

ความผิดปกติของไขมันที่ผิวหนังของโรคภูมิแพ้ผิวหนัง

กรรณิการ์ พงษ์รูป

ภาควิชาคลินิกสัตว์เลี้ยงและสัตว์ป่า คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ การทำหน้าที่ปกป้องสิ่งแปลกปลอมของผิวหนัง (Skin barrier function) เกิดจากเซลล์ในชั้น Stratum corneum ที่มีการเรียงตัวกันหลายชั้นเซลล์และยึดติดกันด้วยไขมันภายนอกเซลล์ที่เรียกว่า Extracellular lipid lamellae (ELL) ไขมัน ELL ประกอบด้วย เซราไมด์ (Ceramide; CERs), คอเลสเตอรอล (Cholesterol) และกรดไขมันอิสระ (Free fatty acid) พบว่าในมนุษย์และสัตว์ป่วยที่เป็นโรคภูมิแพ้ผิวหนังนั้น เซราไมด์ที่ผิวหนังมีการเปลี่ยนแปลงไปทั้งโครงสร้างและปริมาณ แตกต่างกับผิวหนังปกติอย่างมีนัยสำคัญ การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวทำให้มีการเพิ่มขึ้นของการสูญเสียน้ำผ่านทางผิวหนัง (Transepidermal water loss; TEWL) และการลดลงของเซราไมด์ที่ผิวหนัง ยังเพิ่มโอกาสการแทรกซึมของสารก่อภูมิแพ้ ในสิ่งแวดล้อมให้เข้าสู่ร่างกายและกระตุ้นปฏิกิริยาการแพ้ที่ผิวหนังให้เกิดได้ง่ายยิ่งขึ้น ดังนั้นการเสริมความแข็งแรงของการทำหน้าที่ปกป้องสิ่งแปลกปลอมของผิวหนังโดยเฉพาะการเสริมเซราไมด์ที่ผิวหนังเป็นอีกหนึ่งสิ่งสำคัญที่สัตวแพทย์ไม่ควรมองข้ามในการวางแผนการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังในสุนัข เชียงใหม่สัตวแพทยสาร 2557; 12(3): 179-189

คำสำคัญ : ไขมัน, โรคภูมิแพ้ผิวหนัง, สุนัข, เซราไมด์

ติดต่อขอสำเนาบทความได้ที่ : กรรณิการ์ พงษ์รูป ภาควิชาคลินิกสัตว์เลี้ยงและสัตว์ป่า คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ต.แม่เหียะ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50100 Email address : kannika.p@cmu.ac.th ได้รับบทความวันที่ 4 มิถุนายน 2557

บทนำ

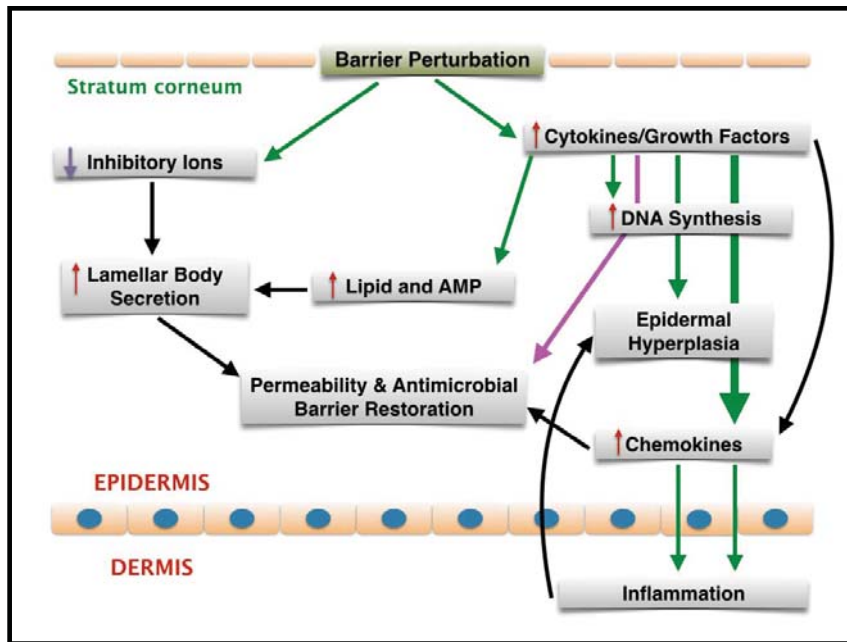
โรคภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic dermatitis; AD) เป็นโรคผิวหนังที่พบได้บ่อยทั้งในมนุษย์ (Rothe & Grant-Kels, 1996) และสุนัข (Hillier & Griffin, 2001) โดยอุบัติการณ์การเกิดโรคในมนุษย์มีการเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 15 ในเด็ก และร้อยละ 2 ถึง 10 ในผู้ใหญ่ ซึ่งอาศัยอยู่ในกลุ่มประเทศพัฒนาแล้ว (Akdis et al., 2006; Kabashima, 2013) ในสุนัขพบอุบัติการณ์การเกิดโรคภูมิแพ้ผิวหนังถึงร้อยละ 10 ของประชากรสุนัข (Scott, Miller, & Griffin, 2001) โดยลักษณะของโรคภูมิแพ้พบว่า ผิวหนังจะมีการอักเสบแบบเรื้อรัง และมักมีการกลับมาแสดงอาการของโรคเป็นระยะ

