



Praktični pristop k obravnavi bolnika s primarnim vaskulitisom osrednjega živčevja

A practical approach to the diagnosis and management of primary angiitis of the central nervous system

Nik Krajnc, Gregor Brecl Jakob

Izvleček

Vaskulitisi so redka in raznolika skupina bolezni, ki prizadenejo male, srednje velike in/ali velike žile. Večinoma gre za sistemske bolezni, vendar lahko v redkih primerih prizadenejo samo žilje v osrednjem živčevju; tedaj jih imenujemo primarni vaskulitisi osrednjega živčevja. Najpogosteje se kažejo z glavobolom, s kognitivnim upadom in z encefalopatijo, neredko pa tudi s sindromom ishemične ali hemoragične možganske kapi ali s prehodno pretočno motnjo. Pri diagnostiranju se poslužujemo odvzema likvorja, v katerem ugotavljamo limfocitno pleocitozo s povišanimi vrednostmi beljakovin. Vnetni parametri in ostali laboratorijski izvidi krvi (revmatološki, mikrobiološki, citološki izvidi) so praviloma normalni. Magnetnoresonančno slikanje (MRI) glave nam v 90 % pokaže nespecifične spremembe. V primeru negativnega slikovnega izvida in normalnega likvorskega izvida je diagnoza primarnega vaskulitisa osrednjega živčevja praktično izključena. Na angiografiji pri približno 40 % bolnikov ugotavljamo izmenjujoče se stenoze in ektazije, ki so nespecifične najdbe, saj jih lahko opažamo tudi pri drugih boleznih. Zlati standard za postavitev diagnoze je biopsija, ki je zaradi segmentne prizadetosti žilja lažno negativna v 25 %. Zdravljenje pričnemo z indukcijskimi imunosupresivi, izmed katerih največkrat uporabljamo metilprednizolon in ciklofosfamid, v nadaljevanju (po 6–12 mesecih) pa preidemo na vzdrževalno imunosupresivno zdravljenje, največkrat z azatioprinom ali mikofenolat mofetilom. Bolniki s primarnim vaskulitisom osrednjega živčevja so zaradi omejitev pri diagnostičnih preiskavah še vedno velik diagnostični izziv. Ob vsem tem je zgodnja diagnoza ključna za ugoden izid bolezni.

Abstract

Vasculitides present a rare and heterogeneous group of diseases that affect small, middle-sized and/or large arteries. Most of them are systemic diseases, however, they can also present as an isolated (primary) angiitis of the central nervous system. Among the most common presenting symptoms are: headache, cognitive deficits, and encephalopathy, but they frequently present with ischaemic and/or haemorrhagic stroke, and transitory ischaemic attack too. In the cerebrospinal

Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Nik Krajnc, e: krajnc.nik@gmail.com

Ključne besede: vaskulitis; angiitis; osrednje živčevje; glavobol; ishemična možganska kap; angiografija; biopsija; ciklofosfamid

Key words: vasculitis; angiitis; central nervous system; headache; ischemic stroke; angiography; biopsy; cyclophosphamide

Prispelo / Received: 20. 5. 2020 | **Sprejeto / Accepted:** 5. 5. 2021

Citirajte kot/Cite as: Krajnc N, Brecl Jakob G. Praktični pristop k obravnavi bolnika s primarnim vaskulitisom osrednjega živčevja. Zdrav Vestn. 2021;90(11–12):628–36. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3092>



Avtorske pravice (c) 2021 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

fluid, lymphocytic pleocytosis and/or elevated proteins can be seen, with acute phase proteins and other laboratory findings (rheumatology and microbiological tests, cytology) being commonly negative. The findings on magnetic resonance imaging of the brain are non-specific in 90%. With negative magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid findings, the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system is highly implausible. On angiography, in approximately 40% of patients the vascular beading, a non-specific finding of dilated areas alternating with narrowing of the blood vessels can be seen. Biopsy represents the golden standard, although it is false negative in 25% of cases due to its segmental distribution. Most studies suggest corticosteroids and cyclophosphamide as an induction therapy, followed by a maintenance therapy (azathioprine or mycophenolate mofetil) in 6–12 months. Primary angiitis of the central nervous system still presents a diagnostic challenge with early therapeutic intervention being crucial for a better outcome.

1 Uvod

Vaskulitisi so redka in raznolika skupina bolezni, katerih glavni značilnosti sta vnetje in propad žilne stene malih, srednje velikih ali velikih žil (1,2). Prizadenejo lahko kateri koli organ v telesu, vključno z osrednjim in perifernim živčevjem, ki je največkrat prizadeto sekundarno (1). Tedaj se kažejo z različnimi nevrološki simptomi, ki so odvisni od velikosti in umestitve prizadetih žil, zaradi česar je diagnosticiranje vaskulitisev osrednjega živčevja (OŽ) toliko bolj oteženo (3,4).

Redko je vaskulitis pretežno omejen le na OŽ. V tem primeru govorimo o primarnem vaskulitisu osrednjega živčevja (*angl.* primary angiitis of the central nervous system, PACNS). Prvič ga je opisal Harbitz leta 1922 kot neznano obliko angiitisa, leta 1959 pa sta ga Cravioto in Feigin opredelila kot klinično entiteto in jo poimenovala neinfekcijski granulomatozni angiitis (5). Naš članek je pregleden prikaz ključnih značilnosti PACNS, diferencialno diagnostično pa tudi sekundarnih vaskulitisev OŽ, da bi bistveno olajšal diagnosticiranje tovrstnih bolezni. Na koncu prispevka na kratko predstavljamo tudi obravnavo bolnikov s PACNS na Nevrološki kliniki v Ljubljani.

2 Epidemiologija

PACNS je izredno redka bolezen, ki prizadene predvsem male in srednje velike leptomeningealne in/ali parenhimske arterije (3). Njegova incidenca znaša 2,4/1.000.000 prebivalcev letno (6). Praviloma prizadene moške srednjih let, mediana starosti ob pojavu je 50 let, prizadene pa lahko tudi otroke (2,7). Približno 3–5 % možganskožilnih dogodkov pri mlajših od 50 let je posledica PACNS (8). Njegov potek je počasen in napredujoč (9).

