

# Primární angiitida centrálního nervového systému

MUDr. Lenka Hvizdošová, MUDr. Michaela Kaiserová, Ph.D., MUDr. Andrea Bártková, Ph.D.,

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc

Primární angiitida centrálního nervového systému (PACNS) je vzácné onemocnění, při kterém dochází k aseptickému zánětu cév mozku, míchy a mozkových obalů. Vzhledem k různorodým a nespecifickým příznakům se jedná o jedno z nejobtížněji diagnostikovatelných onemocnění v neurologii. V této práci prezentujeme kazuistiku pacientky s PACNS a shrnujeme poznatky o aktuálních možnostech diagnostiky a terapie tohoto onemocnění.

**Klíčová slova:** primární angitida CNS, vaskulitida, bolest hlavy.

## Primary central nervous system angiitis

Primary central nervous system angiitis (PACNS) is a rare disease in which aseptic inflammation of the vessels of the brain, spinal cord, and meninges occurs. Due to heterogeneous and non-specific symptoms it is one of the most difficult diseases to diagnose in neurology. In this paper we present a case of a patient with PACNS and summarize current knowledge about diagnostics and treatment possibilities of this disease.

**Key words:** primary angiitis of the CNS, vasculitis, headache.

## Úvod

Primární angiitida centrálního nervového systému (PACNS) je vzácné onemocnění charakterizované aseptickým zánětlivým poškozením cév mozku, míchy a mozkových obalů (Beuker et al., 2018). Pojem angiitida je preferován pro vaskulitidu s izolovaným poškozením CNS, bez známek jiného systémového zánětlivého či infekčního onemocnění, při současném systémovém poškození používáme termín sekundární vaskulitida CNS (Hajj-Ali et Calabrese, 2018).

Nejčastěji dochází k poškození cév malého a středního kalibru (Hajj-Ali et Calabrese, 2018), vedoucí jednak ke ztlustění cévní stěny se segmentálními stenózami a následným nedostatečným prokrvením mozkové tkáně, nebo k oslabení cévní stěny s její následnou rupturou a intrakraniální hemoragií (Beuker et al., 2018; Giannini et al., 2012).

Odhadovaná incidence PACNS je 2,4/1 000 000 obyvatel ročně, čímž se řadí me-

zi extrémně vzácná onemocnění (Limaye et al., 2018; Salvarani et al., 2007). Mezi pacienty mužského a ženského pohlaví byla zaznamenána podobná četnost, i když některé studie uvádějí převahu mužských pacientů 2:1 (Hajj-Ali et Calabrese, 2018; Calabrese et al., 1997). Střední věk v době stanovení diagnózy je přibližně 50 let, onemocnění se ale může manifestovat téměř v každém věku (Byram et al., 2018; Hajj-Ali et Calabrese, 2018). Příčina tohoto onemocnění zatím nebyla objasněna.

Příznaky PACNS bývají velice různorodé a ve většině případů nespecifické. Nejčastějším příznakem bývají bolesti hlavy, které se vyskytují téměř u 60 % pacientů a jsou spíše tupé, pozvolna narůstající (Hajj-Ali et Calabrese, 2018; Salvarani et al., 2007; Calabrese et al., 1997). Anamnéza prudké, bodavé bolesti hlavy (tzv. thunderclap headache) není pro PACNS typická a měla by diferenciatně diagnostický proces směřovat spíše k jiným onemocněním. Mezi další projevy PACNS patří poruchy chování, kognitivní deficit, tranzientní či

perzistující fokální neurologický deficit rezultující z ischemických či hemoragických cévních mozkových příhod a tranzitorních ischemických atak, které jsou často z vícera povodí (Beuker et al., 2018; Berlit et Kraemer, 2014; Limaye et al., 2018). Méně časté příznaky jsou například kraniální neuropatie, epileptické záchvaty nebo symptomy míšního poškození (Hajj-Ali et Calabrese, 2018). Přidružené systémové příznaky (horečka, úbytek na váze, noční pocení) by měly vzbudit podezření spíše na sekundární vaskulitidu CNS při jiném systémovém onemocnění.

