

Sistemske bolesti vezivnog tkiva i moždani udar

Systemic Connective Tissue Diseases and Stroke

Nada Čikeš

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju,
Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta i KBC Zagreb,
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak Oštećenje živčanog sustava s nizom kliničkih sindroma, uključujući moždani udar, može se očitovati u raznim multisistemskim bolestima vezivnog tkiva. Moždani udar može se pojaviti rano u tijeku bolesti, može biti blaga ili dominantna lezija. Novije dijagnostičke mogućnosti, poglavito slikovne metode, omogućuju sigurniju dijagnozu moždane lezije u sklopu koje se razvio moždani udar te pružaju nove spoznaje o naravi lezije. Liječenje obično ovisi o aktivnosti osnovne bolesti. Uz bolje poznavanje patogeneze oštećenja živčanog sustava stvara se i mogućnost novih pristupa liječenju.

Ključne riječi: multisistemske bolesti vezivnog tkiva, moždane lezije, patogeneza, liječenje

Summary Nervous system disorder with numerous clinical syndromes including stroke can be a manifestation of various multisystem connective tissue diseases. Cerebrovascular accident can develop early in the course of the disease, it can be either mild or dominant lesion. New diagnostic possibilities, particularly imaging methods provide more accurate diagnosis as well as new data on the character of the lesion. Treatment usually depends on the activity of underlying disease. With better understanding of the pathogenesis of nervous system disorder, new treatment modalities will be created.

Key words: multisystem connective tissue diseases, cerebrovascular accident, character of the lesion, treatment

Sistemske bolesti vezivnog tkiva obuhvaćaju niz entiteta s vrlo raznolikom kliničkom slikom koja se može očitovati raznim općim simptomima te znakovima i simptomima zahvaćenosti pojedinih organa. Najčešći su reumatološki simptomi i znakovi bolesti te znakovi oštećenja bubrega i kože.

Oštećenje živčanog sustava s nizom kliničkih sindroma može se javiti bilo kada u toku bolesti i zahvatiti središnji ili periferni živčani sustav. U nekim sistemskim bolestima vezivnog tkiva karakteristično se može pojaviti i moždani udar. Obično se oštećenje živčanog sustava razvija polako, rijetko kao rani znak bolesti. U bolesnika se može naglo razviti i neurološki deficit koji zahtijeva razlikovanje moždanog udara od ostalih uzroka (1, 2, 3).

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis (RA) najčešća je upalna reumatska bolest koja se opisuje u približno 1% opće populacije, češća je u žena. To je sistemski autoimunski poremećaj nepoznata uzroka. Karakteristično je obilježje RA kronični, simetrični i erozivni sinovitis perifernih zglobova. Većina bolesnika također ima povišene vrijednosti

serumskih reumatoidnih faktora. Težina bolesti zglobova može s vremenom fluktuirati, ali najčešći je ishod bolesti progresivni razvoj oštećenja zglobova, razvoj deformiteta i invalidnost. Pridružene izvanzglobne manifestacije mogu obuhvatiti supkutane čvoriće, vaskulitis, perikarditis, plućne čvoriće ili intersticijsku fibrozu, multipli mononeuritis, episkleritis, ili rjeđe skleritis. Sjögrenov i Feltjjev sindrom često se javljaju uz RA (4).

U sklopu RA može se razviti i reumatoidni vaskulitis. Neurovaskularna bolest može biti jedina manifestacija reumatoidnog vaskulitisa. Dva česta klinička oblika su blaga distalna senzorička neuropatija i teška senzomotorička neuropatija (mononeuritis multiplex). Potonji se oblik opisuje sa znatnim oštećenjem arterija u patohistološkom nalazu tkiva živaca dobivenog biopsijom (4). U bolesnika s RA opisane su i disfunkcije autonomnoga živčanoga sustava (5). Atlantoaksijalna subluksacija može dovesti do kompresije vertebralne arterije u oko 5% bolesnika (1).

