

持續隆起性紅斑合併淋巴上皮瘤樣肺癌

陳毅書 李玉雲*

高雄長庚紀念醫院皮膚科

國立成功大學醫學院附設醫院皮膚部*

Erythema Elevatum Diutinum Associated with Lymphoepithelioma-like Carcinoma of the Lung

I-Shu Chen J. Yu-Yun Lee*

Erythema elevatum diutinum (EED) is an uncommon form of protracted leukocytoclastic vasculitis, characterized by chronic, violaceous papules, plaques and nodules that are typically distributed over extensor surfaces of the hands and elbows. EED has been associated with rheumatoid arthritis, ulcerative colitis, Crohn's disease, myeloma, myelodysplastic syndrome, viral hepatitis or streptococcal infection and HIV. We present a case of EED with concurrent lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung in a 47-year-old women. The patient had noted multiple asymptomatic, erythematous to violaceous papules and plaques on the dorsum of her hands. Histologically, leukocytoclastic vasculitis was found. After receiving the chemotherapy for the lung tumor, the EED lesions subsided. (Dermatol Sinica 21 : 153-159, 2003)

Key words: Erythema elevatum diutinum, EED, Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung.

持續隆起性紅斑是一種少見之頑固性白血球破碎性血管炎，典型病灶為雙手與手肘伸側出現慢性紫紅色丘疹，結節與斑塊。少數病例報告持續隆起性紅斑合併類風濕關節炎，潰瘍性結腸炎，克隆氏病，骨髓瘤，骨髓分化不良徵候群，或肝炎病毒、鏈球菌、人類免疫缺陷病毒等感染。吾人報告一位47歲女性病患，同時合併淋巴上皮瘤樣肺癌與持續隆起性紅斑。此病人於雙手手背處出現數個無症狀的紫紅色丘疹與斑塊，組織鏡檢下呈現白血球破碎性血管炎變化。在針對肺部腫瘤施予化學治療後，皮膚病灶亦同時消失。(中華皮誌 21 : 153-159, 2003)

From the Department of Dermatology, National Cheng-Kung University Hospital and Chang Gung Memorial Hospital-Kaohsiung Accepted for publication: October 23, 2002*

Reprint requests: I-Shu Chen, Department of Dermatology, Chang Gung Memorial Hospital-Kaohsiung, Kaohsiung, Taiwan, R.O.C. TEL: 886-7-7317123 ext. 2424 FAX: 886-7-7317123 ext. 2421

前言

持續隆起性紅斑 (erythema elevatum diutinum, EED) 是一種少見的皮膚疾病，其特徵是在肢體末端與伸側出現慢性紫紅色丘疹、結節與硬塊。病理下為白血球破碎性血管炎 (leukocytoclastic vasculitis)^{1,2}。此疾病以成人居多，病程漫長。至今致病原因不明，少數合併系統方面的疾病³。EED對dapsone的治療反應不錯。吾人報告首例EED合併少見之淋巴上皮瘤樣肺癌 (lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung) 的病例。

病例報告

一47歲女性，過去健康情況良好。在過去的兩年內運動時曾感覺呼吸困難並且在半年的時間內體重下降達5公斤。此病人於89年4月因咳血，胸悶等症狀，住院接受檢查。住院時發現除了已持續了一段時間的手指杵狀膨大外，在其兩手背側有數個沒症狀性之紫紅色丘疹與斑塊 (Fig. 1a, 1b)，此皮膚病灶已持續近二個月。除此之外，病人有輕微發燒的症狀。胸部X光檢查發現右側肺中葉有一腫塊陰影，經電腦斷層指引切片，證實為一淋巴上皮瘤樣肺癌。肺組織EBV encoded RNA (EBER-1)



Fig. 1
Erythema elevatum diutinum manifesting violaceous papules and plaques on the knuckles of both hands.