## Kazuistika

Prezentujeme kazuistiku 33leté pacientky, která vyhledala neurologické vyšetření na oddělení urgentního příjmu pro týden trvající bitemporální bolest hlavy, doprovázenou mírnou nauzeou. V minulosti pacientka trpěla difúzními bolestmi hlavy v katameniální vazbě s dobrým efektem běžných, volně dostupných analgetik, jinak se

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Lenka Hvizdošová, lenka.hvizdosova@fnol.cz

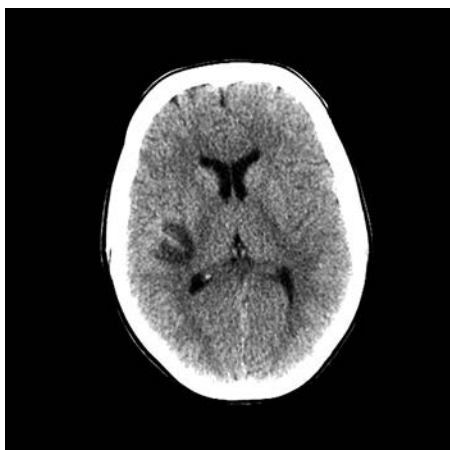
Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(1): 64–67

Článek přijat redakcí: 5. 3. 2019

Článek přijat k publikaci: 11. 4. 2019

**Obr. 1.** Vstupní CT mozku – ložisko temporálně vpravo s izodenzní stěnou a hypodenzním centrem v průměru přibližně 29 mm



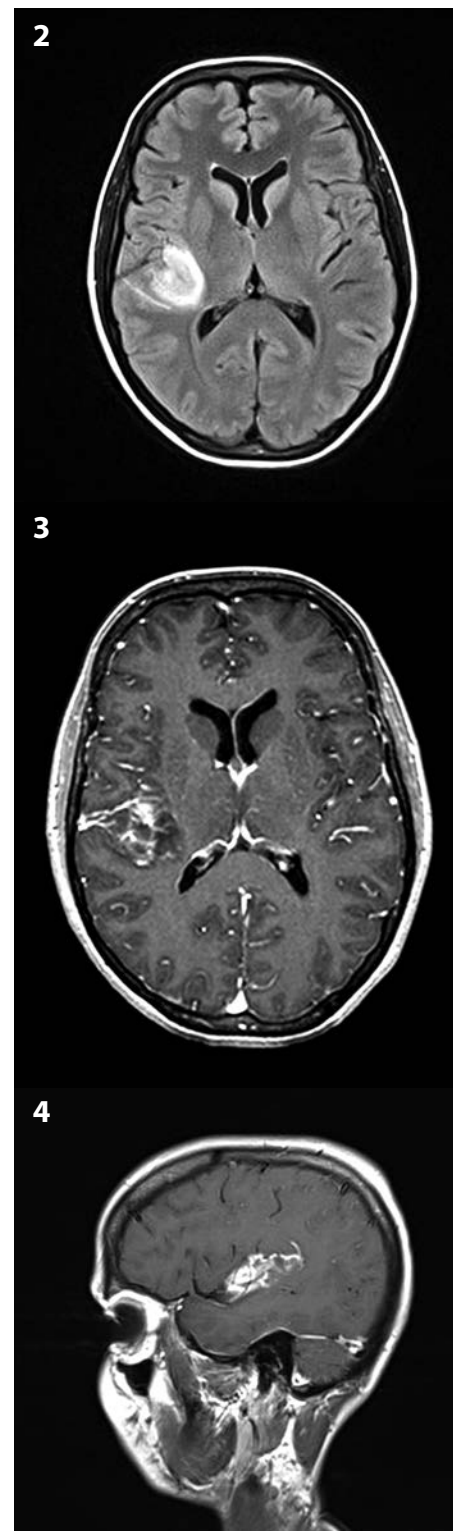
dlouhodobě s ničím neléčila. Vstupní neurologické vyšetření neprokázalo známky ložiskového poškození CNS, pacientka byla bez známek meningeálního dráždění. Provedli jsme nativní CT mozku (obrázek 1), kde bylo popsáno ložisko temporálně vpravo s izodenzní stěnou a hypodenzním centrem v průměru přibližně 29 mm, radiologem bylo vysloveno podezření na cystický astrocytom. V tentýž den jsme provedli i MR mozku s kontrastní látkou s nálezem tumorózního ložiska laločnatého tvaru temporálně vpravo s nepravidelně se sytící stěnou po aplikaci kontrastní látky (obrázky 2–4). Mimo to se na MR mozku objevila ojedinělá, drobná hypersignální ložiska nespecifické demyelinizace periventrikulárně až subkortikálně bilaterálně. V základních krevních odběrech byla pouze mírná elevace CRP a lehká leukocytóza. Pacientku jsme přijali na standardní oddělení k dalšímu došetření. Zde jsme nejprve provedli lumbální punkci k vyloučení infekční etiologie. V mozkomíšním moku byl nález lehké lymfocytární pleocytózy s pěti lymfocyty (CD4+ T-lymfocyty), třemi monocyty a zbytky rozpadlých buněk v cytologickém preparátu. Biochemické a základní mikrobiologické vyšetření nevykazovalo odchylky od normy. Po vyloučení neuroinfektu jsme zahájili antiedematózní kortikoterapii dexametazonem 8 mg intravenózně třikrát denně, v dalším průběhu s postupným převodem na perorální formu a postupnou redukcí dávky až do vysazení. S odstupem deseti dnů jsme provedli kontrolní MR mozku, kde byla patrna regrese velikosti sledované, postkontrastně se sytící, formace temporálně vpravo se známkami prokrvácení, dále byly v mozkové tkáni popsány vícečetné mikrohemoragie (obrázky 5–9). Charakter nálezu na MR a dynamika změn nesvědčila pro typický obraz gliomu. Po další konzultaci s radiology jsme vyslo-

