

Zapalenia naczyń w etiopatogenezie udaru mózgu

Magdalena Szmyrka-Kaczmarek¹, Sławomir Budrewicz²

¹Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu

²Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

W przebiegu pierwotnych układowych zapaleń naczyń może dojść do wtórnego zajęcia naczyń w ośrodkowym układzie nerwowym. Współistnienie objawów neurologicznych z objawami ogólnymi (gorączka, brak apetytu z utratą masy ciała, męczliwość), a także z objawami zapalenia stawów, zmianami skórными lub objawami narządowymi wskazuje na konieczność przeprowadzenia diagnostyki różnicowej pod kątem zapalenia naczyń. Jest to heterogenna grupa chorób, która charakteryzuje się występowaniem zmian zapalnych i martwiczych w ścianie naczyniowej. Istnieje kilka klasyfikacji zapaleń naczyń, obecnie najczęściej stosuje się klasyfikację ustaloną na konferencji w Chapel Hill oraz klasyfikację *American College of Rheumatology* (ACR). Według kryteriów *Chapel Hill Consensus Conference* (CHCC) pierwotne układowe zapalenia naczyń można podzielić na trzy grupy: z zajęciem dużych, średnich i drobnych naczyń. Inny podział wyróżnia zapalenia ziarniniakowe i niezziarniniakowe. Poza pierwotnymi układowymi zapaleniami naczyń można wyróżnić także pierwotne zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego (PACNS, *primary angitis of the central nervous system*), które jest rzadkim schorzeniem dotyczącym średnich i drobnych naczyń mózgu, bez objawów zajęcia innych narządów. Najgroźniejszym następstwem zapaleń naczyń jest udar mózgu — niedokrwienny lub krwotoczny, do innych objawów należą między innymi bóle głowy oraz encefalopatia i mielopatia.

Polski Przegląd Neurologiczny 2011; 7 (2): 97–103

Słowa kluczowe: układowe zapalenia naczyń, naczyniowe uszkodzenie mózgu, udar mózgu, pierwotne zapalenie naczyń mózgowych

Adres do korespondencji: dr n. med. Magdalena Szmyrka-Kaczmarek
Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel.: 71 734 33 00, faks: 71 734 33 09
e-mail: magda_szmyrka@yahoo.com
Polski Przegląd Neurologiczny 2011, tom 7, 2, 97–103
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2011 Via Medica

Wprowadzenie

Zapalenia naczyń są heterogenną grupą schorzeń cechującą się występowaniem zmian zapalnych i martwiczych w ścianie naczynia. Na podstawie kryteriów *Chapel Hill Consensus Conference* (CHCC) pierwotne układowe zapalenia naczyń można podzielić na trzy grupy: z zajęciem dużych, średnich oraz drobnych naczyń. Wśród pierwotnych zapaleń układowych uwzględnia się charakter zmian histopatologicznych i wyróżnia zapalenia naczyń ziarniniakowe i niezziarniniakowe [1, 2].

Do grupy zapaleń ziarniniakowych należą olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (obejmujące zapalenie tętnicy skroniowej, inaczej zespół Hortona) oraz choroba Takayasu; w tych schorzeniach dochodzi do zajęcia dużych naczyń. Zapalenie drobnych naczyń z obecnością przeciwciał ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies*) obejmuje ziarniniakowatość Wegnera (WG, *Wegener's granulomatosis*), zespół Churg-Strauss i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA, *microscopic polyangitis*).

Drugą grupę stanowią zapalenia niezziarniniakowe. Należą do nich zapalenia średnich naczyń — guzkowe zapalenie tętnic, choroba Kawasaki, zapalenie drobnych naczyń — mikroskopowe *polyarteritis* (z obecnością przeciwciał ANCA) oraz z obecnością kompleksów immunologicznych, czyli zapalenie naczyń w przebiegu krieglobulinemii. Zespół Behçeta według niektórych klasyfikacji zaliczany jest do zapaleń naczyń i obejmuje naczynia tętnicze i żyłne różnej wielkości.

W wyżej wymienionych schorzeniach proces zapalny może dotyczyć także naczyń w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). W przypadku naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu oraz braku znanych czynników ryzyka chorób naczynio-

wych, przy jednoczesnym występowaniu objawów układowych należy uwzględnić możliwość układowego zapalenia naczyń [3].

