

在肝細胞癌，B型肝炎和反覆性低血糖病人身上的 過度角化米貝利汗孔角化症

朱俊盈 楊國材 蔡呈芳*

彰化基督教醫院 皮膚科

國立台灣大學醫學院附設醫院 皮膚科*

Hyperkeratotic Porokeratosis of Mibelli in a Patient with Hepatocellular Cell Carcinoma, Hepatitis B and Recurrent Hypoglycemia

Chin-Ying Chu Kao-Chia Yang Tsen-Fang Tsai

Porokeratosis (PK) is a clonal disorder of keratinization that is histologically characterized by the presence of a cornoid lamella. We report a rare, hyperkeratotic form of porokeratosis of Mibelli in a patient with hepatocellular cell carcinoma, hepatitis B and recurrent hypoglycemia. The clinical and histological differences between classical and hyperkeratotic form of PK and the etiology of PK are discussed. (*Dermatol Sinica* 19 : 295-299, 2001)

Key words: Porokeratosis of Mibelli, Cornoid lamella.

PK是一群角化異常的疾病，病理下的特徵是可見所謂的角樣板。我們報告一位患有肝細胞癌、B型肝炎以及反覆性低血糖的病人，身上同時有罕見的過度角化型米貝利汗孔角化症的皮膚病變。並且討論一般的汗孔角化症和過度角化型米貝利汗孔角化症在臨床和病理上的不同，以及它的致病原因。(中華皮誌19 : 295-299, 2001)

前言

汗孔角化症(PK)這個病，在1893年由米貝利(Mebelli)學者首度提出。除了臨床特別的表現外，病理下的診斷特徵可見由不全角化圓柱(parakeratosis column)所構

成的角樣板¹⁻⁵。我們提出一個罕見的hyperkeratotic form of porokeratosis Mibelli，同時探討與它相關的疾病和特殊的病理變化。

From the Department of Dermatology, Changhua Christian Hospital

Accepted for publication: May 23, 2001

Reprint requests: Chin-Ying Chu, M.D., Department of Dermatology, Changhua Christian Hospital, No. 135 Nanshiao St. Changhua, 500 Taiwan, R.O.C. TEL: 04-7238595 ext. 7253 FAX: 04-7289233

病例報告

一位六十歲女性病人，因為低血糖昏迷及意識不清，被送到本院急診，腹部超音波顯示大量腹水，針吸發現是血水，腹部電腦斷層證實是多發性肝臟腫瘤。實驗室數據顯示：GOT: 449 IU/L (5-40)、GPT: 279 IU/L(5-40)、 α -FP: 1876.6ng/ml (<20)、HbsAg: positive、HCV-Ab: negative。此外，她在雙側大腿、小腿及臀部都有深褐色、疣狀和含鱗屑的丘疹分佈(Fig. 1)。理學檢查可以看見病人的雙側大腿、小腿和臀部有廣泛性，疣狀粗糙表面的過度角化丘疹和斑(plaque)覆蓋，這些皮膚病灶上覆蓋著板狀的鱗屑(lamellar scaling)，邊緣呈現不規則，但是界限分明(Fig. 2)。

回顧病人的病史，我們發現：病人從四十歲左右就開始出現這些皮膚病灶，二十年來從臀部往下肢蔓延，直到腳踝。足部、軀幹和黏膜並未被波及。五十五歲時，病人開始出現反覆性的低血糖昏迷(blood sugar<35mg/dl)(70-100)，當時內科檢查，包含腹部電腦斷層，都在正常範圍。本次，病人因為低血糖昏迷(blood sugar<5 mg/dl)及意識不清，到急診接受治療，後來因為呼吸衰竭及呼吸性酸中毒(respiratory acidosis)死亡。皮膚病灶方面，病人曾經就醫，但拒絕接受任何治療。

我們從病人右大腿內做一個切片，病理下可見：界限分明的斑，上皮有明顯乳頭狀增生(papillomatous proliferation)、不規則網狀脊延長以及過度角化。在斑的週圍和中心有數個疏散連合的角樣板(cornoid lamella)。同時也可見局部的基底層空泡化(basal vacuolization)。真皮被一些不定形、淡嗜伊紅性，剛果紅染色

(Congo red)呈陽性反應的物質所撐開，同時可見血管擴張和很多黑色素巨嗜細胞(melanophage)(Fig. 3)。在角樣板底下則不見顆粒層，但是可見到一些corp ronds(Fig. 4)。

