Vasculita cerebrală

N. J. Scolding,[1] H. Wilson,[2] R. Hohlfeld,[3] C. Polman,[4] M. I. Leite,[5] N. E. Gilhus[6]

[1]Institute of Clinical Neurosciences, University of Bristol, Frenchay Hospital, Bristol, UK; [2]Royal Free Hospital, London, UK; [3]Klinikum Grosshadern, Munich, Germany; [4]VU Medical Center, MB Amsterdam, The Netherlands; [5]John Radcliffe Hospital, University of Oxford, UK; [6]University of Bergen and Department of Neurology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway.

Introducere

Vasculita cerebrală este o afecțiune rară care îl pune pe medicul neurolog în fața unor probleme neobișnuite. Dificultatea de identificare este notorie, producând un spectru larg de posibile simptome și semne neurologice, fără trăsături tipice sau caracteristice [1-3]. Au fost propuse potențiale modele clinice care ar putea facilita identificarea ei [4], dar acestea nu au fost testate prospectiv pe un număr mare de pacienți și în consecință, valoarea lor rămâne să fie dovedită.

Odată ridicată suspiciunea de vasculită cerebrală, confirmarea sau excluderea ei reprezintă un al doilea set serios de probleme. Nu există teste de laborator din ser, sânge sau lichid cefalorahidian cu vreo specificitate sau sensibilitate; imagistica prin tomografie computerizată (CT) sau rezonanță magnetică nucleară (IRM) este la fel de lipsită de sensibilitate; rolul angiografiei este dubitabil [4-10]. În sfârșit, deși aceasta este o afecțiune pe care majoritatea neurologilor, intuitiv, o consideră eminamente tratabilă, studiile terapeutice care să ofere o bază pentru această presupunere lipsesc cu desăvârșire.

Această combinație de dificultăți de diagnostic și tratament într-o afecțiune care este serioasă și nu rareori fatală și totuși (probabil) în mare măsură tratabilă, subliniază importanța încercării de a aborda problema clinică a vasculitei cerebrale [11]. Este totuși o boală rară – nu există date epidemiologice, dar o estimare sugerează o incidență de 1-2 milioane pe an – ceea ce creează dificultăți adiționale; este puțin probabil să se acumuleze un număr suficient de pacienți pentru studii utile într-o perioadă de timp rezonabilă, chiar dacă două sau trei centre neurologice colaborează.

Metode

Grupul Științific de Neuroimunologie al Federației Europene a Societăților Neurologice (EFNS) a considerat că o cohortă europeană de colaborare ar putea să ofere mijloacele necesare pentru abordarea subiectelor subliniate mai sus. A fost întemeiat un grup de lucru pentru vasculita cerebrală pentru a îmbunătăți identificarea, diagnosticul și managementul vasculitei cerebrale în Europa. Acest scop va fi atins prin elaborarea unor ghiduri a căror confirmare va depinde în final de fondarea unei baze solide de dovezi. A fost inclus un sondaj european privind practica clinică curentă în acest domeniu.

Un chestionar simplu cu 10 paragrafe despre diferite aspecte ale diagnosticului și managementului vasculitei cerebrale a fost trimis la 51 de experți în neurologie din 26 de țări europene. S-au primit răspunsuri de la 29 (57%) de experți din 15 țări.

Opiniile legate de diagnostic și tratament au fost discutate de către membrii grupului de

lucru. Dovezile au fost clasificate în conformitate cu ghidurile EFNS [12]. Deoarece există foarte puține studii controlate relevante despre acest subiect, recomandările formulate trebuie privite ca Recomandări de Bună Practică Medicală *(GPP)* [12] în care sfaturile sunt formulate pe baza consensului din grupul nostru și a dovezilor existente.

Rezultatele cercetării

Numărul cumulat de pacienți ce primesc diagnosticul de vasculită cerebrală de la cei 29 din experți în neurologie ce au răspuns chestionarului este de aproximativ 140 pe an, cu o medie de 4,8 cazuri/neurolog/an.

Dependența diagnosticului de angiografia cerebrală a variat larg, dar 11 dintre cei 29 de neurologi (38%) și-au bazat diagnosticul pe angiografie în peste 75% din cazuri; în medie 50% din pacienții din Europa au fost diagnosticați cu vasculită cerebrală pe baza angiografiei. Numai 3 neurologi au depins de biopsia cerebrală în peste 80% din cazuri; în schimb, 12 din cei 29 de neurologi (48%) și-au bazat diagnosticul pe biopsie în peste 20% din cazuri. Majoritatea neurologilor au îndrumat către biopsie între 0 și 5 pacienți pe an, cu o medie de 2,3 biopsii pe an. 13 dintre cei 29 de neurologi (45%) au recomandat biopsia numai atunci când s-a evidențiat o leziune. Dintre cei rămași, majoritatea au folosit biopsia deschisă de lob frontal sau temporal non-dominant, asigurându-se de obicei că sunt prelevate atât probe de țesut parenchimatos cât și probe de meninge.

