

Neurologiczne objawy układowych zapaleń naczyń

Alireza Minagar, MD, FAAN,^a Marjorie Fowler, MD,^b Meghan K. Harris, MD,^a Stephen L. Jaffe, MD^a

^aDepartment of Neurology,
Louisiana State University
Health Sciences Center, 1501
Kings Highway, Shreveport,
LA 71130, Stany Zjednoczone

^bDepartment of Pathology,
Louisiana State University
Health Sciences Center, 1501
Kings Highway, Shreveport,
LA 71130, Stany Zjednoczone

e-mail: aminag@lsuhsc.edu
(A. Minagar)

Neurol Clin 2010, 28: 171-184

Neurologia po Dyplomie
2010; 5 (2): 27-36

SŁOWA KLUCZOWE: zapalenie naczyń, zapalenie tętnic, krioglobulinemia, płamica

Termin „zapalenie naczyń” odnosi się do grupy zapalnych chorób naczyń krwionośnych prowadzących do uszkodzeń strukturalnych, w tym pogrubienia i osłabienia ściany, zwężenia światła i zwykle martwicy naczyń.¹ Proponowane mechanizmy patogenetyczne odpowiadające za rozwój tych chorób obejmują powstawanie kompleksów immunologicznych i ich odkładanie w ścianie naczyniowej, inwazję komórek śródbłonna i przestrzeni okołonaczyniowej oraz zaburzenie ich funkcji przez mikroorganizmy zakaźne, ukrytą chorobę nowotworową lub autoimmunologiczną (jak toczeń rumieniowaty układowy) lub też działanie toksyn, a także powstawanie ziarniniaków, obecność autoprzeciwciał, takich jak przeciwciała przeciwko komórkom śródbłonna lub przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) oraz zorganizowaną odpowiedź immunologiczną komórkową i molekularną z udziałem cytokin prozapalnych i cząsteczek adhezyjnych.²⁻⁴

Roczna zapadalność na układowe zapalenia naczyń (poza olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic) wynosi około 39 przypadków na 1 000 000.⁵ Choroby te klasyfikuje się według wielkości zajętego naczynia, cech histopatologicznych i objawów klinicznych. Zapaleniami obejmującymi małe naczynia są płamica Schönleina-Henocha i krioglobulinemia. Guzkowe zapalenie tętnic i ziarniniak Wegenera są chorobami naczyń małych i średnich, podczas gdy zapalenie tętnicy skroniowej i choroba Takayasu obejmują naczynia duże. W związku ze złożoną i heterogenną naturą naczyniowych zespołów zapalnych i zajęciem potencjalnie wielu narządów, rozpoznanie i leczenie tych chorób stanowi dla klinicystów wielkie wyzwanie. W artykule dokonano przeglądu objawów neurologicznych najważniejszych układowych zapaleń naczyń.

Zapalenie tętnicy skroniowej

Zapalenie tętnicy skroniowej, znane również jako olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, jest chorobą układową, która występuje niemal wyłącznie u osób powyżej 50 roku życia, przy czym średnia wieku w chwili zachorowania wynosi 70 lat (zakres od 50 do ponad 90 lat). Szacowana częstość jej występowania wynosi od 15 do 25 przypadków na 100 000.^{6,7} Zapalenie tętnicy skroniowej może doprowadzić u 25-50% chorych do trwałej ślepoty oka lub obu oczu, dlatego niezwykle istotne jest odpowiednio wczesne rozpoznanie i intensywne leczenie. Częściej chorują kobiety⁸ oraz przedstawiciele rasy białej, w porównaniu z Amerykanami afrykańskiego pochodzenia. Badania pośmiertne wykazały, że zapalenie tętnicy skroniowej występuje częściej, niż jest ono klinicznie rozpoznawane.⁹ Choroba obejmuje głównie, choć nie wyłącznie, czaszkowe gałęzie tętnic odchodzących od łuku aorty. Pełnościennie zapalenie tętnic i przerost błony wewnętrznej powodują zwężenie ich światła. Początkowe objawy zapalenia tętnicy skroniowej mogą mieć charakter skryty lub gwałtowny. Niektóre objawy, jak utrata wzroku i ubytki neurologiczne, mają zazwyczaj ostry początek, podczas gdy objawy układowe, jak uczucie zmęczenia, brak apetytu, utrata masy ciała, bóle stawów i mięśni, stany podgorączkowe, niedokrwistość i leukocytoza mogą pojawić się na kilka tygodni lub miesięcy przed klinicznym rozpoznaniem choroby. W przebiegu zapalenia tętnicy skroniowej może dojść do zmian psychicznych charakteryzujących się

myśleniem urojeniowym, splątaniem, bezsennością, zaburzeniami koncentracji i funkcji poznawczych. Wielu pacjentów skarży się na przeszywające bóle głowy, najczęściej zlokalizowane w okolicy zmienionych chorobowo tętnic skóry głowy. Bóle głowy w zapaleniu tętnicy skroniowej są uporczywe i zwykle jednostronne. Wystąpienie bólu głowy lub istotna zmiana charakteru bólu przewlekłego u pacjenta w podeszłym wieku są najczęstszymi objawami zapalenia tętnicy skroniowej, które powinny zwrócić uwagę klinicysty. Bólom głowy towarzyszy rozlana tkliwość skóry głowy lub twarzy, zazwyczaj w okolicy skroniowej lub potylicznej, wywołana zapalnymi zmianami niedokrwieniami związanymi z uogólnionym zapaleniem tętnic pozaczaskowych. Objawem zapalenia tętnicy skroniowej mogą być również ból żuchwy z chromaniem oraz owrzodzenia jamy ustnej lub skóry głowy.

Do innych, występujących u co najmniej 30% chorych, neurologicznych objawów zapalenia tętnicy skroniowej należą neuropatia obwodowa, przemijające zaburzenia krążenia mózgowego i udar.¹⁰ Neuropatia obwodowa może przyjąć postać mono- lub polineuropatii i dotyczyć kończyn górnych lub dolnych. Choć zmiany najczęściej dotyczą nerwu pośrodkowego, proces chorobowy może obejmować również nerwy łokciowy, promieniowy, piszczelowy, kulszowy, rdzeniowy i trójdzielnny. W badaniu elektromiograficznym i badaniu przewodnictwa obserwuje się w zmienionych nerwach zaburzenia amplitudy potencjałów czynnościowych i szybkości przewodzenia, co wskazuje na uszkodzenia aksonalne i demielinizację. Badania angiograficzne i neuropatologiczne wykazują, że w patogenizie neuropatii obwodowej w przebiegu zapalenia tętnicy skroniowej istotną rolę odgrywa rozlane zapalenie tętnic zaopatrujących uszkodzone nerwy.

