

บทที่ 1

บทนำ



ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ผื่น pruritic papular eruption (PPE) เป็นภาวะที่พบร่วมกับผู้ป่วยซึ่งติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) มีลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาที่จำเพาะ รอยโรคปฐมภูมิเป็นตุ่มนูนแดงขนาด 2-5 มม. อาจพบเป็นตุ่มหนองได้ มักเป็น 2 ข้างเหมือนกัน กระจายตามแขนและขาเป็นส่วนใหญ่ อาจพบในบริเวณอื่น เช่น ศีรษะ คอ ลำตัวส่วนบน พบตามรูขุมขนได้ บริเวณที่พบบ่อยคือแขนด้านนอกและด้านหลังของมือ⁽¹⁾ ไม่พบผื่นบริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า หนังศีรษะ^(2,3) มีรายงานพบรอยโรคที่บริเวณเยื่อเมือกได้เช่น penile shaft หรือ vulva โดยไม่มีอาการใดๆ สำหรับผื่นในปากยังไม่มีรายงาน การดำเนินโรคค่อนข้างเรื้อรัง เป็น ๆ หาย ๆ ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 90 พบว่ามีอาการคันรุนแรงซึ่งอาการคันนี้จะทุเลาลงในระยะท้ายๆของโรค ความรุนแรงของผื่นไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับอาการทาง systemic หรือภาวะติดเชื้อแทรกซ้อน^(1,4) รอยโรคเป็นได้ทั้ง ผื่นราบ (macule) , ผื่นนูน (papule) , ตุ่มนูน (nodule) , ตุ่มน้ำ (vesicle หรือ bullae)⁽²⁾ อาการคันมักเกิดพร้อม ๆ กันกับผื่นและ อาจนำมาก่อนผื่นได้ประมาณ 10 วันถึง 6 เดือน⁽⁵⁾ ถ้าผู้ป่วยไม่เกาผื่นอาจหายไปเองภายใน 2-8 วัน^(1,5)

อุบัติการณ์ของ PPE ใน HIV อยู่ระหว่างร้อยละ 18-46^(1,2,5) ขึ้นกับสถานที่และคณะที่ทำการศึกษา พบในผู้ชาย , ผู้หญิงและเด็กเท่ากัน จากการศึกษาของ Liautaud B. และคณะ⁽²⁾ พบว่า PPE เป็นอาการแสดงเริ่มแรกได้ถึงร้อยละ 79 เป็นอาการแรกและเพียงอาการเดียวในผู้ป่วย ร้อยละ 45 อุบัติการณ์ของ PPE ในประเทศไทยจากการศึกษาของนายแพทย์เกียรติ พบว่ามีอุบัติการณ์ร้อยละ 40 นอกจากนี้มีหลายรายงานศึกษาถึงความเกี่ยวข้องระหว่าง PPE กับปัจจัยต่าง ๆ เช่น folliculitis จาก *Staphylococcus aureus*, *Demodex spp.*, systemic infection หรือจากยา แต่ก็ไม่พบหลักฐานความเกี่ยวข้องที่ชัดเจนและเชื่อว่าอาจจะเป็นผลโดยตรงจากการติดเชื้อ HIV⁽¹⁾

ลักษณะทางพยาธิ^(1,2) มีลักษณะสำคัญ คือ ชั้นหนังแท้ พบเซลล์เม็ดเลือดขาวซึ่งส่วนใหญ่คือ eosinophil อยู่ล้อมรอบเส้นเลือดและกระจายลึกลงไปในชั้นหนังแท้ มีการทำลายต่อมเหงื่อรวม

ทั้งส่วนของผมและขนด้วย ส่วนชั้นหนังกำพร้า พบว่าหนาขึ้น (acanthosis, hyperkeratosis) มีการบวมของเซลล์ในชั้นนี้ (spongiosis with vacuolization of keratinocytes) ไม่พบว่ามีแบคทีเรียหรือเชื้อราจากการย้อมพิเศษ

