

Uždegiminės galvos smegenų kraujagyslių ligos

Kęstutis Petrikonis

LSMU MA Neurologijos klinika

Įžanga

- 30 % kriptogeninių ir 25 % smulkiųjų kraujagyslių išeminių galvos smegenų insultų, kurio patogenezėje svarbus gali būti kraujagyslių uždegimas
- KT/MRT negatyvūs insultai/kraujotakos sutrikimai
- KT/MRT/angiografijos tyrime rasti kraujagysliniai pakitimai
- MRT prieinamumas kraujotakos sutrikimo atveju ribotas/diferencinės diagnostikos problemos
- Angiografijos tyrimo metodų plėtra
- Sisteminių ligų diagnostika
- Naujieji reumatinių ir kitų autoimuninių ligų gydymo metodai sukels naujų patologijų ir klausimų

Uždegiminės galvos smegenų kraujagyslių ligos

Vaskulitas – kraujagyslės uždegimas su sienelės nekroze ar be jos.

- Pirminiai/antriniai
- Pagal kraujagyslių storį (stambių/vidutinių/smulkių)
- Granuliominiai/Nekrozuojantys/Imuninių kompleksų
- Vaskuliopatijos (amiloidinė, PML, Susac? ir kt)

Pirminiai ir antriniai nervų sistemos vaskulitai

Pirminiai vaskulitai	Antriniai vaskulitai
Pirminis CNS angiitas	Jungiamojo audinio ir sisteminių autoimuninių ligų vaskulitai
Mazginis poliarteritas	Sjogreno sindromas
Churg - Strauss sindromas	Reumatoidinis artritas
Mikroskopinis poliangitas	Sisteminė raudonoji vilkligė
Wegenerio granuliozė	Mišri jungiamojo audinio liga
Takayasu arteritas	Behceto liga
Hipersensityvus vaskulitas	Infekcijos (HZV, CMV, ŽIV, spirochetos ir kt)
Krioglobulinasocijuotas vaskulitas	Augliai (limfomos, solidiniai tumorai)
Gigantiškų ląstelių vaskulitas	Vaistų poveikis (kokainas, morfinas ir kt.)

Imuninių kompleksų sukeltas smulkiųjų kraujagyslių vaskulitas

Krioglobulineminis vaskulitas

Ig A vaskulitas (Henoch-Schonlein)

Hipokomplementeminis urtikarinis vaskulitas

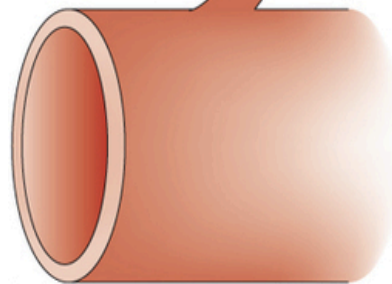
Anti C1 q vaskulitas

Vidutinių kraujagyslių vaskulitas

Mazginis poliarteritas

Kawasaki liga

Anti GMB liga



ANCA asocijuotas smulkiųjų kraujagyslių vaskulitas

Mikroskopinis polianguitas

Granulomatozė su polianguitu (Wegenerio)

Eozinofilinė granulomatozė su polianguitu (Churg-Strauss)

