้นหรือเกิดจากการติดเชื้อของ contaminating T-cells , monocytes / macrophages ทำให้ตรวจพบ Ag ดังกล่าว

**สรุป** จากผลการตรวจหาเชื้อไวรัส HIV ในผิวหนังของผู้ป่วยที่ติดเชื้อดังกล่าวด้วยวิธีต่าง ๆ ข้างต้นทั้งหมด พอจะสรุปได้ว่า การใช้วิธีการที่มีความไว และความจำเพาะสูงจะสามารถตรวจหาเชื้อไวรัส HIV ในผิวหนังได้ ซึ่งเป็นหลักฐานยืนยันว่า **"epidermal LC ในผิวหนังสามารถติดเชื้อ HIV ได้ ถึงแม้จะมีอัตราการติดเชื้อที่ต่ำก็ตาม"**

กลไกของการติดเชื้อ HIV ของ LC ในผิวหนังนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด มีผู้ให้ข้อสันนิษฐานไว้หลายประการ ได้แก่

1. LC อาจเกิดการติดเชื้อตั้งแต่เป็นเซลล์ต้นกำเนิด (precursor cells) ในไขกระดูก[10,28,65] ก่อนที่จะเดินทางมายังผิวหนัง เนื่องจากพบว่า immature CD 34+ / CD 4- myeloid progenitor cells สามารถติดเชื้อ HIV ได้ [65] แต่อย่างไรก็ตาม การติดเชื้อนี้ไม่ได้ทำให้เกิดความผิดปกติต่อเซลล์ดังกล่าว และยังสามารถมีพัฒนาการของเซลล์ได้ตามปกติ

2. การติดเชื้อของ LC อาจเกิดในช่วงที่ร่างกายอยู่ในภาวะ viremia ทำให้ LC มีโอกาสสัมผัสเชื้อ HIV โดยผ่านทาง T - cells ที่ติดเชื้อ HIV หรือ monocytes ที่เดินทางจากกระแสเลือดเข้ามาในผิวหนัง ทำให้เกิดการติดเชื้อของ LC ขึ้น

3. อาจเกิดการติดเชื้อโดยตรงทางผิวหนังได้[10,65] ตามปกติแล้วผิวหนังชั้นขี้ไคล (stratum corneum) เป็นชั้นผิวหนังที่ทำหน้าที่ปกป้องผิวหนังจากการติดเชื้อ HIV โดยการสัมผัสกับเลือดหรือสิ่งคัดหลั่ง (secretion) ต่าง ๆ ได้เป็นอย่างดี แต่หากมีพยาธิสภาพใด ๆ ก็ตามเกิดขึ้นที่ผิวหนังจะทำให้เกิดการติดเชื้อขึ้นได้ ซึ่งมีรายงานการติดเชื้อดังกล่าวในบุคลากรทางการแพทย์ 2 - 3 ราย นอกจากนี้ผิวของเยื่อบุต่าง ๆ เช่น เยื่อบุช่องปาก , ช่องคลอด และทวารหนัก ซึ่งไม่มีผิวหนังชั้นขี้ไคลแต่มี LC เช่นเดียวกับผิวหนังปกติ เมื่อร่างกายส่วนนี้สัมผัสกับสิ่งปนเปื้อน เช่น น้ำอสุจิ, เลือด ก็อาจทำให้เกิดการติดเชื้อของ LC ในเยื่อบุขึ้นได้

4. LC อาจได้รับเชื้อไวรัสจากต่อมน้ำเหลือง ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า LC เมื่อได้รับการกระตุ้นจาก Ag ภายนอกร่างกาย จะกลายเป็น activated LC แล้วเดินทางไปยังต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง ซึ่งในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV บริเวณนี้จะเต็มไปด้วยเชื้อไวรัสและเซลล์ที่ติดเชื้อ HIV , LC อาจสัมผัสและติดเชื้อ HIV ในบริเวณนี้หลังจากนั้นจึงเดินทางกลับสู่ผิวหนังก็ได้

โดยการติดเชื้อ HIV ของ LC นั้นเชื่อว่าเกิดขึ้นโดยอาศัย CD4+ receptor บนผิวเซลล์ ซึ่งสามารถจับกับ gp 120 protein บนเปลือกของไวรัสได้