Neuropatia nerwów czaszkowych jest również istotnym objawem zapalenia tętnicy skroniowej. Najczęściej zmiany dotyczą nerwu wzrokowego i na podstawie obserwacji klinicznych zgromadzonych w ciągu ostatnich 30 lat można stwierdzić, że u blisko 23% chorych dotkniętych tym powikłaniem dochodzi do trwałej utraty wzroku z powodu przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (AION).^{11,12} Utrata wzroku jest najpoważniejszym objawem zapalenia tętnicy skroniowej, może mieć charakter przemijający lub trwały i dotyczyć jednego oka lub obu oczu. Przemijająca utrata wzroku w przebiegu zapalenia tętnicy skroniowej przypomina obserwowaną u chorych z miażdżycą tętnic mózgu, poza rzadkimi przypadkami, w których zaburzenia występują w obu oczach naprzemiennie. U chorych z zapaleniem tętnicy skroniowej zmiany najczęściej obejmują przedni odcinek nerwu wzrokowego i są skutkiem zapalenia tętnic rzęskowych tylnych. Rzadziej badanie oftalmoskopowe ujawnia pozagałkową neuropatię nerwu wzrokowego bez wewnątrzgałkowego zapalenia nerwu wzrokowego. U chorych z ostrą przednią niedokrwinną neuropatią nerwu wzrokowego dochodzi do niedowidzenia w górnej lub dolnej części pola widzenia. Do innych ocznych powikłań zapalenia tętnicy skroniowej należy jedno- lub obustronne zamknięcie tętnicy środkowej siatkówki. Choć u większości chorych dochodzi do nagłej i trwałej utraty wzroku, to u niektórych może przedtem wystąpić przemijająca utrata

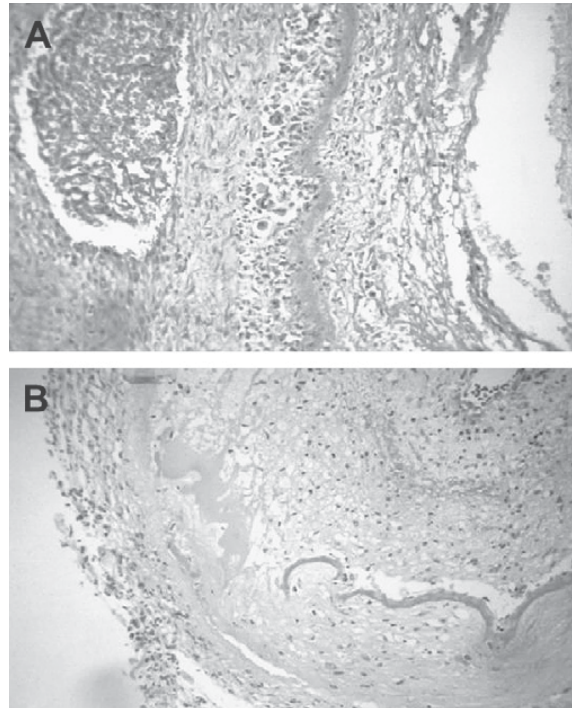
wzroku w jednym oku. Wydaje się, że upośledzenie przepływu krwi przez tętnicę oczną lub tętnicę środkową siatkówki wywołane zapaleniem lub zakrzepicą w przebiegu zapalenia tętnicy skroniowej wywołuje niedokrwienie siatkówki. Zapalenie naczyń zaopatrujących skrzyżowanie nerwów wzrokowych wiąże się z obustronnym skroniowym ubytkiem pola widzenia, podczas gdy zapalenie naczyń zaopatrujących szlak wzrokowy poza skrzyżowaniem nerwów wzrokowych może powodować ubytki jednoimienne. U niektórych pacjentów z obustronną utratą wzroku na skutek zapalenia tętnicy skroniowej mogą występować halucynacje wzrokowe wywołane utratą bodźców wzrokowych docierających do kory mózgu.

U chorych z zapaleniem tętnicy skroniowej może wystąpić podwójne widzenie wywołane zapaleniem naczyń układu ruchowego gałki ocznej. Często zmiany dotyczą nerwu okoruchowego, a współistnienie niedowładu gałki ocznej i opadania powieki budzi podejrzenie zawału niedokrwiennego nerwu okoruchowego. W tych przypadkach porażenie na ogół nie dotyczy źrenicy. Do innych zaburzeń ocznych mogących występować u chorych z zapaleniem tętnicy skroniowej należy jedno- lub obustronne porażenie międzysiatkówek gałki ocznej i zaburzenia ruchomości źrenic, jak sztywność źrenicy z dysocjacją światła bliskiego.

Do innych, dość rzadkich objawów neurologicznych zapalenia tętnicy skroniowej, należą: zawroty głowy, utrata słuchu, szumy uszne, przemijająca hemianestezja języka, porażenie języka i ból twarzy. U 10-20% chorych pojawia się szmer nad tętnicą szyjną, który jest na ogół obustronny i wskazuje na zajęcie tej tętnicy przez proces chorobowy. U około 40% spośród tych pacjentów rozwijają się różne zespoły niedokrwienne gałek ocznych lub mózgu.

Histopatologicznie zapalenie tętnicy skroniowej cechuje objęcie przez proces zapalny całej ściany naczynia – błony środkowej, wewnętrznej i przydanki. Limfocyty, makrofagi i wielojądrowe komórki olbrzymie występują w ścianie naczynia ogniskowo. Uważa się, że zwężenie tętnic wywołane jest przerostem ściany naczyniowej doprowadzającym do zwężenia i niedokrwienia (ryc. 1A i B).^{13,14} Podobne zmiany zapalne obserwuje się w pokrewnej chorobie – polimialgii reumatycznej. Objawy polimialgii reumatycznej mają charakter bardziej uogólniony i układowy w porównaniu z zapaleniem tętnicy skroniowej i obejmują: ból, gorączkę, złe samopoczucie, sztywność mięśni i utratę masy ciała. Między tymi dwiema jednostkami chorobowymi istnieje wyraźny związek i wysunięto teorię, że mogą stanowić różne prezentacje kliniczne tej samej choroby podstawowej.¹⁵ U niemal 50% chorych z zapaleniem tętnicy skroniowej występują objawy polimialgii reumatycznej, a u 10% chorych z polimialgią reumatyczną rozwija się zapalenie tętnicy skroniowej.¹⁶

Rozpoznanie zapalenia tętnicy skroniowej należy rozważyć u każdego pacjenta w wieku co najmniej 50 lat, u którego wystąpiły bóle głowy, chromanie żuchwy, ból ucha, tkliwość skóry głowy, gorączka niewyjaśnionego pochodzenia, niedokrwistość, podwójne widzenie i utrata wzroku. U chorych z zapaleniem tętnicy skroniowej zazwyczaj wystę-