Stambiųjų kraujagyslių vaskulitas

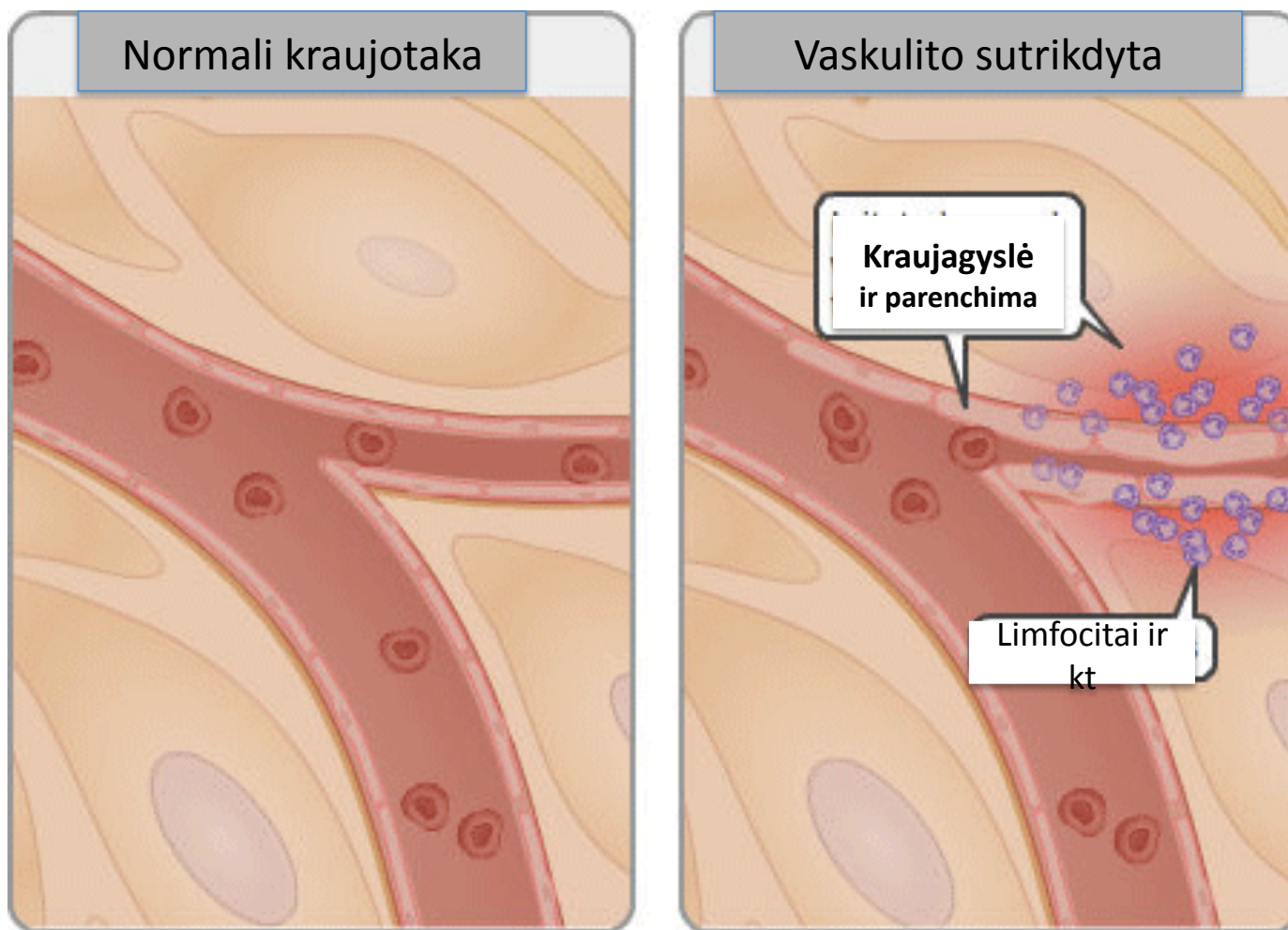
Takayasu

Gigantinių ląstelių

CNS vaskulitų epidemiologija

- Pirminių vaskulitų LT sergamumas per metus apie 120 pacientų (40/1000000)
- Temporalinių arteriitų - 200/1000000
- CNS manifestuoja 10-40 % mazginio poliarterito, 10% Wegenerio granulomatozės, 10% Churg-Straus sindromo pacientų
- Antrinių vaskulitų: 5% Sjogreno, 10-30% mišrios jungiamojo audinio ligos;
- Sisteminės raudonosios vilkligės metu CNS pažeidžia 40-60%, tačiau vaskulitas 7-13%
- Kiti antriniai vaskulitai: infekciniai; susiję su sarkoidoze; eozinofiliniai it kt.

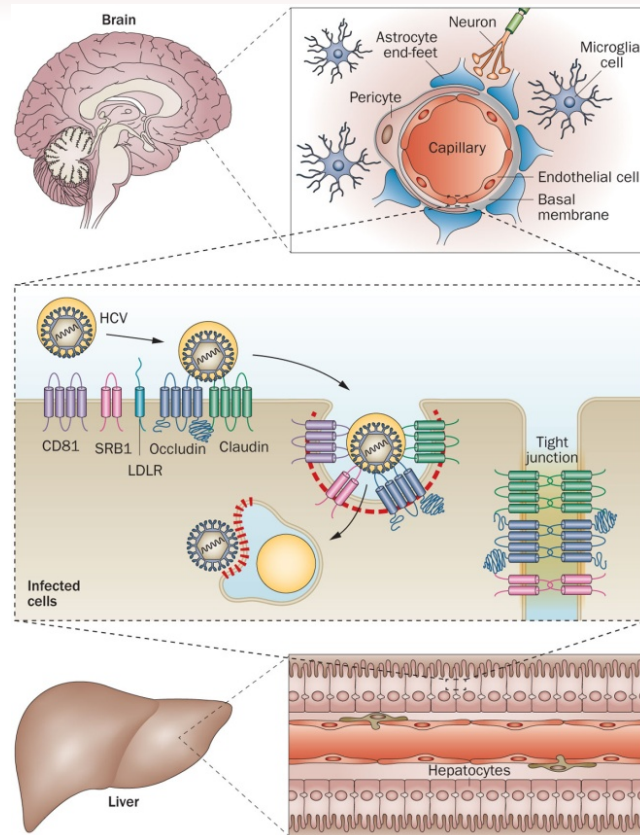
CNS vaskulito paųaida



Etiologija (viena iš hipotezių)

- Pažeidus šeimininko apsaugos mechanizmus, pažeidžiama imuninės sistemos pusiausvyra ir virusinė infekcija galėdama išvengti imuninės sistemos poveikio sukelia uždegimą kraujagyslių sienelėje

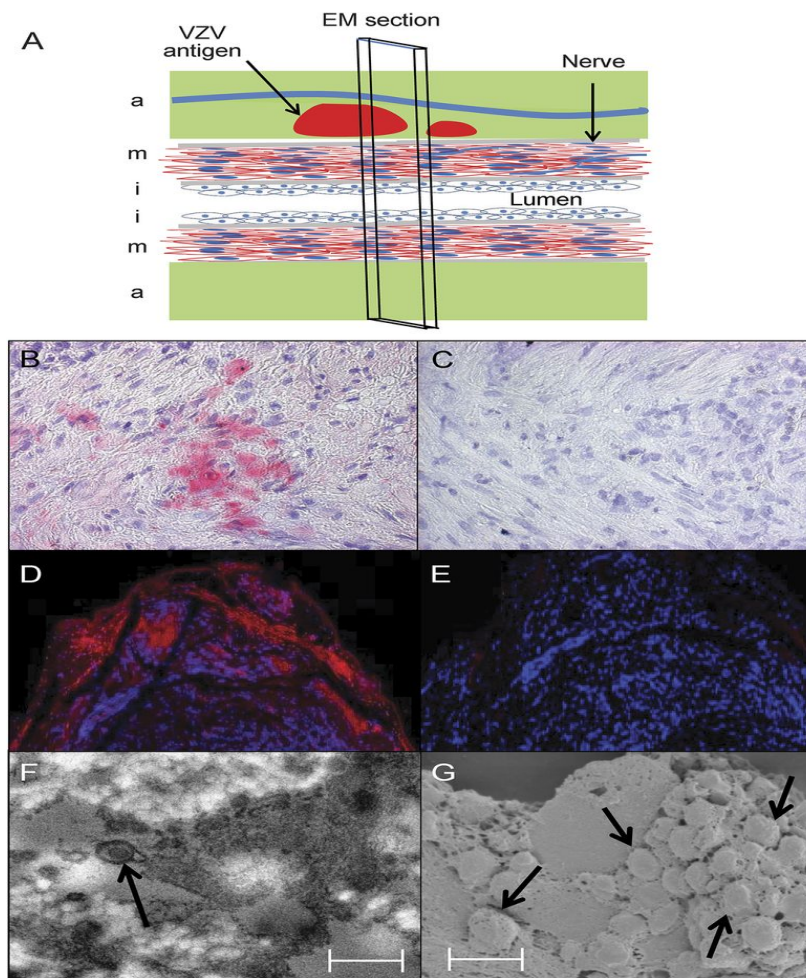
HCV infekcija gali pažeisti hematoencefalinį barjerą ir sukelti uždegimą