ผลการตรวจทาง Immunofluorescence ยังไม่มีข้อมูลที่สรุปได้ชัดเจน⁽⁷⁾

ลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน⁽⁸⁾ ยังไม่พบลักษณะเฉพาะซึ่งช่วยในการวินิจฉัยโรคนี้แต่พบลักษณะซึ่งเรียกว่า “tubuloreticular structure” ในendoplasmic reticulum ซึ่งไม่จำเพาะ สามารถพบได้ในเนื้อเยื่อของอวัยวะอื่นๆในผู้ป่วยเอดส์และผู้ป่วยโรคอื่นๆได้ เช่น connective tissue disease, tumor, infection การที่พบลักษณะเช่นนี้ในผื่น PPE อาจจะเป็นสิ่งแสดงว่า มันเป็น AIDS-related dermatosis และอาจช่วยในการวินิจฉัย AIDS-related complex และ AIDS ต่อไปในอนาคต

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ พบว่ามีการเพิ่มของเซลล์ eosinophil ในกระแสเลือด⁽¹⁾ ระดับ CD4+ T-cell มักต่ำกว่า 250-300 เซลล์/ม.ม.³ (1,8,9) ระดับ immunoglobulin (Ig) E ในเลือดในบางรายงานพบว่าเพิ่มสูงขึ้น^(3,9) ในขณะที่ Liataud และคณะ⁽²⁾ พบว่าไม่มีความแตกต่างไปจากผู้ป่วยเอดส์ซึ่งไม่มีผื่นผิวหนัง

พยาธิกำเนิดของผื่นยังไม่ทราบแน่ชัด⁽¹⁾ ได้มีผู้ตั้งสมมุติฐานไว้หลายข้อ ได้แก่ PPE อาจเป็นการติดเชื้อที่ผิวหนัง แต่ไม่สามารถหาหลักฐานทางห้องปฏิบัติการยืนยันสมมุติฐานนี้ได้และผู้ป่วยก็ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ , อาจเป็นปฏิกิริยาจากการถูกยุงกัดแต่ก็มีข้อโต้แย้ง คือการกระจายของผื่นพบเท่าๆ กันทั้งในและนอกร่มผ้า จึงมีผู้คาดว่าอาจเป็นปฏิกิริยาจากการถูกยุงกัดทำให้เกิดผื่นขึ้นทั่วตัว แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีประวัติสัมผัสกับการถูกยุงกัดเนื่องจากผื่น PPE มักเกิดในผู้ป่วย HIV ซึ่งได้รับยาหลายชนิด จึงคาดว่าอาจเป็นผื่นจากการแพ้ยา แต่อย่างไรก็ตามผื่นนี้สามารถเกิดได้ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาชนิดใดเลย นอกจากนี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างผื่น PPE และการติดเชื้อแทรกซ้อนของ HIV ซึ่งบ่งชี้ว่า ผื่น PPE เป็นอาการแสดงทางผิวหนังของการติดเชื้อชนิดนั้น ๆ เลย ท้ายสุดคาดว่า อาจเป็นผลจากการติดเชื้อไวรัส HIV ที่ผิวหนัง^(1,2) หรืออาจเป็นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อ HIV ก็ได้^(3,10) ในปัจจุบันเชื่อว่า Langerhans' cell (LC) อาจมีส่วนสำคัญต่อพยาธิกำเนิดของโรค เนื่องจากเป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกัน เป็น antigen (Ag) presenting cell (APC) มีหน้าที่ตรวจค้นสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาในร่างกายทางผิวหนัง, ต่อมเหงื่อ, เยื่อเมือกทางเดินหายใจ และต่อมไทมัส นอกจากนี้ Langerhans' cell ยังประกอบไปด้วย CD4 complex ซึ่งเป็น receptor สำหรับ envelope gp120 และ gp 160 ของเชื้อ HIV ฉะนั้นจึงเป็นไปได้ว่า Langerhans' cell

อาจเป็นเป้าหมายและ reservoir ของการติดเชื้อ HIV^(11,12) ได้มีผู้ทำการศึกษาบทบาทของ Langerhans' cell ในผิวหนังของผู้ป่วยซึ่งติดเชื้อ HIV ไขว้มากมาย พบหลักฐานยืนยันสมมุติฐานดังกล่าว ได้แก่ จำนวนของ epidermal Langerhans' cell ในผิวหนังปกติและผื่นผิวหนังชนิดต่างๆ ของผู้ป่วย HIV ลดลง ผลการศึกษาดังกล่าวยังหาข้อสรุปที่ชัดเจนไม่ได้ ซึ่งถ้าพบว่าความผิดปกติในการทำงานของ Langerhans' cells มีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคผิวหนังในผู้ป่วย HIV จริง การยับยั้งกลไกนี้ก็จะเป็ นวิธีการสำคัญในการป้องกันและรักษาโรคดังกล่าวได้