U liječenju RA na raspolaganju stoje nesteroidni protuupalni lijekovi te mnogi lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, a mogu se primjenjivati u različitim kombinacijama ovisno o aktivnosti i stupnju razvoja bolesti (u kombinacijama se često nalaze i 2-3 lijeka, a obično se bira

između preparata soli zlata, metotreksata, sulfasalazina i kortikosteroida). U bolesnika koji imaju neurovaskularnu bolest zbog vaskulitisa najčešće je potrebno primijeniti kortikosteroide (prednison ili prednisonol) i/ili imunosupresijske lijekove.

Sjögrenov sindrom

Sjögrenov sindrom (SS) kronična je, sporo progresivna upalna autoimunosna egzokrinopatija nepoznata uzroka. SS je drugi po učestalosti autoimunosni multisistemski poremećaj nakon RA. Tipično se očituje suhim keratokonjunktivitisom i kserostomijom zbog smanjene sekrecije suznih žlijezda i slinovnica koje su zahvaćene upalom. Kada nije povezan s drugom bolešću vezivnog tkiva, sindrom se naziva *primarni SS*. *Sekundarni SS* označava bolest u prisutnosti drugog autoimunosnog poremećaja: RA, sistemski eritemski lupus, sistemska skleroza, polimiozitis, primarna bilijarna ciroza, kronični hepatitis, kriglobulinemija, vaskulitis, i tireoiditis; SS može biti udružen i s malignim bolestima, osobito limfoproliferativnom bolešću stanica B (2, 6).

Bolesnici sa SS mogu iskazivati znakove oštećenja središnjeg i perifernog živčanog sustava. Poremećaji središnjega živčanog sustava nađeni su u 20-30% oboljelih od primarnog SS-a (7).

Simptomi nalik multiploj sklerozi s nalazima magnetske rezonancije i analize likvora tipičnim za multiplu sklerozu zabilježeni su kod oboljelih od SS-a, ali je upitna veza dvaju stanja. U vezi s primarnim SS-om opisani su autonomni poremećaji s pretežnim zahvaćanjem parasimpatičkih vlakana (7, 8, 9).

Postoje rijetki izvještaji o moždanom udaru kao komplikaciji SS-a (1).

Periferna neuropatija kod primarnog SS-a uključuje simetrične periferne neuropatije i multipli mononeuritis. Multipli mononeuritis sa senzoričkom i motoričkom komponentom rjeđi je i često povezan s leukocitoklastičkim vaskulitisom. U bolesnika s primarnim SS-om nađena je i transverzalna mijelopatija (7, 10).

U liječenju SS-a odluka se donosi na temelju procjene aktivnosti i proširenosti bolesti. Ako postoje kriteriji aktivne bolesti, primjenjuju se kortikosteroidi, a dolazi u obzir i primjena imunosupresijskih lijekova.

Sistemska eritemski lupus

Sistemska eritemski lupus (SLE) multisistemski je autoimunosna bolest obilježena prisutnošću brojnih autoantitijela. Klasificira se na temelju preliminarnih kriterija ARA-a (American Rheumatism Association) koji su revidirani 1987. godine te uključuju kožne i sluzničke manifestacije (leptirasti osip, diskoidni osip, fotosenzitivnost), artritis, serozitis, bubrežne, neurološke ili hematološke poremećaje, kao i laboratorijske znakove imunosnog poremećaja (pozitivan nalaz LE-stanica ili anti-DNK

ili anti-Sm ili lažno pozitivan serološki test na sifilis) te pozitivan nalaz antinuklearnih protutijela. Iako se u kliničkim istraživanjima i publiciranim podacima zahtijeva da bolesnici ispunjavaju te standarde da bi se osigurala uniformnost bolesnika koji su uzeti u razmatranje, kriteriji često nisu ispunjeni pri početnom kontaktu s bolesnikom jer se klinička obilježja akumuliraju s vremenom i ne moraju biti prisutna istodobno. Uz simptome i znakove zahvaćanja specifičnih organa, u početku bolesti najčešće prevladavaju opći simptomi poput umora, mršavljenja, vrućice i gubitka apetita (11, 12, 13).