Pierwotne zapalenie naczyń OUN jest rzadkim schorzeniem, które dotyczy średnich i drobnych naczyń [1–3]. Najgroźniejszym jego objawem jest udar mózgu, do innych objawów zalicza się bóle głowy oraz encefalopatię.

W rozpoznaniu zapaleń naczyń OUN pomocne są badania laboratoryjne, w tym immunologiczne oraz badania obrazowe, w specyficznych przypadkach złotym standardem diagnostycznym jest badanie histopatologiczne bioptatu naczynia, mózgu lub opony miękkiej [1–3].

Pierwotne zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego

Pierwotne zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego (PACNS, *primary angitis of the central nervous system*) jest rzadkim schorzeniem, po raz pierwszy opisanym w 1959 roku. Dotychczas w literaturze światowej opisano około 700 przypadków PACNS. Etiologia schorzenia nie jest znana, bierze się pod uwagę czynniki infekcyjne, u niektórych chorych stwierdza się zmiany o charakterze angiopatii amyloidowej. Do podstawowych objawów klinicznych schorzenia należą: bóle głowy, udary, napady padaczkowe, mielopatia oraz encefalopatia. Rozpoznanie pierwotnego zapalenia naczyń ośrodkowego układu nerwowego można ustalić na podstawie objawów wieloogniskowego lub rozlanego uszkodzenia OUN, o reemitującym lub postępującym przebiegu, z towarzyszącymi zmianami w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz w badaniach obrazowych (badaniu MR, angiografii naczyń mózgowych), a także w badaniu histopatologicznym bioptatu [1–5]. Objawy kliniczne rozwijają się zwykle przez kilka tygodni, w sposób stopniowy lub fluktuacyjnie. Na ogół nie towarzyszą im objawy układowe i wzrost parametrów stanu zapalnego, choć mogą one czasami występować. Objawy narządowe wykluczają rozpoznanie PACNS. U większości chorych stwierdza się nieprawidłowości w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego, najczęściej w postaci pleocytozy i podwyższonego stężenia białka. Kolejne, kontrolne wyniki badań płynu mózgowo-rdzeniowego w trakcie choroby zazwyczaj są także nieprawidłowe. Badania serologiczne oraz posiewy płynu mózgowo-rdzeniowego służą do wykluczenia podłoża infekcyjnego. Bardzo ważną rolę w diagnostyce PACNS odgrywają badania obrazowe. W badaniu rezonansu magnetycznego (MR) stwierdzano zmia-

ny o charakterze niedokrwiennym i krwotocznym o różnym czasie powstania, zmiany o charakterze leukoencefalopatii, wzmocnienie opon miękkich po podaniu kontrastu lub zmiany *tumor-like*. Opisywano również zmiany w rdzeniu kręgowym. Dużą wartość diagnostyczną mają badania naczyniowe. W angiografii naczyń mózgowych stwierdza się zwykle obustronne zwężenie lub zamknięcie naczyń, jako następstwo procesu zapalnego ściany naczyniowej. W niektórych przypadkach z potwierdzonym histopatologicznie PACNS, w badaniu angiograficznym nie stwierdza się żadnych zmian. Badanie biopsyjne mózgu oraz opon miękkich wykazuje zapalenie naczyń o charakterze ziarniniakowym, martwicę włóknikową ścian naczyń oraz nacieki limfocytarne. Badanie to jest tak zwanym złotym standardem w rozpoznaniu PACNS. Biopsję należy przeprowadzić po wykonaniu badania MR, uwzględniając okolice stwierdzanych zmian oraz tak zwane obszary nieelokwentne. Najczęściej wykonuje się ją w prawej okolicy czołowej. Brak jest jednoznacznych, ustalonych schematów postępowania terapeutycznego u chorych z PACNS. Wynika to przede wszystkim z rzadkości występowania schorzenia. Zazwyczaj stosuje się podobne schematy leczenia jak w układowych zapaleniach naczyń z zajęciem naczyń OUN (steroidoterapia i cyklofosfamid).

