

以主動脈竇動脈瘤及瓣膜性病變為心臟表現的 Behet's 疾病

陳正熙 吳懿哲 侯嘉殷 周友三 蔡正河

馬偕紀念醫院 心臟內科

摘 要

Behet's 疾病的病理表現為血管炎，主要是以反覆發生口腔潰瘍、生殖器潰瘍及皮膚病變為主要表現，但亦會侵犯身上其他各種系統，一旦此疾病影響到中樞神經系統、心臟血管系統或腸胃系統，通常預後不好。本文報告一位 46 歲男性病患，四年前被診斷有 Behet's 疾病，主訴最近三個月發生運動時呼吸困難、喘、胸口不適等症狀，入院後一系

列檢查發現病患為一 Behet's 疾病侵犯心血管，造成主動脈竇動脈瘤，以及嚴重瓣膜性心臟病（主動脈脫垂及嚴重逆流、二尖瓣、三尖瓣中度逆流）併發心臟衰竭。在加強免疫療法之下，建議病患進一步接受手術治療。由於病患的猶豫、延遲，在未接受手術前，即在院外發生猝死。本文從文獻回顧來瞭解 Behet's 疾病對心臟血管系統各方面的影響及預後，心臟方面包括心包炎、心肌炎、心內膜炎、傳導系統阻滯、心房顫動、心室心搏過速及顫動、冠狀動脈疾病、急性心肌梗塞、瓣膜性疾病。血管方面包括靜脈栓塞、動脈栓塞及動脈瘤。如能提高警覺、早期診斷、早期積極治療，必要時佐以外科治療、並密切追蹤檢查，期能降低病人的死亡率、延長生命。

關鍵詞：Behet's 疾病（Behet's disease）

主動脈竇動脈瘤（Aneurysm of aortic sinus of Valsalva）

瓣膜性心臟病（Valvular heart disease）

前言

在 1937 年一位土耳其皮膚學教授 Hulusi

Behet's，首先發現一種以反覆再發的口腔及生殖器潰瘍和眼睛的發炎為主要特徵之疾病，後來被命名為 Behet's 疾病 1-2。這疾病可造成多器官的影響，包括中樞神經、皮膚、關節、小腸、血管、再發性血栓靜脈炎和動脈瘤。其它器官的影響雖少見，但亦曾被記載，例如肺臟、腎臟、胰臟、周邊神經系統、副睪、肝臟、心肌、心包膜、肌肉、膀胱、甚至也會造成所謂的 Budd-chiari Syndrome 和 Hughes—Stovin Syndrome 3。

影響 Behet's 疾病的預後，端看是否侵犯到中樞神經系統、心臟血管系統或腸道系統。如能提高警覺、早期診斷、早期積極治療，則可降低死亡率。本文描述一

Behet's 疾病個案在心臟方面的侵犯，造成主動脈竇動脈瘤、嚴重瓣膜性病變及心臟衰竭，令人遺憾的是，病人在等候開刀時發生猝死，我們在此提出本病例來報告討論。

病例報告

患者是 46 歲男性，主訴最近三個月發生運動時呼吸困難、喘、及胸口不適等症狀而前來本院門診。其過往史為四年前病患曾在某醫學中心，因反覆性口腔潰瘍、生殖器潰瘍及瘡狀結節等皮膚病灶而被診斷為 Behet's 疾病，並規律服用 Methotrexate (7.5 mg/每週)、Colchicine

(1mg / 每天)、Sulfasalazine (1g / 每天) 來控制病情，但據病人描述，仍偶有反覆性的口腔及生殖器潰瘍發生。此外，病人否認任何其他疾病。不幸的是，最近三個月上述主訴症狀變得逐漸嚴重，瓣膜性心臟病曾被告知並施以藥物治療，但未見改善，於是病患前來本院尋求進一步診治。在門診，聽診發現有第四度收縮期雜音且放射到背部，配合病人有心臟衰竭病史以及病人最近三個月自行間斷性地停掉有關 Behet's 疾病的用藥，於是建議儘快辦理入院進一步檢查及治療。入院後，理學檢查顯示：血壓 112 / 68 mmHg、體溫 36.5°C、心跳 80 次/分、呼吸 20 次 /分，口腔有圓形潰瘍，心律規則但在左下胸骨旁及心尖明顯有第四度收縮期雜音且後射到背部，在第四、五肋間胸骨左緣亦可聽到第四度舒張期雜音，肺音顯示兩側肺底有囉音，腹部平坦、無肝脾腫、無腹部血管性雜音、下肢無水腫，周邊脈搏有 Corrigan's pulse 及 Quincke's pulse 的現象，生殖器有些許潰瘍，且有一些瘡狀結節等皮膚病灶。

