

呈帶狀疱疹表現之單純疱疹感染於一三歲孩童 -病例報告

林建德¹ 張學偉³ 陳國燾² 林起翎² 谷德倫³
國軍左營總醫院皮膚科¹ 高雄醫學大學皮膚科² 生物醫學暨環境生物學系³

Herpes Simplex Mimicking Herpes Zoster in a 3-year-old Child -A Case Report

Chien-Te Lin¹ Hsueh-Wei Chang³ Gow-Shing Chen² Chi-Ling Lin² De-Leung Gu³

Herpes simplex virus infection is a commonly encountered disease. The clinical manifestation is characterized by grouped vesicular eruptions localized predominantly on the orofacial and genital area. However, there are some atypical presentations rarely encountered in daily practice which may lead to an inaccurate diagnosis. We report a 3-year-old boy presented with grouped vesicular lesions in a zosteriform array on his left upper arm where Japanese encephalitis virus vaccine was injected 3 days ago. There is no previous history of chickenpox. After skin biopsy and polymerase chain reaction examination, herpes simplex virus infection was diagnosed. We hereby report a case of herpes simplex mimicking herpes zoster in a 3-year-old child and review related literature. (Dermatol Sinica 25: 194-199, 2007)

Key words: Herpes simplex virus, Zosteriform, Herpes zoster, Japanese encephalitis virus vaccine, Polymerase chain reaction

單純疱疹病毒的感染是一種常見的疾病，發生在口臉部及生殖部位的群聚性水泡病灶，是其常見且典型的臨床表現。然而少見的非典型臨床表現，卻可能造成誤診。我們報告一例三歲大的男童，在其左上臂處，於接種完日本腦炎病毒疫苗三天後，長出呈帶狀疱疹樣的群聚性水泡病灶。該童之前並無水痘發生之病史。經由皮膚切片的病理檢查及組織的聚合酶連鎖反應檢測下，證實為單純疱疹病毒的感染。我們在此提出一例於臨床上極似帶狀疱疹的單純疱疹病毒感染的案例，以供學界參考，並作文獻回顧。(中華皮誌 25: 194-199, 2007)

From the Department of Dermatology, Armed Forces Tso-Ying General Hospital,¹ Department of Dermatology² and Faculty of Biomedical Science and Environmental Biology, College of Life Science,³ Kaohsiung Medical University

Accepted for publication: January 29, 2007

Reprint requests: Gwo-Shing Chen, M.D., Department of Dermatology, Kaohsiung Medical University, No.100, Shih-Chuan 1st Rd., Kaohsiung, Taiwan, R.O.C.

TEL: 886-7-3208214 FAX: 886-7-3216580

林建德

前言

單純疱疹病毒的感染是一種臨床上常見的疾病，且其臨床表現會因感染的病株、部位和患者免疫狀態的不同而有所差異。雖然大部分初次感染單純疱疹病毒的病童常是無症狀的，但在面對非典型的臨床表現時，正確的診斷除了詳細的病史和臨床理學檢查外，相關的實驗室檢查有時是不可或缺的。

病例報告

患者為一名三歲大的男童，因其左上臂突然出現呈帶狀分布的群聚性水泡病灶併微癢感而求診。理學檢查發現，這些群聚的清澈水泡底部呈紅斑狀，且整個病灶似乎沿著第五頸椎神經支配的皮節區呈帶狀分布(Fig. 1)。檢查身上其他部位並無相似之病灶，頸部及腋下淋巴結亦無腫大現象，且體溫正常。根據其母親表示，該童就診前十天因發燒及感冒症狀，曾至診所就醫並在家休養。發疹前三天，燒退後於其左上臂外側處，接種第三劑日本腦炎病毒疫苗注射，該注射部位曾短暫出現局部

紅腫及微痛的現象。此外並無外物接觸，昆蟲叮咬等病史。病童過去健康情形良好，未曾得過水痘，亦無異位性皮膚炎。在臨床懷疑是否為帶狀疱疹，局部疱疹性濕疹或是疫苗接種併發症的考量下，刮取其水泡底部皮膚行Tzanck 抹片檢查，發現有多核巨細胞存在；另安排病毒抗體血清學檢查，皮膚切片病理檢查及檢體組織的聚合酶連鎖反應(PCR)檢測。病毒抗體(單純疱疹及帶狀疱疹病毒)血清學檢查結果皆為陰性，病理檢查發現有表皮內水泡形成，水泡內的角質細胞呈氣球狀退化現象，及有多核巨細胞存在(Fig. 2)。根據Johnson等學者所發表的方法¹，組織的聚合酶連鎖反應(PCR)檢測結果呈單純疱疹病毒DNA陽性反應(Fig. 3)。綜合上述臨床表徵，血清抗體測定，病理檢查及聚合酶連鎖反應(PCR)檢測結果，診斷為帶狀疱疹樣散播(zosteriform spread)的單純疱疹病毒初次感染。該童在給予抗組織胺糖漿及外用Acyclovir藥膏治療兩週後，原有水泡病灶已轉變成乾燥痂皮，而在後續追蹤半年期間並無任何後遺症產生。



Fig. 1
Several groups of tiny clear vesicles on the edematous erythematous base in a zosteriform array of the left arm.

