

Objawy psychotyczne i zaburzenia poznawcze w przebiegu neurosarkoidozy – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Psychotic symptoms and cognitive impairment in neurosarcoidosis. Case report and review of literature

Małgorzata Gaweł¹, Izabela Domitrz¹, Dorota Dziewulska¹,
Andrzej Dąbrowski², Witold Przyjałkowski³, Marek Gołębiowski⁴,
Hubert Kwieciński¹

¹Katedra i Klinika Neurologii WUM

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Kamińska

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii WUM

Kierownik: prof. dr hab. n. med. R. Chazan

³Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych WUM

Kierownik: dr hab. n. med. A. Horban

⁴I Zakład Radiologii Klinicznej WUM

Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Gołębiowski

Summary

Clinical involvement of the nervous system occurs in about 5% of patients with sarcoidosis. We describe a fatal case of a young patient with neurosarcoidosis with a relatively rare psychotic syndrome in the course of neurosarcoidosis, presenting itself as a depressive syndrome with delusions. The neurological manifestations consisted of cerebellar symptoms, peripheral neuropathy and general epileptic seizures. Cerebrospinal fluid examination, serum angiotensin-converting enzyme level, magnetic resonance imaging, chest radiography, gallium isotope scanning and other tests were used as diagnostic tools. He was treated with steroids, methotrexate and neuroleptics ineffectively. The patient died because of complications related to neurosarcoidosis. The diagnosis of neurosarcoidosis was confirmed by autopsy.

keywords : neurosarcoidosis, psychotic symptoms, cerebellar syndrome.

Słowa kluczowe: neurosarkoidoza, objawy psychotyczne, zespół mózdkowy

Key words: neurosarcoidosis, psychotic symptoms, cerebellar syndrome

Wstęp

Sarkoidoza (choroba Besniera-Schaumanna-Boeckea) jest ziarniniakową chorobą uogólnioną, która w ponad 90% przypadków rozpoczyna się od objawów płucnych, ale może zajmować wszystkie inne narządy, włącznie z ośrodkowym układem nerwowym. Ocenia się, że na sarkoidozę choruje 10–50 osób na 100 tys. ludności [1–3]. Najczęściej

chorują na nią osoby w wieku 20–40 lat. Największą zapadalność stwierdza się wśród populacji amerykańskiej afrykańskiego pochodzenia [1].

Etiologia choroby jest nieznana, ale prawdopodobnie u jej podłoża leżą zaburzenia immunologiczne i predyspozycja genetyczna. Z uwagi na pewne podobieństwa pomiędzy sarkoidozą i gruźlicą przez długi czas uważano, że prątki *Mycobacterium* są także przyczyną sarkoidozy, jakkolwiek nigdy nie udało się ich wyizolować z biopłynu [2]. Jako potencjalny czynnik infekcyjny brano także pod uwagę *Propionibacterium acnes*, ale jego udział nie został ostatecznie potwierdzony. Podkreśla się także możliwy związek etiologiczny z amyloidozą AA [2].

Podstawą pewnego rozpoznania jest stwierdzenie w preparacie histopatologicznym (najczęściej jest to biopłynie z węzłów chłonnych) ziarniniaków z komórek nabłonkowatych, nie ulegających serowaceniowi, z obecnymi komórkami olbrzymimi Langhansa otoczonymi naciekiem limfocytowym [1–8]. Sarkoidoza ma najczęściej postać przewlekłą (95% przypadków) [3]. Początek choroby często jest bezobjawowy, a rozpoznanie przypadkowe – przy okazji badania radiologicznego klatki piersiowej. Do najczęstszych objawów należą złe samopoczucie, ogólne zmęczenie, zmniejszenie masy ciała, stany podgorączkowe i gorączkowe, bóle stawowo-mięśniowe. Ze strony układu oddechowego najczęstszymi objawami są kaszel, duszność, uczucie bólu i ucisku w klatce piersiowej spowodowane limfadenopatią węzłów płucnych, a następnie zwłóknieniem płuc z nieodwracalnym upośledzeniem ich czynności.

Zmiany w układzie nerwowym stwierdza się jedynie w około 5% przypadków sarkoidozy układowej [1, 3], natomiast objawy sarkoidozy ograniczone wyłącznie do układu nerwowego występują znacznie rzadziej, tj. w 1% przypadków, i stanowią zawsze trudny problem diagnostyczny [1].