3 Etiopatogeneza

Etiologija in patogeneza PACNS sta še neraziskani. Domneva se, da je za PACNS odgovornih več dejavnikov, med katerimi se najpogosteje poudarja vloga okužbe z virusom *varicella zoster*, virusom *zahodnega Nila*, *Mycoplasma gallisepticum* in virusom humane imunske pomanjkljivosti (*angl.* human immunodeficiency virus, HIV), čeprav jasna patogenetska povezava ni poznana (10–13). Predhodna okužba naj bi bila odgovorna za izgubo integritete krvno-možganske pregrade zaradi propada tesnih stikov, kar vodi v povečan prehod levkocitov prek le-te (1). Prehod vnetnih celic povzroči disfunkcijo astrocitov z vazogenim edemom, akumulacijo toksičnih snovi v intersticiju ter oksidativni stres, kar vse prispeva k okrnjeni angiogenezi (5,14). Ob teh spremembah pride do propada žilne stene, ki se kaže z zadebelitvami in z izmenjujočimi se zožitvami, ki omejujejo prekrvitev posameznih predelov OŽ (15). Oslabitev žilne stene lahko povzroči tudi njeno pretrganje in znotrajlobanjsko krvavitev (8).

4 Klinična slika

Klinična slika je izredno raznolika, potek je praviloma subakuten ali kroničen, lahko pa tudi akuten ali v obliki zagonov in vmesnih remisij. Najpogosteje se kaže z napredujočim glavobolom (50–60 %) in kvalitativnimi motnjami zavesti (50–70 %), po pogostosti pa jim nato sledijo žariščni nevrološki izpadi (npr. hemipareza, ataksija, afazija, dizartrijska, motnje vida), epileptični napadi in/ali psihiatrični simptomi (8,9,16,17). V 25–30 % poteka tudi brez žariščnih izpadov (16,18). Ponavljajoče se ishemične možganske kapi (IMK) ali prehodna pretočna motnja (*angl.* transitory ischemic attack, TIA) se pojavijo pri 30–50 % bolnikov (7).

5 Diagnosticiranje

Diagnostična merila za PACNS sta postavila že Calabrese in Mallek leta 1988 (2). Bolniki morajo za potrditev diagnoze imeti vse tri izmed naslednjih meril (1,19,20):

- pridobljeni in nepojasneni nevrološki ali psihiatrični simptomi ali znaki,
- klasične angiografske ali patohistološke značilnosti vaskulitisa in
- odsotnost znakov za sistemski vaskulitis ali katero koli stanje, ki bi lahko posnemalo angiografske ali patohistološke značilnosti vaskulitisa.

Leta 2009 sta Birnbaum in Hellmann merila razdelila glede na stopnjo gotovosti na gotovi in verjetni PANCS (5). Med gotova merila sodijo z biopsijo dokazani vaskulitisi, medtem ko med verjetne uvrščamo tiste brez histološke potrditve, vendar s patološkimo angiogramom, MRI glave in/ali likvorskim izvidom (19).

5.1 Laboratorijske preiskave

Pri diagnosticiranju PACNS je med laboratorijskimi preiskavami najbolj povedna lumbalna punkcija (21). Bolniki z vaskulitisom imajo patološki likvorski izvid v 74,4 % primerov, večinoma kot ga najdemo pri aseptičnem meningitisu s povišanimi beljakovinami, blago limfocitno pleocitozo in normalnimi vrednostmi glukoze (16,22,23). Redkeje najdemo oligoklonske trakove in povišani indeks IgG (do 23,5 %) (22,24). Te najdbe so nespecifične, vendar je pri normalnem likvorskem izvidu diagnoza PACNS manj verjetna (16).

Ključnega pomena je izključiti tudi možne sekundarne vzroke za vaskulitis OŽ (7). Pri diagnosticiranju sistemskih vaskulitsov se poslužujemo vnetnih parametrov (hitrost sedimentacije eritrocitov, C-reaktivni protein), protijedrnih protiteles (*angl.* antinuclear antibodies, ANA), protiteles proti citoplazmi nevtrofilcev (*angl.* antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA), antifosfolipidnih protiteles, revmatoidnega faktorja, krioglobulinov, koncentracije sestavin komplemента C3 in C4 ter serologije na hepatitis B in C (4,16). Hitrost sedimentacije eritrocitov je navadno povečana pri sekundarnih vaskulitidih in normalna v 90 % PACNS (16).

5.2 Slikovne preiskave

CT glave sicer lahko pokaže nepravilnosti, vendar je slabo občutljiva metoda za prikaz sprememb v sklopu

PACNS (18). Mnogo občutljivejša metoda za začetno oceno je MRI glave, ki je patološki v 93,3 %; najpogosteje se kaže kot IMK (43,3 %), sledijo jim na T2- ali FLAIR-sekvenci vidne hiperintenzivne spremembe v skorji, subkortikalni belini in globoki sivi možganovini (37,5 %), masne spremembe, ki posnemajo tumor, ali meningealno ojačanje signala po vbrizganju kontrastnega sredstva (16,23,25). Slednje se pojavi pri 10–15 % bolnikov in predstavlja dober napovedni označevalec (21). V akutnem stadiju infarkta nam pri odločitvi, ali gre za akutne ali kronične ishemične spremembe, pomaga difuzijsko obtežena sekvenca (*angl.* diffusion weighted imaging, DWI), medtem ko se susceptibilno obtežene sekvence (*angl.* susceptibility weighted imaging, SWI) poslužujemo za izključevanje mikrokrvavitvev (26). Zaradi visoke negativne napovedne vrednosti lahko v primeru normalnega MRI praktično izključimo PACNS (7). Hrbtenjača je prizadeta v manj kot 5 %, medtem ko je o prizadetosti samo možganskega debla v literaturi opisanih le nekaj primerov (22,27).

