

貝氏症合併骨髓發育不良症候群之個案報告 與病例分析

林逸君 梁統華¹ 陳瑋昇² 林孝義³

台北市立聯合醫院 內科部

¹台北市立萬芳醫院 過敏免疫風濕科

²台北榮民總醫院 過敏免疫風濕科

³台北榮民總醫院 過敏免疫風濕科 國立陽明大學醫學系

摘 要

貝氏症 (Behçet's disease) 是一種病因未明的全身性發炎疾病，病理表現為血管炎。骨髓發育不良症候群 (myelodysplastic syndrome) 則是一群骨髓造血功能異常的疾病，可分成五種亞型，表現為骨髓內細胞數目正常或增加，而周邊血液的血球數目卻減少，但其中的慢性骨髓單核細胞性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia) 亞型則以週邊血液的單核球增加為特徵。貝氏症與骨髓發育不良症候群合併發生的病例很少，目前已被報告的病例大多為不完全型白塞氏病及頑固性貧血 (refractory anemia) 亞型的骨髓發育不良症候群。本文將介紹一個貝氏症患者，在發病六年後被診斷出骨髓發育不良症候群，為世界上第一個合併慢性骨髓單核細胞性白血病的貝氏症病例報告，染色體分析結果為47XX及第八對染色體三體 (trisomy 8)。回顧過去文獻，包含本病例共有二十個合併貝氏症及骨髓發育不良症候群的病例，何者發病為先並不一定。其臨床表現與過去研究報告相較，這些患者發生腸或食道潰瘍的比例較一般貝氏症患者為高 (65% vs 3-36%)，但較少出現眼部症狀 (15% vs 21-75%)。此外，染色體分析顯示，合併此兩種疾病的患者比一般骨髓發育不良症候群患者有較高比例帶有第八對染色體三體 (77.8% vs 6.5-16.3%)，且在這二十位患者中，合併腸或食道潰瘍者帶有第八對染色體三體之比例較無合併腸或食道潰瘍者為高 (81.8% vs 71.4%)，如僅考慮只有單一的第八對染色體三體異常者，合併腸或食道潰瘍者較無合併腸或食道潰瘍者之比例更高 (63.6% vs 28.6%)，合併血管病變的患者帶有第八對染色體三體的比例較無合併血管病變的患者為高 (100% vs 71.4%)，雖然因病例數很少未能達到統計學上顯著的差異，但已可見一趨勢：合併腸或食道潰瘍及血管病變較無這些病變的患者有更高的比例帶有第八對染色體三體異常。由本文得到以下的結論：雖然貝氏症大多可由病史、身體檢查及簡單的實驗室檢查診斷，但當診斷不明確時，如患者同時有骨髓發育不良症候群合併第八對染色體三體時，提醒醫師們應注意患者是否合併貝氏症，尤其是腸、食道潰瘍及血管病變的表現。

關鍵詞：貝氏症 (Behçet's disease)

骨髓發育不良症候群 (Myelodysplastic syndrome)

慢性骨髓單核細胞性白血病 (Chronic myelomonocytic leukemia)

B51 型人類白血球抗原 (HLA-B51)

第八對染色體三體 (Trisomy 8)

引言

貝氏症 (Behçet's disease, BD) 是一種病因不明的全身性發炎疾病，病理表現為血管炎，可犯及全身。其診斷是依臨床及病理特徵，根據 International Study Group (ISG) for Behçet's disease 於 1990 年所訂之分類標準，患者必須有復發性口腔潰瘍 (一年內至少發生三次口腔潰瘍)，且在下列四項表徵中出現兩項以上，包括復發性生殖器潰瘍、眼部病變、皮膚病變及皮膚針刺測試 (pathergy test) 呈陽性，才能診斷為貝氏症¹。此外，本病可能出現的臨床表現還包括關節炎、大血管炎或栓塞、神經學病變、消化道病變、副睪炎、心血管病變及肋膜肺部的病變。B51 型人類白血球抗原 (HLA-B51) 與貝氏症的發病率、嚴重度相關，在古絲路區域，包括東亞、阿拉伯及地中海國家，貝氏症的患者比健康人有較高比例帶有 HLA-B51 (55-81% vs 10-15%)，但在西方國家僅有約 13% 的患者帶有此基因，且和罹病率較無相關²。

骨髓發育不良症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) 是一群骨髓造血功能異常的疾病，過去被稱為前白血病 (preleukemia) 或潛襲性白血病 (smoldering leukemia)，大約有 30% 的患者會轉變為急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML)，根據 French-America-British 分類系統 (FAB classification)³，可分為頑固性貧血 (refractory anemia, RA)、頑固性貧血伴環狀鐵芽球 (refractory anemia with ringed sideroblasts, RARS)、頑固性貧血伴過量芽細胞 (refractory anemia with excess blasts, RAEB)、轉變中的頑固性貧血伴過量芽細胞 (refractory anemia with excess blasts in transformation, RAEB-t)、慢性骨髓

單核細胞性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia, CMMoL) 等五種亞型，骨髓內細胞數目正常或增加，有 dysplasia 現象，但周邊血液除 CMMoL 亞型以單核球增加為特色外，均可見至少一個系列的血球數目減少。

