

疣樣表皮發育不良

— 病例報告 —

吳大維 陳長齡 王文正 王鑄軍
國立陽明大學暨臺北榮民總醫院皮膚部

Epidermodysplasia verruciformis

— A Case Report —

Ta-Wei Wu Chang-Lin Chen Wen-Jen Wang Chu-Kwan Wong

A 44-year-old female developed multiple asymptomatic scaly erythematous lesions on face, trunk and four limbs since childhood. Some lesions resemble pityriasis versicolor in appearance. She suffered from scaly crusted erosions on the face in recent years, which proven to be squamous cell carcinoma after surgical excision. Skin biopsies from lesions resembling pityriasis versicolor showed characteristics of human papillomavirus infection. The diagnosis of epidermodysplasia verruciformis was made by the clinical features, histological findings, and the history. We report this rare case and review related literature. (*Dermatol Sinica* 19 : 305-310, 2001)

Key words: Epidermodysplasia verruciformis, Human papillomavirus, Pityriasis versicolor, Squamous cell carcinoma

一44歲女性，自童年起陸續在臉部、軀幹及四肢長出許多無症狀之棕色斑塊病灶，某些外觀類似一般花斑癬。近年來因臉上出現多個脫屑不癒病灶，經手術切除之病理報告為鱗狀細胞癌，故轉至本科檢查。花斑癬狀病灶之組織病理檢查呈典型病毒感染表現。根據臨床、病理、及病史，診斷為「疣樣表皮發育不良」。我們報告此一罕見病例並回顧相關文獻。(《中華皮誌》19 : 305-310, 2001)

前言

疣樣表皮發育不良(epidermodysplasia verruciformis，以下簡稱EV)是一種因免疫缺陷而導致終生皮膚病毒感染的罕見疾

病，最早由Lewandowsky及Lutz在1922年首先描述¹。患者無法對某些人類乳突病毒(human papilloma virus，以下簡稱HPV)產生有效的免疫反應，因而皮膚病毒感染

From the Department of Dermatology, National Yang-Ming University & Veterans General Hospital-Taipei

Accepted for publication: May 23, 2001

Reprint requests: Ta-Wei Wu, M.D., Department of Dermatology, Veterans General Hospital-Taipei, Taipei, Taiwan, R.O.C.

TEL: 02-28757339 FAX: 02-28764619

持續終生。本症可由體隱性或性聯遺傳。臨床表現呈多發性扁平疣(verrucae planae)或花斑癬樣(pityriasis versicolor-like)病灶，其組織病理檢查呈現病毒感染現象。若感染某些致癌性病毒，則皮膚日後有癌化之可能。

病例報告

一名44歲女性家庭主婦，自童年起陸續在臉部、軀幹及四肢長出許多無症狀之棕色斑塊病灶，外觀類似一般花斑癬。患者自88年起因臉部多處結痂之糜爛病灶，陸續至外科接受手術切除。其組織病理檢查呈現鱗狀細胞癌及程度不一之表皮發育不良(epidermal dysplasia)(Fig. 1)。因新病灶陸續發生，遂轉至皮膚科檢查。臨床檢查發現患者臉部(Fig. 2)、軀幹(Fig. 3)及四肢有多發性無症狀之卵圓形棕色斑塊，其表面平坦有細微鱗屑。病人一向健康狀況良好，並無相關家族病史或重大疾病。其血球計數、血清生化檢查、免疫球蛋白及X光檢查均無異常。因皮屑KOH染色鏡檢無任何發現，遂於病人左胸及左手背各取一處病灶進行皮膚切片。

組織病理學檢查經H & E染色，發現切片病灶表皮呈現過度角化、角化不全及棘層肥厚。表皮上層細胞呈腫脹變化，內含大量弱嗜鹼性染色(basophilic)之細胞質及許多圓形嗜鹼性染色之透明角蛋白(keratohyaline)顆粒(Fig. 4)。上層真皮血管周邊有少量單核細胞浸潤。由上述病理變化可知為病毒感染之表現，再加上臉部鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma)和臨床症狀，本例確定診斷為一EV案例。

