

行走不稳 4 个月 双下肢麻木无力 发作性抖动 3 个月

杨琼 周雁 毛晨晖 韩菲 高晶 崔丽英

【关键词】 结节病; 神经系统; 肉芽肿; 病例报告

【Key words】 Sarcoidosis; Nervous system; Granuloma; Case reports

Unsteady gait for four months, numbness and weakness of bilateral lower limbs, paroxysmal twitch for three monthsYANG Qiong¹, ZHOU Yan¹, MAO Chen-hui¹, HAN Fei¹, GAO Jing¹, CUI Li-ying^{1,2}¹Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China²Neurosciences Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: CUI Li-ying (Email: pumchcuily@sina.com)

病历摘要

患者 男性, 69 岁, 主因行走不稳 4 个月, 双下肢麻木无力、发作性抖动 3 个月, 于 2015 年 11 月 10 日入我院神经内科。患者 4 个月前(2015 年 7 月)无明显诱因出现行走不稳, 不自主向左侧歪斜; 约 1 个月后(2015 年 8 月)出现双下肢麻木、无力, 行走时前屈、前倾, 伴静止时双下肢发作性抖动, 动作幅度较大, 持续数分钟, 2~3 次/d, 夜间加重、活动或自行按摩后缓解, 无头晕、头痛, 无意识障碍等。外院头部 MRI (2015 年 9 月 5 日) 显示, 左侧侧脑室后角和周围占位性病变, 伴大面积水肿, 增强扫描病变呈结节样强化, 考虑脑转移瘤可能性大, 不排除分化不良的室管膜瘤等可能; 亦可见硬膜下积液, 脑白质变性。为求进一步诊断与治疗, 于 2015 年 9 月 14 日首次收入我院神经外科, 入院后体格检查: 右侧颞部视野缺损, 左侧额部和耳上皮肤针刺觉减退, 左下肢肌力 4 级、余肢体肌力正常, 肌张力均增高, 双侧 Babinski 征阳性。复查头部 MRI 显示, 左侧侧脑室脉络丛、枕角室管膜下占位性病变(图 1), 不支持高级别神经上皮组织肿瘤; 进一步行 ¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET 显示, 左侧侧脑室后角代谢增高。遂于 2015 年 9 月 23 日行立体定向脑深部病变(左侧侧脑室后角)穿刺活检术。患者住院 13 d, 出院等待病理学检查结果, 遵医嘱服用丙戊酸钠缓释片(德巴金)0.50 g/次(2 次/d)、维生素 B₁ 10 mg/次(3 次/d)以及甲钴胺(弥可保)0.50 mg/次(3 次/d)。出院后 5 d(2015 年 10 月 1 日)突然出现

反应迟钝、睡眠增多、言语不能、持筷不能, 双下肢无力、行走不稳加重, 遂至我院神经外科急诊就诊。头部 CT 显示, 左侧颞枕叶片状低密度影, 提示水肿可能(图 2), 予甲泼尼龙(美卓乐)20 mg/d 口服, 治疗 3 d 后每 3 天减量 4 mg 直至停药, 共治疗 15 d, 以及甘油果糖氯化钠注射液 250 ml/次(2 次/d)静脉滴注 1 d 后改为甘油合剂 50 ml/次(2 次/d)口服 5 d。治疗 3 d 后(2015 年 10 月 4 日)逐渐好转, 言语和思维有逻辑, 可识家人, 继续上述治疗。至 2015 年 10 月 10 日, 脑组织活检病理学检查显示, 左侧侧脑室后角少许脑组织, 并可见类上皮样肉芽肿结节(图 3), 建议排除结核病等感染性疾病。遂于 2015 年 10 月 20 日至我院感染科门诊就诊, 实验室检查血清结核分枝杆菌感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT.TB)和结核分枝杆菌抗体均呈阴性, 红细胞沉降率(ESR)和 C-反应蛋白(CRP)均于正常值范围, 考虑结核病可能性不大。为求进一步诊断与治疗, 于 2015 年 11 月 9 日至我院神经内科门诊就诊, 体格检查: 脑神经未见明显异常, 双下肢腱反射活跃, 双侧 Babinski 征阳性, 步态正常, 可直线行走。复查头部 MRI 显示病灶较前明显缩小(图 4)。予氯硝安定 1 mg/晚口服, 双下肢不自主抖动明显缓解, 自觉至 10 月 10 日行走不稳已较前好转。门诊以“颅内占位性病变, 性质待查”收入院。患者自发病以来, 否认口干、眼干、皮疹、光过敏、雷诺现象等, 精神、睡眠和饮食正常, 小便频繁、大便多年依赖通便药物, 体重无明显变化。

既往史、个人史及家族史 患者既往青光眼 10 余年, 2015 年 1 月较前加重, 于 2015 年 3 月行右眼小梁切除术, 其余无异常。个人史及家族史均无特殊。