血液生化常規檢查發現：紅血球沉降率(ESR)升高 (51mm/hr，正常值 0-15mm/hr)、C-反應性蛋白 (CRP) 濃度上升 (4.29mg/dl，正常值 < 0.8mg/dl)、但白血球總數及分類皆正常，輕度貧血 (血色素為 12.1gm/dl)、肌酸酐 Cr 1.4 mg/dl、尿素氮 BUN 16 mg/dl，其餘生化常規，包含快速血漿反應素試驗 (RPR) 皆正常。胸部 X 光顯示心臟擴大併有肺充血。十二導程心電圖顯示竇性心搏過速及一度傳導阻滯。胸前及食道心臟超音波顯示在主動脈竇有一巨大動脈瘤 (42 × 48mm)，主動脈瓣膜脫垂，主動脈瓣有嚴重的逆流，二尖瓣及三尖瓣有中等程度的逆流，中等程度的肺高壓 (肺動脈收縮壓 73mmHg)，由於巨大動脈瘤的壓迫造成假性動態性二尖瓣狹窄 (狹窄面積估計約 2.4 mm²)。另外，心室在舒張期直徑擴大為 56mm，心室收縮期直徑為 37mm、主動脈根部擴大為 54mm，升主動脈則為 34mm

(圖一甲乙、圖二、三) 胸部電腦斷層檢查發現，主動脈竇有一動脈瘤往左心房壓迫 (圖四)。由臨床症狀及上述檢查發現，病患顯然是在沒規則服藥甚至自行停藥之下，Behet's 疾病活性發作，進而影響心臟血管系統且造成心臟衰竭。在治療方面除了給予心臟衰竭的治療外，亦加強 Behet's 疾病的治療 (除了原先的 Methotrexate、Sulfasalazine、Colchicine，另外加上 prednisolon 60 mg / 每天)。由於病人的主動脈竇動脈瘤隨時有破裂的危險，加上嚴重的主動脈逆流併心臟衰竭，我們積極與外科聯繫，並希望病人能立刻進行心導管檢查後隨即接受心臟外

科手術。由於病患私人因素，在做檢查的前一天辦理自動出院。病人出院後隨即前往另一家醫院且很快的接受了心導管檢查，冠狀動脈血管攝影正常，其餘異常如同前面所描述，由於手術時間尚未排到，病患要求先回家處理私事，當晚突然發生猝死。

討論

Behet's 疾病，在全球各地皆有發現，其中以地中海國家、中東地區及日本的盛行率最高(約 1:10,000)，而美國及歐洲的盛行率則約為 1:50,000。男女比為 2:1，以 20 至 40 歲最常見，男性症狀往往較女性嚴重。Behet's 疾病的病理表現為多系統之血管炎，病因至今仍未明。最常見的三種症狀為口腔潰瘍、生殖器潰瘍及皮膚病變（例如結節性紅斑、瘡狀結節、假性毛囊炎或化膿性丘疹），最常見的死因往往是因為侵犯到中樞神經系統，心臟血管系統或腸胃系統。

Behet's 疾病約有 7~20% 會侵犯到心臟血管系統，其中有 20% 會死於此併發症 4。在血管病變方面有下列三方面的影響：一、靜脈阻塞 二、動脈阻塞 三、形成動脈瘤。其中以靜脈阻塞最為常見（盛行率約為 14.4%），舉凡上腔靜脈、下腔靜脈、大腦靜脈、腸骨靜脈、鎖骨下靜脈、視網膜靜脈、無名靜脈、腎靜脈、淺層靜脈等，文獻皆曾報導過。有關動脈瘤方面，例如：胸主動脈、腹主動脈、股動脈、胸動脈、鎖骨下動脈、肱動脈、橈動脈、腎動脈、冠狀動脈，中大腦動脈、肺動脈等，亦皆曾報導；其中以腹主動脈及股動脈、肺動脈最常見。而主動脈竇動脈瘤則最罕見，從文獻報告中僅發現六例，第一例被報導於 1983 年 5，而第一例主動脈竇動脈瘤破裂則報導於 1994 年 6。