Serološki testovi za SLE obuhvaćaju dokaz antinuklearnih protutijela (ANA) koja se mogu smatrati *sine qua non* za bolesnike s oštećenjem mozga. Nažalost, zbog visoke senzitivnosti, ANA se mogu otkriti u zdravih, osobito starijih osoba. Također se nalaze u osoba izloženih nekim lijekovima (npr. izonijazid, karbamazepin, klorpromazin, difenilhidantoin, sulfasalazin, penicilamin, što je slučaj u tzv. lupusu induciranim lijekovima te kod poliklonalne stimulacije stanica B (Epstein-Barrov virus). Manje osjetljiva, ali visokospecifična za SLE jesu protutijela na nativnu DNK i Sm-antigen. Ostala protutijela koja se nalaze u bolesnika sa SLE su anti-RNP (ribonukleoprotein), antikardiolipinska, anti SS-A / SS-B (prije Ro/La protutijela) itd. U svakom slučaju, velik broj različitih protutijela govori u prilog dijagnozi SLE (13, 14).

Neurološke ili psihijatrijske bolesti javljaju se bilo kada u tijeku bolesti, u približno polovici oboljelih od SLE (od 25 do 70% bolesnika). Glavobolja kao jedna od najčešćih manifestacija SLE (javlja se u oko 40% oboljelih) može biti povezana s teškim neurološkim poremećajem. Moždani udar nalazi se u 10-15% bolesnika (12, 13, 15, 16, 17).

Točnu učestalost bolesti velikih krvnih žila u SLE teško je procijeniti. Predloženi mehanizmi okluzije velikih arterija uključuju embolizaciju iz srca, koagulopatiju uključivo s antifosfolipidnim protutijelima, poremećenu funkciju trombocita i ubrzanu aterosklerozu zbog upotrebe kortikosteroida (1, 18).

Obdukcijom je u jednoj studiji kao najčešća neuropatogena lezija otkriven embolijski infarkt mozga nađen u 22% od 50 bolesnika sa SLE: upala mitralnog zaliska nađena je u 46% bolesnika s infarktom. Taj je nalaz najčešće bio vezan s Liebman-Sacksovim endokarditisom. Čini se da je u oboljelih od SLE bolest srca u vezi s antikardiolipinskim protutijelima. Intracerebralno krvarenje je nađeno u 0,45 do 7% oboljelih od SLE, ali je odgovorno za 15% svih moždanih udara. Čimbenici rizika uključuju trombocitopeniju, aktivni lupus i hipertenziju. Subarahnoidno krvarenje zbog rupture aneurizme rijetka je komplikacija SLE, ali je češće nego u općoj populaciji (1, 19, 20).

Postavljanje dijagnoze zahvaćanja središnjega živčanog sustava u SLE uključuje niz različitih laboratorijskih i neurodijagnostičkih tehnika. Prikaz magnetskom rezonancijom pokazao se korisnim u procjenjivanju bolesnika s jasnim neurološkim i psihijatrijskim simptomima (bolji kod bolesnika sa žarišnim ispadima nego s nežarišnom kliničkom slikom); spektroskopija protonske

magnetske rezonancije pokazala je relativnu redukciju vršaka N-acetilnih skupina u oboljelih od SLE, ali su ti rezultati još bez dokazne snage. Pojava područja povišenog signala u bijeloj tvari u zdravih ljudi i u drugim bolestima potaknula je dodatna pitanja u odnosu na specifičnost takvih nalaza za oboljele od SLE sa zahvaćanjem središnjega živčanog sustava. U novije je vrijeme niz studija pokazao da je kompjutorizirana tomografija emisije pojedinačnih fotona (SPECT) relativno osjetljiva, ali nespecifična. Može se upotrijebiti za potporu kliničkoj dijagnozi neuropsihijatrijskog SLE (21, 22, 23, 24).

Terapijski pristup bolesniku sa SLE ovisi o aktivnosti bolesti, a temelji se na procjeni raznih kliničkih i laboratorijskih parametara. U aktivnoj bolesti primjenjuju se kortikosteroidi, i to prednison ili prednisolon, najčešće u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine u jednoj jutarnjoj dozi. Tada se odlučuje i o primjeni immunosupresijskih lijekova, obično je to ciklofosfamid u peroralnom obliku ili u obliku tzv. pulsne primjene u mjesečnim ciklusima. Dolazi u obzir i azatioprin, rjeđe ciklosporin. Liječenje kortikosteroidima je smanjilo težinu bolesti i povisilo stopu preživljavanja. U bolesnika s neurološkom lezijom u sklopu SLE često se odlučujemo za kombiniranu terapiju kortikosteroidima i ciklofosfamidom.

