

# 慢性进展型神经白塞综合征临床特点分析

陆翠 蔡勇 赵迎春 张鹏 薛冬梅 周水阳 陈晟

**【摘要】 目的** 总结慢性进展型神经白塞综合征的临床特征。**方法** 回顾分析 2018 年 5 月 24 日收治的 1 例慢性进展型神经白塞综合征患者的诊断与治疗经过;并以 neuro Behçet's syndrome、neuro Behçet's disease、chronic progressive, 以及白塞、神经白塞、慢性进展为中英文检索词,“AND”为检索策略,计算机检索 1980 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 1 日美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)和中国知网中国知识基础设施工程(CNKI)、万方数据库中慢性进展型神经白塞综合征相关临床研究和病例报告,总结其社会人口学、临床表现、实验室和影像学特点,以及治疗原则及预后。**结果** 共检索 14 篇国外文献计 122 例患者,结合本文病例,共纳入 123 例患者。分析结果显示,慢性进展型神经白塞综合征好发于中年男性,高峰发病年龄 45~47 岁,呈慢性病程;表现为共济失调、假性延髓麻痹和认知功能障碍;脑脊液白细胞介素-6 水平升高为其特异性实验室指标,脑干萎缩是特征性影像学改变;治疗原则以糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗为主,多预后不良。**结论** 慢性进展型神经白塞综合征是白塞综合征的少见亚型,易误诊或漏诊,临床表现不典型,脑脊液和 MRI 检查对明确诊断具有重要提示意义,病残率和病死率较高。

**【关键词】** 贝赫切特综合征; 中枢神经系统; 弥散磁共振成像; 白细胞介素 6

## Analysis on clinical characteristics of chronic progressive parenchymal neuro - Behçet's syndrome

LU Cui<sup>1</sup>, CAI Yong<sup>1</sup>, ZHAO Ying-chun<sup>2</sup>, ZHANG Peng<sup>3</sup>, XUE Dong-mei<sup>2</sup>, ZHOU Shui-yang<sup>4</sup>, CHEN Sheng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, <sup>4</sup>Department of Hematology and Rheumatology, the Affiliated Shanghai Songjiang Hospital of Nanjing Medical University, Shanghai 201600, China

<sup>3</sup>Department of Neurology, Binhai People's Hospital, Yancheng 224500, Jiangsu, China

LU Cui and CAI Yong contributed equally to the article

Corresponding author: CHEN Sheng (Email: mztc@163.com)

**【Abstract】 Objective** To summarize the clinical manifestations of chronic progressive parenchymal neuro-Behçet's syndrome (CPPNBS). **Methods** The diagnosis and treatment of one patient with CPPNBS was reviewed and analyzed. Taking neuro Behçet's syndrome, neuro Behçet's disease AND chronic progressive (in English and Chinese) as search terms, retrieve in databases such as PubMed, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Wanfang Data, in order to collect clinical studies and case reports of CPPNBS from January 1, 1980 to December 1, 2018, summarizing the sociodemographic, clinical, laboratory and imaging features, treatment and prognosis of CPPNBS. **Results** A total of 14 English articles with 122 cases were enrolled after searching. Combined with our case, there were 123 cases. CPPNBS was common in male, and the peak onset age ranged 45-47 years old, with a chronic disease

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.06.011

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81671241);上海市教育委员会 2018 年度“曙光计划”项目(项目编号:18SG15)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科[陆翠(现在南京医科大学附属上海松江中心医院血液风湿科,邮政编码:201600),蔡勇(现在江苏省盐城市滨海县人民医院神经内科,邮政编码:224500),陈晟];201600 南京医科大学附属上海松江中心医院神经内科(赵迎春、薛冬梅),血液风湿科(周水阳);224500 江苏省盐城市滨海县人民医院神经内科(张鹏)

陆翠与蔡勇对本文有同等贡献

通讯作者:陈晟,Email: mztc@163.com

course. The common clinical manifestations were ataxia, pseudobulbar palsy and cognitive impairment. Elevated level of interleukin-6 (IL-6) in cerebrospinal fluid (CSF) was the specific laboratory index. Brain stem atrophy in MRI was the specific imaging feature. Glucocorticoids and immunosuppressive agents were the main treatment option. The prognosis was poor. **Conclusions** CPPNBS is a rare subtype of Behçet's syndrome (BS), and could be easily missed or misdiagnosed. The clinical manifestations are not specific. CSF and MRI examinations are important for the diagnosis. The prognosis of this disease is poor. The rates of disability and mortality are high.

