

Prikazi primerov/Case report

PRIMARNI VASKULITIS OSREDNJEGA ŽIVČEVJA, OMEJEN NA MOŽGANSKO DEBLO

PRIMARY VASCULITIS OF THE CNS RESTRICTED TO THE BRAINSTEM

Aljoša Polenčič¹, Mara Popovič², David B. Vodušek³

¹ Splošna bolnišnica dr. F. Derganca, Nova Gorica, Ul. padlih borcev 13, 5290 Šempeter pri Gorici

² Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

³ Nevrološka klinika, Klinični center, Zaloška c. 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2004-11-17, sprejeto 2005-06-13; ZDRAV VESTN 2005; 74: 435-8

Ključne besede: vaskulitis osrednjega živčevja; primarni vaskulitis osrednjega živčevja; možgansko deblo; biopsija; angiografija

Izveček – Izhodišča. Primarni vaskulitis osrednjega živčevja (PVOŽ) je redka bolezen z neznačilno klinično sliko. Prizadene lahko male in srednje velike leptomeningealne, kortikalne ali subkortikalne arterije in vene. Etiologija in patogeneza bolezni nista znani. Prvi klinični znak je navadno glavobol, v nadaljevanju bolezni pa so bili v literaturi opisani praktično vsi nevrološki znaki in simptomi. Zlati standard diagnostike je biopsija. Za zdravljenje svetujejo visoke odmerke kortikosteroidov s ciklofosfamidom.

Bolnica in metode. Opisan je primer 61-letne sladkorne bolnice z zvišanim krvnim tlakom, ki je nenadno zbolela z znaki žilne okvare možganskega debla in imela z magnetnoresonančnim slikanjem ugotovljene spremembe ne samo v možganskem deblu, ampak tudi v globini obeh hemisfer velikih možganov. Po prehodnem izboljšanju so se po petih mesecih težave ponovile. Umrla je pred ponovno izpeljavo diagnostike. Posmrtno smo dokazali primarni vaskulitis osrednjega živčevja, omejen na možgansko deblo.

Zaključki. Diagnosticiranje PVOŽ v času bolnikovega življenja je tudi za izkušenega klinika zelo zahtevno. Upoštevati je potrebno klinično sliko in opraviti vrsto svetovanih preiskav. Pogosto pa se diagnoza potrdi šele nevropatološko.

Uvod

Vaskulitis osrednjega živčevja (OŽ) so pogosto trd oreh za klinika. Ko je prizadeto le OŽ, jih poimenujemo primarni vaskulitis OŽ oz. primarni angiitis OŽ. Sekundarni vaskulitisi OŽ se lahko pojavijo ob sistemskih vaskulitidih, npr. nodoznem poliarteritisu, Wegenerjevi granulomatozi, v sklopu sistemskega lupusa in ob okužbah ter kot reakcija na različne droge. Izolirani oz. primarni vaskulitis osrednjega živčevja (PVOŽ) je redka bolezen neznane etiologije in patogeneze, ki navadno poteka progresivno z diseminiranimi okvarami OŽ. Gre za izolirano neinfekcijsko granulomatozno vnetje žil OŽ, najpogosteje leptomeningealnih in intraparenhimskih arterij. Prizadene lahko male in srednje velike leptomeningealne, kortikalne in subkortikalne arterije ter v manjši meri vene in venu-

Key words: CNS vasculitis; primary CNS vasculitis; brain stem; biopsy; angiography

Abstract – Background. Primary or isolated vasculitis of the central nervous system (PVCNS) is a rare disease with an atypical clinical picture. It involves both small and medium-sized leptomeningeal, cortical and subcortical vessels. Etiology and pathogenesis are unknown. The first clinical sign is usually a headache and later in the disease virtually every neurological symptom and sign has been reported. The golden standard for diagnosis is a biopsy. High doses of corticosteroids and cyclophosphamide have been recommended for treatment.