Najczęstszym objawem neurosarkoidozy są porażenia nerwów czaszkowych stwierdzane w 30–72% przypadkach, przy czym w 20% z nich dochodzi do uszkodzenia nerwu słuchowego [2]. U 10% pacjentów opisuje się występowanie objawów mózgowych. Bardzo rzadko (w 2% przypadków neurosarkoidozy) stwierdza się objawy uszkodzenia międzymózgowia w postaci moczówki prostej i innych zaburzeń podwzgórzowych [9–10].

Obwodowy układ nerwowy zajęty jest wg różnych opracowań od 2 do 3% [11], a nawet do 40% przypadków neurosarkoidozy [12]. Obserwuje się mononeuropatie, mononeuropatie wieloogniskowe, polineuropatie i objawy imitujące zespół Guillaina-Barrego [11]. Tabela 1 – *na następnej stronie*.

Zaburzenia psychiczne są relatywnie rzadko spotykane w przebiegu sarkoidozy. Spośród 5% pacjentów z sarkoidozą, u których występują odchylenia neurologiczne, u 20% rozwijają się objawy psychiatryczne [13]. W przebiegu neurosarkoidozy opisywano zaburzenia otępienne oraz różnorodne objawy psychiatryczne: halucynacje, urojenia, zaburzenia nastroju w postaci euforii, depresji, a także zaburzenia zachowania w postaci agresji i apatii [14].

W piśmiennictwie wielu autorów stosuje kryteria diagnostyczne neurosarkoidozy zaproponowane przez Zajicką w 1999 roku [6]. Tabela 2.

Tabela 1. Wczesne objawy neurosarkoidozy wg Pawate'a u 54 pacjentów [8]

Objawy neurosarkoidozy*	% pacjentów
Obustronne zapalenie nerwu II	24%
Mielopatia	19%
Napady padaczkowe	17%
Bóle głowy	17%
Jednostronne zapalenie nerwu II	11%
Porażenie nerwu twarzowego	11%
Niedosłuch	9%
Uszkodzenia innych nerwów czaszkowych	9%
Encefalopatia	4%
Ataksja	4%
Zawroty głowy	2%
Niedoczynność przysadki	2%
Neuropatia nerwów obwodowych	2%

*tłustą czcionką zaznaczono objawy, które występowały u opisanego pacjenta, na różnych etapach choroby

Tabela 2. Kryteria rozpoznawania neurosarkoidozy wg Zajicka JP [6, 8]

Kryteria rozpoznawania neurosarkoidozy *
Rozpoznanie pewne: wynik biopsji centralnego układu nerwowego: obecność ziarniniaków z komórek nabłonkowatych, nieulegających serowaceniu, z obecnymi komórkami olbrzymimi Langhansa
Rozpoznanie prawdopodobne: cechy stanu zapalnego w płynie mózgowo-rdzeniowym (podwyższony poziom białka i/lub cytoza, obecność prądków oligoklonalnych i/lub obraz MR mogący odpowiadać sarkoidozie) oraz sarkoidoza układowa, potwierdzona badaniami dodatkowymi (wynikiem badania histopatologicznego, testem Kveima, i/lub przynajmniej dwoma niezależnymi wynikami: badań tomograficznych klatki piersiowej i scyntygrafii izotopowej z użyciem galu oraz poziomu ACE w surowicy)
Rozpoznanie możliwe: kiedy powyższe kryteria nie są spełnione

* tłustą czcionką zaznaczono kryteria, które były spełnione u opisywanego pacjenta

Na ich podstawie pewne rozpoznanie kliniczne można postawić przy obecności objawów neurologicznych sugerujących neurosarkoidozę, po wykluczeniu innych chorób układu nerwowego oraz przy wykryciu w badaniu histopatologicznym nieserowaciejących ziarniniaków. W rozpoznaniu różnicowym należy brać pod uwagę inne liczne choroby o podłożu autoimmunologicznym (stwardnienie rozsiane, toczeń rumieniowaty), neuroinfekcje (gruźlica, neuroborelioza, kiła układu nerwowego, grzybica) oraz nowotwory (chłoniaki, nacieki białaczkowe opon, szpiczak mnogi, oponiaki) [1–6].