本文介紹一個貝氏症的患者，在發病六年後被診斷為骨髓發育不良症候群，染色體分析報告為 47XX 併第八對染色體三體 (trisomy 8)。回顧過去文獻，包含本病例共二十例合併貝氏症與骨髓發育不良症候群的患者，分析其臨床表現及染色體異常，發現與只得到貝氏症或原發性骨髓發育不良症候群的患者有顯著差異，故在此提出並探討其可能之機制。

病例介紹

一位台灣出生的女性病患，於 41 歲時移民居住於加拿大，過去健康情形良好。在 43 歲時首次因反覆發燒、口腔及生殖器潰瘍至溫哥華的一家地區醫院求診，因皮膚針刺測試 (pathergy test) 陽性，被診斷為貝氏症；三年後因持續性發燒住院，當時血液檢查發現白血球增加 (WBC $30.6 \times 10^9/L$, neutrophils 72%, monocytes 11%)，血紅素 (14.1 gm/dL) 與血小板 ($243 \times 10^9/L$) 數值正常，骨髓切片發現細胞數目增加，當時醫師認為可能是骨髓發育不良症候群或骨髓增生性疾病 (myeloproliferative disorder) 造成，但無法確定診斷。患者於 48 歲時又因嚴重腹痛、腹瀉及高燒再次住院，大腸鏡檢查發現在迴腸末端有潰瘍現象，切片檢查顯示淋巴濾泡聚集、組織球浸潤並形成肉芽腫，初步診斷為克隆氏病 (Crohn's disease)，不幸地，因腸穿孔而接受部分迴腸、盲腸、結腸切除及腸吻合術，病理報告顯示除了潰瘍與肉芽腫外，在黏膜下血管有局部的阻塞性

動脈內膜炎 (focal obliterative endarteritis)，因此被診斷為貝氏症相關之血管炎，在類固醇治療下病情改善。

因持續有發燒及腹痛的症狀，且合併兩側髓關節與左側膝關節疼痛，患者於 49 歲時回到台灣，並入院接受詳細的檢查，理學檢查並未發現有口腔或生殖器潰瘍、眼部虹彩炎或皮膚的病灶，但皮膚針刺測試仍為陽性，血液檢查顯示白血球增加 (WBC $13.9 \times 10^9/L$, neutrophils 68.3%, lymphocytes 21.5%, monocytes 9.2%)，但血紅素 (14.6 gm/dL) 及血小板 ($159 \times 10^9/L$) 正常，骨髓切片發現細胞數目增加，芽細胞 (blasts) 占 3%，並有紅血球生成不良 (dyserythropoiesis) 及顆粒球生成不良 (dysgranulopoiesis)，染色體檢查可見 21 個 metaphase 細胞均為 47XX 及 trisomy 8，根據 FAB 分類³，診斷為慢性骨髓單核細胞性白血病 (CMMoL)，為骨髓發育不良症候群的一種亞型，因患者僅服用過短期的類固醇，未服用過秋水仙素、細胞毒殺藥物或其他免疫抑制劑，故屬於原發性骨髓發育不良症候群，而非治療相關性 (次發性) 骨髓發育不良症候群。另外，大腸鏡檢查及小腸攝影顯示無活動性病灶，核磁造影檢查發現雙側股骨頭及左側股外踝有缺血性壞死 (avascular necrosis)，右側髓關節有關節積液，診斷為貝氏症相關的骨壞死與關節炎，開始給予 prednisolone 與 azathioprine 的治療。

第二年，患者因劇烈頭痛、腹痛及胸痛被送至急診，理學檢查發現體溫 38.5°C ，血壓 80/40 mmHg，且四肢冰冷，實驗室檢查的異常發現有白血球增加 (WBC $14.9 \times 10^9/L$, segmented neutrophil 68%, band form 18%, lymphocyte 4%, monocyte 10%)、大血球性貧血 (Hgb 10.5 gm/dL, MCV 113.8 fL)、紅血球沈降速率 (ESR) 115mm at 1 hour、C-反應蛋白 (CRP) 33 mg/dL，電腦斷層檢查懷疑有硬腦膜靜脈竇栓塞 (dural sinus thrombosis) 與缺血性腸道疾病 (ischemic bowel disease)，此外，troponin-I 上升、心電圖可見 lead I、aVL、V4-6 有 ST 截段上升及倒置 T 波，符合心肌梗塞的診斷。推測這些表現是貝氏症相關之全身性血管炎所導致，並可能合併敗血性休克，緊急將患者轉至加護病房，並給予大量

類固醇 (methylprednisolone) 脈衝、靜脈抗生素與肝素 (heparin) 治療，但病情仍未改善，住院第三天時出現手指與腳趾發紺的現象，且很快就惡化至壞疽，積極地加上靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 及前列腺素 E1 (prostaglandin E1) 治療，仍無顯著效果，血液中 D-dimer 與 FDP 上升，fibrinogen 及血小板下降，PT/aPTT 延長，懷疑是瀰漫性血管內凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)，不幸地，患者於住院第十九天因心肺衰竭過世。

文獻分析及討論

回顧過去文獻，包含本病例共有二十個合併貝氏症與骨髓發育不良症候群的病例⁴⁻¹¹，其中十七例來自日本，西班牙、韓國及台灣各一例，患者的基本資料、臨床表現與染色體分析結果整理於表一。就發病順序來說，貝氏症可發病於骨髓發育不良症候群之前、後或同時，患者被診斷為貝氏症合併骨髓發育不良症候群的年齡中位數為 47 歲 (range 10-74 歲)，較原發性骨髓發育不良症候群患者年齡約 60-75 歲為年輕¹²，而貝氏症患者年齡則低的多，通常在 20-40 歲之間²。依據 FAB 分類³，此二十個病例中有十二例屬於 RA，是佔最多數的一種亞型，與大部分未合併貝氏症的原發性骨髓發育不良症候群報告相似 (表二)¹³⁻²⁰，RARS 與 RAEB 亞型各三例，一例為 RAEB-t 亞型，本文病例乃世界上第一個合併 CMMoL 的貝氏症病例報告。

