

Primär CNS-vaskulit (PCNSV) PACNS (Primary Angiitis of the CNS)

PM för handläggning av patient med misstänkt PCNSV, inklusive differentialdiagnostisk utredning, behandling och uppföljning.

Bakgrund

Okänd etiologi. Mycket sällsynt - 2,4 fall / miljon. Könsfördelning m:kv varierar i olika studier, från 1:1 till 7:3. Drabbar alla åldrar, medelvärde på 50 år (7 mån-78 år).

Orsakshypotes

Granulomatöst liknande inflammation där man har misstanke om cellmedierad orsak. T-celler blir sensitiserade sekundärt till systeminflammation eller virusagens som leder till en immunologisk attack mot "cross-reacting" epitoper i hjärnans kärl. I mikroskop av vaskulit kärl ses infiltration av lymfocyter, monocyter, histiocyter och plasmaceller. De flesta cellerna är CD4-pos T-lymfocyter. Vidare ses transmural inflammation med produktion av bla IL6, IL17 samt aktivering av alternativa komplementvägen.

Symptom

Ofta prodromalsyndrom upp till 3 mån innan insjuknande – huvudvärk, illamående – ibland med kräkningar. Symptom och objektiva fynd i vanlighetsordning, som regel i kombination:

1. Huvudvärk (58–63%)
2. Kognitiv störning (47%)
3. Cerebral ischemi (32%) eller hematom (11%)
4. TIA
5. Afasi (14%)
6. Synfältsdefekter, dimsyn, dubbelseende (17%)
7. Epileptiska anfall (15%)
8. Ataxi (14%)
9. Papillödem
10. Amnestiskt syndrom
11. Spinala symptom (5–14%)

Diagnoskriterier

1. Oförklarlig fokalneurologi, där andra orsaker uteslutits
2. Tecken på kärlinflammation inom CNS med konventionell angiografi, histopatologi eller båda.

Handläggare: Heléne Abrahamsson
Fastställare: Michael Mazya
Organisation:

Dokumentnr: K56683
Version: 2
Giltig fr.o.m: **2023-01-10**

3. Inga tecken på systemisk vaskulit eller andra sjukdomar (infektion/inflammation) som kan ge angiografiska eller histopatologisk bild som vid primär CNS vaskulit.

Differentialdiagnoser

Utredningen är omfattande, då PCNSV är en uteslutningsdiagnos. I första hand behöver man utesluta reumatologiska systemsjukdomar och infektionssjukdomar.

- Viral infektion (tex HIV, VZV)
- Bakteriell infektion (tex neuroborrelios, syfilis, mykobakterier)
- Svampinfektion (tex aspergillos, nocardiosi, cryptococcus, histoplasmos)
- Subakut bakteriell endokardit
- Lymfom
- Cerebral gliomatos
- SLE
- Granulomatos med polyangit
- Eosinofil granulomatos med polyangit (Churg-Strauss syndrom)
- Behcets syndrom
- Sjögrens syndrom
- Polyarteritis nodosa
- Sarkoidos
- Jättecellsarterit
- Susacs syndrom
- CADASIL
- Mutationer i HERNES, COL4A1, TREX1
- RCVS
- Ateroskleros
- Fibromuskulär dysplasi
- Moyamoya-sjukdom
- Strålinducerad vaskulopati
- Demyeliniserande sjukdomar
- Cerebral emboli
- Cerebral (särskilt intrakraniell) artärdissektion
- Cerebral ventrombos
- Kardiellt myxom
- Koagulopatier, inkl antifosfolipidsyndrom

Avbildning, radiologi

- DT hjärna med angiografi (DT/DTA) kan ibland visa infarkt/blödning och kaliberväxlingar i artärer.
- MR hjärna är patologisk i >90% av fallen, multipla infarkter är vanligaste fynd.
- MR hjärna med kärlväggsekvenser kan visa kontrastuppladdning i kärlväggar.

Handläggare: Heléne Abrahamsson
Fastställare: Michael Mazya
Organisation:

Dokumentnr: K56683
Version: 2
Giltig fr.o.m: 2023-01-10

- Konventionell angiografi (Digital subtraktionsangiografi (DSA) kan visa kaliberväxlingar i artärer.

Biopsi

Biopsi av leptomeningeal vävnad och/eller affekterat parenkym anses vara guldstandard för att ställa diagnosen PCNSV.