**【Key words】** Behçet syndrome; Central nervous system; Diffusion magnetic resonance imaging; Interleukin-6

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81671241) and "Dawn Plan" Project of Shanghai Municipal Education Commission in the Year 2018 (No. 18SG15).

**Conflicts of interest:** none declared

慢性进展型神经白塞综合征(CPPNBS)是一种临床少见的神经系统疾病,是白塞综合征(BS)累及中枢神经系统的亚型,临床表现为共济失调、构音障碍、假性延髓麻痹等<sup>[1]</sup>,目前尚无有效治疗方法,通常预后不良。本研究拟对上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科收治的1例慢性进展型神经白塞综合征患者的诊断与治疗经过进行回顾,并结合文献报道的122例患者,对该病的临床表现、实验室和影像学特点、治疗原则及预后进行分析总结,以期提高临床医师对该病的认识。

## 资料与方法

### 一、临床资料

患者 男性,52岁。主因大小便困难、言语不清、下肢无力并进行性加重31月余,于2018年5月24日入院。患者31个月前(2015年10月)无明显诱因出现排尿困难,遂至当地医院就诊,膀胱镜等泌尿系统和头部MRI检查均未见明显异常,故未予治疗。自2016年8月始,除排尿困难外相继出现言语不清、大便困难、双下肢乏力、反应迟钝等症状,并进行性加重,至15d前病情严重至不能独自站立、行走,生活不能自理,同时伴记忆力减退、饮水呛咳、强哭强笑;病程中无头痛、恶心呕吐、发热、复视等症状,遂至我院门诊就诊。经头部CT检查可见双侧顶枕叶和侧脑室旁腔隙灶,左侧上颌窦局部黏膜稍隆起,疑似黏膜下囊肿,遂以“进行性核上性麻痹”收入院。入院后体格检查:双下肢皮肤散在假性毛囊炎(图1a),腹壁浅表静脉曲张(图1b);神志清楚,言语不清,短时记忆减退;双侧瞳孔等大、等圆,直径约3mm,对光反射灵敏,各向眼动充分,无复视、辐辏反射不良,无结膜充血;口腔黏膜未见溃

疡,咽反射亢进;四肢肌力4级,肌张力明显增高;双侧指鼻试验欠稳准,直线行走不能,感觉系统检查无异常;四肢腱反射亢进,双侧掌颌反射亢进,双侧踝阵挛阳性,双侧Babinski征、Chaddock征阳性,脑膜刺激征阴性。实验室检查:血清抗核抗体(ANA)、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、类风湿因子(RF)阴性;腰椎穿刺脑脊液外观清亮、透明,常规、生化均正常,抗水通道蛋白4(AQP4)抗体阴性,白细胞介素-6(IL-6)未检测。入院后进一步询问病史,得知患者既往曾有口腔和阴囊溃疡、脓疱样皮疹、下肢静脉血栓等表现,白塞综合征诊断明确,结合病程中出现的慢性神经系统症状与体征考虑神经白塞综合征可能,经检索文献,发现神经白塞综合征与人类白细胞抗原B51(HLA-B51)基因密切相关,遂行HLA-B51基因检测呈阳性。影像学检查:头部MRI显示中脑、间脑、脑干萎缩(图2a);扩散张量纤维束示踪成像(DTT)可见双侧皮质脊髓束脑干段明显稀疏,脑干萎缩(图2b)。根据患者有反复口腔溃疡和阴囊溃疡史4~5年,伴脓疱样皮疹,5年前(2013年)曾因双侧髂静脉闭塞行静脉溶栓治疗,并长期服用华法林,结合临床病史、既往史、实验室和影像学检查,临床诊断为慢性进展型神经白塞综合征。采取甲泼尼龙500mg/d静脉滴注冲击治疗5d,序贯减量至240mg/d静脉滴注5d、120mg/d静脉滴注5d、80mg/d静脉滴注3d,再改为泼尼松40mg/d口服维持,同时辅以免疫抑制剂环磷酰胺0.40g/月静脉滴注、沙利度胺75mg/d口服,及抗凝药利伐沙班10mg/d口服,维持治疗至今。共住院25d,出院后随访6个月,临床症状有所改善,可独立行走。

