

Epidermodysplasia verruciformis of Lewandowsky and Lutz

นภดล นพคุณ*
พิชิต สุวรรณประกร*
แก้วกาญจนา มังคลานันท์**

รายงานผู้ป่วย 1 ราย มีลักษณะผื่นของผิวหนัง การตรวจพยาธิวิทยา และการตรวจทาง *electronmicroscope* เข้าได้กับโรค *Epidermodysplasia verruciformis (E.V.)* ผู้รายงานได้อภิปรายเกี่ยวกับสาเหตุของโรค การแยกโรค และผลของการรักษาไว้ในรายงานนี้ด้วย และผู้ป่วยโรคนี้ยังไม่เคยมีรายงาน มาก่อนในประเทศไทย

Epidermodysplasia verruciformis (E.V.) เป็นโรคผิวหนังที่พบยากโรคหนึ่งรายงานครั้งแรก โดย Lewandowsky และ Lutz ใน ค.ศ. 1922

โรคนี้มีลักษณะทางคลินิกและพยาธิสภาพ คล้ายกับหูดชนิดราบ (*verruca plana*) แต่เป็น จำนวนมากกว่าและกระจายไปได้ทั่วตัว พบมาก ที่หน้า หลังมือ แขนขา และลำตัว ลักษณะผื่น อาจเป็น lichenoid, flat top papules ขนาด และรูปร่างต่าง ๆ กัน (polymorphous) บางครั้ง ผื่นมารวมกันเป็น plaque ใหญ่ มีสีต่าง ๆ กัน ตั้งแต่สีเทา ชมพู แดง และน้ำตาล โรคนี้ให้ Koebner phenomenon ได้¹ อาจพบขึ้นตาม เยื่อต่างๆ เช่นที่ริมฝีปาก เยื่อหูทางเดินปัสสาวะ ส่วนปลาย² และพบมีการเปลี่ยนแปลงของเล็บ และมีฝ่ามือหนาร่วมด้วยได้โดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการ

โรคนี้พบได้ตั้งแต่แรกคลอดหรือในวัยเด็ก ช่วง อายุที่พบมากที่สุดคือก่อนอายุ 15 ปี และมีรายงาน ว่าพบในผู้ใหญ่ได้ บางรายงานตรวจพบโรคนี้ ตามหลังการเจ็บป่วยอื่นๆ เช่น โรคหัด ไอกรน ปอดอักเสบ คอตีบ บาดเจ็บของสมอง sun stroke และภาวะผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร² ไม่พบ มีรายงานว่าโรคเหล่านี้เกี่ยวข้องกับอาการทางผิวหนังได้อย่างไร อาจเป็น precipitating factors ในคนที่เป็นอย่างอยู่แล้ว ผื่นเมื่อเกิดขึ้นแล้วมักจะไม่ หาย และกระจายออกไปเรื่อยๆ การรักษาไม่ค่อย ได้ผล

สาเหตุของโรคเชื่อว่าเกิดจาก papova virus ซึ่งเป็นไวรัสกลุ่มเดียวกันกับที่ทำให้เกิดหูดชนิด ธรรมดา (*verruca vulgaris*) และหูดชนิดราบ และที่สำคัญคือ ลักษณะผื่นบางอันหรือหลายอัน

* แผนกอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** แผนกพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

อาจจะเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็งผิวหนังชนิด squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma หรือ Bowen's disease ได้โดยเฉพาะผื่นบริเวณผิวที่แตกแตก ผู้ป่วย 1 รายที่นำมารายงานนี้มีอาการทางคลินิก พยาธิสภาพ และการตรวจทาง electronmicroscope เข้าได้กับโรคนี้เป็นรายแรกของประเทศไทย

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 20 ปี เป็นนักศึกษา มาตรวจที่หน่วยผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อเดือนเมษายน 2520 ด้วยโรคมีผื่นขึ้นตามผิวหนังที่บริเวณหน้า ลำคอ แขนขา และตามลำตัว มาประมาณ 7-8 ปี ไม่มีอาการอะไร ผู้ป่วยมีสุขภาพแข็งแรงสบายดีมาตลอด มารดา และลุงของผู้ป่วยมีหูดที่หน้าแข้งมาหลายปี น้องสาว 2 คนของผู้ป่วยก็มีหูดหลายแห่งตามลำตัว