RYCINA 1. Neuropatologia choroby Takayasu. (A) Wczesne zmiany w dużej tętnicy typu mięśniowego. Widoczna martwica, zapalenie i komórki olbrzymie w bezpośrednim sąsiedztwie blaszki sprężystej wewnętrznej, która ulega zmianom zwyrodnieniowym. Widoczna proliferacja błony wewnętrznej (barwienie hematoxyliną i eozyną [H&E], oryginalne powiększenie $\times 100$). (B) W bardziej zaawansowanej zmianie widoczna jest całkowita segmentalna destrukcja wewnętrznej blaszki sprężystej i praktycznie całej błony środkowej. Wyraźna proliferacja błony wewnętrznej prawie doprowadziła do zamknięcia światła naczynia. Pozostały nieliczne komórki zapalne (H&E, oryginalne powiększenie $\times 50$). (Dzięki uprzejmości Williama E. Ballingera, MD, Gainesville, FL, Z: Nadeau SE. Neurologic manifestations of systemic vasculitis. *Neural Clin* 2002 Feb, 20 (1): 123-50, za zgodą).

puje niedokrwistość normochromiczna i normocytowa, znacznie podwyższone OB (>40 mm/h) i stężenie białka C-reaktywnego. W angiografii 4-naczyniowej mózgu zmiany naczyniowe mają postać naprzemiennych segmentów zwężonych lub całkowicie zamkniętych. Biopsję tętnicy skroniowej wykonuje się w celu potwierdzenia rozpoznania przed rozpoczęciem intensywnego leczenia. Jednak ograniczeniem tej metody diagnostycznej, wynikającym z ogniskowego charakteru zmian zapalnych, jest czułość sięgająca 70% i stąd u znacznej liczby chorych wynik badania może być ujemny. Opierając się na kryteriach klasyfikacji zapalenia tętnicy skroniowej American College of Rheumatology¹⁷ z 1990 roku, do rozpoznania choroby konieczne jest spełnienie przynajmniej trzech z następujących pięciu kryteriów (czułość 93,5%, swoistość 91,2%):

1. Wiek w chwili zachorowania powyżej 50 lat
2. Nowy lub miejscowy ból głowy
3. Tkliwość tętnicy skroniowej podczas badania palpacyjnego lub osłabienie tętna
4. OB >50 mm/h
5. Nieprawidłowy wynik biopsji (martwiczce zapalenie naczyń z proliferacją ziarniniakowatą i naciekiem)

Jeśli lekarz na podstawie objawów klinicznych podejrzewa zapalenie tętnicy skroniowej u osoby w podeszłym wieku, powinien rozpocząć leczenie, aby zapobiec utracie wzroku. Podstawą leczenia jest ogólnoustrojowe stosowanie glikokortykosteroidów. Leczenie należy rozpocząć natychmiast od podania prednizonu w dawce 40-80 mg/24 h. Tak duże dawki utrzymuje się przez miesiąc, a następnie przez kolejny miesiąc należy stopniowo zmniejszyć dawkę o 50%, po czym dalej powoli ją zmniejszać o nie więcej niż 1 mg miesięcznie. Doustna dawka prednizonu powinna być zmniejszana powoli, aby zapobiec nawrotom, a okres stopniowego jej obniżania powinien sięgać nawet dwóch lat. W celu ograniczenia osteoporozy związanej ze stosowaniem glikokortykosteroidów należy równocześnie rozpocząć leczenie alendronianem.

Choroba Takayasu

Choroba Takayasu, zwana również chorobą braku tętna, jest układowym martwiczym zapaleniem naczyń, które może prowadzić do pozapalnego zwężenia lub zamknięcia całej aorty, aorty brzusznej, aorty wstępującej lub tylko łuku aorty

i jej proksymalnych gałęzi. Zmiany często dotyczą tętnicy bezimiennej, tętnicy szyjnej wspólnej i tętnic podobojczykowych oraz trzewnych, krezkowych, nerkowych, płucnych, biodrowych i wieńcowych. Obecnie nie są znane bezpośrednie przyczyny ani metody leczenia choroby Takayasu. Choroba ta występuje na całym świecie, rozpoczyna się między 10 a 30 rokiem życia i częściej dotyka kobiety. Wydaje się, że objawy kliniczne wywołuje niewystarczająca perfuzja objętych zmianami narządów, spowodowana leżącym u podstaw choroby zamknięciem światła tętnic. Na przykład, nadciśnienie tętnicze związane jest ze zwężeniem aorty, zwężeniem tętnicy nerkowej, zmniejszeniem elastyczności ściany aorty lub może wynikać z połączenia tych czynników.

Układowe objawy choroby Takayasu dzieli się na 3 stadia kliniczne: 1) faza ostra charakteryzująca się nieswoistymi objawami układowymi, jak stany podgorączkowe, uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, brak apetytu, nocne poty i rozlane bóle, 2) faza ostrego zapalenia zajętych chorobą tętnic, charakteryzująca się obecnością szmerów naczyniowych, osłabieniem lub zanikiem tętna i tkliwością oraz 3) faza przewlekła, obliteracyjna, spowodowana zamknięciem naczyń, wyróżniana na podstawie osłabienia tętna, szmerów naczyniowych, chromania, a nawet owrzodzeń niedokrwiennych na objętych zmianami kończynach. Często dochodzi do zajęcia układu nerwowego, a czasami objawy neurologiczne mogą być pierwszą manifestacją choroby. Zamknięcie tętnic kręgowych lub szyjnych może spowodować udar niedokrwienny mózgu, a u pacjenta występują bóle głowy, zaburzenia ostrości widzenia i omdlenia. W przebiegu choroby Takayasu może również dochodzić do powstania tętniaków wewnątrzczaszkowych, będących źródłem różnych objawów zależnie od tego, czy doszło do ich pęknięcia, czy nie. Histopatologicznie choroba Takayasu objawia się ziarniniakowym zapaleniem przydanki naczynia i zewnętrznej części błony środkowej z naciekiem złożonym z limfocytów, komórek plazmatycznych, histiocyto-
 tów i wielojądrowych komórek olbrzymich. Rozpoznanie choroby Takayasu opiera się na przesłankach klinicznych, na które składają się: objawy niedokrwienia, szmer naczyniowy, osłabienie lub zanik tętna, owrzodzenia niedokrwiennie lub połączenie tych objawów występujące u młodego pacjenta, zwłaszcza płci żeńskiej. Kryteria klasyfikacji choroby Takayasu American College of Rheumatology z 1990 roku przedstawiono w ramce.¹⁸ Potwierdzeniem rozpoznania jest angiografia aorty, w której stwierdza się zamknięcie lub poszerzenie segmentów naczyniowych, zwężenie naczyń, tętniaki i rozwinięte krążenie oboczne. Leczenie choroby Takayasu rozpoczyna się od ogólnoustrojowego podawania glikokortykosteroidów, głównie prednizonu w dawce 1 mg/kg/24 h przez 3 miesiące, a następnie stopniowo zmniejsza się dawkę zależnie od nasilenia objawów klinicznych. Choroba Takayasu ma przebieg przewlekły nawrotowy. W przypadkach gdy leczenie glikokortykosteroidami jest nieskuteczne, należy rozważyć zastosowanie leków cytotoksycznych, takich jak cyklofosfamid lub metotreksat. U niektórych pacjentów poprawę może przynieść zabieg chirurgiczny, jak pomostowanie zamkniętej tętnicy lub przeszczepna angioplastyka.