討論

EV自1922年見諸文獻以來，Orth等人於1978年率先自患部分離出HPV，隨後有20種以上的HPV被確認與EV有關，包括了HPV 5、8、9、12、14、15、17、19、25、28、29、36、37、38、47、49等。甚至連常見於扁平疣之HPV 3、10亦可在病灶中發現(以下與EV相關之HPV簡稱為EV HPV)。患者初期可能只感染一種病毒，但隨後可同時感染多種病毒²。因患者對這類病毒的免疫反應有缺陷，故形成終生感染，且日後可能會癌化。

在流行病學上，各地區及種族均有病例報告。除偶發病例外，約五成患者有家族病史，其傳播方式以常染色體隱性(autosomal recessive)遺傳為主³，然亦有病例報告為體顯性遺傳或可能為性聯(X-link)遺傳⁴。此外有文獻報告EV HPV可存在於患病孕婦羊水中，暗示垂直感染的可能⁵。各地患者感染之HPV大多類同，致癌性高者為HPV 5、8²，有報告認為HPV 47致癌性亦較高³。據日本文獻顯示，其EV患者多為近親通婚，男女比例約2：1。西方文獻報告EV似扁平疣狀病灶多由HPV 3、10引起，似花斑癬狀病灶由HPV 5、8引起。日本地區性研究則發現扁平疣狀病灶多由HPV 3、14、38引起，斑塊狀病灶由HPV 14、20、21引起，而花斑癬狀病灶以HPV 5、12、17為主；其中致癌性病毒以HPV 17、20為主，HPV 5反而較少⁶。

EV致病機轉目前仍未完全明瞭。綜合研究結果如下：(1)EV缺陷基因之位置：Ramez研究受HPV 5感染的EV患者，發現他們在chromosome 17qter有高度相似性，認為此段基因與EV之發生有關，故

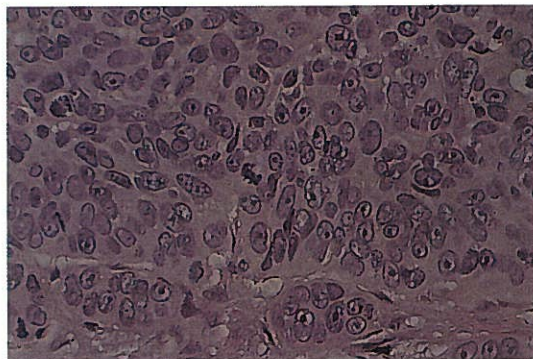


Fig. 1

Areas of malignant change show pleomorphic epithelioid cells with large hyperchromatic nuclei and prominent nucleoli. The cells are arranged in a haphazard fashion and demonstrate mitoses. (H & E stain, 400x)

將其命名為EV1基因⁷。此EV1基因位於乾癬相關之基因區段內，而Ramez先前發現乾癬患者皮膚內HPV 5含量較高，似暗示了EV、HPV 5與乾癬之關聯。(2)EV與人類白血球抗原(HLA, human leukocyte antigen)、主要組織相容性複體(MHC, major histocompatibility complex)之相關性尙未能證實。(3)與EV有關之病毒，如HPV 5、8之E6和E7基因變異性大，故產生之抗原不易被患者有缺陷的免疫系統確認，形成選擇性免疫失能⁸。(4)EV患者的免疫缺陷，最終形成皮膚局部免疫失調，特別是細胞媒介性免疫(cell-mediated immunity)無法排斥受感染之表皮細胞⁹。研究顯示，患者非特異性殺手細胞(non-specific natural killer cell)總數上昇或正常，但針對受感染表皮細胞之反應則顯著下降¹⁰。同時病灶局部之腫瘤壞死因子 α (TNF α)、腫瘤生長因子 β (TGF β)及同側性犬尿酸(cis-urocanic acid)含量上昇，這些產物可影響病毒抗原呈現、T淋巴球增生及介白素-1(IL-1)表現，從而抑制了



Fig. 2

Multiple variable-sized, reddish to brownish papules and plaques on face. Focal areas show scaly crusted erosions with telangiectasia.

