

累及脑膜和小脑的坏死性肉芽肿性血管炎 1 例报道并文献复习

余爱勇¹, 陈晟², 赵迎春¹, 赵玉武³

1. 上海市松江区中心医院神经内科, 上海市 201699

2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科, 上海市 200025

3. 上海交通大学附属第六人民医院神经内科, 上海市 200233

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.02.014

Wegener 于 1936 年和 1939 年分别报道了 3 例累及上、下呼吸道的坏死性肉芽肿的患者, 被命名为“韦格纳肉芽肿病 (Wegener's granulomatosis)”。直到 2009 年, 美国胸科医师杂志提出用“坏死性肉芽肿性血管炎 (necrotizing granulomatous vasculitis, NGV)”取代“韦格纳肉芽肿病”^[1]。NGV 是一种少见的、原因不明的系统性疾病。以累及上呼吸道、肺、肾为多, 虽然有时可以累及神经系统, 但鲜有累及脑膜和小脑的报道, 为加深对该病的认识, 本文报道 1 例。

1 临床资料

患者, 女性, 58 岁, 因“反复头痛半年余”收住入院。

1.1 现病史

患者半年前开始出现头痛感, 部位游走, 呈波动感, 症状逐渐加重, 伴有视物模糊。无恶心、呕吐、发热、畏寒、意识丧失、抽搐、复视等不适。在外院查头颅 MRI 平扫 + MRV 示双侧鼻咽部粘膜增厚。考虑鼻咽癌, 脑实质组织未见明显强化灶。双侧副鼻窦炎, 乳突炎。查鼻内镜示左鼻无异常, 右鼻中隔前端糜烂, 鼻咽部淋巴组织增生。行鼻咽新生物病理活检示粘膜组织, 上皮见较多挤压变形淋巴样组织。近半年来患者症状持续加重, 现为进一步治疗, 拟诊“头痛”收入我科病房。

1.2 既往史

该患者有长期中耳炎病史, 伴有耳聋, 有白内障手术史。否认高血压和糖尿病病史。否认烟酒

嗜好, 否认毒物接触史。

1.3 查体

神清, 双侧瞳孔等大等圆, 直径 3.0 mm, 对光反射灵敏, 双侧眼球活动正常, 对答切题, 口齿清晰, 双侧鼻唇沟对称, 伸舌居中, 口角无歪斜, 四肢肌力 5 级, 四肢肌张力正常, 四肢腱反射 (++) , 四肢和躯干针刺觉对称, 指鼻试验和跟膝胫试验阴性, 闭目难立征阴性, 颈抵抗, Kernig 征阳性, Brudzinski 征阴性, 双侧病理征阴性。心肺腹查体未见阳性体征。

1.4 入院后检查

血常规: 白细胞计数 $13.91 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 84.8%, 血红蛋白 111 g/L, 尿、粪常规正常。肝功能、肾功能、凝血功能、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、心肌型肌酸激酶同工酶 (MB creatine kinase isoenzymes, CKMB)、肌钙蛋白 I (troponinI, TnI)、降钙素原、血糖、糖化血红蛋白基本正常。C 反应蛋白 (C-reactionprotein, CRP) 93 mg/L、红细胞沉降率 89 mm/h。β D-1, 3 葡聚糖 (真菌) 阴性。新型乳球菌乳胶凝集试验阴性。T-SPOT 结核感染 T 细胞 (A 抗原、B 抗原) 正常。

脑脊液压力 340 mmH₂O。脑脊液常规: 颜色无色, 清亮, 凝固物无, 红细胞镜检阴性。有核细胞计数: $10.00 \times 10^6/L$ 。潘氏试验弱阳性。脑脊液生化: 蛋白 548 mg/L (↑), 氯化物 119 mmol/L, 糖 3.9 mmol/L。同步检测血葡萄糖 5.39 mmol/L, 总蛋白 72 g/L, 氯 98 mmol/L。脑脊液未找到癌细

