

LANGERHANS HÜCRELERİNİN SAĞLIKLI VE İNFLAMATUAR DERİ HASTALIKLI OLGULARDA SAYISAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Ece Şahin Akyol,¹ Dr. Neşe Lortlar,² Prof. Dr. Suna Ömeroğlu,¹ Doç. Dr. Pınar Öztaş,³
Prof. Dr. M. Tahir Hatiboğlu,¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

² Gazi Üniversitesi NanoTıp Araştırma Laboratuvarı, Gölbaşı, Ankara

³ Sağlık Bakanlığı Numune Araştırma ve Eğitim Hastanesi, 1. Dermatoloji Kliniği, Sıhhiye, Ankara

ÖZET

• **Amaç:** Deri, koruma, duyu, su dengesinin sağlanması gibi işlevlerinin yanı sıra yapısında bulunan Langerhans hücreleriyle immün yanıtta rol oynamaktadır. Langerhans hücrelerinin normal deri ve bazı deri hastalıklarındaki yoğunluğu ve işleyişi ile ilgili mekanizmalar araştırılmakta, özellikle tedavideki yeri tartışılmaktadır.

Çalışmada sağlıklı ve patolojik deri örneklerindeki Langerhans hücrelerinin morfolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlandı.

• **Materyal ve Metod:** CD-1a immünreaktivitesini saptamak için sağlıklı gönüllüler ve hastalardan elde edilen biopsiler rutin histolojik yöntemlerle takip edilerek indirek immünohistokimyasal yöntemlerle boyandı. Örneklerdeki Langerhans hücre sayıları Leica DM 4000 B (Wetzlar, GERMANY) fotoşık mikroskopunda ve Q-win analiz programı kullanılarak gerçekleştirildi.

• **Bulgular:** Kontrol grubuna ait kesitlerde Langerhans hücrelerinin, dendritik uzantılarıyla epiderminin orta ve üst bölgelerinde yerleşim gösterdiği izlendi. Psoriasis grubunda epidermal regüler akantoz, parakeratoz ile dermiste perivasküler hücre infiltrasyonu ve kontrol grubuna göre epidermal Langerhans hücrelerinin sayısında azalma saptandı. Vitiligo grubunda da benzer şekilde sayıca azalmış Langerhans hücreleri dikkati çekti. Sweet sendromu grubunda epidermiste orta dereceli akantoz ve az sayıda Langerhans hücresi saptandı.

• **Sonuç:** Psoriasis, vitiligo ve Sweet sendromlu olgularda kontrol grubuna göre Langerhans hücre sayılarında belirgin azalma gözlemlendi. İnflamatuar deri hastalıklarının patofizyolojisinde Langerhans hücrelerinin sayı ve işlev bozukluğunun sorumlu tutulabileceği kanısına varıldı.

• **Anahtar Kelimeler:** Langerhans hücreleri, inflammatuar deri hastalıkları, CD-1a, immünohistokimya. Nobel Med 2010; 6(2): 63-67

ABSTRACT

EVALUATION OF LANGERHANS CELLS COUNTS IN HEALTHY AND INFLAMMATORY SKIN DISEASE CASES

• **Objective:** Along with its functions like protection, sensation, water equilibrium skin has also role in immune regulations thorough Langerhans cells. Psoriasis, vitiligo and Sweet syndromes are inflammatory diseases of which etiologic reasons are not known. Recently, mechanism of functions and concentration of Langerhans cells in normal and pathologic skin diseases have been investigated.

Especially the effects of Langerhans cells on treatment of skin disorders have been discussed. In our study, we tried to determine Langerhans cells in healthy and pathologic skin samples, by using morphometric parameters.

• **Material and Method:** Tissue samples, taken from healthy volunteers and patients, were processed by usual light microscopic methods and were stained with indirect immunohistochemical techniques for determination of CD1a

immunoreactivity. The quantity of Langerhans cells in control, psoriasis, vitiligo and Sweet group, were counted by using Q Win analysis programme on Leica DM 4000 B Light microscope.