Intravenska primjena imunoglobulina pokazala se učinkovitom terapijom za mnoge onesposobljavajuće upalne i imunosno posredovane neurološke bolesti. Predloženi imunomodulirajući učinci intravenskih imunoglobulina koji ih čine potencijalno poželjnom terapijom u autoimunosnoj neuropatiji uključuju inhibiciju vezanja komplemента i lizu MAC, usporavanje funkcija CD8+ stanica, supresiju sekrecije patogenih citokina, inhibiciju superantigena, smanjenje produkcije protutijela i autoantitijela. Intravenska terapija imunoglobulinima primjenjuje se i u bolesnika s neurološkim oštećenjem u sklopu SLE, posebno ako je bila neprihvatljiva toksičnost immunosupresivnih lijekova i postojala trajna aktivnost bolesti. Budući da je izuzetno skupa, primjena imunoglobulina ostaje ograničena (25, 26).

Uloga plazmafereze u liječenju poremećaja središnjega živčanog sustava u SLE je i dalje kontroverzna, no u bolesnika s refrakternom bolešću i u bolesnika na dijalizi može biti korisna (25).

Antifosfolipidni sindrom

Antifosfolipidni sindrom (APS) jest poremećaj koji se sastoji od arterijskih ili venskih tromboza, spontanih pobačaja i trombocitopenije povezanih sa stalno povišenim vrijednostima lupusnog antikoagulansa i/ili umjereno do jako povišenim vrijednostima antikardiolipinskih protutijela u krvi. Neki bolesnici pokazuju kliničke karakteristike SLE ili drugih sistemskih autoimunskih poremećaja pa se tada taj sindrom definira kao *sekundarni APS*. Termin *primarni APS* predložen je za bolesnike koji nemaju pridružen sistemski autoimunosni poremećaj. U nekih se bolesnika s APS-om nađu vegetacije na srčanim zaliscima, livedo retikularis, migrenozne glavobolje i coombs-pozitivna anemija. Mogu postojati i neurološke

komplikacije poput koreje i transverzalne mijelopatije. Bolesnici mogu imati i niz kožnih promjena od vrlo blagih pa sve do ulceracija, najčešće na nogama (12, 27, 28).

Za APS se zna da je povezan s arterijskim i venskim trombozama koje su u vezi s infarktima velikih i srednjih arterijskih ogranaka i rijetko uzrokuju lakunarne infarkte. U studiji s 48 bolesnika s moždanim udarom i APS-om patološke su promjene velikih arterija utvrđene u 74% od 27 bolesnika kojima je učinjen angiogram. Približno je trećina bolesnika s moždanim udarom i APS-om kojima je učinjena ehokardiografija imala poremećaje na srcu, mnogi od njih valvularne, a većina lijevostrane (1, 18, 20).

U drugoj skupini od 110 bolesnika s APS-om kojima je napravljen CT i magnetska rezonancija, 59 (54%) imalo je patološke nalaze, a najčešće su nađeni infarkti različitih veličina i žarišta pojačanog signala u bijeloj tvari. Nije bilo značajne razlike u učestalosti patoloških nalaza između bolesnika s primarnim odnosno sekundarnim APS-om (29). Prema Weingartenu koji je našao normalan nalaz kod samo jednog od 38 oboljelih od APS-a i rekurirajućih tranzitornih ishemijskih ataka, moždanih udara ili amauroze, na prisutnost antifosfolipidnih protutijela u primarnom ili sekundarnom APS-u treba gledati kao na čimbenik rizika za buduće ishemijske incidente, čak i kada nema jasnih očitovanja autoimunskog poremećaja (30).

Testovi za dokazivanje antifosfolipidnih protutijela zahtijevaju određivanje antikardiolipinskih protutijela i cirkulirajućeg (lupusnog) antikoagulansa. Pridruženi laboratorijski nalazi mogu obuhvatiti produžen APTV, lažno pozitivan VDRL i trombocitopeniju (28).