(Chronic relapsing inflammatory skin disease) (Pellicoro, Marsella, & Ahrens, 2013) โรคภูมิแพ้ผิวหนังในมนุษย์ถูกจำแนกออกเป็น 2 ชนิด คือ โรคภูมิแพ้ผิวหนังที่เกิดจากผลกระทบจากปัจจัยภายนอก (Extrinsic หรือ allergic AD) และ โรคภูมิแพ้ผิวหนังที่เกิดจากผลจากปัจจัยภายในร่างกาย (Intrinsic หรือ non-allergic AD) โดยจะพบการสูงขึ้นของค่าซีรั่มอิมมูโนโกลบูลิน อี ทั้งหมด (Total serum immunoglobulin E; IgE) และค่าซีรั่มอิมมูโนโกลบูลิน อี ที่จำเพาะ (Specific serum immunoglobulin E; IgE) ต่อสารก่อภูมิแพ้จากสิ่งแวดล้อม และสารก่อภูมิแพ้จากอาหารในโรคภูมิแพ้ผิวหนังที่เกิดจากผลกระทบจากปัจจัยภายนอก ขณะที่โรคภูมิแพ้ผิวหนัง

ที่เกิดจากผลจากปัจจัยภายในร่างกายนั้นจะไม่พบการสูงขึ้นของค่าซีรั่มอิมมูโนโกลบูลิน อี ทั้งหมด และไม่มีการปรากฏของค่าอิมมูโนโกลบูลิน อี ที่จำเพาะ (Tokura, 2010) นอกจากนี้พบว่าความสามารถของผิวหนังในการป้องกันสิ่งแปลกปลอม (Skin barrier) ถูกรบกวนให้เกิดความผิดปกติในโรคภูมิแพ้ผิวหนังที่เกิดจากผลกระทบจากปัจจัยภายนอก แต่ไม่พบความผิดปกติในโรคภูมิแพ้ผิวหนังที่เกิดจากผลจากปัจจัยภายในร่างกาย (Kabashima, 2013) สำหรับโรคภูมิแพ้ผิวหนังในสุนัขพบว่ามีความพยาธิกำเนิดส่วนใหญ่คล้ายคลึงกับมนุษย์ และยังพบโรคผิวหนังซึ่งมีรูปแบบการแสดงออกของลักษณะอาการทางคลินิกคล้ายคลึงกับโรคภูมิแพ้ผิวหนัง แต่ตรวจไม่พบการตอบสนองของระดับซีรั่มอิมมูโนโกลบูลิน อี ที่มีต่อสารก่อภูมิแพ้เหมือนในกรณีของโรคภูมิแพ้ผิวหนัง โดยลักษณะอาการดังกล่าวได้ถูกให้คำจำกัดความว่าเป็น โรคผิวหนังอักเสบคล้ายภูมิแพ้ผิวหนังในสุนัข (Canine atopic like dermatitis) (Halliwell, 2006; Olivry et al., 2010)

สาเหตุการเกิดโรคของโรคภูมิแพ้ผิวหนังเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน เช่น การถูกกระตุ้นโดยสารก่อภูมิแพ้ในสิ่งแวดล้อม (environmental allergen) ปัจจัยเหนี่ยวนำทางพันธุกรรม (genetic predisposing) การกลายของยีน (Gene mutation) การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน (Immune response) และการทำหน้าที่ผิดปกติไปของความสามารถของผิวหนังในการปกป้องสิ่งแปลกปลอม (Skin barrier dysfunction) (Johansson et al., 1998; Kabashima, 2012) จากปัจจัยทั้งหมดนี้ ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา การทำหน้าที่ผิดปกติไปของความสามารถในการปกป้องสิ่งแปลกปลอมของผิวหนัง ในมนุษย์และสุนัขที่เป็นโรคภูมิแพ้ผิวหนังได้ถูกให้ความสนใจและมีการศึกษาวิจัยมากขึ้น พบว่าการทำหน้าที่ซึ่งผิดปกติไปนี้มีความสัมพันธ์ต่อความรุนแรงของโรคภูมิแพ้ผิวหนัง

ทั้งในมนุษย์และสุนัข (Aalto-Korte, 1995; Marsella, 2013) โดยส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของการสูญเสียน้ำทางผิวหนัง (Transepidermal water loss; TEWL) เหนี่ยวนำให้มีการติดเชื้อแทรกซ้อนที่ผิวหนัง (Secondary skin infection) (Baker, 2006) อีกทั้งยังเพิ่มโอกาสในการแทรกซึมของสารก่อการแพ้เข้าสู่ผิวหนัง และกระตุ้นปฏิกิริยาการอักเสบที่ผิวหนังให้เกิดได้ง่ายยิ่งขึ้น (Elias, 2014) ดังรูปที่ 1 นอกจากนี้ยังมีการรายงานที่คล้ายคลึงกันทั้งในมนุษย์และสุนัขเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างและการลดลงของไขมัน (CERs) และ โปรตีน (Filaggrin) ที่ผิวหนัง ซึ่งถือว่าเป็นองค์ประกอบหลักที่มีความสำคัญต่อการทำหน้าที่ที่กีดขวางสิ่งแปลกปลอมและความสามารถในการควบคุมการสูญเสียน้ำของผิวหนัง (Marsella, Olivry, & Carlotti, 2011) มีหลายงานวิจัย (Elias, 1983; Shimada et al., 2009; Shimada et al., 2008) ซึ่งชี้ให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติดังกล่าวต่อการสูญเสียน้ำผ่านทางผิวหนังของ มนุษย์ (Elias, 1983) และสัตว์ป่วย (Shimada et al., 2008; Shimada et al., 2009) และด้วยความซับซ้อนของกลไก การเกิดโรคภูมิแพ้ผิวหนังจึงทำให้การรักษาโรคนี้ให้มีประสิทธิผลสำเร็จนั้นจำเป็นต้องใช้การรักษาในหลายวิธีร่วมกัน เช่น การหลีกเลี่ยงการสัมผัสสารก่อแพ้ (Allergen avoidance) การรักษาทางภูมิคุ้มกันวิทยา (Immunotherapy) การรักษาทางยาโดยการกิน (Medical management) และการรักษาสมดุลย์และปรับสภาพความผิดปกติของโครงสร้างผิวหนัง โดยแชมพูหรือผลิตภัณฑ์สำหรับใช้ภายนอก (Topical therapy) เป็นต้น ดังนั้นการศึกษาและทำความเข้าใจถึงกลไกทางพยาธิ วิทยาการเกิดโรคและความผิดปกติของโครงสร้างของผิวหนังดังกล่าว จะช่วยให้สัตวแพทย์สามารถวางแผนการรักษาโรคภูมิแพ้ ผิวหนังได้อย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