• **Results:** Langerhans cells which are seen in upper middle part of epidermis, had significant dendritic processes in control group. In psoriasis group, we determined regular acantosis, papillamatos, parakeratosis in epidermis and dermal perivascular infiltrations. Langerhans cells were decreased in psoriasis and vitiligo group comparing to control group. There were moderate acantosis and few Langerhans cells in Sweet syndrome group.

• **Conclusion:** As a result; Langerhans cells decreased significantly in patients with psoriasis, vitiligo, or Sweet's syndrome, compared with control group. The number of and dysfunctions of Langerhans cells may responsible for pathophysiology of this kind of inflammatory skin diseases.

• **Key Words:** Langerhans cells, inflammatory skin disease, CD1a, immunocytochemistry *Nobel Med 2010; 6(2): 63-67*

GİRİŞ

Langerhans hücreleri deride antijen sunan, uzun uzantılı dendritik hücrelerdir. İlk olarak 1868 yılında Paul Langerhans, epiderminin suprabazal bölümünde altın klorit ile pozitif boyanma özelliği gösteren dendritik hücre toplulukları tanımlamış ve bu hücreleri Langerhans hücreleri olarak adlandırmıştır.¹ 1961 yılında Birbeck ve arkadaşları vitiligoyu ultrastrüktürel olarak çalışırken dendritik hücrelerin sitoplazmalarında karakteristik çubuk ya da raket biçimli granülleri gözlemlemeleriyle Langerhans hücreleri yeniden su yüzüne çıkmıştır.²

Ancak derideki işlevselliği 1982 yılında belirgin hale gelmiştir. Langerhans hücreleri stratum spinosum katmanındaki hücreler arasında yoğun olarak bulunur. En çok epidermiste olmakla birlikte dermiste de rastlanır.³

Langerhans hücrelerinin yoğunluğu sağlam deri ve bazı deri hastalıklarında farklılık göstermektedir. Patofizyolojiyi ortaya çıkarma ve tedavi mekanizmalarını belirleme amacıyla üzerinde en çok çalışılan deri hastalıkları, psoriasis, vitiligo, Behçet hastalığı ve Sweet sendromu olarak karşımıza çıkmaktadır.^{4,5} Langerhans hücrelerinde 3 klasik belirteç vardır. Hücre yüzeyinden eksprese edilen adenosin trifosfataz (ATP-az), MHC class II ve CD-1a belirteçleridir. Langerin ve keratinositlerden sentezlenen E-cadherin Langerhans hücrelerinde bulunan moleküllerdendir.⁶ Psoriasis keratin-

ositlerin hiperproliferasyonu ve inflamasyonu ile ortaya çıkan derinin inflamatuvar hastalıklarındandır. Normalde 26-28 gün olan epidermal yenilenme süreci, psöriyaziste kısalmıştır. Vücutta özellikle eklem yerlerinde kızamık deri döküntüsü şeklinde gözlenir. Langerhans hücrelerinin sayısı da azalmış ancak antijen sunma kapasiteleri artmıştır.

Psöriazis immün aracılıklı bir hastalıktır ve primer patogeneze sorumlu modülatör T lenfositler olarak belirtilmiştir. Psöriaziste TNF-alfa, keratinosit proliferasyonunda artış, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) uyarımı, IL-1, IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin uyarımı, Langerhans hücre olgunlaşmasını sağlamakta aynı zamanda Langerhans hücrelerinin deriden lenf nodlarına göçünü sağlayan "E-cadherin" ekspresyonunu azaltmaktadır.⁶

Vitiligo, depigmente alanlarla karakterize, etyolojisinden genetik faktörler, sinir sistemi, otoimmünite ve oksidatif stresin sorumlu tutulduğu melanosit kaybıyla seyreden bir deri hastalığıdır.⁷ Sweet sendromu, akut febril nötrofilik sendrom olarak bilinen, ani ortaya çıkan ateş ve kanda yüksek nötrofil sayısı, ekstremitelerde, baş boyunda lokalize kırmızı-kahverengi ağrılı plak ve nodüllerle karakterize hastalıktır. Histopatolojik olarak dermis boyunca infiltre olmuş matür nötrofiller gözlenir. İdiyopatik, malignite-ilişkili olabildiği gibi ilaca bağlı olarak da gelişebilir ya da başka bir hastalığa eşlik edebilir.^{8,9} →