vili podezření spíše na hematonekologické onemocnění nebo vaskulitidu. K vyloučení hematonekologického onemocnění jsme provedli iliakální punkci a trepanobiopsii, oba nálezy byly normální. Následně, v rámci širší diferenciální diagnostiky, jsme provedli i celotělové PET/CT vyšetření, které nikde neprokázalo hypermetabolismus glukózy. K definitivnímu vyloučení nádorového procesu jsme, vzhledem k velikosti a dobré přístupnosti ložiska temporálně vpravo, zvolili navigovanou biopsii, která definitivně vyloučila hematologickou či jinou malignitu. Ve vzorku byly nalezeny pouze zánětlivé změny suspektní z vaskulitidy, obrazová dokumentace histologického preparátu bohužel nebyla uschována. K vyloučení sekundárního poškození při systémovém onemocnění jsme provedli i komplexní revmatologické vyšetření, ale známky systémového poškození nebyly zjištěny. Vzhledem k bioptické confirmaci zánětlivých změn suspektních z vaskulitidy jsme pro invazivitu výkonu již neindikovali digitální subtrakční angiografii.

Klinicky došlo u pacientky v průběhu diagnostického procesu k rozvoji parestézií levého chodidla a levé dlaně a dále k mírnému zhoršení jemné akromotoriky levé ruky. Bolesti hlavy se po vstupní kortikoterapii výrazně zmírnily. V objektivním neurologickém nálezu se rozvinula lehká akcentace šlachookosticových reflexů na levostranných končetinách a pozitivita pyramidových iritačních jevů na levé dolní končetině. Vzhledem k popisované bolesti hlavy jako dominujícího příznaku s dobrou reakcí na analgetickou a kortikoidní terapii a absenci výše popsaných příznaků v úvodu diagnostického procesu, nebyla epileptogenní etiologie zvažována, EEG vyšetření jsme proto neprováděli.

Po ukončení diagnostiky byla, přibližně dva měsíce od prvotních potíží, u pacientky zahájena intravenózní léčba cyklofosfamidem v kombinaci s methylprednisolonom v měsíčních cyklech v dávce 1 g methylprednisolonu a 1 g cyklofosfamidu, celkem šest podání. Po ukončení terapie jsme provedli kontrolní MR mozku, kde byla přítomna výrazná regrese velikosti sledovaného ložiska temporálně vpravo (obrázky 10, 11). K udržovací imunosupresivní terapii jsme zvolili azathioprin v dávce 50 mg dvakrát denně, v rámci sekundární prevence iktu byla pacientka zajištěna kyselinou acetylsalicylovou v dávce 100 mg jednou denně. S odstupem dalšího půl roku byl nález na MR mozku stacionární (obrázky 12, 13). Objektivní neurologický nález se postupně upravil ad integ-