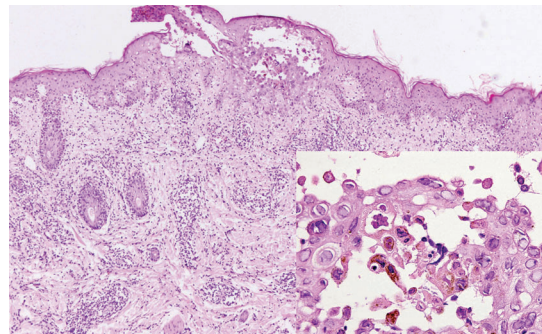


Fig. 2
There is an intraepidermal vesicular formation containing balloon cells, acantholytic keratinocytes, and multinucleated giant cells. Reticular degeneration occurs in the upper portion of vesicle. Moderate densely infiltrate of inflammatory cells around vessels and appendages in upper and middle dermis are seen. (H & E, x40; Inset: x400)

討論

單純疱疹病毒為一具有脂肪包膜的雙股DNA病毒，其和帶狀疱疹病毒同屬於阿爾發疱疹病毒科(α -Herpesviridae)，具有生長快速，能有效地破壞宿主細胞及潛伏於宿主神經系統內的特質。單純疱疹病毒在體內的感染可分為三個時期：(1)急性感染期 (2)潛伏期的建立與維持及(3)再活化期。在急性感染時，藉由病毒包膜上的醣蛋白B及C (glycoprotein B, C)，鍵結到易感受細胞表面上的硫酸乙基肝素蛋白多醣(heparan sulfate proteoglycans)，促進單純疱疹病毒醣蛋白D和專一性細胞共同接受體(coreceptor)的結合；在這些細胞表面共同接受體中，一些被稱為疱疹病毒進入媒介體A, B, C (herpesvirus entry mediator (Hve A, B,

C))，扮演著單純疱疹病毒進入細胞及從黏膜表面散播到神經系統的媒介角色。然而單純疱疹病毒如何潛伏在神經系統內及再活化過程的致病機轉，目前仍不清楚。

帶狀疱疹樣散播首先於1923年由Teague及Goodpasture兩學者所提出²，其先於實驗兔子的中間腰部處皮膚接種單純疱疹病毒，於數天後在同側皮節產生帶狀分布的群聚性水泡病灶，狀似人類的帶狀疱疹。兩位學者認為此帶狀疱疹樣散播的現象，是由於病毒於接種部位的皮膚進入臨近的神經末梢，並沿著神經軸索逆行回溯傳染(retrograde axonal transport)到區域的感覺神經系統，在其內複製後，再次沿著神經細胞的軸索傳送出去(anterograde axonal transport)，最後造成該神經支配的皮節區域形成水泡病灶。而此帶狀疱疹樣散播的現象，亦在之後許多以老鼠為實驗對象的相關實驗中，有相同的呈現³⁻⁷，並藉由病毒的測定，發現單純疱疹病毒很快地於數小時內，在接種區的表皮內複製並進入神經軸索，於接種2天後即可在臨近區域的感覺神經節內偵測到病毒的存在，再經1天後就可於神經根(nerve root)及皮節區的皮膚內發現病毒；而早期將神經截斷則可避免散播皮疹的產生，反應出病毒主要是沿著神經散播出去。雖然如此，但是造成此散播現象的詳細機轉仍未明瞭。Townsend及Baringer兩學者認為，可能因病毒可在寡樹突膠質細胞(oligodendrocyte)和星形細胞(astrocyte)內自由地複製，而這兩種細胞又和許多中樞神經的神經元相連接，促使病毒在這些神經元間的相互散播，最後造成帶狀疱疹樣散播的臨床表現³⁻⁵。