Do badań laboratoryjnych ułatwiających postawienie prawdopodobnego rozpoznania sarkoidozy należy oznaczenie enzymu konwertującego angiotensynę I (ACE) produkowanego przez komórki nabłonkowe ziarniniaków [5]. Test Kveima, czyli próba skórna z jałowym nadsączem ludzkiej tkanki sarkoidowej jako antygenem jest dodatnia w 60–80% przypadków. Próba ta jednak straciła na praktycznym znaczeniu z uwagi na brak standaryzowanego materiału testowego oraz stwierdzany brak swoistości [7]. W diagnostyce płucnej istotne znaczenie ma scyntygrafia z użyciem galu oraz wykazanie, za pomocą płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL), limfocytowego zapalenia pęcherzyków płucnych z przesunięciem wskaźnika T4/T8 na korzyść limfocytów T-helper [1, 5]. Zmiany w MRI u chorych z neurosarkoidozą uwidoczniają się w postaci rozsianych ognisk hiperintensywnych zlokalizowanych w oponach i wewnątrzmożgowo [1].

Opis przypadku

Mężczyzna, lat 33, z zawodu informatyk. Przyjęty został do Kliniki Neurologii po raz pierwszy w lutym 2000 roku z powodu zawrotów głowy i zaburzeń równowagi z nudnościami i wymiotami trwającymi od 5 miesięcy oraz z powodu zaburzeń mowy, które wystąpiły około 3 miesięcy przed hospitalizacją. W 4 r.ż. pacjent był leczony z powodu gruźlicy węzłów chłonnych tchawiczo-oskrzelowych. 7 lat przed hospitalizacją u pacjenta wystąpiły nawracające, kilkumiesięczne stany depresyjne, z powodu których znajdował się pod opieką psychiatryczną.

W kwietniu 1999 roku na podstawie objawów klinicznych oraz badania histopatologicznego węzłów chłonnych śródpiersia rozpoznano u chorego sarkoidozę płucną (Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie).

Przy przyjęciu do Kliniki Neurologii w badaniu stwierdzono oczopląs poziomo-obrotowy, drżenie zamiarowe kończyn górnych, dysmetrię w kończynach górnych i dolnych oraz chwiejną próbę Romberga.

W diagnostyce różnicowej brano pod uwagę neurosarkoidozę, gruźlicę układu nerwowego oraz wielogniskowe, naczyniopochodne uszkodzenie mózgu.

Podstawowe badania biochemiczne krwi były prawidłowe. Wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego sugerował raczej proces gruźliczy – cytoza 82, białko 233 mg%, glukoza 10 mg%, chlorki 102 mg%, odczyn białkowe dodatnie na trzy plusy, zapalna krzywa żłotowa (w osadzie – 61% limfocytów, 36% komórek monocytoidalnych, 3% granulocytów kwasochłonnych). W związku z podejrzeniem gruźlicy wykonano próbę tuberkulinową (wynik ujemny) oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego metodą PCR w kierunku prątków gruźlicy. Pacjent został przeniesiony do Kliniki Chorób Zakaźnych dla Dorosłych w Warszawie w celu dalszego leczenia i początkowo był leczony 3 lekami przeciwprątkowymi, następnie INH oraz ryfampicyną. W trakcie hospitalizacji w Klinice Chorób Zakaźnych nie potwierdzono rozpoznania gruźlicy ośrodkowego układu nerwowego (badania bakteriologiczne i serologiczne płynu m.-r.: preparat bezpośredni, test lateksowy, posiewy, preparat barwiony metodą Ziehl-Neelsena, PCR – wyniki ujemne), wykluczono także tło grzybicze patologii, a jako najbardziej prawdopodobne rozpoznanie uznano neurosarkoidozę. Jednocześnie

podawano kortykosteroidy, początkowo deksametazon, a następnie prednizon w dawce 60 mg/dobę. Przed rozpoczęciem leczenia kortykosteroidami wystąpił trwający ok. 7 dni ostry epizod psychiatryczny w postaci urojeń i halucynacji z zaburzeniami zachowania o charakterze agresji. Zastosowano wówczas haloperidol (10 mg/dobę) z dobrym efektem terapeutycznym. Stan neurologiczny, psychiczny i ogólny pacjenta uległ poprawie. Przez 5 miesięcy pacjent był kilkakrotnie hospitalizowany w Szpitalu Zakaźnym, gdzie powtarzano badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (wyniki porównywalne z poprzednimiz nieco niższą cytozą) oraz wykonano badanie MRI mózgowia, stwierdzając hiperintensywne sygnały w obrębie opon obu półkul mózgu, głównie płatów czołowych, a także w obrębie istoty białej obu półkul mózdzku i mostu.