討論一、合併骨髓發育不良症候群的貝氏症患者之臨床表現分析

分析二十例合併骨髓發育不良症候群的貝氏症患者之臨床表現，依據 Behçet's Disease Research Committee of Japan 於 2003 年建議的修訂後貝氏症診斷標準²¹，十五例 (75%) 屬於不完全型 (incomplete type)，疑似型 (suspected type) 有四例 (20%)，完全型 (complete type) 僅一例 (5%)，過去韓國有兩個貝氏症的研究亦發現不完全型佔最大多數，但其比例 33% (2001 年)²² 與 38% (1997 年)²³ 較我們所分析的二十個合併骨髓發育不良症候群的病例為低，然而這兩個研究所採用的分類方法為修訂後 Shimizu's classification²⁴，

表一：二十位貝氏症合併骨髓發育不良症候群 (MDS) 患者的基本資料、臨床表現和染色體分析

病 例	年 齡	性 別	MDS 之 亞型 ^a	染色體 組型 (karyotype)	白塞氏病相 對於MDS 的時間 ^b	白塞 氏病 分型 ^c	口腔 潰瘍	生殖 道潰 瘍	眼 變 病	皮膚 變病	皮膚 針刺 試驗	食道 或腸 潰瘍	堵塞 或血 管炎	關 節 炎	神經 病變	HLA- B51	參考 文獻
1	10	F	RAEB	46,XX,ring 6	0	S	+	-	-	EN	NA	IU, EU	-	-	-	-	4
2	23	F	RA	47,XX,+8	+5 yrs	I	+	+	-	EN	NA	IU	-	-	-	-	7
3	25	M	RA	47,XY,+8	+5 yrs	I	+	+	-	EN	NA	IU	-	-	-	-	6
4	34	F	RA	47,XX,+8	+3 yrs	I	+	+	+	-	-	IU	-	+	-	-	7
5	35	M	RA	46,XY	+3 yrs	C	+	+	+	EN,AN	NA	-	-	+	-	NA	7
6	36	F	RAEB	47,XX,+8	-9 yrs	I	+	+	-	EN	NA	-	-	-	-	+	8
7	39	M	RA	47,XY,+8	-1 yr	I	+	+	-	-	NA	IU	-	+	-	NA	9
8	41	F	RA	49,XX,+8,+9,+22	0	I	+	+	-	EN	NA	IU	+	-	-	-	6
9	41	F	RARS	47,XX,+8	0	I	+	+	-	AN	NA	IU	-	-	-	+	7
10	45	F	RARS	48,XX,+8,+15	0	I	+	+	-	EN,AN	-	-	-	-	-	-	7
11	50	F	RA	46,XX,-8,-20,+der(8) t(8;20)(p23;p10), +der(8)t(8;20) (p23;q10) [30]	-11 yrs	I	+	+	-	-	+	IU	-	+	-	-	10
12	52	M	RA	47,XY,+22,t(9;22) (q34;q11)	+4 yrs	S	+	-	-	EN	NA	-	-	+	-	NA	7
13	54	F	RA	47,XX,+8	+1 yr	I	+	+	-	EN	+	-	-	-	-	NA	5
14	56	M	RAEB	NA	0	S	+	+	-	-	NA	IU,EU	-	-	-	NA	7
15	57	M	RARS	NA	+11 mos	I	+	+	-	EN	+	IU	-	-	-	+	7
16	57	M	RA	47,XY,+8	+6 mos	I	+	+	-	+	NA	IU	-	-	-	NA	7
17	59	M	RAEB-t	43,XY,-5,-7,+8,-16, -18,-20, 3q-,7q+,12p-, +2mar	+4 mos	I	+	-	+	-	NA	-	+	+	+	NA	7
18	72	M	RA	47,XY,+8,del(20)(q11)	+1.6 yrs	I	+	+	-	AN	NA	-	-	-	-	+	7
19	74	F	RA	45,X,-X,+i(5)(p10),i(7) (q10),+del(7)(q21.2 q32), +del(7)(q21.2 q32),+8, -9,+13, -17,-20,-22,+mar	0	S	+	-	-	-	-	IU	+	-	-	-	11
20 ^d	49	F	CMMoL	47,XX,+8	-6 yrs	I	+	+	-	-	+	IU	+	+	+	-	

^aCase 20 為本文所報告病例

^aMDS之亞型：依FAB classification, ³RA: refractory anemia, RARS: refractory anemia with ringed sideroblasts, RAEB: refractory anemia with excess blasts, RAEB-t: refractory anemia with excess blasts in transformation, CMMoL: chronic myelomonocytic leukemia

^b白塞氏病相對於MDS的時間：“+”指白塞氏病發病於MDS之後，“-”指白塞氏病發病於MDS之前，“0”指白塞氏病與MDS約同時發病

^c白塞氏病分型：依據Behçet's Disease Research Committee of Japan於2003年建議的修訂後白塞氏病診斷標準²¹，C: complete type, I: incomplete type, S: suspected type