### 二、文献检索

分别以 neuro Behçet's syndrome、neuro Behçet's

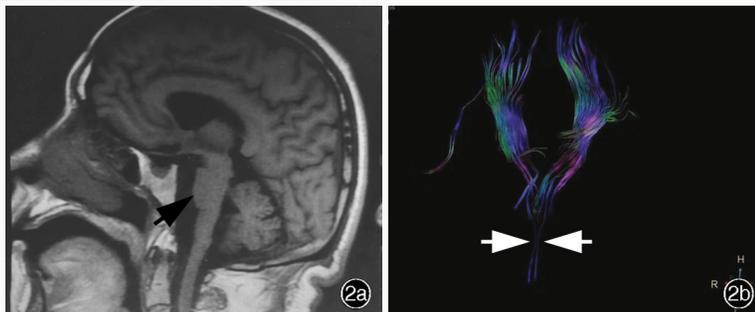


图 1 体格检查所见 1a 右下肢假性毛囊炎 1b 腹壁浅表静脉曲张

Figure 1 Physical examination findings Pseudofolliculitis on the right leg was found (Panel 1a). Abdominal wall superficial varices were found (Panel 1b).

图 2 头部 MRI 检查 2a 矢状位 T<sub>1</sub>WI 显示脑桥腹侧欠饱满,考虑萎缩(箭头所示) 2b 冠状位 DTT 显示双侧皮质脊髓束脑干段稀疏(箭头所示),脑干萎缩

Figure 2 Brain MRI findings Sagittal T<sub>1</sub>WI showed mild atrophy of ventral pons (arrow indicates, Panel 2a). Coronal DTT indicated bilateral sparse corticospinal tracts (arrows indicate) and brain stem atrophy (Panel 2b).



disease、chronic progressive, 以及白塞、神经白塞、慢性进展型为中英文检索词,“AND”为检索策略,计算机检索美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)和中国知网中国知识基础设施工程(CNKI)、万方数据库中慢性进展型神经白塞综合征相关临床研究和病例报告。语种限制为中英文,检索年限设为 1980 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 1 日。(1)纳入标准:结合临床表现、实验室和影像学检查,诊断明确的慢性进展型神经白塞综合征相关临床研究和病例报告。(2)排除标准:慢性进展型神经白塞综合征相关综述、Meta 分析、动物实验等文献类型,或可能被重复纳入研究的病例、诊断不明确的临床研究和病例报告。

### 三、观察指标

根据本文病例及文献检索的病例资料,归纳总结慢性进展型神经白塞综合征的社会人口学(性别、年龄、来自国家或地区、病程)、临床表现(神经系统以外表现、神经系统表现、神经系统以外表现与神经系统表现的时间关系)、实验室(HLA-B51 基因和脑脊液指标)、影像学、治疗原则及预后特点。

## 结 果

经文献检索共获得慢性进展型神经白塞综合征相关文献 14 篇计 157 例患者,均为国外文献,剔除可能重复报道的病例,最终纳入 122 例患者<sup>[2-14]</sup>。结合本文病例,共计 123 例慢性进展型神经白塞综合征患者(表 1),其中性别信息完整者 96 例,男性