Patient and methods. A case of a 61 years old woman with diabetes and hypertension is reported. She suddenly developed signs of focal ischemic brain stem lesion and had lesions visualised on MR in brain stem and both hemispheres. After temporary remission she developed similar signs five months later. She had died before the diagnostic procedures were performed. The diagnosis of PVCNS isolated to the brain stem was made post mortem.

Conclusions. The diagnostic and therapeutic challenges of PVCNS are big even for an experienced clinician. Diagnosis depends on a combination of clinical, imaging and histological features. Often the diagnosis is confirmed post mortem.

le. Izstopajo vnetne spremembe v stenah žil. Možganovina v okolici kaže znake nekroze, tudi izgubo mielina in aksonske degeneracije.

PVOŽ so prvič opisali leta 1956. Do leta 2004 je bilo opisanih le 210 primerov (1). Prizadene tako moške kot ženske v razmerju 4:3. Povprečna starost bolnikov je 45 let (2, 3). Klinično diagnozo PVOŽ je pogosto težko postaviti zaradi nespecifične klinične slike, ki lahko oponaša demielinizacijsko bolezen, ishemični infarkt ali degenerativno bolezen. Najpogostejši začetni simptom je glavobol (pri 58% bolnikov) s pridruženom encefalopatijo in večžariščnimi znaki (4). V nadaljevanju bolezni se lahko pojavijo različni nevrološki simptomi in znaki. Opisane so nežariščne motnje, npr. intermitentna zmedenost, napredujoča demenca, kot tudi žariščni izpadi oz. žariščne motnje – nevropatije možganskih živcev, epileptični napadi,

parapareze (5). Opisani so tudi primeri, ko so klinični simptomi in znaki govorili le za prizadetost malih možganov ali hrbtenjače (5). Pri vseh do sedaj opisanih primerih so poleg prizadetosti malih možganov, debla in hrbtenjače našli tudi znake prizadetosti velikih možganov (6).

Osnovne laboratorijske preiskave (hemogram, sedimentacija in osnovne biokemične preiskave) največkrat pokažejo le nekoliko povišano sedimentacijo (5). Vendar tudi normalna sedimentacija ne izključuje diagnoze PVOŽ. Revmatološki označevalci, CRP, ANA, ANCA, anti DNK, so negativni (7).

Izvid preiskave likvorja je patološki pri 80–90% histološko dokazanih primerov PVOŽ (5). Najpogosteje je prisotna zmer-na limfocitna pleocitoza ob nekoliko zvišani koncentraciji beljakovin. Redko so prisotni znaki za povišano sintezo IgG in oligoklonalni zobci. Ob normalnem likvorskem izvidu je diagnoza PVOŽ vprašljiva. Kultura likvorja in serologija lahko pomagata pri izključitvi sekundarnega vaskulitisa ob okužbah OŽ, likvorska citologija pa pri izključitvi malignomov.

Magnetnoresonančna preiskava je zelo občutljiva (normalen izvid je bil pri potrjeni PVOŽ opisan redko), ne pa tudi specifična. Pokaže lahko ishemične spremembe v korteksu ali globoko v beli možganovini (8). Navadno dobimo več T2 hiperintenzivnih sprememb tako v sivi kot v beli možganovini; spremembe pa so lahko omejene le na belo možganovino in spominjajo na demielinizacijo. Po uvedbi magnetnega kontrastnega sredstva se spremembe običajno obarvajo.

Tudi angiografija je slabo občutljiva in specifična (4). V primeru pozitivnega izvida so dokazljive posamezne ali multiple segmentne zožitve in dilatacije žil, okluzije in kolateralne formacije. Pogosto pokaže preiskava normalen izvid (prizadete so male žile). Normalnih angiografij naj bi bilo do 40% (7). Specifičnost preiskave je le okrog 30% (9, 10).