縮寫：MDS, myelodysplastic syndrome; EN, erythema nodosum; AN, acneiform nodules; IU, intestinal ulcers; EU, esophageal ulcers; NA, not available

表二：合併貝氏症之骨髓發育不良症候群與原發性骨髓發育不良症候群之亞型分佈與染色體異常的比較

	貝氏症 合併骨髓 發育不良 症候群	原發性骨髓發育不良症候群							
		中國	日本	日本	韓國	韓國	巴西	美國	多國
		Chen, 2005	Matsushima, 2003	Toyama, 1993	Lee, 2003	Lee, 2002	De Souza, 1997	Jacobs, 1986	Greenburg, 1997
參考文獻	本文	13	14	15	16	17	18	19	20
病例數	20	508	288	401	227	205	50	49	816
年齡中位數(歲)	47	49	69	NA	57	49	50	62	69
MDS 亞型分佈									
RA	60.0%	43.9%	31.9%	46.6%	36.1%	36.5%	56%	28.6%	36.0%
RARS	15.0%	2.8%	5.2%	4.0%	8.4%	4.4%	8%	16.3%	15.3%
RAEB	15.0%	27.0%	32.6%	26.7%	39.6%	31.2%	20%	18.4%	25.5%
RAEB-t	5.0%	21.1%	21.5%	16.5%	11.9%	18.5%	8%	10.2%	7.5%
CMMoL	5.0%	5.2%	8.7%	6.2%	4.0%	6.8%	8%	20.4%	15.4%
Unclassified	-	-	-	-	-	2.4%	-	6.1%	0.2%
有染色體分析人數	18	367	264	401	119	205	50	49	816
正常染色體人數(%)	1 (5.6%)	231 (62.9%)	124 (47%)	201 (50.1%)	67 (56.3%)	113 (55.2%)	34 (68%)	30 (61.2%)	489 (60%)
異常染色體人數(%)	17 (94.4%)	136 (37.1%)	140 (53%)	200 (49.9%)	52 (43.7%)	92 (44.8%)	16 (32%)	19 (38.8%)	327 (40%)
染色體異常分佈佔有染色體分析人數百分比									
-5/5q- only	0.0%	0.5%	1.5%	2.0%	1.7%	0.9%	10%	2.0%	6%
+8 only	50.0%	4.3%	6.8%	3.7%	5.9%	5.1%	4%	10.2%	5%
-7/7q- only	0.0%	0.3%	7.2%	2.2%	1.7%	1.4%	6%	2.0%	1%
-20/20q- only	0.0%	3.0%	1.5%	4.0%	NA	NA	2%	2.0%	2%
-Y only	0.0%	NA	2.3%	2.2%	2.5%	1.8%	2%	0%	2%
misc single aberration*	5.6%	8.5%	4.5%	22.7% [#]	NA	24.9% [#]	0%	8.2%	9%
double aberrations	16.7%	6.0%	6.4%	9.2%	NA	6.8%	4%	10.2%	5%
complex aberrations	22.2%	14.4%	22.7%	18.0%	15.1%	13.2%	4%	4.1%	10%

*除 -5/5q-, -7/7q-, +8, -20/20q-, -Y 之外的單一染色體異常

#無排除 -5/5q-, -7/7q-, +8, -20/20q-, -Y 之單一染色體異常

縮寫：MDS, myelodysplastic syndrome; RA, refractory anemia; RARS, refractory anemia with ringed sideroblasts; RAEB, refractory anemia with excess blasts; RAEB-t, refractory anemia with excess blasts in transformation; CMMoL, chronic myelomonocytic leukemia

所用的分類法不同亦可能使各類型之比例有所不同。我們將這些患者於各器官的表現和過去針對貝氏症患者的研究比較(表三)^{22-23, 25-29}，發現與未合併骨髓發育不良症候群的患者相比，合併骨髓發育不良症候群的貝氏症患者中腸或食道潰瘍的盛行率較高(65% vs 3-36%)，但眼病變的盛行率較低(15% vs 21-75%)，雖然先前曾報告過HLA-B51與貝氏症的後葡萄膜炎有關²，但在此有眼病變的三位患者中僅有一位曾接受HLA-B51的檢查且呈陰性，故無法將臨床表現不同歸咎於

HLA-B51，下面會更進一步討論此臨床表現的差異是否和合併骨髓發育不良症候群有關。

討論二、合併貝氏症與骨髓發育不良症候群患者之染色體分析

過去的研究發現骨髓發育不良症候群患者的臨床表現與染色體異常相關，Greenberg等人的研究指出預後良好的染色體形式是正常、-Y only、del(5q) only、或del(20q) only，預後不佳的染色體包括complex aberrations(同時有三種以上染色體異常)或第七對染色體異常，其他異常