Adapted from Feray C. Is HCV infection a neurologic disorder?
Gastroenterology 142, 428–431 © (2012) with permission from Elsevier

Hoffman, G. S. & Calabrese, L. H. (2014) Vasculitis: determinants of disease patterns
Nat. Rev. Rheumatol. doi:10.1038/nrrheum.2014.89

**Imunofluorescencinio dažymo ir ultrastruktūrų vaizdavimo metodu stebėtas VZV-
infekuotumas temporalinės arterijos – gigantinių ląstelių arterito metu:
61/82 (74%) palyginant su 1/13 (8%) normalios temporalinės arterijos metu panašaus
amžiaus pacientų (p < 0.0001, santykinė rizika 9.67)**



Don Gilden et al. Neurology 2015;84:1948-1955

Vaskulitų patogenezė

- Tiesioginė Ak sąveika su endotelium (pvz. Ak prieš beta amiloidą sukelia vaskulitą, Susac sindromas)
- Imuninių kompleksų vaskulitas, sukeliama komplemento ir makrofagų, polimorfonuklearų aktyvacija (HCV, HBV krioglobulinai, Henoch-Schionlein- IgA)
- ANCA vaskulitai (Wegenerio, mikroskopinis polinangitas, Churg-Strauss) aktyvuojami neutrofilai, sukelia kraujagyslės sienelės uždegimas ir pažeidimas
- Ląstelinio imuninio mechanizmo stimuliacija

CNS vaskulitų klinikinė neurologinė išraiška

- Galvos skausmas
- Galvinių nervų pažeidimai
- Encefalopatija
- Židininiai/generalizuoti priepuoliai
- Delirijos/psichozė
- Chorea/mioklonusas
- Išeminio insulto klinika
- Intrakranijinės hemoragijos klinika
- Aseptinio meningoencefalito klinika
- Mielito klinika

Sisteminės ligos požymiai

- Karščiavimas
- Prakaitavimas
- Nuovargis/Raumenų skausmas
- *Livedo reticularis*
- Artralgia/artropatija
- Svorio kritimas



Vaskulitų diagnostika

- Anamnezė/klinikinis tyrimas – paciento būklės neatitikimas įprastai kasdieninei praktikai
- Laboratorija: B. kraujo: mažai, daug, eozinofilų, ENG, CRP, kepenys, inkstai, ANA (anti-Sm, anti-SSB, anti-SSA, antihistonas ir kt), ANCA, komplementas C3/C4, krioglobulinai, RF, antikardiolipininiai Ak, LA, imunofiksacinė elektroforezė, hepatitai B, C, infekcijos ir kt.....
- KT, MRT (3T galima stebėti kraujagyslės sienelę), SPECT, PET (pvz. MRT negatyvi SLE)
- Likvoras (citozė, baltymas)
- Biopsinė medžiaga

Klinikinis vaskulitų įtarimas

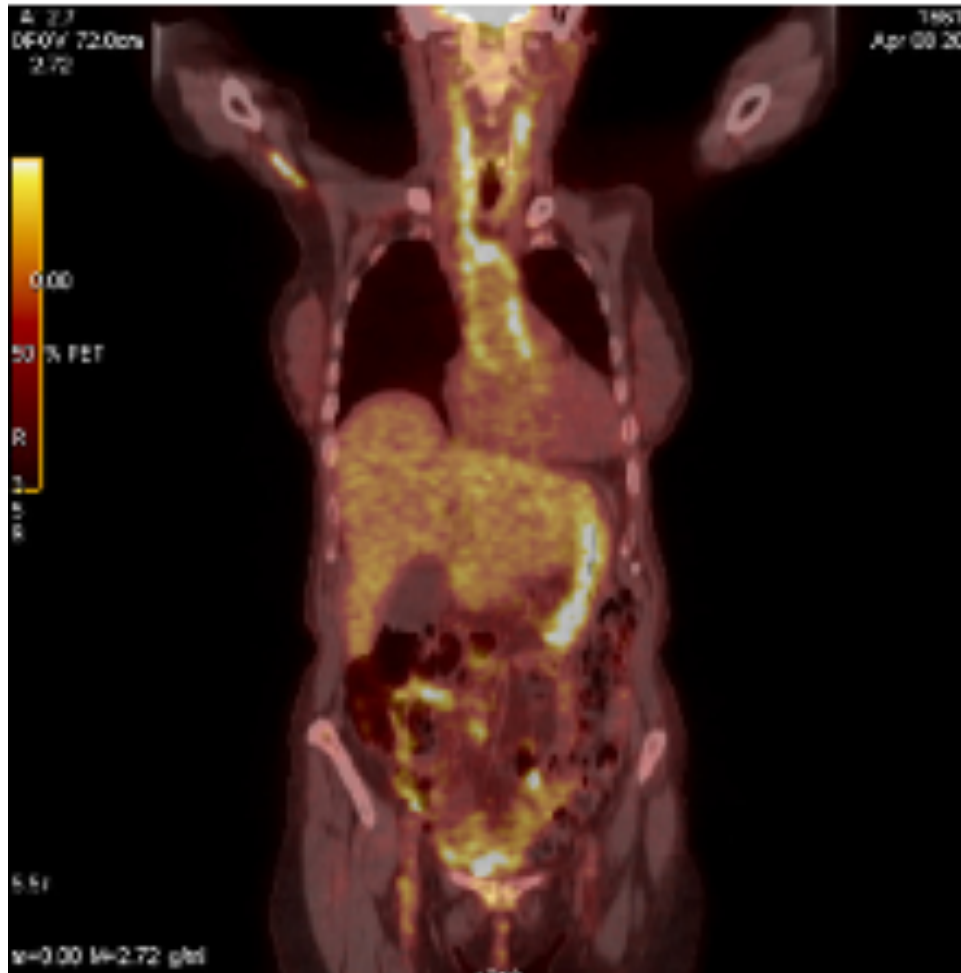
Trys fenotipai:

1. Ūminė/poūmė encefalopatija, ūminis sumišimas, progresuojantis iki mieguistumo ir komos
2. (SD-plius) atipiška “išsėtinė sklerozės RR” eiga, su kai kuriais būdingais požymiais – optiniu neuritu, kamieno simptomais, bet su nebūdingais – galvos skausmu, priepuoliais, encefalopatijos epizodais, hemisferinio insulto požymiais
- 3.” Intrakranijinės masės pažeidimas”: galvos skausmas, mieguistumas, židininiai simptomai, padidėjęs intrakranijinis spaudimas

Gigantinių ląstelių (temporalinis) arteritas - TA

- Apima oftalminę, užpakalinę ciliarinę, paviršinę temporalinę, oksipitalinę, vidinę maksiliarinę ir veidinę arterijas.
- 20 % kartu su *polymyalgia rheumatica*, o *polymyalgia rheumatica* 50% kartu su TA
- Nuovargis, mialgija, karščiavimas ir svorio kritimas
- Smilkinio, galvos skausmas, jautrumas liečiant, regos sutrikimas, kraujagyslė sustorėja, silpnėja pulsas, ptozė, diplopija, dėl ekstraokulinių raumenų išemijos, kramtymo, liežuvio klaudikacija.
- > 50 m, >50 mm/h, jautrumas palpuojant, biopsija, echoskopija
- Insultas ir PSIP retai
- Gydymas: GK- 40-60 mg (prednizolono)

PET-KT gigantinių ląstelių arterito ankstyvoje diagnostikoje



Mazginis poliarteritas

PAN

(polyarteriitis nodosa)

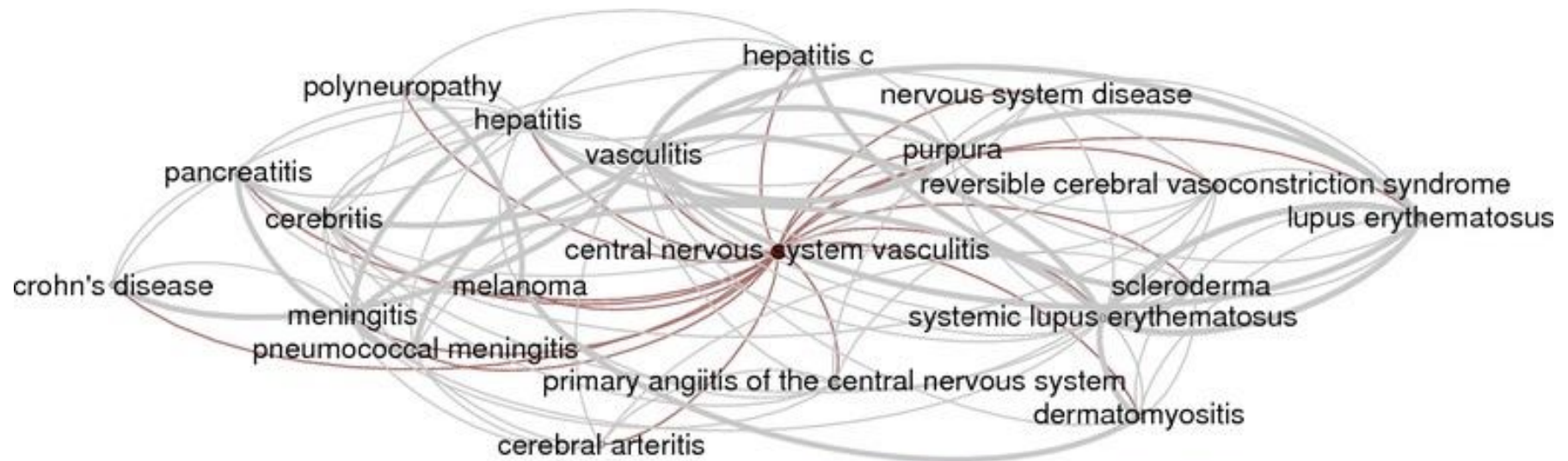
- Vidutinio/smulkiųjų kraujagyslių dydžio nekrotizuojantis vaskulitas
- Asociacija su infekcijomis (hepatitas B ir C, ŽIV).
- Dažni sisteminiai simptomai
- Oda ir inkstai iki 70 % , o 45 % - gastrointestiniai simptomai.
- ENG, CRB, mažėja komplemento (C3 ir C4).
- Dažniausiai NS – daugiažidininė mononeuropatija
- CNS pažeidimai *PAN* metu: galvos skausmas, retinopatija, encefalopatija, epilepsijos priepuolis, pažinimo sutrikimai (smulkiųjų kraujagyslių pažeidimai).
- Iki 10 % gali insultas ir/ar hemoragija (vidutinė kraujagyslės), kiti simptomai- galviniai nervai ir nugaros smegenys
- Diferencinė diagnostika: išsėtinės sklerozės RR variantas (MRT – kraujagyslės su apvadu, kaupia kontrastą)
- Gydymas: GK, ciklofosfamidai, azatioprinai, plazmaferezė, rituximab?, IVIG?, interferonas alfa?