Günümüzdeki bu tür deri hastalıklarının oluşum nedenleri ve tedavi yöntemleri üzerine çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Toplumun belli bir kesiminde görülen bu hastalıkların genel yapısını anlamak, normal ve hastalıklı deri biyopsi örneklerinde Langerhans hücrelerinin yoğunluğunu belirleyebilmek için bu çalışma planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

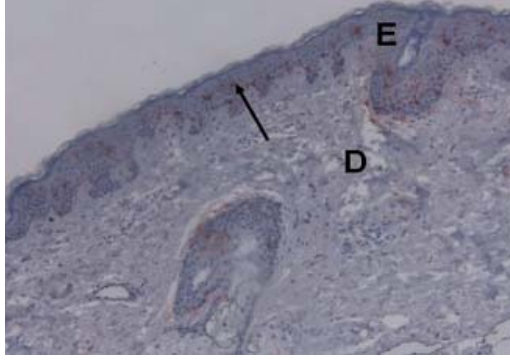
Dokuların Elde Edilmesi

Ankara Numune Hastanesine Haziran 2003 ve Aralık 2005 tarihlerinde 1. Dermatoloji Kliniğine Klinik ve histopatolojik olarak önceden psöriazis, vitiligo ve Sweet sendromu tanısı almış hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden etik kurul kararı ve “bilgilendirilmiş olur” alınmıştır. Deri biyopsileri formalinde fikse edilerek parafin bloklara gömüldü. Kontrol grubuna ait 5, psöriazisli 10, vitiligo 8, Sweet sendromlu 2 örnek çalışmaya dahil edildi.

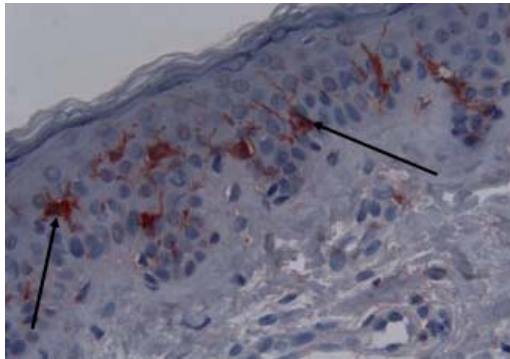
İmmünohistokimyasal Yöntem

İndirekt immünohistokimya yöntemi kullanılarak 10, biyopsi materyalinden hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 5 mikron kalınlığındaki kesitler poli-lizini lamlara alınarak etüvde ve ksilolde deparafinize ve azalan alkol gradiyentinde rehidrate edilerek distile suya kadar indirgendiler. Ardından %10 0.1 M EDTA tampon solüsyonunda, maskelenen antijenleri açığa çıkarmak amacıyla yüksek dereceli mikrodalga fırında 20 dakika süreyle, “retrieval” aşamasına alındılar. Oda ısısında soğuyan dokular distile suda yıkandıktan sonra 3 kez 5'er dakika tuzlu fosfat tamponunda (PBS= Phosphate Buffer Saline) bekletildiler. Bu aşamada dokuların çevresi hidrofobik kalemle (Super PAP Pen, PN IM3580, Immunotech, Beckman Coulter Company, Marseille Cedex 9, France) sınırlandırıldı ve ardından endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için dokular 15 dk süreyle %3'lük hidrojen peroksitte inkübe edildiler. PBS ile yıkanan dokular Ultra V blokta 5 dk tutulduktan sonra 1: 100 oranında dilüe edilmiş (Large Volume UltraAb Diluent, TA-125-UD, LabVision, Fremont, CA, USA) CD-1a primer antikoru (Cat. No: MS-1856-P, LabVision, Fremont, CA, USA) ile 1 saat inkübe edildiler. Tekrar PBS ile yıkanan dokulara biotinile sekonder antikor (Biotinylated Goat Anti-Polyvalent, TP-125-BN, LabVision, Fremont, CA, USA) 15 dk süreyle uygulandı. Takiben PBS de yıkanan dokulara 15 dk “streptavidin peroksidaz” (Streptavidin Peroxidase, TS-125-HR, LabVision, Fremont, CA, USA) ve yeniden PBS uygulandı. Reaksiyonun görünür hale gelmesi için AEC kromojen (AEC Substrate System TA-125-HA, LabVision, Fremont, CA, USA) 10 dk uygulandıktan sonra PBS'de yıkanan dokulara 2 dk