Układowe zapalenia naczyń

W przypadku objawów sugerujących zapalenie naczyń OUN należy rozważyć możliwość jego wtórnego zajęcia w przebiegu pierwotnych, układowych zapaleń naczyń. Współistnienie objawów neurologicznych z objawami ogólnymi, takimi jak gorączka, brak apetytu i istotna klinicznie utrata masy ciała oraz męczliwość lub objawów zapalenia stawów, zmian skórnych o typie zapalenia naczyń i cech zajęcia narządów wewnętrznych wskazuje na konieczność przeprowadzenia diagnostyki w kierunku zapaleń naczyń. Do zmian skórnych w przebiegu zapaleń naczyń należy plamica, drżawate wybroczyny, *livedo reticularis*, owrzodzenia lub niedokrwienie dystalnych części kończyn. O zajęciu układu oddechowego może świadczyć zapalenie błony śluzowej nosa lub zatok, krwawienie z nosa, krwioplucie, zapalenie płuc z obecnością nacieków w badaniach obrazowych. Zapalenie naczyń nerkowych może powodować nadciśnienie tętnicze, białkomocz i zmiany w osadzie moczu, a nawet gwałtownie postępującą niewydolność nerek. Zajęcie naczyń układu pokarmowego może objawiać się anginą brzuszną w przebiegu

niedokrwienia jelit, krwawieniem z przewodu pokarmowego lub jego perforacją. W przypadku współistnienia objawów zajęcia układu nerwowego i wyżej wymienionych objawów należy wykonać badania dodatkowe obejmujące ocenę parametrów stanu zapalnego, morfologii i rozmazu krwi obwodowej, badanie ogólne moczu i parametrów funkcji nerek oraz badania przeciwciał przeciwdrożdżowych, przeciw cytoplazmie neutrofilii (c- i pANCA), krioglobulin, a także czynnika reumatoidalnego i przeciwciał antyfosfolipidowych w celu wykluczenia zapalenia naczyń w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów lub zmian zakrzepowo-zatorowych w zespole antyfosfolipidowym. Pierwotne układowe zapalenia naczyń klasyfikowane są na podstawie konsensusu z Chapel Hill w zależności od wielkości zajętych naczyń. Poniżej omówiono pierwotne układowe zapalenia naczyń, w których dochodzi do zajęcia naczyń OUN.

Choroba Behçeta

Chorobę Behçeta pierwotnie opisano jako współistnienie zapalenia naczyń, aft w jamie ustnej oraz owrzodzeń na narządach płciowych. Jest ona przewlekłym układowym schorzeniem zapalnym o charakterze nawrotowym. Wiąże się z zapaleniem naczyń tętniczych i żylnych różnej wielkości. Najczęściej występuje u mieszkańców Bliskiego Wschodu i krajów basenu Morza Śródziemnego, a także krajów leżących na tak zwanym jedwabnym szlaku, chociaż coraz częściej rozpoznaje się ją także w innych populacjach. Klinicznie charakteryzuje się zmianami w zakresie błon śluzowych i skóry. Zalicza się do nich nawracające afte w jamie ustnej i na narządach płciowych, zmiany krostkowe i owrzodzenia skóry oraz rumień guzowaty, patergię, czyli nadwrażliwość skóry na urazy, na przykład na ukłucie igłą oraz zapalenie naczyń, często powikłane obecnością ropnej wydzieliny w przedniej komorze oka (tzw. ropostekiem). Towarzyszą im objawy ogólne, zapalenie stawów, zapalenie żył powierzchownych i głębokich, zapalenie tętnic z wytwarzaniem tętniaków, zajęcia przewodu pokarmowego, płuc, narządu wzroku i układu nerwowego.