Pirminis CNS angiitas (PCNSA)

- Smulkiųjų arterijų ir venų angiitas be žinomos etiologijos yra kontraversiška liga, apimanti kraujagysles - arterijas ir venas iki 1 mm in diametro, dažniausiai tarp 200 ir 300 μm .
- Galvos smegenų angiografija, likvoro tyrimas, MRT atskirai ar kartu neturi pakankamos prognozinės galios nustatyti galutinę diagnozę
- Biopsijos metu 35% atvejų nustatoma kita diagnozė.
- Histologinis tyrimas būtinas šiai diagnozei nustatyti
- Be pathistologinio tyrimo neturėtų būti tokie pacientai įtraukiami į tyrimus ir apžvalgas

Powers WJ. Primary Angiitis of the Central Nervous System: Diagnostic Criteria. *Neurol Clin.* 2015;33(2):515-526.

Apie 20 ligų susiję su CNS vaskulitu



Weizmann Institute of Science
www.malacards.org

PCNSA

- Sergamumas – 2,4 atvejo 1000000 gyventojų per metus.
- Dažniau serga vyrai.
- Sergančiųjų amžiaus vidurkis – 50 m.

PCNSA diagnostika

- **Klinika:**
- **Ligos eiga** – lėtai/greičiau progresuojanti.
- **Dažniausiai pasireiškia:**
 - Galvos skausmas (daugiau nei pusei ligonių)
 - Progresuojantis pažinimo funkcijų sutrikimas
 - Insultą primenantys židininiai simptomai
- Kartais vyrauja nugaros smegenų pažeidimas ir pirmiausia atsiranda mielopatijos reiškiniai.
- Retai pasireiškia karščiuavimas, svorio kritimas.

PCNSA Diagnostika

- **Laboratoriniai tyrimai:**

- Norma**

- ENG
 - CRB koncentracija
 - Antinukleariniai antikūnai (ANA)
 - Antikūnai prieš neutrofilų citoplazmos antigenus (ANCA)
 - Antifosfolipidiniai antikūnai

- **Likvoro tyrimas:**

- > 80 % pacientų randami pakitimai - ↑ leukocitų, baltymo

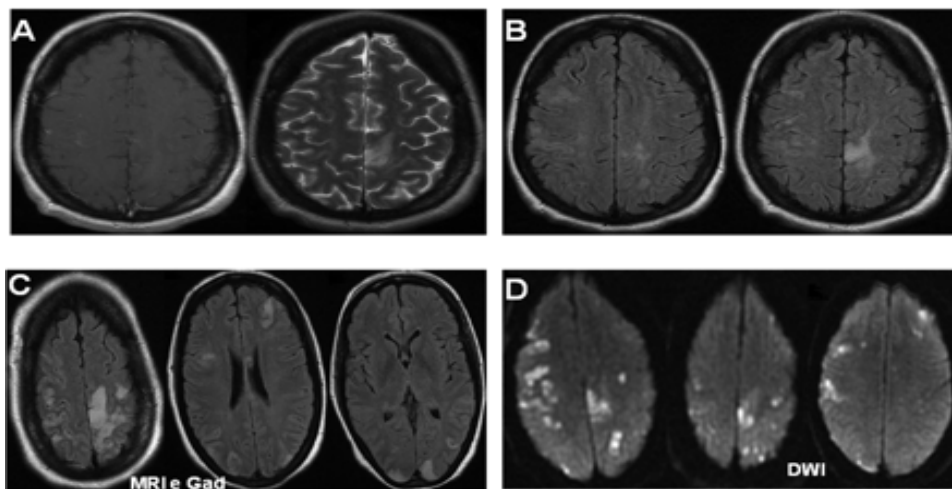
- **Įtariant PCNSA reikėtų atlikti:**

- **Laboratorinius tyrimus:** dėl ŽIV, Lues, hepatito C, hepatito B tuberkuliozės
 - *Herpes zoster* PGR (likvore)
 - *VHZ* imunoglobulinų (Ig) koncentracija (serume ir likvore)

Izoliuotas granuliominis CNS vaskulitas (iki 20 % PCNSA variantas)

- Karščiavimas, svorio kritimas, nuovargis gali būti +++
- **Cogan sindromas** – jauni suaugę, pasikartojantys intersticinio keratito ir/ar sklerito epizodai su vestibuloauditoriniais simptomais, kurie gali pasireikšti CNS, PNS ar sisteminio vaskulito požymiais.
- **Eale liga**, izoliuotas tinklainės vaskulitas, sukelia aklumą, taip pat kitas neurologines komplikacijas

PCNSA diagnostika MRT



- Žievinio ir požievinio insulto požymiai
- Parenchimos ir dangalų paryškėjimas
- Intrakranijinės hemoragijos požymiai
- FLAIR, T2W režime ↑ signalo intensyvumas
- Į navikus panašūs pažeidimai

• Yra atlikta tyrimų, kuriuose nustatyta, kad galvos smegenų MRT **jautrumas** iki 100%.