การตรวจร่างกาย

ชีพจร 80 ครั้ง/นาที อุณหภูมิ 37°C. ความดันโลหิต 120/70 มม.ปรอท ตรวจผิวหนังพบมี multiple minute shiny flat-top papules ขนาดต่างๆ กันตั้งแต่ 1 มม. จนถึง 1 ซม. และมีสีต่างๆ กัน ตั้งแต่ ชมพู แดง จนถึงสีน้ำตาล กระจายอยู่ตามใบหน้า ลำคอ แขน ส่วนบนของทรวงอกและหลัง มีอยู่เล็กน้อยตามขาทั้ง 2 ข้าง ผื่นบางอันรวมกันเป็น plaques ผมหันฝ่ามือฝ่าเท้าของผู้ป่วยปกติดี

การตรวจร่างกายทางระบบอื่นๆ ไม่พบความผิดปกติแต่อย่างใด

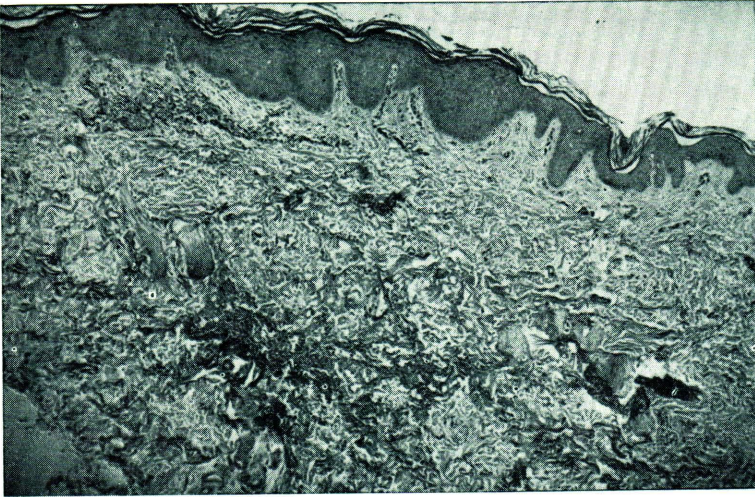
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

complete blood count และการตรวจเคมีของเลือดปกติ ภาพรังสีทรวงอกปกติ ตรวจเชื้อเกล็ดนอนโดยการย้อม methylene blue 2 ครั้ง ได้ผลลบ ระดับ immunoglobulin ในซีรัมอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผลทดสอบ cell mediated immunity โดยใช้ antigen ชนิดต่างๆ ฉีดเข้าผิวหนังได้ผลดังนี้คือ

tuberculin test	-11 มม. induration
candida antigen	-อ่านผลเมื่อ 15 นาที
	11 มม. induration
	อ่านผลเมื่อ 48 ชม.
	12 มม. induration
trichophyton antigen 1:10,000 และ 1:1,000	ให้ผลลบ

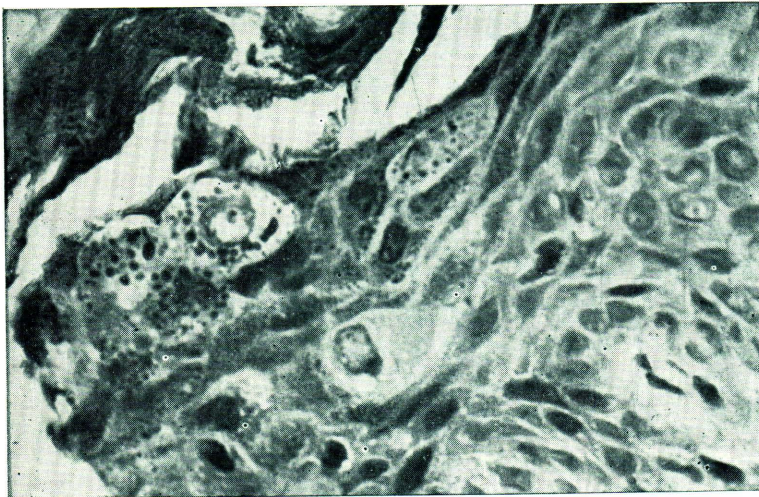
การตรวจพยาธิสภาพของผิวหนังแสดง acanthosis และมี hyperkeratosis เล็กน้อย (ภาพที่ 1) ชั้น granular cells มี granules ขนาดใหญ่กว่าปกติเป็นอย่างมาก (ภาพที่ 2) นอกจากนั้นเซลล์ในชั้น granular และใน stratum malphigii บวมแบบ intracellular (ภาพที่ 3) ทำให้เห็นเซลล์มีขนาดใหญ่ขึ้นและติดสีจาง ภายใน cytoplasm และ nucleus ยังมี vacuole อยู่ด้วย ชั้น dermis อยู่ในเกณฑ์ปกติ ลักษณะพยาธิสภาพนี้ เข้าได้กับหูดชนิดราบ