入院后体格检查 体温 35.7 °C, 心率 67 次/min, 脉搏 18 次/min, 血压 145/97 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa); 神志清楚, 语言流利, 高级认知功能正常[简易智能状态检查量表(MMSE)评分 29 分], 右侧瞳孔不规则圆形(术后改变)、无对

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.10.015

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经内科(杨琼、周雁、毛晨晖、韩菲、高晶、崔丽英); 100730 北京, 中国医学科学院神经科学中心(崔丽英)

通讯作者: 崔丽英 (Email: pumchcuily@sina.com)

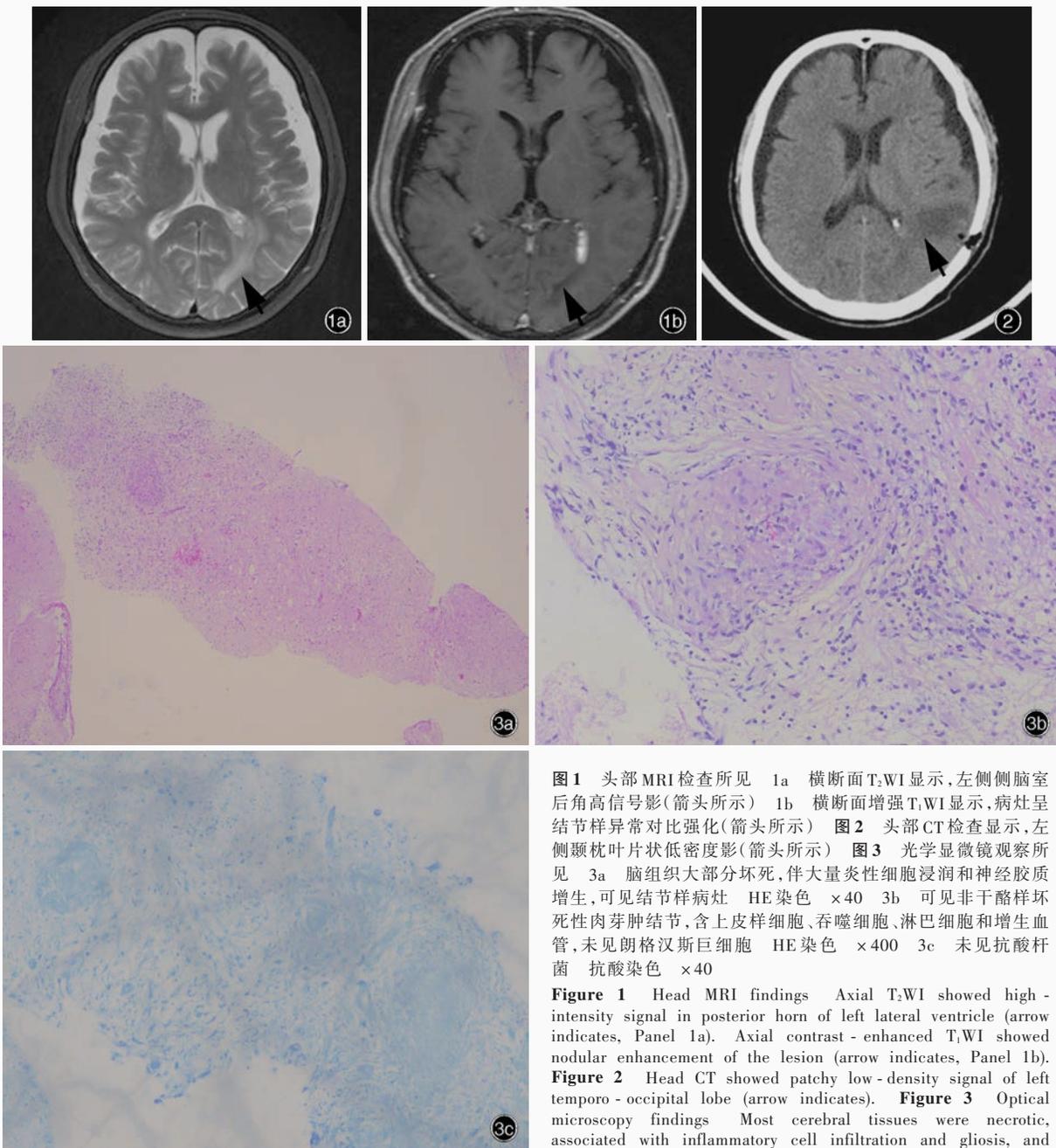


图1 头部MRI检查所见 1a 横断面T₂WI显示,左侧侧脑室后角高信号影(箭头所示) 1b 横断面增强T₁WI显示,病灶呈结节样异常对比强化(箭头所示) **图2** 头部CT检查显示,左侧颞枕叶片状低密度影(箭头所示) **图3** 光学显微镜观察所见 3a 脑组织大部分坏死,伴大量炎性细胞浸润和神经胶质增生,可见结节样病灶 HE染色 ×40 3b 可见非干酪样坏死性肉芽肿结节,含上皮样细胞、吞噬细胞、淋巴细胞和增生血管,未见朗格汉斯巨细胞 HE染色 ×400 3c 未见抗酸杆菌 抗酸染色 ×40