U velikoj se retrospektivnoj studiji u 69% bolesnika s primarnim ili sekundarnim APS-om, praćenih u prosjeku tijekom 6 godina, razvila barem jedna rekurirajuća tromboza (31). Rizik od ponavljanja moždanog udara u mladih bolesnika s antifosfolipidnim protutijelima je osam puta viši u odnosu na bolesnike bez njih (32). Liječenje visokim dozama varfarina (s acetilsalicilatima u maloj dozi ili bez njih) koje je povisilo INR na više od 3 pokazalo se djelotvornijim od varfarina u niskoj dozi (s acetilsalicilatima u maloj dozi ili bez njih) u sprječavanju ponovnog udara (31, 29).

Liječenje APS-a ovisi o osnovnoj bolesti, ako je riječ o češćem, sekundarnom obliku bolesti. Budući da je najčešće to SLE, tada se i liječenje provodi ovisno o aktivnosti SLE. Laboratorijski dokaz antifosfolipidnih protutijela klinički je vrlo važan, jer bolesnici s povišenim vrijednostima protutijela moraju biti na dugotrajnoj terapiji zbog učestalih epizoda recidivirajućih tromboza. Uz aspirin dolaze u obzir antikoagulantni lijekovi, a - posebno u trudnoći - niskomolekularni heparin.

Behçetov sindrom

Behçetov sindrom poznat je kao trijas recidivirajućih oralnih i genitalnih aftoznih ulceracija s uveitisom. Sve češće se o Behçetovu sindromu govori kao o multisistemskoj bolesti. Organska oštećenja u toj bolesti

uključuju kožu, zglobove, vene, arterije, probavni sustav, meninge i mozak.

Zahvaćnost središnjega živčanog sustava može se očitovati kao meningitis s glavoboljom, vrućicom i zakočenošću vrata uz pleocitozu likvora, a nađe se u 10 do 30% oboljelih. Žarišni neurološki ispad s lezijom kortikospinalnog trakta može se očitovati kao hemipareza ili kvadripareza katkad s cerebelarnom ataksijom ili pseudobulbarnom paralizom. MR u akutnoj fazi pokazuje područja povišene razine signala u periventrikularnoj bijeloj tvari, moždanom deblu i malom mozgu. Neurološki ispadi mogu biti trajni (33, 34).

Premda rijetke, opisane su i stenoze ili okluzije velikih arterija u sklopu kliničke slike Behçetove bolesti. Prikazani su slučajevi intracerebralnog krvarenja kao komplikacije Behçetova sindroma. Također postoje izvještaji o bolesnicima sa subarahnoidalnim krvarenjem i velikim aneurizmama i Behçetovim sindromom. Smatra se da bi Behçetov sindrom mogao biti autoimunozni vaskulitis. Tijek bolesti može biti obilježen recidivima i remisijama bolesti (33, 34).

U bolesnika s aktivnim Behçetovim sindromom najčešće se primjenjuju kortikosteroidi i/ili imunosupresijski lijekovi.

Vaskulitisi

Vaskulitisi čine skupinu kliničkih entiteta koji su obilježeni upalom krvnih žila. Razlikuju se primarni vaskulitisi i vaskulitisi u sklopu drugih osnovnih bolesti. Tablica 1. prikazuje klasifikaciju vaskulitisa prema Chapel Hill Consensus Conference o nomenklaturi sistemskih vaskulitisa (35).

U tijeku kliničke slike sekundarnih vaskulitisa mogu postojati i abnormalnosti središnjega živčanog sustava od kojih je većina povezana s poznatom osnovnom bolesti. Među primarnim vaskulitima, zahvaćanje središnjega živčanog sustava je češće kod vaskulitisa velikih krvnih žila kao što je gigantocelularni arteritis, ali i granulomatozni angiitis.

Gigantocelularni arteritis

Gigantocelularni (temporalni ili kranijalni) arteritis bolest je srednje velikih i velikih arterija, koja se očituje novonastalom glavoboljom, reumatskom polimialgijom, poremećajima površinskih temporalnih arterija, klaudikacijom čeljusti, poremećajima vida. U pravilu obolijevaju osobe starije od 50 godina, češći je u žena. Jedan je od češćih oblika vaskulitisa s godišnjom stopom incidencije od 20 do 50 novih slučajeva na 100.000 stanovnika starijih od 50 godina (36).