	X ± SD	Median	SE	Min-Max
Kontrol	13.5 ± 0.77	13.4	0.38	12.2-14.0
Vitiligo	7.54 ± 3.11	7.0	1.17	2.2-11.4
Sweet	3.7 ± 3.53	3.7	2.5	1.2-6.2
Psöriazis	1.79 ± 1.49	1.4	0.29	0-5.8



Resim 1: Kontrol grubuna ait kesitte epidermisin (E) orta-üst bölgesinde yoğun halde bulunan Langerhans hücreleri (A), normal yapıda dermis (D) izleniyor (Anti CD-1a, İmmünperoksidaz, x100)



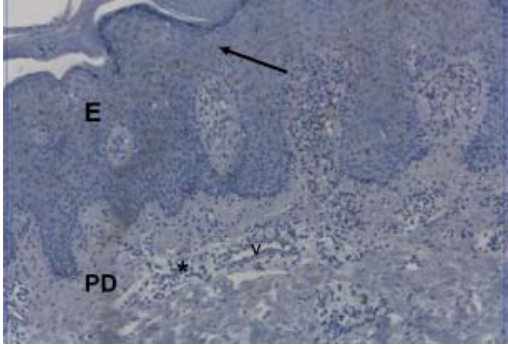
Resim 2: Kontrol grubuna ait aynı kesitin büyük büyütmesinde epidermisin orta-üst bölgesinde yerleşik, oval şekilli sitoplazmaları ve birbirleriyle bağlantı kuran dendritik uzantılarıyla Langerhans hücreleri (A) izleniyor (Anti CD-1a, İmmünperoksidaz, x400)

“Mayer's hematoksilen” ile zıt boyama uygulandı. Akan musluk suyunda yıkanan dokular su bazlı yapıştırıcı ile kapatıldı. Değerlendirmeler bord sınavı başarı belgeli iki histolog tarafından Leica DM 4000 B (Wetzlar, Germany) imaj analizerli fotoşık mikroskopta değerlendirilip, sayımlar “Leica Q win Pro V 3.4.0” (Calidris and SoftHard Technology Ltd., Switzerland) analiz programında gerçekleştirilmiştir.

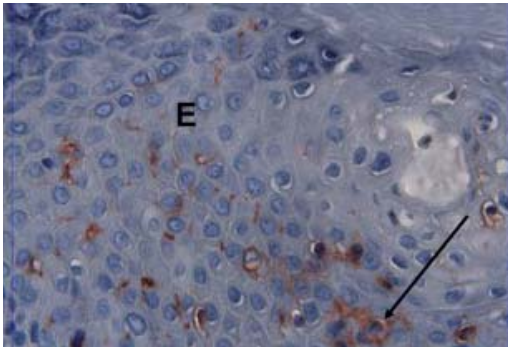
İstatistiksel Yöntem

Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak kendi aralarında SPSS 10.0 programı kullanılarak Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. →