W trakcie kolejnych hospitalizacji w Klinice Neurologii (IX i X 2000 r.) oceniano stan pacjenta jako dość stabilny. W badaniu neurologicznym, poza opisywanym poprzednio oczopląsem poziomo-obrotowym i niewielkim zespołem mózdkowym, stwierdzono brak odruchów kolanowych i skokowych oraz zaburzenia wszystkich rodzajów czucia w lewej stopie. Wynik badania płynu m.-r. był zbliżony do poprzednich wyników (cytoza 53, białko 194 mg%, glukoza 10 mg%). Przyjmując za prawdopodobne rozpoznanie neurosarkoidozy oznaczono poziom ACE w surowicy (13 mU/ml; norma 12–35,9 mU/ml) oraz w płynie m-r (1,77 mU/ml). W kolejnym badaniu MRI obraz mózgowia nie uległ zmianie. Ustalono wskazania do przewlekłego leczenia prednizonem w małej dawce (5–10 mg/dobę). W grudniu 2000 roku doszło do kolejnego ostrego epizodu psychiatrycznego, w postaci zespołu urojeniowego, z powodu którego pacjent przebywał na oddziale psychiatrycznym. Zalecono wówczas podawanie preparatów chlorpromazyny i karbamazepiny.

Pacjent po raz kolejny był hospitalizowany w Klinice Neurologii od lutego do kwietnia 2001 r. (w sumie 72 dni) bezpośrednio po pobycie na oddziale psychiatrycznym, gdzie przebywał z powodu epizodu manii. Stwierdzono wówczas istotne pogorszenie stanu neurologicznego: nasilone objawy mózdkowe i cechy neuropatii obwodowej głównie o objawach czuciowych i wegetatywnych oraz zaburzenia zwieraczy. W płynie m-r poziom ACE wynosił 2 mU/ml, w surowicy 34 mU/ml. Określono również fenotyp limfocytów w osadzie płynu m.-r. – stwierdzono stosunek CD4:CD8 = 5,75. Zastosowano zwiększoną dawkę prednizonu (80 mg/dobę) oraz podano immunoglobuliny i.v. w dawce 2 g/kg mc. Po odstawieniu leków psychotropowych stwierdzono nawrót objawów psychiatrycznych i włączono leczenie risperidonem. W kontrolnym badaniu MRI uwidoczniło się wzmocnienie kontrastowe opony miękkiej i podpajęcznej w okolicach mózdzku, płatów czołowych i skroniowych, drobne ogniska wzmoczonego sygnału w moście i w tylnej odnodze torebki wewnętrznej lewej oraz w rogach czołowych. W badaniu scyntygraficznym całego ciała z użyciem izotopu galu uwidoczniło się podwyższenie gromadzenia izotopu w obrębie płuc. Badanie potencjałów wywołanych pokazało zaburzenia przewodzenia w drogach czuciowych, współczulnych, słuchowych, wzrokowych. W badaniu EMG wykazano cechy dyskretnego neurogennego uszkodzenia mięśnia piszczelowego przedniego oraz aksonalne uszkodzenie włókien czuciowych nerwu pośrodkowego prawego i łydkowego prawego.

Z uwagi na brak poprawy i narastanie zespołu mózdkowego zdecydowano się włączyć leczenie metotreksatem w dawce 15 mg/tydzień, przy stopniowym zmniejszaniu

dawki prednizonu do 15 mg/dobę. Uzyskano wyraźną poprawę chodu i zmniejszenie objawów zespołu mózdkowego, ale nadal utrzymywało się nietrzymanie moczu.

Przez następne 18 miesięcy u pacjenta utrzymywał się stabilny stan neurologiczny. W sierpniu 2002 roku wystąpił pierwszy napad padaczkowy typu grand mal. W badaniu stwierdzono zaburzenia pamięci, adynamię, nasilenie zaburzeń czucia głębokiego w kończynach dolnych. Ponadto dołączył się dystalny niedowład lewej kończyny dolnej. W badaniu EEG rejestrowano uogólnione zmiany napadowe. Włączono leczenie karbamazepiną oraz zwiększono dawki prednizonu (do 40 mg/dobę), utrzymując dotychczasową dawkę metotreksatu (15 mg/tydzień).