表三：貝氏症合併骨髓發育不良症候群與貝氏症患者之臨床表現比較

	貝氏症 合併骨髓 發育不良 症候群	貝氏症						
		韓國 Bang, 2001	韓國 Bang, 1997	土耳其 Gurler, 1997	德國 Zouboulis, 1997	希臘 Kaklamani, 1998	日本 Nakae, 1993	中國 Dong, 1991
參考文獻	本文	22	23	25	26	27	28	29
病例數	20	1527	1155	2147	196	64	331	98
口腔潰瘍	100.0 ^a	98.8	97.5	100.0	99.0	100	98.2	100.0
生殖道潰瘍	80.0	83.2	56.7	88.2	74.5	78	73.2	81.6
眼部病變	15.0	50.9	28.5	28.9	58.9	75	69.1	21.4
皮膚病變	65.0	84.3	60.6	NA	75.5	94	97.1	NA
針刺試驗陽性	57.1	15.4	NA	56.8	51.8	30	43.8	62.2
關節炎	35.0	38.4	24.2	15.9	59.0	48	56.9	30.6
胃腸道病變	65.0	7.3	4.0	2.8	15.8	3	15.5	35.7
神經病變	10.0	4.6	5.7	2.2	12.8	20	11.0	9.2
血管病變	20.0	1.8	NA	16.8	25.1	8	8.9	16.3
HLA-B51 陽性	30.8	NA	NA	NA	56.3 (HLA-B5)	NA	55	NA

^a此欄數值均以百分比表示

縮寫：NA, not available

則預後介於這兩大類之間²⁰，因此我們或許可從這方面探討這些患者的臨床表現是否受到染色體異常之影響。表一中有二十例合併白塞氏病的骨髓發育不良症候群患者之染色體檢查結果，依據 IPSS (International Prognosis Scoring System) for MDS²⁰，將染色體異常分為 -5/5q- only、+8 only、-7/7q- only、-20/20q- only、-Y only、misc. single aberration (除上述五種外的單一染色體異常)、double aberrations (同時有兩種染色體異常) 及 complex aberrations (同時有三種以上染色體異常) 等八種類型，我們對此二十位合併貝氏症的骨髓發育不良症候群患者與過去對於原發性骨髓發育不良症候群患者之染色體研究做詳盡的比較 (表二)，發現前者的染色體異常比例較後者高出甚多 (94% vs 32-53%)¹³⁻²⁰，甚至比治療相關性 (次發性) 骨髓發育不良症候群患者異常比例 80% 更高³⁰。此外，我們發現在十八位有染色體檢查報告的患者中有十四例 (77.8%) 具有 trisomy 8，且有九例 (50%) 僅有 trisomy 8 的異常，而原發性骨髓發育不良症候群患者只有 6.5-16.3% 具有 trisomy 8，在 3.7-10.2% 的患者中 trisomy 8 是唯一的異常¹³⁻²⁰，兩者之間相差甚多，其原因為何？Takeuchi 等人研究貝氏症患者的淋

巴球，只在某些以 colchicine 或抗癌藥物治療的患者中發現 dicentric 狀淋巴球及一些染色體異常 (但非染色體數目異常)³¹，在這二十個合併貝氏症與骨髓發育不良症候群的患者中，得到骨髓發育不良症候群前只有 Case 6 曾服用 colchicine 來治療貝氏症，其他患者的骨髓發育不良症候群則不可能是因為抗癌藥物或 colchicine 所引起。由此討論可知，高比率的染色體異常並不能單純歸因於貝氏症或骨髓發育不良症候群，我們推測 trisomy 8 可能與這些患者同時得到骨髓發育不良症候群及貝氏症有關。

討論三、Trisomy 8 在合併貝氏症及骨髓發育不良症候群的患者體內究竟扮演什麼角色？

由表一可以知道，合併貝氏症與骨髓發育不良症候群的患者中有十三例曾有腸或食道潰瘍的表現，十一例做過染色體檢查的患者中有九例 (81.8%) 具有 trisomy 8，在七例 (63.6%) 中 trisomy 8 是僅有的染色體異常，另有一例具有非 trisomy 8 的第八對染色體異常，一例則為稀少的 ring 6，然而在無腸或食道潰瘍的七位患者中，有五例 (71.4%) 帶有 trisomy 8 的異常，在兩例 (28.6%) 中 trisomy 8 是唯一的染色體異常。另外，四例併發血管病變 (包含 large vessel vasculi-

tis 與 thrombosis) 的患者均有 trisomy 8, 而十四例未併發血管病變且有染色體檢查的患者則只有十例帶有 trisomy 8 (71.4%)。我們發現一個趨勢, 在有腸或食道潰瘍及血管病變的患者, 較無這些狀況的患者有更高的比例具有 trisomy 8 之染色體異常, 此與過去的研究相符^{6,11}, 雖未達顯著差異, 但可能是病例數目太少的關係。