สำหรับ cytopathic changes ที่พบใน epidermal LC จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอนนั้น ยังไม่สามารถสรุปได้แน่นอนว่าเป็นผลโดยตรงจากการติดเชื้อ HIV ของ LC ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว ถึงแม้ว่าจะพบ HIV - 1 like particles ภายในเซลล์ เนื่องจาก LC ที่พบว่ามี viral particles นั้นมีทั้ง LC ที่ ปกติและ LC ที่ถูกทำลาย ซึ่งแตกต่างของ T - cell ที่พบว่ามีความเสียหายเกิดขึ้นในเซลล์เป็นอย่างมาก อาจเป็นไปได้ว่าผลการติดเชื้อ HIV ที่ทำให้เกิดความเสียหายของ LC นั้นมีข้อจำกัด อาจขึ้นอยู่กับภาวะของเซลล์นั้น ๆ (activation stage) ด้วย นอกจากนี้การพบ CD3+ / CD8+ lymphocytes จำนวนมากในหนังกำพร้าของผู้ป่วย HIV เมื่อเปรียบเทียบกับผิวหนังของคนปกติ ทำให้มีผู้ตั้งข้อสันนิษฐานว่า การเปลี่ยนแปลงของ LC ที่พบนั้นอาจเกิดจาก cytotoxic T-cell ไปทำลาย HIV - 1 infected target cells ในผิวหนัง ซึ่งรวมถึง LC ด้วย [65]

การเปลี่ยนแปลงของ LC และการพบเชื้อไวรัส HIV ใน LC มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคผิวหนังต่าง ๆ อย่างไร [65] การทำลายของ LC ทำให้มีการลดลงของ Ag-presenting cells ที่มีความสำคัญในผิวหนัง จึงมีผลกระทบต่อ Skin Immune Surveillance System และการมีเชื้อไวรัสอยู่ภายใน LC ที่ยังมีชีวิตอยู่จะทำให้หน้าที่ของการทำงาน LC ตัวนั้นเปลี่ยนแปลงไป กล่าวคือ Ag presentation function ลดลง , มี MHC Class II expression บนผิวเซลล์น้อยลง แต่อย่างไรก็ตาม แม้จะพิสูจน์ได้ว่ามีการติดเชื้อ HIV ของ immunocytes ในผิวหนังจริง ก็ยังไม่สามารถอธิบายได้ว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคผิวหนังบางชนิด เช่น psoriasis , seborrheic dermatitis

ได้อย่างไร จึงอาจเป็นไปได้ว่า นอกจากภาวะการเสื่อมของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการติดเชื้อ HIV (HIV-associated immunosuppression ) แล้ว ภาวะ HIV - associated immunodysregulation ของเซลล์เหล่านี้ซึ่งก่อให้เกิดความผิดปกติในพัฒนาการและบทบาทการทำงานของเซลล์ชนิดอื่น ๆ ในผิวหนังที่ไม่ได้รับผลกระทบโดยตรงจากการติดเชื้อ HIV น่าจะมีส่วนร่วมในพยาธิกำเนิดของโรคผิวหนังชนิดต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย HIV ด้วย

3) การเปลี่ยนแปลงหน้าที่การทำงานของ epidermal LC ในผิวหนังของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV

ในปี พ.ศ. 2538 Blauvelt และคณะ [20] ได้รายงานผลการประเมินบทบาททางระบบภูมิคุ้มกันของ LC จากผิวหนังปกติของผู้ป่วย HIV จำนวน 21 ราย ได้ผลดังตารางข้างล่างนี้

| การเปลี่ยนแปลงของ LC | $HIV^+$ non - AIDS patients (10 ราย) | $HIV^+$ AIDS patients (11 ราย) |
|---|---|---|
| 1. ความหนาแน่นของ LC | ปกติ | ปกติ |
| 2. จำนวน LC ใน epidermal cell suspension | เพิ่มขึ้นเล็กน้อย | ปกติ |
| 3. alloantigen presentation by LC (primary immune response) | ปกติ | ลดลง |
| 4. Recall Ag presentation by LC (secondary immune response) | ปกติ | ปกติ |

ซึ่งสรุปได้ว่า ความสามารถของ LC ในการกระตุ้น allogeneic T-cell (primary immune response) ผิดปกติไปในผู้ป่วยเอดส์ แต่ปกติในระยะแรก ๆ ของการติดเชื้อ HIV ซึ่งผู้ป่วยยังไม่เข้าสู่ระยะเอดส์เต็มขั้น ในขณะที่ความสามารถในการกระตุ้น secondary immune response อยู่ในเกณฑ์ปกติ