V diagnostičnih merilih sta Calabrese in Mallek kot pogoj za diagnozo postavila izmenjajoče se stenoze in ektazije (*angl.* string of beads, beading), vidne na angiografiji (28). Ta najdba je nespecifična, saj predvideva vaskulopatijo in ne vaskulitisa (16). Med preostale angiografske najdbe vključujemo tudi zožitve arterij v posameznih področjih, kolateralni obtok in regionalno podaljšani čas obtoka (21). Multiple mikroanevrizme, ki jih pogosto srečamo v angiogramu trebušnih ali ledvičnih žil pri sistemskih vaskulitidih, redko srečamo v OŽ (29). Po drugi strani normalen izvid angiografije ne izključuje vaskulitisa; le 59,5 % bolnikov naj bi imelo na angiografiji vidne spremembe. Preiskava ima namreč omejeno občutljivost (20–90 %) in specifičnost (20–60 %), poleg tega pa tudi ločljivost za arterije, manjše od 500 µm, kajti PACNS pa prizadene ravno te (5,16). Na oddelku za nevro radiologijo v Washingtonu so izvedli retrospektivno raziskavo, v katero so vključili 38 bolnikov, od katerih jih je imelo 14 na angiografiji vidne spremembe, značilne za vaskulitis. Vsi bolniki so opravili tudi biopsijo, od katerih nihče ni imel pozitivnega izvida za vaskulitis (30). Vaskulitične spremembe ponavadi prizadenejo obe hemisferi (26,31).

Kadar s slikovno preiskavo ugotovimo pridružene najdbe, nas le-te usmerijo v sekundarne vzroke za vaskulitis. Trombozo venskih sinusov najpogosteje najdemo pri bolnikih z Behçetovo boleznijo, leptomeningealno obarvanje s kontrastnim sredstvom v sklopu tuberkuloznega meningitisa, pahimeningealno pa pri vaskulitisu, povezanem z revmatoidnim artritidom. Granulome v paranazalnih sinusih in orbitah srečamo

pri granulomatozi s poliangiitisom, povečane solzne žleze ali žleze slinavke pa pri Sjögrenovi bolezni (26).

5.3 Patohistološka diagnoza

Kadar so opravljene preiskave nepovedne in je diagnoza nejasna, se poslužujemo biopsije možganskega tkiva, ki kljub nizki občutljivosti (53–74 %) predstavlja zlati standard za postavitve diagnoze PACNS (16). Na Univerzi v Michiganu so leta 1999 objavili raziskavo, v katero so vključili 61 bolnikov s sumom na PACNS. V raziskavo so bili vključeni bolniki z večžarišnimi nevrološkimi deficiti in izvidi MRI in/ali CT glave, pri katerih so opravili biopsijo možganov in priležnih ovojnica. Po opravljeni biopsiji je imelo potrjeno diagnozo PACNS le 28 % bolnikov, 8 % verjetni PACNS, preostali bolniki pa so imeli bodisi potrjeno alternativno diagnozo (39 %) ali pa so po biopsiji ostali brez diagnoze (25 %) (32). Alternativne diagnoze, ki jih potrdimo z biopsijo, največkrat predstavljajo hipertenzivne spremembe, sledijo jim amiloidna angiopatija, infarkti, vaskularne malformacije, okužbe in drugo (16). Patološki izvid biopsije s klasičnim angiografskim izvidom najdemo le v 11,2 % (23).

Prizadetost žil je praviloma segmentna, kar je vzrok visokemu deležu lažno negativnih biopsij. Občutljivost biopsije lahko povečamo z zajemanjem področja s patološkim angiografskim izvidom, in sicer tako skorje kot tudi leptomening (16,22). V primeru nedostopnosti angiografsko patološkega področja opravimo biopsijo nedominantnega senčnega režnja (22). Tveganje za zaplete po biopsiji ni zanemarljivo. V raziskavi nevrološkega oddelka Univerze v New Yorku so se zapleti pojavili pri 13 bolnikih (16 %). Med najpogostejšimi so opazili znotrajmožgansko krvavitev, prehodno spremenjeno mentalno stanje in epileptični napad. IMK je utrpel en bolnik (33). Smrtnost ob posegu je nizka (0,03–2 %) (34). Kljub pomanjkanju smernic za obravnavo bolnikov s PACNS se biopsija priporoča, saj nam pomaga pri odkrivanju alternativnih diagnoz, še posebej tistih, ki bi se sprva lahko odzvale na imunosupresivno zdravljenje (npr. primarni limfom OŽ) (16,32,34).

Pri PACNS opazamo transmuralno vnetje s poškodbo žilne stene. Najpogostejši podtip je granulomatozna oblika (58 %), sledita ji limfocitna oblika (28 %) in akutni nekrotizirajoči vaskulitis (14 %) (16,31). Granulomatozna oblika je v nekaterih primerih povezana z depoziti amiloida β . V tem primeru jo imenujemo z amiloidom β povezan vaskulitis (*angl.* amyloid β -related angiitis, ABRA) (16). Pri slednjem gre za svojevrstno obliko vaskulitisa OŽ, saj se pojavlja pri starejših bolnikih in se ob kontrastnem slikanju na MRI glave pogosto kaže kot

masna sprememba z ojačanjem mening (22). Nekrotizirajoči vaskulitis statistično značilno pogosteje srečamo pri bolnikih z intrakranialno krvavitvijo. Granulomatozni in/ali nekrotizirajoči vzorec najdemo pri bolnikih s hitro potekajočo klinično sliko, slabšim odgovorom na zdravljenje in pogosto s smrtnim izidom, limfocitni vaskulitis pa poteka bolj benigno in ga pogosteje srečamo pri otrocih (31).