Optzeci la sută din pacienții diagnosticați cu vasculită cerebrală au primit monoterapie cu corticosteroizi (oral sau intravenos) ca primă linie de tratament iar ciclofosfamida a fost administrată numai în cazurile în care steroizii au eșuat. Majoritatea neurologilor rămași au utilizat ciclofosfamida ca primă linie de tratament. Paisprezece au utilizat ciclofosfamida ca linia a doua de tratament, iar alții au utilizat azathioprina (trei), imunoglobulinele cu administrare intravenoasă (doi), methotrexat (unu) sau alți agenți etichetați drept "imunosupresoare potente" (doi). Numai patru dintre neurologii care au răspuns chestionarului au tratat pacienții cu imunosupresoare potente "doar în cazurile dovedite prin biopsie", 84% administrând tratament de acest tip fără confirmarea histopatologică a diagnosticului. Toți au recunoscut dificultatea aprecierii răspunsului la tratament – ce se bazează în mod variabil pe imagistică, teste din lichidul cefalorahidian și teste din sânge, în special viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și proteina C reactivă.

Toți cei 29 de neurologi au fost interesați să participe la o viitoare cercetare europeană de colaborare.

Tabelul 35.1 Vasculita cerebrală: modele sugerate de prezentare clinică, ce ar putea facilita identificarea [4]

- Encefalopatie acută sau subacută, cu cefalee și stare confuzională acută, cu progresie spre somnolență și comă.
- Leziune intracraniană cu caracter de masă – cu cefalee, stupor, somnolență, semne focale și (frecvent) presiune intracraniană crescută.
- Fenotip ce seamănă aparent cu scleroza multiplă atipică (SM plus) – cu o evoluție recurent remisivă și manifestări de tipul neuropatiei optice sau a episoadelor cu semne datorate afectării trunchiului cerebral, dar acompaniată și de alte manifestări mai puțin comune în scleroza multiplă: crize epileptice, cefalee severă și persistentă, episoade de encefalopatie sau episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral.

Concluzii și discuții

Chiar și neurologii europeni cu un interes particular pentru vasculita cerebrală văd doar câteva cazuri pe an. Totuși, experiența comună a 140 de cazuri pe an, subliniază puterea potențială a răspunsului cumulat. Un studiu mare, prospectiv ar oferi un număr de oportunități valoroase.

În primul rând, o analiză a manifestărilor clinice poate oferi mijloacele de a îmbunătăți recunoașterea vasculitei cerebrale. Trei modele clinice au fost sugerate în prealabil [4]. Primul descrie că pacienții se pot prezenta cu encefalopatie acută, subacută sau recurentă; al doilea presupune un tablou clinic cu simptome caracteristice unei leziuni focale, ocupatoare de spațiu (o prezentare recent reiterată și analizată separat) [13]. Al treilea model descrie că pacienții pot avea un tablou clinic asemănător în multe privințe sclerozei multiple – o evoluție recurent remisivă, ce include frecvent episoade cu semne de afectare a trunchiului cerebral și neuropatie optică, frecvent constatându-se leziuni multifocale ale substanței albe la examenul RMN cerebral și benzi oligoclonale la examenul lichidului cefalorahidian (tabelul 35.1), dar care include de obicei și trăsături atipice. Totuși, aceste modele au fost sugerate prin analiza a doar 10-12 cazuri și deși referințele la serii retrospective de cazuri sugerează că modelele ar putea cuprinde virtual toate cazurile de vasculită cerebrală, adevărata lor valoare rămâne să fie dovedită în studii prospective mari. În trecut s-a sugerat frecvent că vasculita cerebrală ar putea avea manifestări asemănătoare accidentului vascular cerebral, dar o analiză critică sugerează că de fapt acest tip de manifestări sunt extrem de neobișnuite [14]. Nu se poate stabili pe baza studiilor mici, pe serii retrospective cumulative, ce implică o selecție necorespunzătoare a pacienților, dacă aceste modele sau unele mai bune ar putea ajuta la identificarea vasculitei cerebrale.