免疫反應，使病灶得以在皮膚持續發展¹¹。

某些EV病灶在數十年後常易有皮膚癌發生，其機轉被認為是首例病毒引發皮膚癌的致癌模型。研究顯示HPV之致癌力與其E6、E7基因產生的oncoprotein有關，其中以E6致癌基因(oncogene)最具癌化轉形(transform)能力¹²。然而與引起子宮頸癌之HPV 16、18相異之處為EV HPV之E6、E7基因極少嵌入宿主DNA⁸，其E6 oncoprotein無法分解p53¹³，且E7 oncoprotein缺乏HPV16、18 E7之轉形能力¹⁴。因此依致癌能力不同，EV HPV可分為危險性較高的HPV 5、8、47，及較低的



Fig. 3
Multiple well-defined, brownish scaly lesions on abdominal wall.

HPV二群¹²。此外EV患者的p53表現增加，亦有助於受感染細胞之凋零(apoptosis)。綜合上述發現，或可說明EV癌化過程之緩慢與侷限。至於紫外光照射與EV病灶癌化之關聯，吾人已知紫外光曝曬可影響局部免疫反應、造成基因突變、產生皮膚癌。雖然早期研究顯示紫外光並不影響感染EV細胞之核糖核酸(DNA)修復，但EV癌化病灶多在日光曝曬區，故累積曝光量與EV癌化應有一定關係。EV病灶續發之皮膚癌甚少轉移，其原因可能是局部高濃度腫瘤生長因子 β 的抗血管增生作用及對細胞外基質和受體的調節，對腫瘤增生和轉移產生了抑制作用¹¹。

EV病灶常初發於5-10歲，多以手背、臉部扁平疣表現，因此常被診斷為一般扁平疣；但若病灶廣泛侵犯軀幹四肢，且持續多年，則應考量EV之可能。病灶亦可呈多形性棕色或脫色之脫屑斑塊，外形類似花斑癬，一如本文病例。其它文獻報告之臨床表現有脂漏性角化症(seborrheic

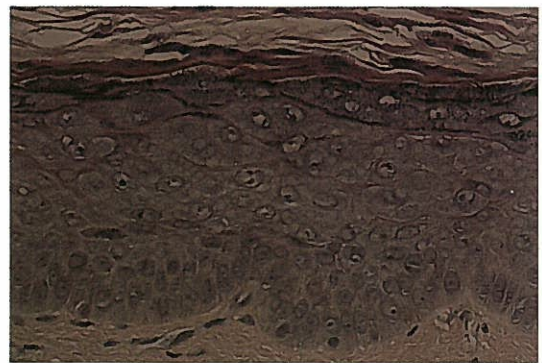


Fig. 4
Affected keratinocytes are swollen with abundant, slightly basophilic cytoplasm and contain numerous round, basophilic keratohyaline granules. Some nuclei appear large, round, and vacuolar. (H & E stain, 400x)

keratosis)、手指棘狀角化(spiny keratosis of finger)及手掌凹孔(palmar pit)¹⁵。

病理組織檢查顯示，受EV HPV感染之表皮細胞病變，自基底層起呈細胞質逐漸腫脹，呈弱嗜鹼性染色，內含大小不一之嗜鹼性染色角透明質顆粒。細胞核變小或呈空泡狀，角質層鬆脫合併角化不全。