การรักษาจึงเป็นการรักษาตามอาการ ได้มีการลองใช้วิธีการรักษาหลายรูปแบบ แม้กระทั่งใช้รวมกันหลายวิธี แต่ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร อาการคันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทาหรือยารับประทาน ต้องรักษาโดยใช้แสงในช่วง ultraviolet B^(1,13,14) ซึ่งเป็นวิธีที่ได้ผลดีที่สุด ในขณะที่ วิธีอื่น ๆ ที่พอได้ผลบ้าง ได้แก่ astemizole (10-20 ม.ก./วัน)^(1,9), ยาทา clobetasol propionate^(1,9), ยาทา 4% cromolyn sodium solution⁽¹⁾, PUVA, dapsone.⁽³⁾

ปัญหาเรื่องโรคเอดส์และกลุ่มโรคที่เกี่ยวข้องทวีความรุนแรงเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ เนื่องจากจำนวนผู้ติดเชื้อและผู้มีอาการมีจำนวนเพิ่มมากขึ้นทุกวัน จากรายงานการเฝ้าระวังโรคเอดส์ของกองระบาดวิทยา⁽¹⁵⁾ พบว่าในปี พ.ศ.2527 - มิถุนายน 2540 มีผู้ป่วยเอดส์ 61,460 ราย เป็นผู้ป่วยติดเชื้อที่มีอาการ 25,369 ราย แต่เฉพาะ 6 เดือนแรกของปี พ.ศ. 2540 มีผู้ป่วยเพิ่มขึ้นถึง 3,734 ราย และเป็นผู้ป่วยติดเชื้อที่มีอาการ 1,512 ราย จะเห็นได้ว่าอัตราการเพิ่มของผู้ติดเชื้อและผู้มีอาการสูงขึ้นกว่าเดิมมาก แต่ตัวเลขนี้ยังน้อยกว่าความเป็นจริง ดังนั้นโรคผิวหนังที่พบร่วมกับการติดเชื้อ HIV จึงสูงขึ้นตาม โดยเฉพาะผื่น pruritic papular eruption ซึ่งพบได้ค่อนข้างบ่อย ผื่นนี้อาจเป็นอาการนำอาการแรกที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ และอาจเป็นตัวบ่งชี้ถึงสภาพภูมิคุ้มกันด้านทาน หรือระยะของโรคได้ ผื่นชนิดนี้มีลักษณะการดำเนินโรคค่อนข้างเรื้อรัง และไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งอาจเป็นเพราะยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดของโรคที่แน่ชัด ซึ่งถ้าทราบพยาธิกำเนิดแล้วอาจนำไปสู่แนวทางการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาบทบาทของ epidermal Langerhans' cell (LC) ในพยาธิกำเนิดของผื่น PPE โดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงด้านจำนวนของเซลล์ด้วยการย้อมทางอิมมูโนพยาธิโดยใช้ CD1 antigen , ศึกษาการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในเซลล์โดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน และศึกษาหาหลักฐานของเชื้อไวรัส HIV ใน LC และรอบๆเซลล์ชนิดนี้ โดยตรวจ HIV core p24 antigen (Ag) ทั้งหมดนี้จะศึกษาทั้งในผื่นเก่าและผื่นใหม่ของผื่น PPE รวมทั้งผิวหนังปกติของผู้ป่วยในบริเวณใกล้เคียงกันด้วย โดยเป็นการวิจัยแรกที่ทำการศึกษาค้นคว้าเปลี่ยนแปลงด้านจำนวนของเซลล์หรือพบหลักฐานของเชื้อ HIV ภายในหรือรอบเซลล์ชนิดนี้