Valoarea unui număr de proceduri imagistice și de laborator în diagnosticul vasculitei cerebrale necesită în mod similar un studiu prospectiv. În particular, puterea predictivă negativă a unor teste precum VSH cu valori normale sau PCR cu valori normale [4] sau rezultate normale la analiza lichidului cefalorahidian [4-6], împreună cu puterea predictivă pozitivă a acestor teste – sau combinații ale rezultatelor diferitelor teste cu anumite trăsături clinice/sau imagistice – toate acestea necesită studii prospective care să includă un număr relativ mare de pacienți.

Au existat în special diferențe legate de utilitatea diagnostică a angiografiei cerebrale. În multe cazuri au existat dubii radiologice în ceea ce privește distincția dintre "vasculopatie" și "vasculită". Angiografia este un test cu specificitate și sensibilitate limitată pentru diagnosticul vasculitei cerebrale: serii retrospective sugerează o sensibilitate de doar 24-33% [5,6,8,15,16], cu o specificitate între aceleași limite – un număr de vasculopatii inflamatorii, metabolice, maligne sau de altă natură pot să mimeze fidel angeita. Sindromul de vasoconstricție cerebrală reversibilă a beneficiat în mod particular de atenție în ultimul timp [17].

Încrederea în valoarea diagnostică a biopsiei cerebrale a fost la fel de limitată. Uneori acest fapt a fost pus pe seama factorilor locali, cum ar fi dificultățile de a accesa o intervenție neurochirurgicală. Acest test are de asemena o specificitate limitată și implică riscuri iatrogene [18,19]. Totuși, un studiu retrospectiv pe 61 de pacienți supuși unei biopsii pentru suspiciunea de vasculită cerebrală a clarificat în mod util acest subiect [16]. Nici un pacient nu a suferit vreo morbiditate semnificativă ca rezultat al procedurii. La 36% din pacienți s-a confirmat

diagnosticul de vasculită cerebrală, dar nu mai puțin util și important este faptul că 39% dintre biopsii au arătat un diagnostic alternativ nesuspicionat anterior – limfom (șase cazuri), scleroză multiplă (două cazuri) sau infecție (șapte cazuri, incluzând toxoplasmoză, herpes și două cazuri de abces cerebral). În acest studiu biopsia nu a dus la un diagnostic clar la 25% din pacienți, deși chiar și în acest caz și oarecum discutabil, biopsia nu ar trebui descrisă drept "fără contribuție" întrucât a fost de ajutor în excluderea câtorva din diagnosticele alternative menționate mai sus.

Acest studiu retrospectiv valoros a oferit de asemenea unele dovezi că biopsia țesutului aparent normal nu oferă mai puține informații diagnostice decît biopsia țintită pe leziuni distincte [16]. Numărul nu a fost foarte mare (20 de biopsii de țesut aparent normal, 40 de biopsii țintite pe leziuni evidente) și, din nou, ar fi necesar un studiu prospectiv mai substanțial.

Ce lecții ar trebui învățate? A dus această cercetare preliminară și oarecum informală la vreo recomandare provizorie? În primul rând, rezultatele confirmă relativa raritate a acestei afecțiuni, subliniind potențiala însemnătate a unui efort de colaborare care, în mod adițional, a stârnit entuziasm. Conform practicilor curente, 140 de pacienți primesc acest diagnostic anual de la cei 29 de neurologi care au răspuns chestionarului, probabil 20-40% dintre acești pacienți fiind supuși biopsiei cerebrale. Prin creșterea numărului de neurologi colaboratori – și după efectuarea acestei prime cercetări mai mulți experți regionali și-au exprimat interesul de a se alătura grupului – ar putea fi crescută în viitor puterea oricărui studiu prospectiv asupra metodelor de diagnostic și tratament.

În al doilea rând, este de interes variația largă a practicii clinice curente. În trecut, atât specificitatea cât și sensibilitatea foarte scăzute ale angiografiei cerebrale, au fost în mod discutabil insuficient accentuate; unele serii de pacienți cu vasculită cerebrală s-au bazat exclusiv pe această investigație pentru diagnostic. A existat de asemenea o supraestimare a valorii corticosteroizilor. Deși nu au existat studii prospective placebo-controlate cu tratamente imunosupresoare la pacienții cu vasculită cerebrală, serii retrospective mari de pacienți cu granulomatoză Wegener sistemică sau cu poliangeită microscopică oferă un sprijin clar pentru utilitatea lor [20-23]. Argumentul că, din cauza absenței confirmării histopatologice, neurologii preferă pe bună dreptate să prescrie corticosteroizi și nu ciclofosfamidă, merită un anumit credit, însă neurologii ce au luat parte la această cercetare au afirmat că nu acesta a fost factorul care i-a împiedicat să prescrie imunosupresoare potente; numai 2 din cei 29 de neurologi au utilizat ciclofosfamida ca tratament de primă linie în schema terapeutică.