6 Diferencialna diagnoza

V sklopu diferencialne diagnostike PACNS moramo najprej izključiti vzroke za sekundarni vaskulitis, ki lahko nastane kot posledica številnih bolezni, npr. sistemskega vaskulitisa, avtoimunske bolezni ali okužbe (35). Nekateri mikroorganizmi so angioinvasivni, preostali pa sprožijo obrambno vnetno reakcijo, ki povzroči sekundarno poškodbo tkiv (29). Najpogostejši vzroki so predstavljeni v Tabeli 1.

Pomembna diferencialnodiagnostična možnost je tudi reverzibilni cerebralni vazokonstriksijski sindrom (RCVS), ki ga pogosteje srečamo pri ženskah in se po navadi kaže z akutnim nenadnim t. i. najhujšim glavobolom v življenju (6,7). Lahko nastane spontano, sekundarno pa v sklopu angiopatije po porodu ali v povezavi z uživanjem vazoaktivnih snovi (kanabis, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, nosni dekonjestivi) (22,26). Za diagnozo je ključna reverzibilnost angiografskih najdb, do katere pride praviloma spontano v enem do treh mesecih (36). Med glavne zaplete RCVS uvrščamo možganski edem (38 %), subarahnoidno krvavitev (22 %), sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (*angl.* posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) (9–14 %), redkeje pa IMK ali znotrajlobanjsko krvavitev (26,37). Ločevanje med PACNS in RCVS je ključnega pomena, razmejitev pa je ob temeljiti anamnezi in ustreznih diagnostičnih preiskavah največkrat sorazmerno jasna. Glavne razlike med njima so predstavljene v Tabeli 2.

Med angiografske posnemovalce uvrščamo tudi aterosklerozo, fibromuskularno displazijo, bolezen Moyamoya, vaskulopatijo, povezano z obsevanjem, in intravaskularne limfoproliferativne bolezni (19,38–40). IMK v različnih povirjih nastopi tudi ob koagulopatijah, npr. antifosfolipidnem sindromu, ali miksomu v levem preddvoru. Aterosklerotične in tromboembolične infarkte redko spremljajo vnetne spremembe v likvorju (41).

Ob utemeljenem sumu je smiselno izključiti tudi genske bolezni, npr. cerebralno avtosomno dominantno ali recesivno arteriopatijo s subkortikalnimi infarkti in

Tabela 1: Vzroki za sekundarni vaskulitis (3,5,47,48).

Skupina bolezni	Predstavniki
Sistemske vaskulitise	gigantocelični arteritis, arteritis Takayasu, poliarteritis nodoza, Kawasakijska bolezen, eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (sindrom Churg-Strauss), granulomatoza s poliangiitisom (Wegenerjeva granulomatoza), mikroskopski poliangiitis, krioglobulinemija, Bürgerjeva bolezen, Coganov sindrom, Behcetova bolezen, Henoch-Schönleinova purpura, Goodpasture sindrom
Druge sistemske bolezni	sistemske lupus eritematozus, revmatoidni artritis, Sjögrenov sindrom, dermatomiozitis, polimiozitis, antifosfolipidni sindrom, sarkoidoza, sistemska skleroderma, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis), mešane vezivnotkivne bolezni, celiakija
Okužbe	sifilis, tuberkuloza, meningokokni meningitis, rikecjoza, lymfska borelijoza, bartoneloza, bruceloza, endokarditis, leptospiroza, Whippleva bolezen
	HIV, virus varicella zoster, virus herpes simplex, citomegalovirus, virus hepatitisa B in C, parvovirus B19
	ehinokokoza, kriptokokoza, cisticerkoza, shistosomoza, trihinoza, toksokaroza, kandidiaza, mukormikoza, invazivna aspergiloza, histoplazmoza, kokcidiodomikoza
Hematološke bolezni in tumorji	Hodgkinov in ne-Hodgkinov limfom, mielodisplastični sindrom, levkemija dlakastih celic, paraneoplastični vaskulitis, maligna angioendotelioza
Toksični vaskulitis/ vaskulopatija	amfetamin in derivati, kokain, simpatikomimetiki, marihuana, kontraceptivi, ekstazi
Drugo	histiocitoza, družinska hemofagocitna histiocitoza, reakcija presadka proti gostitelju, Ealesova bolezen, pomanjkanje komponente komplekta C4

levkoencefalopatijo (CADASIL, CARASIL), vaskulopatijo mrežnice s cerebralno levkodistrofijo (*angl.* retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy, RVCL) in mitohondrijsko encefalopatijo z laktatno acidozo in epizodami, podobnimi kapi (*angl.* mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS) (42-45).

Ena od diferencialnodiagnostičnih možnosti je tudi sindrom Susac, tj. avtoimunska endotelioza, ki prizadene mikrovaskularno žilje v osrednjem živčevju, notranjem ušesu in mrežnici ter se kaže s klasično triado: encefalopatija, senzorinevralna izguba sluha in motnje vida. Za sindrom Susac so na MRI glave značilne

Tabela 2: Glavne značilnosti in razlike med primarnim vaskulitisom osrednjega živčevja in reverzibilnim cerebralnim vazokonstriktivnim sindromom (7,22).

	PACNS	RCVS
Spol in mediana starosti ob nastopu	pogosteje moški (50 let)	ženski (42 let)
Nastop bolezni	kronični	akutni
Potek bolezni	kronični, odziv na imunosupresijsko zdravljenje	samoomejujoči
Sprožilec	ni znan	identificiran v 50 %
Likvor	povišani levkociti in proteini	normalen
MRI	hiperintenzivna stena žil	minimalno povišan signal
Hemoragični infarkt	redko	pogosto
Biopsija	vaskulitis	brez znakov za vaskulitis
Zdravljenje	prednizolon, citotoksično zdravljenje	zaviralci kalcijevih kanalčkov, izogibanje sprožilcem

Legenda: PACNS – primarni vaskulitis osrednjega živčevja (*angl.* primary angiitis of the central nervous system), RCVS – reverzibilni cerebralni vazokonstriktivni sindrom.

spremembe v korpusu kalozumu videza sneženih kep (*angl.* snowball lesions), ki nam pomagajo pri razlikovanju te diagnoze od PACNS (46).