**Obr. 2–4.** MR mozku s kontrastní látkou (provedena ve stejný den jako CT mozku) – tumorózní ložisko laločnatého tvaru temporálně vpravo s nepravidelně se sytící stěnou po aplikaci kontrastní látky

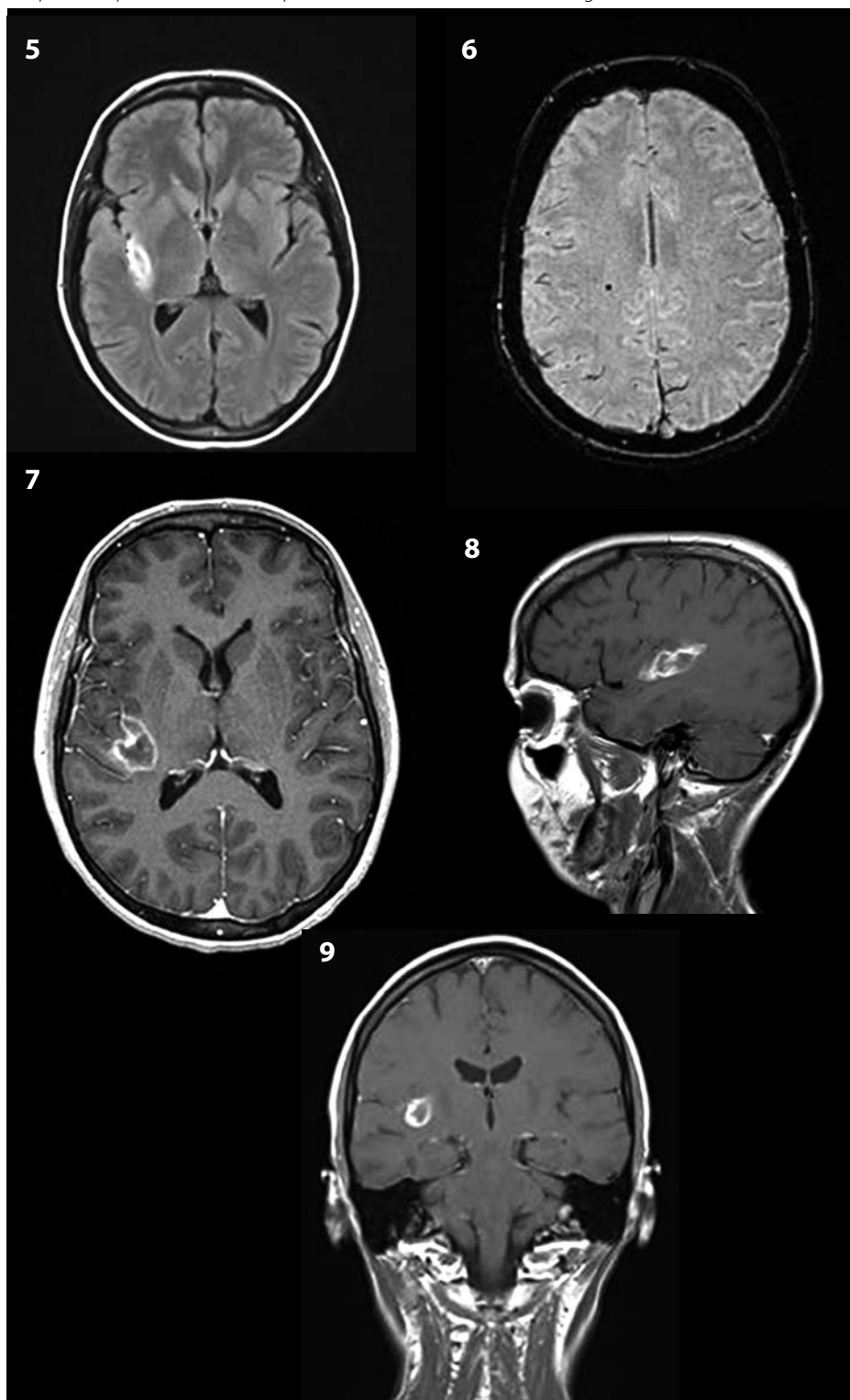


rum. Pacientka je nadále v dobrém klinickém stavu, pouze občas si stěžuje na mírné difúzní bolesti hlavy, které dobře reagují na běžná analgetika.