68 例,女性 28 例;年龄信息完整者 22 例,年龄 22~77 岁,平均(45.27±14.84)岁;病程为 4~576 个月,中位病程 34.50(15.75, 195.00)个月;分别来自日本、法国、土耳其、伊朗、意大利和中国。123 例患者的临床表现、实验室和影像学检查详见表 2。仅 1 例死亡患者进行尸脑病理学检查,可见颅内和脊髓多发性孤立和融合的新鲜和陈旧性坏死病灶;新鲜病灶内可见淋巴细胞、粒细胞和巨噬细胞浸润,以及活化的小胶质细胞和血管周围淋巴细胞套,陈旧病灶内可见明显的纤维胶质增生<sup>[4]</sup>。

本研究 123 例患者有 54 例有完整的治疗及预后资料,约 75.93%(41/54)选择激素治疗为主、免疫抑制剂为辅的联合治疗方案;0.37%(2/54)单纯应用激素治疗;0.37%(2/54)选择激素联合苯丁酸氮芥+自体干细胞移植治疗方案;16.67%(9/54)采取单纯免疫抑制剂治疗方案。45 例应用激素患者中 12 例采用大剂量激素冲击治疗(500 或 1000 mg/d 静脉滴注)<sup>[3-4,7,9,12-13]</sup>,然后逐渐减量至 30~50 mg/d;9 例确诊后以 0.50~2.00 mg/(kg·d)激素维持治疗<sup>[4-5,9]</sup>;其余 24 例文献中未提供激素治疗的具体剂量<sup>[7,9,12]</sup>。本研究患者所选用的免疫抑制剂依次为甲氨蝶呤占 62.96%(34/54)、英夫利昔单抗占 20.37%(11/54)、秋水仙碱(1.00~1.50 mg/d)占 11.11%(6/54)、环磷酰胺占 9.26%(5/54)和硫唑嘌呤 5.55%(3/54)。经上述各种药物治疗后,约 9.26%(5/54)的患者病情改善,79.63%(43/54)进展,14.81%(8/54)长期卧床,11.11%(6/54)死亡。

**表 1** 123 例慢性进展型神经白塞综合征患者的来源文献

**Table 1.** Review of 123 patients with CPPNBS in literatures

文献来源	发表时间	例数(例)	来自国家	文献来源	发表时间	例数(例)	来自国家
Nakamura, et al <sup>[2]</sup>	1994 年	5	日本	Sumita, et al <sup>[9]</sup>	2012 年	8	日本
Yamasaki, et al <sup>[3]</sup>	2000 年	1	日本	Kanoto, et al <sup>[10]</sup>	2013 年	4	日本
Hirose, et al <sup>[4]</sup>	2006 年	2	日本	Noel, et al <sup>[11]</sup>	2014 年	37	法国
De Cata, et al <sup>[5]</sup>	2007 年	2	意大利	Hirohata, et al <sup>[12]</sup>	2015 年	37	日本
Akman-Demir, et al <sup>[6]</sup>	2008 年	14	土耳其	Hamada, et al <sup>[13]</sup>	2018 年	1	日本
Matsui, et al <sup>[7]</sup>	2010 年	2	日本	Watanabe, et al <sup>[14]</sup>	2018 年	1	日本
Borhani Haghighi, et al <sup>[8]</sup>	2011 年	8	伊朗	本文病例	2019 年	1	中国