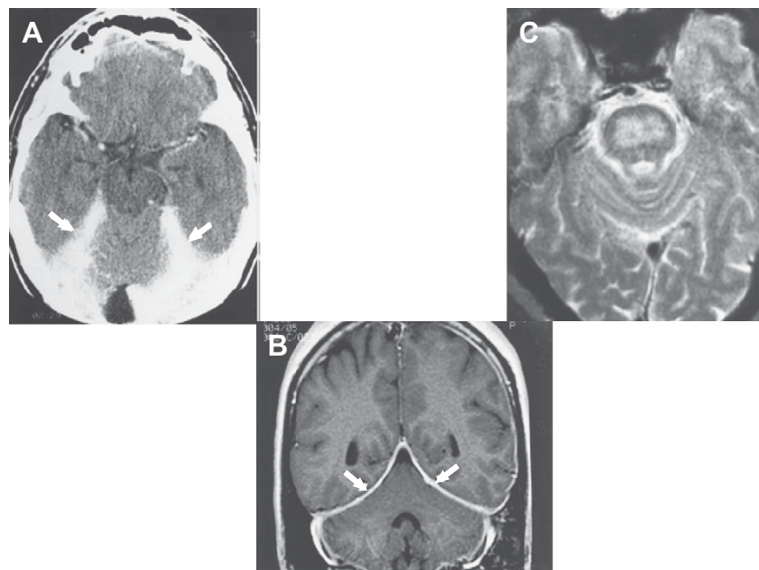
Ramka. Kryteria klasyfikacji choroby Takayasu z 1990 roku*

1. Wiek w chwili zachorowania poniżej 40 lat
Wystąpienie objawów wykazujących związek z chorobą Takayasu w wieku 40 lat lub wcześniej
2. Chromanie kończyn
Pojawienie się i nasilenie zmęczenia i dyskomfortu podczas ruchu w mięśniach jednej lub kilku kończyn, zwłaszcza kończyn górnych
3. Osłabienie tętna na tętnicy ramiennej
Osłabienie tętna na jednej lub obu tętnicach ramiennych
4. Różnica między wartościami ciśnienia tętniczego przekraczająca 10 mm Hg
Różnica między wartościami ciśnienia skurczowego mierzonego na obu ramionach przekraczająca 10 mm Hg
5. Szmer nad tętnicą podobojczykową lub aortą
Szmer słyszalny przy osłuchiwaniu nad jedną lub obiema tętnicami podobojczykowymi lub aortą brzuszną
6. Zmiany w arteriografii
W arteriografii widoczne zwężenie lub zamknięcie aorty na całym odcinku, jej głównych odgałęzień lub dużych tętnic w odcinku proksymalnym kończyn górnych lub dolnych niewywołane zmianami miażdżycowymi, dysplazją włóknisto-mięśniową lub podobnymi przyczynami, zwykle zmiany ogniskowe lub segmentalne

* Zgodnie z tą klasyfikacją, u pacjenta rozpoznaje się chorobę Takayasu, jeśli spełnione są przynajmniej 3 z wymienionych 6 kryteriów. Spełnienie dowolnych 3 lub więcej kryteriów zapewnia czułość rozpoznania 90,5% i swoistość 97,8%. (Z: Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990, 33 (8): 1129-34.)

Ziarniniak Wegenera

Ziarniniak Wegenera jest zapaleniem małych i średnich naczyń, w przebiegu którego dochodzi do powstania martwiczych zmian ziarniniakowatych w górnych i dolnych drogach oddechowych oraz nerkach (martwicze zapalenie kłębuszków nerkowych), a także rozsianego zapalenia naczyń. Chorobie towarzyszy obecność przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii (ANCA) i dlatego zalicza się ją do grupy zapaleń naczyń związanych z ANCA.¹ Jest ona częstsza u mężczyzn i występuje u osób w wieku od 8 do 80 lat, w szczytem zachorowań około 40 roku życia. U wielu pacjentów choroba rozpoczyna się tworzeniem zmian ziarniniako-



RYCINA 2. Zmiany uwidocznione w badaniach obrazowych ośrodkowego układu nerwowego w ziarniniaku Wegenera. **A.** Obraz TK mózgu z kontrastem w przekroju poprzecznym na poziomie namiotu u 35-letniego mężczyzny z nowo powstałymi bólami głowy. Widoczne pogrubienie opony twardej wzmacniające się po podaniu kontrastu (strzałki). **B.** Obraz MR T1 zależny z kontrastem, przekrój czołowy (500/11/1) u 41-letniego mężczyzny cierpiącego na codzienne, silne bóle głowy. Widoczne wzmocnienie kontrastu w obrębie opony twardej (strzałki). **C.** T2 zależny obraz MR w przekroju poprzecznym (2500/80/2) u 56-letniego mężczyzny z neuropatią wielu nerwów czaszkowych, pokazujący hiperintensywny sygnał w obrębie większej części mostu (Z: Provenzale JM, Allen NB. Wegener granulomatosis: CT i MRI findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996, 17: 85-92, za zgodą).

watych w górnych drogach oddechowych. Do układowych objawów ziarniniaka Wegenera należą: przewlekłe zapalenie zatok, przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa, owrzodzenia błony śluzowej nosa, krwawienia z nosa, obecność surowiczo-krwistej wydzieliny w górnych drogach oddechowych, surowicze zapalenie ucha środkowego, kaszel z krwiopluciem oraz duszność. Do innych objawów należą: gorączka, utrata masy ciała, brak apetytu i bóle stawów. Zajęcie gałki ocznej przez proces chorobowy objawia się klinicznie guzem rzekomy oczodołu, zapaleniem twardówki i błony naczyniowej oka, natomiast o zmianach w nerkach świadczą: białkomocz, krwiomocz i niewydolność nerek.

W każdym stadium choroby u blisko 50% pacjentów dochodzi do rozwoju powikłań neurologicznych, zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym. Niemal u połowy chorych z powikłaniami neurologicznymi występują nawracające mononeuropatie, mononeuropatia mnoga lub symetryczna polineuropatia. Spośród zmian w ośrodkowym układzie nerwowym najczęstsze są neuropatia nerwów czaszkowych II, VI i VII oraz nieswoiste cechy zapalenia naczyń mózgowych, jak niedowład połowiczny, drgawki, afazja i ubytki w polu widzenia. Do innych, rzadszych objawów ziarniniaka Wegenera obejmujących OUN należą udary niedokrwienne mózgu, encefalopatia, ziarniniakowate zapalenie opon podstawy mózgu, zapalenie opony twardej i zapalenie rdzenia.