## Diskuze

PACNS patří mezi jednu z nejobtížnější stanovitelných diagnóz v neurologii pro absenci

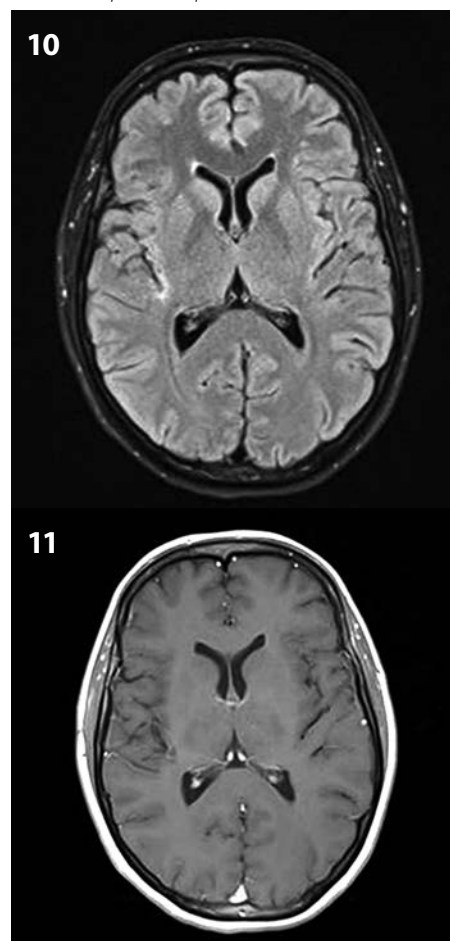
**Obr. 5–9.** MR mozku s odstupem deseti dnů – regrese velikosti sledované, postkontrastně se sytící formace temporálně vpravo se známkami prokrvácení, vícečetné mikrohemoragie v mozkové tkáni



specifických diagnostických testů a výraznou variabilitu klinického obrazu, a i přes množství pomocných vyšetřovacích metod zůstává často pouze diagnózou „per exclusionem“ (Tomek, 2015). Podle diagnostických kritérií, navržených v roce 1988, může být diagnóza stanovena při splnění všech tří následujících podmínek: získaný, jinak nevysvětlený neurologický deficit; přítomnost angiografických nebo histopatologických

známek angiitidy v rámci CNS; žádné známky systémové vaskulitidy nebo jiného onemocnění, které by mohlo způsobit nebo napodobit angiografický nebo histopatologický nález (Beuker et al., 2018; Calabrese et Mallek, 1988; Hajj-Ali et Calabrese, 2018). Diagnostický proces proto převážně směřuje k vyloučení ostatních, více pravděpodobných klinických jednotek, projevujících se stejnými, nebo podobnými příznaky.

**Obr. 10, 11.** MR mozku po ukončení terapie cyklofosfamidem – výrazná regrese velikosti sledovaného ložiska temporálně vpravo