Zajęcie układu nerwowego w przebiegu choroby Behçeta należy do ciężkich powikłań tego schorzenia. Występuje ono u od 5 do ponad 50% chorych. W badaniu populacji tureckiej stwierdzono częstość występowania rzędu 5,3%. Dominuje zajęcie OUN, gdzie wyróżnia się dwie główne postaci: postać pierwotną, miąższową (*parenchymal CNS involvement*), najprawdopodobniej związaną

z zapaleniem drobnych naczyń tętniczych i żylnych OUN oraz postacią wtórną, niemiąższową, tak zwaną naczyńniową, w następstwie zakrzepicy zator żylnych opony twardej oraz zespołu żyły czczej [6, 7]. Akman-Demir i wsp. [6] opisali zmiany w OUN w przebiegu choroby Behçeta u 200 chorych z Turcji — 155 mężczyzn i 45 kobiet. W grupie tej około 75% chorych miało zmiany miąższowe w OUN, czyli zmiany pierwotne, z zajęciem pnia mózgu — 51%, rdzenia kręgowego — 14%, półkul mózgu — 15% oraz z izolowanymi objawami piramidowymi — 19%. Najczęstszymi objawami zajęcia OUN były objawy piramidowe, bóle głowy, uszkodzenie nerwów czaszkowych, porażenie połowicze, ośrodkowe zaburzenia widzenia i słuchu oraz zaburzenia czynności zwieraczy. Typowy obraz kliniczny zaostrzenia objawów miąższowego zajęcia OUN, występujący najczęściej u mężczyzn, to nagły początek z towarzyszącą gorączką, postępującym w ciągu kilku dni porażeniem połowicznym, bólem głowy, stopniowymi zmianami zachowania i upośledzeniem czynności zwieraczy. W badaniu przedmiotowym stwierdza się zwykle obustronne objawy piramidowe, rzadziej objawy pniowe oraz zespół piramidowo-mózdzkowy. Rzadko występują zaburzenia czucia i objawy oponowe [6, 7].

Zmiany wtórne w przebiegu zakrzepicy zator żylnych lub zajęcia tętnic średniej wielkości dotyczą około 30% chorych i powodują między innymi wzmożone ciśnienie śródczaszkowe z bólami głowy, obrzękiem tarcz nerwu wzrokowego, objawy ogniskowego uszkodzenia układu nerwowego, napady drgawkowe, porażenia nerwów czaszkowych i zaburzenia świadomości. Zajęcie naczyń tętniczych może powodować powstawanie tętniaków, których pęknięcie skutkuje krwotokami — śródczaszkowym lub podpajęczym. Mogą także wystąpić objawy podrażnienia opon mózgowych. Przebieg kliniczny charakteryzują okresy zaostrzenia i remisji, lub też pierwotna lub wtórna progresja zmian, opisywane są także zmiany nieme klinicznie.

Na ogół u danego chorego występuje jeden rodzaj zmian. Postać wtórna rokuje lepiej, natomiast postać śródmiąższowa, z zajęciem pnia mózgu, szybko postępująca, z podwyższonym stężeniem białka i pleocytozą w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego rokuje niekorzystnie [8].

Zmiany w MR u chorych z zajęciem miąższowym OUN w trakcie zaostrzeń dotyczyły głównie pnia mózgu i jąder podstawy, natomiast u chorych z przewlekłym przebiegiem choroby rzadziej opisywano zmiany w tych lokalizacjach. Zmiany mogą

mieć charakter pojedynczych lub licznych drobnych ognisk ulegających wzmocnieniu kontrastowemu, trudnych do odróżnienia od zmian w przebiegu stwardnienia rozsianego. U chorych z zespołem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego najczęściej stwierdzano zakrzepicę zatok żylnych mózgu [7, 8].

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u chorych ze zmianami miąższowymi w 60% przypadków wykazywało pleocytozę i podwyższone stężenie białka, na ogół nie wykrywano prązków oligoklonalnych, zaś u chorych ze zmianami wtórnymi nie stwierdzano nieprawidłowości poza podwyższonym ciśnieniem płynu mózgowo-rdzeniowego.

Badania autopsyjne wykazały, że najczęściej dochodzi do zmian o charakterze demielinizacji dróg korowo-rdzeniowych, licznych ognisk martwicy, zwłaszcza w obrębie pnia mózgu i jąder podstawy, encefalomalacji, okołonaczyniowego nacieku komórkowego oraz zaniku mózgu. Ponadto opisywano rozlane limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, a w przebiegu zmian wtórnych — zakrzepicę zatok żylnych mózgu.