Figure 1 Head MRI findings Axial T₂WI showed high-intensity signal in posterior horn of left lateral ventricle (arrow indicates, Panel 1a). Axial contrast-enhanced T₁WI showed nodular enhancement of the lesion (arrow indicates, Panel 1b). **Figure 2** Head CT showed patchy low-density signal of left temporo-occipital lobe (arrow indicates). **Figure 3** Optical microscopy findings Most cerebral tissues were necrotic, associated with inflammatory cell infiltration and gliosis, and nodular lesions were seen (Panel 3a). HE staining ×40 Non-caseating necrotizing granulomatous nodules were seen, containing epithelioid cells, phagocytes, lymphocytes and proliferated vessels, without Langerhans giant cells (Panel 3b). HE staining ×400 Acid-fast bacilli were not seen (Panel 3c). Acid-fast staining ×40

光反射,左侧瞳孔直径2.50 mm、对光反射灵敏,粗略双眼视力下降,双侧颞部及上下视野缺损,尤以右侧显著,双眼向上运动较差,其余眼球各向运动良好;伸舌右偏;双上肢肌力为5级、右下肢4级、左下肢4级,双足背屈、趾屈5级,四肢肌张力正常,蹲下起立、足尖足跟行走不能;双上肢腱反射对称引出、双下肢腱反射活跃,双侧Babinski征、Chaddock征阳性;可疑右侧T₆平面以下针刺觉减退,余深浅感觉对称存在;双侧指鼻试验和跟-膝-胫试验稳准,“一字步”行走不能,Romberg征阳性;脑膜刺激征阴性;双下肢静止时偶可见肌

阵挛样抖动。

辅助检查 实验室检查: 血尿便常规、肝肾功能试验、凝血功能均于正常值范围;血清糖化血红蛋白(HbA_{1c})、叶酸和维生素B₁₂均于正常水平;甲状腺功能试验游离T₃(FT₃)、游离T₄(FT₄)均于正常值范围,促甲状腺激素(TSH)4.36 mIU/L(0.27~4.20 mIU/L);血管紧张素转换酶(ACE)阴性,抗溶血性链球菌素O(ASO)、类风湿因子(RF)、免疫球蛋白和补体均于正常值范围,抗核抗体(ANA)谱阴性;肿瘤标志物筛查未见异常;血清抗N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)抗体,抗电压