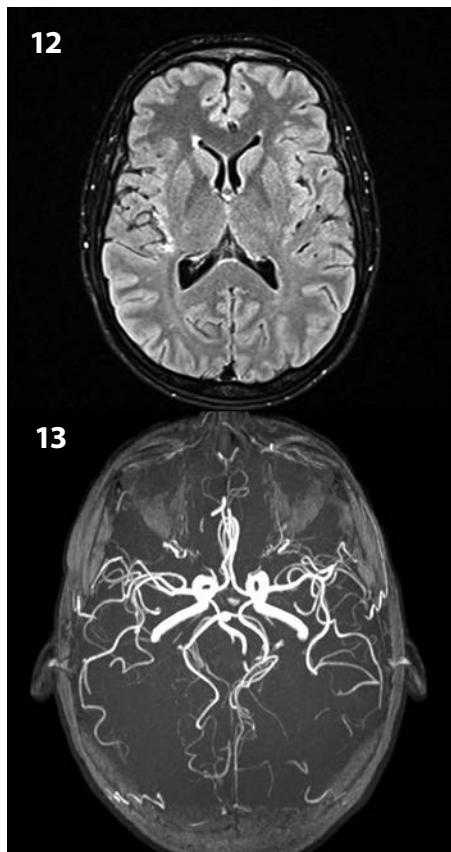


Diferenciální diagnostika PACNS je velmi široká a nad rámec tohoto sdělení, čtenáře odkazujeme na citované publikace (Byram et al., 2018; Limaye et al., 2018; Hajj-Ali et Calabrese, 2018). Za zmínku stojí reverzibilní cerebrální vasokonstrikční syndrom (RCVS, Call-Flemmingův syndrom), při kterém dochází ke spontánnímu rozvoji vasospasmů mozkových tepen, manifestující se typicky náhle vzniklou, silnou bolestí hlavy charakteru thunderclap headache, někdy doprovázenou i dalšími fokálními neurologickými příznaky, která může v různém rozsahu trvat až několik dnů nebo týdnů (Hajj-Ali et Calabrese, 2018; Calabrese et al., 2007). V terénu RCVS může i navzdory reverzibilitě vasokonstrikce docházet ke vzniku ischemických či hemoragických cévních mozkových příhod. Charakter bolestí hlavy u naší pacientky nespadal do obrazu thunderclap headache popisovaného u RCVS, ultrazvukové vyšetření magistrálních mozkových tepen jsme tedy neprováděli.

Všichni pacienti s podezřením na PACNS by měli podstoupit komplexní laboratorní vyšetření k vyloučení systémového onemocnění, ať už infekčního nebo autoimunitního, které



**Obr. 12, 13.** MR mozku s odstupem půl roku po ukončení terapie cyklofosfamidem – stacionární nález



PACNS může napodobovat. Reaktanty akutní fáze (sedimentace, CRP) i kompletní krevní obraz jsou ve většině případů normální, přítomnost anémie nebo zvýšená hladina reaktantů akutní fáze by nás měla upozornit na možnost jiného onemocnění (Hajj-Ali et Calabrese, 2014).

Vyšetření mozkomíšního moku je abnormální u 80–90 % pacientů s patologicky verifikovanou diagnózou PACNS (Limaye et al., 2018). Typická je mírná lymfocytární pleocytóza a/nebo vyšší proteinorachie, glykorachie bývá v normě (Beuker et al., 2018; Limaye et al., 2018). Vyšetření

by dále mělo sloužit k vyloučení infekčního nebo maligního procesu (Hajj-Ali et Calabrese, 2018).

MR mozku prokazuje postischemická ložiska, která bývají mnohočetná, oboustranně lokalizována, pocházející z různých cévních povodí a jsou variabilní velikosti i stádi (Hajj-Ali et Calabrese, 2014). Četnost parenchymálních hemoragií se pohybuje mezi 8 a 55 % (Byram et al., 2018; Salvarani et al., 2015; Boulouis et al., 2017). U malého procenta pacientů (5–10 %) může být na MR mozku přítomná tumoriformní léze, ještě menší část pacientů má pouze míšní postižení (Hajj-Ali et Calabrese, 2014).

Zobrazení cévního řečiště invazivní (digitální subtrahční angiografie – DSA) nebo neinvazivní metodou (CT angiografie, MR angiografie) může prokázat segmentální stenózy/okluze a rozšíření cév malého a středního kalibru. Specifická angiografie ale není pro PACNS dostatečná, podobný obraz můžeme pozorovat při aterosklerotickém postižení cév, RCVS, vasospazmech při subarachnoidálním krvácení, infekcích, či jako následek radioterapie (Byram et al., 2018). Vzhledem k možnosti postižení cév pod rozlišovací schopností angiografických metod negativní nález na angiografii diagnózu PACNS nevylučuje a měl by vést k indikaci mozkové biopsie. U naší pacientky vzhledem k nálezu tumorózního ložiska temporálně vpravo, které bylo dobře přístupné biopsii, jsme tedy raději přistoupili rovnou k mozkové biopsii, a pro nález zánětlivých změn suspektních z vaskulitidy a splnění všech diagnostických kritérií pro PACNS jsme následně již DSA neprováděli.