**表 2** 慢性进展型神经白塞综合征患者的临床资料

**Table 2.** Clinical data of patients with CPPNBS

观察指标	临床资料数据	观察指标	临床资料数据	观察指标	临床资料数据
性别[例(%), N=96]		皮肤病变(N=58)	12(20.69)	发热	1( 1.12)
男性	68(70.83)	眼部病变(N=95)	55(57.89)	神经系统以外表现与神经系统表现的时间关系[例(%), N=16]	
女性	28(29.17)	其他系统损害(N=53)	25(47.17)	先出现神经系统以外表现	13(13/16)
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁, N=22)	45.27 ± 14.84	神经系统表现[例(%), N=89]		先出现神经系统表现	2( 2/16)
病程[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 月, N=123]	34.50(15.75, 195.00)	共济失调	39(43.82)	同时出现	1( 1/16)
来自国家[例(%), N=123]		排便失禁	22(24.72)	HLA-B51 基因阳性[例(%), N=39]	33(84.62)
日本	61(49.59)	构音障碍	21(23.60)	脑脊液检查[例(%)]	
法国	37(30.08)	认知功能障碍	18(20.22)	白细胞计数升高(N=68)	50(73.53)
土耳其	14(11.38)	精神症状	15(16.85)	蛋白定量升高(N=24)	12(50.00)
伊朗	8( 6.50)	痴呆	4( 4.49)	IL-6 升高(N=24)	20(83.33)
意大利	2( 1.63)	记忆力减退	3( 3.37)	MRI 检查[例(%), N=100]	
中国	1( 0.81)	脑膜炎	2( 2.25)	小脑萎缩	8( 8.00)
神经系统以外表现[例(%)]		头痛	2( 2.25)	脑干萎缩	77(77.00)
口腔溃疡(N=58)	55(94.83)	眩晕	2( 2.25)	脑白质病变	10(10.00)
生殖器溃疡(N=58)	38(65.52)	感觉障碍	1( 1.12)	无异常	6( 6.00)

HLA-B51, human leukocyte antigen B51, 人类白细胞抗原 B51; IL-6, interleukin-6, 白细胞介素-6

## 讨 论

尽管白塞综合征最初被描述为皮肤病<sup>[15]</sup>,但其发病和死亡原因主要是神经系统和大血管受累。其中,中枢神经系统受累是白塞综合征的最严重的亚型之一,根据临床表现和神经影像学特点可以分为 3 型,即脑实质型、非脑实质型和混合型神经白塞综合征<sup>[16-17]</sup>,而脑实质型神经白塞综合征又可根据病程,进一步分为急性脑实质型和慢性进展型神经白塞综合征<sup>[1]</sup>。慢性进展型神经白塞综合征发病隐匿,症状与体征呈进行性加重,易被误诊为神经变性病,临床极为少见,目前国内尚无文献报道。总结本文病例和文献报道的 122 例患者的临床特点,该病好发于中年男性,呈慢性病程,主要表现为共

济失调、构音障碍等中枢神经系统受累症状与体征,通常预后不良。

白塞综合征地域差异十分明显,以地中海、中东和远东地区发病率最高,尤以土耳其为甚<sup>[18]</sup>,目前文献所报道的慢性进展型神经白塞综合征主要集中在上述地区,以日本报道的病例数最多,约占 49.59%(61/123)。Hirohata 等<sup>[12]</sup>报告 37 例慢性进展型神经白塞综合征病例,男性占 67.57%(25/37)、女性 32.43%(12/37),平均年龄为(47.9 ± 13.9) 岁。本研究 123 例患者中 96 例性别信息完整,男性占 70.83%(68/96)、女性 29.17%(28/96),22 例年龄信息完整,平均年龄(45.27 ± 14.84) 岁,与文献报道基本一致<sup>[12]</sup>。上述研究结果提示,慢性进展型神经白塞综合征好发于中年男性,男女比例约为 2.40 :1,

高峰发病年龄为 45~47 岁。

关于慢性进展型神经白塞综合征的病因和发病机制尚未阐明。*HLA-B51* 基因被认为是白塞综合征的易感基因, 本研究所纳入的病例 *HLA-B51* 基因阳性率高达 84.62% (33/39), 故推测 *HLA-B51* 基因可能也是慢性进展型神经白塞综合征的易感基因。