Przyczyną kolejnej hospitalizacji we wrześniu 2003 roku były objawy dalszej degradacji intelektualnej w postaci zaburzeń planowania, myślenia abstrakcyjnego i orientacji wzrokowo-przestrzennej. W badaniu neuropsychologicznym stwierdzono spowolnienie psychoruchowe, zaburzenia pamięci świeżej i dawnej oraz pamięci operacyjnej, zaburzoną orientację w czasie, trudności nominacyjne, nasilone zaburzenia koncentracji uwagi. W kontrolnym badaniu MR mózgowia uwidoczniono bardziej rozległe niż poprzednio okołokomorowe obszary hiperintensywne oraz drobne ogniska hiperdensyjne w obu płatach ciemieniowych, czołowym prawym oraz płatach potylicznych. W badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych w śródpiersiu, węzłów przytchawiczych oraz węzłów zlokalizowanych w okolicy wnęki prawej i lewej. Opisano także nowo powstałe drobne zmiany guzkowe w środkowej części płuca prawego i dolnej części lewego. W trakcie pobytu w klinice wystąpił kolejny napad grand mal, a następnie zaburzenia świadomości. Z uwagi na obecność zaburzeń toru oddechowego z bezdechami chory wymagał intubacji i wdrożenia sztucznej wentylacji. Wystąpiły objawy posocznicy z przednerkową niewydolnością nerek i zaburzeniami elektrolitowymi. Pacjent zmarł z powodu nagłego zatrzymania krążenia.

Pośmiertne badanie histopatologiczne mózgu i rdzenia kręgowego potwierdziło rozpoznanie naurosarkoidozy. W badanych skrawkach tkankowych stwierdzono obecność rozsianych ziarniniaków otoczonych obfitymi naciekami limfocytarnymi w tkankach półkul mózgu, pnia mózgu, rdzenia kręgowego i w korzeniach rdzeniowych. W obrębie ziarniniaków widoczne były wielojądrowe, olbrzymie komórki Langhansa. Badanie sekcyjne płuc wykazało rozległe pola szkliwienia z ogniskami kwasochłonnej martwicy, z obecnością ziarniny zapalnej z komórkami olbrzymimi typu Langhansa. Stwierdzono przerost odśrodkowy mięśnia lewej komory serca.

Omówienie

W opisanym przypadku, początkowo na podstawie objawów i wyników badań dodatkowych, rozpoznaliśmy prawdopodobną sarkoidozę układu nerwowego (według kryteriów Zajicka i wsp.). Gdy objawy neurologiczne lub – jak w przypadku naszego chorego – zaburzenia psychiczne pojawiają się jako pierwsze, rozpoznanie neurosarkoidozy stanowi istotny problem. Obecnie nie istnieją standardowe badania laboratoryjne i neuroobrazowe, umożliwiające postawienie pewnego rozpoznania sarkoidozy bez oceny biopsjatu mózgu. Do badań, które można traktować jako pomocnicze, należy

oznaczenie aktywności enzymu konwertującego angiotensynę I (ACE) produkowanego m.in. przez komórki nabłonkowe ziarniniaków [3–8]. Podwyższenie poziomu ACE w płynie m.-r. – występujące w 55% przypadków neurosarkoidozy – nie jest swoiste i może być obecne także w innych chorobach, jak np. w zespole Guillaina-Barrego, chorobach zakaźnych i nowotworach mózgu [1].

Za prawdopodobnym rozpoznaniem neurosarkoidozy w naszym przypadku przemawiały obecność objawów neurologicznych, cechy neuroinfekcji w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz zmiany w MRI mózgu [5].

Istotnymi, choć rzadkimi objawami neurosarkoidozy są zaburzenia psychiczne, które, tak jak w opisywanym przypadku, mogą wyprzedzać na wiele lat objawy organicznego uszkodzenia mózgu [15]. Pierwszy incydent psychiatryczny wystąpił u naszego chorego na kilkanaście lat przed rozpoznaniem sarkoidozy. Jednoczesowość występowania zaburzeń psychiatrycznych wraz z kolejnymi etapami pogorszenia stanu neurologicznego przemawia za włączeniem tych objawów do symptomatologii neurosarkoidozy.

Ostatnio podkreśla się, że w etiopatogenezie schizofrenii oraz w etiologii sarkoidozy mogą odgrywać rolę zbliżone czynniki. Według powyższej teorii w obu schorzeniach pewien udział może mieć proces zapalny przejawiający się ograniczoną reakcją skórną na pewne antygeny. Wyniki testu skórniego oceniającego odporność komórkową wykazują znacznie osłabioną immunologiczną odpowiedź komórkową, co potwierdza hipotezę o obecności w schizofrenii przesunięcia w kierunku T-helper 1. W sarkoidozie ten „immunologiczny paradoks” w postaci osłabionej reakcji skórnej na antygen występuje pomimo wyraźnej przewagi limfocytów Th1 w zajętych organach [16].

Podkreśla się, że niekorzystny wpływ na procesy immunologiczne, które odgrywają rolę w etiopatogenezie zarówno schizofrenii, jak i sarkoidozy może mieć infekcja w okresie prenatalnym. [16].

Interesujące jest, że w schizofrenii, w której dochodzi do zaburzeń transmisji dopaminergicznej, kluczową rolę odgrywają także zaburzenia przekaźnictwa glutaminergicznego związane z działaniem antagonistów receptora NMDA, szczególnie endogennego antagonisty, jakim jest kwas kynurenionowy. Podobne mechanizmy skutkujące nieprawidłową, nadmierną reakcją immunologiczną typu 2, mogą występować w zaawansowanych stadiach obu schorzeń – schizofrenii i sarkoidozy [16].

Zaburzenia poznawcze w neurosarkoidozie występują w ok. 9% pacjentów i podobnie jak w opisywanym przypadku mają charakter zaburzeń pamięci świeżej i dawnej, trudności wzrokowo-przestrzennych i zaburzeń koncentracji.

Dominującym objawem w początkowym okresie choroby u opisanego pacjenta był zespół mózdkowy, który występuje w 10% przypadków neurosarkoidozy [7–8]. Następnie dołączyły się objawy uszkodzenia obwodowego układu nerwowego w postaci neuropatii typu aksonalnego (potwierdzone w badaniu elektroneurograficznym), które według piśmiennictwa występują w 2–3% przypadków [4–6].

Według danych z literatury obecność napadów padaczkowych znacznie pogarsza rokowanie. Przyczyną padaczki objawowej są izolowane masy ziarniniakowe przybierające formę pojedynczego guza.

Badanie MRI mózgowia pacjenta można uznać za obraz sugerujący neurosarkoidozę z uwagi na widoczne nacieczenia opon i obecność rozsianych hiperintensywnych

ognisk w półkulach mózgu i mózdzku. Uważa się jednak, że zmiany opisywane w MRI nie są specyficzne dla neurosarkoidozy i mogą także odpowiadać naciekom w przebiegu białaczki, chłoniaka i zmianom w rakowatości opon mózgowych [17]. Opisano przypadki wykorzystania badania PET (z wykorzystaniem fluorodezoksyglukozy) w diagnostyce neurosarkoidozy o lokalizacji w rdzeniu szyjnym, które pozwoliło na wykrycie niewielkich ognisk [18].

Dodatkowym elementem potwierdzającym rozpoznanie u opisywanego pacjenta było stwierdzenie podwyższonych wartości ACE w surowicy i w płynie m.-r. w okresie zaostrzenia objawów klinicznych (psychicznych, ośrodkowych, rdzeniowych, obwodowych) w stosunku do poziomu wyjściowego. Przesunięcie wskaźnika T4/T8 na korzyść limfocytów Th może być dodatkowym argumentem przemawiającym za rozpoznaniem neurosarkoidozy.

Sarkoidoza jest przewlekłą chorobą zaliczaną raczej do łagodnych i dobrze reagujących na leczenie niewielkimi dawkami sterydów. W literaturze opisywano nieliczne przypadki śmiertelne, w których zgon wystąpił z powodu powikłań samej sarkoidozy [17]. U naszego pacjenta krytyczne pogorszenia stanu ogólnego było poprzedzone napadami padaczkowymi, jednak zgon nastąpił prawdopodobnie w wyniku powikłań wielonarządowych, przejawiających się dyselektroliami, niewydolnością nerek oraz niewydolnością oddechową.

Leczeniem neurosarkoidozy z wyboru jest przewlekła sterydoterapia, początkowo doustnie w dawce 0,5-1mg/kg w postaci przewlekłej. W przypadkach szybkiego postępu choroby stosowane są dożylnie wlewy z metylprednizolonu po 1000 mg przez 3–5 dni. Jeżeli leczenie kortykosterydami okazuje się nieskuteczne, powinno się rozważyć włączenie innych leków immunosupresyjnych (metotreksat, mykofenolat, azatiopryna, cyklosporyna lub chlorambucil) [4–7, 17, 19, 20].

U opisanego chorego zarówno sterydoterapia, jak i leczenie immunosupresyjne (metotreksat, endoksan) oraz immunoglobuliny i.v okazały się nieskuteczne, jakkolwiek najdłuższy okres stabilizacji stanu neurologicznego osiągnięto, stosując sterydy w połączeniu z metotreksatem. Istnieją doniesienia o próbach leczenia sarkoidozy infliximabem (Remicade) z dobrym efektem terapeutycznym [20–21]. Infliximab jest przeciwciałem hamującym selektywnie działanie czynnika martwicy nowotworów alfa (tumor necrosis factor, TNF α). Wstępne badania wykazały, że infliximab może być skuteczny u niektórych pacjentów z postacią płucną sarkoidozy i zmianami w innych narządach opornymi na sterydoterapię [20–21].

Korzystny efekt tego leku obserwowano również u kilku pacjentów ze sterydoporną neurosarkoidozą [21]. W ciężkich przypadkach neurosarkoidozy, kiedy leczenie sterydami, a następnie terapia przynajmniej dwoma lekami immunosupresyjnymi było nieskuteczne, opisywano próby stosowania radioterapii [22].

Психотические симптомы и познавательные нарушения в случае нейросаркоидоза. Описание наблюдения и литературный обзор

Содержание

Изменения в нервной системе появляются у почти 5% пациентов, больных саркоидозом. Описан смертельный случай у молодого мужчины, больного нейросаркоидозом., У больного появились редко встречающиеся нарушения при саркоидозе в форме депрессии и бреда. Неврологической манифестацией нарушения были симптомы мозжечковые,

нейропатия периферических нервов и большие эпилептические припадки. Для распознавания нейросаркоидоза существенными были исследования спинно-мозговой жидкости, уровня энзима, конвертирующего ангиотензин (АСЕ), исследования магнетическим резонансом, рентген грудной клетки, изотопной сцинтиграфии с применением гелия. Пациент был лечен стероидами и метотрексаном, а также нейролептиками с существенным терапевтическим эффектом. Несмотря на это, что саркоидоз описывается, скорее всего, как болезнь с хорошим прогнозом – пациент умер по-поводу осложнений, связанных с нейросаркоидозом. Гистологические исследования подтвердили этот диагноз.

Слова-ключи: нейросаркоидоз, психотические симптомы, мозжечковый синдром

Psychotische Symptome und kognitive Störungen im Verlauf von Neurosarkoidose Fallbeschreibung und Literaturübersicht

Zusammenfassung

Die Veränderungen im Nervensystem treten bei ca. 5% der Patienten mit Sarkoidose auf. Hier wurde der Todesfall bei einem jungen Mann, der an Neurosarkoidose starb, und bei dem seltene im Verlauf der Sarkoidose psychische Störungen erschienen: Depressivsyndrom und Wahnsyndrom. Die neurologische Manifestation der Erkrankung waren die Kleinhirnsyndrome, Neuropathie des peripheren Nervensystems und allgemeine Epilepsieanfälle. In der Diagnose der Neurosarkoidose waren die Befunde der Liquor cerebrospinali – Untersuchung signifikant, auch der Spiegel des Angiotensin - konvertierenden Enzyms (ACE), Untersuchungen der Magnetresonanz des Großhirns (MRI), radiologische Untersuchungen des Brustkorbes, Gallium – Szintigrafie. Der Patient wurde mit Steroiden, Methotrexat und Neuroleptika behandelt, jedoch ohne signifikante therapeutische Wirkung. Obwohl die Sarkoidose eher als eine Krankheit mit ziemlich guter Prognose beschrieben wird, starb der Patient an Komplikationen wegen Neurosarkoidose. Die histopathologische Untersuchung bestätigte die Diagnose der Neurosarkoidose.

Schlüsselwörter: Neurosarkoidose, psychotische Symptome, Kleinhirnsyndrom

Les symptômes psychotiques et les troubles cognitifs durant la neurosarcoidosis. La description d'un cas et la revue de la littérature

Résumé

Les changements du système nerveux se présentent chez 5% de patients souffrant de la sarcoïdose. Les auteurs décrivent le cas mortel d'un jeune homme avec les symptômes très rarement observés durant la sarcoïdose c'est-à-dire avec le syndrome dépressif et les hallucinations. Les manifestations neurologiques de cette maladie consistent aux symptômes cérébelleux, aux neuropathies périphériques et aux crises d'épilepsie. Pour diagnostiquer ce patient on fait des examens suivants : du fluide cérébrospinal, du niveau de l'enzyme transformant angiotensine (ACE), IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), radiographie de poitrine, scintigraphie avec isotope de galium. Le patient en question a suivi les thérapies des stéroïdes, de méthotrexate et des neuroleptiques. Malgré ces thérapies il est mort à cause des complications liées avec la neurosarcoidosis. L'autopsie confirme ce diagnostic de la neurosarcoidosis.