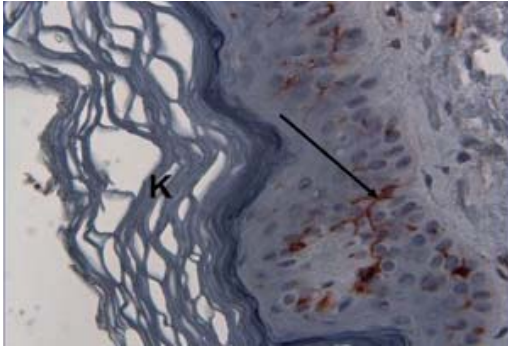
LANGERHANS HÜCRELERİNİN SAĞLIKLI VE İNFLAMATUAR DERİ HASTALIKLI OLGULARDA SAYISAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ



Resim 3: Psoriasis grubuna ait epidermis (EP), epidermal regüler akantoz, papillamatozis, parakeratoz ile papiller dermiste (PD) damarlar (V) ve perivasküler infiltrasyon (*) izleniyor. Ayrıca kontrol grubuna göre epidermal Langerhans hücrelerinin yoğunluğunda azalma (▲) dikkati çekiyor. (Anti CD-1a, İmmünperoksidaz, x100)



Resim 4: Psoriasis grubuna ait aynı kesitin büyük büyütmesinde, Epidermiste (E) oval sitoplazmalı, birbirleriyle anastomozlaşan Langerhans hücrelerinin (▲) sayıca ve immünreaktivite yoğunluğunda azalma izleniyor (Anti CD-1a, İmmünperoksidaz, x 400)



Resim 5: Vitiligo grubuna ait kesitte epidermis boyunca Langerhans hücrelerinin (▲) düzenli olarak yerleşim gösterdiği dikkati çekiyor. (Anti CD-1a, İmmünperoksidaz, x400)

BULGULAR

Kontrol grubuna ait resimlerde küçük büyütmede Langerhans hücrelerinin tüm epidermis boyunca düzenli olarak dağılım gösterdiği (Resim 1), aynı grubun büyük büyütmesinde bu hücrelerin epiderminin orta üst katmanlarında yoğun olarak bulunduğu, koyu böbrek şekilli çekirdeklerinin olduğu ve dendritik uzantılarının birbirleriyle anastomozlaşan bağlantılar kurduğu dikkati çekti (Resim 2).

Psoriasis grubunda küçük büyütmede histopatolojiyi belirleyen, epidermis boyunca düzenli kalınlaşma (regüler akantoz), dermisinin epidermis içine derin olarak girmesi (papillamatozis) ve stratum korneumda çekirdeğini kaybetmemiş keratinositlerin varlığı (parakeratoz) dikkat çekiciydi. Küçük ve büyük büyütmelerde Langerhans hücrelerinin kontrol grubuna göre tüm epidermis boyunca daha az sayıda oldukları saptandı (Resim 3,4).

İstatistiksel olarak kontrol grubu ile psoriasis grubu arasında Langerhans hücre sayıları yönünden belirgin anlamlı fark olduğu saptandı (Tablo). Psoriasis grubu tüm gruplar arasında Langerhans hücrelerinin sayısının en düşük olduğu grup olarak dikkati çekti. Bazal melanosit yıkımıyla giden ve klinik olarak vitiligo olduğu saptanan gruplara ait kesitlerde Langerhans hücrelerinin kontrol grubuna benzer şekil ve yapıda oldukları, aynı şekilde tüm epidermis boyunca dağıldıkları ve uzantılarının birbirleriyle bağlantılar kurduğu görüldü (Resim 5,6) İstatistiksel olarak kontrol grubu ile vitiligo grubu arasında Langerhans hücre sayıları arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo).

Sweet sendromlu örneklerde CD-1a ile Langerhans hücrelerinde tutulumun çok hafif dereceli olduğu belirlendi (Resim 7). Ancak istatistiksel olarak bu gruptaki hasta sayısının az olması nedeniyle aradaki fark anlamsızdı (Tablo). Hasta sayısının artırılmasıyla karşılaştırmanın anlam kazanacağı kanısına varıldı.