ผลการตรวจทาง electronmicroscopy เซลล์ในชั้น stratum malphigii และ granular มีลักษณะบวมภายใน nucleus ของ granular cells



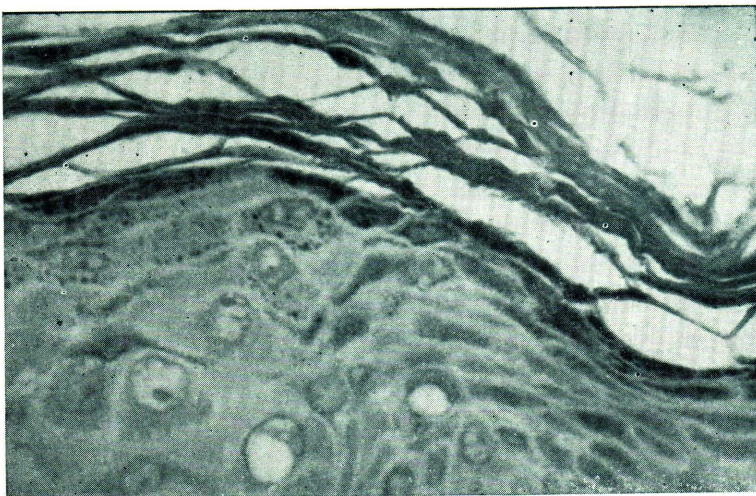
ภาพที่ ๑

แสดง epidermis มี acanthosis และ hyperkeratosis ($\times 35$)



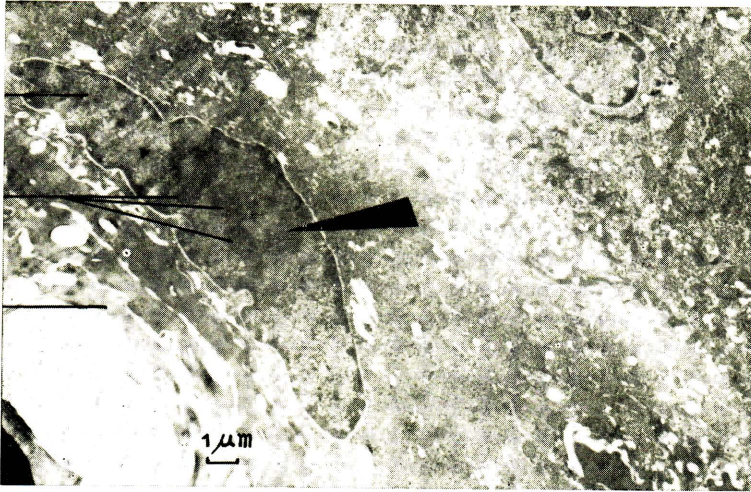
ภาพที่ ๒

แสดงให้เห็นเซลล์ของ granular layer ของ epidermis มี granules ขนาดใหญ่กว่าปกติ ($\times 450$)



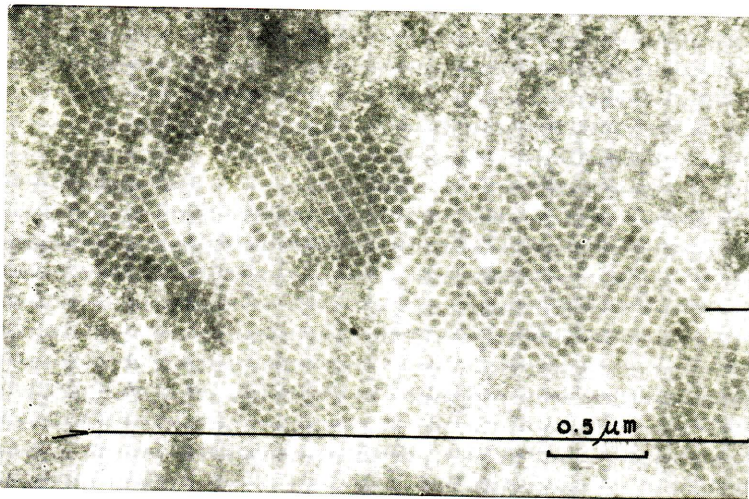
ภาพที่ ๓

เซลล์ของ granular layer และ stratum malpighii บวม (intracellular edema) ทำให้เห็นเซลล์มีขนาดใหญ่ขึ้นและติดสีจาง ($\times 450$)