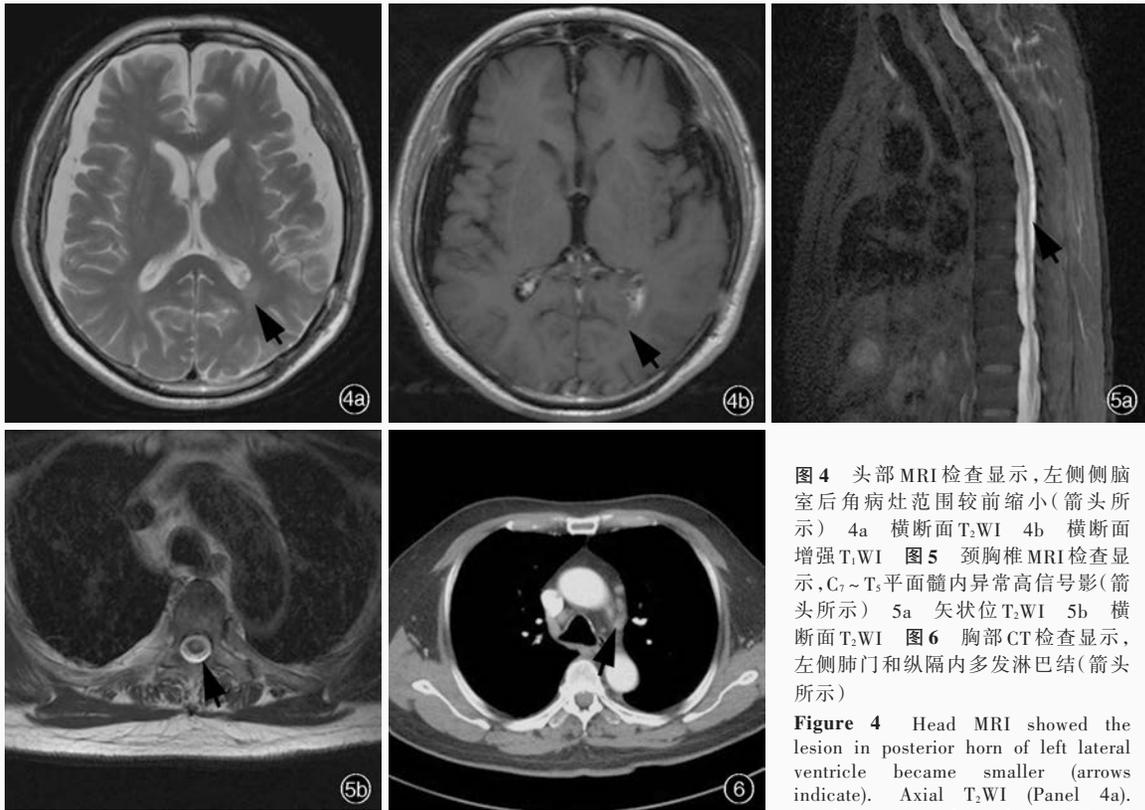


图 4 头部 MRI 检查显示,左侧侧脑室后角病灶范围较前缩小(箭头所示) 4a 横断面 T₂WI 4b 横断面增强 T₁WI 图 5 颈胸椎 MRI 检查显示, C₇~T₃ 平面髓内异常高信号影(箭头所示) 5a 矢状位 T₂WI 5b 横断面 T₂WI 图 6 胸部 CT 检查显示,左侧肺门和纵隔内多发淋巴结(箭头所示)

Figure 4 Head MRI showed the lesion in posterior horn of left lateral ventricle became smaller (arrows indicate). Axial T₂WI (Panel 4a). Axial contrast-enhanced T₁WI (Panel

4b). Figure 5 Cervical and thoracic cord MRI showed high-intensity sign on the level of C₇-T₃ (arrows indicate). Sagittal T₂WI (Panel 5a). Axial T₂WI (Panel 5b). Figure 6 Chest CT showed multiple lymph nodes in left hilus and mediastinum (arrow indicates).

门控性钾离子通道(VGKC)抗体,抗Hu、Yo、Ri抗体,视神经脊髓炎(NMO)特异性抗体NMO-IgG均于正常水平。腰椎穿刺脑脊液压力150 mm H₂O(1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80 ~ 180 mm H₂O),白细胞计数4 × 10⁶/L (< 5 × 10⁶/L),蛋白定量670 mg/L (150 ~ 450 mg/L)、葡萄糖和氯化物均于正常值范围,细菌、真菌、淋球菌、奴卡菌涂片阴性,抗酸染色和墨汁染色阴性,EB病毒(EBV)DNA、巨细胞病毒(CMV)DNA、TORCH 10项[包括弓形虫(TOX)、风疹病毒(RV)、巨细胞病毒、I型和II型单纯疱疹病毒(HSV-1和HSV-2)]均阴性,特异性寡克隆区带可疑阳性,髓鞘碱性蛋白(MBP)于正常值范围。影像学检查:胸椎MRI增强扫描, C₇~T₃平面髓内异常强化征象(图5);胸部CT和高分辨力CT增强扫描显示,双肺下叶胸膜下少许条索状影;左侧肺门和纵隔内多发性稍大淋巴结(图6);双侧胸膜增厚,未见明显强化。甲状腺超声显示,甲状腺体回声欠均匀,颈部未见明显肿大淋巴结。腹部超声未见明显异常。泌尿系统超声显示,膀胱多发结石,前列腺增大。

诊断与治疗经过 经神经科会诊脑组织活检病理学结果,光学显微镜下可见非干酪样类上皮样肉芽肿结节,最终诊断为神经系统结节病。予甲泼尼龙1000 mg/d静脉滴注冲击治疗,治疗5 d后改为60 mg/d口服,每周减量5 mg。患者

共住院27 d,出院时双下肢麻木无力症状缓解,行走不稳好转;双上肢肌力5级、右下肢5级、左下肢4级,双足背屈、趾屈5级。出院后1个月(2016年1月4日)至门诊随访,行走不稳好转30%,下肢肌阵挛样抖动发作频率明显减少,体格检查:脑神经未见明显异常,四肢肌力5级、肌张力正常,双侧膝腱反射活跃,双侧Babinski征阳性,步基宽,Romberg征阳性。遂将泼尼松剂量调整为35 mg/d口服,嘱患者随访调整药物剂量;1个月后(2016年2月)随访,运动功能无变化,未继续好转,再次将泼尼松增量至40 mg/d口服,复查头部和颈胸椎MRI显示,原病灶明显陈旧;2个月后(2016年4月)随访,病情再次好转,可独立从椅子上站起、行走,体格检查:四肢肌力5级,其余无变化,遂将泼尼松剂量减至40 mg/d隔日口服;3个月后(2016年7月)随访,出现下肢无力症状加重趋势,近2周无法独立行走,需搀扶,坐位起立困难,下肢仍不自主抖动,体格检查:双上肢肌力5级、髂腰肌肌力2~3级、股四头肌肌力4级、双足背屈4级(左侧弱于右侧),肌张力均正常,双侧腹股沟以下针刺觉减退,复查血清血管紧张素转换酶阴性,头部和颈胸椎MRI未见明显变化,再次将泼尼松增量至40 mg/d口服;1个月后(2016年8月)随访,双下肢肌力再次较前好转,继续予泼尼松40 mg/d口服,目前仍在随访中。