人類的單純疱疹病毒感染，其臨床表現會因感染的病株、部位和患者免疫狀態

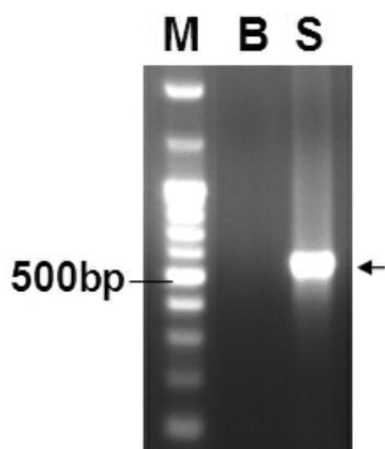


Fig. 3

The detection of HSV virus in skin specimen. The tissue DNA is extracted by Qiagen tissue kit.¹ Primer pair HSV-P1 (5'-GTGGTGGACTTTGCCAGCCTGTACCC-3') and HSV-P2 (5'-TAAACATGGAGTCCGTGTCGCCGTAGATGA-3') was used to amplify HSV. With the HSV-P1 and HSV-P2 primer pair the cycling parameters were initial preincubation at 95°C for 12 min; then 3 cycles consisting of 95°C for 1 min, 60°C for 1 min, and 72°C for 1 min; then 37 cycles of 95°C for 1 min, 55°C for 45s, and 72°C for 1 min; and then a final incubation at 72°C for 3 min.¹ The PCR product is visualized in 2% agarose gel containing ethidium bromide. M = 100bp marker; B = blank; S = specimen. PCR product indicated by arrow is 532bp.

林建德

的不同而有所差異，且初次感染較再次發病，有較嚴重的臨床症狀且較常合併全身症狀及併發症。若細胞免疫缺陷的患者感染單純疱疹病毒，易造成慢性潰瘍，全身急性黏膜皮膚及臟器的病毒感染。經由動物實驗及對免疫缺乏病人的觀察，發現宿主的基因背景，多種免疫細胞，如巨噬細胞，自然殺手細胞，CD4+、CD8+ T淋巴球，媒介中和作用的抗體，抗體依賴性細胞媒介之細胞毒性作用及發炎性細胞激酶(如INF- γ)的反應等，在宿主對單純疱疹病毒感染防禦上扮演著重要的角色⁶⁻¹¹。而其它如創傷，手術，發燒，生理壓力，類固醇使用，紫外線，月經週期等因素，亦被發現和疾病的再發有關。除了宿主的因素外，其臨床表現亦和病毒株的種類有關聯^{12, 13}，Goel 等學者發現，具有神經侵犯性(neuroinvasion)的病毒株可造成接種部位的局部病灶，並在數天後引起皮節區域的帶狀疱疹樣病灶；相對的，不具神經侵犯性的病毒株則沒有或僅能造成接種部位的局部病灶，而不會引發後續帶狀疱疹樣病灶的產生¹³。臨床上除了常見的口臉部位疱疹性齦口炎，咽炎及生殖部位的感染外，其他較少見的皮膚感染症狀包括：疱疹性指(趾)端化膿，疱疹性毛囊炎，疱疹性濕疹和單純疱疹病毒相關性之多形性紅斑等。此外因運動造成皮膚的創傷，加上身體接觸所導致的格鬥者疱疹(herpes gladiatorum)和傳染性膿疱病(scum pox or herpes rugbiaforum)等，亦有所聞。Parker等學者曾報告一例手部局限性疱疹性濕疹的案例，肇因於尚有手部殘餘異位性皮膚炎的媽媽，因接觸到罹患口腔單純疱疹病毒感染的幼兒所導致¹⁴。除了受損皮膚的接觸感染外，Naohide等學者曾報告一名五歲男童，於接

種水痘疫苗四年後，在軀幹處長出帶狀疱疹樣的病灶，隨後並蔓延到身體其他部位，最後經由多處痂皮組織的聚合酶連鎖反應(PCR)檢測，證實為單純疱疹病毒感染的個案¹⁵。Kalman 與 Laskin 兩學者發現，在臨床表現為帶狀疱疹樣的病患中，最終診斷為單純疱疹病毒感染者佔百分之十三(6/47)，而藉由病灶部位，其亦提出可能的好發神經皮節區，如三叉神經，第四胸椎(T4)及骶骨神經¹⁶。

在疫苗接種相關的併發症方面，Nakayama及Onada 兩學者統計日本某地區從西元1999年4月至2004年12月間，共約6千7百2拾萬疫苗接種人次的樣本中，發現因注射日本腦炎病毒疫苗，而導致過敏反應的發生率為百萬分之0.63¹⁷。兩位學者並將所有因疫苗接種(包括日本腦炎病毒疫苗，白喉、百日咳、破傷風三合一疫苗及流行性感冒病毒疫苗)，而導致的不良反應，區分為過敏反應(allergic reactions)如全身型過敏性反應(anaphylaxis)，蕁麻疹性出疹(urticarial eruption)，全身性出疹(generalized eruption)，和局部嚴重反應(severe local reaction)等，以及嚴重全身性疾病(severe systemic illness)如無菌性腦膜炎(aseptic meningitis)，急性散播性腦脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis)，急性小腦運動失調(acute cerebellar ataxia)，急性偏癱(acute hemiplegia)，特發性血小板減少性紫斑症(idiopathic thrombocytopenic purpura)，和過敏性紫斑症(allergic purpura)等兩大類，其中並無類似本病童所產生帶狀疱疹樣散播病灶的不良反應。但本病童於注射部位短暫出現局部紅腫及微痛的現象，或可歸類於上述局部過敏反應之項。