7 Zdravljenje

Zdravljenje PACNS je usmerjeno v nadzor intramuralnega vnetja, preprečevanje sekundarnih ishemičnih dogodkov ter obvladovanje nevroloških simptomov, kot so epileptični napadi in psihiatrični pojavi (6). Zdravljenje sekundarnih vaskulitsov je odvisno od vzroka (okužba, rak, sistemska vnetna ali avtoimunska bolezen), včasih pa se kljub temu odločimo za prehodno zdravljenje s kortikosteroidi (49).

Predlagani algoritem za zdravljenje PACNS razlikuje med vaskulitisom malih žil, pri katerem predlaga zdravljenje z glukokortikoidi in v primeru slabše odzivnosti kombinirano zdravljenje s ciklofosfamidom (*angl.* cyclophosphamide, CYC), ter vaskulitisom velikih žil, pri katerem se svetuje kombinirano zdravljenje ne glede na uspešnost glukokortikoidnega zdravljenja (34). Večinoma se poslužujemo kombiniranega zdravljenja, čeprav so v literaturi opisani tudi primeri indukcijskega zdravljenja s kortikosteroidi brez pridruženega CYC (50). Zdravljenje prve izbire so kortikosteroidi, s katerimi začnemo v visokih odmerkih (7,5–15 mg/kg oz. 1 g metilprednizolona na dan tri dni, nato 1 mg/kg oz. 64 mg metilprednizolona na dan). Kot zdravljenje druge izbire uporabljamo CYC, in sicer v obliki pulznega venskega zdravljenja v odmerku 15 mg/kg oz. 1 g na dan enkrat mesečno. Odmerek je potrebno prilagoditi glede na bolnikovo starost in ledvično funkcijo (51). Po približno šestih mesecih, ko se že doseže zadovoljiv odgovor, se priporoča menjava CYC za manj toksično vzdrževalno zdravljenje z azatioprinom (AZA) (1–2 mg/kg/dan), metotreksatom (20–25 mg/teden) ali mikofenolat mofetilom (MMF) (1–2 g/dan) za nadaljnje eno leto do dveh let (25,51,52). Po nekaterih raziskavah naj bi relaps doživelo 33 % bolnikov, zaradi česar je vzdrževalno zdravljenje ključnega pomena, po priporočilih pa naj traja 12–18 mesecev (25,53). Smrtnost je kljub zdravljenju še vedno visoka (6–15 %). Slabši napovedni dejavniki so višja starost ob diagnozi, prizadetost večjih žil, klinična slika žariščnih nevroloških primanjkljajev ter na sploh večja prizadetost ob pojavu bolezni. Pri bolnikih z relapsom se je kot učinkovito izkazalo tudi zdravljenje z rituksimabom in infliksimabom, vendar so pri slednjem opazili večje tveganje za pojav limfoma, zaradi česar se odsvetuje v kombinaciji z visokimi odmerki kortikosteroidov in CYC (17,25).

Po 4–6 tednih zdravljenja se svetuje opraviti ponovno

MRI, nato pa slikanje ponoviti na tri do štiri mesece. Pri spremljanju bolnikov je ključna odsotnost aktivnosti bolezni (novih sprememb), medtem ko stare praviloma vztrajajo (4). Pri nekaterih bolnikih se tako lahko kot odgovor na zdravljenje zanašamo izključno na izboljšanje simptomov.

7.1 Profilaktično zdravljenje

Dolgotrajno zdravljenje z glukokortikoidi je povezano s številnimi neželenimi učinki, kot so osteoporozna, miopatija, dislipidemija, glukozna intoleranca, gastritis, peptične razjede in gastrointestinalne krvavitve, zato je potrebna zaščita želodčne sluznice in profilaktično jemanje bisfosfonatov, kalcija in vitamina D (4,34). Ob kombinaciji kortikosteroidov v visokih odmerkih in drugega imunosupresivnega dejavnika je ključna profilaksa pred pljučnico, povzročeno s *Pneumocystis jirovecii*. Evropsko združenje proti revmatizmu (European League Against Rheumatism, EULAR) svetuje profilakso s trimetoprimom/sulfametoksazolom v odmerku 800/160 mg vsak drugi dan ali 400/80 mg vsak dan zdravljenja s CYC (54). Po nekaterih smernicah naj bi bolnikom, ki prejemajo CYC, na 14 dni preverjali tudi hemogram, vsekakor pa je potrebno krvno sliko spremljati pred vsako aplikacijo (55).

V sklopu sekundarne preventivne vaskularnih dogodkov se svetuje antitrombotična zaščita z acetilsalicilno kislino, vendar le-ta ob učinkoviti imunosupresiji ne vpliva na izid zdravljenja (56). Glede na pridružene simptome se poslužujemo tudi simptomatskega zdravljenja (antiepileptična zdravila, antipsihotiki, antidepresivi) ter zdravil za obvladovanje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni (statini, antihipertenzivno zdravljenje).

8 Obravnava bolnikov s primarnim vaskulitisom osrednjega živčevja na Nevrološki kliniki v Ljubljani

Na Nevrološki kliniki v Ljubljani smo med letoma 2014 in 2019 obravnavali 9 bolnikov s PACNS, in sicer 7 žensk in 2 moška. Pri nas vodimo približno polovico nevroloških bolnikov v Sloveniji, zato incidenco PACNS ocenjujemo na 1,62/1.000.000. Povprečna starost bolnikov ob nastopu simptomov je bila 50,6 (36–59) leta.

Večina bolnikov (7; 77,8 %) je tožila za glavobolom ob pridruženih simptomih možganske kapi v sprednjem in/ali zadnjem povirju, le dva bolnika (22,2 %) sta imela ob nastopu simptomov samo glavobol. Pridružene epileptične napade smo opazili le pri enem bolniku.