Přesto, že mozková biopsie je považována za zlatý standard v diagnostice PACNS, falešně negativní výsledek je získán až u 25 % pacientů

s diagnózou potvrzenou post mortem (Hajj-Ali et Calabrese, 2014; Lie, 1997; Parisi et Moore, 1994). Diagnostická výtěžnost vzrůstá při naví-gované biopsii MR verifikovaných ložisek včetně mozkových obalů. Při nedostupnosti ložiska pro biopsii je doporučována biopsie z nedominantního frontálního laloku s přilehlými mozkovými obaly (Beuker et al., 2018; Hajj-Ali et Calabrese, 2014). U velké části pacientů ale může mozková biopsie vést ke stanovení jiné definitivní diagnózy.

Vzhledem k nízké frekvenci výskytu tohoto onemocnění jsou terapeutická doporučení založená pouze na retrospektivních studiích. K navození remise jsou v akutním stadiu nejčastěji používány glukokortikoidy v kombinaci s cyklofosfamidem v různých režimech (perorální/nitrožilní podání), následovány udržovací imunosupresivní terapií azathioprinem, methotrexátem nebo mykofenolát mofetilem (Beuker et al., 2018). U pacientů s intolerancí nebo nedostatečnou reakcí na indukční terapii glukokortikoidy v kombinaci s cyklofosfamidem může být další možností léčba biologickými preparáty (rituximab, blokátory tumor nekrotizujícího faktoru alfa – infliximab, etanercept), nicméně jejich použití bylo zatím popsáno pouze v ojedinělých případech (Beuker et al., 2018).

## Závěr

V této práci poukazujeme na atypicky se prezentující případ PACNS, na výborný klinický i radiologický efekt terapie cyklofosfamidem, a shrnujeme poznatky o aktuálních možnostech diagnostiky a terapie tohoto vzácného onemocnění.

*Podpořeno institucionální podporou  
RVO FNOL 2018.*

## LITERATURA

1. Berlit P, Kraemer M. Cerebral vasculitis in adults: what are the steps in order to establish the diagnosis? Red flags and pitfalls. *Clin Exp Immunol* 2014; 175: 419–424.
2. Beuker C, Schmidt A, Strunk D, Sporns PB, Wiendl H, Meuth SG, Minnerup J. Primary angiitis of the central nervous system: diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1–16.
3. Boulouis G, de Boysson H, Zuber M, Guillemin L, Meary E, Costalat V, Pagnoux C, Naggara O. Primary Angiitis of the Central Nervous System: Magnetic Resonance Imaging Spectrum of Parenchymal, Meningeal, and Vascular Lesions at Baseline. *Stroke* 2017; 48: 1248–1255.
4. Byram K, Hajj-Ali RA, Calabrese L. CNS Vasculitis: An Approach to Differential Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep* 2018; 20: 37.
5. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal, AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007; 146: 34–44.

6. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1189–1201.
7. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67: 20–39.
8. Giannini C, Salvarani C, Hunder G, Brown RD. Primary central nervous system vasculitis: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 2012; 123: 759–772.
9. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. *J Autoimmun* 2014; 48–49: 149–152.
10. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Primary angiitis of the central nervous system in adults. In: Ramirez Curtis M, ed. *UpToDate*. Waltham, Mass.: UpToDate, 2018.
11. Lie JT. Classification and histopathologic spectrum of central nervous system vasculitis. *Neurol Clin* 1997; 15(4): 805–819.

12. Limaye K, Samaniego EA, Adams HP Jr. Diagnosis and Treatment of Primary Central Nervous System Angiitis. *Curr Treat Options Neurol* 2018; 20: 38.
13. Parisi JE, Moore PM. The role of biopsy in vasculitis of the central nervous system. *Semin Neurol* 1994; 14(4): 341–348.
14. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, Giannini C, Meschia JF, Huston J 3rd, Hunter GG. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007; 62: 442–451.
15. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson TJ, Huston J 3rd, Giannini C, Miller DV, Hunter GG. Adult primary central nervous system vasculitis treatment and course: analysis of one hundred sixty-three patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1637–1645.
16. Tomek A. Vaskulitidy centrálního nervového systému. *Neurol. praxi* 2015; 16: 6.