Biopsija možganske skorje je zlati standard v diagnostiki PVOŽ, čeprav je lahko v 25% lažno negativna zaradi segmentne prizadetosti žilja (11). Svetujejo stereotaktično biopsijo sprememb, vidnih na magnetnoresonančnem slikanju. Če sprememb ni oz. so nedostopne, pa biopsijo nedominantnega temporalnega režnja. Biopsijski vzorec naj bi vseboval delček leptomening skupaj s kortikalnim in subkortikalnim tkivom, kar poveča diagnostično občutljivost.

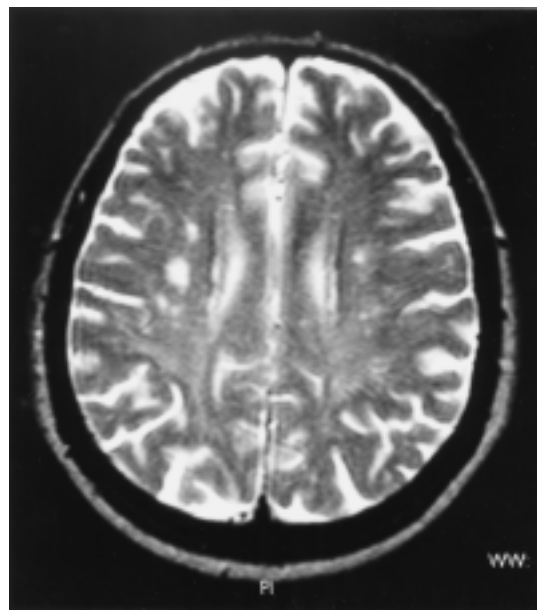
Diferencialno diagnostično je potrebno upoštevati sekundarni vaskulitis (virusi, kolagenoze, droge), neoplazme, demielinizacijske procese (multipla skleroza), vaskulopatije (fibromuskularna displazija, antifosfolipidni sindrom, CADASIL) (8). Zdravljenje je dolgotrajno. Svetujejo visoke odmerke kortikosteroidov s ciklofosfamidom. Zaradi vrste stranskih učinkov lahko tako zdravljenje pričnemo le tedaj, ko smo izključili vse ostale vzroke. Nekateri zato priporočajo, da se pred pričetkom zdravljenja vedno opravi biopsija. Z zdravljenjem je potrebno nadaljevati še 6 do 12 mesecev po remisiji.

Opis primera

61-letna desnična bolnica, ki se je zdravila zaradi povišanega krvnega tlaka in zaradi sladkorne bolezni, odvisne od insulina, je akutno zbolela z vrtoglavico. Nekaj dni kasneje je pričela močno bruhati. Glavobola ni imela. Pri hoji jo je zanašalo v levo. Zaradi suma na borelijsko okužbo je bila teden dni hospitalizirana na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja KC v Ljubljani. Povedala je namreč, da je pred časom imela klopa. Titri protiteles proti Borreliji burgdorferi so bili mejno zvišani. V likvorju so ugotavljali zmerno pleocitozo. CT glave je pokazal verjetne ishemične spremembe v koroni radiati. Zdravili so jo s ceftriaksonom.

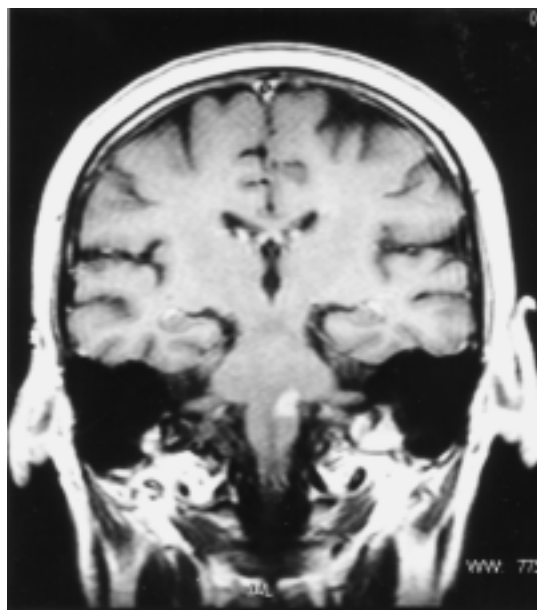
Nekaj dni po odpustu iz infekcijske klinike je bila bolnica sprejeta na Nevrološko kliniko KC. Ob sprejemu je bila zmerno prizadeta. Zaradi hude vrtoglavice je bila nepomična. Bila je orientirana, evfazična, kognitivno urejena. Navajala je dvojne slike. Opisali so parezo pogleda v levo stran in periferno okvaro levega obraznega živca. Pregled motorike in senzibilitete udov in trupa je bil v mejah normale, prisotna pa je bila ataksija levih udov.