Choć bezpośrednia przyczyna ziarniniaka Wegenera jest nadal nieznana, to dostępne dane wskazują na udział w tej cho-

robie mechanizmów nadwrażliwości. Rozpoznanie ziarniniaka Wegenera można ustalić na podstawie obrazu klinicznego i obecności w surowicy klasycznych przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii (C-ANCA) oraz w przypadku stwierdzenia w badaniu histopatologicznym martwiczego zapalenia naczyń. Obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego metodą tomografii komputerowej (TK) i rezonansu magnetycznego (MR) ujawnia pogrubienie opony twardej oraz wzmożenie i nieprawidłowy sygnał z pnia mózgu i istoty białej (ryc. 2A, B i C).¹⁹ Do lat 60. ubiegłego wieku ziarniniak Wegenera był chorobą śmiertelną i większość chorych umierała z powodu postępującej niewydolności nerek. Ogólnoustrojowe podawanie glikokortykosteroidów może przynieść poprawę kliniczną tylko u niewielkich spośród leczonych pacjentów, ale istotnie zmniejsza ono śmiertelność. W przypadku nieskuteczności glikokortykosteroidów stosuje się różne leki immunosupresyjne, takie jak cyklofosfamid, azatioprynę, metotreksat, chlorambucil i mechloretaminę. Spośród tych leków, istotnie poprawia rokowanie cyklofosfamid. Często stosuje się leczenie skojarzone cyklofosfamidem i prednizonem. Jednak należy mieć świadomość, że choć terapia skojarzona istotnie poprawia 5-letnie rokowanie u tych chorych, to skumulowana toksyczność kilkuletniej terapii i działania niepożądane tych leków są znaczne, a u 10-50% pacjentów mimo leczenia dochodzi do nawrotu choroby.²⁰ Leczenie skojarzone prednizonem i cyklofosfamidem należy kontynuować do uzyskania poprawy w zakresie objawów układowych, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę. Odpowiedź na leczenie można ocenić, prowadząc regularne

kontrolę stanu klinicznego pacjenta i monitorując zmniejszenie OB, stężenia białka C-reaktywnego i miana C-ANCA.

Krioglobulinemia

Krioglobuliny są białkami surowiczymi pojawiającymi się w przebiegu różnych chorób, które ulegają precypitacji w temperaturze 4 stopni Celsjusza i ponownemu rozpuszczeniu po ogrzaniu do 37 stopni Celsjusza. Białka te należą głównie do immunoglobulin i składają się zwykle z IgG lub IgM. Mogą również stanowić mieszaninę 2 różnych immunoglobulin, najczęściej połączenie IgG i IgM. Krioglobuliny należące do jednej klasy immunoglobulin monoklonalnych najczęściej wykazują związek z chorobami limfoproliferacyjnymi, takimi jak szpiczak mnogi, chłoniaki i białaczki. Krioglobuliny mieszane często wykrywa się w układowych chorobach tkanki łącznej, układowych zapaleniach naczyń i zakażeniach, takich jak zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C. Taki stan określa się jako krioglobulinemię mieszaną.

Klinicznie krioglobulinemia mieszana, która występuje głównie u kobiet w średnim wieku, objawia się plamicą, bólami stawów, osłabieniem i obecnością mieszanych krioglobulin. U chorych na krioglobulinemię mieszaną rozwija się zapalenie naczyń skóry i postępująca niewydolność nerek spowodowana kłębuszkowym zapaleniem nerek. Podobnie jak wiele innych zapaleń naczyń z nadwrażliwości krioglobulinemia mieszana wydaje się związana z odkładaniem się w małych naczyniach kompleksów immunologicznych. U każdego pacjenta, u którego występuje zespół objawów złożony z niedoboru dopełniacza, zapalenia naczyń skóry i podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych, należy wziąć pod uwagę krioglobulinemię mieszaną. Na ogół na pewnym etapie choroby u tych pacjentów dochodzi do rozwoju naczyniowej ruchowo-czuciowej neuropatii obwodowej. Czuciowo-ruchowa postać mononeuropatii mnogiej jest inną postacią neuropatii, która może występować u tych chorych. Ośrodkowe powikłania krioglobulinemi mieszaną są rzadkie i obejmują rozlane zespoły encefalopatyczne z objawami ogniskowymi, drgawkami, mielopatią i czasami udarem nie-

dokrwiennym mózgu.²¹⁻²⁴ Mechanizmy patogenetyczne neuropatii obejmują demielinizację pochodzenia immunologicznego i niedokrwienie nerwów wywołane zamknięciem naczyń zaopatrujących nerwy (vasa nervorum) przez krioglobuliny lub zapalenie naczyń.

Plamica Schönleina-Henocha

Plamica Schönleina-Henocha jest jedną z najczęstszych postaci układowego zapalenia naczyń występującą u dzieci i rozpoznaje się ją na podstawie obecności plamicy bez małopłytkowości, bólów stawów i bólów brzucha. Z jej występowaniem wykazują związek niektóre choroby, jak nowotwory i zakażenia, oraz niektóre leki. Do objawów ogólnych należą: gorączka, złe samopoczucie i obrzęki. Zapalenie nerek występuje u 40% chorych. Choć wiadomo, że u podstaw choroby leży leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, to przyczyna plamicy Schönleina-Henocha pozostaje nieznana. Do neurologicznych objawów choroby należą bóle głowy, encefalopatia, krwotoki wewnątrzczaszkowe i śródmózgowe, niekrwotoczne zmiany w tkance mózgowej wywołane zapaleniem naczyń, neuropatia obwodowa i neuropatia uciskowa wywołana ogniskowym obrzękiem. Podwyższone miano IgA w surowicy lub złogi IgA w ścianie naczyniowej wskazują, że plamica Schönleina-Henocha wywołana jest zapaleniem, w którym pośredniczą IgA. W 1990 roku American College of Rheumatology zaproponował kryteria klasyfikacji tej choroby (tab. 1).²⁵ Potwierdzeniem rozpoznania klinicznego jest wykazanie leukocytoklastycznego zapalenia naczyń skóry w próbkach pobranych drogą biopsji i wykrycie metodą immunofluorescencji IgA w małych naczyniach skóry i kłębuszkach nerkowych. Diagnostyka różnicowa plamicy Schönleina-Henocha obejmuje bakteryjne zapalenie wsierdzia, toczeń rumieniowaty układowy, bakterie mię w przebiegu zakażenia *Neisseria meningitidis*, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrzczaszkowego i makroglobulinemię Waldenströma. Choć brakuje swoistej metody leczenia plamicy Schönleina-Henocha, u chorych można uzyskać poprawę, stosując leczenie podtrzymujące i glikokortykosteroidy przez krótki czas.