• **Atlikus galvos smegenų MRT (3 teslų)** galima patikslinti kraujagyslių sienelių pažeidimus.

PCNSA diagnostika

- **Angiografija:**

- Dažniausiai pažeidžiamos abipus stambios (vidinė miego, slankstelinė, pamatinė) ir smulkesnės arterijos.
- Būdinga – smulkiųjų arterijų susiaurėjimai, primenantys karoliukus.
- **Jautrumas 40 – 90 %, specifiškumas apie 30 %.**
- Esant pakitimams angiografijos tyrime, juos būtina kartu vertinti su klinika, laboratoriniais tyrimais, galvos smegenų MRT.

- **MRA** jautrumas mažesnis nustatant pakitimus V/B baseine ir distalinėse kraujagyslėse.



Figure 1 – Magnetic resonance angiography of intracranial circulation in our patient shows narrowing and luminal irregularity of the bilateral anterior, middle, and posterior cerebral arteries (double-arrows) and a high-grade obstruction of the distal M1 segment of the left middle cerebral artery (single arrow).

Smegenų biopsija:

Smegenų biopsija reikalinga kitoms priežastims paneigti, PCNSA diagnozei patvirtinti.

Esant pakitimams vaizdiniuose tyrimuose, biopsinė medžiaga imama iš tos vietos.

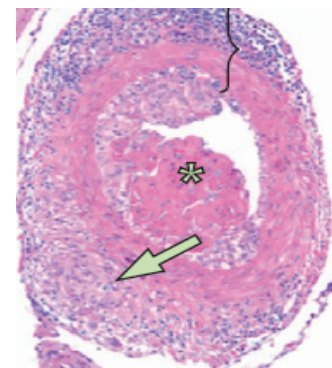
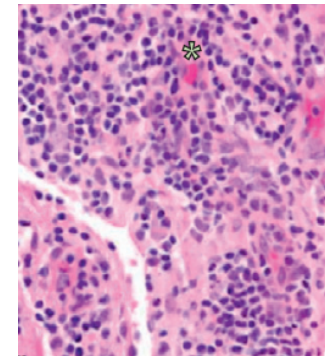
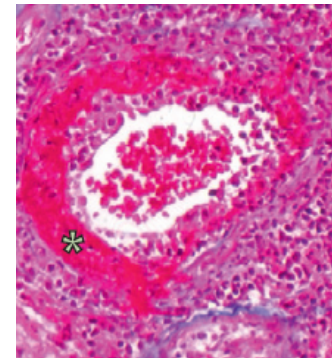
Jei pakitimų nėra – biopsinė medžiaga paimama iš nedominuojančio pusrutulio temporalinės skilties.

Stereotaksinė biopsija gali būti naudojama esant gilesniems pažeidimams.

Nekrozinis, limfocitinis, granulominis pažeidimas

Atliktuose tyrimuose biopsijos **jautrumas** svyruoja tarp 53 – 63% .

Remiantis autopsijų duomenimis – net **25-35 % klaidingai neigiamų biopsijų**



Diagnostiniai PCNSA kriterijai

- **Calabrese ir Mallek pasiūlyti kriterijai 1988 m.:**
 1. Randama neurologinė simptomatika, kurios priežastis lieka neaiški atlikus likvoro, vaizdinius tyrimus.
 2. Angiografiniame ar histologiniame tyrime nustatomi angito požymiai.
 3. Nėra sisteminio vaskulito ar antrinio vaskulito požymių.
- **Nauji kriterijai 2009 m (pasiūlyti Birnbaum ir Hellmann):**
 - **Tikra diagnozė** nustatoma radus histologinius angito požymius.
 - **Tikėtina diagnozė** nustatoma be histologinių požymių, bet esant pakitimams galvos smegenų MRT, likvoro, angiografijos tyrimuose.

Calabrese LH et al Medicine (Baltimore) 1988; 67: 20–39.

Birnbaum J, Hellmann DB. Arch Neurol 2009; 66: 704–09.

Diferencinė diagnostika

	PCNSA	Grįžtamas smegenų vazokonstrikcijos sindromas
Lytis, amžiaus vidurkis	Vyrai, 50 m.	Moterys, 42 m.
Galvos skausmas	Poūmis	Perkūno, labai stiprus
Eiga	Progresuojanti arba su recidyvais	Vienfazė (iki 3 mėn)
Likvoro tyrimas	↑ baltymas, limfocitai	Normalus
Galvos smegenų MRT	Pakitimai būdingi 100%	Be pakitimų 70%
Smegenų kraujagyslių pakitimai (susiaurėjimai)	Dažniausiai negrįžtami	Grįžtami
Histologinis tyrimas	+	-

Calabrese L.H et al. Journal of Autoimmunity 2014.

Diferencinė CNS vaskulitų diagnostika

	Ligos
Sisteminės ligos	Behçet sindromas Mazginis poliarteritas Vegenerio granulomatozė Churg Strauso sindromas Kogano sindromas Sisteminė raudonoji vilkligė Sjogreno sindromas Krono liga Sarkoidozė
Infekcijos	Virusinė (herpes zoster, ŽIV) Bakterinė (tuberkuliozė, sifilis, neuroboreliozė) Grybelinė (aspergiliozė, nokardiozė, kryptokokoze, histoplazmozė)
Ligos, kurioms būdingos daugiažidininės smegenų embolijos	Prieširdžių virpėjimas Endokarditas Kairio prieširdžio miksoma