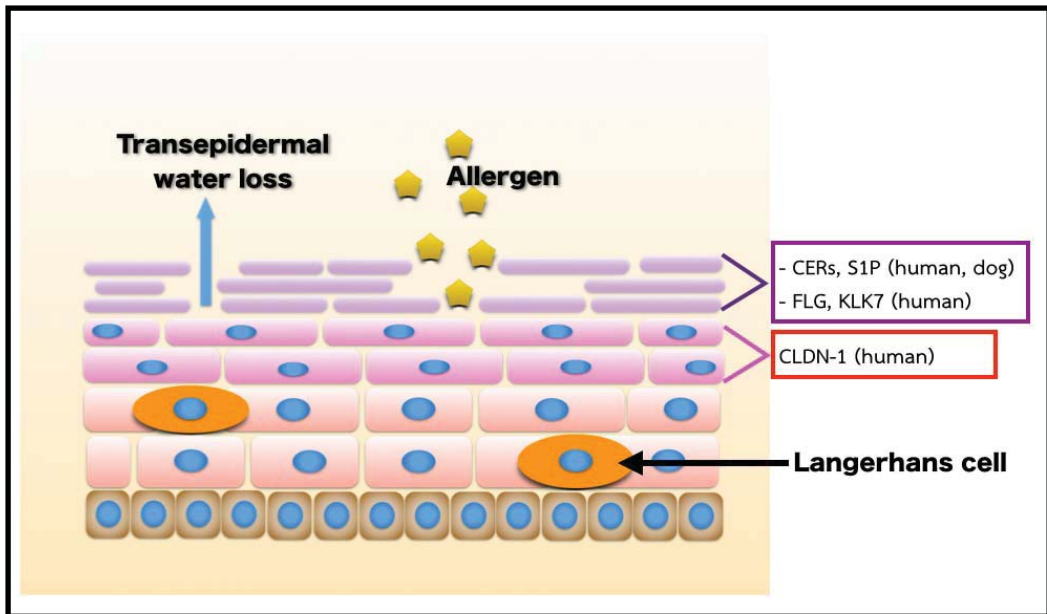


รูปที่ 1 กลไกการปรับสมดุลของผิวหนังที่มีปัญหาโรคภูมิแพ้ผิวหนัง (ดัดแปลงจาก Elias, 2014) AMP = Antimicrobial peptides; DNA = Deoxyriboneucleic acid

ความสำคัญของไขมันที่ชั้น Stratum corneum ในโรคภูมิแพ้ผิวหนัง

ผิวหนัง (Skin) ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมนั้นจะประกอบไปด้วย 3 ชั้นหลัก คือ ชั้นหนังกำพร้า (Epidermis) ชั้นหนังแท้ (Dermis) และชั้นใต้ผิวหนัง (Hypodermis) ชั้นหนังกำพร้าเป็นผิวหนังชั้นนอกสุดของร่างกายซึ่งมีความสำคัญในการปกป้องร่างกายจากความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นจากอันตรายทางกายภาพ (Physical injury) สารเคมี (Chemical injury) และอันตรายทางชีวภาพ (Biological injury) นอกจากนี้ผิวหนังชั้นหนังกำพร้ายังทำหน้าที่ในการป้องกันการสูญเสียน้ำและแร่ธาตุที่สำคัญเพื่อช่วยควบคุมสมดุลของร่างกาย (Nishifuji, 2014) ชั้นหนังกำพร้าประกอบด้วยเซลล์ที่เรียกว่าเคอราติโนไซต์ (Keratinocyte) เป็นเซลล์หลัก นอกจากนี้อาจพบเซลล์ชนิดอื่นๆ ในผิวหนังชั้นนี้ได้เช่นกัน ได้แก่ เมอร์เคลเซลล์ (Merkel cells), เมลาโนไซต์ (Melanocytes) และ แลนเกอร์ฮานส์เซลล์ (Langerhans cells) เป็นต้น