TABELA 1. KRYTERIA KLASYFIKACJI PLAMICY SCHÖNLEINA-HENOCHA Z 1990 ROKU

Kryterium	Definicja
Plamica wyczuwalna palpacyjnie	Nieco uniesione ponad powierzchnię skóry wyczuwalne palpacyjnie zmiany skórne niezwiązane z małopłytkowością
Wiek ≤20 lat	W chwili wystąpienia pierwszych objawów pacjent ma 20 lat lub mniej
Angina brzuszna	Rozlane bóle brzucha nasilające się po posiłkach lub rozpoznanie niedokrwienia jelit, zwykle przebiegające z krwistą biegunką
Obecność granulocytów w ścianie naczynia w biopsji	Zmiany histopatologiczne w postaci obecności granulocytów w ścianie tętniczek lub żyłek

Zgodnie z klasyfikacją u pacjenta rozpoznaje się plamicę Schönleina-Henocha, jeśli spełnione są przynajmniej 2 z wymienionych 4 kryteriów. Spełnienie dowolnych 2 lub więcej kryteriów daje czułość rozpoznania 87,1% i swoistość 87,7%. (Z: Mills JA, Michael BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990, 33 (8): 1114-21).

Zapalenie naczyń układu nerwowego związane z nadużywaniem substancji uzależniających

Substancje uzależniające, zwłaszcza sympatykomimetyki, wykazują związek z niektórymi chorobami neurologicznymi, w tym udarami niedokrwiennymi mózgu oraz krwotokami śródmózgowymi i podpajęczynówkowymi. Do najczęściej stosowanych substancji uzależniających, prowadzących do tych powikłań należą kokaina, heroina, efedryna, fenylpropanolamina i amfetamina. Substancje te mogą być przyjmowane doustnie, dożylnie lub wziewnie. Powikłania niedokrwienne lub krwotoczne występują zazwyczaj u ludzi młodych. Obrazowanie mózgu metodą MR w badaniu z udziałem osób uzależnionych od kokainy wykazało obecność licznych, drobnych, niemych klinicznie niedokrwiennych zmian podkorowych.²⁶ Angiografia mózgową wykonaną u wielu osób nadużywających substancji uzależniających wykazuje zmiany zapalne w naczyniach mózgowych, w tym rozległe segmentalne zwężenia o typie paciorkowatym. Niektóre substancje uzależniające mogą wywoływać skurcz naczyń i dlatego mechanizmem niewydolności naczyniowej w OUN jest prawdopodobnie waskulopatia, a nie rzeczywiste zapalenie naczyń. Jednoznaczne rozpoznanie zapalenia naczyń OUN wywołanego nadużywaniem substancji uzależniających komplikuje fakt, że pacjenci ci są zwykle narażeni na działanie wielu substancji oraz skutki współistniejących zakażeń, takich jak kiła, zapalenie wątroby typu C i AIDS. Leczenie tej grupy chorób polega na identyfikacji i odstawieniu szkodliwych sub-

stancji, poszukiwaniu współistniejących zakażeń, zwłaszcza zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV), leczenie nadciśnienia tętniczego, o ile występuje, oraz leczeniu podtrzymującym. Ogólnoustrojowe podawanie glikokortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych nie jest wskazane, o ile rozpoznanie zapalenia naczyń OUN nie zostanie potwierdzone histopatologicznie.

Zapalenie naczyń wywołane lekami

Zapalenia naczyń mogą rozwijać się pod wpływem powszechnie stosowanych leków. Najczęstsza postać zapalenia naczyń wywołanego przez leki jest zwykle ograniczona do skóry. Objawia się wysypką plamkowo-grudkową lub pęcherzykową, rzadziej wyczuwalną palpacyjnie plamicą. W rzadkich przypadkach zapalenie naczyń jest uogólnione i przebiega z gorączką, bólami stawów, zaburzeniami czynności serca, wątroby i nerek oraz eozynofilią. Przypuszcza się, że w patofizjologii tej postaci zapalenia naczyń ma znaczenie zjawisko łączenia się leku z białkami i tworzenia haptenu, które wyzwala silną odpowiedź immunologiczną. Zmiany mogą obejmować ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy oraz mięśnie. Lista leków mogących wywołać to powikłanie obejmuje różne grupy, ale większość stanowią antybiotyki. Penicyliny należą do najlepiej poznanych leków z tej grupy. Leczenie polekowego zapalenia naczyń rozpoczyna się od natychmiastowego odstawienia wywołującego powikłanie leku i zastosowania glikokortykosteroidów (prednizon w dawce 1 mg/kg/24 h do 30 dni).

TABELA 2. KRYTERIA KLASYFIKACJI GUZKOWEGO ZAPALENIA TĘTNIC AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY Z 1990 ROKU

Kryterium	Definicja
(1) Utrata masy ciała >4 kg	Zmniejszenie masy ciała o przynajmniej 4 kg od chwili wystąpienia choroby, niezwiązane z dietą lub innymi czynnikami
(2) Livedo reticularis	Plamisto-siateczkowy wzór na skórze kończyn lub tułowia
(3) Bóle lub tkliwość jąder	Ból lub tkliwość jąder niezwiązana z zakażeniem, urazem ani innymi przyczynami
(4) Bóle mięśni, osłabienie lub polineuropatia	Rozlane bóle mięśni (poza obręczą barkową i biodrową) lub osłabienie mięśni lub tkliwość mięśni kończyn
(5) Mononeuropatia lub polineuropatia	Rozwój mononeuropatii, mnogich mononeuropatii lub polineuropatii
(6) Ciśnienie rozkurczowe >90 mm Hg	Rozwój nadciśnienia tętniczego przy wartości ciśnienia rozkurczowego >90 mm Hg
(7) Podwyższone stężenie mocznika lub kreatyniny we krwi	Podwyższenie stężenia mocznika we krwi >40 mg/dl (14,3 μmol/l) lub kreatyniny >1,5 mg/dl (132 μmol/l) niespowodowane odwodnieniem ani zaparciem
(8) Obecność wirusa zapalenia wątroby typu B	Obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub przeciwciał w surowicy
(9) Zmiany w arteriografii	Arteriogram ujawnia obecność tętniaków lub zamknięcie tętnic trzewnych nie spowodowane miażdżycą, dysplazją włóknisto-mięśniową lub inną niezapalną przyczyną
(10) Obecność komórek wielojądrzastych w biopsji małych i średnich tętnic	Badanie histopatologiczne wykazuje obecność granulocytów i leukocytów jednojądrzastych w ścianie tętnic

Zgodnie z klasyfikacją, u chorego na układowe zapalenie naczyń rozpoznaje się guzkowe zapalenie tętnic, jeśli spełnione są przynajmniej 3 z powyższych kryteriów. (Z: Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990, 33 (8): 1088-93).

Guzkowe zapalenie tętnic

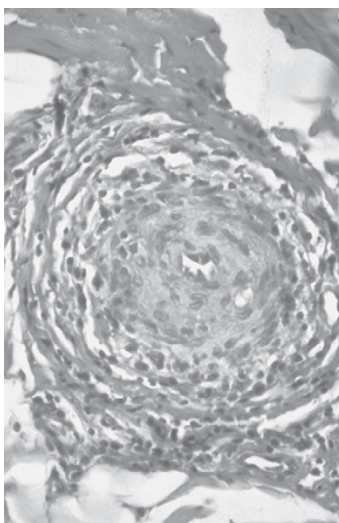
Guzkowe zapalenie tętnic jest rzadką postacią martwiczego zapalenia naczyń, obejmującą małe i średnie tętnice. Choć często choroba jest idiopatyczna, może ona także mieć związek z innymi chorobami, jak krieglobulinemia, białaczka, zapalenie stawów, zespół Sjögrena, zapalenie wątroby typu C i B oraz zakażenie wirusem HIV.²⁷ Guzkowe zapalenie tętnic jest chorobą układową i może obejmować wszystkie narządy, ale zmiany występują najczęściej w skórze, nerkach, nerwach obwodowych i przewodzie pokarmowym. Roczna zapadalność na guzkowe zapalenie tętnic wynosi 0,2-0,7 na 100 000 przypadków i częściej chorują mężczyźni.²⁸ Guzkowe zapalenie tętnic występuje głównie u osób w wieku 40-60 lat. Zmiany obejmują ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy. System klasyfikacji zaproponowany przez American College of Rheumatology przedstawia tabela 2.²⁹

U 23-53% chorych na guzkowe zapalenie tętnic zmiany patologiczne rozwijają się w OUN. Są one rzadsze niż zmiany w obwodowym układzie nerwowym i zazwyczaj występują w późniejszym okresie choroby. Dwa najczęstsze typy zmian w OUN w przebiegu guzkowego zapalenia tętnic to rozlana encefalopatia i ogniskowe lub wieloogniskowe zmiany w mózgu lub rdzeniu kręgowym. Rozlana encefalopatia w przebiegu guzkowego zapalenia tętnic objawia się szybkim pogłębianiem się zaburzeń świadomości i drgawkami. Ogniskowe deficyty neurologiczne mogą wystąpić nagle i są wywołane udarami niedokrwiennymi kory mózgu, pnia mózgu lub mózdzku. U chorych na guzkowe zapalenie tętnic czasem roz-

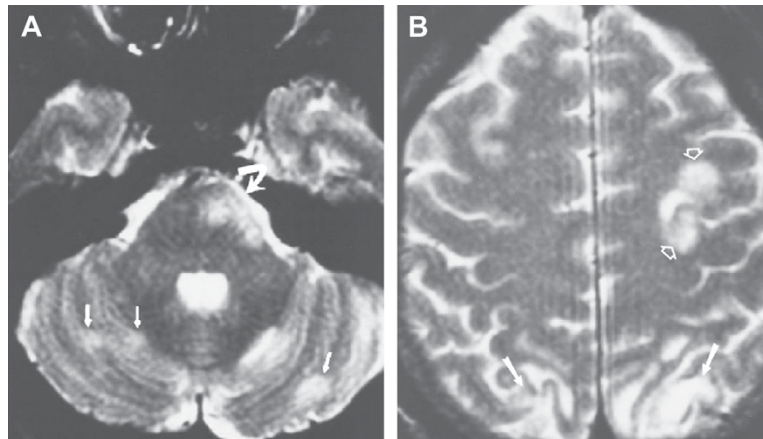
wijają się neuropatia przedniego odcinka nerwu wzrokowego i neuropatia tylna (pozagalkowa), którym może towarzyszyć ostra, niebolesna utrata wzroku. Przyczyną tych postaci neuropatii nerwu wzrokowego jest niedokrwienie w obszarze zaopatrywanym przez tętnice rzęskowe tylne wywołane zapaleniem naczyń lub zapalenie nerwu wzrokowego. Rzadko dochodzi do zajęcia nerwów czaszkowych III, IV, VI i VIII. Równie rzadko występują krwotoki wewnątrzczaszkowe. Mononeuropatia mnoga często towarzyszy guzkowemu zapaleniu tętnic i daje asymetryczne objawy ruchowo-czuciowe, które dotyczą głównie kończyn dolnych, zwłaszcza nerwu kulszowego, strzałkowego lub piszczelowego. Rzadziej zmiany obejmują nerw promieniowy, łokciowy i pośrodkowy. Początek mononeuropatii mnogiej u tych chorych jest zwykle nagły, podczas gdy dystalna symetryczna neuropatia obwodowa rozwija się powoli. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego może nie wykazać żadnych zmian patologicznych.

Histopatologicznie guzkowe zapalenie tętnic objawia się ogniskowymi, ale pełnościennymi martwiczymi zmianami zapalnymi w małych i średnich tętnicach (ryc. 3). Bardziej szczegółowe badanie tych zmian ujawnia rozerwanie prawidłowej infrastruktury ściany naczyniowej, martwicę włóknikową i pleomorficzny naciek komórkowy z przewagą komórek wielojądrowych oraz zmienną liczbą limfocytów i eozynofiliów.

Rozpoznanie guzkowego zapalenia tętnic ustala się na podstawie podejrzenia klinicznego u pacjenta z objawami ogólnoustrojowymi, takimi jak gorączka, dreszcze, utrata masy ciała, zmęczenie i zaburzenia wielonarządowe. Niedokrwistość, przyspieszone OB i objawy zakrzepicy potwierdzają rozpoznanie. Obrazowanie mózgu metodą TK i MR ujawnia



RYCINA 3. Mała tętnica typu mięśniowego u chorego na guzkowe zapalenie tętnic. Rycina przedstawia fazę proliferacyjną, w której neutrofile są zastępowane przez komórki przewlekłego zapalenia. Widoczne cechy martwicy błony środkowej, wczesne stadium proliferacji w błonie wewnętrznej i włóknienie (H&E, oryginalne powiększenie $\times 250$). (Dzięki uprzejmości Williama E. Ballingera, MD, Gainesville, FL. Z: Nadeau SE. Neurologic manifestations of systemic vasculitis. *Neural Clin* 2002 Feb, 20 (1): 123-50, za zgodą).



RYCINA 4. Przypadek 4: 40-letni mężczyzna z licznymi udarami mózgu, mózdzku i pnia mózgu związanymi z guzkowym zapaleniem tętnic. **A.** Obraz MR T2 zależny (2200/80/0,75) w przekroju poprzecznym. Widoczne liczne hiperintensywne ogniska w mózdzku (proste strzałki) i moście (zagięta strzałka). **B.** Obraz MR T2 zależny (2200/80/0,75), przekrój poprzeczny ujawnia pola o hiperintensywnym sygnale w korze mózgu, w obu płatach ciemieniowych (strzałki pełne) i w płacie czołowym po stronie lewej (strzałki konturowe). (Z: Provenzale JM, Allen NB. Neuroradiologic findings in polyarteritis nodosa. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996, 17 (6): 1119-26, za zgodą).

zawały w regionach korowych i podkorowych obu półkul, zwojach podstawy, torebce wewnętrznej, pnia mózgu i mózdzku (ryc. 4A i B).³⁰ Arteriografia może wykazać obecność workowatych lub wrzecionowatych tętniaków i zwężeń w objętych zmianami naczyniach. Badanie histopatologiczne zmian w skórze, nerwie łydkowym, mięśniach lub nerkach potwierdza rozpoznanie kliniczne.