收稿日期: 2018-05-22; 修回日期: 2018-10-29

作者简介: 余爱勇 (1980-), 男, 主治医师, 主要从事糖尿病神经系统并发症的研究。

通信作者: 陈晟 (1981-), 男, 副主任医师, 副教授, 科室副主任, 主要从事神经免疫、神经病理方向研究。E-mail: mztcs@163.com。

胞。脑脊液涂片未见真菌、抗酸杆菌、细菌、新型隐球菌。脑脊液真菌培养(5 d)、细菌培养(3 d)、分枝杆菌培养(8周)阴性。脑脊液免疫球蛋白 IgG 3.0 mg/dl。血清免疫球蛋白 IgG 1010 mg/dl。脑脊液和血清中未见 IgG 寡克隆带。EB 病毒(EA IgG 29.6 U/ml、VCA IgG 309 U/ml、EBNA IgG 143 U/ml、EB IgG 和 EB IgM 正常)。人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)抗体、梅毒螺旋体明胶颗粒凝集试验(treponema pallidum gelatin particle agglutination test, TPPA)、快速血浆反应素环状卡片试验(rapid plasma regain test, RPR)阴性。抗核抗体、抗 RNP/Sm 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 SCL-70 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗双链 DNA IgG 均阴性。p-ANCA:低滴度阳性,PR3-ANCA、c-ANCA 阴性,抗中性粒细胞胞浆靶抗原阴性。免疫球蛋白(IgA 252 mg/dl、IgM 75 mg/dl、IgG 887 mg/dl、IgE 83.4 IU/ml)。抗链球菌溶血素“O”、类风湿因子、肿瘤指标、叶酸、维生素 B12、降钙素、甲状腺功能和抗体正常。

胸部 CT 平扫:正常。PET/CT 提示双侧鼻咽部及咽鼓管粘膜弥漫性增厚,代谢弥漫性增高,右侧小脑与乙状窦间异常高代谢灶,左侧上颌窦粘膜明显增厚,代谢弥漫性增高。

显增厚,代谢弥漫性增高(图 1A、图 1B)。头颅 MRI 平扫+增强提示鼻咽顶后壁稍增厚,双侧咽旁间隙异常信号,左侧上颌窦异常强化信号,右侧上颌窦、双侧筛窦、蝶窦及颌窦炎伴右侧上颌窦囊肿,双侧中、下鼻甲增厚,双侧中耳乳突炎(图 2A、图 2B)。患者转至耳鼻咽喉科行内窥镜下鼻息肉切除+筛窦开放+上颌蝶窦扩大术(Fess);鼻镜下鼻内病损切除术。病理结果提示血管壁中性粒细胞浸润,血管壁呈纤维素样坏死(图 3A、图 3B)。鼻窦大量炎症细胞浸润,局灶肉芽肿形成,考虑慢性鼻窦炎伴随肉芽肿性坏死性血管炎。

1.5 随访

6 个月后患者来院复诊,患者头痛症状消失,复查腰穿,脑脊液压力 145 mmH₂O,脑脊液常规:颜色无色,清亮,凝固物无,红细胞镜检阴性。有核细胞计数: $4.00 \times 10^6/L$ 。潘氏试验阴性。脑脊液生化:蛋白 410 mg/L,氯化物 120 mmol/L,糖 3.7 mmol/L。复查 PET/CT 提示双侧鼻咽部及咽鼓管粘膜、右侧小脑与乙状窦间、左侧上颌窦粘膜代谢弥漫性增高病灶较前明显缩小。根据该患者症状体征和辅助检查,该患者最终诊断为:肉芽肿性坏死性血管炎。目前患者处于继续随访中。