Zaradi suma na okvaro možganskega debla so opravili magnetnoresonančno slikanje glave, pri katerem so bile vidne do 5 mm velike spremembe obojestransko v koroni radiati (sl. 1) in 2 cm veliko področje na T2 in PD zvišanega in na T1 znižanega signala na prehodu iz ponsa v podaljšano hrbtenjačo. Področje se je po uvedbi kontrasta intenzivno obarvalo (sl. 2). Spremembe v koroni radiati je nevroradiolog ocenil kot ishemične, v ponsu pa najverjetneje kot ishemično spremembo, manj verjetno kot demielinizacijsko. Ultrazvočna doplerska preiskava vratnih žil ni pokazala hemodinamskih motenj. Laboratorijski izvidi so odkrili le nekoliko povišano koncentracijo trigliceridov.



Sl. 1. Hiperintenzivna žarišča v beli možganovini na T2 obteženi magnetnoresonančni sliki.

Figure 1. Hyperintense white matter foci in T2 weighted MRI.



Sl. 2. Žarišče z gadoliniumom ojačanega signala na levi strani podaljšane hrbtenjače na pontomedularnem prehodu.

Figure 2. Gadolinium contrast enhanced lesion in the left upper half of the medulla oblongata.

Ob odpustu je bila bolnica še vedno vrtoglava, imela je motnje ravnotežja, dvojne slike so izzvenele. Ataksija levih udov je bila manj izrazita.

Pet mesecev kasneje je bila bolnica ponovno sprejeta na Nevrološko kliniko KC zaradi podobnih težav kot pri prvem sprejemu. Pritoževala se je tudi zaradi motenega požiranja.

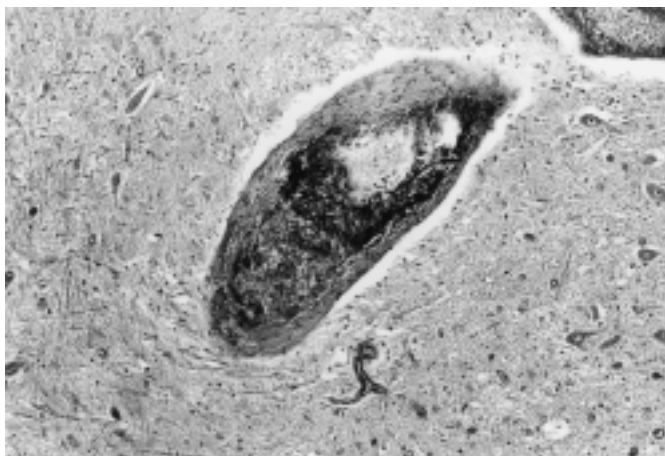
Ob sprejemu je bila neprizadeta, orientirana, brez govornih motenj. Očesne gibe je izvedla do skrajnih leg v vse smeri. Med pregledom gibljivosti zrkel je bil prisoten horizontalni nistagmus brez stalne smeri. Obraz je imela simetričen. Tonus desnih udov je bil spastično zvišan, desna je prikazala slabšo moč. Refleksi so bili obojestransko živahni, desno nekoliko bolj. Prisotna je bila blaga ataksija levih in desnih udov. Na oddelku je prejela antihipertonike, antiagregacijsko zaščito, inzulin in antiemetik. Lahko je jedla in pila. Tri dni po sprejemu je bolnica umrla nenadne smrti.