临床讨论

神经内科主治医师 患者老年男性,慢性发病,病程 4 个月,表现为行走不稳,双下肢麻木无力、发作性抖动,体格检查,双下肢痉挛性瘫痪、肌阵挛样抖动,可疑 T₆ 平面以下感觉减退。头部 MRI 显示,左侧侧脑室后角占位效应伴部分强化征象,胸髓内长节段异常信号伴强化征象,激素治疗有效。定位诊断:(1)视力下降、视野缺损,定位于双侧视神经和视觉传导通路,与既往患青光眼有关,右侧颞部显著视野缺损不排除左侧枕叶病变。(2)双下肢肌力减弱、腱反射活跃、双侧病理征阳性,定位于锥体束,颅内病灶难以解释锥体束征,结合可疑传导束性感觉障碍,考虑脊髓病变可能。(3)双下肢发作性抖动,不能排除肌阵挛或癫痫发作,但颅内病变难以解释其发作性症状,故不能排除脊髓病变可能。结合影像学检查最终定位于左侧颞枕叶和胸髓。定性诊断:(1)炎症性病变,其一为慢性感染,如结核分枝杆菌、真菌、寄生虫、特殊病原菌等感染,结核性肉芽肿由上皮样细胞、朗格汉斯巨细胞、外周局部聚集的淋巴细胞和少量反应性增生的纤维母细胞构成,并可见干酪样坏死,该例患者病理学结果不支持,血清学指标和激素治疗有效亦不支持;其二为神经系统结节病,胸部 CT 显示纵隔多发淋巴结,病理学检查可见类上皮样肉芽肿结节,激素治疗有效,但不支持点为神经结节病胸髓长节段异常信号少见,且无咳嗽、咳痰等累及全身其他系统的证据;其三为脱髓鞘性假瘤,可同时累及脑组织和脊髓,且激素治疗后水肿明显减轻,但不支持点为病理学检查未见脱髓鞘改变;其四为肉芽肿性血管炎,病理学检查显示血管中心性单核炎性细胞浸润和肉芽肿形成,可见局灶性血管壁破坏,但不支持点为病理学未见血管壁破坏和非血管周围分布的肉芽肿结节。(2)肿瘤,如中枢神经系统淋巴瘤,激素治疗后病灶明显缩小甚至消失,随访过程中再次复发,该例患者起病隐匿,临床症状轻微而影像学改变明显,¹⁸F-FDG PET 显像显示葡萄糖代谢增高,均不能排除诊断,但病理学检查未见肿瘤细胞不支持诊断。

神经内科教授 患者老年男性,以行走不稳,双下肢麻木无力、发作性抖动为主要临床表现;MRI 显示病变累及脑组织和胸髓,尤以胸髓病变为责任病灶;脑组织活检病理学检查证实为非干酪样肉芽肿结节,光学显微镜观察,低倍镜下可见结节样病灶,伴脑组织大部分坏死,大量炎性细胞浸润和神经胶质增生,高倍镜下可见非干酪样坏死性肉芽肿结节,含上皮样细胞、吞噬细胞、淋巴细胞和增生血管,未见朗格汉斯巨细胞,符合神经系统结节病典型病理改变,可明确诊断为神经系统结节病。无干酪样坏死、抗酸染色阴性可资与结核病相鉴别,无血管内皮细胞肿胀和血管壁坏死可资与原发中枢神经系统血管炎相鉴别,未见异形细胞可排除肿瘤。治疗方面采用激素冲击治疗后序贯口服。神经系统结节病易复发,预后不佳,应向患者及其家属交待病情,积极治疗,定期门诊随访。

讨论

结节病(sarcoidosis)发病率较低,为 10.9~35.5/10 万,好发于 40 岁以下成人,最常表现为双侧肺门淋巴结肿大,其他器官和组织如肝脏、皮肤、淋巴结、骨骼、眼、心脏、肾脏和腮腺等也可累及^[1]。有 5%~15% 的结节病累及中枢神经系统,其中,单纯累及中枢神经系统者占神经系统结节病(NS)的 10%,占结节病的 1%^[2]。神经系统结节病最常见的临床表现是脑神经损害,发生率高达 50%~75%,其中面神经受累多见,也可导致慢性脑膜炎,偶有脑实质病变,累及下丘脑和垂体,导致内分泌功能紊乱、认知功能下降、癫痫发作、肌阵挛等^[3]。神经系统结节病如果发生于全身其他系统受累后不难诊断,若作为首发或唯一表现极易误诊,应提高警惕。典型病理改变为非干酪样肉芽肿结节,含上皮样细胞、朗格汉斯巨细胞或异物巨细胞,可沿 Virchow-Robin 间隙(VRS)侵犯至皮质和深部白质,导致脑膜脑病。非干酪样肉芽肿并非神经系统结节病的特征性病理改变,仍需排除结核病和真菌感染等。