ชั้นหนังกำพร้า แบ่งเป็น 5 ชั้น คือ Stratum corneum (SC), Stratum lucidum (SL), Stratum granulosum (SG), Stratum spinosum (SS) และ Stratum basale (SB) ชั้นที่มีความสำคัญและมีบทบาทในด้านการกีดขวางสิ่งแปลกปลอมและป้องกัน การสูญเสียน้ำออกจากผิวหนังคือชั้น Stratum corneum และ Stratum granulosum มีการรายงานถึงการแสดงออกที่ผิดปกติไปของไขมันที่อยู่ภายนอกเซลล์ในชั้นหนังกำพร้า (Extracellular lipid) หรือ โปรตีนภายในเซลล์ (Intracellular protein) หลายชนิดในชั้น Stratum corneum และ Stratum granulosum ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการถูกรบกวน การทำหน้าที่กีดขวางสิ่งแปลกปลอมของผิวหนังทั้งในมนุษย์และในสุนัขที่เป็นโรคภูมิแพ้ผิวหนัง (Marsella et al., 2011) เป็นผลให้มีการเพิ่มขึ้นของการสูญเสียน้ำทางผิวหนัง และการแทรกซึมของสารก่อภูมิแพ้ (Allergen) เข้าสู่ร่างกาย (Nishifuji K., 2014) (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 โครงสร้างส่วนประกอบชั้นหนังกำพร้าซึ่งทำหน้าที่กีดขวางสิ่งแปลกปลอม พบว่าผิวหนังของคนและสุนัขที่เป็นโรคภูมิแพ้ผิวหนัง จะพบการลดลงของไขมัน Ceramides (CERs) และ Springosine-1 phosphate (S1P) ในขณะที่จะพบการแสดงออกที่ผิดปกติไปของโปรตีน Filaggrin (FLG), เอนไซม์ Kallikrein-related peptidase 7 (KLK7) และ โปรตีน Claudin-1 (CLDN1) ในคนที่เป็นโรคเท่านั้น ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้ส่งผลให้ผิวหนังของคนและสุนัขที่เป็นโรคภูมิแพ้ผิวหนังมีการเพิ่มขึ้นของการสูญเสียน้ำผ่านทางผิวหนัง พร้อมทั้งส่งเสริมให้การแทรกผ่านของสารก่อการแพ้ผ่านชั้นผิวหนังเข้าสู่ร่างกายได้ง่ายขึ้น และกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (ดัดแปลงจาก Nishifuji K, 2014)

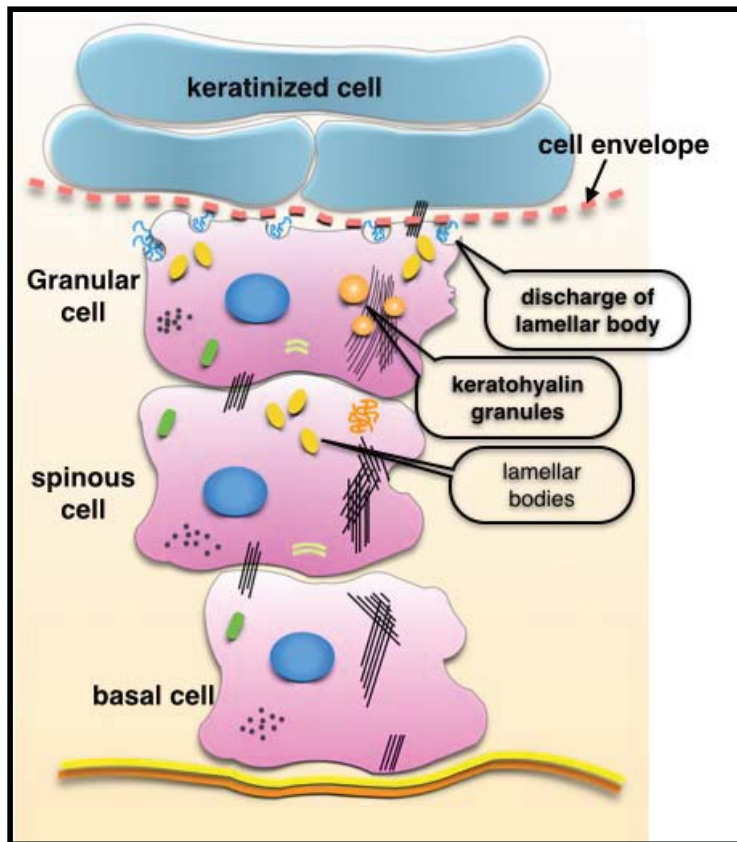
Stratum corneum เป็นโครงสร้างที่มีหลายชั้น เซลล์เรียงตัวกัน (Multilayer tissue) และมีไขมันเป็นส่วนประกอบ อยู่ระหว่างชั้นเซลล์ เรียกว่า Extracellular lipid lamellae (ELL) ELL ประกอบด้วย เซราไมด์ (Ceramides; CERs), คอเลสเตอรอล (Cholesterol) และ กรดไขมันอิสระ (Free fatty acid) (Bouwstra & Ponc, 2006) โดยเซราไมด์ถือเป็น องค์ประกอบ ซึ่งมีบทบาทสำคัญที่สุดในการทำหน้าที่ควบคุมและป้องกัน สิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ร่างกาย (Coderch et al., 2003; Holleran et al., 1991)

เซราไมด์ประกอบด้วยโครงสร้าง Sphingolipid base และ Sphinganine ซึ่งเชื่อมกับสายของกรดไขมัน ด้วยพันธะเอไมด์ (amide-linked) โดย เซราไมด์