อาจเป็นหลักฐานบ่งชี้ว่า LC เป็นเป้าหมายของการติดเชื้อ HIV ที่ผิวหนังและได้รับผลกระทบโดยตรงจากการติดเชื้อ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในและบทบาททางภูมิคุ้มกันของเซลล์ทำให้มีจำนวนเซลล์ลดลง ซึ่งการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้อาจมีบทบาทในพยาธิกำเนิดของผื่น PPE และอาจทำให้เราสรุปได้ว่าผื่น PPE เกิดจากการติดเชื้อ HIV ของ LC ทางผิวหนังซึ่งก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวตามมา ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดผื่นขึ้น ฉะนั้นการยับยั้งกลไกดังกล่าวจะเป็นแนวทางในการป้องกันและรักษาโรคนี้ต่อไปในอนาคต

รายงานการศึกษาที่เกี่ยวข้อง

Belsito และคณะ⁽¹⁶⁾ ได้ศึกษาพบว่า จำนวนของ LC ลดลงเป็นอย่างมาก ในผิวหนังปกติของผู้ป่วย AIDS และ AIDS - related complex (ARC) แสดงให้เห็นว่า LC ได้รับผลกระทบโดยตรงจากการติดเชื้อ ซึ่งมีหลายการศึกษาที่สนับสนุนผลสรุปในข้อนี้⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ ในขณะที่ Blauvelt และคณะ⁽²⁰⁾ รวมทั้งผู้ทำการศึกษารายอื่นๆ^(7,10) พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงจำนวน LC ในผิวหนังของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ซึ่งก็ยังไม่เป็นที่เข้าใจกันว่า เหตุใดผลการศึกษาก็มีความขัดแย้งกัน อาจเป็นผลจากความแตกต่างในระยะของการติดเชื้อ HIV , การได้รับยาต้านเชื้อไวรัส หรือยากระตุ้นภูมิคุ้มกันหรืออาจเป็นผลจากความแตกต่างของกระบวนการในห้องปฏิบัติการก็เป็นได้⁽²¹⁾

Zemelman และคณะ⁽¹⁹⁾ ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของจำนวน LC ในผื่น psoriasis ของผู้ป่วยซึ่งติดเชื้อ HIV โดยการย้อมผิวหนังด้วย S-100 polyclonal antibody (Ab) พบว่า จำนวนของ epidermal LC ในผื่น psoriasis ของผู้ป่วย HIV ต่ำกว่าผู้ป่วยซึ่งไม่ติดเชื้ออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่เดียวกันพบว่า จำนวน LC ในผื่น psoriasis ต่ำกว่าในผิวหนังปกติในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

Tsachler และคณะ⁽¹²⁾ ศึกษาพบการเปลี่ยนแปลงรูปร่างลักษณะของ LC ในหนังกำพร้าของผู้ป่วยซึ่งติดเชื้อ HIV พบว่า LC ที่ให้ผลบวกต่อ HIV-specific monoclonal Ab มีขอบเขตของเซลล์ไม่ชัดเจน, มี blunt dendrites และ cytoplasmic change ด้วย แสดงว่าการที่ LC ติดเชื้อ HIV ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและบทบาททางภูมิคุ้มกันของเซลล์

มีหลายรายงานค้นพบการเปลี่ยนแปลงของ LC ด้วยวิธีต่างๆ ดังนี้

- HIV-specific monoclonal Ab^(12,22)
- immunohistochemistry and in situ hybridization method^(10,11,22,23)
- electron microscope พบ mature HIV-like varion budding จากเซลล์เมมเบรนของ LC⁽²²⁾ ซึ่งพบได้น้อย

ผลการศึกษาทั้งหมดนี้ทำให้มีผู้ตั้งข้อสังเกตว่า LC อาจติดเชื้อ HIV ได้ ถึงแม้จะไม่ใช่แหล่งหลักของการติดเชื้อก็ตาม

การศึกษานำเซลล์หนังกำพร้าของผู้ป่วย HIV ไปเพาะเลี้ยงร่วมกับเซลล์ชนิดอื่น พบว่าสามารถทำให้เซลล์ชนิดอื่นติดเชื้อ HIV ได้^(22,24) เป็นวิธีการที่มีความไวกว่าวิธีที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น เป็นหลักฐานหนึ่งที่แสดงให้เห็นว่า LC นอกจากจะเป็นเป้าหมายหลักของการติดเชื้อ HIV แล้ว ยังเป็นแหล่งที่เชื้อไวรัสเกิดการแบ่งตัวและมีความสามารถในการแพร่เชื้ออีกด้วย