病灶若為HPV 3感染，病理表現與一般病毒疣類同，但其細胞質空泡腫脹程度較小。以電子顯微鏡檢查，發現病毒顆粒位於病灶上層細胞之核及核仁內，核質呈混亂狀，核染色質(chromatin)散在胞核周邊。細胞質內無胞器，僅有核糖體(ribosome)及不規則散布之角透明質顆粒。EV續發之癌前病變或皮膚癌，其病理表現可呈日光角化症(actinic keratosis)、波文氏症(Bowen's disease)、鱗狀細胞癌或基底細胞癌，但病毒顆粒少見於這些續發病灶¹⁶。

診斷EV之要點¹¹如下：(1)扁平疣或花斑癬狀病灶，可呈紅棕色不規則多環斑塊。(2)病毒疣泛發於手背部及四肢，花斑癬狀病灶或紅棕色斑塊位於頸部、軀幹或會陰部周邊。(3)病灶早發於兒童期。(4)某些案例可呈家族性發生或父母為近親通婚。(5)皮膚病灶持續存在，且進展緩慢。(6)不侵犯黏膜及淋巴結。(7)患者一般健康狀況良好，對此病無主觀抱怨。(8)病灶之惡性變化常發生於30-40歲，多發生在臉部日光曝曬區，偶可見於外傷傷口處。(9)臨床發現必須以病理組織檢查確認，並期能進一步偵測到EV HPV之存在。雖本例未作HPV偵測，但按以上要點中1、3、5、6、7、8項，仍符合本病EV之診斷。

EV之鑑別診斷應包含單純扁平疣感染、花斑癬、扁平苔癬、脂漏性角化症等。組織病理檢查或皮屑KOH染色鏡檢多可加以區分。唯一需要注意鑑別的是HVP 3引起之廣泛性扁平疣；與之相較，EV通常發生較早，病灶終生存在，可出現紅棕色多環斑塊，或有家族病史。另外後天性免疫缺乏(AIDS)或因免疫抑制治療引起的廣泛性皮膚病毒感染，其臨床可產

生類似病灶，惟不符合EV診斷定義。

EV患者常在30-40歲，相當於病灶發生25-30年後皮膚產生惡性變化。病灶主要位於臉部日光曝曬區，特別是前額部。臨床外觀為日久不癒之多發性紅棕色脫屑斑塊或糜爛，類似日光角化症、波文氏症或鱗狀細胞癌。這些惡性變化多發生於花斑癬狀病灶，扁平疣病灶似無癌化之危險性。EV續發之皮膚癌大多只有局部破壞，不侵犯黏膜；除非經常接受X光或鈷60放射線照射，否則極少轉移¹¹。長期追蹤EV病例30-35年，發現多數患者都會產生皮膚癌，因此以往報告其惡性變化機率約50%³，可能有低估之嫌。EV患者一般健康狀況良好，過去文獻曾報告多例EV併發其它疾病或惡性腫瘤，如淋巴癌、惡性胸腺癌等，但均未能證實EV與這些疾病的相關性。

目前對EV並無有效療法。過去曾嘗試以口服Retinoid、局部注射干擾素(interferon)、或合併前二者加口服維他命D3治療EV^{17,18}，但均無顯著成效且病灶易復發。未來寄望於基因療法或以HPV 5之類病毒粒子(virus-like particle, VLP)製成疫苗以進行免疫預防。對於EV之癌前病變，以5-FU或Retinoid仍無法完全預防癌症發生。一旦癌前病變開始發生，其數目會持續增加。因此有報告建議，最好的控制方法為大面積皮膚移植¹⁹。可取上臂內側正常皮膚移植取代癌前病變皮膚，此植皮經20年追蹤大致良好無惡性變化，惟其周邊仍可產生癌變，必要時可再次植皮。鑑於癌變多發生於日光曝曬部位，且來自少曝曬區之植皮經20年仍不易癌變，做好防曬實屬首要工作。綜言之，此病目前雖然無法治癒，但病人仍有基本的免疫防衛