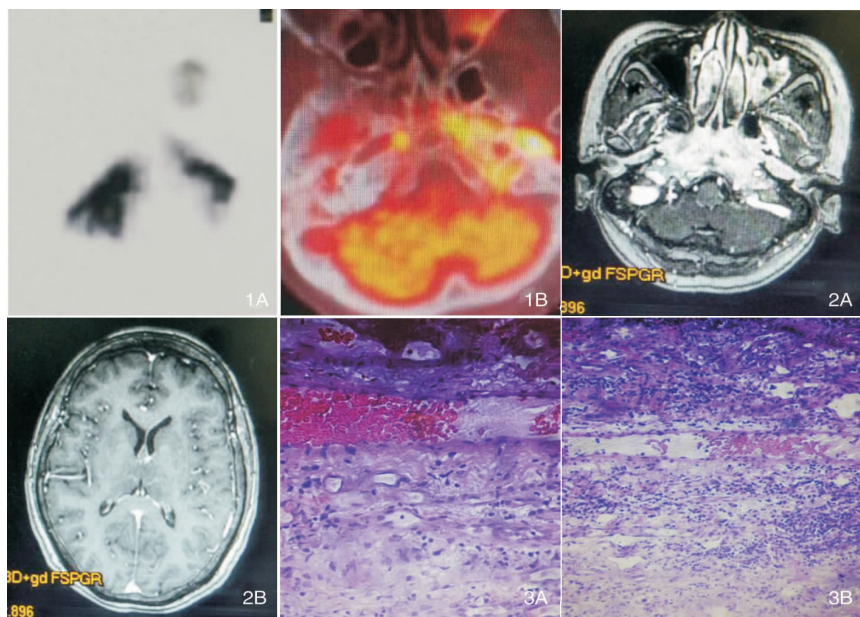


图 1A、1B PET/CT 示双侧鼻咽部及咽鼓管粘膜弥漫性增厚,代谢弥漫性增高,右侧小脑与乙状窦间异常高代谢灶,左侧上颌窦粘膜明显增厚,代谢弥漫性增高。

图 2A、2B 头颅 MRI 平扫+增强示鼻咽顶后壁稍增厚,双侧咽旁间隙异常信号,左侧上颌窦异常强化信号,右侧上颌窦、双侧筛窦、蝶窦及颌窦炎伴右侧上颌窦囊肿,双侧中、下鼻甲增厚,双侧中耳乳突炎。

图 3A、3B HE 染色(10×10)示血管壁中性粒细胞浸润,血管壁呈纤维素样坏死。鼻窦大量炎症细胞浸润,局灶肉芽肿形成,考虑慢性鼻窦炎伴随肉芽肿性坏死性血管炎。

2 讨论

NGV 组织学特点为累及中小血管的坏死性血管炎及肉芽肿性炎症。其典型的三联征指上呼吸道、肺、肾^[2]病变。NGV 的诊断主要依据典型的临床表现、坏死性肉芽肿性炎症及小血管炎的组织病理学依据,以及除外感染、肿瘤等疾病^[3]。局限型 NGV 以耳鼻喉、眼和肺部受累为主,不伴肾脏损害。我们的患者属于局限型。柴晶晶等^[4]报道 96 例 NGV 患者,累及上呼吸道(63.5%)、下呼吸道(60.4%)、肾脏(57.3%)、眼(45.8%)、皮肤(37.5%)、关节和肌肉(29.7%)、神经系统(14.6%)。可见神经系统损害不算少见,但是以颅神经损害最常见,其次是周围神经病,再其次是中枢神经系统损害(癫痫发作、脑炎、脑卒中、垂体性尿崩症和脑积水等)。脑膜受累在 NCV 中极为罕见,文献报道 324 例中 2 例、158 例中 0 例累及脑膜^[5,6],更未见有累及小脑的报道。NGV 累及脑膜的病例经总结有以下特点:①常于疾病早期出现,病程不足半年。②多见于活动期局限型 NGV,常伴有眼、眶、耳鼻喉以及肺损害。③非特异性炎症指标(白细胞、中性粒细胞、CRP、血沉、纤维蛋白原)显著升高。④主要表现为严重头痛和颅神经损害。⑤脑脊液检查可有压力升高,白细胞计数增高,蛋白含量增高,糖和氯化物正常。⑥血清抗中性粒细胞胞浆抗体(c-ANCA、p-ANCA 或 PR3-ANCA)在 2/3 患者呈阳性。⑦头颅 MRI 增强检查显示硬脑膜(大脑镰和小脑幕)增厚且明显强化。⑧脑膜活检病理可见肉芽肿性炎症和组织坏死,常伴血管炎。⑨绝大多数患者对大剂量糖皮质激素、环磷酰胺或其他免疫抑制剂联合治疗反应较好,早期治疗可减少神经损害后遗症。