สรุป เนื่องจากโรคผิวหนังที่พบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV นั้น ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยเอดส์เต็มขั้น มีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่พบในระยะแรกของการติดเชื้อ HIV จึงมีผู้สันนิษฐานว่าเชื้อไวรัส HIV อาจมีบทบาทโดยตรงต่อพยาธิกำเนิดของโรคผิวหนังเหล่านี้ จากการศึกษาต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นจะเห็นได้ว่า LC เป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญของระบบภูมิคุ้มกันในผิวหนัง (SALT) และยังเป็นเป้าหมายของการติดเชื้อ HIV ด้วย ความผิดปกติที่เกิดขึ้นแก่เซลล์ชนิดนี้อาจมีผลทำให้ LC สูญเสียหน้าที่การทำงานตามปกติ ซึ่งความผิดปกติตรงจุดนี้อาจเป็นจุดเริ่มต้นในพยาธิกำเนิดของโรคผิวหนังชนิดต่าง ๆ ได้

4) สมมุติฐานเกี่ยวกับทฤษฎีที่กล่าวว่า "ผิวหนังเป็นพาหะนำเชื้อ HIV"

จากความเชื่อที่ว่า เชื้อไวรัส HIV สามารถผ่านเข้าสู่ผิวหนังที่มีพยาธิสภาพหรือมีความผิดปกติของผิวหนังชั้นขี้ไคล (stratum corneum) ได้ [10] และเนื่องจาก LC เป็นเซลล์ในผิวหนังที่มี CD4+ recptor ซึ่งสามารถจับกับโปรตีนบนผิวของเชื้อไวรัส HIV ได้ รวมทั้งยังเป็นเซลล์ที่สามารถเดินทางออกจากผิวหนังไปยังต่อมน้ำเหลืองในบริเวณข้างเคียง เพื่อนำเสนอ Ag ต่อ T-helper cells จึงมีผู้เสนอทฤษฎี "Trojan Horse" model ขึ้น เพื่ออธิบายกลไกในการแพร่เชื้อ HIV ของ LC[11] โดยมีสมมุติฐานหลายข้อ ได้แก่

1. เชื้อ HIV เข้าสู่ผิวหนังของผู้ป่วยทำให้เกิดการติดเชื้อภายใน LC โดยตรง หลังจากนั้น LC จึงเดินทางออกจากผิวหนังชั้นหนังกำพร้าไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณข้างเคียงและนำเชื้อ HIV ไปนำเสนอต่อ T-cell ทำให้เกิดการติดเชื้อใน T-cell ขึ้น แต่เหตุการณ์นี้ก็อาจเกิดขึ้นในผิวหนังชั้นหนังแท้ หรือหนังกำพร้าก็ได้ [28]

2. LC - T - cell Conjugate ในผิวหนังและเยื่อบุเกิดการติดเชื้อ HIV ขึ้นจึงได้เดินทางและนำเชื้อไวรัส HIV ไปเผยแพร่แก่เซลล์ในเนื้อเยื่ออื่น ๆ ต่อไป [21]

3. LC ส่งผ่านเชื้อ HIV ไปยัง activated T-cells ในต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงโดยที่ไม่ได้เกิดการติดเชื้อขึ้นภายใน LC เลย โดยเชื้อไวรัสติดอยู่ที่ extracellular dendritic process ของ LC หรืออยู่ภายใน endosomal compartment ภายในเซลล์เท่านั้นซึ่งต่อมาจะถูกนำเสนอสู่ T-cells โดยผ่านทาง MHC Class I หรือ Class II molecule[16]

สรุป ถึงแม้ว่าจะไม่มีหลักฐานโดยตรงยืนยันสมมุติฐานดังกล่าว แต่การศึกษาในหลอดทดลองก็พบว่า LC และ blood dendritic cells สามารถเป็นพาหะในการนำเชื้อ HIV ไปสู่ T-cell ได้ [30,33,34] หาก LC เป็นพาหะในการนำเชื้อ HIV ไปสู่ target T-cells ได้จริงในมนุษย์ การหยุดยั้งเหตุการณ์นี้ก็จะเป็นวิธีการสำคัญ ในการป้องกันการติดเชื้อ HIV ทางเพศสัมพันธ์ซึ่งเชื่อว่าได้รับเชื้อเข้าสู่ร่างกายทางผิวหนังและเยื่อบุ แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาต่อมน้ำเหลืองของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง LC และเชื้อ HIVภายใน germinal center ของต่อมน้ำเหลืองเลย จึงเป็นการยากที่จะพิสูจน์หรือยอมรับทฤษฎีนี้ เนื่องจากสามารถพบเชื้อ HIV ใน LC ได้ทั้งในผิวหนังปกติ และผื่นผิวหนังของผู้ป่วย ซึ่งเป็นบริเวณที่ไม่มี viral inoculation เลย [10,12,22]