Diferencinė CNS vaskulitų diagnostika

	Ligos
Ligos, kurioms būdingi smegenų angiografiniai pakitimai	Grižtamas smegenų vazokonstrikcijos sindromas Moyamoya sindromas Fibroraumeninė displazija Smulkiųjų kraujagyslių disekacija Intravaskulinės limfoproliferacinės ligos Radiacinė vaskulopatija
Ligos, kurioms būdingi MRT pakitimai	Navikai (intravaskulinė limfoma, gliomatozė) Genetinės ligos (CADASIL) Susac sindromas) Demielinizuojančios ligos
Įvairios	Hiperhomocisteinemija Trombocitinė purpura Porfirija Antifosfolipidinių Ak sindromas

CNS vaskulitų diferencinė diagnostika tęsinys

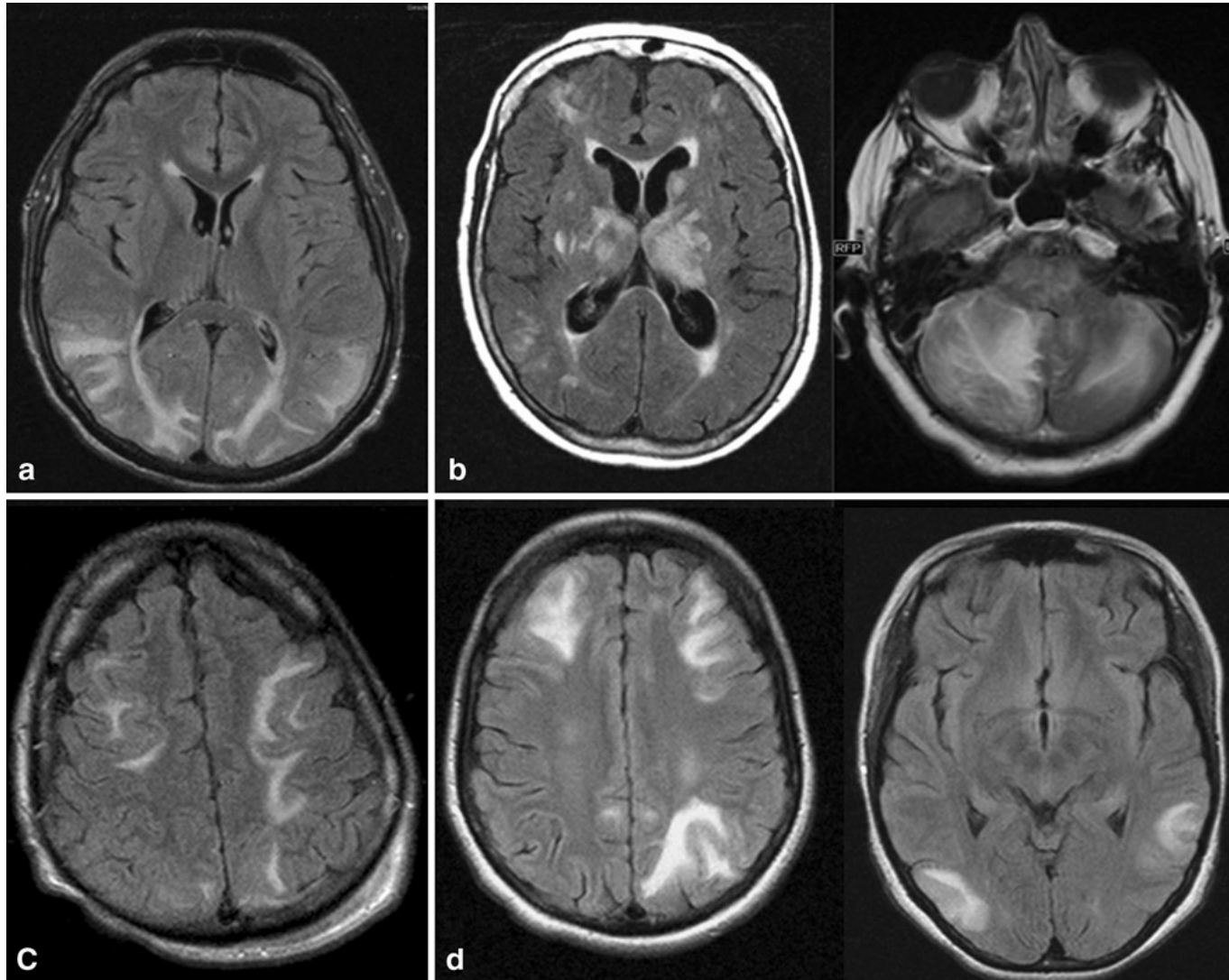
- Intrakranijinė aterosklerozinė kraujagyslių liga (dažniausiai imituoja angiografinius pokyčius, vyresni pacientai, gretutinė koronarų patologija, plokštelės – stambesnių kraujagyslių susiaurėjimai atsišakojimų vietose; vaskulitų metu siauresnės kraujagyslės, gali būti hemoragijų.

Klinikiniai ir radiologiniai 67 pacientų, sirgusių grįžtamuju vazokonstrikcijos sindromu, duomenys

Amžius	42,5 (19-70)
Mot/Vyr	43/24
Sukėlėjai	
Nebuvo	25 (37%)
Pogimdymo	5 (8%)
Vazoaktyvios medžiagos	37 (55%)
Galvos skausmas	67 (100%)
Pasikartojantis "Perkūno"	63 (94%)
Židininiai neurologiniai	14 (21%)
Epilepsijos priepuolis	2 (3%)
Pakitusi MRT	19 (28%)
žSAH	15 (22%)
"Tylus" infarktas	1 (1%)
PRES	6 (9%)

Ducros A et al. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a prospective series of 67 patients. Brain 2007;