Zapalenie dużych naczyń

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic — zapalenie tętnicy skroniowej

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA, *giant cell arteritis*) jest to zapalenie ziarniniakowe ściany naczyń aorty i jej dużych odgałęzień, występujące najczęściej w krajach Europy Zachodniej. Chorują na nie głównie osoby po 50. roku życia, a częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem. Zapalenie w sposób typowy obejmuje odgałęzienie tętnicy szyjnej zewnętrznej, w tym tętnicę skroniową powierzchowną, tętnicę potyliczną, tętnice twarzową i językową oraz gałęzie wewnątrzczaszkowe. Objawami niedokrwienia w obszarze unaczynienia tych naczyń są silne bóle głowy oraz bóle skalpu (powierzchnowe bóle skóry głowy, np. przy czesaniu), chromanie żuchwy i języka, przemijające (*amaurosis fugax*) i trwałe zaburzenia widzenia. Zapalenie tętnicy skroniowej często współistnieje z polimialgią reumatyczną, która charakteryzuje się bólami i ograniczeniem ruchomości w zakresie obręczy barkowej i biodrowej, a także objawami ogólnymi (gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała) i podwyższonymi parametrami stanu zapalnego [8, 9].

Powikłania neurologiczne to przede wszystkim powikłania neurooftalmologiczne oraz objawy niedokrwienia OUN, zwłaszcza w zakresie krążenia

kręgowo-podstawnego. Zaburzenia widzenia dotyczą 20–30% chorych, z czego u około połowy dochodzi do trwałej utraty wzroku. Utrata wzroku może być jedno- (73,1%) lub obuoczną (26,9%). Występuje najczęściej nagle, w ciągu kilku dni. Może być poprzedzona objawami zwiastunowymi, takimi jak ból głowy, gorączka, objawami ogólnymi oraz chromaniem żuchwy [9]. Najczęściej (91%) dochodzi do przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, rzadziej do neuropatii tylnej i niedrożności tętnicy środkowej siatkówki (8,7%). Ich następstwem może być najcięższe powikłanie GCA — trwała utrata wzroku, często poprzedzona przemijającym niedowidzeniem, podwójnym widzeniem lub bólem gałki ocznej. Utrata wzroku może być też wynikiem uszkodzenia korowego wskutek udaru niedokrwiennego w obszarze unaczynienia tętnic podstawno-kręgowych. Największe ryzyko utraty wzroku dotyczy chorych z chromaniem żuchwy i podwójnym widzeniem oraz chorych, u których występuje tkliwość i nierównomierne poszerzenie tętnicy skroniowej [9]. Neuropatia niedokrwiennej nerwu wzrokowego często występuje obustronnie, a do przejścia przemijającego niedokrwienia nerwu wzrokowego w trwałe dochodzi w czasie od kilku godzin do kilku dni. Szybkie rozpoznanie i podjęcie leczenia dużymi dawkami glikokortykosteroidów podawanymi doustnie lub dożylnie jest jedyną szansą na uratowanie wzroku w tej grupie chorych.

Udary mózgu opisywano u 1–3% chorych, najczęściej o charakterze niedokrwinnym, rzadziej występuje krwawienie podpajęczynówkowe lub wewnątrzczaszkowe. Opisywano także śmiertelne przypadki udaru pnia mózgu.

Choroba Takayasu

Choroba Takayasu, inaczej tak zwana choroba bez tętna, dotyczy głównie młodych kobiet, częściej opisywana jest w populacjach azjatyckich. Charakteryzuje się zajęciem aorty i jej głównych odgałęzień oraz tętnic płucnych. Manifestuje się klinicznie ogólnymi objawami (gorączka, złe samopoczucie), nadciśnieniem tętniczym naczyniowo-nerkowym, anginą brzuszno, chromaniem kończyn, zaburzeniami widzenia i objawami niedokrwienia OUN. Przedmiotowo stwierdza się różnicę ciśnień tętniczych na przeciwległych kończynach górnych lub brak tętna, słyszalny szmer nad dużymi naczyniami, chromanie kończyn. We wczesnym okresie dominują objawy aktywnego zapalenia naczyń z gorączką, osłabieniem, utratą masy ciała, tkliwością w zakresie tętnic szyjnych oraz bólami stawów,

natomiast później przeważają objawy niedokrwienne związane ze zwężeniem lub niedrożnością odgałęzień aorty [10].