Nevropatološka preiskava

Možgani niso kazali makroskopskih posebnosti, teža je bila nekoliko nižja (1150 g). Bazalne možganske arterije so kazale aterosklerotične spremembe brez hemodinamsko pomembnih posledic. Vzročena sta bila možgansko deblo z ozirom na klinično sliko in periventrikularna bela možganovina z ozirom na spremembe v magnetnoresonančnem izvidu.

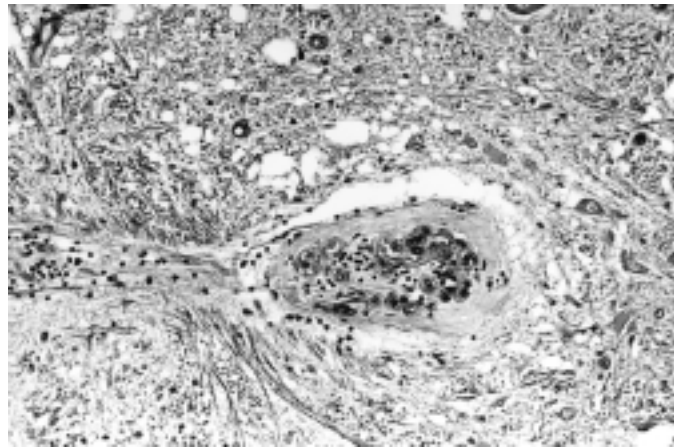
Mikroskopski pregled možganskega debla je pokazal eno večjo trombozirano veno v dorzolateralnem predelu desne polovice podaljšane hrbtenjače, ki je imela steno mestoma stanjšano in infiltrirano z mononuklearnimi celicami (sl. 3). Številne manjše žile, večinoma venule, so bile rekanalizirane in infiltrirane z limfociti T (sl. 4). Tkivo prizadetega dela podaljšane hrbtenjače je bilo hipoksično okvarjeno, vmes pa so bila ishemična žarišča s popolnim propadom možganovine (sl. 5). V levi polovici tegmentuma spodnjega dela ponsa so bile venule prav tako spremenjene, vendar so kazale le znake rekanalizacije po prehodni trombozi, ni pa bilo znakov vnetja (sl. 6). Hipoksične spremembe so bile prisotne ne le v tegmentumu, ampak tudi v desni polovici baze ponsa, vendar manj izrazite. Posamezne žile mehkih možganskih ovojnic ob ponisu so kazale podobne patološke spremembe kot žile v možganskem deblu.

V vzorcih iz bele možganovine obeh hemisfer velikih možganov so bila manjša žarišča psevdocistično spremenjene možganovine, ki so vsebovala posamezne siderofage. Okolna možganovina je bila hipoksično okvarjena in gliotična. Le posamezne



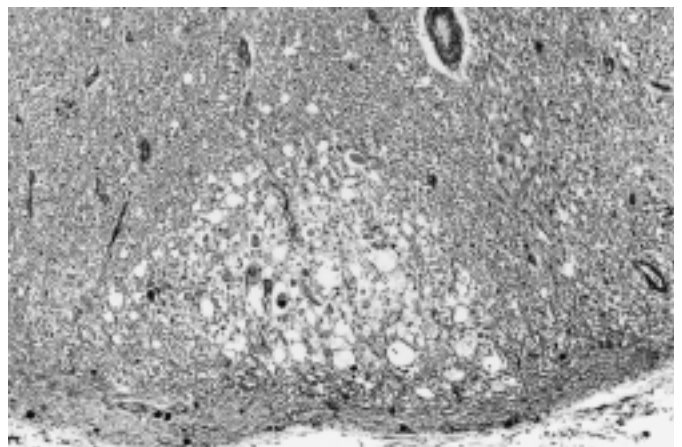
Sl. 3. Trombozirana vena v prizadetem področju podaljšane hrbtenjače. V steni vene so mononuklearne vnetnice. HE, originalna povečava 190-krat.