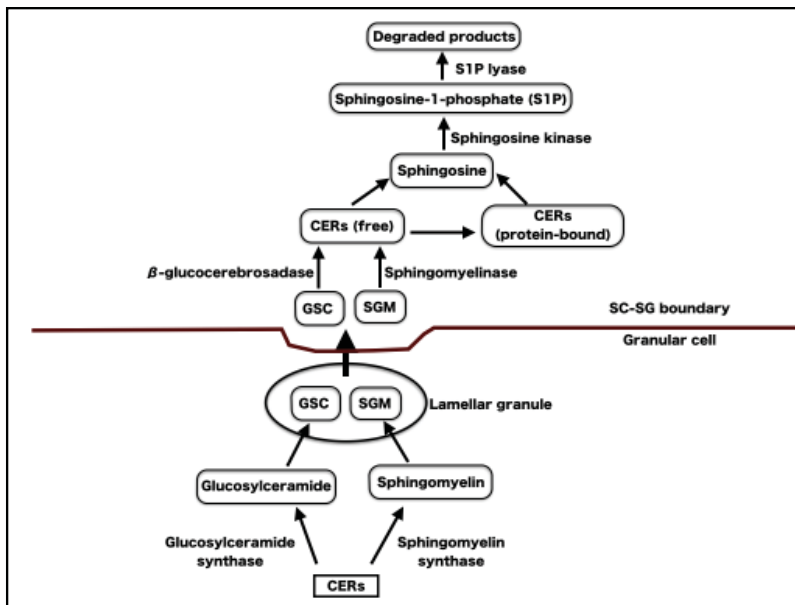
จะถูกสร้างขึ้นภายในเซลล์เคอราติโนไซต์ที่ชั้น Stratum spinosum ด้วยกระบวนการที่เรียกว่า de novo pathway (Mizutani et al., 2009) จากนั้น เซราไมด์จะถูกเปลี่ยน เป็นสาร glucosylceramides และ sphingomyelins ด้วยเอนไซม์ glycosylceramide synthase และเอนไซม์ sphingomyelin synthase ตามลำดับ ส่วนของ glycosylceramides และ sphingomyelins ที่เกิดขึ้น จะถูกจัดเก็บอยู่ในโครงสร้างที่เรียกว่า Lamellar granules ซึ่งอยู่ภายในไซโตพลาสซึม (Cytoplasm) ของเซลล์ เคอราติโนไซต์ ในระหว่างกระบวนการเปลี่ยนแปลงตัวเอง ของเคอราติโนไซต์ lamellar granules จะเคลื่อนตัวเข้าชิด กับผนังเซลล์และหลอมรวมผนังแกรนูลเข้ากับผนังเซลล์ ของเคอราติโนไซต์และปล่อยสิ่งที่บรรจุอยู่ข้างในออกมา

ที่ช่องว่างระหว่างเซลล์ในตำแหน่งรอยต่อระหว่างชั้น Stratum granulosum และ Stratum corneum (รูปที่ 3) ที่ตำแหน่งรอยต่อนี้สาร glucosylceramides และ sphingomyelins จะถูกเปลี่ยนกลับไปเป็น เซราไมด์อีกครั้งด้วยเอนไซม์ β -glucocerabrosidase และเอนไซม์ sphingomyelinase ตามลำดับ (รูปที่ 4) การทำงานของกลไกในส่วนนี้จะมีความสำคัญ และเกี่ยวข้องกับความสามารถในการป้องกันสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ร่างกาย

ของผิวหนัง มีการศึกษาในหนู Gaucher mice พบว่า ในภาวะการขาดเอนไซม์ β -glucocerabrosidase เป็นสาเหตุ ให้มีการเพิ่มขึ้นของการสูญเสียน้ำผ่านทางผิวหนังและ การเพิ่มขึ้นของสารประกอบ glucosylceramides นอกจากนี้ยังทำให้มีการลดลงของเซราไมด์และเกิด โครงสร้างที่ไม่สมบูรณ์ของไขมันที่อยู่ภายนอกเซลล์ ของผิวหนังชั้น Stratum corneum (Doering, Proia, & Sandhoff, 1999; Holleran et al., 1994)



รูปที่ 3 ลักษณะการพัฒนาของเซลล์เคอราติโนไซต์ จากชั้น Stratum basale (SB) จนถึงชั้น Stratum corneum (SC) โดยพบ การเคลื่อนตัวของ lamellar granule ภายใน ไซโตพลาสซึมของ Granular cell หลอมรวมผนังแกรนูลกับผนังเซลล์ของเคอราติโนไซต์ เพื่อปล่อยส่วนประกอบไขมันออกสู่ภายนอกเซลล์ในช่วงรอยต่อระหว่างชั้น Stratum granulosum และชั้น Stratum corneum (ดัดแปลงจากเว็บไซต์ <http://111.118.169.53/teraus/catalog/pub/images/skinlayer.jpg>)



รูปที่ 4 เมตาบอลิซึมพาร์ทเวย์ของ Ceramides (CERs) และการนำส่งผลผลิตออกสู่ชั้นหนังกำพร้า CERs จะถูกสังเคราะห์ขึ้นในเซลล์เคอราติโนไซต์ และถูกเปลี่ยนเป็น glucosylceramide (GSC) และ sphingomyelin (SGM) (ดัดแปลงจาก; Nishifuji K, 2014)
S1P = Sphingosine-1-phosphate

เซราไมด์ที่อยู่ในชั้น Stratum corneum นั้นจะอยู่ในรูปแบบของเซราไมด์อิสระ (free-extractable CERs) และมีบางส่วนอยู่ในรูปแบบที่มีการจับอยู่กับโปรตีน (protein-bound CERs) (Behne et al., 2000) โดยส่วนของเซราไมด์อิสระจะเป็นส่วนประกอบหลักของไขมันภายนอกเซลล์ ในชั้น Stratum corneum ทำหน้าที่ในการรักษาน้ำไว้ในชั้นที่สามารถละลายน้ำได้ (hydrophilic layer) ส่วนเซราไมด์ในรูปแบบที่จับกับโปรตีนเป็นส่วนประกอบอยู่ในชั้นของไขมัน หุ้มเซลล์ (Lipid envelope) ที่ติดอยู่กับชั้นของโปรตีนหุ้มเซลล์ (Protein envelope) ประกอบเป็นโครงสร้างโปรตีนภายใน ของพื้นผิวเยื่อหุ้มเซลล์ตรงตำแหน่งรอยต่อระหว่าง Stratum granulosum และ Stratum corneum เซราไมด์ทั้งสอง รูปแบบจะถูกทำให้แตกตัวออกโดยเอนไซม์ sphingosine kinase ได้สาร Sphingosine-1-phosphate (S1P) ซึ่งเชื่อว่ามีคุณสมบัติในการต้านการอักเสบ (Nishifuji K, 2014) จากนั้น S1P จะถูกย่อยสลายโดย