Lumbalpunktion

Se paket i Take Care, Neuro1 och NeuroMott

Analyserna omfattar cellräkning, proteinkemisk analys, bakterieodling, serologisk analys av borrelia samt neurotrota virus (VZV, HSV1-2, HIV, enterovirus (Coxsackie, echo, polio) under sommarhalvåret även TBE). Panoramamat av neurotrota virus är varierande och således screenas de agens som i dagsläget anses vara aktuella. För att erhålla aktuell information över vilka neurotrota virus som screenas kontaktar man mikrobiologen. <https://www.karolinska.se/for-vardgivare/karolinska-universitetslaboratoriet/klinisk-mikrobiologi/kontakta-oss/>

1. LP Stroke/TIA – vaskulit (csv)

- a. Cellräkning (Celler-Csv)
- b. Laktat/Glukos (Laktat-Csv / Glukos-Csv)
- c. Albumin/albuminkvot (Celler-Csv)
- d. Isoelektrisk fokusering (IEF) (Likvorblankett Huddinge-manuell)
- e. KFLC-IF
- f. Parenkymskademarkörer (Neurofilament light protein (NFL) – Csv). Vid behov tas TAU (kortikal biomarkör) och GFAP (astrocytomarkör).

2. Bakterieanalyser

- a. Borrelia i serum och likvor (Borrelia CNS-Ak)

3. Virusanalyser (Virus CNS Ak – Csv, CNS virus – Csv, Enterovirus-RNA – Csv, HSV 1/2-DNA – Csv, Varicella Zoster-DNA – Csv.

- a. Neurotrota virus
- b. Serologi serum/likvor
- c. PCR Neurotrota virus
- d. HIV

4. Klinisk immunologi – Cytokiner i serum och likvor

- a. IL-6, CXCL-13
- b. Utvidgad utredning med IFN-gamma, TNF-alfa, IL-8, IL-10 skickas till Sahlgrenska Universitetssjukhuset

5. Klinisk immunologi-prover i blod, del av arterit/vaskulitutredning

- a. ANA-screen (cellkärnor+nativt DNA, SS-A, SS-B, Sm, RNP, Scl-70, Jo-1)
- b. ANCA (PR3, MPO-antikroppar, GBMak)

- c. Kardiolin (IgG och IgM), Beta-2-GP1 (IgG och IgM), lupus antikoagulans
- d. Komplement C3 och C4
- e. Immunglobuliner IgG, IgA, IgM
- f. Paraneoplastiska prover kan övervägas

6. Klinisk Kemi

- a. Blodstatus, LPK, B-celler, krea
- b. Immun-elfores (IgG, IgA, IgM, orosmuroid, haptoglobin)
- c. S-CRP
- d. S-SR
- e. U-sediment om U-sticka visar proteinuri

Om pat uppvisar småkärlsvaskulit utanför CNS, överväg Kryoglobuliner. Hantering: Provröret vänds minst 5 ggr efter provtagning. Lägg röret i en handske och knyt till, placera därefter genast i en termos med 37 - 40°C vatten. Transport: skickas i termos med 37 - 40°C vatten. Transporteras till laboratoriet inom 4 h.

Tolkning av svar

Vid vaskulit finner man oftast (>90 %) en lätt störning av blodhjärnbarriären (albuminkvot 10-14) och en lätt pleocytos med monoövertikt (5-50 celler). Ytterligare stöd för inflammation är stegrade cytokiner (ffa IL6 och CXCL-13).

Oligoklonala IgG-band respektive fria lätta kappa kedjor (KFLC-IF) är senare tecken på inflammation och ses sällan tidigt i förloppet.

Utfall av bl.a. ANA/ANCA, RF, Kryoglobuliner etc föranleder misstanke om sekundär CNS-vaskulit och kontakt med reumatologspecialist.

Fallgropar

Interleukiner kan ej värderas om det föreligger blödning. Interleukiner bör tas vardagar innan 13:00 för att säkerställa provets stabilitet (tål kylning/frysning dåligt). Interleukiner påverkas kraftigt av kortison, säkerställ provtagning innan behandling. Efterbeställning av interleukiner kan svårligen göras pga. degradation.