討論

汗孔角化症(PK)這個病，在1893年由米貝利(Mebelli)學者首度提出。PK是一種遺傳性的角化疾病，臨床上皮膚病灶呈現中央部為硬化萎縮樣，週邊部稍隆起具堤防狀角化。病理下的診斷特徵是可見由不全角化圓柱(parakeratosis column)所構成的角樣板¹⁻⁵。

PK可以分成好幾種，例如： classic porokeratosis Mibelli (PM)、 linear porokeratosis、disseminated superficial actinic porokeratosis (DSAP)、disseminated superficial porokeratosis (DSP)、porokeratosis palmaris, plantaris et disseminata (PPP)、punctate PK以及一些其它的變異型^{1,2}。1953年，Degos學者首先討論到一種過度角化(hyperkeratotic type)的PM。這種極少見的hyperkeratotic type of PM，目前為止醫學文獻上只被提出過四次³。我們報告文獻上，第一個在HCC病人身上合併有hyperkeratotic type of PM的病例。臨床上，皮膚病變特徵是單獨的病例，延遲表現以及過度角化的皮膚病灶對稱分佈在下肢³。1993年，Jacyk和Esplin學者首先發表classic form of PM和hyperkeratotic form of PM在組織上的不同點^{4,5}。他們認為hyperkeratotic form of PM病理組織下可以看見：數個大型的cornoid lamellae，整層上皮都可見空泡化的角質細胞，在水腫退化的基底細胞內可見一些



Fig. 2
Confluent lesions with peripheral satellite plaques.



Fig. 3
well-demarcated area of papillomatous acanthosis, peripheral and central cornoid lamellae and pigment incontinence.(H & E, x100)

eosinophilic bodies，乳頭真皮內有擴張的微血管以及在真皮內有很多的淋巴組織細胞浸潤³⁻⁷(Table I)。以上除了後者外，都可以在我們病例的病理組織上看見。

PK的組織生成(histogenesis)被認為是不正常的角質細胞成群擴張(clonal expansion)的結果，在一些病人身上，可能由陽光或免疫抑制引起這樣的結果^{5,6}。然而，包括基因問題、輻射線照射、創傷和感染，一些會造成免疫抑制的疾病如：器官移植(包括心臟、腎臟、肝臟和骨髓)，肝臟疾病(包括chronic active hepatitis, biliary cirrhosis), acute myelomonocytic leukemia和一些皮膚疾病(包括hidradenitis suppurativa, pemphigus foliaceus and vulgaris, mycosis fungoides以及systemic lupus erythematosus)都可能是誘發因子^{1,2,8}。我們的病人，除了皮膚病灶外，還有不明原因的低血糖昏迷，B型肝炎及多發性HCC。回顧文獻，顯示有四個病人在慢性肝臟疾病惡化時發生PK⁹(Table II)。Y. Mizukawa和T. Shiohara

學者提出三個PK發生於C型肝炎的病例，其中兩人同時合併有HCC (Table III)。他同時認為HCV感染可能是免疫抑制的病人發生PK的主要誘發因子⁸。上述學者所提出的病例有一個是先有PK再有HCC，另一例則是先有HCC再有PK，我們的病例是先出現皮膚病灶，再出現HCC，而且是極為少見的過度角化型。由於病人數不多，而且台灣是HCC好發地區，所以吾人無法斷定PK和HCC之間的關係。

治療PK主要是依據經驗法則。小型的病灶，可以用外科切除。其它的治療方法包括：電燒，刮除，液態氮，角質溶解劑，局部類固醇注射，磨皮以及二氧化碳雷射，但是結果都不是很理想。有人報告過口服類固醇對於hyperkeratotic form 的DSAP有很好的反應¹⁰⁻¹¹。有些學者認為口服etretinate提供最好的治療反應，但是停藥後容易復發²。此病例由於病人後來死於呼吸衰竭，皮膚病變除切片外，並未接受任何治療。

免疫抑制的病人是最常發生PK的一群，在這些免疫抑制的病人裡，又以接受器官移植的病人最容易發生PK^{1,8}。然而，PK的致病原因仍是未明。



Fig. 3 Well-demarcated area of papillomatous acanthosis, peripheral and central cornoid lamellae and pigment incontinence.(H & E, x100)

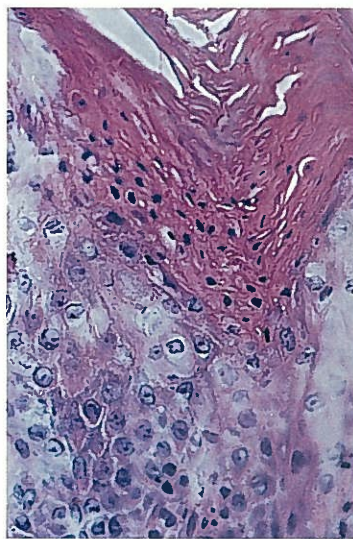


Fig. 4 high power micrograph showing absence of granular layer, corps ronds and grains beneath cornoid lamella.(H & E, x400)