藉由以上文獻的回顧，我們推測本病

童可能的致病過程為，接種日本腦炎病毒疫苗注射部位的局部過敏反應，影響了該處皮膚障壁功能的完整性，而予單純疱疹病毒有伺機接觸感染的機會，進而造成帶狀疱疹樣散播的臨床表現。

就本病童的皮膚病灶，其臨床鑑別診斷除了難以區分的帶狀疱疹外，局限性疱疹性濕疹，接觸性皮膚炎，昆蟲叮咬反應等，亦需列入考慮。但可藉由詳細的病史詢問，臨床理學和 Tzanck 抹片檢查，以獲得鑑別。此外，疱疹病毒感染的病理表現亦具有相當之特殊性，對於臨床無法確定的案例，應能對診斷提供相當的助益。然而對於本病例而言，除了上述的方法外，尚需仰賴實驗室的檢查，如血清抗體檢查，病毒的分離與培養，病毒DNA的聚合酶連鎖反應(PCR)檢測，電子顯微鏡的病毒檢測，直接免疫熒光的測定，免疫過氧化酶染色或染色體原位雜交技術(*in situ hybridization*)等，方能獲致最終的正確診斷。其中，血清抗體檢查可用來區分初次或再發感染，但較不具專一性；而病毒的分離與培養較耗費時間。

在面對帶狀疱疹樣病灶的患者，正確診斷為單純疱疹或帶狀疱疹病毒感染的重要性，除了有助於流行病學的調查統計外，在治療策略上亦有所差異。一般來說，單純疱疹病毒在免疫健全患者的感染常為自限性，通常不需要藥物治療，除非患者出現較長的病程，顯著的臨床症狀或合併有併發症；相對的，帶狀疱疹病毒感染的患者常併發神經症狀而需投與全身性抗病毒藥物的治療。另在藥物治療的劑量方面兩者亦有所不同，以 acyclovir 為例，單純疱疹病毒的皮膚感染，其治療劑量為每日1克，而帶狀疱疹病毒感染則需每日4

克。而本病童以外用 acyclovir 藥膏治療即獲得良好的控制。

綜合上述，我們報告一例以帶狀疱疹樣散播為臨床表現的單純疱疹病毒感染，以供學界參考，並期待能有更多案例的發現及廣泛的研究，以對其致病機轉有更深入的了解。

參考文獻

1. Johnson G, Nelson S, Petric M, *et al.*: Comprehensive PCR-based assay for detection and species identification of human herpesviruses. *J Clin Microbiol* 38: 3274-3279, 2000.
2. Teague O, Goodpasture EW: Transmission of the virus of herpes febrilis along nerves in experimentally infected rabbits. *J Med Res* 44: 139-184, 1923.
3. Townsend JJ, Baringer JR: Comparative vulnerability of peripheral and central nervous tissue to herpes simplex virus. *J Neuropathol Exp Neurol* 35: 100, 1976.
4. Townsend JJ, Baringer JR: Central nervous system susceptibility to herpes simplex infection. *J Neuropathol Exp Neurol* 37: 255-262, 1978.
5. Blyth WA, Harbour DA, Hill TJ: Pathogenesis of zosteriform spread of herpes simplex virus in the mouse. *J Gen Virol* 65:1477-1486, 1984.
6. Simmons A, Nash AA: Zosteriform spread of herpes simplex virus as a model of recrudescence and its use to investigate the role of immune cells in prevention of recurrent disease. *J Virol* 52: 816-821, 1984.
7. Simmons A, Nash AA: Role of antibody in primary and recurrent herpes simplex virus infection. *J Virol* 53: 944-948, 1985.
8. Mester JC, Glorioso JC, Rouse BT: Protection against zosteriform spread of herpes simplex virus by monoclonal antibodies. *J Infect Dis* 163: 263-269, 1991.
9. Peng T, Ponce-de-Leon M, Jiang H, Harada H, *et al.*: The gH-gL complex of herpes simplex virus stimulates neutralizing antibody and protects mice against HSV type 1 challenge. *J Virol* 72: 65-72, 1998.
10. Manickan E, Rouse BT: Roles of different T-cell subsets in control of herpes simplex virus infection determined by using T-cell-deficient mouse models. *J Virol* 69: 8178-8179, 1995.
11. Lint AV, Ayers M, Brooks AG, *et al.*: Herpes sim-