Do zajęcia OUN dochodzi u ponad połowy chorych, u pacjentów opisywano zawroty głowy, przemijające lub utrwalone zaburzenia widzenia, udar mózgu lub przemijające niedokrwienie mózgu (TIA, *transient ischaemic attack*). Nieswoiste objawy zajęcia OUN, takie jak zawroty i bóle głowy, występują u 90% chorych. Mogą one być objawem zajęcia tętnic kręgowych, fenomenu podkradania związanego ze zmianami o typie zwężeń lub niedrożności tętnic podobojczykowych lub tętnicy łączącej tylnej. Zaburzenia widzenia są następstwem zajęcia tętnicy szyjnej wspólnej lub tętnic kręgowych. Najcięższym powikłaniem jest udar mózgu, przede wszystkim niedokrwienno, rzadziej krwotoczny, związany najczęściej ze zmianami zakrzepowo-zatorowymi w następstwie zajęcia dużych naczyń, poszerzenia łuku aorty i jej odgałęzień lub niedomykalności zastawek aortalnych w przebiegu zmian zastawkowych. Rzadko stwierdza się angiograficzne cechy zapalenia naczyń mózgowych. Dlatego uważa się, że główną przyczyną zmian w OUN jest w przypadku zmian niedokrwienno embolizacja naczyń mózgowych lub niedrożność tętnic dogłowych (szyjnych lub kręgowych) oraz nadciśnienie tętnicze o etiologii naczyniowo-nerkowej w przypadku udarów krwotocznych, a nie zapalenie naczyń mózgowych *sensu stricto*. W leczeniu stosuje się glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne [8].

Zapalenie średnich naczyń

Guzkowe zapalenie tętnic

Guzkowe zapalenie tętnic (PAN, *polyarteritis nodosa*) jest bardzo rzadkim zapaleniem naczyń średniej wielkości, w którym dochodzi do odkładania kompleksów immunologicznych w ścianach naczyń. Często kojarzy się z antygenem HBs. Chorują na nie osoby obu płci z podobną częstością. Klinicznie charakteryzuje się zajęciem naczyń nerkowych (nadciśnienie naczyniowo-nerkowe), naczyń krezki (angina brzuszna), zajęciem mięśni (mialgia, zanik mięśni), zmianami skórnyimi (siność siatkowata, guzki podskórne), zapaleniem jąder, objawami ogólnymi (utrata masy ciała, gorączką, wyniszczeniem). U chorych na PAN na ogół nie wykrywa się przeciwciał ANCA, ani innych autoprzeciwciał, istotnie częściej natomiast występuje antygen Hbs oraz kompleksy immunologiczne. W przebiegu PAN najczęściej dochodzi do zajęcia obwodowego układu nerwowego (60–

–70% chorych), związanego z zapaleniem *vasa nervorum*. Klinicznie stwierdza się mononeuropatię, *mononeuritis multiplex* lub polineuropatię z dominującym początkowo zajęciem nerwów czuciowych, a następnie ruchowych, które często mogą być objawami zwiastunowymi choroby. Do zajęcia OUN w PAN dochodzi znacznie rzadziej (20–30%), w późnym okresie choroby i dotyczy ono głównie mózgu, rzadziej rdzenia kręgowego. Objawia się encefalopatią, objawami ogniskowego uszkodzenia OUN oraz napadami drgawkowymi. W wyniku encefalopatii może dojść do upośledzenia funkcji poznawczych, zaburzeń psychotycznych (omamów, urojeń), zaburzeń świadomości [8, 10]. Zajęcie OUN znacznie pogarsza rokowanie. Na ogół towarzyszą mu objawy ogólne (gorączka, złe samopoczucie, bóle mięśni, wyniszczenie). Badania obrazowe mózgu wykazują drobne obwodowe ogniska niedokrwienia w obszarach korowych i podkorowych, co może odpowiadać zajęciu średnich i drobnych naczyń. Rzadko spotyka się krwotoki wewnątrzczaszkowe, które mogą być następstwem zapalenia naczyń wewnątrzczaszkowych lub powikłaniem nadciśnienia naczyniowo-nerkowego. W angiografii naczyń mózgowych zazwyczaj nie występują typowe dla pozamózgowej lokalizacji PAN (nerki, tętnica krezkowa) mikrotętniaki. Zawsze należy wykluczyć obecność materiału zatorowego w sercu. W leczeniu stosuje się wysokie dawki kortykosteroidów oraz leki cytotoksyczne (cyklofosfamid) i immunosupresyjne (azatiopryna).