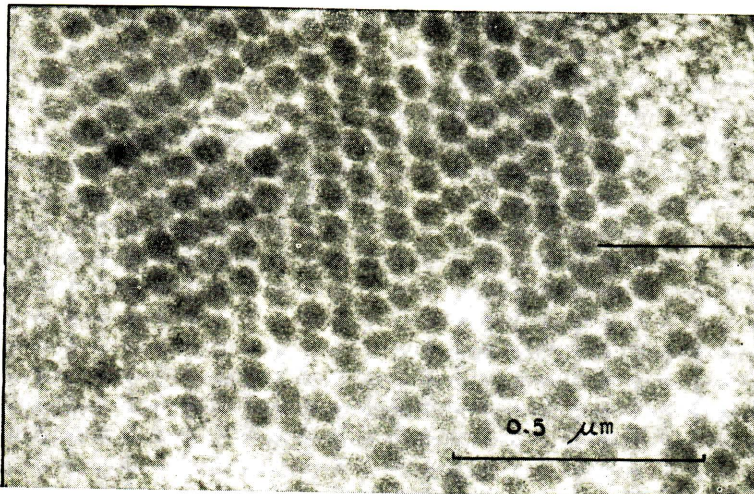
ภาพที่ 4

ภาพ electronmicroscopy แสดงให้เห็น intranuclear virus particles ($\times 7,040$)



ภาพที่ 5

ภาพ electronmicroscopy แสดงกลุ่มของ virus particles เรียงตัวกัน มีลักษณะคล้ายรวงผึ้ง ($\times 44,000$)



ภาพที่ 6

แสดง virus particles ซึ่งแต่ละอันมีรูปร่างตั้งแต่รูปหลายเหลี่ยมจนถึงรูปกลม ($\times 116,600$)

บางตัวพบมีกลุ่มของ particles เรียงตัวคล้ายรวงผึ้ง particles แต่ละอันมีรูปร่างตั้งแต่หลายเหลี่ยมถึงรูปกลม ซึ่งเป็นลักษณะของ papova virus
สรุปการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น E.V.

วิจารณ์

การวินิจฉัย E.V. ทำได้โดยอาศัยลักษณะของผื่นผิวหนังและพยาธิสภาพ และโดยอาศัย electronmicroscope เพื่อแสดงให้เห็น virus particles ผู้ป่วยรายนี้มีผื่นที่ผิวหนัง และพยาธิสภาพมีลักษณะเหมือนหูดชนิดร่าบร่วมกับการตรวจพบ virus particles ใน epidermal cells เข้าได้กับ E.V. ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่แสดงว่าเป็นมะเร็งของผิวหนัง

การวินิจฉัยแยกโรคต้องแยกจากเกลื้อน ซึ่งทำได้โดยการข้อมคูดูจาก scales แยกจากหูดชนิดธรรมดาโดยอาศัยลักษณะของผื่น และแยกจากหูดชนิดร่าบโดยดูการกระจายตัวของผื่น ซึ่งต่างกัน แม้ว่าจะเกิดจาก virus กลุ่มเดียวกัน แยกจาก acrokeratosis verruciformis โดยอาศัยลักษณะทางคลินิกและการกระจายของผื่นที่มักเป็นเฉพาะที่มือ และการตรวจทาง electronmicroscope

สาเหตุของโรคนั้นเดิมเชื่อว่าโรคนี้ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์¹² จากสาเหตุที่ว่า

1. มักมีประวัติของโรคในครอบครัว พบประมาณร้อยละ 18
2. พบว่าร้อยละ 12 ของผู้ป่วยมีบิดามารดาที่เป็นพี่น้องใกล้ชิดกัน
3. มักพบมีความผิดปกติทางจิตประสาทหรือ

ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ

บางคนเชื่อว่าโรคนี้ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์แบบ autosomal recessive⁸ แต่บางคนเชื่อว่าเป็น autosomal dominant³