一、临床和影像学特点

1. 脑神经 12 对脑神经均可受累,尤以面神经多见,青年患者出现双侧面神经麻痹时,应重点排除神经系统结节病;其次为视神经、三叉神经、前庭蜗神经,表现为嗅觉减退,视力下降、动眼神经麻痹,三叉神经痛、延髓麻痹,急性听力丧失、前庭功能紊乱等^[4]。头部 MRI 可见相应脑神经增粗或强化征象。

2. 脑膜和脑室 有 10%~20% 的神经系统结节病表现为无菌性脑膜炎或更为少见的脑膜结节^[5],软脑膜线样或结节样强化是特征性影像学改变,区别于 Wegener's 肉芽肿和白塞病等;累及硬脑膜时呈弥漫性增厚或局部强化征象,应注意与脑膜瘤、神经鞘瘤、特发性肥厚性硬脑膜炎(IHP)、中枢神经系统淋巴瘤、脑转移瘤、血管外皮细胞瘤等相鉴别;此外,颅底脑膜强化征象还应警惕结核病、真菌感染、布鲁杆菌感染和中枢神经系统淋巴瘤等。神经系统结节病累及软脑膜或硬脑膜可以导致脑脊液吸收障碍、脑室系统分隔或粘连形成交通性或梗阻性脑积水,部分需外科手术治疗。

3. 脑实质 神经系统结节病累及脑实质最常见于下丘脑,下丘脑病变以内分泌功能紊乱为主,伴自主神经功能障碍,如影响睡眠、体温、进食,性功能障碍,尿崩症,精神异常等。垂体结节病还可以表现为鞍内和鞍上区强化的厚壁囊性肿物,包绕视交叉,并延伸至漏斗和下丘脑,表现为垂体功能障碍。影像学表现,神经系统结节病可见脑白质病变,MRI 呈 T₂WI 高信号,且类似于多发性硬化(MS)复发-缓解病程,二者的区别在于:多发性硬化多为单侧、轻至中度视神经炎,神经系统结节病多可导致严重的进展性双侧视神经病变,可累及肌肉如眼外肌形成炎性假瘤,也可同时累及双侧面神经致双侧面瘫,早期即可出现认知功能障碍和精神异常等^[3]。与本文患者相似,神经系统结节病 MRI 可以表现为占

液效应,伴或不伴邻近软脑膜受累,可能是淋巴细胞沿 Virchow-Robin 间隙扩散所致,应注意与脑脓肿和脑转移瘤相鉴别^[6]。此外,尸检结果证实,约 90% 的神经系统结节病可以导致小血管病变,表现为认知功能减退、精神人格改变、脑出血(脑实质或蛛网膜下隙出血)、脑缺血、癫痫发作等^[7]。

4. 脊髓 有 6%~8% 的神经系统结节病可累及脊髓,并可能是唯一症状,尤以颈髓和胸髓常见^[8],Junger 等^[9]将脊髓结节病分为 4 期,Ⅰ期为早期炎症,MRI 显示沿脊髓表面呈线样强化;Ⅱ期为炎症经 Virchow-Robin 间隙向心性扩散,脊髓实质受累,MRI 可见轻微强化和弥漫性肿胀;Ⅲ期为脊髓肿胀不明显,MRI 显示局灶性或多发性强化;Ⅳ期为炎症缓解,MRI 显示脊髓萎缩或正常,无强化征象。临床尤以Ⅱ和Ⅲ期常见,亦可见钙化、囊性变或硬膜外受累。出现脊髓萎缩者常预后不良。此外,脊髓蛛网膜炎可以导致单神经根神经病、多发性神经根神经病、马尾综合征等。影像学表现常较临床症状严重,临床症状与影像学表现不匹配可能是神经系统结节病的重要线索^[10]。

5. 周围神经和肌肉病变 尽管神经系统结节病多累及脑神经,却较少累及周围神经,仅占 20%^[11],多于明确诊断后数月或数年出现,表现为长度依赖性或非长度依赖性小纤维神经病、轴索性神经病、多发性神经根神经病等,尤以慢性运动感觉轴索性神经病(CMSAN)常见。文献报道,1.4%~2.3% 的神经系统结节病可以导致不同类型肌肉病^[12],肌肉组织活检证实为非干酪样肉芽肿结节,临床主要表现为肌无力、肌肉疼痛、肌结节,也可表现为肌萎缩,甚至假性肌肥大,严重者可以出现肌纤维化或关节挛缩。

二、发病机制

CD4⁺T 细胞在神经系统结节病的发病机制中起重要作用。肺泡灌洗液和脑脊液 CD4⁺T 细胞/CD8⁺T 细胞比例升高可以证实上述推测。其中一种假设是,长期激活的辅助性 T 细胞 1(Th1)分泌各种炎症因子,如白细胞介素-12(IL-12)、IL-18,干扰素- γ (IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),趋化并激活巨噬细胞,后者转化为上皮样细胞并融合为朗格汉斯巨细胞。同时,巨噬细胞和朗格汉斯巨细胞获得分泌功能,释放毒性分泌物(包括蛋白酶),可以引起脱髓鞘或附近神经纤维轴突变性。肉芽肿性分泌物可以侵入神经外膜和内膜,严重损害神经纤维,血管壁炎症细胞浸润可以导致纤维性坏死,坏死性血管炎又可以导致缺血性神经损害^[13]。