การศึกษาโดยใช้ Polymerase Chain Reaction (PCR) ตรวจพบ HIV DNA และ RNA ในชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้ของผิวหนังผู้ป่วย HIV โดยในชั้นหนังแท้พบมีปริมาณสูงกว่าในชั้นหนังกำพร้า^(23,25-28) และพบว่า LC ที่ติดเชื้อ HIV ประมาณร้อยละ 1.1 ของ LC ทั้งหมด⁽²⁸⁾

การศึกษาอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับความความสามารถในการติดเชื้อ HIV ของ LC ได้แก่

การใช้วิธีการทางอิมมูโน-พยาธิวิทยา หรือการศึกษา Ultrastructure⁽²⁹⁾ พบว่าเชื้อ HIV ติดต่อไปยัง LC ของคนปกติได้^(24,29,30) โดยเป็นการทดลองในหลอดทดลอง

การวัดระดับ gag-encoded protein p24 หรือ encoded protein reverse transcriptase เป็นวิธีการที่มีความไวและความจำเพาะในการตรวจเชื้อ HIV มากกว่าวิธีอื่น Berger และคณะ⁽²⁴⁾ ได้นำ LC ไปเพาะเลี้ยงร่วมกับเชื้อ HIV เป็นเวลาหนึ่งชั่วโมง 2-8 สัปดาห์ต่อมาตรวจพบ p 24 antigen ในน้ำเพาะเลี้ยงเชื้อของเซลล์ดังกล่าว

จากผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้นเป็นข้อสนับสนุนสมมุติฐานที่ว่า LC จากผิวหนังของผู้ป่วย HIV เป็นเป้าหมายในการติดเชื้อและเป็นแหล่งสะสมเชื้อที่ผิวหนัง แม้ว่าอัตราการติดเชื้อของ LC จะต่ำก็ตาม

การศึกษาในแง่ LC เป็นพาหะในการนำเชื้อ HIV ไปยังเซลล์อื่น ๆ หรือที่เรียกว่า "Trojan horse" model นั้นมีผู้สมมุติฐานไว้หลายข้อได้แก่

1. LC ติดเชื้อ HIV และแพร่เชื้อต่อไปยัง activated T-cell ในต่อมน้ำเหลืองในบริเวณใกล้เคียง^(31,32)
2. LC-T cell conjugate ในผิวหนังและเยื่อเมือกได้รับเชื้อ HIV และส่งผ่านเชื้อไปยังเซลล์ชนิดอื่นในเนื้อเยื่อ⁽²¹⁾
3. LC ส่งผ่านเชื้อไปยัง activated T-cell ในต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงโดยที่ตัวมันไม่ได้รับเชื้อ⁽²¹⁾

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า LC และ blood dendritic cell เป็นพาหะในการนำเชื้อ HIV ไปสู่ T-cell^(30, 33,34)

Blauvelt และคณะ^(20,21) ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับบทบาททางภูมิคุ้มกันของ LC ในผิวหนังปกติของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ในกลุ่มที่เป็นและไม่เป็นโรคเอดส์เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งไม่ติดเชื้อ HIV พบว่าจำนวนของ LC รวมทั้งระดับของ HLA-DR ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ความสามารถในการกระตุ้น allogeneic T-cell (primary immune response) ลดลงในผู้ป่วยเอดส์แต่ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะแรก ๆ ของการติดเชื้อ ในขณะที่ความสามารถในการนำเสนอ recall antigen (secondary immune response) อยู่ในเกณฑ์ปกติในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม แสดงให้เห็นว่า ความผิดปกติใน secondary immune response ที่พบในผู้ป่วย HIV เกิดจากความผิดปกติในการทำงานของ T-lymphocyte ในขณะที่ความผิดปกติของ primary immune response เกิดจากการทำงานของทั้ง T- cell และ APC เสียไป

จากการศึกษาดังกล่าวจะเห็นได้ว่าในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV เกิดการเปลี่ยนแปลงในหน้าที่การทำงานของ LC จึงเป็นได้ว่าการติดเชื้อ HIV มีผลกระทบโดยตรงทำให้บทบาททางภูมิคุ้มกันของเซลล์ชนิดนี้ลดลงและเป็นจุดเริ่มต้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยต่อไป



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย