

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑΣ ΤΟΥ ΚΝΣ

Σαφούρης Α.^{1,2}, Τέγος Θ.³, Τσιβγούλης Γ.^{2,4}

¹ Μονάδα Εγκεφαλικών, Ιδιωτικό Θεραπευτήριο Μετροπόλιταν, Πειραιάς

² Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο, Αθήνα

³ Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

⁴ Διεθνές Κλινικό Ερευνητικό Κέντρο, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο St. Anne's, Μπρνο, Τσεχία

Περίληψη

Η αγγειίτιδα του ΚΝΣ (ΑΚΝΣ) αποτελεί ένα ετερογενές σύνολο σπάνιων νοσολογικών οντοτήτων που μπορούν να προσβάλλουν όλο το εύρος των ηλικιών και συνήθως συνοδεύονται από βαριά πρόγνωση. Η ΑΚΝΣ μπορεί να επέλθει δευτερογενώς συνεπεία συστηματικής νόσου ή, σπανίως, πρωτοπαθώς. Η βαρύτητα της νόσου και η απουσία παθολογικών ευρημάτων στις μη επεμβατικές εξετάσεις καθιστούν σε ορισμένες περιπτώσεις αναγκαία την προσφυγή σε επεμβατικές μεθόδους όπως η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία και η βιοψία του εγκεφάλου. Η τελευταία είναι η μόνη παρακλινική παθολογική εξέταση. Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις η διάγνωση τίθεται με το συνδυασμό κλινικών, απεικονιστικών και άλλων παρακλινικών δεδομένων και συνιστά αληθινή πρόκληση για τον κλινικό νευρολόγο. Η παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αποσκοπεί να προσεγγίσει με συστηματικό τρόπο τις παρακλινικές εξετάσεις και τη διαφορική διάγνωση της ΑΚΝΣ.

Λέξεις ευρετηρίου: Αγγειίτιδα ΚΝΣ, μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, αρτηριογραφία εγκεφάλου, βιοψία εγκεφάλου

CNS VASCULITIS DIAGNOSIS

Safouris A.^{1,2}, Tegos T.³, Georgios Tsvigoulis G.^{2,4}

¹ Stroke Unit, Metropolitan Hospital, Piraeus

² Second Department of Neurology, University of Athens, "Attikon" University Hospital

³ First Department of Neurology, University of Thessaloniki, "AHEPA" University Hospital

⁴ International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic

Abstract

Angiitis of the CNS (ACNS) is a heterogeneous group of rare diseases that affect any age group and usually carry a grave prognosis. The severity of the disease along with the paucity of pathognomonic findings in non-invasive investigations, occasionally dictate invasive techniques such as brain arteriography or biopsy. Brain biopsy is the gold standard for the diagnosis. However, in most cases ACNS diagnosis remains a challenge to clinicians and may be based on a combination of clinical, imaging and other laboratory investigations. The present review aims to systematically assess the available diagnostic investigations as well as the differential diagnosis of this uncommon disorder.

Key words: CNS angiitis, brain MRI, cerebral angiography, cerebral biopsy

Κλινικές εκδηλώσεις

Πρώτη δυσκολία για τη διάγνωση της αγγειίτιδας του ΚΝΣ αποτελεί το εύρος των κλινικών εκδηλώσεων της. Δεν υπάρχουν ειδικά κλινικά σημεία και τα τρία συχνότερα συμπτώματα είναι οι υποξείες ή χρόνιες κεφαλαλγίες, τα ΑΕΕ (ισχαιμικά πολύ συχνότερα από αιμορραγικά) και τα συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας (προοδευτική γνωστική έκπτωση ή διαταραχές συμπεριφοράς, επιληπτικές κρίσεις κ.ά.). Άλλα συμπτώματα

είναι η προσβολή κρανιακών συζυγιών (συνήθως ασύμμετρα), διαταραχές όρασης, αταξία, υπερκινησίες. Πολύ σπάνια έχουν περιγραφεί περιπτώσεις αγγειίτιδας με εικόνα ψευδοόγκου, μονήρους ή με πολλαπλές εντοπίσεις, ή προσβολή του νωτιαίου μυελού. Κανένα κλινικό σημείο δεν είναι ειδικό για τη νόσο και είναι ο συνδυασμός που θα πρέπει να εγείρει την υπόνοια της διάγνωσης (1). Η εξέλιξη ποικίλει και μπορεί να είναι χρόνια, υποξεία ή οξεία. Η τυπική κλινική εικόνα

είναι ενός ασθενούς 40-50 ετών με χρόνια ή υποξεία εμφάνιση πολυεστιακής προσβολής του εγκεφάλου με συνοδό κεφαλαλγία. Σε ορισμένες περιπτώσεις (ασθενείς με γνωστή ροίμωξη ή συστηματική νόσο) η διάγνωση μπορεί να τεθεί με ευκολία, συνήθως όμως απαιτεί πληθώρα διαγνωστικών εξετάσεων.

Απεικονιστικές εξετάσεις

Η αξονική τομογραφία του εγκεφάλου συνιστά εξέταση με χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την νόσο. Πολυεστιακές υπόπυκνες περιοχές μη ειδικού χαρακτήρα που αντιστοιχούν σε παλαιά ισχαιμικά ή αιμορραγικά ΑΕΕ χαρακτηρίζουν τη νόσο σε υποξεία ή χρόνια φάση. Μελέτες διάχυσης του εγκεφαλικού παρεγχύματος μπορούν να καταδείξουν παθολογικά ευρήματα πέραν των εγκατεστημένων ισχαιμικών βλαβών (2). Ιδιαίτερη είναι όμως η σημασία την αξονικής αγγειογραφίας για την απεικόνιση των ενδοκράνιων αρτηριών, η ευαισθησία της οποίας έχει δείχθει ανώτερη αυτής της μαγνητικής αγγειογραφίας. Παρόλα αυτά η αξονική αγγειογραφία συνοδεύεται από αυξημένη ακτινοβόληση του ασθενούς καθώς και αυξημένη ποσότητα ιωδιούχου σκιαγραφικού που μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία ειδικά σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ηλικιωμένους και διαβητικούς, ενώ η απεικόνιση επηρεάζεται από την παρουσία artefacts ειδικά στο καρωτιδικό σιφώνιο (ζώνη που κατεχοχίν προσβάλλεται από περιοχική αγγειίτιδα μετά από οφθαλμικό έρπητα ζωστήρα).

Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου αποτελεί σαφώς πιο ευαίσθητη μέθοδο για τη διάγνωση βλαβών του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Κάθε ακολουθία έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Οι ακολουθίες διάχυσης (DWI) είναι οι πλέον ευαίσθητες για το κυτταροτοξικό οίδημα που συνοδεύει τα οξεία ισχαιμικά ΑΕΕ λόγω της καταστολής από την ισχαιμία των αντλιών ιόντων Na/K και συνοδεύονται από ελάττωση του σήματος στους χάρτες διάχυσης (ADC). Αντιθέτως το σήμα στην ADC αυξάνεται στην περίπτωση αγγειογενούς οιδήματος από φλεβικό έμφρακτο που μπορεί να συνοδεύεται και από αρτηριακό ισχαιμικό έμφρακτο σε ορισμένες νόσους όπως η νόσος Αδαμαντιάδη Behcet. Οι ακολουθίες FLAIR μπορούν να καταδείξουν λευκοεγκεφαλοπάθεια και παλαιότερες ισχαιμικές βλάβες, η έκταση και κατανομή των οποίων προσανατολίζει προς την αιτιολογία. Η ακολουθία T2* είναι η πλέον ευαίσθητη για παλαιότερα αιμορραγικά ΑΕΕ ή υποκλινικές μικροαιμορραγίες. Η αγγειογραφία TOF (ειδικά σε ισχυρούς μαγνήτες των 3 Tesla) μπορεί να αποκαλύψει στενώσεις στις μεγαλύτερες διαμέτρου εγκεφαλικές αρτηρίες (στα αγγεία του κύκλου του Willis και τους πρώτους κλάδους αυτών). Η πλέον χρήσιμη ακολουθία πιθανώς είναι η T1 μετά από πρόσληψη σκιαγραφικού, καθώς απεικονίζει με μεγαλύτερη λεπτομέρεια μικρότερου μεγέθους αρτηρίες και μπορεί να αποκαλύψει σημεία φλεγμονής στις μήνιγγες

ή σε μη ειδικές εγκεφαλικές βλάβες. Μια φυσιολογική εξέταση ουσιαστικά αποκλείει τη νόσο με την ευαισθησία της εξέτασης να προσεγγίζει το 100% (3). Μια μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου με έντονη πρόσληψη σκιαγραφικού θεωρείται καλό προγνωστικό σημείο για απάντηση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία καθώς συνδέεται με έντονη φλεγμονή. Περιοχές πρόσληψης σκιαγραφικού μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως στόχοι μνηγιγκής ή εγκεφαλικής βιοψίας (4). Τα παθολογικά ευρήματα μπορεί να είναι δύσκολο να ανιχνευθούν και η εμπειρία του ακτινοδιαγνώστη καθώς και η άρτια τεχνικώς εκτέλεση της εξέτασης κρίνονται ιδιαίτερα σημαντικές. Λεπτά σημεία όπως η περιοχική πρόσληψη σκιαγραφικού από τις μήνιγγες (T1 με σκιαγραφικό) ή η αργή ροή στις μικρές φλοιικές αρτηρίες (FLAIR) πρέπει να αναζητούνται ενδελεχώς σε όλες τις λήψεις. Οι ακολουθίες διάχυσης μπορούν να αποκαλύψουν περιοχές υποάρδευσης πέραν των εγκατεστημένων εγκεφαλικών βλαβών. Άτυπες μορφές αγγειίτιδας με εμφάνιση ψευδο-όγκου, μονήρους ή με πολλαπλές εντοπίσεις, μπορούν να περιπλέξουν τη διάγνωση. Στις περιπτώσεις αυτές η διάγνωση τίθεται συνήθως μόνο μετά τη βιοψία εγκεφάλου για πιθανή νεοπλασία. Η μαγνητική τομογραφία αποκτά συνεχώς αυξημένη ειδικότητα για την αγγειίτιδα του ΚΝΣ καθώς η ανίχνευση πρόσληψης σκιαγραφικού από το ίδιο το τοίχωμα των εγκεφαλικών αρτηριών προβάλλει ως ένα ιδιαίτερα ειδικό εύρημα. Υψηλής ευκρίνειας T1 λήψεις σε λεπτές τομές με καταστολή του σήματος του λίπους πριν και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού προτείνονται για πιθανές περιπτώσεις αγγειίτιδας ΚΝΣ (5). Νεότεροι μαγνητικοί τομογράφοι 3 Τέσλα μπορούν να διακρίνουν την έκκεντρη αθηρωματική στένωση από τη συγκεντρική αγγειοϊδική στένωση των αρτηριών (6,7).

Η ψηφιακή αγγειογραφία του εγκεφάλου συνεχίζει να θεωρείται η εξέταση αναφοράς για την μελέτη των εγκεφαλικών αρτηριών. Η εξέταση περιλαμβάνει συνήθως και τις τέσσερις αρτηρίες του εγκεφάλου ή μπορεί να είναι στοχευμένη με βάση τα πορίσματα των μη επεμβατικών απεικονίσεων. Παρόλα αυτά η αγγειογραφία τείνει να είναι λιγότερο ευαίσθητη για αρτηρίες διαμέτρου μικρότερης των 0,5 χιλιοστών ενώ οι μικρές αρτηρίες με διάμετρο μικρότερη των 0,2 χιλιοστών είναι πέραν της διακριτικής ικανότητας της μεθόδου και με τους πλέον σύγχρονους αγγειογράφους πράγμα που περιορίζει σημαντικά την ευαισθησία της σε περιπτώσεις προσβολής των μικρών αγγείων. Τυπικά ευρήματα θεωρούνται οι εναλλασσόμενες περιοχικές στενώσεις και διατάσεις των αρτηριών (8). Έχει δείχθει όμως πλέον ότι τα ευρήματα αυτά μπορούν επίσης να ευρεθούν σε περιπτώσεις αθηροσκλήρωσης, μετακινικής αγγειοπάθειας, ροίμωξης και αγγειόσπασμου (9). Ιδιαίτερα σημαντική είναι η διαφορική διάγνωση από τη γενικευμένη αθηροσκλήρωτική νόσο η οποία είναι συνηθέστατη στο γενικό πληθυσμό και δύναται να παρουσιάζει στην αγγειογραφία τη θεωρούμενη

ως τυπική εικόνα της αγγειίτιδας. Στοιχεία υπέρ αθηροσκληρωτικής νόσου είναι οι επασβεστώσεις των αγγείων και η ταυτόχρονη προσβολή των συνήθως προσβεβλημένων από αθηρωμάτωση εξωκράνιων αγγείων. Η διαφορική διάγνωση των αγγειίτιδων από τις αθηρωματικές βλάβες είναι μια δύσκολη ερώτηση που μπορεί να απαιτήσει επανάληψη της αγγειογραφίας. Στην περίπτωση δεύτερης εξέτασης η σταθερότητα των παθολογικών ευρημάτων συνηγορεί υπέρ αθηροσκληρωτικής παθολογίας. Δευτερεύοντα αγγειογραφικά ευρήματα στις αγγειίτιδες του ΚΝΣ είναι οι πολλαπλές αποφράξεις αρτηριών και η ανάπτυξη παράπλευρου δικτύου αιμάτωσης. Τέλος, υπάρχουν συγκεκριμένες παθολογικές εικόνες που προσανατολίζουν προς την αιτιολογική διάγνωση της αγγειίτιδας. Μικρά ανευρύσματα στο διασμό των ενδοκράνιων αρτηριών αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα στην οζώδη πολυαρτηρίτιδα. Περιοχική αγγειίτιδα της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μπορεί να παρουσιαστεί ομοπλευρώς ενός οφθαλμικού έρπητα ζωστήρα. Προσβολή κυρίως της υπαραχνοειδούς μοίρας των αρτηριών παρατηρείται σε φυματίωση και βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Η αγγειίτιδα λόγω HIV παρουσιάζει χαρακτηριστικές εκτασίες των αρτηριών. Παρόλη τη σημασία της για τη διάγνωση, η αρτηριογραφία δεν παύει να αποτελεί επεμβατική διαγνωστική μέθοδο με επιπλοκές όπως παροδικά ισχαιμικά επεισόδια ή

ισχαιμικά ΑΕΕ από ρήξη αθηρωτικής πλάκας από τον καθετήρα (1-2%).

Το *διακρανιακό doppler* αποτελεί μια απλή και μη επεμβατική μέθοδο για την παρακολούθηση εστιακών στενώσεων των μεγάλης διαμέτρου εγκεφαλικών αρτηριών (10).

Η *βιοψία του εγκεφάλου* παραμένει η εξέταση αναφοράς για την πρωτοπαθή αγγειίτιδα του ΚΝΣ (11) αλλά έχει ρόλο και σε διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα στις δευτερογενείς αγγειίτιδες του ΚΝΣ. Ο ρόλος της βιοψίας είναι διττός: αφενός μεν επιβεβαιώνει τη διάγνωση όταν τίθεται η υπόνοια της νόσου αφετέρου αποκαλύπτει άλλη νοσολογία που μπορεί να μιμηθεί την αγγειίτιδα. Πρόκειται σαφώς για επεμβατική μέθοδο με κίνδυνο σοβαρών νευρολογικών επιπλοκών. Η απόφαση για προσφυγή στη βιοψία πρέπει να λαμβάνεται σε εξατομικευμένη βάση λαμβάνοντας υπόψη τόσο την εμπειρία του νευροχειρουργού (αποδεκτά ποσοστά νευρολογικών επιπλοκών με μόνιμα ελλείμματα περί το 1%) όσο και την έκθεση των ασθενών για τους οποίους η διάγνωση δεν έχει τεθεί με ασφάλεια στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μιας πιθανής ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Μια άρτια βιοψία εγκεφάλου πρέπει να συμπεριλάβει τις μήνιγγες, τον φλοιό και τη λευκή ουσία του εγκεφάλου. Τα ιστολογικά παρασκευάσματα πρέπει να υποβάλλονται σε πολλαπλές χρώσεις, καλλιέργεια

Πίνακας 1. Αίτια δευτερογενούς αγγειίτιδος του ΚΝΣ (21)

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Συστηματικές αγγειίτιδες με συμμετοχή του ΚΝΣ <ol style="list-style-type: none"> a. Νόσος του Takayasu b. Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα c. Νόσος του Kawasaki d. Wegener και άλλες ANCA αγγειίτιδες e. Ιδιοπαθής κρυσφαιριναιμία f. Νόσος Αδαμαντιάδη-Bechet g. Σύνδρομο του Cogan 2. Συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα <ol style="list-style-type: none"> a. ΣΕΛ(συστηματικός ερυθηματώδης λυκος) b. Σύνδρομο Sjogren c. Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο d. Σκληρόδερμα e. Δερματο-πολυμυοσίτιδα f. Ρευματοειδής αρθρίτιδα g. Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου h. Κοιλιοκάκη 3. Συστηματικές μη φλεγμονώδεις νόσοι <ol style="list-style-type: none"> a. Σαρκοείδωση b. Ιστιοκυττάρωση 4. Νεοπλασματικές νόσοι <ol style="list-style-type: none"> a. Λεμφώματα b. Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα c. Λευχαιμία d. Παρανεοπλασματικά σύνδρομα | <ol style="list-style-type: none"> 5. Ιατρογενείς και φαρμακευτικές αγγειίτιδες <ol style="list-style-type: none"> a. Αμφεταμίνες b. Κοκαΐνη c. Συμπαθομιμητικά d. Αντίδραση μοσχεύματος κατά ξενιστή 6. Λοιμώδους αιτιολογίας <ol style="list-style-type: none"> a. Βακτηριακής αιτιολογίας <ol style="list-style-type: none"> i. Βακτηριακή μηνιγγίτιδα ii. Φυματίωση iii. Βρουκέλλωση iv. Ρικετσιώσεις v. Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα vi. Σύφιλη vii. Νόσος του Lyme b. Ιογενούς αιτιολογίας <ol style="list-style-type: none"> i. Ερπητοϊοί ii. HIV iii. Ηπατίτιδα C iv. Ηπατίτιδα B με συνοδό κρυσφαιριναιμία c. Παρασιτώσεις και μυκητιάσεις <ol style="list-style-type: none"> i. Αμοιβάδωση ii. Κυστικέρκωση iii. Εχινόκοκκος iv. Σχιστοσωμίαση v. Ασπεργίλλωση vi. Κρυπτόκοκκος |
|--|--|

Πίνακας 2. Διαφορική διάγνωση αγγειίτιδας του ΚΝΣ (20)

1. Άτυπες περιπτώσεις πολλαπλής σκλήρυνσης, ADEM
2. Ενδοκράνια αθηρωματική νόσος
3. Ενδοκράνιος διαχωρισμός αρτηριών
4. Αορτική αθηρωμάτωση
5. Μύξωμα αριστερού καρδιακού κόλπου
6. Μη φλεγμονώδεις αγγειοπάθειες γενετικής αιτιολογίας: CADASIL, MELAS, ελαστικό ψευδοξάνθωμα, νόσος Ehlers-Danlos, μεταλλάξεις COL4A1, ομοκυστινουρία, νευρινωμάτωση
7. Ινομυώδης δυσπλασία
8. Αμυλοειδική αγγειοπάθεια
9. Σύνδρομο αναστρέψιμου εγκεφαλικού αγγειόσπασμου (Reversible Vasoconstriction Syndrome, RVCS)
10. Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα
11. Ενδοαγγειακή λεμφωμάτωση (Intravascular Lymphomatosis)

βακτηρίων, μυκοβακτηρίων, παρασίτων και μυκήτων, εξέταση υπό το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εφόσον είναι δυνατή, ανοσοϊστοχημεία και μοριακές εξετάσεις. Η βιοψία του εγκεφάλου δύναται να προσανατολίσει και για την υποκείμενη νόσο σε ασθενείς με δευτεροπαθή αγγειίτιδα του ΚΝΣ (Πίνακας 1). Σε δύο σειρές ασθενών που υπεβλήθησαν σε βιοψία εγκεφάλου για την υπόνοια πρωτοπαθούς αγγειίτιδας του ΚΝΣ, ένας στους τρεις ασθενείς αποδείχθηκε ότι πάσχει από άλλη νόσο, ένας στους τρεις αποδείχθηκε ότι πάσχει από τη νόσο και σε έναν στους τρεις δεν συνέβαλε στη διάγνωση (12,13).

Άλλες παρακλινικές εξετάσεις

Οι *αιματολογικές εξετάσεις* είναι απαραίτητες για τον αποκλεισμό συστηματικής νόσου. Μια πρώτη σειρά εξετάσεων όταν τεθεί η υπόνοια της νόσου θα πρέπει να είναι ο συνήθης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος καθώς και ανοσοολογικός, ιολογικός, βακτηριολογικός, τοξικολογικός έλεγχος, έλεγχος για αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, σαρκοείδωση, βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, λέμφωμα, παρασιτώσεις και μυκητιάσεις (βλ. Πίνακα 2).

Η *οσφυονωτιαία παρακέντηση* είναι συχνά παθολογική στις αγγειίτιδες του ΚΝΣ αν και τα ευρήματα είναι μη ειδικά. Αυξημένο ρεύκωμα και παρουσία κυττάρων είναι συχνά ευρήματα. Καθ'ημέριες και ορολογικές έλεγχος είναι απαραίτητες εξετάσεις για τον αποκλεισμό λοιμώξεων του ΚΝΣ. Ο κυτταρολογικός έλεγχος είναι ιδιαίτερος σημαντικός για τον έλεγχο επιπέδωσης νεοπλασματικής νόσου στο ΚΝΣ. Μπορούν να ελεγχθούν επίσης ολιγοκλωνικές ζώνες.

Διαφορική διάγνωση Πρωτοπαθούς Αγγειίτιδας του ΚΝΣ

Η διάγνωση της πρωτοπαθούς αγγειίτιδας του ΚΝΣ τίθεται εξ αποκλεισμού των νόσων που παρατίθενται στους Πίνακες 1 και 2 μετά από πλήρη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο που παρατίθεται στον Πίνακα 3. Για μια πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση της

νόσου μπορεί να ανατρέξει κανείς σε προηγούμενο τεύχος του περιοδικού Νευρολογία (14). Ιδιαίτερη σημασία για τον κλινικό έχει η διαφορική διάγνωση από σύνδρομο αναστρέψιμου εγκεφαλικού αγγειόσπασμου (Reversible Vasoconstriction Syndrome, RVCS). Πολλοί από τους ασθενείς για τους οποίους εγείρεται η υπόνοια της πρωτοπαθούς αγγειίτιδας του ΚΝΣ πάσχουν από RVCS (15). Στο σύνδρομο αυτό η πορεία είναι συνήθως (αλλά όχι πάντα) καλοήθης και το παθοφυσιολογικό αίτιο είναι ο αγγειόσπασμος των εγκεφαλικών αρτηριών. Προσβάλλονται γυναίκες περισσότερο από άνδρες και η ηλικία εμφάνισης είναι μικρότερη από αυτήν της ΠΑΚΝΣ (πρωτοπαθής αγγειίτιδα του Κεντρικού Νευρικού Συστηματος), στα 20-40 έτη. Η αιφνίδια έναρξη και έντονη ένταση κεφαλαλγία αποτελεί χαρακτηριστικό σύμπτωμα της νόσου σε αντίθεση με την χρόνια κεφαλαλγία της ΠΑΚΝΣ. Η RVCS συχνά εμφανίζεται στη λοχεία ή με τη χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμακευτικών ουσιών σε αντίθεση με την ΠΑΚΝΣ που αποτελεί ιδιοπαθή νόσο (16).

Σαν γενικές οδηγίες για τον κλινικό νευρολόγο (17) θα μπορούσαμε να προτείνουμε για ασθενείς:

1. Κάτω των 40 ετών σκεφτείτε την RVCS
2. Άνω των 75 ετών σκεφτείτε την αμυλοειδική αγγειοπάθεια του εγκεφάλου
3. Με μηνιγγική φλεγμονή στη βάση του κρανίου σκεφτείτε την νευροσαρκοείδωση, μυκητιασικές λοιμώξεις ή φυματίωση.
4. Ανοσοκατεσταλμένους είτε λόγω συνδρόμου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας είτε λόγω φαρμακευτικής αγωγής αποκλείστε πρώτα ευκαιριακές λοιμώξεις και υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα.
5. Με αυξημένους τους εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής σκεφτείτε συστηματική αυτοάνοση νόσο, λοιμώξη ή νέοπλασμα.

Μετά από ένα ισχαιμικό ΑΕΕ υποπτευθείτε την αγγειίτιδα του ΚΝΣ αν προϋπάρχουν ασυνήθη εστιακά σημεία από το ΚΝΣ όπως παρέςεις κρανιακών νεύρων, επιληπτικές κρίσεις ή σημεία μυελοπάθειας. Η παρουσία κεφαλαλγίας και γνωστικής έκπτωσης προ

Πίνακας 3. Παρακλινικές εξετάσεις σε υπόνοια αγγειίτιδας του ΚΝΣ (20)

1. Αιματολογικές

Γενική αίματος, PT, aPTT, TKE, CRP, νεφρική λειτουργία, ηπατικά ένζυμα, ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, ορολογικές εξετάσεις για HIV, HBV, HCV, σύφιλη, μπουρσέλλωση, ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού, ANA, ANCA, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, anti-β2GP1, αντιπηκτικό ήλυκου, μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης, τοξικολογικός έλεγχος (ινδική κάνναβη, κοκαΐνη κá), κρυσφαιρίνες

2. ΕΝΥ

Κυτταρολογικός έλεγχος, βιοχημικός έλεγχος, απευθείας εξέταση υπό το οπτικό μικροσκόπιο και χρώση για βακτήρια, μυκοβακτήρια, παράσιτα, PCR για ερπητοϊούς και εντεροϊούς, αντισώματα για VZV (σε ΕΝΥ και ορό), ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθάρωση πρωτεϊνών, ορολογικός έλεγχος για σύφιλη, μπουρσέλλωση, βρουκέλλωση, PCR για βακτήρια και μυκοβακτήρια, μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης, έλεγχος για ολιγοκλωνικές ζώνες.

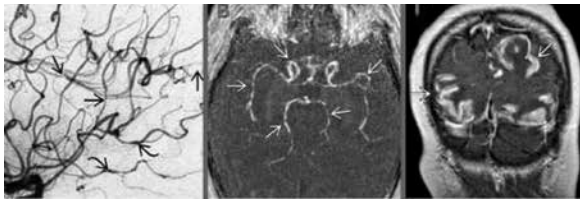
3. Απεικόνιση

Μαγνητική αγγειογραφία εγκεφάλου, ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία, αξονική τομογραφία θώρακος-άνω και κάτω κοιλίας, αξονική αγγειογραφία αορτής, υπερηχογράφημα αγγείων τραχήλου, υπερηχοκαρδιογράφημα διαθωρακικό και διοισοφάγειο

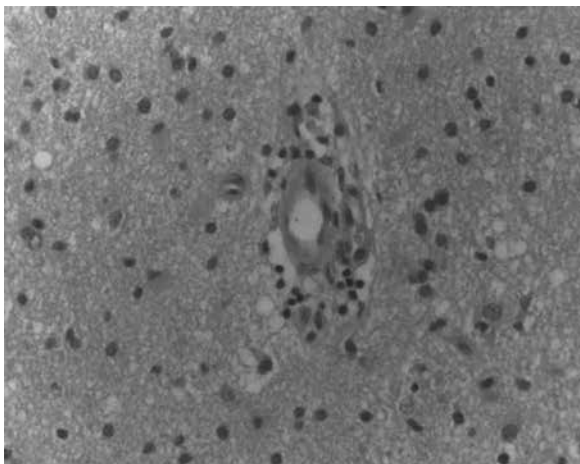
4. Επιπλέον εξετάσεις ανάλογα με τη διαγνωστική κατεύθυνση

Ρευματοειδής παράγων, antiSSA, θυρεοειδικά αντισώματα, αντιγλιαδινικά αντισώματα, βιοψία δέρματος για ενδαγγειακό ήμφωμα, PRC για trophorema Whipplei (αίμα, σίελος, κόπρανα, ΕΝΥ), γενετικός έλεγχος (CADASIL, COL4A1, νόσος του Fabry).

Εικόνα 1. Η τυπική εικόνα της αγγειίτιδας του ΚΝΣ στην ψηφιακή αγγειογραφία εγκεφάλου (Α), περιοχικές στενώσεις των κυρίων εγκεφαλικών αρτηριακών κλάδων σε TOF MRI (Β) και στεφανιαίες τομές FLAIR MRI σε RVCS που δείχνουν φλοιϊκές περιοχές υψηλού σήματος στους ινιακούς λοβούς (Γ).



Εικόνα 2. Περιαγγειακή λεμφοκυτταρική διήθηση στη λευκή ουσία με αντιδραστική γλιόωση σε πρωτοπαθή αγγειίτιδα του ΚΝΣ. Χρώση αιματοξυλίνης-εωσίνης X400.



του ΑΕΕ αποτελεί επίσης ένδειξη που θα πρέπει να υποψιάζει τον κλινικό νευρολόγο. Από την άλλη πλευρά σημεία και συμπτώματα μη νευρολογικά μπορούν να σχετίζονται με συστηματική νόσο που προκαλεί δευτερευόντως αγγειακή προσβολή του ΚΝΣ. Γνωστή συστηματική νόσος, πρόσφατη λοίμωξη, κατάχρηση ουσιών, αρθραλγίες, πυρετός άγνωστης αιτιολογίας, καταβολή δυνάμεων είναι στοιχεία που πρέπει να αναζητούνται στο ιστορικό. Τέλος στην περίπτωση συνεχιζόμενων ισχαιμικών ΑΕΕ παρά την βέλτιστη δευτερογενή πρόληψη και μετά από πλήρη έλεγχο, η περίπτωση μιας καλπάζουσας αγγειίτιδας του ΚΝΣ θα πρέπει να ελέγχεται (18).

Θεραπευτική αντιμετώπιση και πρόγνωση

Ελλείψει τυχαίοποιημένων μελετών δεν διαθέτουμε ακόμη κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία των αγγειίτιδων του ΚΝΣ (19). Η θεραπεία φέρει διττό ρόλο αφενός περιορίζοντας τη φλεγμονή και αφετέρου αντιμετωπίζοντας την υποκείμενη νόσο, εφόσον αυτή ταυτοποιηθεί. Προφανώς σε περίπτωση λοίμωξης χορηγείται η κατάλληλη αγωγή με ή χωρίς συνοδό ανοσοκαταστολή. Πρώτη θεραπευτική επιλογή συνιστά ο συνδυασμός υψηλής δόσης ενδοφλεβίων και εν συνεχεία από του στόματος κορτικοστεροειδών. Στη περίπτωση που η νόσος δεν έλεγχεται μόνο με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών η ανοσοκατασταλτική αγωγή που συνήθως επιλέγεται είναι η κυκλοφωσφαμίδη. Εφόσον επιτευχθεί ύφεση της νόσου με τη κυκλοφωσφαμίδη, συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 με 2 έτη η χορήγηση κορτικοστεροειδών. Προκειμένου να μειωθεί η ημερήσια δόση της θεραπείας, μπορεί να συγχρηνηθεί αζαθειοπρίνη ή μεθοτρεξάτη. Σε περίπτωση όμως που συνεχίζεται η επιδείνωση, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα και η

πρόγνωση συνήθως είναι βαρύτερη. Η ριτουξιμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική θεραπεία της κυκλοφωσφαμίδης. Η πλάσμαφαίρεση μπορεί να είναι αποτελεσματική ιδιαίτερα σε ασθενείς που παρουσιάζουν υψηλούς τίτλους αυτο-αντισωμάτων. Οι αναφορές όπου επετεύχθη ύφεση με βιολογικές θεραπείες είναι λίγες αλλά τείνουν συνεχώς αυξανόμενες. Περισσότερο τεκμηριωμένος είναι ο ρόλος των anti-TNFα παραγόντων στην αγγειίτιδα από σαρκοείδωση και της ριτουξιμάμπης στην κρουσφαιριναιμία. Σε περιπτώσεις ισχαιμικών ΑΕΕ χορηγείται αντιαιμοπεταλιακή αγωγή όπως προβλέπεται για τη δευτερογενή πρόληψη αυτών. Αντιπηκτική αγωγή συνιστάται για τις περιπτώσεις αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου ή αποτυχίας της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στη δευτερογενή πρόληψη των ισχαιμικών ΑΕΕ εφόσον δεν υπάρχουν άλλες αντενδείξεις όπως πηλομύδης ενδοκαρδίτιδα (20).