本例患者病程在半年左右,属于活动期局限型 NGV,非特异性炎症指标白细胞、中性粒细胞、C 反应蛋白和血沉升高,症状主要表现为严重头痛,体格检查有脑膜刺激征,无颅神经损害依据,脑脊液检查提示脑脊液压力升高,蛋白升高,PET/CT 检查显示右侧小脑和脑膜代谢增高,表明有脑膜和小脑受累。患者鼻咽部病灶病理检查发现有纤维素样坏死和肉芽肿形成。本例患者虽然缺乏脑膜和小脑病灶的病理学检查结果,尚需排除脑膜和小脑肿瘤的可能,但本例患者经过规范的内科治疗后,鼻咽部病灶与脑膜、小脑的病灶明显消退,根据疾病诊断的“一元论”原理,脑膜、小脑的病理应该与

鼻咽部病理结果一致,因此可以排除肿瘤。综合以上特点,本例患者诊断为局限型坏死性肉芽肿性血管炎明确。受累部位为鼻窦、脑膜及小脑,系少见类型。

本例患者 PET/CT 检查显示右侧小脑和脑膜代谢增高,为 NGV 的诊断提供了一种辅助手段。目前有多位学者报道了 NGV 患者的 PET/CT 改变。Bertagna 等^[7]研究发现,一例 NGV 患者并发左侧眼眶肿块,左侧眼眶肿块的¹⁸F-脱氧葡萄糖高摄取率与韦格纳肉芽肿的病变程度一致。Aydin 等^[8]报道了一例 55 岁的男性患者,表现为体重减轻,咳嗽,咯血,低烧,肺结节。PET/CT 检查发现了呼吸系统¹⁸F-脱氧葡萄糖强烈摄取。他们认为 NGV 的诊断可以基于 PET/CT、血清炎症标志物水平的升高和 c-ANCA 阳性。Ito 等^[9]通过对一例 67 岁以发热为主要表现的 NGV 患者长达 1 年的动态观察研究发现,PET/CT 可以比通过血清 PR3-ANCA 滴度增高更早诊断 NGV。De Geeter 等^[10]认为,PET/CT 的表现对于 NGV 患者来说并不具有特异性,但在特定的临床情况下,有助于早期诊断、指导活检以及监测疾病的活动程度。

血清 ANCA 检测有助于 NGV 的诊断,PR3-ANCA、c-ANCA 对 NGV 高度特异,对活动期系统型 NGV 的敏感性达 90%,但在活动期局限型 NGV 中的阳性率仅为 67%,因此,约 1/3 局限型 NCV 的 ANCA 阴性。本例患者以耳鼻喉和中枢神经受累为主,肾脏未受累,属于局限型 NGV。本例患者低滴度 p-ANCA 阳性,但是 PR3-ANCA、c-ANCA 阴性,可能与部分的局限型 NGV 患者 ANCA 阴性有关。本例患者 EB 病毒抗体显著高于正常,而梁东风等^[11]研究发现,NGV 与 EB 病毒感染无关,但是检测上呼吸道病变组织的 EB 病毒 DNA 有助于鉴别 NGV 和淋巴瘤。

NGV 如不经治疗,预后很差,病死率高达 90% 以上,早期诊断尤为重要。按照中华医学会风湿病学学会发布的指南,循证医学显示糖皮质激素加环磷酰胺联合治疗有显著疗效,特别是肾脏受累以及具有严重呼吸系统疾病的患者,为首选治疗方案^[3]。本例患者经过激素治疗后,症状明显改善,且患者担心环磷酰胺对于骨髓抑制和继发感染的风险,故未用环磷酰胺。NGV 临床表现复杂且不典型,累及系统多样,早期诊断困难,而脑膜和小脑受累是活动期局限型 NGV 的一罕见表现。临床上对于鼻