TARTIŞMA

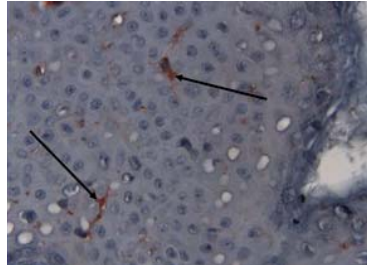
İmmünolojik ve enfektif dermatolojik hastalıklarda Langerhans hücrelerinin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Langerhans hücreleri, kemik iliğinden köken alan, kan damarları yoluyla göç eden hücrelerdir. Langerhans hücreleri atopik dermatit, alopecia areata, HIV, melanoma gibi hastalıkların patogenezi ve patofizyolojisinde rol almaktadır.¹¹

Literatürde, Langerhans hücrelerinin, derinin inflamatuvar hastalıklarındaki antijen sunma kapasitesi ve sayılarıyla ilgili çalışmalar vardır. İnflamatuvar deri hastalıklarında, atopik dermatitte, morfolojik olarak olgun dendritik hücrelerin bir fenotipi olarak kabul edilen dermal Langerhans hücrelerinin varlığı ve patojenlere karşı immün mekanizmalarda önemli rol oynayan işlevleri olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir.¹² Derinin hem epidermis hem de dermis tabakasında çok sayıda antijen sunan hücre bulunduğunu, bunların CD-1a, Langerin, dendritik hücre lizozom bağımlı membran proteini (DC-LAMP) gibi çeşitli belirteçlere sahip olduklarını belirtmişlerdir. Langerhans hücrelerindeki olgunlaşma süreci, antijen ile karşı karşıya kalma sonucu T hücrelerinde uyarılma yeteneğinin artışı ile ortaya →

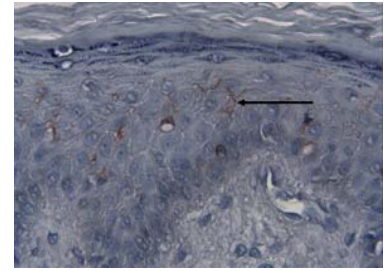
çıkar. Olgunlaşma sürecinde CD-80 (B 7-1), CD 86 (B7-2), CD-40, ICAM-1 ekspresyonunun arttığı, buna karşılık CD-1a ve Langerin ekspresyonlarında belirgin bir azalmanın olduğunu belirtmişlerdir.¹³ Psoriatik deri lezyonlarında Langerhans hücrelerinin antijen sunma yetenekleri ve sayılarında artış saptanmıştır ve Langerin'in dendritik lökositlerin alt tipinden eksprese edilen bir lektin olduğu ve Langerhans hücrelerine özgün organel olan Birbeck granüllerinin oluşumunu indüklediğini bildirilmiştir.^{14, 15}

Gordon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, normal deri ile karşılaştırıldığında, tedavi edilmemiş psöriatik plaklarda epidermal Langerhans hücrelerinin yoğunluğunda belirgin bir azalmanın olduğunu görmüşlerdir. Buna karşılık adalimumab tedavisini takiben epidermal Langerhans hücrelerinin sayısında hızlı bir artış olduğuna dikkat çekmişlerdir.^{16b} Bizim çalışmamızda da psöriatik deride Langerhans hücre sayıları kontrollere göre anlamlı bir azalma sergilemektedir.

Chao-Hsing Kao ve arkadaşlarının, non-segmental tip vitiligoda Langerhans hücrelerinin patogenezdaki rollerinin bilinmemesinden yola çıkarak yaptıkları çalışmada epidermal Langerhans hücrelerinde sayıca azalmaya rastlamışlardır.¹⁷ Bizim çalışmamızda vitiligolu



Resim 6: Vitiligo grubuna ait kesitte Langerhans hücrelerinin dendritik uzantıları (↗) izleniyor (Anti CD-1a, İmmünperoksidad, x400).