本文病患在主動脈竇發生一巨大動脈瘤，約有 42 x48mm 大小，主動脈竇很明顯擴大為 54mm，升主動脈則為 34mm，主動脈瓣呈脫垂狀併有嚴重主動脈逆流。由其臨床病史、症狀及年齡，並不像是先天性、其它感染性或免疫性所造成，而高度懷疑是 Behet's 疾病侵犯主動脈及瓣膜造成主動脈炎，進而形成上述病變。動脈瘤的病理形成機轉，首先是免疫複合物沉澱在血管上，引發補體固定反應及多形性單核球之活性變化並浸潤在血管四周，然後造成 vasa vasorum 的退化及阻塞，並進而造成血管壁整個壞死、斷裂、及中央層彈性纖維的裂開，最後形成疤痕、真性動脈瘤，有一些則發生血管破裂，進而形成假性動脈瘤。一旦動脈瘤形成後其預後往往很差，除了以免疫療法加強 Behet's 疾病之活性控制外，外科手術做動脈瘤整形術或切除術或置放移植物等是刻不容緩的 7。但即使接受手術預後仍然不很好，因為有一些會再發性形成動脈瘤，或者手術後形成血栓堵塞，甚至在手術接合處常形成假動脈瘤。因此手術後仍需密切追蹤及治療，再開刀的機率不小，文獻報告曾有一病例在短短八個月內形成十四個真性或假性動脈瘤 8。除此以外，亦有文獻提及 Behet's 疾病容易發生穿刺後引發的動脈瘤 9，它常容易發生在做血管攝影檢查之後，形成所謂真性或假性動脈瘤。所以對 Behet's 疾病而言，侵襲性血管攝影檢查，並不建議列為懷疑動脈瘤的第一線檢查，超音波、電腦斷層或核磁共振血管攝影檢查已可發現大部分的動脈瘤。

Behet's 疾病除了影響血管系統外，亦會直接影響心臟造成所謂心包炎、心內膜

炎、心肌炎、傳導系統阻滯、心房顫動、心室心搏過速 / 顫動、冠狀動脈疾病、急性心肌梗塞、瓣膜性疾病等病變，上述皆曾報導於文獻上。其中有關瓣膜性心臟病方面，疑似由 Behet's 疾病引發的主動脈瓣逆流在文獻報告上亦很少¹⁰，目前僅有 21 例，而有關於形成瓣膜性疾病之機轉的可能解釋為：一方面 Behet's 疾病引發的血管炎能造成主動脈根擴大，另一方面，心臟瓣膜受發炎浸潤造成局部壞死或廣泛性的纖維化伴隨 vascularization，甚至有些瓣膜會發生破裂穿孔。本文病例，從超音波即可發現主動脈瓣嚴重逆流，二尖瓣及三尖瓣中度逆流，臨床上高度懷疑可能是 Behet's 疾病所引發的。文獻的個案報告，此類病人予以類固醇療法，可能會有部分緩解的可能性，嚴重的個案常需要開刀，但開刀並無法完全根治，仍需密切追蹤其變化及治療。

Behet's 疾病雖然是以口腔潰瘍、生殖器潰瘍及皮膚病變(例如結節性紅斑、瘡狀結節、假性毛囊炎或化膿性丘疹)為主要表現之疾病，亦會侵犯到全身其它的器官，一旦侵犯到心臟血管系統通常預後不佳，而這有賴於高度警覺、早期診斷、早期治療、以改善預後。一旦動脈瘤形成往往需要接受手術治療，術後仍需密切追蹤檢查，以早期偵測真性或假性動脈瘤或血栓栓塞的發生。今舉此一病例討論，俾能使我們提高警覺，以期給病患更好的照顧，延長其生命。

參考文獻

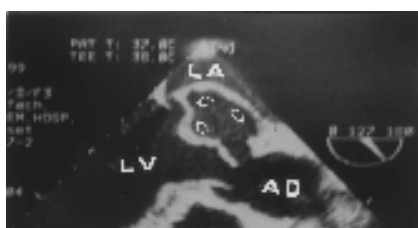
1. Behet's HH. Uber Rezidivierende, Aphthose, durch ein Virus verursachte geschwure am Mund, am Auge unde un der Genitalen. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152-7.
2. International Study Group for Behet's disease. Criteria for diagnosis of Behet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
3. Katoh K, Matsunaga K, Ishigatsubo Y, et al. Pathologically defined neuro-, vasculo-, entero-Behet's disease. *J Rheumatol* 1985;12:1186-90.
4. James DG, Thomson A. Recognition of the diverse cardiovascular manifestations in Behet's disease. *Am Heart J* 1982;103: 457-8.
5. Comess KA, Zibelli LR, Gordon D, Fredrickson SR. Acute, severe, aortic regurgitation in Behet's syndrome. *Ann Int Med* 1983;99:639-40.
6. Koh KK, Lee KH, Kim SS, Lee SC, Jin SH, Cho SW. Ruptured aneurysm of the sinus of Valsalva in a patient with Behet's disease. *Int J Cardiol* 1994;47:177-9.
7. Bradury AW, Milne AA, Murie JA. Surgical aspects of Behet's disease. *Br J Surg* 1994;81:1712-21.
8. Barlett ST, McCarthy WI, Palmer AS, Flinn WR, Bergan JJ, Yao JS. Multiple aneurysms in Behet's disease. *Arch Surg* 1988; 123:1004-8.
9. Kingston M, Ratcliffe JR, Alltree M, Mereudino KA. Aneurysm after arterial puncture in Behet's disease. *Br Med J* 1979;1: 1766-7.
10. Chikamori T, Doi YL, Yonezawa Y, Takata J, Kawamura K, Ozawa T. Aortic regurgitation secondary to Behet's disease. A case report and review of the literature. *Eur Heart J* 1990;11:572-6.