เอนไซม์ S1P lyase (SGPL1) ได้ผลผลิตที่เสื่อมคุณสมบัติลง (Baumer et al., 2011; Herzing, Kleuser, Schafer-Korting, & Korting, 2007) มีการศึกษาพบว่า เซราไมด์ในรูปแบบอิสระทั้งในมนุษย์และในสุนัขนั้นสามารถแบ่งออกได้เป็น 11 กลุ่ม โดยขึ้นกับลักษณะโครงสร้างของกรดไขมันและ sphingoid ตารางที่ 1 (Masukawa et al., 2009; Yoon et al., 2011) โดยเซราไมด์ในรูปแบบ อิสระเหล่านี้จะจัดเรียงตัวร่วมกับคลอเรสเตอรอลส์ และกรดไขมัน กลายเป็นโครงสร้างของไขมันภายนอกเซลล์ที่ส่วนของ ช่องว่างระหว่างเซลล์ในชั้น Stratum corneum เพื่อทำหน้าที่ในการควบคุมการสูญเสีย น้ำของผิวหนัง (Bouwstra & Ponc, 2006) สำหรับในสุนัขมีรายงานว่ามี non-esterified ω -hydroxyceramides เพียง 2 ชนิดเท่านั้นซึ่งได้แก่ CER[OS] และ CER[OP] เป็นเซราไมด์ชนิดหลักของผิวหนังชั้น Stratum corneum (Popa et al., 2010)

การศึกษาในปัจจุบันเกี่ยวกับความผิดปกติของไขมันที่ผิวหนังของสุนัขที่เป็นโรคภูมิแพ้ผิวหนัง

สุนัขที่เป็นโรคภูมิแพ้ผิวหนังจะมีความผิดปกติของการทำหน้าที่ที่คิดขวางสิ่งแปลกปลอมของผิวหนัง (Marsella et al., 2011; Olivry, 2011) ทำให้มีความเสี่ยงต่อการถูกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ที่ผิวหนังได้ง่าย (Marsella et al., 2011) หลายการศึกษาอธิบายถึงการลดลงของเซราไมด์ที่ชั้น Stratum corneum ของผิวหนังสุนัขที่เป็นโรคภูมิแพ้ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับในมนุษย์ (Di Nardo et al., 1998; Imokawa et al., 1991; Ishikawa et al., 2010; Janssens et al., 2011; Macheleidt, Kaiser, & Sandhoff, 2002) นอกจากนี้มีการยืนยันการลดลงของไขมันที่อยู่นอกเซลล์ของผิวหนังสุนัขที่เป็นโรคภูมิแพ้แต่ยังไม่มีการของโรคโดยการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (Inman, Olivry et al., 2001; Piekutowska et al., 2008)

และมีการรายงานถึงการลดลงของไขมันที่อยู่ภายนอกเซลล์ของผิวหนังในลักษณะเดียวกัน ในการศึกษาโครงสร้างของผิวหนังสุนัขพันธุ์บีเกิ้ลที่เป็นโรคภูมิแพ้และถูกระตุ้นปฏิกิริยาการแพ้ด้วยไรฝุ่น (Marsella, Samuelson, & Doerr, 2010)

การลดลงของเซราไมด์ที่ชั้น Stratum corneum ของสุนัขที่เป็นโรคภูมิแพ้ผิวหนังพบว่าการลดลงทั้งส่วนของเซราไมด์ในรูปอิสระ และเซราไมด์ที่จับอยู่กับโปรตีน (Reiter, Torres, & Wertz, 2009; Shimada et al., 2009; Yoon et al., 2011) อีกทั้งยังพบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของ S1P ทั้งที่ผิวหนัง และในเลือดของสุนัขที่เป็นโรคภูมิแพ้ (Baumer et al., 2011) และมีรายงานถึงการแสดงออกที่มากขึ้นของโปรตีนที่ควบคุมการผลิตเอนไซม์ SGLP1 บนสายพันธุกรรมของผิวหนังสุนัขที่เป็นโรคภูมิแพ้ผิวหนังทั้งที่แสดงอาการและไม่แสดงอาการ (Wood et al., 2009)

Fatty acids	Esterified ω-hydroxy fatty acid [EO]	α-hydroxy fatty acid [A]	Non-hydroxy fatty acid [N]
6-hydroxy sphingosine [H]	CER[EOH]	CER[AH]	CER[NH]
Phytosphingosine [P]	CER[EOP]	CER[AP]	CER[NP]
Dihydrosphingosine [DS]	Not detected	CER[ADS]	CER[NDS]
Sphingosine [S]	CER[EOS]	CER[AS]	CER[NS]

ตารางที่ 1 ชนิดของเซราไมด์ที่พบบนผิวหนังชั้น Stratum corneum ของมนุษย์และสุนัข โดยถูกแบ่งออกเป็น 11 ชนิด ขึ้นกับชนิดของ sphingoid และโครงสร้างของกรดไขมันที่เป็นส่วนประกอบ โดยชนิดที่พบเป็นส่วนใหญ่บน Stratum corneum ของสุนัขคือ CER[OS] และ CER[OP] (ดัดแปลงจาก Nishifuji K., 2014)

บทสรุป (Conclusion)