Rani simptomi su slabost, umor, vrućica, gubitak tjelesne težine, polimialgija reumatika. Simptomi vezani uz zahvaćenost krvnih žila obuhvaćaju novi tip glavobolje, osjetljivost oglavka (osobito iznad temporalne arterije), klaudikacije čeljusti. Klasični simptomi vezani uz prolaznu sljepoću ili ispad širine vidnog polja uzrokovani su

Tablica 1. Klasifikacija vaskulitisa (prema Chapel Hill Consensus Conference, 1993.(27))

<p>Vaskulitis velikih arterija</p> <p>gigantocelularni (temporalni) arteritis Takayasuov arteritis</p>
<p>Vaskulitis srednje velikih arterija</p> <p>nodozni poliarteritis Kawasakijeva bolest</p>
<p>Vaskulitis malih arterija</p> <p>Wegenerova granulomatoza Churg-Straussov sindrom mikroskopski poliangiitis (mikroskopski poliarteritis) Henoch-Schönleinova purpura esencijalni krioglobulinski vaskulitis leukocitoklastički vaskulitis kože</p>

zahvaćenošću stražnje cilijarne arterije, oftalmičke arterije ili središnje arterije retine. Poremećaji okulomotora, slušnog živca i druge kranijalne i periferne neuropatije javljaju se u bolesnika s gigantocelularnim arteritisom kao i cervikalna mijelopatija i akutna encefalopatija. Opisana je povezanost gigantocelularnog arteritisa i cerebralne amiloidne angiopatije s cerebralnim infarktima ili krvarenjem (1, 3, 36, 37, 38, 39).

Cerebrovaskularna bolest je dio gigantocelularnog arteritisa. Šumovi nad karotidom nalaze se u 10 do 20% oboljelih od gigantocelularnog arteritisa. Moždani udar je rijedak; kad se javi, to je obično u sklopu okluzije ekstrakranijalnih dijelova velikih arterija (1, 3, 39).

Dijagnoza se može postaviti na temelju karakterističnih kliničkih osobina praćenih sedimentacijom eritrocita višom nego u ostalih vaskulitisa (obično 80-100 mm/h) i biopsijom najviše promijenjenog dijela temporalne arterije. Preporuča se učiniti biopsiju radi potvrde dijagnoze i onda kad su kliničke manifestacije relativno atipične (36, 37, 39). Budući da se opisuju karakteristični znakovi temporalnog arteritisa koji se mogu vizualizirati kolornom duplex ultrasonografijom, u bolesnika s tipičnom kliničkom slikom i haloom na ultrasonografiji kao karakterističnim znakom, može se postaviti dijagnoza temporalnog arteritisa i početi liječenje bez biopsije temporalne arterije (40).

U liječenju temporalnog arteritisa kortikosteroidi su se pokazali vrlo djelotvorni, čak i u niskim dozama, a smatra se da dovoljno duga primjena u tih bolesnika sprječava nastanak komplikacija bolesti kao što je sljepoća. Preporuča se primijeniti kortikosteroide i u bolesnika s polimialgijom reumatikom, jer oni (i u dozi nižoj od 20 mg na dan) vrlo djelotvorno dovode do nestanka tegoba, no postoji dilema o potrebnoj dužini njihove primjene.

Takayasuov arteritis

Takayasuov arteritis je vaskulitis velikih krvnih žila, tj. aorte i njezinih ogranaka. Najčešće se nalazi u mladih

žena azijskog podrijetla. Simptomi bolesti obično počinju prije 40. godine života. Upalom su najviše zahvaćeni proksimalna aorta i njezini ogranci, a može biti promijenjen bilo koji dio aorte i njezinih ogranaka. Nakon nespecifičnih simptoma u ranoj fazi, počinju se javljati simptomi vaskularne insuficijencije: hladne okrajine, glavobolje, omaglica i vrtoglavica, amauroza ili diplopija. Klinička slika ovisi o zahvaćenosti arterija, pa zbog suženja supklavija i distalnih arterija krvni tlak može biti teško mjerljiv ili se puls uopće ne pipa. U slučaju stenoze renalnih arterija može se razviti renovaskularna hipertenzija. Bolesnici mogu imati vizualne simptome, a drugi učestali simptomi su glavobolja i vrtoglavica. Moždani udar može imati smrtni ishod (3, 38, 41).