Mots-clés : neurosarcoidosis, symptômes psychotiques, syndrome cérébelleu

Piśmiennictwo

1. Nowak DA, Widenka DC. *Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation*. J. Neurol. 2001; 248: 363–372.
2. Nunes H, Bouvry D, Soler P i in. *Sarcoidosis*. Orphanet J. Rare Dis. 2007; 19 (2): 46.
3. Stern JB, Krumholz A, Johns C. *Sarcoidosis and its neurological manifestations*. Arch. Neurol. 1985; 42: 909–917.

4. Drozdowski W. *Neurosarkoidoza - problemy diagnostyczne i terapeutyczne*. Pol. Przegl. Neurol. 2010; 6 (supl. A): 57-59.
5. Osanen V, Fyhrquist F, Somer H. *Angiotensin converting enzyme in cerebrospinal fluid: A new assay*. Neurol 1985; 35: 1220-1223.
6. Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O. *Central nervous system sarcoidosis—diagnosis and management*. QJM 1999; 92: 103–117.
7. Joseph FG, Scolding NJ. *Neurosarcoidosis :a study of 30 new cases*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2009; 80: 297–304.
8. Pawate S, Moses H, Sriram S. *Presentation and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases*. QJM 2009; 102: 449–460.
9. Brouwer MC, de Gans J, Willemse RB. *Sarcoidosis presenting as hydrocephalus*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2009; 80: 550–551.
10. Lower E, Broderick J, Brott T. *Diagnosis and Management of neurological sarcoidosis*. Arch. Intern. Med. 1997; 157: 1864–1868.
11. Jamrozik Z, Dąbrowski A, Drac H. *Neurosarkoidoza czy zespół Guillain-Barre w przebiegu sarkoidozy*. Neur. Neurochir. Pol. 1996; 3: 481–487.
12. Brust JCM. *Neurosarkoidoza*. W: Kwieciński H, Kamińska AM. red. *Neurologia Merrita*, t. I. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2008. s. 235–236.
13. Friedman SH, Gould DJ. *Neurosarcoidosis presenting as psychosis and dementia: dementia case report*. Int. J. Psychiatry Med. 2002; 32 (4): 401–403.
14. Sabaawi M, Gutierrez-Nunez J, Fragala MR. *Neurosarcoidosis presenting as schizophreniform disorder*. Int. J. Psychiatry Med. 1992; 223: 269–274.
15. Bona J, Fackler S, Fendly M i in. *Neurosarcoidosis as a cause of refractory psychosis: a complicated case report*. Am. J. Psych. 1998; 155: 1106–1108.
16. Spiegel DR, Morris K, Rayamajhi U. *Neurosarcoidosis and the complexity in its differential diagnoses: A review*. Innov. Clin. Neurosci. 2012; 9 (4): 10–16.
17. Sharma OP. *Neurosarcoidosis a personal perspective based on the study of 37 patients*. Chest 1997; 112: 220–228.
18. Ota K, Tsunemei T, Saito K. *18 F-FDG PET successfully detects spinal cord sarcoidosis*. J. Neurol. 2009; 256: 1943-1946.
19. Scott TF, Yandora K, Valeri A. *Aggressive therapy for neurosarcoidosis: Long term. Follow-up of 48 treated patients*. Arch. Neurol. 2007; 64: 691–696.
20. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. *Treatment of sarcoidosis with infliximab*. Chest. 2005; 127 (3): 1064–1071.
21. Moravan M, Regal BM. *Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil*. Neurology 2009; 72: 337–340.
22. Menninger MD, Amur RJ, Marcus RB. *Role of radiotherapy in the treatment of neurosarcoidosis*. Am. J. Clin. Oncol. 2003; 26: 115–118.

Adres: Małgorzata Gawel
Katedra i Klinika Neurologii WUM
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A

Otrzymano: 23.07.2011
Zrecenzowano: 17.10.2012
Otrzymano po poprawie: 24.10.2012
Przyjęto do druku: 8.11.2012
Adiustacja: A. K.