Pri 5 (55,6 %) bolnikih smo v likvorju zaznali blago

limfocitno pleocitozo s povišanimi beljakovinami, oligoklonalni trakovi v likvorju in hkrati ne v serumu so bili prisotni le pri 2 bolnikih. V krvnih preiskavah smo blago povišane vnetne parametre opazili pri 4 (C-reaktivni protein) oz. 5 (hitrost sedimentacije eritrocitov) bolnikih, preostali laboratorijskih izvidi v sklopu izključevanja sekundarnih vaskulitisov so bili negativni. Izvid MRI glave je pri vseh pokazal značilne spremembe v področjih sprednjega in/ali zadnjega povirja, medtem ko je imelo pozitivno angiografijo le 6 (66,7 %) bolnikov. Za biopsijo se glede na jasno klinično sliko in potencialne zaplete ob posegu nismo odločili pri nobenem bolniku.

Vsi bolniki so bili deležni priporočenega zdravljenja s kortikosteroidi ter CYC. Slednjega smo v povprečju uvedli v 19,9 (7–29) dneh po sprejemu v bolnišnico. Zdravljenje s CYC je v povprečju trajalo 13,2 (11–16) mesecev, po čemer smo 66,7 % bolnikov prevedli na MMF, 33,3 % pa na AZA. Vzdrževalno zdravljenje smo prekinili pri enem bolniku po 37 mesecih, preostali zdravljenje še vedno nadaljujejo. Zdravljenje s kortikosteroidi smo postopno zniževali do popolne ukinitve po 31,8 (11–63) mesecih. Nihče od bolnikov ni utrpel ponovnega zagona bolezni, prav tako nismo imeli smrtnega izida. Mediana ocene po lestvici NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) ob odpustu in po šestih mesecih je bila 3 (0–10) in 1 (0–11). Vsem bolnikom smo v sklopu sekundarne preventive uvedli tudi zdravljenje z

acetilsalicilno kislino, razen pri enem bolniku, ki mu je bilo uvedeno zdravljenje s klopidogrelom.

Glede na naše klinične izkušnje je menjava vzdrževalnega zdravljenja s CYC na MMF/AZA po 12 mesecih varna z nizkim tveganjem za recidiv bolezni, medtem ko imamo podatkov za oceno trajanja vzdrževalnega zdravljenja z MMF/AZA žal premalo.

9 Zaključek

Postavitev diagnoze PACNS je otežena zaradi raznolike klinične slike in pomanjkanja specifičnih laboratorijskih in slikovnodiaagnostičnih preiskav. Potrebno je izključiti sekundarne vzroke za vaskulitis. Zlati standard za diagnozo je biopsija leptomening in možganskega parenhima, ki nam pomaga tudi pri izključevanju alternativnih diagnoz. Pomemben posnemovalec PACNS je RCVS, ki se lahko kaže tudi brez značilnega akutnega glavobola. Zdravljenje vključuje jemanje kortikosteroidov, CYC in ustrezno simptomatsko zdravljenje, za vzdrževalno zdravljenje pa se najpogosteje poslužujemo MMF/AZA. V prihodnosti pričakujemo nove diagnostične označevalce, z njimi pa tudi smernice, ki bi olajšale diagnosticiranje in obravnavo bolnikov s PACNS.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Salvarani C, Brown RD, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet*. 2012;380(9843):767-77. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)60069-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60069-5) PMID: 22575778
- Hajj-Ali RA. Primary angitis of the central nervous system: differential diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(3):413-26. DOI: [10.1016/j.berh.2009.12.003](https://doi.org/10.1016/j.berh.2009.12.003) PMID: 20534374
- Salvarani C, Pipitone N, Hunder GG. Management of primary and secondary central nervous system vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(1):21-8. DOI: [10.1097/BOR.0000000000000229](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000229) PMID: 26599380
- Vera-Lastra O, Sepúlveda-Delgado J, Cruz-Domínguez MP, Medina G, Casarrubias-Ramírez M, Molina-Carrión LE, et al. Primary and secondary central nervous system vasculitis: clinical manifestations, laboratory findings, neuroimaging, and treatment analysis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(4):729-38. DOI: [10.1007/s10067-014-2831-8](https://doi.org/10.1007/s10067-014-2831-8) PMID: 25425493
- Younger DS. Headaches and vasculitis. *Neurol Clin*. 2014;32(2):321-62. DOI: [10.1016/j.ncl.2013.11.004](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2013.11.004) PMID: 24703534
- Twilt M, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in adults and children. *Handb Clin Neurol*. 2016;133:283-300. DOI: [10.1016/B978-0-444-63432-0.00016-5](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63432-0.00016-5) PMID: 27112683
- Giang DW. Central nervous system vasculitis secondary to infections, toxins, and neoplasms. *Semin Neurol*. 1994;14(4):313-9. DOI: [10.1055/s-2008-1041091](https://doi.org/10.1055/s-2008-1041091) PMID: 7709082
- Beuker C, Schmidt A, Strunk D, Sporns PB, Wiendl H, Meuth SG, et al. Primary angitis of the central nervous system: diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418785071. DOI: [10.1177/1756286418785071](https://doi.org/10.1177/1756286418785071) PMID: 30034536
- Wan C, Su H. A Closer Look at Angiitis of the central nervous system. *Neurosciences (Riyadh)*. 2017;22(4):247-54. DOI: [10.17712/nsj.2017.4.20170052](https://doi.org/10.17712/nsj.2017.4.20170052) PMID: 29057849
- Bhat G, Mathur DS, Saxena GN, Jain S, Singh AP, Bhaduria D. Granulomatous angitis of the central nervous system associated with herpes zoster. *J Assoc Physicians India*. 2002;50:977-8. PMID: 12126361
- Alexander JJ, Lasky AS, Graf WD. Stroke associated with central nervous system vasculitis after West Nile virus infection. *J Child Neurol*. 2006;21(7):623-5. DOI: [10.1177/08830738060210071301](https://doi.org/10.1177/08830738060210071301) PMID: 16970859
- Thomas L, Davidson M, McCluskey RT. Studies of PPLO infection. I. The production of cerebral polyarteritis by *Mycoplasma gallisepticum* in turkeys; the neurotoxic property of the *Mycoplasma*. *J Exp Med*. 1966;123(5):897-912. DOI: [10.1084/jem.123.5.897](https://doi.org/10.1084/jem.123.5.897) PMID: 5938817
- Nogueras C, Sala M, Sasal M, Viñas J, Garcia N, Bella MR, et al. Recurrent stroke as a manifestation of primary angitis of the central nervous system in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Arch Neurol*. 2002;59(3):468-73. DOI: [10.1001/archneur.59.3.468](https://doi.org/10.1001/archneur.59.3.468) PMID: 11890855