三、诊断

神经系统结节病的诊断方法主要包括血清和脑脊液血管紧张素转换酶检测、核素镓扫描、MRI 检查和¹⁸F-FDG PET 显像,脑脊液改变通常无特异性。(1)血清血管紧张素转换酶因较低的敏感性和特异性而不推荐使用^[14],仅 28% 的神经系统结节病患者脑脊液血管紧张素转换酶水平升高,且不同研究中心检验差异较大^[15],仅累及脊髓或予激素治疗的患者脑脊液血管紧张素转换酶水平升高不明显,此外,细菌性或病毒性脑炎、神经梅毒、中枢神经系统恶性肿瘤患者脑脊

液血管紧张素转换酶水平亦升高,故血清和脑脊液血管紧张素转换酶水平正常不能排除神经系统结节病。(2)核素镓扫描在显示肺内和肺外结节病时灵敏度高达 97%，“熊猫征(panda sign)”是特征性改变^[16]。但此项技术特异性不高,其他炎症性病变或肿瘤,如结核病或淋巴瘤均显示出镓吸收增加,因此也限制其临床应用。(3)MRI 是临床最常用的检查方法,表现为弥漫性或局灶性软脑膜和硬脑膜增厚或强化,脑神经增粗或强化、下丘脑和(或)垂体占位性病变,有 30%~40% 累及颅底,罕见脑积水和脑室旁白质受累。(4)¹⁸F-FDG PET 显像优于核素镓扫描,可应用于肺外结节病尤其是心脏结节病的诊断,适用于植入心脏起搏器的患者,可用于定位活检部位、评价疗效等^[17],最终明确诊断仍依靠组织病理学检查。(5)脑脊液可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)水平升高提示 T 淋巴细胞激活,文献报道其诊断神经系统结节病的灵敏度和特异度分别是 93% 和 61%,优于血管紧张素转换酶,有可能成为神经系统结节病的潜在标志物^[18]。

Hoitsma 等^[19]将神经系统结节病的诊断分为 3 个等级,即确诊的(definite)、很可能的(probable)和可能的(possible),其中,确诊的神经系统结节病诊断标准为:(1)相应临床症状。(2)存在病变部位神经组织活检病理学证据。(3)排除其他可能疾病。(4)有辅助检查结果支持,如脑脊液白细胞计数增加、蛋白定量升高,血清或脑脊液血管紧张素转换酶水平升高,头部 MRI 显示结节样病灶等。由于临床开展神经组织活检术困难,目前尚未普及,因此能够明确诊断的病例较少。如果满足上述标准中的(1)和(3),但缺乏神经组织活检病理学结果,即为可能的神经系统结节病,仍应寻找其他临床证据。满足上述标准中的(1)和(4)为很可能的神经系统结节病。

四、治疗与预后

神经系统结节病的治疗首选糖皮质激素,初始治疗为泼尼松 1 mg/(kg·d) 或 40~60 mg/d,病情进展者予甲泼尼龙 1000 mg/d 静脉滴注冲击治疗 3~5 天后序贯口服,疗效不佳或有激素禁忌症者可予氨甲蝶呤、环孢素、英夫利西单抗、阿达木单抗、利妥昔单抗等免疫抑制剂治疗^[20-22],免疫抑制剂也可用于激素减量过程中以避免复发。值得注意的是,激素快速减量易导致复发,可能与神经系统结节病累及部位不同有关,累及双侧神经者较累及脑实质者对激素快速减量耐受性更佳,本文患者门诊随访结果较好地证实了这一点。从治疗角度而言,神经外科手术和放射治疗仅在药物治疗无效时方予考虑。该例患者以行走不稳、双下肢麻木无力、肌阵挛样抖动为主要临床表现,MRI 显示少见的侧脑室旁白质病灶并强化征象,责任病灶为胸髓病变,血清血管紧张素转换酶水平正常,脑脊液未见明显异常,¹⁸F-FDG PET 显像显示,侧脑室旁病变葡萄糖代谢升高,极易误诊为肿瘤,胸部 CT 显示肺门和纵隔多发淋巴结,经脑组织活检证实为非干酪样肉芽肿结节,激素冲击治疗后好转。同时累及脑组织和脊髓者文献报道较少,与结核性和隐球菌性脑膜炎、多发性硬化、

中枢神经系统血管炎、脑转移瘤等鉴别困难^[23-24],血清和脑脊液血管紧张素转换酶检测、¹⁸F-FDG PET 显像对神经系统结节病的诊断均呈非特异性,累及脑实质者应尽早行脑组织活检术,同时评价全身受累情况如脊髓、周围神经、肌肉等。