Dijagnoza Takayasuova arteritisa obično se potvrdi arteriografski (36, 42). U liječenju na raspolaganju valja imati kortikosteroide, koji se često daju u kombinaciji s

imunosupresivnim lijekovima, npr. ciklofosamidom ili azatioprinom.

Granulomatozni angiitis središnjega živčanog sustava

Granulomatozni angiitis središnjega živčanog sustava poseban je kliničkopatološki entitet s temeljnom karakteristikom granulomatozne upale cerebralnih i spinalnih arterija, uz pojavu multinuklearnih orijaških stanica i epitelioidnih stanica. Klinički se očituje glavoboljom, psihičkim promjenama i poremećajem ravnoteže nakon kojih slijede žarišni cerebralni znakovi, uključujući epilepsiju, afaziju, hemiparezu ili tetraparezu; rijetko se opisuje i moždani udar. Konačna se dijagnoza tog stanja može postaviti samo biopsijom mozga i meninga (43).

Literatura

- HINCHEY JA, SILA CA. Cerebrovascular complications of rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 293.
- McCOMBE PA. Neurological Complications of Connective Tissue Diseases and Vasculitis. In: Pender MP, McCombe PA, eds. *Autoimmune Neurological Disease*, Cambridge: University Press, 1995:345-60.
- YOUNGER DS, KASS RM. Vasculitis and the nervous system. *Neurol Clin* 1997; 15:737.
- MATTESON EL, COHEN MD, CONN DL. Rheumatoid Arthritis and Other Synovial Disorders - Clinical Features and Systemic Involvement. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*, Second ed. London: Mosby, 1998; 5(4):1-8.
- MAUE S, QUADRI R, MIRANTE D et al: Autonomic nervous dysfunction in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: possible pathogenic role of autoantibodies to autonomic nervous structures. *Clin Exp Immunol* 1997; 110:423.
- TZIOUFAS AG, MOUTSOPULOS HM. Sjogren's Syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*, Second ed. London: Mosby, 1998; 7(32):1-12.
- ESCUADERO D, LATTORE P, CODINA M, COLL-CANTI J, COLL J. Central nervous system disease in Sjogren's syndrome. *Ann Med Interne* 1995; 146: 239-42.
- SANDBERG-WOLHEIM M, AXELL T, HANSEN BU, HENRICSSON V, INGESSON E, JACOBSSON L et al. Primary Sjogren's syndrome in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1992; 42: 845-7.
- MANDL T, JACOBSSON L, LILJA B, SUNDKVIST G, MANTHORPE R. Disturbances of autonomic nervous function in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 401.
- LYU RK, CHEN ST, TANG LM, CHEN TC. Acute transverse myelopathy and cutaneous vasculopathy in primary Sjogren's syndrome. *Europ Neurol* 1995; 35: 359.
- TAN EM, COHEN AS, FRIES JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE), *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
- GLADMAN DD, UROWITZ MB. Systemic Lupus Erythematosus - Clinical Features. In: Klippel JH, Dieppe PA eds. *Rheumatology*, Second ed., London: Mosby, 1998; 7(1):1-18.
- BARR WG, MERHUT MP, Systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement *Psych. Clin North Am* 1992; 15:439-55.
- ELKON KB. Systemic Lupus Erythematosus - Autoantibodies in SLE. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*, Second Ed., London: Mosby, 1998;7(5):1- 10.
- FEINGLASS EJ, ARNETT FC, DORSCH CA, ZIZIC TM, STEVENS MB. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum and relationship to other features of the disease. *Baltimore: Medicine* 1976; 55: 323-39.
- ROZELL CL, SIBBITT WL, BROOK WM. Structural and neurochemical markers of brain injury in the migraine diathesis of systemic lupus erythematosus. *Cephalalgia* 1998;18:209-15.
- SFIKAKIS PO, MITSIKOSTAS DD, MANOUSSAKIS MN, FOUKANELLI D, MOUTSOPULOS HM. Headache in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Br J Rheumatol* 1998;37:300-3.
- ASHERSON RA, CHAN JKH, HARRIS EN et al. Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease and the primary antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989; 86:391.
- KITAGAWA Y, GOTOH F, KOTO A et al. Stroke in systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1990; 21:1533.
- LEVINE SR, BREY RL, JOSEPH CLM et al. Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992; 23: 129.
- KOZORA E, STERLING GW, KOTZIN BL, JULIAN L,