MRT pokyčiai PRES metu

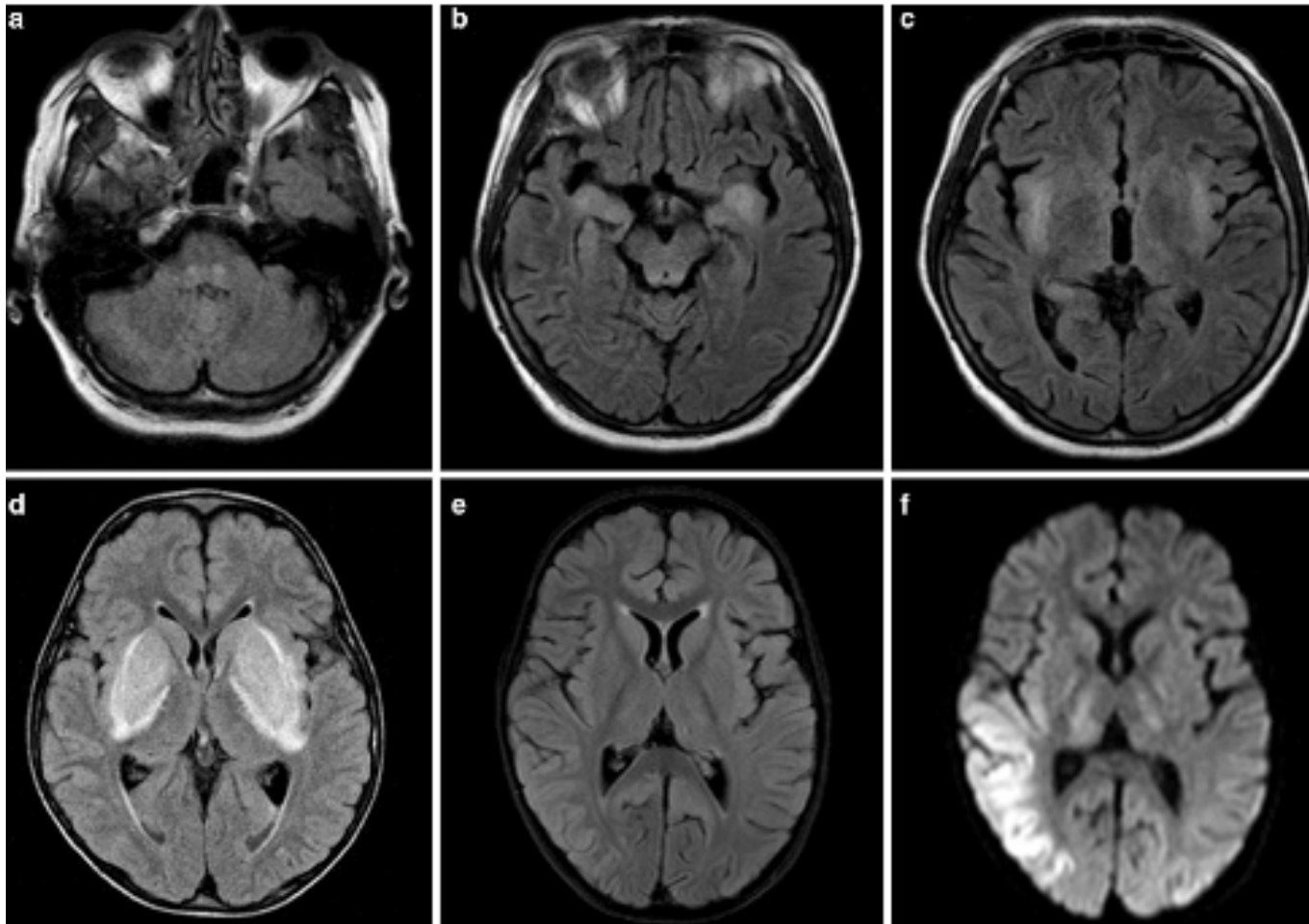


Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Endres M, Siebert E. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study. *J Neurol* 2012;259:155-164.

Epideminis Hemolizinis Ureminis sindromas (E)(HUS)

- Multisisteminis sutrikimas, kurį iššaukia bakterinė entero hemoraginė *E.coli* infekcija (EHEC)
- HUS sporadiškai susergera kūdikiams ir maži vaikai – ūminis inkstų nepakankamumas, trombocitopenija, mikroangiopatinė hemolizinė anemija
- CNS komplikacijos iki 50%
- MRT abipusė, simetrinė pamato mazgų ar intensyvi žievės/požievio pažaida, būdinga PRES sindromui - *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (užpakalinis grįžtamasis encefalopatijos sindromas)*. Klinikinė eiga palanki.
- Suaugusiems HUS retas, beveik nesusijęs su neurologiniais simptomais
- Šiaurės Vokietijoje 2011 m. susirgo 3,800 šia infekcija
- Iš tu suaugusių moterų, kurios susirgo HUS, iki 50% pasireiškė neurologiniai simptomai. MRT nustatė praeinančią vazogeninę edemą tilte, ir ilgiau išliekančius pokyčius gumbure, mezolimbinėse struktūrose ir subkortikalčiai.

HUS- susieta encefalopatija.



CNS vaskulitų gydymas

- Prednizolonas 1-2 mg/kg
- Methylprednizolono pulsai 1g į/v 3-5 d
- Ciklofosfamidai per os ir į.v
- Azathioprinai
- Rituximabas
- IVIG
- Plazmaferezė
- Interferonai alfa
- Mykofenolato mofetilis

Apibendrinant

- Galvos smegenų kraujagyslių vaskulitai “retai dažni”
- Tikslinga įtarti, jei klinikinė situacija neatitinka insulto, išsėtinės sklerozės klinikos, turi sistemiškumą
- Pagalvoti apie infekcinę kilmę (HZV, spirochetos, HBV, HCV, sarkoidozė, eozinofilija)
- Bendradarbiauti su reumatologais
- Atlikti vaizdinius tyrimus
- Indikuoti biopsijas

Linkiu sèkmès