Nu s-a stabilit încă dacă este mai indicat ca ciclofosfamida să fie administrată intravenos, sub formă de pulsterapie, sau oral în mod permanent [21-24], iar această întrebare ar putea să fie bineînțeles abordată într-un studiu prospectiv mare. Majoritatea regimurilor recomandă o cură de inducție cu o doză cumulativă între 10 și 16 grame; studii (retrospective) pe pacienți cu vasculită sistemică și alte afecțiuni inflamatorii sugerează că neoplasmul de vezică urinară, probabil cel mai notoriu și serios efect advers toxic al ciclofosfamidei, ar putea de fapt să fie limitat, în mare măsură, la pacienții care au primit doze cumulative mai mari 100 grame [25].

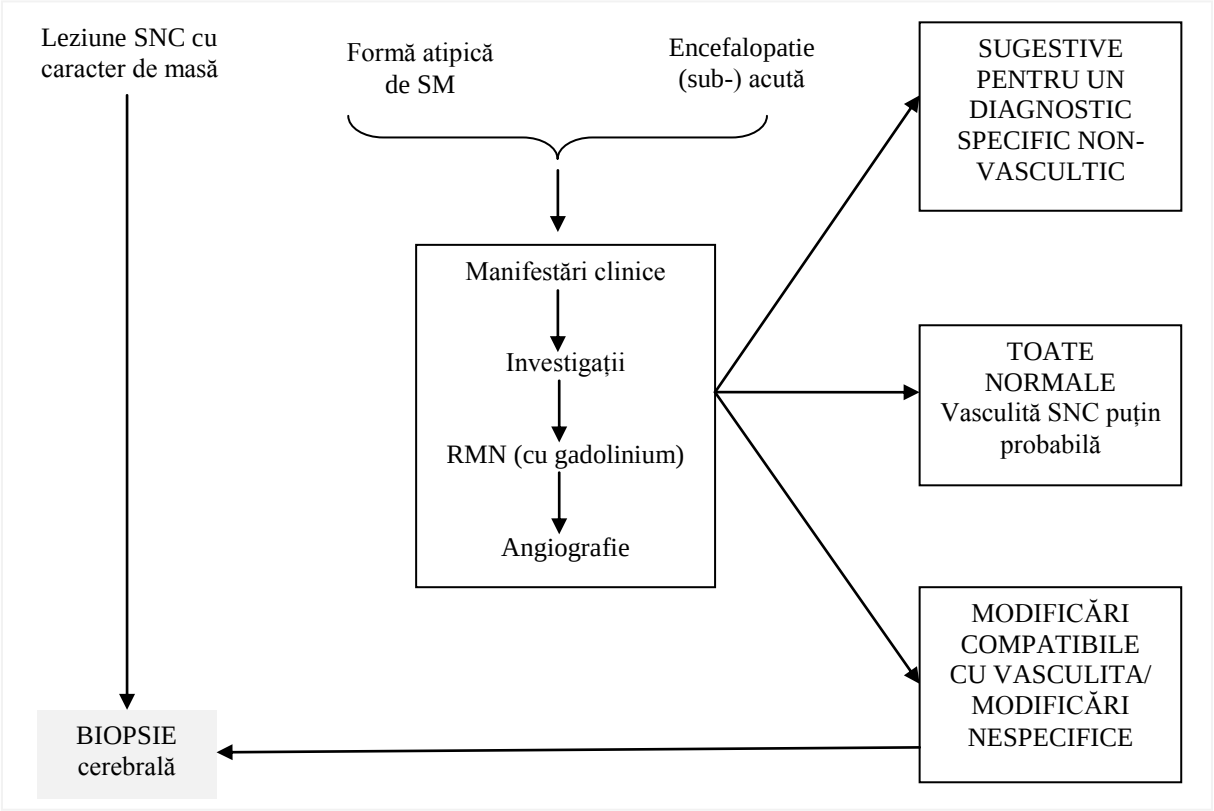
Dintr-o perspectivă practică, ne simțim capabili să propunem algoritmul de diagnostic prezentat în figura 35.1 și o schemă pragmatică de tratament [26,27] pentru pacienții la care diagnosticul de vasculită cerebrală a fost confirmat histopatologic (tabelul 35.2). În opinia noastră, acestea reprezintă niște sinteze rezonabile provenite din dovezile disponibile la

momentul actual, însă aceste dovezi nu sunt adecvate pentru recomandări oficiale [11,12]. Din acest motiv sugerăm că este necesar un studiu pan-european pentru vasculita cerebrală, studiu care ar putea avea suficientă putere pentru a confirma sau îmbunătăți această abordare a managementului; ar putea de asemenea să ofere date valoroase în ceea ce privește identificarea, diagnosticul și tratamentul acestei afecțiuni neurologice dificile, rare și frecvent foarte serioase.