จากการศึกษาวิจัยทั้งในมนุษย์และสุนัขที่เป็นโรคภูมิแพ้ผิวหนัง ชี้ให้เห็นถึงความเปลี่ยนแปลงที่คล้ายคลึงกันของการทำหน้าที่กีดขวางสิ่งแปลกปลอมของผิวหนัง พบว่าเซราไมด์เป็นโครงสร้างไขมันหลักที่มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผิวหนังชั้น Stratum corneum ของมนุษย์และสุนัขที่เป็นโรค การเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างไขมันดังกล่าว เป็นผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของการสูญเสียน้ำที่ผิวหนัง อีกทั้งยังเอื้อให้การแทรกซึมของสารก่อภูมิแพ้ผ่านทางผิวหนังและกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ได้ง่ายยิ่งขึ้น ดังนั้นการช่วยเสริมความสามารถในการทำหน้าที่ป้องกันสิ่งแปลกปลอมของผิวหนัง และการลดการสูญเสียน้ำผ่านทางผิวหนังของสุนัขที่เป็นโรคภูมิแพ้ เช่น การเสริมเซราไมด์ หรือการใช้ผลิตภัณฑ์เพื่อเพิ่มความชุ่มชื้นแก่ผิวหนังจึงถือว่าเป็นอีกหนึ่งปัจจัยสำคัญที่สัตวแพทย์ไม่ควรมองข้ามในการวางแผนการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังในสุนัข

References

Aalto-Korte, K. (1995). Improvement of skin barrier function during treatment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 33(6), 969-972.

Akdis, C. A., Akdis, M., Bieber, T., Bindslev-Jensen, C., Boguniewicz, M., Eigenmann, P., . . . Immunology. (2006). Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology /American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118(1), 152-169.

Baker, B. S. (2006). The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Immunology*, 144(1), 1-9.

Baumer, W., Rossbach, K., Mischke, R., Reines, I., Langbein-Detsch, I., Luth, A., & Kleuser, B. (2011).

Decreased concentration and enhanced metabolism of sphingosine-1-phosphate in lesional skin of dogs with atopic dermatitis: disturbed sphingosine-1-phosphate homeostasis in atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(1), 266-268.

Behne, M., Uchida, Y., Seki, T., de Montellano, P. O., Elias, P. M., & Holleran, W. M. (2000). Omega-hydroxyceramides are required for corneocyte lipid envelope (CLE) formation and normal epidermal permeability barrier function. *Journal of Investigative Dermatology*, 114(1), 185-192.

Bouwstra, J. A., & Ponc, M. (2006). The skin barrier in healthy and diseased state. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1758(12), 2080-2095.

Coderch, L., Lopez, O., de la Maza, A., & Parra, J. L. (2003). Ceramides and skin function. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 4(2), 107-129.

Di Nardo, A., Wertz, P., Giannetti, A., & Seidenari, S. (1998). Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Dermato Venereologica*, 78(1), 27-30.

Doering, T., Proia, R. L., & Sandhoff, K. (1999). Accumulation of protein-bound epidermal glucosylceramides in beta-glucocerebrosidase deficient type 2 Gaucher mice. *FEBS Letters*, 447(2-3), 167-170.

Elias, P. M. (1983). Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *Journal of Investigative Dermatology*, 80 Suppl, 44s-49s.

Elias, P. M. (2014). Lipid abnormalities and lipid-based repair strategies in atopic dermatitis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1841(3), 323-330.

Halliwel, R. (2006). Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 114(3-4), 207-208.

Herzinger, T., Kleuser, B., Schafer-Korting, M., & Korting, H. C. (2007). Sphingosine-1-phosphate signaling and the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 8(6), 329-336.

- Hillier, A., & Griffin, C. E. (2001). The ACVD taxk force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *81*, 147-151.
- Holleran, W. M., Ginns, E. I., Menon, G. K., Grundmann, J. U., Fartasch, M., McKinney, C. E., . . . Sidransky, E. (1994). Consequences of beta-glucocerebrosidase deficiency in epidermis. Ultrastructure and permeability barrier alterations in Gaucher disease. *Journal of Clinical Investigation*, *93*(4), 1756-1764.
- Holleran, W. M., Man, M. Q., Gao, W. N., Menon, G. K., Elias, P. M., & Feingold, K. R. (1991). Sphingolipids are required for mammalian epidermal barrier function. Inhibition of sphingolipid synthesis delays barrier recovery after acute perturbation. *Journal of Clinical Investigation*, *88*(4), 1338-1345. doi: 10.1172/JCI115439
- Imokawa, G., Abe, A., Jin, K., Higaki, Y., Kawashima, M., & Hidano, A. (1991). Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *Journal of Investigative Dermatology*, *96*(4), 523-526.
- Inman, A. O., Olivry, T., Dunston, S. M., Monteiro-Riviere, N. A., & Gatto, H. (2001). Electron microscopic observations of stratum corneum intercellular lipids in normal and atopic dogs. *Veterinary Pathology*, *38*(6), 720-723.
- Ishikawa, J., Narita, H., Kondo, N., Hotta, M., Takagi, Y., Masukawa, Y., . . . Hatamochi, A. (2010). Changes in the ceramide profile of atopic dermatitis patients. *Journal of Investigative Dermatology*, *130*(10), 2511-2514.
- Janssens, M., van Smeden, J., Gooris, G. S., Bras, W., Portale, G., Caspers, P. J., . . . Bouwstra, J. A. (2011). Lamellar lipid organization and ceramide composition in the stratum corneum of patients with atopic eczema. *Journal of Investigative Dermatology*, *131*(10), 2136-2138.
- Johansson, O., Liang, Y., Heilborn, J. D., & Marcusson, J. A. (1998). Langerhans cells in prurigo nodularis investigated by HLA-DR and S-100 immunofluorescence double staining. *Journal of Dermatological Science*, *17*(1), 24-32.
- Kabashima, K. (2012). Pathomechanism of atopic dermatitis in the perspective of T cell subsets and skin barrier functions—"Which comes first, the chicken or the egg?". *Dermatologica Sinica*, *30*(4), 142-146.
- Kabashima, K. (2013). New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *Journal of Dermatological Science*, *70*(1), 3-11.
- Macheleidt, O., Kaiser, H. W., & Sandhoff, K. (2002). Deficiency of epidermal protein-bound omega-hydroxyceramides in atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, *119*(1), 166-173.
- Marsella, R. (2013). Fixing the skin barrier: past, present and future - man and dog compared. *Veterinary Dermatology*, *24*(1), 73-+.
- Marsella, R., Olivry, T., & Carlotti, D. N. (2011). Current evidence of skin barrier dysfunction in human and canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, *22*(3), 239-248.
- Marsella, R., Samuelson, D., & Doerr, K. (2010). Transmission electron microscopy studies in an experimental model of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, *21*(1), 81-88.
- Masukawa, Y., Narita, H., Sato, H., Naoe, A., Kondo, N., Sugai, Y., . . . Kitahara, T. (2009). Comprehensive quantification of ceramide species in human stratum corneum. *Journal of Lipid Research*, *50*(8), 1708-1719.
- Mizutani, Y., Mitsutake, S., Tsuji, K., Kihara, A., & Igarashi, Y. (2009). Ceramide biosynthesis in keratinocyte and its role in skin function. *Biochimie*, *91*(6), 784-790.