Lutz ในปี ค.ศ. 1946 และ Jablonska ในปี ค.ศ. 1957-59¹¹ ได้ประสบความสำเร็จในการทำ autoinoculation และ heteroinoculation ของโรคนี้ แสดงว่าน่าจะมี transferable agent บางอย่างอยู่ที่ทำให้เกิดโรค ซึ่งต่อมา Ruiter⁹ เป็นคนแรกที่ตรวจพบ papova virus particles ในผื่นที่ผิวหนังทำให้ปัจจุบันเชื่อว่าโรคนี้มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัส

ผู้ป่วยที่นำมารายงานนี้ ไม่มีความผิดปกติทางจิตประสาทหรือระบบต่อมไร้ท่อ บิดามารดาไม่ได้เป็นพี่น้อง และไม่พบพี่น้องคนอื่น ๆ ที่มีโรคผิวหนังเหมือนผู้ป่วยนอกจากมารดาและน้องสาวอีก 2 คน ที่มีหูดธรรมดา 2-3 เม็ดตามตัว ซึ่ง Waisman¹¹ ได้รายงานว่าอาจพบได้เช่นกัน

จากการตรวจพยาธิสภาพของผู้ป่วยด้วย electronmicroscope พบ virus particles ใน nucleus ของ epidermal cells บางเซลล์คล้ายๆ กับที่ Ruiter ได้รายงานไว้⁹

การเห็น viral particles โดย electronmicroscope เป็นการยืนยันการวินิจฉัย และสนับสนุนว่าไวรัสเป็นสาเหตุของโรคนั้น แต่การที่เป็นโรคนั้นได้นั้นจะเป็นเพราะว่ามี genetic factor ถ่ายทอดมาทำให้คนนั้นรับเชื้อไวรัสได้ง่าย หรือเกิดจากมีการเพิ่มการสัมผัสเชื้อร่วมกับการรับเชื้อ

ไวรัสได้ง่ายโดยไม่เกี่ยวกับกรรมพันธุ์เลย⁴ ก็ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอน

บางคนเชื่อว่าอาจมีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันในการเกิด E.V. ดังรายงานของ Pars และ Maizel⁶ ที่พบว่าคาร์ติซินหรือหายไปเองของหูดธรรมดาดำขึ้นอยู่กับ cell mediated immunity และระดับ immunoglobulin ในซีรัมของผู้ป่วย รายงานของ Pyren^{6,7} ที่แสดงให้เห็นว่า ถ้าคนไข้มีระดับ IgG สูงหูดมีโอกาสที่จะหายไปเองได้มากขึ้น และถ้าระดับ IgG ต่ำ หูดจะเป็นจำนวนมากและเป็นนาน แต่เท่าที่มีรายงานมาไม่เคยพบว่ามีความผิดปกติของ cell mediated immunity และระดับของ immunoglobulin ในผู้ป่วยที่เป็น E.V. เลย¹¹ ผู้ป่วยรายนี้ก็ไม่พบความผิดปกติของภูมิคุ้มกันทานแต่อย่างใด เพราะฉะนั้นขณะนี้ไม่มีหลักฐานอะไรที่จะบ่งว่าความผิดปกติของ cell mediated antibody และ humoral antibody มีส่วนทำให้เกิด E.V.

Morris¹¹ เสนอว่าอาจเป็นเพราะมีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันทานเฉพาะที่กล่าวคือ มีภูมิคุ้มกันทานของผิวหนังลดลง โดยที่ภูมิคุ้มกันทานของร่างกายทั่วๆ ไปเป็นปกติ ทำให้ผิวหนังของผู้ป่วยรับเชื้อไวรัสได้ง่ายขึ้น ซึ่งความเห็นนี้ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม Baptista พบว่าผื่นใน E.V. สามารถกลายเป็นมะเร็งผิวหนังได้ถึงร้อยละ 22 การเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งมักเกิดตอนอายุประมาณ 20-30 ปี และมักเป็นในบริเวณที่ถูกกับแสงแดดมาก ๆ โดยเฉพาะที่หน้า หลังมือ คอ

แต่มีรายงานว่าพบในบริเวณที่ปกปิดได้เช่นกัน เช่นที่รอบ ๆ ทวารหนัก² มะเร็งที่พบบ่อยได้แก่ squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma และ Bowen's disease หรือพบทั้ง 3 ชนิดร่วมกัน เชื่อว่าแสงแดดมีส่วนในการทำให้เปลี่ยนแปลงโดยมี virus particle เป็นเหตุส่งเสริม^{1,2,10}