ปัญหาเรื่องโรคเอดส์ และกลุ่มโรคที่เกี่ยวข้องทวีความรุนแรงขึ้นเรื่อย ๆ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยเอดส์ (AIDS) และผู้ติดเชื้อเอดส์ที่มีอาการ (symptomatic HIV patients) มีจำนวนเพิ่มขึ้นทุกวัน จากรายงานสรุปจำนวนผู้ป่วยโรคเอดส์ถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2540 ของกองระบาดวิทยา

กระทรวงสาธารณสุข[15] พบว่าในปี พ.ศ. 2527 ถึงมิถุนายน 2540 มีผู้ป่วยเอดส์ทั้งหมด 61,460 ราย , เป็นผู้ติดเชื้อเอดส์ที่มีอาการ 25,369 ราย เฉพาะ 6 เดือนแรกของปี พ.ศ. 2540 มีจำนวนผู้ป่วยเอดส์ เพิ่มขึ้น ถึง 3,134 ราย และเป็นผู้ป่วยติดเชื้อที่มีอาการ 1,512 ราย จะเห็นได้ว่าอัตราการติดเชื้อสูงขึ้นอย่างรวดเร็วทุกปี ในปี พ.ศ. 2540 นี้เองที่อัตราเพิ่งจะชะลอตัวลง อย่างไรก็ตามก็คงจะต้องพิจารณาข้อมูลในช่วงครึ่งปีหลังด้วย แต่ตัวเลขนี้อาจน้อยกว่าความเป็นจริง ดังนั้นโรคผิวหนังที่พบร่วมกับการติดเชื้อ HIV จึงสูงขึ้นตามโดยเฉพาะผื่น PPE ซึ่งพบได้ค่อนข้างบ่อย ผื่นนี้อาจเป็นอาการนำอาการแรกที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ และอาจเป็นสิ่งบ่งชี้ถึงสภาพภูมิต้านทานหรือระยะของโรคได้ ผื่นชนิดนี้มีลักษณะการดำเนินโรคค่อนข้างเรื้อรัง และไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งอาจเป็นเพราะยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดของโรคที่แน่ชัด

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาบทบาทของ epidermal LC ในพยาธิกำเนิดของผื่น PPE โดยเป็นการศึกษาการเปลี่ยนแปลงด้านจำนวนของเซลล์ด้วยการย้อมทางอิมมูโนพยาธิ โดยใช้ Anti-CD1a Ab , ศึกษาการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในเซลล์โดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอน และศึกษาหลักฐานของเชื้อไวรัส HIV ใน LC และรอบ ๆ เซลล์ชนิดนี้ โดยตรวจหา HIV core p 24 Ag ทั้งหมดนี้จะศึกษาทั้งในผื่นเก่าและผื่นใหม่ของผื่น PPE รวมทั้งผิวหนังปกติของผู้ป่วยในบริเวณใกล้เคียงกันด้วย โดยการวิจัยนี้เป็นการวิจัยแรกที่ทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวของผื่น PPE ในผู้ป่วยจำนวนมากพอควร และยังไม่มีผู้ใดทำมาก่อน ซึ่งถ้าผลการศึกษาพบว่ามีการลดลงของจำนวน LC , มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในเซลล์หรือพบหลักฐานของเชื้อ HIV ภายในหรือรอบเซลล์ชนิดนี้ อาจเป็นหลักฐานบ่งชี้ว่า LC เป็นเป้าหมายของการติดเชื้อ HIV ที่ผิวหนัง และได้รับผลกระทบโดยตรงจากการติดเชื้อ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและบทบาททางอิมมูนของเซลล์ทำให้มีจำนวนเซลล์ลดลง ซึ่งการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้อาจมีบทบาทในพยาธิกำเนิดของผื่น PPE และอาจทำให้เราสรุปได้ว่าผื่น PPE เกิดจากการติดเชื้อ HIV ของ LC ทางผิวหนัง ซึ่งก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวตามมาและเป็นสาเหตุของการเกิดผื่นขึ้น ฉะนั้นการยับยั้งกลไกดังกล่าว จะเป็นแนวทางในการป้องกันและรักษาโรคต่อไปในอนาคตได้

I18207625