Resim 7: Sweet sendromuna ait grupta epidermiste sayıca azalmış Langerhans hücreleri ve zayıf CD-1a tutulumu (↗) izleniyor (Anti CD1a, İmmünperoksidad, x400).

hastalardan alınan biopsi örnekleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sayıca istatistiksel olarak farklılık saptanmamış, Langerhans hücre sayısı ve morfolojisi normal olarak belirlenmiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak derinin çeşitli immünolojik ve inflamatuvar hastalıklarında CD-1a ekspresyonunun normal deriye göre azaldığı saptanmıştır. Bu grup hastalıkların tedavisinde Langerhans hücrelerini uyarıcı ve sayısını arttırıcı ajan ve süreçlerin tedavi protokollerinde göz önünde bulundurulması gerekliliği sonucuna varılmıştır.



i	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Neşe Lortdar Gazi Üniversitesi Gölbaşı Yerleşkesi NanoTıp Araştırma Laboratuvarı Gölbaşı/Ankara doctornese@yahoo.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 02 / 10 / 2008 • KABUL TARİHİ: 27 / 06 / 2009

KAYNAKLAR

- Langerhans P. Über die nerven der menschlichen haut. *Wirchows Arch (Pathol Anat)* 1868; 44: 325-337.
- Birbeck MS, Breathnach AS, Evarall JD. An electron microscopic study of basal melanocyte and high level clear cell (Langerhans cell) in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1961; 37: 51-64
- Gartner LP. :Color Atlas of Histology, 10th edition, p: 224-230, Lippincot Company, USA 2006
- Cruz P, Ito S, Oukka M, Yoneda K. Extraction of Human Langerhans cells: a method for isolation of epidermis-resident dendritic cells. *Journal of Immunological Methods* 2001; 255: 83-91
- Kürkcüoğlu N, Çakar N, Alı N, Paterji pozitif Behçet hastalarında epidermal Langerhans hücrelerinin incelenmesi. *Doğa. Tr J Med Sci* 1990; 14: 98-105
- Lee M. R., Cooper AJ. Immunopathogenesis of Psoriasis. *Australasian Journal of Dermatology* 2006; 47: 151-59
- Kim YC, Kim YJ, Kang HY, Sohn S, Lee ES. Histopathologic features in vitiligo. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 112-116
- Ratzinger G, Burgdorf W, Zelger BG, Zelger B. Acute febrile neutrophilic dermatosis: A Histopathologic Study of 31 Cases with Review of literature. *Am J Dermatopathol* 2007; 29: 125-133
- Cohen PR. Sweet's syndrome-a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 34.
- Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (ABC) in Immunoperoxidase Techniques: A comparison between ABC and Unlabeled Antibody (PAP) Procedures. *J Histochem Cytochem* 1981; 29: 577-581
- Ayala-Garcia I, Hernandez-Segura AM, Castell- Rodriguez A, et al. Participation of epidermal langerhans cells in human pathology and their potential as targets for drug development: a review of literature. *Proc West Pharmacol Soc* 2005; 48: 13-20
- Roosje PJ, Whitaker-Menezes D, Goldschmidt MH, et al. Feline atopic dermatitis: A model for Langerhans cell participation in disease pathogenesis. *Am J Pathol* 1997; 151: 927-932
- Abrahams JR, Kelley SL, Hayes E, et al. Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin(CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells. *J Exp Med* 2000; 192: 681-694
- Nestle FO, Gilliet M: Defining upstream elements of psoriasis pathogenesis: an emerging role for interferon alpha. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 14-15
- Kissenpfennig A, Ait-Yahia S, Clair-Moninot V, et al. Disruption of the langerin/CD207 gene abolishes Birbeck granules without a marked loss of Langerhans cell function. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 88-89
- Gordon KB, Bonish BK, Patel T: The tumor necrosis factor- α inhibitor adalimumab rapidly reverses the decrease in epidermal Langerhans cell density in psoriatic plaques. *Clinical and Laboratory investigations* 2005; 10.1111: 1365-2133
- Kao CH, Yu HS. Depletion and repopulation of Langerhans cells in nonsegmental type vitiligo. *J Dermatol* 1990; 17: 287-296