

Πρωτοπαθής αγγειίτιδα κεντρικού νευρικού συστήματος -Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Ελένη Μαυράκη¹, Χριστίνα Αγγελοπούλου¹, Νικόλαος Γαλανόπουλος², Σωτήριος Λαμπρακόπουλος¹

1. Νευρολογικό Τμήμα Ε.Σ.Υ. Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

2. Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Περίληψη

Η πρωτοπαθής αγγειίτιδα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΠΑΚΝΣ) είναι μια σπάνια πάθηση, άγνωστης αιτιολογίας, που προσβάλλει τα μικρά και μέσου μεγέθους αγγεία του ΚΝΣ. Εμφανίζεται με ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων από το ΚΝΣ και η σοβαρότητα και η εξέλιξή της, εμφανίζει μεγάλη διαφοροποίηση μεταξύ των ασθενών. Η διάγνωση και διαχείριση της ΠΑΚΝΣ αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό γιατρό. Δεν υπάρχουν ικανοποιητικά μη επεμβατικά μέσα για τη διάγνωση και δεν έχουν γίνει τυχαιοποιημένες μελέτες θεραπειών. Η αγγειογραφία εμφανίζει περιορισμένη ευαισθησία και ειδικότητα. Βέβαιη διάγνωση της νόσου και αποκλεισμός άλλων καταστάσεων, μπορεί να γίνει με βιοψία εγκεφάλου και λεπτομηνίγγων. Καθώς η νόσος όμως είναι τμηματική, φυσιολογική βιοψία δεν μπορεί να αποκλείσει τη διάγνωση. Η ΠΑΚΝΣ απαιτεί άμεση και επιθετική αντιμετώπιση με ισχυρή ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Συστήνονται κορτικοστεροειδή και κυκλοφωσφαμίδη, σε μονοθεραπεία ή συνδυασμό. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις έχουν δοκιμαστεί αντί-TNF παράγοντες με καλά αποτελέσματα.

Αντικείμενο του παρόντος άρθρου είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την εμφάνιση, τη διάγνωση και τη θεραπεία της ΠΑΚΝΣ.

Λέξεις-Κλειδιά: πρωτοπαθής αγγειίτιδα κεντρικού νευρικού συστήματος, αγγειογραφία εγκεφάλου

Primary angiitis of the central nervous system

Eleni Mavraki¹, Christina Agelopoulos¹, Nikolaos Galanopoulos², Sotirios Lamprakopoulos¹

1. Department of Neurology of University General Hospital of Alexandroupolis

2. Department of Rheumatology of University General Hospital of Alexandroupolis

Abstract

The primary angiitis of the central nervous system (PACNS) is a rare disorder with unknown etiology which affects the small and the medium vessels of CNS. It appears with a wide range of clinical patterns from the CNS and its severity and development seems to be different among the patients. The diagnosis and management of PACNS is a challenge for the clinician. There aren't efficient non-invasive modalities for diagnosis and no randomized trials of treatments have been done. The cerebral angiography appears limited specificity and sensitivity. Define diagnosis of the disease and exclusion of other disorders which presented with similar findings, can be done with brain and leptomeninges biopsy. As the disease is partial, normal biopsy can't exclude the diagnosis. PACNS demand immediate and aggressive confrontation with strong immunosuppressive therapy. It is recommended steroids and cyclophosphamide in monotherapy or in combination. In resistant cases it has been tried anti-TNF factors with good results.

The purpose of this article is to review the literature concerning the clinical presentation, diagnosis and treatment approach of PACNS.

Keywords: primary angiitis of the central nervous system, vasculitis, cerebral angiography

Εισαγωγή

Η πρωτοπαθής αγγειίτιδα κεντρικού νευρικού συστήματος (ΠΑΚΝΣ) είναι μια σπάνια πάθηση, άγνωστης αιτιολογίας, με επίπτωση 1-2,4 περιπτώσεις ανά 10⁶ ανά έτος, σε Ευρώπη και Αμερική. Πρόκειται για πολυεστιακή, φλεγμονώδη προσβολή του μικρού και μεσαίου μεγέθους αγγείων του ΚΝΣ, χωρίς στοιχεία συστηματικής ή δευτεροπαθούς αγγειίτιδας (1,2,3). Προσβάλλει όλες τις ηλικιακές ομάδες (μέση ηλικία διάγνωσης 42 έτη) και δεν είναι σαφές εάν επικρατεί κάποιο φύλο (4).

Τα διαγνωστικά κριτήρια των Calabrese και Mallek (1988), παραμένουν ευρέως αποδεκτά μέχρι σήμερα: 1) Παρουσία ενός ανεξήγητου, μετά από μια αρχική βασική διερεύνηση, νευρολογικού ελλείμματος. 2) Παρουσία χαρακτηριστικών αγγειίτιδας στο ΚΝΣ στην κλασική αγγειογραφία ή σε ιστοπαθολογικά ευρήματα. 3) Απουσία στοιχείων συστηματικής αγγειίτιδας ή οποιαδήποτε διαταραχής που θα μπορούσε να προκαλέσει ή να μιμηθεί τα αγγειογραφικά ή τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της πάθησης (3).

Σημαντικό βήμα στη διάγνωση της ΠΑΚΝΣ είναι η γενική αποδοχή του συνδρόμου αναστρέψιμου σπασμού των εγκεφαλικών αγγείων (Reversible Cerebral Vasoconstrictive Syndrome), διαταραχή που μιμείται συχνότερα την ΠΑΚΝΣ.

Ο όρος «άτυπη ΠΑΚΝΣ» έχει χρησιμοποιηθεί αναφερόμενος σε ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια ούτε της ΠΑΚΝΣ ούτε του συνδρόμου RCVS. Χρησιμοποιήθηκε σε περιπτώσεις που τα απεικονιστικά ευρήματα από τη μαγνητική και την αγγειογραφία δεν επιβεβαιώθηκαν από τη βιοψία. Σήμερα τα περιστατικά αυτά τα ταξινομούμε ως «πιθανή ΠΑΚΝΣ».

Παθογένεια

Η παθογένεια της ΠΑΚΝΣ είναι άγνωστη. Όπως και σε άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις ή αυτοάνοσες παθήσεις, στην εκδήλωση της ΠΑΚΝΣ ενοχοποιούνται λοιμώξεις. Το μυκόπλασμα, ο ιός της ανεμοβλογιάς-έρπητα, ο κυτταρομεγαλοϊός, ο Epstein-Barr, χλαμύδια, ο ιός της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου, έχουν θεωρηθεί υπεύθυνοι για τη δημιουργία αγγειίτιδας, χωρίς ωστόσο, στην πλειονότητα των ασθενών με ΠΑΚΝΣ, να μπορεί να αποδειχθεί η σχέση της νόσου με τους παραπάνω ή άλλους λοιμώδεις παράγοντες (5,6,7). Η κοκκιωματώδης φύση, στις περιοχές βλάβης της αγγειίτιδας, στις περισσότερες περιπτώσεις, υποδεικνύει μια Th-1 διαμεσοθαβούμενη απάντηση (8). Οι Th-1 σχετιζόμενες κυτοκίνες μπορεί να προκαλέσουν αγγειακή φλεγμονή στην ΠΑΚΝΣ, όπως υποδεικνύουν αρκετά πειραματικά μοντέλα. Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF) και η ιντερλευκίνη 6 μπορεί επίσης να συνεισφέρουν στη φλεγμονώδη αγγειίτιδα της ΠΑΚΝΣ (9).

Κλινικές εκδηλώσεις

Η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζεται με **υποξεία** εκδήλωση, **διάχυτης** βλάβης του ΚΝΣ. Οξεία εμφάνιση είναι πολύ ασυνήθιστη.

Σε μία από τις μεγαλύτερες σειρές, με 101 ασθενείς (4), τα πιο συχνά αρχικά συμπτώματα είναι: πονοκέφαλος (63%) και νοητική διαταραχή (50%). Οι πονοκέφαλοι είναι αρχικά χαμηλής έντασης και προοδευτικά επιδεινούμενοι. Εστιακά συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται αργότερα στην πορεία της νόσου και περιλαμβάνουν ημιπάρεση (44%), αφασία (28%), παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (28%), αταξία (19%), σπασμούς (16%), δυσαρθρία (15%) και διαταραχή όρασης ή ελάττωση οπτικής οξύτητας (11%). Ασυνήθιστες εκδηλώσεις (<10%) περιλαμβάνουν: ενδοκράνια αιμορραγία, σύνδρομο αμνησίας, εκδηλώσεις από το νωτιαίο μυελό, παρκινσονισμό, ζάλη, ίλιγγο ή παράλυση κρανιακών νευρών. Παρόμοια ευρήματα παρουσιάζουν και άλλες δημοσιευμένες σειρές ασθενών (1,10).

Μορφές ΠΑΚΝΣ

Βάσει των διαθέσιμων κλινικών, απεικονιστικών, αγγειογραφικών και παθολογοανατομικών δεδομένων, διακρίνονται τέσσερις υποτύποι της νόσου (11):

1. Κοκκιωματώδης αγγειίτιδα ΚΝΣ: Αποτελεί την κλασική μορφή της νόσου. Εκδηλώνεται με πονοκέφαλο και νευρολογική σημειολογία εστιακή και διάχυτη. Η MRI εγκεφάλου είναι παθολογική ενώ η εξέταση του ΕΝΥ αποκαλύπτει ευρήματα άσηπτης μηνιγγίτιδας, σε πάνω από 90% των ασθενών. Ψευδώς αρνητική βιοψία αναφέρεται στο 25-50% (12). Η ακτινολογικά κατευθυνόμενη και η συνδυασμένη παρεγχυματική και λεπτομηνιγγική βιοψία αυξάνει τα ποσοστά επιτυχίας. Η αγγειογραφία είναι τυπικά φυσιολογική, αντικατοπτρίζοντας το μικρό μέγεθος των προσβεβλημένων αγγείων.

2. Λεμφοκυτταρική ΠΑΚΝΣ: Διακρίνεται από την κοκκιωματώδη από την παρουσία περισσότερου λεμφοκυτταρικής παρά κοκκιωματώδους αγγειίτιδας στη βιοψία.

3. Αγγειογραφικά βέβαιη ΠΑΚΝΣ: Χαρακτηρίζεται από παθολογική αγγειογραφία εγκεφάλου και παθολογικό ΕΝΥ (που αποκλείει παράληληλη λοίμωξη ή κακοήθεια), αλλά συνήθως φυσιολογική βιοψία ΚΝΣ. Επιπρόσθετα με τις κεφαλαλγίες και τη διάχυτη διαταραχή του ΚΝΣ, εμφανίζονται εστιακά νευρολογικά ελλείμματα και εγκεφαλικά έμφρακτα. Τα ευρήματα αυτά δικαιολογούνται από την προσβολή του μέσου μεγέθους αγγείων του ΚΝΣ. Το σύνδρομο RCVS είναι η κύρια πάθηση που πρέπει να αποκλεισθεί. Το φυσιολογικό ΕΝΥ και η αντιστρεψιμότητα των αγγειογραφικών ανωμαλιών με επανάληψη της αγγειογραφίας, επιβεβαιώνουν τη διάγνωση του RCVS.

4. Ογκόμορφη ΠΑΚΝΣ: Δεν υπάρχουν ειδικά χαρακτηριστικά που να μπορούν να χρησιμοποιη-

θούν για την αξιόπιστη διάκριση της ογκόμορφης ΠΑΚΝΣ. Η πλήρης ανάλυση του υλικού της βιοψίας και ο αποκλεισμός εναλλακτικής διάγνωσης είναι επιβεβλημένα. Αναθεώρηση της διάγνωσης, ακόμα και με επανάληψη της βιοψίας, συνίσταται όταν αποτύχει επιθετική ανοσοκατασταλτική θεραπεία (11).

Εγκεφαλική αγγειίτιδα σχετιζόμενη με β-αμυλοειδές

Η αγγειοπάθεια αυτή χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση πεπτιδίου αμυλοειδούς στο μέσο και έξω χιτώνα του τοιχώματος των αγγείων του εγκεφαλικού παρεγχύματος και των μηνίγγων (13). Αναφέρθηκε στο ένα τρίτο ομάδας ασθενών με ΠΑΚΝΣ, η διάγνωση των οποίων έγινε με βιοψία του ΚΝΣ (14). Σε μελέτη 101 ασθενών με ΠΑΚΝΣ, σε 49 από τους οποίους έγινε βιοψία εγκεφάλου (αναζητήθηκε η παρουσία εναπόθεσης αμυλοειδούς) αναφέρθηκε θετική σε 8 περιπτώσεις. Οι ασθενείς αυτοί είχαν μεγαλύτερη ηλικία, αυξημένη συνοσηρότητα, περισσότερη οξεία έναρξη νόσου, συχνότερη προσβολή γνωσιακών λειτουργιών και συχνότερη ενίσχυση των λευκομηνίγγων στην MRI εγκεφάλου (15). Παρόλο που η ανοσοκατασταλτική θεραπεία ελέγχει τα χαρακτηριστικά της αγγειίτιδας, η εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια παραμένει αμετάβλητη, γεγονός που συνηγορεί στη φτωχή πρόγνωση. Αρκετές προσεγγίσεις, όπως αντισώματα έναντι αμυλοειδούς β και tramiprosate, έχουν δοκιμαστεί σε προκλινικές μελέτες, ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα για κλινική αποτελεσματικότητα σε ανθρώπους (16).

Εργαστηριακός έλεγχος

Δεν υπάρχει ειδική εργαστηριακή εξέταση που να θέτει ή να αποκλείει τη διάγνωση της ΠΑΚΝΣ. Ο εργαστηριακός έλεγχος στόχο έχει τον αποκλεισμό παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με προσβολή των αγγείων του ΚΝΣ, όπως λοιμώξεων ή φλεγμονωδών καταστάσεων. Οι πρωτεΐνες οξείας φάσεως φλεγμονής είναι συνήθως φυσιολογικές. Δεν ανιχνεύεται ρευματοειδής παράγοντας ή αυτοαντισώματα. Οι τιμές των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών και των πλάσμάτων του συμπληρώματος βρίσκονται σε φυσιολογικά όρια. Δεν ανιχνεύεται η παρουσία κρυοσφαιρινών ενώ φυσιολογική είναι και η ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών. Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο έχουν οι εργαστηριακές δοκιμασίες για τον αποκλεισμό λοιμώξεων που σχετίζονται με προσβολή του ΚΝΣ όπως σύφιλη, φυματίωση, ηπατίτιδα Β και C, ιός της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου, της *Borrelia burgdorferi*, κυτταρομεγαλοϊός, ιός ανεμοβλογιάς-έρπητα, κ.ά.

Ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού

Η ανάλυση του ΕΝΥ είναι επιβεβλημένη και έχει ως κεντρικό ρόλο, τον αποκλεισμό υπαραχνοειδούς αιμορραγίας καθώς και φλεγμονωδών ή νεο-

πλασματικών καταστάσεων που προσβάλλουν τις μηνίγγες (17).

Στο 80-90% των ασθενών με επιβεβαιωμένη ΠΑΚΝΣ αναφέρθηκαν παθολογικά, μη ειδικά ευρήματα (18). Τυπικά ευρήματα περιλαμβάνουν: άσηπτη μηνιγγίτιδα με μέτρια λεμφοκυτταρική πλειοκύτωση (μέσος όρος λευκών στο ΕΝΥ <20[0-575] κύτταρα/mL), φυσιολογική γλυκόζη, αυξημένη συστένωση πρωτεϊνών (μέσος όρος <120[5-1034] mg/DI) και ενίοτε παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών και αυξημένης σύνθεσης IgG. Σημαντική είναι η αναζήτηση λοιμώδους παράγοντα και η κυτταρολογική ανάλυση του ΕΝΥ για αποκλεισμό μεταστατικής μηνιγγικής νόσου.

Αγγειογραφικός έλεγχος

Τα συνθεστέρα ευρήματα από τον αγγειογραφικό έλεγχο στους ασθενείς με ΠΑΚΝΣ αποτελούν οι στενώσεις και οι διατάσεις των ενδοκράνιων αγγείων, που μπορεί να είναι ομαλές ή ανώμαλες, εμφανίζονται τυπικά αμφοτερόπλευρα και αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως <beading> (δίκην κομπολογιού). Ακολουθούν οι πολλαπλές αποφρακτικές βλάβες και οι έκκεντρες ή περιμετρικές κατανομής ανωμαλίες των αγγείων καθώς και η απεικόνιση βλαβών που θυμίζουν την παρουσία μάζας. Ωστόσο και οι βλάβες δίκην κομπολογιού δεν είναι ειδικές. Εμφανίζονται και σε διαταραχές εκτός αγγειίτιδας όπως: αθηροσκληρωτική νόσο, αγγειόσπασμο, λοιμώξεις, κακοήθειες, ακτινική αγγειοπάθεια (19). Η ειδικότητα της αγγειογραφίας ανέρχεται σε 30% και καθιστά την εκτίμηση όλων των ευρημάτων απαραίτητη για τη διάγνωση και τη βιοψία εγκεφάλου συχνά αναγκαία (11).

Ως προς την ευαισθησία, η ικανότητα της αγγειογραφίας εγκεφάλου είναι πολύ περιορισμένη σε αγγεία διαμέτρου μικρότερης από 500 μm, με αποτέλεσμα η νόσος να μην είναι αγγειογραφικά ανιχνεύσιμη όταν περιορίζεται στα μικρά αγγεία. (20,21). Σε ασθενείς με βιοψιακά διαπιστωμένη ΠΑΚΝΣ η ευαισθησία εκτιμάται από 30 έως 60% σε διάφορες μελέτες (20,21).

Μαγνητική τομογραφία

Η MRI εγκεφάλου έχει ευαισθησία 90-97% σε περιστατικά με ΠΑΚΝΣ, χωρίς ωστόσο να έχει ικανοποιητική ειδικότητα. Τυπικά απεικονίζονται βλάβες στην υποφλοιώδη λευκή ουσία, στην εν τω βάθει λευκή ή/και φαιά ουσία ή/και στο φλοιό, συχνότερα με τη μορφή εμφράκτων(>50%), συχνά πολλαπλών, που αφορούν περιοχές κατανομής αρτηρίας ή κλάδων της. Βλάβες νωτιαίου μυελού αφορούν <5% (22,23,24,25,26). Πολλαπλά υποφλοιώδη έμφρακτα μπορεί να εμφανισθούν σε μορφή που επηρεάζει τα μικρά αγγεία, όπου σε αυτήν την περίπτωση η αγγειογραφία μπορεί να είναι φυσιολογική. Οι βλάβες που εμφανίζονται υπέρπυκνες σε

T2 και Flair ακολουθίες, είναι μη ειδικές και πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από σειρά παθολογικών καταστάσεων. Ογκόμορφες βλάβες εμφανίζονται σε ποσοστό 5%. Πρόσληψη των λεπτομηνύγων συναντάται στο 8% και πρέπει να αποτελεί στόχο για βιοψία. Η μαγνητική αγγειογραφία έχει περιορισμένη ευαισθησία (αποκλείει διαταραχές των μεγάλων ενδοκράνιων αγγείων). Στη διάγνωση της προσβολής του εγκεφάλου από τη νόσο μπορεί να προσφέρει η magnetic resonance spectrum δείχνοντας μείωση της συγκέντρωσης N-acetyl-aspartate στις περιοχές της βλάβης (27). Στη διάγνωση μπορεί να συμβάλει επίσης και η υψηλής ανάλυσης MRI, προσφέροντας πληροφορίες για τη δομή του τοιχώματος των ενδοκράνιων αγγείων. Χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες σε φλεγμονώδεις και μη, αγγειακές διαταραχές, για να καθορισθεί η ειδικότητα της μεθόδου (28,29).

Βιοψία των λεπτομηνύγων και του εγκεφαλικού παρεγχύματος

Θεωρείται η περισσότερο αξιόπιστη διαγνωστική μέθοδος στην αποκάλυψη των ασθενών με ΠΑΚΝΣ. Παθολογοανατομικά η προσβολή του εγκεφαλικού παρεγχύματος χαρακτηρίζεται από την παρουσία γιγαντοκυττάρων τύπου αντίδρασης στην παρουσία ξένου σώματος ή τύπου Langerhans καθώς και νεκρωτικής ή λεμφοκυτταρικής αγγειίτιδας. Στην περίπτωση προσβολής των μικρού μεγέθους αγγείων του εγκεφαλικού φλοιού και των λεπτομηνύγων η ΠΑΚΝΣ φέρει το όνομα της κοκκιωματώδους αγγειίτιδας του ΚΝΣ (30). Η τυπική εικόνα της κοκκιωματώδους αγγειίτιδας του ΚΝΣ βρίσκεται σε ποσοστό <50% των βιοψιών του ΚΝΣ. Η αρνητική βιοψία του εγκεφάλου δεν αποκλείει τη διάγνωση της ΠΑΚΝΣ λόγω του ότι η βλάβη των αγγείων είναι τμηματική και εστιακή και το δείγμα πιθανόν να μην έχει ληφθεί από περιοχή βλάβης (31). Σε μια νεκροτομική μελέτη, ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα αναφέρθηκαν σε ποσοστό 25%. Η αξιοπιστία της ιστολογικής εξέτασης αυξάνει όταν η βιοψία γίνει από περιοχές με ευρήματα από τον απεικονιστικό έλεγχο. Σε απουσία τέτοιων ευρημάτων η βιοψία γίνεται συννηθέστερα από τον κροταφικό λοβό του μη επικρατούντος εγκεφαλικού ημισφαιρίου (13).

Διαφορική διάγνωση

Ιδιαίτερη κλινική σημασία έχει η διαφοροποίηση της ΠΑΚΝΣ από τα **σύνδρομα αναστρέψιμου σπασμού των εγκεφαλικών αγγείων [reversible cerebral vasoconstriction syndromes (RCVS)]** και τη **νόσο Moyamoya**. Τα σύνδρομα αναστρέψιμου σπασμού των εγκεφαλικών αγγείων χαρακτηρίζονται από επίμονο αναστρέψιμο σπασμό των αγγείων, με οξείας έναρξης, υποτροπιάζοντα για ημέρες ή εβδομάδες, έντονο πονοκέφαλο, ο οποίος πιθανόν να συνοδεύεται από νευρολογικές εκδηλώ-

σεις όπως διαταραχή των γνωσιακών λειτουργιών ή επίμονο νευρολογικό έλλειμμα (32,33). Στα σύνδρομα αυτά περιλαμβάνονται μια σειρά καταστάσεις όπως: η φαρμακογενής αγγειοπάθεια, η αγγειοπάθεια μετά από τοκετό, ο ημικρανικού τύπου αγγειόσπασμος ή ημικρανική αγγειίτιδα και το σύνδρομο Call-Fleming. Δεν εμφανίζουν πάντοτε ευνοϊκή πορεία καθώςπι πιθανόν να συνοδεύονται από ΑΕΕ ή/και αιμορραγία στον εγκεφαλικό φλοιό ή/και υπαρχνοειδή αιμορραγία (33). Σε επανάληψη του αγγειογραφικού ελέγχου λίγες εβδομάδες μετά τον αρχικό έλεγχο, υποχώρηση των ευρημάτων συνηγορεί υπέρ της παρουσίας των συνδρόμων αυτών (32). Στη διαφοροποίηση της ΠΑΚΝΣ από το RCVS η υψηλής ανάλυσης μαγνητική τομογραφία μπορεί να καταδείξει πρόσληψη σκιαγραφικού από το τοίχωμα των προσβεβλημένων αγγείων, με την ενίσχυση του σήματος στο τοίχωμα των αγγείων της βλάβης να παρατηρείται μόνον στους ασθενείς με ΠΑΚΝΣ (34).

Η νόσος Moyamoya εμφανίζει σημαντική ομοιότητα με την ΠΑΚΝΣ στις κλινικές εκδηλώσεις, τα ευρήματα από την MRI και το ENY (35,36). Στην αγγειογραφία χαρακτηριστική είναι η ανάπτυξη παράπλευρου δικτύου γύρω από τις μεγάλες αρτηρίες του κύκλου του Willis, καθώς και η ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας μέσω των φακοραβδωτών αρτηριών, η διάταση των αρτηριών των λεπτομηνύγων καθώς και οι πολλαπλές αναστομώσεις οι οποίες τροφοδοτούνται από την οφθαλμική αρτηρία, την έξω καρωτίδα, τις σπονδυλικές και τις οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες (37,38,39).

Η ΠΑΚΝΣ πρέπει επίσης να διαφοροποιηθεί από καταστάσεις όπως:

1. **Λοιμώξεις** όπως: σύφιλη, φυματίωση, ηπατίτιδα Β και C, ιός της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου, της *Borrelia burgdorferi*, κυτταρομεγαλοϊός, ιός ανεμοβλογιάς-έρπητα, κ.ά.

2. **Αγγειίτιδες**: οζώδης πολυαρτηρίτιδα, ANCA σχετιζόμενες αγγειίτιδες όπως η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα και η κοκκιωματώση Wegener, η νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet και άλλες συστηματικές παθήσεις όπως συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, σύνδρομο Sjogren, κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα.

3. **Ποληλαπή σκλήρυνση, ADEM**

3. **Εμβολή**: λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα ή αθηροσκληρωτική νόσο

6. **Κακοήθειες** όπως πρωτοπαθές ενδοαγγειακό λέμφωμα ΚΝΣ, εγκεφαλική γλιωμάτωση

7. Διαχωριστικό ανεύρυσμα εγκεφαλικών αγγείων

8. Σαρκοείδωση: στο 5% των ασθενών η νόσος συνοδεύεται από κοκκιωματώδεις μάζες του εγκεφάλου καθώς και από εγκεφαλοπάθεια ή προσβολή των μηνύγων

9. Νόσο CADASIL, γενετική πάθηση χαρακτηριζόμενη από ημικρανία, ισχαιμικά αγγειακά εγκεφα-

ηλικία και άνοια.

10. Το σύνδρομο Susac: απόφραξη αμφιβληστροειδικών αρτηριών- απώλεια όρασης, αισθητικονευρική απώλεια ακοής και υποξεία εγκεφαλοπάθεια (40,41).

10.Τη μιτοχονδριακή εγκεφαλομυοπάθεια με επεισόδια που θυμίζουν ΑΕΕ, σπασμούς ή άνοια (MELAS) (42).

11.Το σύνδρομο αγγειοπάθειας του εγκεφαλικών και αμφιβληστροειδικών αγγείων που οδηγεί σε ΑΕΕ και άνοια (43).

Θεραπεία

Οι θεραπευτικές συστάσεις βασίζονται σε αναδρομικές μελέτες, μικρές σειρές περιστατικών και απόψεις ειδικών, καθώς και συμπεράσματα δεδομένων από έρευνες πάνω σε άλλες συστηματικές αγγειίτιδες, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες ή προοπτικές μελέτες σε ασθενείς με ΠΑΚΝΣ.