Behet's Disease Complicating with Aneurysm of
Aortic Sinus of Valsava and Valvular Heart Disease

Cheng-His Chen, Yih-Jer Wu, Charles Jia-Yin Hou,
Yu-San Chou, and Cheng-Ho Tsai

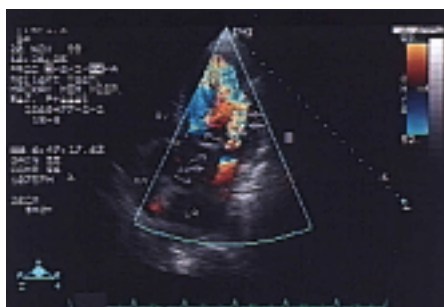
Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,
Mackay Memorial Hospital

Behet's disease, a multisystem disorder, is characterized by recurrent oral and genital aphthous ulceration, eye lesions, and skin changes, whose pathologic feature is vasculitis. Prognosis in Behet's disease depends on the presence of CNS, cardiovascular or intestinal involvement. This report describes a patient who had been diagnosed as Behet's disease for four years, and had complained of dyspnea, short of breath on exertion and chest discomfort since three months prior to admission. A series of examinations demonstrated that the patient had Behet's disease complicating with aneurysm of aortic sinus of Valsalva and severe valvular heart disease, which resulted in congestive heart failure. Although being suggested to receive intensive immunologic therapy and surgical intervention as soon as possible, this patient still succumbed to sudden death, most likely caused by disastrous rupture of the aneurysm, during his waiting for operation. According to the literature review, we discussed the influence and prognosis of cardiopulmonary-Behet's disease. The cardiac manifestations include pericarditis, myocarditis, endocarditis, conduction system disturbances, atrial fibrillation, ventricular tachycardia and fibrillation, coronary artery disease, acute myocardial infarction and valvular heart disease. Three major manifestations of vasculo—Behet's disease are venous occlusion, arterial occlusion and aneurysm formation. Literature reveals that high alertness, early diagnosis and prompt treatment, including surgical treatment if necessary, and prudent patient follow up would lead to improvement of mortality and prolongation of life. (J Intern Med Taiwan 2002;1:128-132)



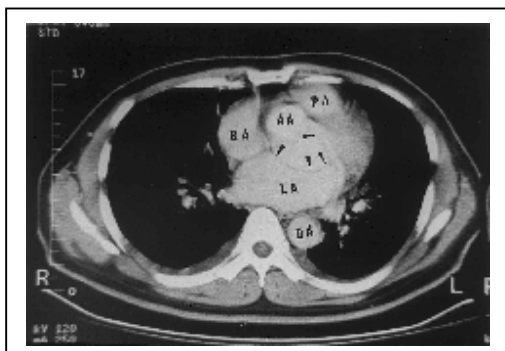
圖一甲乙：經食道心臟超音波：(甲) 心室收縮期

(乙) 心室舒張期，顯示一巨大主動脈竇動脈瘤 (箭號處)，往左心房、二尖瓣方向壓迫，其大小隨著心臟收縮而變化，在舒張期為 42 x48mm。



圖二：2-D 彩色心臟超音波，中間為主動脈竇動脈瘤，中間三箭號處為動脈瘤向左心房、二尖瓣壓迫，造成動態性左心室入口處狹窄，外側雙箭號處顯示在舒張期時進入左心室血流出現鑲嵌性亂流。中間單箭號處顯示重度的主動脈逆流。

圖三：2-D 彩色心臟超音波，雖然動脈瘤往左心房二尖瓣壓迫，在心室收縮期時仍造成中度的逆流 (箭號處)。



圖四：胸部電腦斷層：在升主動脈 (AA) 下方有一巨大膨出的動脈瘤 (箭頭) 往左心房 (LA) 壓迫。

RA:右心房；PA:肺動脈；DA:降主動脈。