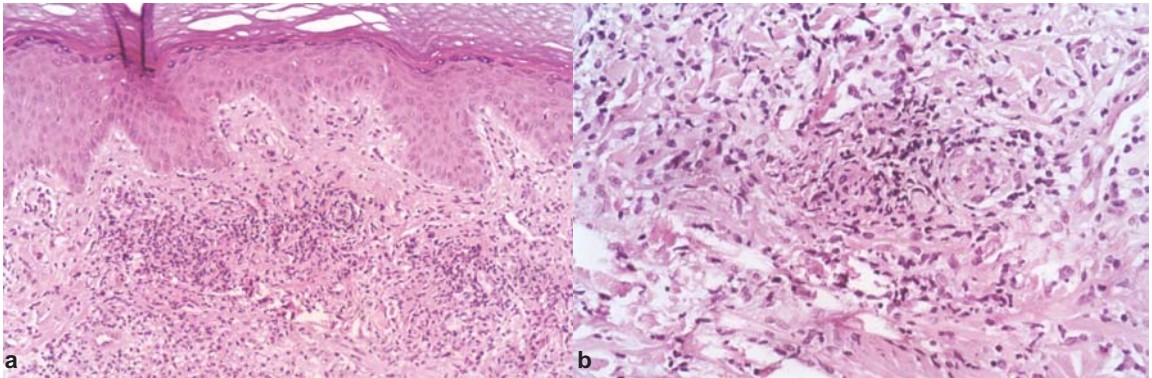


Fig. 2

Dense perivascular and slightly interstitial infiltration of small lymphocytes, histiocytes and neutrophils with nuclear dust located around small blood vessels. (H & E stain. a, 100x; b, 200x)

在原位雜交 (in situ hybridization) 結果為陽性反應。實驗室檢查結果如下：血球數及分類，肝功能，腎功能與血糖均在正常範圍內。ASLO 效價 < 29 ，為陽陰性反應。CEA 0.8 ng/dL (< 2.5)，SCC 0.2 ng/dL (< 1.5)，EB VCA (IgM) Ab $> 1:10$ 為陽性，EB VCA (IgG) Ab $> 1:640$ 為陽性，EB VCA (IgA) Ab $> 1:160$ 為陽性。免疫電泳法顯示 IgG 為 2640 mg/dL ($810-1690$)，IgA 為 404 mg/dL ($90-450$)，IgM 為 267 mg/dL ($60-200$)，結果為多株性免疫球蛋白病 (polyclonal gammopathy)。Anti-HIV 為陰性。皮膚病理組織切片顯示真皮層呈輕度纖維化，血管周圍有炎症細胞浸潤，含嗜中性白血球，及少數單核球，同時局部有核塵 (nuclear dust) 及 fibrin deposit (Fig. 2a, 2b)。皮膚組織 EBER-1 在原位雜交結果為陰性反應。綜合臨床表現與組織鏡檢，診斷為持續隆起性紅斑。耳鼻喉科檢查方面，鼻咽部位並沒有腫瘤的跡象，頭部電腦斷層與全身骨掃描顯示腫瘤尚未有遠端轉移。針對肺部腫瘤施予 cisplatin (100 mg/m^2)，gemcitabine (1000 mg/m^2) 一個療

程，ifosfamide ($2 \text{ g/m}^2/\text{day}$ for 3 days)，以及 mesna ($2 \text{ g/m}^2/\text{day}$ for 3 days) 之化學治療後，肺部腫瘤有明顯的改善，雙手背的持續隆起性紅斑病灶也完全消失 (Fig. 3)。手指杵狀膨大的情形則未有顯著變化。此病人目前持續於內科門診追蹤中。

討論

持續隆起性紅斑在 1894 年首度由 Radcliffe-Crocker 及 Williams 提出一病例³，在回顧 Hutchinson 及 Bury 所報告臨床上相類似的病例後，發現這一群病人有著相同的臨床特徵，包括外觀為黃、或紫紅色，持續許久之隆起性斑塊或結節，因此命名之。

EED 通常發生於成人，以 40 歲至 60 歲居多，也可發生於小孩³。臨床上，病灶可由早期之丘疹，結節逐漸融合為斑塊，顏色則由粉紅色或黃色轉變為紫紅色。病灶多對稱分佈於四肢末端伸側，並以手背、肘部、膝蓋與足背等關節部位為主，亦可發生在耳朵與臀部^{3, 4-6}。病灶通常為平滑之表面，臨床上多沒有症狀，或具輕微癢