参 考 文 献

- [1] Agnihotri SP, Singhal T, Stern BJ, Cho TA. Neurosarcoidosis. *Semin Neurol*, 2014, 34:386-394.
- [2] Spencer TS, Campellone JV, Maldonado I, Huang N, Usmani Q, Reginato AJ. Clinical and magnetic resonance imaging manifestations of neurosarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum*, 2005, 34:649-661.
- [3] MacLean HJ, Abdoli M. Neurosarcoidosis as an MS Mimic: the trials and tribulations of making a diagnosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2015, 4:414-429.
- [4] Shimizu K, Yuki K, Sadatomo T, Kurisu K. Isolated neurosarcoidosis presenting with multiple cranial nerve palsies. *Surg Neurol Int*, 2016, 7:44.
- [5] Stern BJ. Neurological complications of sarcoidosis. *Curr Opin Neurol*, 2004, 17:311-316.
- [6] Han F, Zhu YC, Qiao L, Cui LY. A 52-year-old man with gait disturbance and paresthesia in the distal extremities. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:912-916. [韩菲, 朱以诚, 乔雷, 崔丽英. 行走不稳 四肢麻木疼痛. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:912-916.]
- [7] O'Dwyer JP, Al-Moyeed BA, Farrell MA, Pidgeon CN, Collins DR, Fahy A, Gibney J, Swan N, Dempsey OJ, Kidd DP, Reid JM, Smyth S, McCabe DJ. Neurosarcoidosis-related intracranial haemorrhage: three new cases and a systematic review of the literature. *Eur J Neurol*, 2013, 20:71-78.
- [8] Duhon BS, Shah L, Schmidt MH. Isolated intramedullary neurosarcoidosis of the thoracic spine: case report and review of the literature. *Eur Spine J*, 2012, 21 Suppl 4:390-395.
- [9] Junger SS, Stern BJ, Levine SR, Sipos E, Marti - Masso JF. Intramedullary spinal sarcoidosis: clinical and magnetic resonance imaging characteristics. *Neurology*, 1993, 43:333-337.
- [10] Ravaglia S, Marchioni E, Moglia A, Montalbetti L. Clinical MRI dissociation in myelopathy: a clue to sarcoidosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74:1122.
- [11] Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, Reulen JP, Sommer C, De Baets M, Drent M. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet*, 2002, 359:2085-2086.
- [12] Jamal MM, Cilursu AM, Hoffman EL. Sarcoidosis presenting as acute myositis: report and review of the literature. *J Rheumatol*, 1988, 15:1868-1871.
- [13] Segal BM. Neurosarcoidosis: diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol*, 2013, 26:307-313.
- [14] Kellinghaus C, Schilling M, Ludemann P. Neurosarcoidosis: clinical experience and diagnostic pitfalls. *Eur Neurol*, 2004, 51: 84-88.
- [15] Dale JC, O'Brien JF. Determination of angiotensin - converting enzyme levels in cerebrospinal fluid is not a useful test for the diagnosis of neurosarcoidosis. *Mayo Clin Proc*, 1999, 74:535.
- [16] Savolaine ER, Schlembach PJ. Gallium scan diagnosis of sarcoidosis in the presence of equivocal radiographic and CT findings: value of lacrimal gland biopsy. *Clin Nucl Med*, 1990, 15:198-199.
- [17] Bartels S, Kyavar L, Blumstein N, Gorg T, Glockner SC, Zimmermann R, Heckmann JG. FDG PET findings leading to diagnosis of neurosarcoidosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115: 85-88.
- [18] Petereit HF, Reske D, TUMANI H, Jarius S, Markus LF, Woitalla D, Pfister HW, Rubbert A. Soluble CSF interleukin 2 receptor as indicator of neurosarcoidosis. *J Neurol*, 2010, 257: 1855-1863.
- [19] Hoitsma E, Faber CG, Drent M, Sharma OP. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol*, 2004, 3:397-407.
- [20] Bompreszi R, Pati S, Chansakul C, Vollmer T. A case of neurosarcoidosis successfully treated with rituximab. *Neurology*, 2010, 75:568-570.
- [21] Moravan M, Segal BM. Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil. *Neurology*, 2009, 72:337-340.
- [22] Sano H, Deguchi I, Fukuoka T, Hayashi T, Uchino A, Adachi J, Yasuda M, Takao M, Tanahashi N. Intractable neurosarcoidosis effectively treated with infliximab. *Intern Med*, 2016, 55:811-814.
- [23] Leonhard SE, Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Cryptococcal meningitis complicating sarcoidosis. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95:E4587.
- [24] Rovira A, Auger C, Rovira A. Other noninfectious inflammatory disorders. *Handb Clin Neurol*, 2016, 135:425-446.

(收稿日期:2016-09-06)

欢迎订阅 2017 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生和计划生育委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2017 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 A 座二楼西区,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.ejenn.org(英文)。