- Nishifuji, K. (2014). Skin barrier and its role in the pathophysiology of atopic dermatitis. In C. Noli, A. Foster & W. Rosenkrantz (Eds.), *Veterinary Allergy* (pp. 42-50). UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Olivry, T. (2011). Is the skin barrier abnormal in dogs with atopic dermatitis? *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *144*(1-2), 11-16.
- Olivry, T., DeBoer, D. J., Favrot, C., Jackson, H. A., Mueller, R. S., Nuttall, T., & Prelaud, P. (2010). Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*, *21*(3), 233-248.
- Olivry, T., Wofford, J., Paps, J. S., & Dunston, S. M. (2011). Stratum corneum removal facilitates experimental sensitization to mite allergens in atopic dogs. *Veterinary Dermatology*, *22*(2), 188-196.
- Pellicoro, C., Marsella, R., & Ahrens, K. (2013). Pilot study to evaluate the effect of topical dimethicone on clinical signs and skin barrier function in dogs with naturally occurring atopic dermatitis. *Veterinary Medicine International*, *2013*, 239186.
- Piekutowska, A., Pin, D., Reme, C. A., Gatto, H., & Haftek, M. (2008). Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. *Journal of Comparative Pathology*, *138*(4), 197-203.
- Popa, I., Thuy, L. H., Colsch, B., Pin, D., Gatto, H., Haftek, M., & Portoukalian, J. (2010). Analysis of free and protein-bound ceramides by tape stripping of stratum corneum from dogs. *Archives of Dermatological Research*, *302*(9), 639-644.
- Reiter, L. V., Torres, S. M., & Wertz, P. W. (2009). Characterization and quantification of ceramides in the nonlesional skin of canine patients with atopic dermatitis compared with controls. *Veterinary Dermatology*, *20*(4), 260-266.
- Rothe, M. J., & Grant-Kels, J. M. (1996). Atopic dermatitis: an update. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *35*, 1-13.
- Scott, D. W., Miller, W. H., & Griffin, C. E. (2001). *Small Animal Dermatology*. Philadelphia: W.B. Saunders.
- Shimada, K., Yoon, J. S., Yoshihara, T., Iwasaki, T., & Nishifuji, K. (2009). Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, *20*(5-6), 541-546.
- Shimada, K., Yoshihara, T., Yamamoto, M., Konno, K., Momoi, Y., Nishifuji, K., & Iwasaki, T. (2008). Transepidermal water loss (TEWL) reflects skin barrier function of dog. *Journal of Veterinary Medical Science*, *70*(8), 841-843.
- Tokura, Y. (2010). Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Science*, *58*(1), 1-7.
- Wood, S. H., Clements, D. N., Ollier, W. E., Nuttall, T., McEwan, N. A., & Carter, S. D. (2009). Gene expression in canine atopic dermatitis and correlation with clinical severity scores. *Journal of Dermatological Science*, *55*(1), 27-33.
- Yoon, J. S., Nishifuji, K., Sasaki, A., Ide, K., Ishikawa, J., Yoshihara, T., & Iwasaki, T. (2011). Alteration of stratum corneum ceramide profiles in spontaneous canine model of atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*, *20*(9), 732-736.

Lipid abnormalities in atopic dermatitis

Kannika Phongroop

*Department of Companion Animal and Wildlife Clinics,
Faculty of Veterinary Medicine, Chiang Mai University*

Abstract The outermost layer of epiderm is as known Stratum corneum establishes skin barrier function. Stratum corneum is composed of lining up of many flattened corneocytes that adhere to each other by extracellular lipid lamellae (ELL). There are three major lipids components of ELL that are ceramides (CERs), cholesterol, and free fatty acid (FFA). Structural and function impairment of CERs represent in human and animal suffering with atopic dermatitis, cause of increasing transepidermal water loss (TEWL), increasing percutaneous invasive of environmental allergen, and easier to induce skin hypersensitivity reaction. Thus, skin barrier repair, especially additional topical CERs, is interesting in veterinarian now a day and may benefit to be an alternative treatment in canine atopic dermatitis.

Keywords: Lipid, Atopic dermatitis, dog, Ceramide