Zapalenie małych naczyń — zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał ANCA

Ten typ zapaleń naczyń obejmuje ziarniniakowatość Wegenera, zespół Churg-Strauss (CSS, *Churg-Strauss syndrome*) oraz MPA. Charakteryzuje je martwicze zapalenie drobnych naczyń. W przypadku ziarniniakowatości Wegenera i CSS uogólniona faza zapalenia naczyń poprzedzona jest fazą zlokalizowanego nacieku ziarniniakowego. W schorzeniach tych wykrywa się przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilii — tak zwane przeciwciała ANCA, wśród których wyróżnia się 2 podtypy: cANCA, dla których antygenem jest proteinaza-3 oraz pANCA, skierowane przeciwko mieloperoksydazie, a także innym antygenom. W ziarniniakowatości Wegenera dominują przeciwciała cANCA, których miano wiąże się z zakresem zmian i aktywnością choroby. W MPA przeważają przeciwciała pANCA, w CSS jednakowo często występują oba rodzaje przeciwciał.

Ziarniniakowość Wegenera

Ziarniniakowość Wegenera należy do zapaleń naczyń skojarzonych z obecnością przeciwciał ANCA, charakteryzuje się zajęciem górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek. Występuje najczęściej w 4. i 5. dekadzie życia. Typowo wykrywane są przeciwciała cANCA, których miano rośnie wraz ze wzrostem aktywności choroby i zakresem zajęcia narządów. W ziarniniakowości Wegenera ziarnina zapalna obejmuje początkowo błony śluzowe nosa i górnych dróg oddechowych oraz oskrzeli. W tym okresie najczęściej obserwuje się przewlekły nieżyt nosa, krwawienie z nosa, zapalenie zatok, owrzodzenia w jamie ustnej, upośledzenie słuchu i zaburzenia równowagi. Naciek zapalny w oczodołach może powodować jednostronny wytrzeszcz oraz zaburzenia widzenia, związane z uciskiem nerwu wzrokowego i skrzyżowania przez ziarninę zapalną. W fazie uogólnionego zapalenia naczyń dochodzi do zajęcia dolnych dróg oddechowych, nerek, skóry oraz układu nerwowego [10, 11].

Analiza największej opisaną dotychczas grupy chorych z ziarniniakowością Wegenera wykazała, że do zajęcia układu nerwowego dochodzi u ponad 33% chorych. Dominowały zmiany w OUN (28%). Zajęcie obwodowego układu nerwowego dotyczyło 16% i charakteryzowało się *mononeuritis multiplex* lub symetryczną polineuropatią obwodową. Uszkodzenie OUN może być następstwem zapalenia naczyń OUN, szerzenia się ziarniny zapalnej przez ciągłość z oczodołami, zatokami i jamą nosową, co może powodować nacieczenie i uszkodzenie sąsiednich struktur, takich jak kości czaszki i opony mózgowe, ujścia nerwów czaszkowych oraz powstawanie ziarniniaków w zakresie OUN bez łączności ze zmianami ziarniniakowymi w górnych drogach oddechowych i oczodołach [8, 11].

Zajęcie OUN objawiało się bólami głowy, zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu, objawami ogniskowego uszkodzenia OUN, napadami drgawkowymi, upośledzeniem słuchu pochodzenia ośrodkowego oraz zaburzeniem widzenia. U 6% chorych obserwowano zajęcie nerwów czaszkowych, przede wszystkim okoruchowego, odwodzącego i twarzowego, u 5% wystąpiła oftalmoplegia zewnętrzna. U 13 chorych stwierdzono incydenty naczyniowo-mózgowe (udar mózgu u 12 osób oraz krwotok podtwardówkowy u 1 osoby). Dość charakterystyczne dla ziarniniakowości