討論四、骨髓發育不良症候群與貝氏症的病理機轉和免疫失常、細胞凋亡及第八對染色體的關係

近年來有越來越多的證據顯示骨髓發育不良症候群乃因免疫失常導致骨髓衰竭而引起, 過度的細胞增生伴隨過度的細胞凋亡 (apoptosis) 可解釋何以患者的骨髓中細胞數通常是正常或增加, 但周邊血液細胞數卻是減少的³²。Raza 等人研究骨髓發育不良症候群患者骨髓細胞內的細胞週期動力學, 發現約有三分之一的細胞處於合成 DNA 的狀態, 以 ISEL (in situ end labeling) 技術偵測, 包括造血細胞與漿細胞均有過度的細胞凋亡現象³³; Hellstrom-Lindberg 等人使用 TUNEL (nick-end labeling) 方法, 發現骨髓發育不良症候群患者之骨髓中正在凋亡的細胞比率的確較正常人高 ($56.3\% \pm 3.8\%$ vs $16.2 \pm 1.4\%$, $p=0.0001$)³⁴; 此外, Gersuk 等人發現與細胞凋亡相關的 Fas 與 Fas-L 之 mRNA 在骨髓發育不良症候群患者的骨髓內 CD34+ 細胞表現較正常人高, 且會促進細胞表現 Fas 的 TNF- α 其 mRNA 在患者的骨髓中也較正常人高³⁵。近來, Soland 等人的研究證實了骨髓內凋亡與表現 Fas 的 CD34+ 細胞數目增加的現象只見於有 trisomy 8 之染色體異常的患者, 在 monosomy 7 的患者中其實是降低的, 即使在同患者中, 具 trisomy 8 的細胞也可測得比正常細胞有較高的 Fas 及活化的 caspase-3³⁶。綜合以上的研究發現, 可推測過度的 Fas-mediated apoptosis 在骨髓發育不良症候群患者骨髓衰竭的機轉上可能佔有某種重要角色, 尤其是帶有 trisomy 8 之染色體異常的患者; 此種過度的細胞凋亡不僅和造血細胞本身缺陷有關, 與異常的骨髓環境亦有關係, 骨髓環境主要由免疫細胞 (以 T 細胞為主) 透過細胞激素來調節, T 細胞也會攻擊造血細胞³², 這說明了 T 細胞與骨髓發育不良症候群患者的骨髓衰竭也有重要關係。

另一方面, 骨髓發育不良症候群患者也常有自體免疫疾病的表徵, 根據統計, 帶有自體免疫表徵的骨髓發育不良症候群患者比例約為 10-19%^{32,37}, 一項針對 70 位骨髓發育不良症候群患者的研究發現, 追蹤四年之後, 有 13 位 (18.6%) 發展出自體免疫的現象, 其中以 vasculitic overlap syndrome with leucocytoclastic vasculitis 表現有六人, 有兩人發展為 systemic vasculitis, 然而並沒有發現特殊的染色體異常或骨髓發育不良症候群之亞型與自體免疫的表現相關³⁷。可能的機制包括: 骨髓發育不良症候群導致不正常的抗原提呈 (antigen presenting)、T 細胞對抗原提呈的不正常反應、或 B 細胞與 T 細胞之交互作用異常, 導致免疫機能的紊亂而引起自體免疫表徵, 故自體免疫表徵可能是骨髓發育不良症候群的副癌症候群 (paraneoplastic syndrome); 另有一派說法是有一共同觸發因子 (trigger) 破壞 myeloid 及 lymphoid, 結果導致骨髓發育不良症候群及自體免疫的發生³⁸。

至於貝氏症的致病機轉目前也不十分清楚, 但研究發現雖然患者體內未被活化的 T 細胞之 Fas 與 Fas-L mRNA 量是升高的, 但被活化的 T 細胞對 spontaneous 或 Fas-mediated apoptosis 卻有抗性, 且大量表現 anti-apoptotic factor 如 cFLIP、Bcl-x_L、NF- κ B³⁹⁻⁴⁰。另有證據顯示活性期病人之嗜中性球與自體血清培養 18 小時後產生大量的 G-CSF (granulocyte-colony-stimulating factor) 並有 apoptosis 減少的現象⁴¹, 還有研究發現嗜中性球功能過高的現象, 如: 過度 chemotaxis、superoxide 合成過多、IL-6、IL-8、TNF α 等發炎物質產生過多⁴²⁻⁴³。

比較貝氏症與骨髓發育不良症候群的致病機轉, 發現兩者可能皆與 apoptosis 功能異常、不正常的白血球功能與細胞激素分泌有關, 一些位於第八對染色體的基因可能與此有關, 如 IL-7 的基因位於 chromosome 8q12-13⁴⁴, 腸道表皮細胞可製造 IL-7, 是黏膜淋巴球表面 IL-7 receptor (IL-7R) 的調節因子, 而有研究發現 IL-7 轉植鼠發展出與人類潰瘍性大腸炎組織學相似的急、慢性結腸炎⁴⁵。又如 TRAIL-R1 (TNF-related apoptosis-inducing ligand-receptor 1) 和 TRAIL-R2 (T-

NF-related apoptosis-inducing ligand-receptor 2) 是 TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) 的受體，均屬於 TNFR superfamily，其基因位於 8p21-22，TRAIL/TRAIL-R 系統在調節細胞凋亡尤其是淋巴球恆定性佔有重要角色⁴⁶，與貝氏症及骨髓發育不良症候群可能都有關係。此外，C-myc 是位於 8q24 的一個致癌基因，在骨髓發育不良症候群的致病機轉上可能扮演某種角色⁴⁷。最後，如前述所討論過的，骨髓發育不良症候群患者常有一些類似副癌症候群的自體免疫表徵出現，對於合併貝氏症與骨髓發育不良症候群的患者來說，貝氏症可能是骨髓發育不良症候群的副癌症候群的表徵之一。

結論

合併貝氏症與骨髓發育不良症候群是非常罕見的狀況，因合併此兩種疾病的患者有很高比例帶有 trisomy 8 之染色體異常，故推測 trisomy 8 可能使此兩種疾病較容易發病於同患者身上。就臨床表現來說，這些患者較多表現出腸或食道潰瘍，但較少眼部病變；此外，合併腸或食道潰瘍、血管病變的患者比無合併這些表現的患者有較高比例帶有 trisomy 8 的染色體異常，雖未達顯著差異，但有一趨勢存在，推測 trisomy 8 可能與患者的貝氏症表現相關。關於此二種疾病的發病機轉與相關性仍待更多的研究來探討。