การรักษาโรคนี้ไม่ค่อยได้ผล มีผู้พยายามหาวิธีการรักษาต่างๆ กัน Lutz แนะนำให้ใช้กรด trichloroacetic และกรด glacial acetic ร่วมกับ curettage ซึ่งเขาทำได้ผลดีใน 2 ราย แต่วิธีนี้ทำลายมากในรายที่เป็นมาก ๆ และการรักษาด้วย electrocoagulation และ cryotherapy ใช้ได้ผลบ้างในรายที่เป็นมาก ๆ การใช้ยาทาเฉพาะที่อื่นๆ เช่น 5 fluorouracil cream, lysosomal enzyme, xenalamin ก็ไม่ได้ผลเช่นกัน มีผู้ลองใช้ auto-genous vaccine โดยทำมาจากผื่นของคนไข้ ตามวิธีของ Morris Pallord แห่ง Notredame¹¹ แต่ไม่ได้ผล ในระยะหลังมีผู้เสนอให้ใช้วิธีการกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันทานเฉพาะที่ด้วย dinitrochlorobenzene (DNCB) แล้ว challenge ด้วย DNCB ที่ผื่นอีกที เพื่อกระตุ้น cell mediated immunity ของผู้ป่วยให้มาทำลายผื่นนั้น⁵ ผู้ป่วยรายนี้ได้ลองให้การรักษาโดยวิธีนี้ แต่ไม่ได้ผล

แม้ว่าการรักษาจะไม่ได้ผล แพทย์ควรจะติดตามดูแลผู้ป่วยต่อไป โดยแนะนำให้เลี่ยงการถูกแสงแดดเท่าที่ทำได้ และถ้ามีลักษณะของมะเร็งเกิดขึ้นจะได้ให้การรักษาได้ทันการ

สรุป

E.V. เป็นโรคผิวหนังชนิดหนึ่งที่มีลักษณะคล้ายกับหูดชนิดราบ เกิดจาก papova virus เหมือนกับหูดราบและหูดธรรมดา แต่ต่างจากกัน โดยที่วาลักษณะผิวหนังมีมากกว่า ผู้ป่วยอาจมีประวัติในครอบครัวเป็นโรคเดียวกัน โรคนี้ต้องการรักษาและเป็นเรื้อรัง และอาจกลายเป็นมะเร็งได้ โดยเฉพาะผิวหนังบริเวณที่ถูกแสงแดดอยู่เสมอ

เอกสารอ้างอิง

1. Aaronson, CM, and Lutzner, MA : Epidermodysplasia verruciformis and epidermoid carcinoma, electron microscopic observation. JAMA 201 : 775-77, 62
2. Baptista, AP, and Araujo, AB "Epidermodysplasia verruciformis" Cancer of the Skin. Edited Andrade, R, and Others. Philadelphia: WB Saunders Company, 1976. pp 596-605
3. Burnett, JW Dermatology in General Medicine. New York : McGraw-Hill Book Company, 1971. Part 6, Chap. 26, pp. 1920-21. "Diseases possibly due to viruses."
4. Lever, WF Histopathology of the Skin 5 th ed Philadelphia: JB Lippincott company. 1975. Chap. 20, p 351. "Disease caused by viruses."
5. Lewis, HM : Topical immunotherapy of refractory Wart. Cutis 12 : 863, 73
6. Pass, F, and Maizel, JV : Wart-associated antigens II Human immunity to viral structural. J Invest Dermatol 60 : 307-11, 73
7. Pyrhonin, S, and Penttinen, K : Wart-virus antibodies and the prognosis of wart disease. Lancet 2 : 1330-32, 72
8. Rajagopalan, K, and Others : Familial epidermodysplasia verruciformis of lewandowsky and lutz. Arch Dermatol 105 : 73-78, 72
9. Ruiter, M, and Van Mullen, PJ : Demonstration by electronmicroscopy of an intranuclear virus in epidermodysplasia verruciformis. J Invest Dermatol 47 : 247-52, 66
10. Ruiter, M, and Van Mullen, PJ : Behavior of virus in malignant degeneration of skin lesion in epidermodysplasia verruciformis. J Invest Dermatol 54 : 324-31, 70
11. Waisman, M : Epidermodysplasia verruciformis, a retrospective glance and current appraisal. Cutis 16 : 627-32, 75