窦部、鼻咽淋巴环的占位性病变需要警惕坏死性肉芽肿性血管炎的可能。及时病理活检是早期诊断、避免误诊的关键。

参 考 文 献

- [1] 蔡柏蔷. 韦格纳肉芽肿病有必要改名, 而且已经改了! [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(9): 719-720.
- [2] Odaka J, Kanai T, Ito T, et al. Renal-limited necrotizing granulomatous vasculitis in a pediatric patient [J]. *Pediatr Int*, 2015, 57(4): 777-780.
- [3] 中华医学会风湿病学分会. 韦格纳肉芽肿病诊治指南 [J]. 中华风湿病杂志, 2011, 15(3): 194-196.
- [4] 柴晶晶, 蔡柏蔷. 坏死性肉芽肿性血管炎临床诊治新进展——附 96 例临床分析 [J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(14): 835-840.
- [5] Wierzbicka M, Puszczewicz M, Bartochowska A, et al. The otologic manifestation of Wegener's granulomatosis-review of contemporary achievements in diagnostics and treatment [J]. *Otolaryngol Pol*, 2012, 66(4): 254-258.
- [6] Nishino H, Rubino FA, de Remee RA, et al. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324

consecutive patients at the Mayo Clinic [J]. *Ann Neurol*, 2010, 33(1): 4-9.

- [7] Bertagna F, Treglia G, Rossini P, et al. An unusual orbital localization of Wegener's granulomatosis detected by 18F-FDG PET/CT [J]. *Clin Nucl Med*, 2014, 39(8): 711-712.
- [8] Aydin M, Akkoyunlu ME, Yakar F, et al. Intense FDG uptake on PET/CT in the upper and lower respiratory system indicative of Wegener's granulomatosis [J]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2014, 33(1): 32-35.
- [9] Ito K, Minamimoto R, Yamashita H, et al. 18F-FDG PET/CT findings preceded elevation of serum proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis [J]. *Clin Nucl Med*, 2014, 39(1): e67-e68.
- [10] De Geeter F, Gykiere P. (18)F-FDG PET imaging of granulomatosis with polyangiitis-Wegener's Syndrome [J]. *Hell J Nucl Med*, 2016, 19(1): 53-56.
- [11] 梁东风, 朱剑, 吕亚莉, 等. 聚合酶链反应方法检测 EB 病毒在鉴别韦格纳肉芽肿病和鼻 T/NK 细胞淋巴瘤中的应用 [J]. 中华风湿病学杂志, 2004, 8(8): 476-478.

· 病例报道 ·

误认为胶质瘤的原发性小脑 T 细胞淋巴瘤 1 例分析

曾冉¹, 张学军¹, 秦智勇^{2*}, 李彦江¹, 刘旻埏¹, 檀书斌¹, 彭方强¹, 王威¹, 盖延廷¹, 宋冬雷¹

1. 上海市浦东新区浦南医院, 上海 200120

2. 复旦大学附属华山医院神经外科, 上海 200000

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.02.015

原发性中枢神经系统淋巴瘤 (Primary Central Nervous System Lymphoma, PCNSL), 占颅内肿瘤的 0.3% ~ 1.5%, 约占非霍奇金淋巴瘤的 1%^[1], 约 95% 为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (Diffuse Large B-cell lymphoma, DLBCL), T 细胞淋巴瘤极罕见。大部分

位于幕上, 小部分位于幕下。我院 2018 年 9 月份收治 1 例原发于小脑的 T 细胞淋巴瘤。

1 病例摘要

患者董某某, 女性, 53 岁, 言语不清 40 余天。既往有高血压, 糖尿病, 精神分裂症病史。查体:

收稿日期: 2019-02-07; 修回日期: 2019-03-20

作者简介: 曾冉 (1986-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事颅内肿瘤以及功能神经外科。

通信作者: 秦智勇, 男, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事颅内肿瘤的临床与基础研究, E-mail: wisdomqin@vip.163.com