Wegenera jest zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, które może objawiać się bólem głowy, uszkodzeniem licznych nerwów czaszkowych, drgawkami, encefalopatią, ataksją, wytrzeszczem gałki ocznej i obniżeniem ostrości widzenia. Naciek w przysadce może prowadzić do moczówki prostej. Badanie MR wykazuje rozlane zmiany naczyniowe mózgowia, rozlane lub ogniskowe zajęcia opony twardej oraz wzmocnienie kontrastowe w zakresie zapalnie zmienionych tkanek oczodołu i błony śluzowej zatok przynosowych [8, 12]. W leczeniu stosuje się leki immunosupresyjne, cytotoksyczne (cyklofosfamid) oraz glikokortykosteroidy. Zmiany ziarniniakowe w obrębie OUN mogą być odporne na leczenie zachowawcze i wymagać leczenia operacyjnego.

Zespół Churg-Strauss

Zespół Churg-Strauss pierwotnie opisano jako „alergiczne zapalenie ziarniniakowe i zapalenie naczyń” u chorych na astmę. Należy do zapaleń małych naczyń z obecnością przeciwciał ANCA (wykrywane u 40–75% chorych), przy czym przeciwciała cANCA i pANCA wykrywane są z podobną częstością. Jest to najrzadziej występujące zapalenie naczyń skojarzone z ANCA, dotyczy zwłaszcza osób w średnim wieku, częściej mężczyzn. Typowo CSS rozwija się u chorych z wieloletnią astmą lub alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i polipowatością lub zapaleniem zatok obocznych nosa, u których następnie dochodzi do uogólnionej reakcji zapalnej z eozynofilią obwodową oraz martwiczym zapaleniem naczyń. Do obrazu klinicznego należy neuropatia obwodowa, zajęcie płuc w postaci guzków, zwiewnych nacieków zapalnych o charakterze ziarniniaków z przewagą eozynofili lub krwawienia pęcherzykowego, zapalenie naczyń skóry, zajęcie serca, nerek i przewodu pokarmowego [10].

W przebiegu choroby często dochodzi do zajęcia obwodowego układu nerwowego (66–76%) w postaci *mononeuritis multiplex*, rzadziej symetrycznej polineuropatii (24%) lub asymetrycznej polineuropatii lub radikulopatii łędźwiowej. Zajęcie OUN jest rzadsze (6–39%) i może objawiać się uszkodzeniem nerwów czaszkowych lub udarem niedokrwiennym ze splątaniem, drgawkami lub śpiączką [8]. W leczeniu stosuje się glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne.

PIŚMIENNICTWO

1. Berlit P. Review: diagnosis and treatment of cerebral vasculitis. *Therap. Advanc. Neurol. Disord.* 2010; 1: 29–42.
2. Calabrese L.H., Duna G.F., Lie J.T. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1189–1201.
3. Chu C.T., Gray L., Goldstein L.B., Hulette C.M. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multidisciplinary approach. *J. Neuropath. Exper. Neurol.* 1998; 57: 30–38.
4. Hajj-Ali R.A., Calabrese L.H. Central nervous system vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2009; 21: 10–18.
5. Cellucci T., Benseler S.M. Central nervous system vasculitis in children. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010; 5: 590–597.
6. Akman-Demir G., Serdaroglu P., Tasi B. and the Neuro-Behcet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999; 122: 2171–2182.
7. Yazici H., Yurdakul S., Hamuryudan V. Behcet disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001; 13: 18–22.
8. Rossi C.M., Di Comite G.D. The clinical spectrum of the neurological involvement in vasculitides. *J. Neurol. Sci.* 2009; 285: 13–21.
9. Borg F.A., Dasgupta B. Treatment and outcome of large-vessel vasculitis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2009; 23: 325–337.
10. Bell G.V., Bridges Jr S.L. *Vasculitis*. Second edition. Oxford University Press 2008.
11. Wardyn K., Życińska K. (red.). *Pierwotne układowe zapalenie naczyń*. Urban & Partner, Wrocław 2004.
12. Nishimo H., Rubino F.A., De Remeo R.A. i wsp. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis 3 an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo clinic. *Ann. Neurolog.* 1993; 1: 4–9.