感，全身性症狀則以發燒與關節炎為最多。

組織病理檢查以白血球破碎性血管炎為其特徵^{1,2}。疾病早期，炎症細胞浸潤以嗜中性白血球為主，合併少數單核球，外滲的紅血球，以及核塵。血管內皮細胞腫脹，小動脈血管管壁有時可見嗜伊紅的類纖維蛋白沈積。在後期浸潤細胞仍以嗜中性白血球為主，但數目較早期為少，合併纖維化。實驗室檢查方面，大多數病人ESR會上升。另外部分病人若做皮內注射streptokinase-streptodornase在4小時與24小時也會呈現陽性反應⁶，此外於4至6小時於皮膚試驗的部位做病理切片則可見白血球破碎性血管炎變化。少數病例報告合併IgA，IgG或IgM monoclonal gammopathies⁷⁻¹¹。有些病人血清中可見C1q結合活性，直接免疫螢光檢查則有時可見免疫球蛋白與補體沈積於血管壁內與周圍¹。

EED的病因至今仍不明，大多數學者

認為免疫複合體(immune complexes)是較為可能的原因¹⁻³。這可由某些病人血清中呈現C1q結合活性，直接免疫螢光檢查有時可見免疫球蛋白與補體沈積於血管壁內與周圍，以及皮內注射streptokinase-streptodornase在4小時與24小時呈現陽性反應(Arthus reaction)，而間接證實。Arthus reaction是一種type III的過敏性反應。在實驗室中，被測試的動物經過反覆的抗原刺激，在體內產生足夠的相對應抗體後，將抗原以皮內注射或皮下注射的方式，接種到實驗動物身上。抗原與抗體在體內形成免疫複合體，進而活化補體系統。補體中的C3a與C5a誘發肥大細胞(mast cell)行去顆粒作用(degranulation)，增加局部血流量與血管通透性，並吸引嗜中性球(趨化作用)。嗜中性球在無法完全吞噬免疫複合體的情況下，釋放出分解微粒的酵素(lysosomal enzyme)，卻也導致血管管壁的破壞，造成血管炎。這種過敏性



Fig. 3
Lesions of erythema elevatum diutinum resolved completely after chemotherapy.

反應在接種抗原後4-10小時將達到最高，48小時後明顯降低。此外，少數病例報告EED合併其他系統疾病，其中又以IgA異常蛋白質血症(IgA paraproteinemia)較為常見。Chow⁹等人報告一例EED合併IgA異常蛋白質血症的病例，並對使用dapsone治療效果不佳的病人施以間歇性血漿置換術(intermittent plasma exchange)治療。血液中IgA的濃度在施以血漿置換術後暫時性回復正常，且EED的病灶也自然消失。待異常蛋白質血症復發，血液中IgA的濃度異常時，EED的病灶也隨之出現。因此認為血液中過高的IgA濃度可能是造成免疫複合體形成與沈積的因素。

因少數EED病例合併類風濕關節炎¹²⁻¹⁴，潰瘍性結腸炎^{1,2}，克隆氏病(Crohn's disease)¹⁵等，學者推測可能是系統性疾病產生的自體抗體誘發形成免疫複合體所致。最近，數例人類免疫缺陷病毒感染合併EED的病例被報導¹⁶⁻¹⁸。其中Muratori等人¹⁷在5例HIV感染合併EED的病例中，檢測到3位病人ASLO高於正常值，且EED病灶在病患因免疫不全而導致的自發性支氣管炎(spontaneous bronchitis)與咽炎時變得嚴重，在使用抗生素治療後部分消退的情況，推測鏈球菌感染應是原因之一。其餘2位病人ASLO於正常值範圍內，臨床上沒有鏈球菌感染跡象的病例，則推測可能是因HIV抗原與體內抗體結合形成免疫複合體所致。其他感染合併EED的，還包括B、C型肝炎¹⁶，麻疹與梅毒¹⁹。其他的合併症還包括骨髓瘤⁷⁻⁹，韋格勒氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)⁷，骨髓分化不良徵候群(myelodysplastic syndrome)¹⁰等。