14. Benarroch EE. Blood-brain barrier: recent developments and clinical correlations. *Neurology*. 2012;78(16):1268-76. DOI: [10.1212/WNL.0b013e318250d8bc](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318250d8bc) PMID: 22508848
15. Giannini C, Salvarani C, Hunder G, Brown RD. Primary central nervous system vasculitis: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2012;123(6):759-72. DOI: [10.1007/s00401-012-0973-9](https://doi.org/10.1007/s00401-012-0973-9) PMID: 22421812
16. Patel S, Ross L, Oon S, Nikpour M. Rituximab treatment in primary angitis of the central nervous system. *Intern Med J*. 2018;48(6):724-7. DOI: [10.1111/imj.13814](https://doi.org/10.1111/imj.13814) PMID: 29898271
17. Bougea A, Anagnostou E, Spandideas N, Triantafyllou N, Kararizou E. An update of neurological manifestations of vasculitides and connective tissue diseases: a literature review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(4):627-35. DOI: [10.1590/S1679-45082015RW3308](https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW3308) PMID: 26313435
18. Bhattacharyya S, Berkowitz AL. Primary angitis of the central nervous system: avoiding misdiagnosis and missed diagnosis of a rare disease. *Pract Neurol*. 2016;16(3):195-200. DOI: [10.1136/practneurol-2015-001332](https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001332) PMID: 26837371
19. John S, Hajj-Ali RA. CNS vasculitis. *Semin Neurol*. 2014;34(4):405-12. DOI: [10.1055/s-0034-1390389](https://doi.org/10.1055/s-0034-1390389) PMID: 25369436
20. Gowdie P, Twilt M, Benseler SM. Primary and secondary central nervous system vasculitis. *J Child Neurol*. 2012;27(11):1448-59. DOI: [10.1177/0883073812459352](https://doi.org/10.1177/0883073812459352) PMID: 23006496
21. Dutra LA, de Souza AW, Grinberg-Dias G, Barsottini OG, Appenzeller S. Central nervous system vasculitis in adults: an update. *Autoimmun Rev*. 2017;16(2):123-31. DOI: [10.1016/j.autrev.2016.12.001](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.12.001) PMID: 28087351
22. Gan C, Maingard J, Giles L, Phal PM, Tan KM. Primary angitis of the central nervous system presenting as a mass lesion. *J Clin Neurosci*. 2015;22(9):1528-31. DOI: [10.1016/j.jocn.2015.03.030](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.03.030) PMID: 26119979
23. McVerry F, McCluskey G, McCarron P, Muir KW, McCarron MO. Diagnostic test results in primary CNS vasculitis: A systematic review of published cases. *Neurol Clin Pract*. 2017;7(3):256-65. DOI: [10.1212/CPJ.000000000000359](https://doi.org/10.1212/CPJ.000000000000359) PMID: 30107009
24. Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis: clinical experiences with 21 new European cases. *Rheumatol Int*. 2011;31(4):463-72. DOI: [10.1007/s00296-009-1312-x](https://doi.org/10.1007/s00296-009-1312-x) PMID: 20024553
25. Abdel Razek AA, Alvarez H, Bagg S, Refaat S, Castillo M. Imaging spectrum of CNS vasculitis. *Radiographics*. 2014;34(4):873-94. DOI: [10.1148/rg.344135028](https://doi.org/10.1148/rg.344135028) PMID: 25019429
26. Broussalis E, Trinka E, Kraus J, McCoy M, Killer M. Treatment strategies for vasculitis that affects the nervous system. *Drug Discov Today*. 2013;18(17-18):818-35. DOI: [10.1016/j.drudis.2013.05.009](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.05.009) PMID: 23707219
27. Polencic Aljosa PM, Vodusek David Bozidar. Primarni vaskulitis osrednjega živčevja, omejen na možgansko deblo. *Zdrav Vestn*. 2005;74(7/8):435-8.
28. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67(1):20-39. DOI: [10.1097/00005792-198801000-00002](https://doi.org/10.1097/00005792-198801000-00002) PMID: 3275856
29. Carolei A, Sacco S. Central nervous system vasculitis. *Neurol Sci*. 2003;24(0):S8-10. DOI: [10.1007/s100720300026](https://doi.org/10.1007/s100720300026) PMID: 12774201
30. Kadkhodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, Cross DT, Powers WJ, Derdeyn CP. Primary angitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology*. 2004;233(3):878-82. DOI: [10.1148/radiol.2333031621](https://doi.org/10.1148/radiol.2333031621) PMID: 15498898
31. Salvarani C, Brown RD, Christianson T, Miller DV, Giannini C, Huston J, et al. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(21):e738. DOI: [10.1097/MD.0000000000000738](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000738) PMID: 26020379
32. Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angitis of the central nervous system. *Neurology*. 1999;53(4):858-60. DOI: [10.1212/WNL.53.4.858](https://doi.org/10.1212/WNL.53.4.858) PMID: 10489055
33. Torres J, Loomis C, Cucchiara B, Smith M, Messé S. Diagnostic Yield and Safety of Brain Biopsy for Suspected Primary Central Nervous System Angitis. *Stroke*. 2016;47(8):2127-9. DOI: [10.1161/STROKEAHA.116.013874](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013874) PMID: 27354225
34. Limaye K, Samaniego EA, Adams HP. Diagnosis and Treatment of Primary Central Nervous System Angitis. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(9):38. DOI: [10.1007/s11940-018-0522-5](https://doi.org/10.1007/s11940-018-0522-5) PMID: 30076478
35. Suri V, Kakkar A, Sharma MC, Padma MV, Garg A, Sarkar C. Primary angitis of the central nervous system: a study of histopathological patterns and review of the literature. *Folia Neuropathol*. 2014;52(2):187-96. DOI: [10.5114/fn.2014.43790](https://doi.org/10.5114/fn.2014.43790) PMID: 25118904