Η πρόγνωση εξαρτάται άμεσα από την υποκείμενη νόσο. Οι αγγειίτιδες των μικρών αγγείων τείνουν να αποκρίνονται περισσότερο στην ανοσοκατασταλτική αγωγή αλλά υποτροπιάζουν συχνότερα. Οι αγγειίτιδες των μεγάλων αγγείων συνήθως δεν υποτροπιάζουν αλλά η πρόγνωση στις περιπτώσεις αυτές περιορίζεται από τις πρότερες της διάγνωσης εγκατεστημένες βλάβες. Η θνητότητα επηρεάζεται όχι μόνο από την πορεία της νόσου αλλά και από τη βαρύτητα των νευρολογικών ελλειμμάτων: εστιακές βλάβες από ισχαιμικά ΑΕΕ, αναπηρία, γνωστική έκπτωση.

Βιβλιογραφία

- Pagnoux C, Zuber M, Guillevin L. Vascularites cérébrales. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164(Spec. No. 2):F109-17
- Yahyavi-Firouz-Abadi N, Wynn BL, Rybicki FJ, Steigner ML, Hussain AZ, Mather R, Hanson EH, Ansarinia M, Orrison WW Jr. Steroid-responsive large vessel vasculitis: application of whole-brain 320-detector row dynamic volume CT angiography and perfusion. *Am J Neuroradiol.* 2009 Aug;30(7):1409-11.
- Pomper MG, Miller TJ, Stone JH, Tidmore WC, Hellmann DB. CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography. *Am J Neuroradiol.* 1999 Jan;20(1):75-85.
- Parisi JE, Moore PM. The role of biopsy in vasculitis of the central nervous system. *Semin Neurol.* 1994 Dec;14(4):341-8.
- Küker W. Cerebral vasculitis: imaging signs revisited. *Neuroradiology.* 2007 Jun;49(6):471-9.
- Swartz RH, Bhuta SS, Farb RI, Agid R, Willinsky RA, Terbrugge KG, Butany J, Wasserman BA, Johnstone DM, Silver FL, Mikulis DJ. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI. *Neurology.* 2009 Feb 17;72(7):627-34.
- Tsivgoulis G, Lachanis S, Magoufis G, Safouris A, Kargiotis O, Stamboulis E. High-Resolution Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging in Varicella-Zoster Virus Vasculitis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Jun;25(6):e74-6
- Alhalabi M, Moore PM. Serial angiography in isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology.* 1994 Jul;44(7):1221-6.
- Vollmer TL, Guarnaccia J, Harrington W, Pacia SV, Petroff OAF. Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system: diagnostic challenges. *Arch Neurol* 1993; 50:925-30.
- Ritter MA, Dziewas R, Papke K, Lüdemann P. Follow-up examinations by transcranial Doppler ultrasound in primary angiitis of the central nervous system. *Cerebrovasc Dis.* 2002;14(2):139-42.
- Miller DV, Salvarani C, Hunder GG, Brown RD, Parisi JE, Christianson TJ, Giannini C. Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system. *Am J Surg Pathol.* 2009 Jan;33(1):35-43.
- Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology.* 1999 Sep 11;53(4):858-60.
- Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1998 Jan;57(1):30-8
- Πρωτοπαθής αγγειίτιδα κεντρικού νευρικού συστήματος-Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Μαυράκη Ε, Αγγελιοπούλου Χ, Γαλανόπουλος Ν, Λαμπρακόπουλος Σ. *Νευρολογία* 22: 3-2013, 20-26
- Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol.* 2009 Jun;66(6):704-9.
- Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med.* 2007 Jan 2;146(1):34-44.
- Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol.* 2009 Jun;66(6):704-9.
- Safouris A, Stricker J, Michotte A, Voumvourakis K, Gazagnes MD, Tsivgoulis G. Biopsy-proven fulminant primary angiitis of the central nervous system with normal arteriography: a challenging diagnosis of recurrent ischemic strokes. *Neurol Sci.* 2014 Jan;35(1):135-7.
- de Boysson H, Faivre A, Pagnoux C. Vascularites cérébrales *Presse Med.* 2012 Nov;41(11):1071-83.
- Dereix L, Bonnefoy E, Delahaye F. Impact of stroke on therapeutic decision making in infective endocarditis. *J Neurol.* 2010 Mar;257(3):315-21.
- Néel A, Pagnoux C, Guillevin L, Hamidou M. Les vascularites du système nerveux central : mise au point. *Rev Med Interne.* 2012 Jul;33(7):381-9