Figure 3. Thrombosed vein in the affected region of the medulla oblongata. Vessel wall is infiltrated with mononuclear cells. H & E, $\times 190$.



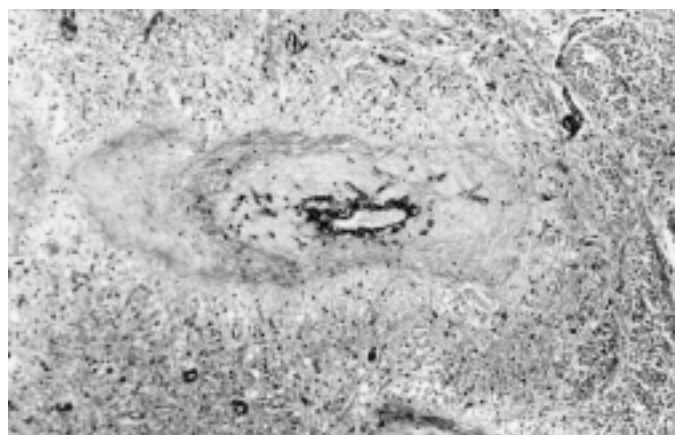
Sl. 4. Rekanalizirana manjša vena po stari trombozi. V steni žile so limfociti. HE, 190-krat.

Figure 4. Smaller vein after thrombosis and recanalization. There are lymphocytes in the vessel wall. H & E, $\times 190$.



Sl. 5. Žarišče ishemično okvarjene možganovine v podaljšani hrbtenjači. HE, 28-krat.

Figure 5. Ischemic focus in the medulla. H & E, $\times 28$.



Sl. 6. Venula v levi polovici tegmentuma spodnjega dela ponsa, ki ima zadebeljeno steno in rekanalizirano svetlino po trombozi, ni znakov vnetja. HE, 190-krat.

Figure 6. Small vein in the left half of the pontine tegmentum. There are signs of recanalization after thrombosis, without inflammation. H & E, $\times 190$.

mezne intracerebralne žile v bližnji soseščini teh področij so imele zadebeljeno in hialinizirano steno brez vnetnega infiltrata ali tromboze, kar je značilna okvara intracerebralnega žilja pri bolnikih z dlje časa trajajočo sladkorno boleznijo in sistemsko hipertenzijo.

Bolnica je imela hudo sistemsko aterosklerozo s hudo prizadetostjo zaklopk levega srca. Aortna zaklopka je bila zožena, mitralna pa oslabela. Stena levega prekata je bila hipertrofična.

Razpravljanje

Diagnosticiranje PVOŽ med klinično obravnavo je zelo zahtevno. Moore je leta 1995 priporočal za diagnosticiranje PVOŽ naslednja merila:

1. Glavoboli in večzariščni nevrolški deficiti v najmanj 6 mesecih, razen če je začetek poguben.
2. Cerebralna angiografija kaže več področij področne arterijske zožitve.
3. Izključitev sistemskih vnetij ali okužb.
4. Leptomeningealna/parenhimska biopsija žilnega vnetja in za izključitev okužbe, ateroskleroze ali neoplazme (12).

Pri naši bolnici bi bil na podlagi klinične slike, magnetnoresonančnega in likvorskega izvoda upravičen sum na PVOŽ. Ob hospitalizaciji je bolnica umrla, preden smo lahko izvedli dodatno diagnostiko (angiografijo).

Kljub izpolnjevanju meril in uporabi osnovnih diagnostičnih metod pa diagnoza ni zanesljiva. Tako poročata Duria in Calabrese o 30 bolnikih s sumom na PVOŽ, pri katerih je po kompleksni diagnostični obdelavi bilo ugotovljenih 7 primerov PVOŽ, v štirih primerih je šlo za limfoproliferativno bolezen, okužba je bila prisotna pri štirih in demielinizacija pri dveh bolnikih; ozdravljiv žilni spazem je bil ugotovljen pri šestih, pri sedmih bolnikih pa različni žilni vzroki (10).