機制，故治療應以保守為主。本例病人目前病況穩定，除囑咐勿接受過度之輻射線曝曬外，病人亦定期返回門診檢查，以利早期發現惡性變化病灶，施以外科手術切除。

參考文獻

- Lewndowsky F, Lutz W.: Ein Fall einer bisher nicht beschrieben: Hauterkrankung (Epidermodysplasia verruciformis). Arch Dermatol Syph (Berlin) 141: 193-203, 1922.
- Ostrow RS, Manias D, Mitchell AJ, *et al.*: Epidermodysplasia verruciformis. Arch Dermatol 123: 1511-1516, 1987.
- Orth G: Epidermodysplasia verruciformis: A model for understanding the oncogenicity of human papillomaviruses. Papillomaviruses, Wiley, Chichester, 157-174, 1986.
- Androphy EJ, Dvoretzky I, Lowy DR: X-linked inheritance of epidermodysplasia verruciformis. Genetic and virologic studies of a kindred. Arch Dermatol 121: 864, 1985.
- Favre M, Majewski S, Jesus ND, *et al.*: A possible vertical transmission of human papillomavirus genotypes associated with epidermodysplasia verruciformis. J Invest Dermatol 111: 333-336, 1998.
- Kanda R, Tanigaki Y, Kitano Y, *et al.*: Types of human papillomavirus isolated from Japanese patients with epidermodysplasia verruciformis. Br J Dermatol 121: 463-469, 1989.
- Ramos N, Rueda LA, Bouadjar B, *et al.*: A susceptibility locus for epidermodysplasia verruciformis, an abnormal predisposition to infection with the oncogenic human papillomavirus type 5, maps to chromosome 17qter in a region containing a psoriasis locus. J Invest Dermatol 112: 259-263, 1999.
- Deau MC, Favre M, Orth G *et al.*: Genetic heterogeneity among human papillomavirus (HPV) associated with epidermodysplasia verruciformis: Evidence for multiple allelic forms of HPV5 and HPV8 E6 genes. Virology 184: 492-503, 1991.
- Majewski S, Skopinska-Rozewska E, Stefania J, *et al.*: Partial defects of cell-mediated immunity in patients with epidermodysplasia verruciformis. J Am Acad Derm 15: 966-973, 1986.
- Kaminski M, Pawinska M, Jablonska S, *et al.*: Increased natural killer cell activity in patients with epidermodysplasia verruciformis. Arch Dermatol 121: 84-86, 1985.
- Majewski S, Jablonska S, Orth G: Epidermodysplasia verruciformis. Immunological and nonimmunological surveillance mechanisms: Role in tumor progression. Clin Dermatol 15: 321-334, 1997.
- Kiyono T, Hiraiwa A, Ishibashi M: Differences in transforming activities and coded amino acid sequence among E6 gene of several papillomaviruses associated epidermodysplasia verruciformis. Virology 186: 628-634, 1992.
- Steger G, Pfister H: In vitro expressed HPV8 E6 protein does not bind p53. Arch Virol 125: 355-360, 1992.
- Androphy EJ: Molecular biology of human papillomavirus infection and oncogenesis. J Invest Dermatol 103: 248-256, 1994.
- Sandbank M, Hodak E, Rotem A, *et al.*: The heterogeneity of tumors associated with epidermodysplasia verruciformis. Acta Derm Venereol (Stockh) 67: 79-82, 1987.
- Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, *et al.*: Lever's histopathology of the skin. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 582-583, 1997.
- Blanchet-Bardon C, Lutzner MA: Interferon and retinoids in the therapy of HPV-induced lesions. Clin Dermatol 3: 195-199, 1985.
- Majewski S, Skopinska M, Bollag W, *et al.*: Combination of isotretinoin and calcitriol for precancerous and cancerous skin lesions. Lancet 344: 1510-1511, 1994.
- Majewski S, Jablonska S: Skin autografts in epidermodysplasia verruciformis: human papillomavirus-associated cutaneous changes need over 20 years for malignant conversion. Cancer Res 57: 4214-4216, 1997.