EED合併淋巴上皮瘤樣肺癌的病例，回顧過去文獻，從未被報告。淋巴上皮瘤

(lymphoepithelioma)原是指一種位於鼻咽部位的未分化性上皮惡性腫瘤合併淋巴樣(lymphoid)組織浸潤。極少數病例發生在鼻咽以外的地方，包括肺、唾液腺、口腔、皮膚、胃與胸腺等等。出現在肺部被命名為淋巴上皮瘤樣肺癌(lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung)^{20, 21}。臨床上，此肺癌與抽煙無關，沒有性別上的差異，發病的年紀較輕²²。病理特徵為片狀或簇狀聚集的未分化的上皮腫瘤細胞(undifferentiated squamous cell carcinoma)，合併淋巴樣細胞浸潤。在亞洲地區，此肺癌的病例均與EBV相關連²²⁻²⁴。此類腫瘤以EBER-1原位雜交，90%以上的腫瘤細胞呈現陽性反應。淋巴上皮瘤樣肺癌對化學治療的反應不錯，預後也較一般肺部腫瘤為佳²⁰。

回顧文獻記載，較為常見之鼻咽部位的淋巴上皮瘤及淋巴上皮瘤樣肺癌均未有合併EED與其他皮膚疾病的病例報告。本例病人肺部組織in situ hybridization of EBER-1為陽性反應，而皮膚EED病灶in situ hybridization of EBER-1則為陰性反應，若EED與EBV感染有關，則可能透過EBV病毒抗原與抗體形成免疫複合體，進而誘發type III過敏性反應，形成血管炎來解釋。淋巴上皮瘤樣肺癌與EED之間的關係，仍有待探討。

在EED的診斷方面，典型的臨床表現，加上皮膚病理下特殊的變化，足以確定診斷。由於少數的EED可能合併其他病症，因此下列這些疾病之篩檢是有必要的，包括：感染(鏈球菌、肝炎、螺旋菌、HIV)，免疫電泳檢測，血液腫瘤篩檢(骨髓分化不良)，rheumatoid factor，其他自體免疫疾病以及淋巴上皮瘤樣肺癌。

由於EED的病程漫長，且具反覆發作的特性，治療不易。以dapsone治療，會有顯著的反應，但藥物停止後，不少病例會再復發^{2, 3, 5, 12, 13}。過去並沒有使用化學治療藥物治療EED的文獻報告，本例病人在給予cisplatin, gemcitabine, ifosfamide等化學治療後，肺部腫瘤改善，EED病灶亦同時消失。回顧過去文獻報告，有五例血液腫瘤合併EED的病例，但僅有一病例在使用cyclophosphamide治療骨髓瘤的同時，EED也同時消失，疑似有伴腫瘤性(paraneoplastic)的表現²⁵。另有四例血液方面的腫瘤包括IgA骨髓瘤(IgA myeloma)，骨髓分化不良徵候群，以及慢性淋巴球性白血病(chronic lymphocytic leukemia)合併EED的病例，在接受化學治療後皮膚的病灶並未改善^{8, 10, 11, 26}。本病例之EED與淋巴上皮瘤樣肺癌合併出現可能為一巧合，不過也可能為"伴腫瘤性"的表現，但無法完全確定，若本例當初以外科方法切除肺部腫瘤，而皮膚EED也隨後自行消失，那麼"伴腫瘤性"的表現才得以更加確認。

REFERENCES

1. Sangüeza OP, Pilcher B, Martin Sangüeza J: Erythema elevatum diutinum: a clinicopathological study of eight cases. *Am J Dermatopathol* 19: 214-222, 1997.
2. LeBoit PE, Yen TS, Wintroub B: The evolution of lesions in erythema elevatum diutinum. *Am J Dermatopathol* 8: 392-402, 1986.
3. Gibson LE, el-Azhary RA: Erythema elevatum diutinum. *Clin Dermatol* 18: 295-299, 2000.
4. Mraz JP, Newcomer VD: Erythema elevatum diutinum. Presentation of a case and evaluation of laboratory and immunological status. *Arch Dermatol* 96: 235-246, 1967.
5. Katz SI, Gallin JI, Kertz KC, *et al.*:

- Erythema elevatum diutinum: skin and systemic manifestations, immunologic studies, and successful treatment with dapsone. *Medicine* 56: 443-455, 1977.
6. Cream JJ, Levene GM, Calnan CD: Erythema elevatum diutinum: an unusual reaction to streptococcal antigen and response to dapsone. *Br J Dermatol* 84: 393-399, 1971.
7. Kavanagh GM, Colaco CB, Bradfield JW, *et al.*: Erythema elevatum diutinum associated with Wegener's granulomatosis and IgA paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol* 28: 846-849, 1993.
8. Archimandritis AJ, Fertakis A, Alegakis G, *et al.*: Erythema elevatum diutinum and IgA myeloma: an interesting association. *BMJ* 2: 613-614, 1977.
9. Chow RK, Benny WB, Coupe RL, *et al.*: Erythema elevatum diutinum associated with IgA paraproteinemia successfully controlled with intermittent plasma exchange. *Arch Dermatol* 132: 1360-1364, 1996.
10. Aractingi S, Bachmeyer C, Dombret H, *et al.*: Simultaneous occurrence of two rare cutaneous markers of poor prognosis in myelodysplastic syndrome: erythema elevatum diutinum and specific lesions. *Br J Dermatol* 131: 112-117, 1994.
11. Queipo de Llano M, Yebra M, Cabrera R, *et al.*: Myelodysplastic syndrome in association with erythema elevatum diutinum. *J Rheumatol* 19: 1005-1006, 1992.
12. Takiwaki H, Kubo Y, Tsuda H, *et al.*: Peripheral ulcerative keratitis associated with erythema elevatum diutinum and a positive rheumatoid factor: a report of three cases. *Br J Dermatol* 138: 893-897, 1998.
13. Nakajima H, Ikeda M, Yamamoto Y, *et al.*: Erythema elevatum diutinum complicated by rheumatoid arthritis. *J Dermatol* 26: 452-456, 1999.
14. Collier PM, Neill SM, Branfoot AC, *et al.*: Erythema elevatum diutinum- a solitary lesion in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Dermatol* 15: 394-395, 1990.
15. Walker KD, Badame AJ: Erythema elevatum diutinum: skin and systemic manifestations, immunologic studies, and successful treatment with dapsone. *Medicine* 56: 443-455, 1977.

- tum diutinum in a patient with Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 22: 948-952, 1990.
16. Dronda F, González-López A, Lecona M, *et al.*: Erythema elevatum diutinum in human immunodeficiency virus-infected patients – report of a case and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 21: 222-225, 1996.
 17. Muratori S, Carrera C, Gorani A, *et al.*: Erythema elevatum diutinum and HIV infection: a report of five cases. *Br J Dermatol* 141: 335-338, 1999.
 18. Bachmeyer C, Aractingi S: Erythema elevatum diutinum with HIV-2 infection. *Lancet* 347: 1041-1042, 1996.
 19. Orteu CH, McGregor JM, Whittaker SJ, *et al.*: Erythema elevatum diutinum and Crohn's disease: a common pathogenetic role for measles virus?. *Arch Dermatol* 132: 1523-1525, 1996.
 20. Butler AE, Colby TV, Weiss L, *et al.*: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 13: 632-639, 1989.
 21. Chan JK, Hui PK, Tsang WY, *et al.*: Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 11 cases. *Cancer* 76: 413-422, 1995.
 22. Chen FF, Yan JJ, Lai WW, *et al.*: Epstein-Barr virus-associated non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 82: 2334-2341, 1998.
 23. Iezzoni JC, Gaffey MJ, Weiss LM: The role of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinoma. *Am J Clin Pathol* 103: 308-314, 1994.
 24. Chow LT, Chow WH, Tsui WM, *et al.*: Fine-needle aspiration cytologic diagnosis of lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: report of two cases with immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 103: 35-39, 1995.
 25. Krook G, Waldenström JG: Relapsing annular erythema and myeloma successfully treated with cyclophosphamide. *Acta Med Scand* 203: 289-292, 1978.
 26. Delaporte E, Alfandari S, Fenaux P, *et al.*: Erythema elevatum diutinum and chronic lymphocytic leukemia. *Clin Exp Dermatol* 19: 188-189, 1994.