慢性进展型神经白塞综合征以缓慢、进行性加重的神经功能缺损症状为特征, 其神经系统症状主要表现为共济失调 (43.82%, 39/89)、排便失禁 (24.72%, 22/89)、构音障碍 (23.60%, 21/89) 和认知功能障碍 (20.22%, 18/89), 亦可见精神症状 (16.85%, 15/89) 或记忆力减退 (3.37%, 3/89) 等。Ishido 等<sup>[1]</sup>的 Meta 分析显示, 急性脑实质型患者主要表现为发热伴脑膜炎, 而慢性进展型病例则以进行性构音障碍、共济失调、痴呆为主要特点。本文病例以大小便困难为首发症状, 随着疾病进展逐渐出现假性延髓麻痹, 同时伴共济失调, 与文献报道的慢性进展型神经白塞综合征的特征性临床表现相符。该病通常呈慢性病程, 早期诊断困难, 多于发病后 1~3 年方明确诊断, 部分患者甚至数十年后才确诊。Kanoto 等<sup>[10]</sup>报告 1 例病程长达 576 个月的慢性进展型神经白塞综合征患者, 该作者认为, 临床医师对疾病认识不充分是导致患者延误诊断的重要原因之一。本文患者神经系统症状与体征长达 2 年, 曾被误诊为进行性核上性麻痹, 经进一步详细询问病史, 发现其曾出现神经系统以外的症状, 如口腔和阴囊溃疡、皮疹、下肢静脉血栓等, 才提示诊断。

脑脊液 IL-6 水平升高是慢性进展型神经白塞综合征相对特异性的实验室指标, 可见于 83.33% (20/24) 的患者。脑脊液 IL-6 水平升高亦可发生于急性脑实质型患者<sup>[1]</sup>, 但持续性 IL-6 高表达是慢性进展型神经白塞综合征的特征性实验室特点, 可资鉴别。Hirohata 等<sup>[12]</sup>曾对 28 例慢性进展型神经白塞综合征患者的脑脊液 IL-6 水平进行检测, 平均水平为 (313.30 ± 484.69) pg/ml。遗憾的是, 由于我院实验室暂未开展该项目的检测, 因此本文患者未行脑脊液 IL-6 测定, 但结合既往有明确口腔黏膜和生殖器溃疡合并下肢静脉血栓史, 临床呈慢性进展性共济失调、构音障碍等表现, 考虑慢性神经白塞综合征可能, 并且 *HLA-B51* 基因检测呈阳性, 以及典型的影像学改变, 符合慢性进展型神经白塞综合征的诊断。

影像学检查对诊断具有重要提示作用。脑干和小脑萎缩是慢性进展型神经白塞综合征最具特征性的改变, 发生率约为 77% (77/100)。<sup>123</sup>I-N-异丙基-p-碘苯丙胺 (<sup>123</sup>I-IMP) SPECT 提示, 双侧小脑血流灌注减少<sup>[14]</sup>, <sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖 (<sup>18</sup>F-FDG) PET 提示小脑和脑干葡萄糖代谢降低<sup>[3]</sup>。本文患者 MRI 可见典型的脑干萎缩征象, 符合慢性进展型神经白塞综合征的特征性影像学表现。值得一提的是, 本研究率先采用扩散张量成像 (DTI) 评估慢性进展型神经白塞综合征患者的白质纤维束, 尤其是皮质脊髓束, 表现为皮质脊髓束脑干段明显减少, 这可能是脑干萎缩的重要原因, 亦是慢性进展型神经白塞综合征的特征性影像学改变, 提示 DTI 可能为早期诊断的新方法, 我们研究团队正在开展此项研究。神经白塞综合征的 MRI 与多发性硬化 (MS) 相似, 前者脑室周围以及皮质或皮质旁病变相对少见, 而脑干病变较明显且向垂直延伸, 脊髓病变呈长节段脊髓中央病变, 可资鉴别<sup>[19]</sup>。