Η ΠΑΚΝΣ απαιτεί άμεση αντιμετώπιση με ισχυρή ανοσοκατασταλτική θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε συνδυασμό πιθανόν με κυκλοφωσφαμίδη (44,45). Η χορήγηση των κορτικοστεροειδών ανάλογα με τη βαρύτητα των εκδηλώσεων μπορεί να γίνει με ενδοφλέβιες ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης (συνήθως 15 mg/kg ΒΣ /24ωρο για τρεις διαδοχικές ημέρες) ή από το στόμα 1-2 mg/kg ΒΣ πρεδνιζολόνης/24ωρο (44,45,46). Η κυκλοφωσφαμίδη θα χορηγηθεί σε ασθενείς με σοβαρές εκδηλώσεις με τη μορφή ενδοφλεβίων ώσεων 600-750 mg/m² το μήνα για 6 διαδοχικούς συνήθως μήνες ή από το στόμα 1,5-2 mg/kg ΒΣ (44,45,46). Η διάρκεια της χορήγησης της κυκλοφωσφαμίδης είναι συνήθως 3-6 μήνες, ανάλογα με την πορεία της νόσου. Μετά την υποχώρηση των σοβαρών εκδηλώσεων της νόσου, για διατήρηση ύφεσης μπορεί να αντικατασταθεί από άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως αζαθειοπρίνη 2 mg/kg ΒΣ ή mycophenolate mofetil αρχικά των 1000 mg και στη συνέχεια 2000 mg την ημέρα από το στόμα (47,48). Η μεθοτρεξάτη προσφέρεται επίσης (49,45). Η χορήγηση της με κορτικοστεροειδή σε ομάδα ασθενών συνοδεύτηκε από ύφεση της νόσου ένα τρίμηνο μετά την έναρξη της θεραπείας, η οποία διατηρήθηκε σε διετή παρακολούθηση (49). Φαίνεται ότι χορήγηση συνδυασμού κορτικοστεροειδών και κυκλοφωσφαμίδης πλεονεκτεί έναντι χορήγησης μόνον κορτικοστεροειδών στην αντιμετώπιση των σοβαρών εκδηλώσεων της νόσου. Επίσης, χορήγηση μόνον κορτικοστεροειδών σχετίστηκε με υψηλό ποσοστό υποτροπών (49). Σε δύο ασθενείς με σοβαρές εκδηλώσεις, ανθεκτικές στη χορήγηση συνδυασμού κορτικοστεροειδών και κυκλοφωσφαμίδης, αναφέρθηκε ανταπόκριση στη χορήγηση αντι-TNF-α. Στον πρώτο ασθενή χορηγήθηκε infliximab (5 mg/kg ΒΣ ενδοφλεβίως) ενώ στον δεύτερο etanercept (25 mg

δύο φορές την εβδομάδα υποδορίως) (50). Αναφέρθηκε επίσης η επιτυχής χορήγηση infliximab σε έναν ασθενή στον οποίο ήταν αδύνατη η διατήρηση της ύφεσης της νόσου με τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (44).

Βιβλιογραφία

1. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1189.
2. Younger DS. Vasculitis of the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 317.
3. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67:20.
4. Salvarani C, Brown RD, Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Weigant SD, Miller DV, Giannini C, Meschia JF, Huston J, 3rd, Hunder GG. Primary central nervous system vasculitis, analysis of 101 patients. *Ann. Neurol.* 2007;62:442-451
5. Alexander JJ, Lasky AS, Graf WD. Stroke associated with central nervous system vasculitis after West Nile virus infection. *J Child Neurol* 2006; 21:623.
6. Outteryck O, Senechal O, Berteloot D. Cerebral vasculitis secondary to Varicella-Zoster virus infection. *Rev. Neurol (Paris)* 2005;161: 836
7. Bhat G, Mathur DS, Saxena GN, et al. Granulomatous angiitis of the central nervous system associated with herpes zoster. *J Assoc Physicians India* 2002; 50:977.
8. Lie JT. Classification and histopathologic spectrum of central nervous system vasculitis. *Neurol. Clin.* 1997;15: 805-819
9. K, Douni E, Bauer J, Lassmann H, Kollias G, Probert L. Exclusive tumor necrosis factor (TNF) signaling by the p75TNF receptor triggers inflammatory ischemia in the CNS of transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.USA.* 2003;100:709-714
10. Scolding NJ, Jayne DR, Zajicek JP, Meyer PAR, Wraight EP, Lockwood CM. The syndrome of cerebral vasculitis, recognition, diagnosis and management. *Q. J. Med.* 1997; 90: 61-73
11. Hajj-Ali, RA, Singhal, AB, Benseler S, Molloy E, Calabrese LH. Primary angiitis of the CNS. *Lancet Neurol* 2011;10: 561-72
12. Caps TR, Moore PM, Fauci AS. Isolated angiitis of the central nervous system. Prospective diagnostic and therapeutic experience. *Am J Med* 1983;74:97-105
13. Parisi JE, Moore PM. The role of biopsy in vasculitis of the central nervous system. *Semin Neurol* 1994; 14:341.

14. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: comparison of patients with and without cerebral amyloid vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1671-7.
15. Golde TE, Shneider LS, Koo EH. Anti- α -beta therapeutics in Alzheimer's disease: the need for a paradigm shift. *Neuron* 2011; 69: 203-13
16. Hajj-Ali, RA, Singhal, AB, Calabrese, LH. Reversible Cerebral Vasoconstrictive Syndrome [Abstract]. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (Suppl 9).
17. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Huston J 3rd, Meschia JF, et al. Rapidly progressive primary central nervous system vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 349-58
18. Duna GF, Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1995; 22: 662
19. Vollmer TL, Guarnaccia J, Harrington W, et al. Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system. Diagnostic challenges. *Arch Neurol* 1993; 50:925.
20. Kadkhodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, et al. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology* 2004; 233:878.
21. Pomper MG, Miller TJ, Stone JH, et al. CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:75.
22. Molloy ES, Singhal AB, Calabrese LH. Tumour-like mass lesion: an under-recognised presentation of primary angiitis of the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1732.
23. Singh S, John S, Joseph TP, Solomon T. Primary angiitis of the central nervous system: MRI features and clinical presentation. *Australas Radiol* 2003; 47: 127-134.
24. Campi A, Benndorf G, Filippi M, et al. Primary angiitis of the central nervous system: serial MRI of brain and spinal cord. *Neuroradiology* 2001; 43: 599-607.
25. Kinsella JA, O'Brien W, Mullins GM, et al. Primary angiitis of the central nervous system with diffuse cerebral mass effect and giant cells. *J Clin Neurosci*. 2010 May; 17(5):674-6.
26. YU Xiao-lin, LIU Ai-fen, MA Lin, et al. Primary angiitis of the central nervous system: a case report *Chinese Medical Journal* 2011; 124(17): 2782-2785
27. Kuker W, Gaertner S, Nagele T, et al. Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 23-29
28. Swartz RH, Bhuta SS, Farb RI, et al. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI. *Neurology* 2009; 72: 627-34
29. Lie JT. Primary (granulomatous) angiitis of the central nervous system: a clinicopathologic analysis of 15 new cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 1992; 23:164.
30. Lie JT. Classification and histopathologic spectrum of central nervous system vasculitis. *Neurol Clin* 1997; 15:805.
31. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007; 146: 34.
32. Ducros A, Bousser MG. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Pract Neurol* 2009; 9: 256-67.
33. Mandell DM, Matouk CC, Farb RI, Krings T, et al. Vessel Wall MRI to Differentiate Between Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome and Central Nervous System Vasculitis: Preliminary Results. *Stroke*. 2011 Dec 8.
34. Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis and moyamoya disease: similarities and differences. *J Neurol*. 2010; 257(5):816-9.
35. Baik JS, Lee MS. Movement disorders associated with Moyamoya disease: a report of 4 new cases and a review of the literatures. *Mov Disord*. 2010 Jul 30; 25(10): 1482-6
36. Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 7: 1056-1066, 2008.
37. Takahashi JC, Miyamoto S. Moyamoya disease: recent progress and outlook. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 50: 824-832, 2010.
38. Kim DS, Jang DK, Huh PW, et al. Ischaemic stroke after acute intracranial haemorrhage in patients with moyamoya disease: six new cases and a short literature review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Jun; 153(6):1253-61.
39. Do TH, Fisch C, Evoy F. Susac syndrome: report of four cases and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25:382.
40. Susac JO, Murtagh FR, Egan RA, et al. MRI findings in Susac's syndrome. *Neurology* 2003; 61:1783.
41. Dimauro S, Hirano M. Pedaling from genotype to phenotype. *Arch Neurol* 2006; 63:1679.
42. Richards A, van den Maagdenberg AM, Jen JC, et al. C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nat Genet* 2007; 39:1068.
43. Guillevin L, Pagnoux C. When should immunosuppressants be prescribed to treat

- systemic vasculitides? Intern Med 2003; 42:313.
44. Pizzanelli C, Catarsi E, Pelliccia V, et al. Primary angiitis of the central nervous system: report of eight cases from a single Italian center. J Neurol Sci. 2011 Aug 15;307(1-2):69-73.
 45. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, et al. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. Br J Rheumatol 1997; 36: 1290.
 46. Sen ES, Leone V, Abinun M, et al. Treatment of primary angiitis of the central nervous system in childhood with mycophenolate mofetil. Rheumatology (Oxford). 2010 Apr; 49(4): 806-11.
 47. Chenevier F, Renoux C, Marignier R, et al. Primary angiitis of the central nervous system: response to mycophenolate mofetil. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 Oct;80(10): 1159-61.
 48. Goertz C, Wegner C, Brück W, Berlit P. Primary angiitis of the CNS with pure spinal cord involvement: a case report. J Neurol. 2010;257(10):1762-4.
 49. Moore PM (2000) Vasculitis of the central nervous system. Curr Rheumatol Rep 2: 376–382
 50. Salvarini C, Robert DB Jr, Calamia KT, Huston J, Meschi a JF, Giannini C, Miller Dr, Hund er GG. Efficacy of tumor necrosis factor alpha a blockage in primary central nervous system vasculitis resistant to immunosuppressive treatment. Arthritis Care & Research 2008; 59: 291-96