- PORTER S, BIGLER E. Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 1998; 41:41-7.
22. CHINN RJS, WILKINSON ID, HALL-CRAGGS MA, PALEY MNJ, SHORTALL PE, CARTER S et al. Magnetic resonance imaging of the brain and cerebral proton spectroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 36-46.
 23. HANLY JG. Single photon emission computed tomography scanning in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25:401-3.
 24. RUSSO R D, LAXER RM, EDDY A, SILVERMAN ED. Single photon emission computed tomography scanning in childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25:576-82.
 25. CALABRESE LH. Therapy of systemic vasculitis. *Neurol Clin* 1997; 15:973.
 26. KLASSEN L, CALABRESE LH, LARER RM. Intravenous immunoglobulin in rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22:155.
 27. HARRIS EN. Syndrome of the Black Swan. *Br J Rheumatol* 1987; 26:324-6.
 28. HARRIS EN. Antiphospholipid Syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds: *Rheumatology*, Second ed., London: Mosby, 1998; 7(35):1-6.
 29. PROVENZALE JM, BARBORIAK DB, ALLEN NB, ORTEL TL. Patients with antiphospholipid antibodies: CT and MR findings of the brain. *Am J Radiol* 1996; 167: 1573-8.
 30. WEINGARTEN K, FILIPPI C, BARBUT D, ZIMMERMAN RD. The neuroimaging features of the cardiolipin antibody syndrome. *Clin Imaging* 1997; 21:6-12.
 31. KHAMASHTA MA, CUADRADO MJ, MUJIC F, TAUB NA, HUNT BJ, HUGHES GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:993-7.
 32. BREY RL, HART RG, SHERMAN DG, TEGLER CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990; 41:1190-6.
 33. YAZICI H, YUNDAKUL S, HAMURYUDAN V. Behcet's Syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*, Second Ed., London: Mosby, 1998; 7(26):1-6.
 34. ALLEN, NB. Miscellaneous vasculitic syndromes including Behcet's disease and central nervous system vasculitis. *Current Opin Rheumatol*. 1993; 5:51-6.
 35. JENETTE JC, FALK RJ, ANDRASSY K et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187.
 36. HUNDER GG. Vasculitis: Clinical and Laboratory Features. In: Schumacher HR, Klippel JH, Koopman WJ, eds. *Primer on the Rheumatic Diseases*, Tenth ed. Atlanta: Arthritis Foundation, 1993; 140-6.
 37. ANDERS KH, WANG ZZ, KORNFELD M et al. Giant cell arteritis in association with cerebral amyloid angiopathy: immunohistochemical and molecular studies. *Hum Pathol* 1997; 28: 1237.
 38. CALABRESE LH, DUNA GF. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1189-201
 39. CASELLI RJ, HUNDER GG. Giant cell (temporal) arteritis. *Neurol Clin* 1997; 15: 893.
 40. SCHMIDT WA, KRAFT HE, VORPAHL K, VOLKER L, GROMNICA-IHLE E. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1336-42.
 41. CURRIER RD, DEJONG RN, BLOE GG. Pulseless disease: CNS manifestations. *Neurology* 1954; 4: 818.
 42. NADEAU SE. Diagnostic approach to central and peripheral nervous system vasculitis. *Neurol Clin* 1997; 15:759.
 43. YOUNGER DS, CALABRESE LH, HAYS AP. Granulomatous angiitis of the nervous system. *Neurol Clin* 1997; 15: 821.