治疗原则以糖皮质激素治疗为主, 同时辅助免疫抑制剂。本研究所纳入病例主要以糖皮质激素治疗为主 (83.33%, 45/54), 其中 12 例采用大剂量激素冲击治疗 (500 或 1000 mg/d); 免疫抑制剂首选甲氨蝶呤 (62.96%, 34/54), 其次为英夫利昔单抗 (20.37%, 11/54)、秋水仙碱 (11.11%, 6/54)、环磷酰胺 (9.26%, 5/54)、硫唑嘌呤 (5.55%, 3/54)。Hirohata 等<sup>[12]</sup>研究发现, 甲氨蝶呤可以预防慢性进展型患者病情进展, 其疗效优于大剂量糖皮质激素、硫唑嘌呤和环磷酰胺, 但该项研究样本量较小, 尚待大样本研究结果的验证。2018 年, 欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 建议: 脑实质型神经白塞综合征一经确诊即应予以大剂量糖皮质激素联合免疫抑制剂如硫唑嘌呤治疗: 甲泼尼龙 1 g/d 静脉注射 7 天后改为泼尼松 1 mg/(kg·d) 口服治疗 1 个月, 然后每 10~15 天减量 5~10 mg, 维持治疗 6 个月, 也可予以硫唑嘌呤 2~3 mg/(kg·d) 口服长期维持<sup>[20]</sup>; 复发和重度慢性进展型神经白塞综合征患者可以单克隆抗肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 抗体作为首选治疗方案<sup>[17]</sup>。然而遗憾的是, 无论何种治疗方案, 患者均预后不良, 疾病进展占 79.63% (43/54)、长期卧床占 14.81% (8/54)、病死率高达 11.11% (6/54), 病残率和病死率均较高, 严重影响患者生活质量。本文病例经大剂量糖皮质激素冲击联合环磷酰胺免疫抑制治疗后, 临床症状有所改善。