Včasih je treba pomisliti na koincidenco PVOŽ in cerebralne amiloidne angiopatije (13). Zelo redko se lahko PVOŽ pojavi tudi pri otrocih (14). Neredko pa diagnozo PVOŽ potrdi šele patohistološka preiskava.

V našem primeru smo z nevropatološko preiskavo potrdili PVOŽ, omejen le na dele možganskega debla. Glede na nam dostopno literaturo je to prvi opisani primer PVOŽ z izolirano prizadetostjo možganskega debla. V področju ishemičnih sprememb korone radiate, ki so jih opisovali na CT in MR, nismo našli vnetnih sprememb. Menimo, da je bila ishemija v tem področju posledica aterosklerotične možganskožilne bolezni. Žal v času klinične obravnave ni bila opravljena biopsija. Za nazaj lahko sklepamo, da pri bolnici ciljana biopsija z magnetnoresonančnim slikanjem prikazanih sprememb v velikih možganih verjetno ne bi omogočila diagnoze.

Zaključki

Diagnosticiranje PVOŽ je v času bolnikovega življenja tudi za izkušenega klinika zelo zahtevno. Ob sumu na vaskulitis OŽ je potrebno dosledno izvajati vse svetovane diagnostične postopke. Poleg preiskav likvorja, magnetnoresonančnega slikanja in angiografije cerebralnih žil bi se bilo potrebno večkrat odločiti tudi za biopsijo leptomening in možganske skorje, ker je zlati standard diagnostike PVOŽ in pokaže značilne spremembe: vnetne spremembe v stenah malih in srednje velikih žil v leptomeningah, kortikalno ali subkortikalno ter znake nekroze okolne možganovine z izgubo mielina in aksonsko degeneracijo. Glede na opisani primer pa ni nujno, da dobimo pozitiven izvid celo tedaj, če opravimo biopsijo v predelu z magnetnoresonančnim slikanjem dokazano spremembo, kadar gre, kot to velja pri naši bolnici, za hkratno aterosklerotično možganskožilno bolezen in PVOŽ.

Literatura

1. Guillevin L, Ramanoelina J, Mahr A. Central nervous system and systemic vasculitides. *Rev Neurol* 2002; 158: 1071-81.
2. Lie JT. Primary (granulomatous) angiitis of the central nervous system - clinicopathologic analysis of 15 new cases and the review of the literature. *Hum Pathol* 1992; 23: 164-71.
3. Goldberg JW. Primary angiitis of the central nervous system. In: Rolak LA, Harati Y, eds. *Neuroimmunology for the clinician*. Butterworth-Heinemann; 1997. p. 177-86.
4. Rollnik JD, Brandis A, Dehghani K, Bufler J, Lorenz M, Heidenreich F, et al. Primary angiitis of CNS (PACNS). *Nervenarzt* 2001; 72: 798-801.
5. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheumatism* 1997; 40: 1189-201.
6. Campi A, Benndorf G, Filippi M, Reganati P, Martinelli V, Terreni MR. Primary angiitis of the central nervous system: serial MRI of brain and spinal cord. *Neuroradiology* 2001; 43: 599-607.
7. Vollmer TL, Guarnaccia J, Harrington W, Pacia SV, Petroff OAC. Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system; diagnostic challenges. *Arch Neurol* 1993; 50: 925-30.
8. Calabrese LH, Duna GF. Evaluation and treatment of central nervous system vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 37-44.
9. Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multidisciplinary approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 30-8.
10. Calabrese LH, Duna GF. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1995; 22: 662-7.
11. Siva A. Vasculitis of the nervous system. *J Neurol* 2001; 248: 451-68.
12. Moore P. Neurology of vasculitides and connective tissue diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 10-22.
13. Fountain NB, Eberhard DA. Primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy: report of two cases and review of the literature. *Neurology* 1996; 46: 190-7.
14. Maina PK, Milind ST, Jaiohree RK, Rejwanti KV. Primary angiitis of the central nervous system. *Indian Pediatrics* 2002; 39: 684-9.