Conflicte de interese

Autorii nu au raportat conflicte de interese relevante pentru acest manuscris.

Figura 35.1 Un algoritm de diagnostic pentru suspiciunea de vasculită cerebrală



Tabelul 35.2 Vasculita cerebrală: o schemă comună de tratament	
Schemă de inducție (3 luni)	**Schemă de menținere (continuată pe parcursul următoarelor 10 luni)**
Doze mari de corticosteroizi Metilprednisolon iv, 1gr/zi, 3 zile Plus Ciclofosfamidă oral 2mg/kg (maxim 200mg/zi) Apoi Prednisolon oral 60mg/zi (după metilprednisolon iv), cu scăderea dozelor săptămânal cu câte 10mg până la 10mg/zi dacă este posibil	Corticosteroizi în zile alternative 10-20 mg Prednisolon Plus Azathioprină[a] (2 mg/kg/zi) în loc de ciclofosfamidă
[a] Methotrexatul (10-25 mg o dată pe săptămână) reprezintă o alternativă la Azathioprină.	

Bibliografie

1. Moore PM, Fauci AS. Neurologic manifestations of systemic vasculitis. A retrospective and prospective study of the clinicopathologic features and responses to therapy in 25 patients. *Am J Med* 1981;71:517-24.
2. Moore PM. Central nervous system vasculitis. *Curr Opin Neurol* 1998;11:241-6.
3. Scolding NJ. Central nervous system vasculitis. *Semin Immunopathol* 2009 Nov 12. [Epub ahead of print].
4. Scolding NJ, Jayne DR, Zajicek JP, Meyer PAR, Wraight EP, Lockwood CM. The syndrome of cerebral vasculitis: recognition, diagnosis and management. *Q J Med* 1997;90:61-73.
5. 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* 1988;67:20-39.
6. Hankey G. Isolated angiitis/angiopathy of the CNS. Prospective diagnostic and therapeutic experience. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:2-15.
7. Greenan TJ, Grossman RI, Goldberg HI. Cerebral vasculitis: MR imaging and angiographic correlation. *Radiology* 1992;182:65-72.
8. 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.
9. Alhalabi M, Moore PM. Serial angiography in isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1994;44:1221-6.
10. Stone JH, Pomper MG, Roubenoff R, Miller TJ, Hellmann DB. Sensitivities of noninvasive tests for central nervous system vasculitis: a comparison of lumbar puncture, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1994;21:1277-82.
11. Joseph FG, Scolding NJ. Cerebral vasculitis - a practical approach. *Pract Neurol* 2002;2:80-93.
12. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-81.
13. Molloy ES, Singhal AB, Calabrese LH. Tumour-like mass lesion: an under-recognised presentation of primary angiitis of the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1732-5.
14. Scolding N. Vasculitis and stroke. Chapter 44, *Handb Clin Neurol* 2008;93:873-86.
15. Koo EH, Massey EW. Granulomatous angiitis of the central nervous system: protean manifestations and

response to treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1126-33.
16. Alrawi A, Trobe J, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1999;53:858-60.
17. Santos E, Zhang Y, Wilkins A, Renowden S, Scolding N. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome presenting with haemorrhage. J Neurol Sci 2009;276(l-2):189-92.
18. Barza M, Pauker SG. The decision to biopsy, treat, or wait in suspected herpes encephalitis. *Ann Intern Med* 1980;92:641-9.
19. Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach. *J Neu-ropathol Exp Neurol* 1998;57:30-8.
20. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, *et al.* Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
21. Adu D, Pall A, Luqmani RA, *et al.* Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM* 1997;90:401-9.
22. Scolding NJ. Systemic inflammatory diseases and the nervous system. In: Scolding NJ (ed.) *New Treatments in Neurology.* Oxford: Butterworth Heinemann, 2000; pp. 187-215.
23. Hoffman GS, Leavitt RY, Fleisher TA, Minor JR, Fauci AS. Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high-dose intravenous cyclophosphamide. *Am J Med* 1990;89:403-10.
24. Cupps TR. Cyclophosphamide: to pulse or not to pulse? [editorial; comment]. *Am J Med* 1990;89:399-402.
25. Talar WC, Hijazi YM, Walther MM, *et al.* Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996;124:477-84.
26. Savage CO, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997;349:553-8.
27. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, *et al.* A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.