Behandling

Alla föreslagna behandlingsregimer grundas på observationella studier och fallrapporter och är inspirerade av behandling mot systemiska/sekundära vaskuliter och reumatologiska sjukdomar. Flera omständigheter, bl.a. att PACNS är en mycket sällsynt sjukdom som också är svår att diagnostisera, gör att det saknas välkontrollerade behandlingsstudier som evidensbas.

1. Solu-Medrol 1gr x III-V (obs, se även punkt 4 nedan)

- Uttrappning med start av Prednisolon 60mg dagl. Minska dygnsdosen med 5 mg varannan - var tredje vecka till 20 mg/dag.
- Minska dygnsdosen med 2,5 mg varannan - var tredje vecka till 10 mg/dag.

Handläggare: Heléne Abrahamsson
Fastställare: Michael Mazya
Organisation:

Dokumentnr: K56683
Version: 2
Giltig fr.o.m: 2023-01-10

- Minska dygnsdosen med 1,25 mg varje månad till 0.
- Förbered patienten på att kliniska återfall kan förekomma - höj då dosen ett steg över den senaste dosen som gav symtomfrihet, och följ därefter utsättnings-schemat igen. Vid nya symptom, pulsinfusion av Solu-Medrol.
- Total behandlingstid 6–12 månader

2. Cyklofosfamid (Sendoxan®)

- Dos: 15mg/kg (högsta rek dos), enl schema i 6 mån - anpassas till ålder och njurfunktion. PM för iv behandling finns på Reumatologens hemsida
- Skydd för urinblåsa – Mesna (Uromitexan®)
- Skydd pneumocystis jirovii – Bactrim 400mg/80mg, 1 tabl 3ggr/v - justera efter njurfunktion
- Alternativt: Cyklofosfamid i tablettform, dagligen i 6 månader.
- OBS! Ev ökad risk för lymfom, urinblåsecancer.

3. Alternativ behandling

- Tocilizumab (RoActemra)
- IL-6 rec –ak, slår på cirkulerande och membranbundna IL-6 rec
- Indikation RA, JRA, GCA
- Studerat vid Takayasu syndrom och jättecellsarterit (GCA) Dosering 8mg/kg ges ca var månad i 6mån. Inom neuro har vi använt 400mg iv var 4-6v. PM finns på Reumatologens hemsida.

4. Adjuvant behandling

- Ulcusprofylax
- Osteoporosprofylax
- Överväg trombocythämmare, nimodipin, verapamil

Uppföljning

- Neurologremiss uppföljning av Strokeläkare efter 3mån
 - Uppföljning sker i samarbete med NIM-flödet
 - Remiss för MR+MRA/DT+CTA som utförs ca 2 veckor innan åb
- Reumatologuppföljning om pat visar tecken på systemisk sjukdom, t.ex. ANA/ANCA-positivitet

Referenser

Primary Angiitis of the CNS. Noufal, Mazen. 2016.

Handläggare: Heléne Abrahamsson
Fastställare: Michael Mazya
Organisation:

Dokumentnr: K56683
Version: 2
Giltig fr.o.m: 2023-01-10

<https://emedicine.medscape.com/article/1484146-overview>

Primary Central Nervous System Vasculitis
Godasi, Pang, Chauhan, Bollu. *NCBI, StatPearls, 2021.*
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482476/>

Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. Calabrese, Mallek. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67(1):20-39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3275856/>

Adult primary central nervous system vasculitis. Salvarani, Brown, Hunder. *Lancet* 2012.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22575778/>

Arbetsgrupp

Albert Hietala, överläkare, med. dr, PF Neuroinflammation, ME Neurologi
Anna Steinberg, överläkare, docent, PF Stroke, ME Neurologi
Francesca Faustini, bitr. överläkare, PF Spondartritsjukdomar, ME Gastro, Hud och Reuma
Ola Börjesson, bitr. överläkare, PF Artritsjukdomar, ME Gastro, Hud och Reuma

Med varsam redigering av Michael Mazya, bitr. överläkare, docent, PFA Stroke

Versionshistorik

Version	Datum	Förändring och kommentar	Ansvarig
2			
1	2021-10-20	Första gällande version	Hietala/Steinberg/Mazya

Handläggare: Heléne Abrahamsson
Fastställare: Michael Mazya
Organisation:

Dokumentnr: K56683
Version: 2
Giltig fr.o.m: **2023-01-10**