36. Lopez JI, Holdridge A, Chalela J. Headache and vasculitis. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(3):320. DOI: [10.1007/s11916-012-0320-9](https://doi.org/10.1007/s11916-012-0320-9) PMID: 23338772
37. Singhal AB, Topcuoglu MA, Fok JW, Kursun O, Nogueira RG, Frosch MP, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes and primary angitis of the central nervous system: clinical, imaging, and angiographic comparison. *Ann Neurol*. 2016;79(6):882-94. DOI: [10.1002/ana.24652](https://doi.org/10.1002/ana.24652) PMID: 27043703
38. Becker J, Horn PA, Keyvani K, Metz I, Wegner C, Brück W, et al. Primary central nervous system vasculitis and its mimicking diseases - clinical features, outcome, comorbidities and diagnostic results - A case control study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;156:48-54. DOI: [10.1016/j.clineuro.2017.03.006](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.03.006) PMID: 28324788
39. Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis and moyamoya disease: similarities and differences. *J Neurol*. 2010;257(5):816-9. DOI: [10.1007/s00415-009-5425-7](https://doi.org/10.1007/s00415-009-5425-7) PMID: 20037765
40. Ghazaleh D, Beran A, Berry B, Ghannam M. Occlusive radiation cerebral vasculopathy implies medical complexity: a case report. *J Med Case Reports*. 2019;13(1):170. DOI: [10.1186/s13256-019-2104-x](https://doi.org/10.1186/s13256-019-2104-x) PMID: 31159883
41. Byram K, Hajj-Ali RA, Calabrese L. CNS Vasculitis: an Approach to Differential Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(7):37. DOI: [10.1007/s11926-018-0747-z](https://doi.org/10.1007/s11926-018-0747-z) PMID: 29846828
42. Wang MM. Cadasil. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:733-43. DOI: [10.1016/B978-0-444-64076-5.00047-8](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00047-8) PMID: 29478611
43. Devaraddi N, Jayalakshmi G, Mutalik NR. CARASIL, a rare genetic cause of stroke in the young. *Neurol India*. 2018;66(1):232-4. DOI: [10.4103/0028-3886.222859](https://doi.org/10.4103/0028-3886.222859) PMID: 29322992
44. Stam AH, Kothari PH, Shaikh A, Gschwendter A, Jen JC, Hodgkinson S, et al. Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations. *Brain*. 2016;139(11):2909-22. DOI: [10.1093/brain/aww217](https://doi.org/10.1093/brain/aww217) PMID: 27604306
45. Carroll MB. MELAS masquerading as a systemic vasculitis. *J Clin Rheumatol*. 2007;13(6):334-7. DOI: [10.1097/RHU.0b013e31815c2516](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31815c2516) PMID: 18176143
46. Marrodan M, Acosta JN, Alessandro L, Fernandez VC, Carnero Contentti E, Arakaki N, et al. Clinical and imaging features distinguishing Susac syndrome from primary angitis of the central nervous system. *J Neurol Sci*. 2018;395:29-34. DOI: [10.1016/j.jns.2018.09.029](https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.09.029) PMID: 30273791
47. Younger DS. Central Nervous System Vasculitis Due to Substance Abuse. *Neurol Clin*. 2019;37(2):425-40. DOI: [10.1016/j.ncl.2019.01.012](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.01.012) PMID: 30952417
48. Younger DS, Coyle PK. Central Nervous System Vasculitis due to Infection. *Neurol Clin*. 2019;37(2):441-63. DOI: [10.1016/j.ncl.2019.01.002](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.01.002) PMID: 30952418
49. Pagnoux C, Hajj-Ali RA. Pharmacological approaches to CNS vasculitis: where are we at now? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(1):109-16. DOI: [10.1586/17512433.2016.1112265](https://doi.org/10.1586/17512433.2016.1112265) PMID: 26559201
50. de Boysson H, Arquizan C, Touzé E, Zuber M, Boulouis G, Naggara O, et al. Treatment and Long-Term Outcomes of Primary Central Nervous System Vasculitis. *Stroke*. 2018;49(8):1946-52. DOI: [10.1161/STROKEAHA.118.021878](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021878) PMID: 29986936
51. Daikeler T, Tyndall A. Primary angitis of the central nervous system-a territory about to be discovered. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):2258. DOI: [10.1093/rheumatology/kex408](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex408) PMID: 29040748
52. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Primary angitis of the central nervous system. *Autoimmun Rev*. 2013;12(4):463-6. DOI: [10.1016/j.autrev.2012.08.004](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.08.004) PMID: 22971519

53. Hammad TA, Hajj-Ali RA. Primary angiitis of the central nervous system and reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15(8):346. DOI: [10.1007/s11883-013-0346-4](https://doi.org/10.1007/s11883-013-0346-4) PMID: 23793732
54. Beelen J, Benseler SM, Dropol A, Ghali B, Twilt M. Strategies for treatment of childhood primary angiitis of the central nervous system. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(4):e567. DOI: [10.1212/NXI.0000000000000567](https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000567) PMID: 31355303
55. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al.; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):310-7. DOI: [10.1136/ard.2008.088096](https://doi.org/10.1136/ard.2008.088096) PMID: 18413444
56. de Boysson H, Parienti JJ, Arquizan C, Boulouis G, Gaillard N, Régent A, et al. Maintenance therapy is associated with better long-term outcomes in adult patients with primary angiitis of the central nervous system. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(10):1684-93. DOI: [10.1093/rheumatology/kex047](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex047) PMID: 28340158