Leczenie guzkowego zapalenia tętnic obejmuje ogólnoustrojowe podawanie glikokortykosteroidów w połączeniu z lekiem cytotoksycznym, takim jak cyklofosfamid lub azatiopryna. Jeśli pacjent nie toleruje działań niepożądanych tych leków, należy rozważyć inne metody leczenia w postaci wymiany osocza, dożylnego podawania immunoglobulin, mykofenolanu mofetilu i rituksimabu.

Mikroskopowe zapalenie naczyń

Mikroskopowe zapalenie naczyń jest inną postacią zapalenia naczyń związanego z obecnością ANCA, które obejmuje głównie małe naczynia (naczynia włosowate, żyłki i tętniczki). W jego przebiegu nie tworzą się ziarniniaki. ANCA skierowane są przeciwko mieloperoksydazie.² Mikroskopowe zapalenie naczyń związane jest z szybko postępującym ogniskowym martwiczym zapaleniem kłębuszków nerkowych. Średni wiek w chwili zachorowania wynosi 50 lat i choroba częściej występuje u mężczyzn. Savage i wsp.³¹ zaobserwowali, że mikroskopowe zapalenie naczyń może mieć przebieg skryty, zanim dojdzie do klinicznego rozpoznania choroby. Objawy układowe, takie jak bóle stawów i krwioplucie, mogą pojawiać się na długo przed wystąpieniem ostrej fazy choroby. Neuropatia obwodowa występuje rzadziej niż w guzkowym zapaleniu tę-

nic, ale zmiany w płucach są częstsze. Badania diagnostyczne ujawniają obecność ANCA w surowicy i brak antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub przeciwciał. Badanie histopatologiczne pobranych drogą biopsji próbek z nerek ujawnia obecność ogniskowego segmentalno-zakrzepowego i martwiczego zapalenia kłębuszków nerkowych. Leczenie mikroskopowego zapalenia naczyń opiera się na immunosupresji złożonej z podawanych ogólnoustrojowo glikokortykosteroidów i cyklofosfamidu. Potencjalne metody leczenia będące przedmiotem badań klinicznych obejmują dożylną podawanie immunoglobulin i rituksimabu.

Ani autorzy, ani wydawca, Elsevier Inc., nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

This article from *Neurologic Clinics of North America* (Volume 28, Number 1, February 2010: 171-184, Alireza Minagar, MD, FAAN, Marjorie Fowler, MD, Meghan K. Harris, MD, Stephen L. Jaffe, MD) is published by arrangement with Elsevier Inc., New York, New York, USA.

PIŚMIENNICTWO

1. Jayne D. Treatment of ANCA-associated systemic small-vessel vasculitis. *APMIS Suppl.* 2009; 127: 3-9.
2. Holle JU, Gross WL. ANCA-associated vasculitides: pathogenetic aspects and current evidence-based therapy. *J Autoimmun.* 2009; 32 (3-4): 163-171.
3. Pankhurst T, Savage CO, Little MA. Review article: leukocyte-endothelial dysregulation in systemic small vessel vasculitis. *Nephrology (Carlton).* 2009; 14 (1): 3-10.
4. Ojeda VJ. Polyarteritis nodosa affecting the spinal cord arteries. *Aust N Z J Med.* 1983; 13: 287-289.
5. Watts RA, Carruthers DM, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence or definition?. *Semin Arthritis Rheum.* 1995; 25 (1): 28-34.
6. Hunder GG. Epidemiology of giant-cell arteritis. *Cleve Clin J Med.* 2002; 69 (Suppl 2): SII79-SII82.
7. Baldursson O, Steinsson K, Björnsson J, et al. Giant cell arteritis in Iceland. An epidemiological and histopathologic analysis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37 (7): 1007-1012.

8. Nordborg C, Nordborg E, Petursdottir V. Giant cell arteritis. Epidemiology, etiology and pathogenesis. *APMIS*. 2000; 108 (11): 713–724.
9. Ostberg G. Temporal arteritis in a large necropsy series. *Ann Rheum Dis*. 1971; 30 (3): 224–235.
10. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 2003; 349 (2): 160–169.
11. Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology*. 1988; 38 (3): 352–359.
12. Koorey DJ. Cranial arteritis. A twenty-year review of cases. *Aust N Z J Med*. 1984; 14 (2): 143–147.
13. Eberhardt RT, Dhadly M. Giant cell arteritis: diagnosis, management, and cardiovascular implications. *Cardiol Rev*. 2007; 15 (2): 55–61.
14. Nadeau SE. Neurologic manifestations of systemic vasculitis. *Neurol Clin*. 2002; 20 (1): 123–150.
15. Cantini F, Niccoli L, Storri L, et al. Are polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis the same disease? *Semin Arthritis Rheum*. 2004; 33 (5): 294–301.
16. Epperly TD, Moore KE, Harrover JD. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *Am Fam Physician*. 2000; 62 (4): 789–796801.
17. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990; 33 (8): 1122–1128.
18. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990; 33 (8): 1129–1134.
19. Provenzale JM, Allen NB. Wegener granulomatosis: CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996; 17: 785–792.
20. de Groot K, Reinhold-Keller E, Tatsis E, et al. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. Methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 2052–2061.
21. Abramsky O, Slavin S. Neurologic manifestations in patients with mixed cryoglobulinemia. *Neurology*. 1974; 24 (3): 245–249.
22. Petty GW, Duffy J, Houston J. Cerebral ischemia in patients with hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Mayo Clin Proc*. 1996; 71 (7): 671–678.
23. Reik L, Korn JH. Cryoglobulinemia with encephalopathy: successful treatment by plasma exchange. *Ann Neurol*. 1981; 10 (5): 488–490.
24. Ristow SC, Griner PF, Abraham GN, et al. Reversal of systemic manifestations of cryoglobulinemia. Treatment with melphalan and prednisone. *Arch Intern Med*. 1976; 136 (4): 467–470.
25. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum*. 1990; 33 (8): 1114–1121.
26. Bartzokis G, Beckson M, Hance DB, et al. Magnetic resonance imaging evidence of „silent” cerebrovascular toxicity in cocaine dependence. *Biol Psychiatry*. 1999; 45 (9): 1203–1211.
27. Lhote F, Guillemin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995; 21: 911–947.
28. Kurland IT, Hauser WA, Ferguson RH, et al. Epidemiologic features of diffuse connective tissue disorders in Rochester, Minn., 1951 through 1967, with special reference to systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc*. 1969; 44 (9): 649–663.
29. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 1990; 33 (8): 1088–1093.
30. Provenzale JM, Allen NB. Neuroradiologic findings in polyarteritis nodosa. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996; 17 (6): 1119–1126.
31. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, et al. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med*. 1985; 56 (220): 467–483.