综上所述,慢性进展型神经白塞综合征是临床少见的神经系统疾病,早期极易误诊或漏诊;脑干萎缩是其特征性影像学改变,DTI有望成为早期诊断的新方法;糖皮质激素联合免疫抑制剂为首选治疗方案,生物制剂抗肿瘤坏死因子- $\alpha$ 抗体也可能使患者获益。然而,无论何种治疗方案均不能有效控制病情进展,患者多预后不良。因其病残率和病死率较高,因此早期明确诊断并及时治疗对改善临床症状、延缓疾病进展具有重要意义。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Ishido M, Horita N, Takeuchi M, Shibuya E, Yamane T, Kawagoe T, Ishido T, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Hirohata S, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behçet disease: meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:10196.
- [2] Nakamura Y, Takahashi M, Ueyama K, Mitsui Y, Tanaka H, Nishimoto K, Yagi Y, Kitaguchi M. Magnetic resonance imaging and brain-stem auditory evoked potentials in neuro-Behçet's disease[J]. *J Neurol*, 1994, 241:481-486.
- [3] Yamasaki T, Taniwaki T, Arakawa K, Yamada T, Kira J. A case of neuro-Behçet's disease presenting as chronic progressive cerebellar ataxia[J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2000, 40: 233-236.
- [4] Hirose M, Ikeuchi T, Hayashi S, Terajima K, Endo K, Hayashi T, Kakita A, Kimura T, Takahashi H, Nishizawa M. A possible variant of neuro-Behçet disease presenting chronic progressive ataxia without mucocutaneous-ocular symptoms [J]. *Rheumatol Int*, 2006, 27:61-65.
- [5] De Cata A, Intiso D, Bernal M, Molinaro F, Mazzoccoli G, D'Alessandro V, Greco A, Curci S, Sperandeo M, Frusciante V, Famularo G, Dallapiccola B, Vendemiale G. Prolonged remission of neuro-Behçet disease following autologous transplantation[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2007, 20:91-96.
- [6] Akman-Demir G, Tüzün E, İçöz S, Yeşilot N, Yentür SP, Kürtüncü M, Mutlu M, Saruhan-Direskeneli G. Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: association with disease subsets and long-term outcome[J]. *Cytokine*, 2008, 44:373-376.
- [7] Matsui T, Ishida T, Tono T, Yoshida T, Sato S, Hirohata S. An attack of acute neuro-Behçet's disease during the course of chronic progressive neuro-Behçet's disease: report of two cases [J]. *Mod Rheumatol*, 2010, 20:621-626.
- [8] Borhani Haghighi A, Sarhadi S, Farahangiz S. MRI findings of neuro-Behçet's disease[J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 30:765-770.
- [9] Sumita Y, Murakawa Y, Sugiura T, Wada Y, Nagai A, Yamaguchi S. Elevated BAFF levels in the cerebrospinal fluid of patients with neuro-Behçet's disease: BAFF is correlated with progressive dementia and psychosis[J]. *Scand J Immunol*, 2012, 75:633-640.
- [10] Kanoto M, Hosoya T, Toyoguchi Y, Oda A. Brain stem and cerebellar atrophy in chronic progressive neuro-Behçet's disease [J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82:146-150.
- [11] Noel N, Bernard R, Wechsler B, Resche-Rigon M, Depaz R, Le Thi Huong Boutin D, Piette JC, Drier A, Dormont D, Cacoub P, Saadoun D. Long-term outcome of neuro-Behçet's disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66:1306-1314.
- [12] Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y. Retrospective analysis of long-term outcome of chronic progressive neurological manifestations in Behçet's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 349:143-148.
- [13] Hamada K, Takei R, Sakiyama Y, Moriyama H, Hashiguchi A, Takashima H. A case of chronic progressive neuro-Behçet disease with extensive cerebral atrophy and elevated CSF IL-6 activity treated with infliximab [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2018, 58:30-34.
- [14] Watanabe M, Kobayashi R, Hasegawa T, Yokoi S, Okada H, Okuda S. A case of chronic progressive neuro-Behçet's disease with cerebellar ataxia and bulbar palsy preceding mucocutaneous-ocular symptoms [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2018, 58:105-110.
- [15] Behçet H. Über residivierende Aphthose, durch ein virus verursachtes Geschwure am Mund, am Auge und an der Genitalien [J]. *Derm Wochenschr*, 1937, 105:1152-1157.
- [16] Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, Gaudric J, Gul A, Kötter I, Leccese P, Mahr A, Moots R, Ozguler Y, Richter J, Saadoun D, Salvarani C, Scuderi F, Sfikakis PP, Siva A, Stanford M, Tugal-Tutkun I, West R, Yurdakul S, Olivieri I, Yazici H. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77:808-818.
- [17] Uygunoglu U, Siva A. Behçet's syndrome and nervous system involvement [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18:35.
- [18] Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, Tunç R, Urgancioglu M, Dişçi R. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey [J]. *Int J Dermatol*, 2003, 42:803-806.
- [19] Uygunoglu U, Zeydan B, Ozguler Y, Ugurlu S, Seyahi E, Kocer N, Islak C, Kantarci K, Saip S, Siva A, Kantarci OH. Myelopathy in Behçet's disease: the Bagel sign [J]. *Ann Neurol*, 2017, 82:288-298.
- [20] Ozguler Y, Leccese P, Christensen R, Esatoglu SN, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, Gaudric J, Gul A, Kötter I, Mahr A, Moots RJ, Richter J, Saadoun D, Salvarani C, Scuderi F, Sfikakis PP, Siva A, Stanford M, Tugal-Tutkun I, West R, Yurdakul S, Olivieri I, Yazici H, Hatemi G. Management of major organ involvement of Behçet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57:2200-2212.

(收稿日期:2019-05-22)

**下期内容预告** 本刊2019年第7和8期报道专题为脑小血管病,重点内容包括:脑小血管病研究新理念;脑小血管病动物模型现状与未来;脑小血管病患者影像学改变与阿尔茨海默病风险的Meta分析;血管周围间隙在脑小血管病和多发性硬化中的比较;脑小血管病负荷与同型半胱氨酸相关性分析;遗传性脑小血管病患者认知功能特点分析;类似常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病的强直性肌营养不良症1型一例;褪黑素对慢性脑灌注不足大鼠血-脑屏障功能障碍的保护作用;褪黑素对慢性脑灌注不足大鼠脑白质髓鞘的保护作用