Table I. Histologic Differences Between Two Forms of Porokeratosis of Mibelli³

	Classic	Hyperkeratotic
Cornoid lamella	Single	Several and giant forming a parakeratotic plaque Corps ronds-like bodies at the lower part of lamella
Stratum malpighii	No granular layer beneath the lamella Some vacuolated keratinocytes and eosinophilic bodies in the upper layers	No granular layer beneath the lamella Vacuolated keratinocytes in all layers Eosinophilic bodies in abundance Hydropic degeneration of basal cells
Dermis	Mild, nonspecific perivascular infiltrate	Dense lymphohistiocyte infiltrate Prominent incontinence of pigment
Blood vessels	No change	Grossly ecstatic capillaries in the papillae

Table II. Reported cases of porokeratosis associated with chronic liver disease⁹

Author	Year	Age	Sex	Site	Duration	Manifestation	Associated disease
Venencie <i>et al.</i>	1986	41	F	Knee	2 mon.	A few lesions	Primary biliary cirrhosis
Hunt <i>et al.</i>	1991	31	F	Face, arm ->trunk, limb	14 yr. -> recently 2 yr	Punctate and linear type	Chronic idiopathic hepatitis, liver tranplantation
Dippel <i>et al.</i>	1994	62	F	Leg	2 yr.	Mibelli type vitiligo	Chronic active hepatitis,
Byung <i>et al.</i>	1997	55	M	Trunk, limb	5 days	DSP	Liver cirrhosis

Table III. Reported case of porokeratosis associated with hepatitis C and HCC⁸

Patient	Age	Type	HCV	HCC	Other disease
Patient 1	80	DSP(1996)	+(1991)	+(1996)	
Patient 2	64	PM(1996?)	+(1966)	+(1994)	Alopecia totalis (1952) Psoriasis (1989)
Patient 3	41	PM(1986)	+(1990)	-	SLE(1989)

+: 表示患有該病 -:表示未患該疾病
括弧內的數字表示得該疾病時間

參考文獻

1. Kanitakis J, Euvrard S, Faure M, *et al.*: Porokeratosis and immunosuppression. [Review] *Eur J Dermatol* 8: 459-465, 1998.
2. Schamroth JM, Zlotogorski A, Gilead L: Porokeratosis of Mibelli. Overview and review of the literature. [Review] *Acta Derm Venereol* 77: 207-213, 1997.
3. Schaller M, Korting HC, Kollmann M, *et al.*: The hyperkeratotic variant of porokeratosis Mibelli is a distinct entity: clinical and ultrastructural evidence. [Review] *Dermatology* 192: 255-258, 1996.
4. Jacyk WK, Esplin L: Hyperkeratotic form of porokeratosis of Mibelli. *Int J Dermatol* 32: 902-903, 1993.
5. Jang KA, Choi JH, Sung KJ, *et al.*: The hyperkeratotic variant of disseminated superficial actinic porokeratosis (DSAP). *Int J Dermatol* 38: 204-206, 1999.
6. Marghescu S, Anto-Lamprecht I, Melz-Rothfuss B: Disseminated bilateral hyperkeratotic variant of porokeratosis Mibelli. *Arch Dermatol Res* 279 Suppl: S38-47, 1987.
7. Sato A, Bohm W, Bersch A: Hyperkeratotic form of porokeratosis Mibelli. *Dermatologica* 155: 340-349, 1977.
8. Mizukawa Y, Shiohara T: Porokeratosis in patients with hepatitis C virus infection: does hepatitis C virus infection provide a link between porokeratosis and immunosuppression? [letter] *Br J Dermatol* 141: 163-164, 1999.
9. Park BS, Moon SE, Klim JA: Disseminated superficial porokeratosis in a patient with chronic liver disease. [Review] *J Dermatol* 24: 485-487, 1997.
10. Beer WE, Smith NP: Hyperkeratotic porokeratosis (Mibelli) with psoriasis-response to an aromatic retinoid. *Clin Exp Dermatol* 9: 509-513, 1984.
11. Schuldenfrei JA, Fix LW: disseminated superficial actinic porokeratosis with hyperkeratotic lesions. *Cutis* 33: 369-370, 1984.