參考文獻

1. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *The Lancet* 1990; 335: 1078-80.
2. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1284-91.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. The French-American-British (FAB) Co-operative Group. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189-99.
4. Yamato K. Successful cord blood stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome with Behçet's disease. *Int J Hematol* 2003; 77: 82-5.
5. Yano K, Eguchi K, Migita K, et al. Behçet's disease complicated with myelodysplastic syndrome. A report of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 91-3.
6. Ogawa H, Kuroda T, Inada M, et al. Intestinal Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome with chromosomal trisomy 8-a report of two cases and a review of the literature. *Hepato-Gastroenterol* 2001; 48: 416-20.
7. Ohno E, Ohtsuka E, Watanabe K, et al. Behçet's disease associated with myelodysplastic syndromes. *Cancer* 1997; 79: 262-8.
8. Tomonari A, Tojo A, Takahashi T, et al. Resolution of Behçet's disease after HLA-mismatched unrelated cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol* 2004; 83: 464-6.
9. Tanaka E, Nishinarita M, Uesato M, Kamatani N. A case of intestinal Behçet's disease with abnormal ossification complicated by myelodysplastic syndrome, symptoms revealed after the perforation of ileum ulcer (Japanese). *Ryumachi* 2000; 40: 711-8.
10. Oh EJ, Yoon JS, Park YJ, Cho CS, Kim BK. Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome: a case report. *J Korean Med Sci* 1999; 14: 685-7.
11. Kimura S, Kuroda J, Akagi T, Hayashi H, Kobayashi Y, Kondo M. Trisomy 8 involved in myelodysplastic syndromes as a risk factor for intestinal ulcers and thrombosis- Behçet's disease. *Leuk Lymphoma* 2001; 42: 115-21.
12. Mufti GJ. Pathobiology, classification, and diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2004; 17: 543-57.
13. Chen B, Zhao W-L, Jin J, et al. Clinical and cytogenetic features of 508 Chinese patients with myelodysplastic syndrome and comparison with those in Western countries. *Leukemia* 2005; 19: 767-75.
14. Matsushima T, Handa H, Yokohama A, et al. Prevalence and clinical characteristics of myelodysplastic syndrome with bone marrow eosinophilia or basophilia. *Blood* 2003; 101: 3386-90.
15. Toyama K, Ohyashiki K, Yoshida Y, et al. Clinical implications of chromosomal abnormalities in 401 patients with myelodysplastic syndromes: a multicentric study in Japan. *Leukemia* 1993; 7: 449-508.
16. Lee JH, Shin YR, Lee JS, et al. Application of different prognostic scoring systems and comparison of the FAB and WHO classifications in Korean patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2003; 17: 305-13.
17. Lee DS, Kim SH, Seo EJ, et al. Predominance of trisomy 1q in myelodysplastic syndromes in Korean: is there an ethnic difference? A 3-year multi-center study. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 132: 97-101.
18. de Souza Fernandez T, Silva ML, de Souza J, Tabak D, Abdelhay E. Cytogenetic study of 50 Brazilian patients with primary myelodysplastic syndrome. *Braz J Genet* 1997; 20.
19. Jacobs RH, Combleet MA, Vardiman JW, Larson RA, Le Beau MM, Rowley JD. Prognostic implications of morphology and karyotype in primary myelodysplastic syndromes. *Blood* 1986; 67: 1765-72.
20. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Cytogenetics of myelodysplastic syndromes. Blood* 1997; 89:

- 2079-88.
21. Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med* 2004; 4: 10-20.
 22. Bang D, Lee JH, Lee ES, et al. Epidemiologic and clinical survey of Behçet's disease in Korea: the first multicenter study. *J Korean Med Science* 2001; 16: 615-8.
 23. Bang D, Yoon KH, Chung HG, Choi EH, Lee E, Lee S. Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. *Yonsei Med J* 1997; 38: 428-36.
 24. Shimizu T, Inaba G, Hashimoto T. Diagnostic criteria and their problems of Behçet's disease. *Intern Med* 1974; 33: 278-82.
 25. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestation of Behçet's disease: An analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38: 423-7.
 26. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997; 38: 411-22.
 27. Kaklamani VG, Variopoulos G, Kaklamani PG. Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27: 197-217.
 28. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, Sakane T. Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. In: Wechsler B, Godeau P, eds. *Behçet's disease*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1993: 145-51.
 29. Dong Y, Ming QX, Zhang NZ, Li CH, Wu QY. Testing different diagnostic criteria of Behçet's Syndrome in Chinese patients. In: O'Duffy JD, Kokmen E, Eds. *Behçet's disease: basic and clinical aspects*. New York: Marcel Dekker, Inc. 1991: 55-9.
 30. Oscier DG. ABC of clinical haematology. The myelodysplastic syndromes. *Br Med J* 1997; 314: 883-6.
 31. Takeuchi F, Takeuchi A. Chromosome aberration in lymphocytes from Behçet's disease. *J Rheumatol* 1991; 18: 1207-10.
 32. Voulgarelis M, Giannouli S, Ritis K, Tzioufas AG. Myelodysplasia-associated autoimmunity: clinical and pathophysiological concepts. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 690-700.
 33. Raza A, Gezer S, Mundle S, et al. Apoptosis in bone marrow biopsy samples involving stromal and hematopoietic cells in 50 patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 1995; 86: 268-76.
 34. Hellstrom-Lindberg E, Kanter-Lewensohn L, Ost A. Morphological changes and apoptosis in bone marrow from patients with myelodysplastic syndromes treated with granulocyte-CSF and erythropoietin. *Leuk Res* 1997; 21: 415-25.
 35. Gersuk GM, Beckham C, Loken MR, et al. A role for tumor necrosis factor- α , Fas and Fas-ligand in marrow failure associated with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1998; 103: 176-88.
 36. Sloand EM, Kim S, Fuhrer M, et al. Fas-mediated apoptosis is important in regulating cell replication and death in trisomy 8 hematopoietic cells but not in cells with other cytogenetic abnormalities. *Blood* 2002; 100: 4427-32.
 37. Giannouli S, Voulgarelis M, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos, HM. Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-yr prospective study. *Rheumatology* 2004; 43: 626-32.
 38. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2002; 43: 2083-92.
 39. Todaro M, Zerilli M, Triolo G, et al. NF- κ B protects Behçet's disease T-cells against CD95-induced apoptosis up-regulating antiapoptotic proteins. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2179-91.
 40. Wakisaka S, Takeba Y, Mihara S, et al. Aberrant Fas ligand expression in lymphocytes in patients with Behçet's disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 175-80.
 41. Kawakami T, Ohashi S, Kawa Y, et al. Elevated serum granulocyte colony-stimulating factor levels in patients with active phase of Sweet syndrome and Patients with active Behçet's disease. *Arch Dermatol* 2004; 140: 570-4.
 42. Niwa Y, Miyake S, Sakane T, Shingu M, Yokoyama M. Autooxidative damage in Behçet's disease-endothelial cell damage following the elevated oxygen radicals generated by stimulated neutrophils. *Clin Exp Immunol* 1982; 49: 247-55.
 43. Mege JL, Dilsen N, Sangrueodolce V, et al. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J Rheumatol* 1993; 20: 1544-9.
 44. Sutherland GR, Baker E, Fernandez KE, et al. The gene for human interleukin 7 (IL-7) is at 8q 12-13. *Hum Genet* 1989; 82: 371-2.
 45. Watanabe M, Uveno Y, Yamazaki M, Hibi T. Mucosal IL-7-mediated immune responses in chronic colitis-IL-7 transgenic mouse model. *Immunol Res* 1999; 20: 251-9.
 46. Lee SH, Shin MS, Kim HS, et al. Somatic mutations of TRAIL-receptor 1 and TRAIL-receptor 2 genes in non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2001; 20: 399-403.
 47. Watt R, Stanton LW, Marcu KB, et al. Nucleotide sequence of cloned cDNA of human c-myc oncogene. *Nature* 1983; 303: 725-8.

A Case Report and Literature Survey on Behçet's Disease with Myelodysplastic Syndrome

Yi-Chun Lin, Toong Hua Liang¹, Wei-Sheng Chen², and Hsiao-Yi Lin³

Department of Internal Medicine, Taipei City Hospital;

¹Section of Allergy, Immunology and Rheumatology,

Department of Medicine, Taipei Municipal WanFang Hospital;

²Section of Allergy, Immunology and Rheumatology,

Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital;

³Section of Allergy, Immunology and Rheumatology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital; School of Medicine, National Yang-Ming University

Behçet's disease (BD) is a systemic inflammatory disease of unknown etiology. The main pathology is vasculitis. Myelodysplastic disease (MDS), a heterogeneous group of clonal hematologic disorders, is classified into five subtypes. Normo- or hypercellularity with dysplasia of bone marrow and peripheral cytopenia of at least one lineage are noted in all subtypes, except chronic myelomonocytic leukemia (CMML) subtype, which is characterized by peripheral monocytosis. There were rare cases with coexistent BD and MDS. The majority belonged to incomplete types of Behçet's disease and the refractory anemia subtype of MDS. Here we present a case of 49-year-old woman with Behçet's disease initially who were diagnosed with MDS six years later. This is the first report of a case of BD associated with the CMML subtype of MDS. The chromosome karyotype was 47XX and trisomy 8. After reviewing the past literatures, totally twenty cases with this patient included have concomitant BD and MDS. The temporal sequence of onset is not constant. Comparing their clinical manifestations with the previous case studies, we found they have higher percentages of intestinal/esophageal ulcers than those of BD without MDS (65% vs 3-36%), whereas less percentages of eye lesions (15% vs 21-75%). Besides, the chromosomal analysis revealed that trisomy 8 is more prevalent in those of MDS with BD than MDS without BD (77.8% vs 6.5-16.3%). In these twenty cases with BD and MDS, trisomy 8 is more common in patients with intestinal/esophageal ulcers and vascular lesions (large vessel vasculitis or thrombosis) than those without (81.8% vs 71.4%, 100% vs 71.4% individually). Besides, trisomy 8 is the single chromosome aberration in more patients with intestinal/esophageal ulcers than those without (63.6% vs 28.6%). Although it is not significant, we note a tendency that patients with concurrent MDS and BD have more intestinal/esophageal ulcers and vascular lesions if they carry trisomy 8. From this case review, we make a conclusion: although diagnosis of BD is mainly based on disease history, physical examination and laboratory tests, it is equivocal for some patients. In this condition, a myelodysplastic patient with trisomy 8 warns the possibility of coexistent BD, especially the intestinal or vascular manifestations. (J Intern Med Taiwan 2008; 19: 175- 184)