



UNIVERSITÀ DI PISA

Scuola di dottorato in Fisiopatologia Clinica e Scienze del Farmaco

Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia Medica e Farmacologia

Direttore Prof. E. Ferrannini

Settore Scientifico Disciplinare: med 09

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA

**“VASCULITI PRIMITIVE DEL SISTEMA
NERVOSO CENTRALE: APPROCCIO
DIAGNOSTICO”**

Relatore

Prof.ssa Paola Migliorini

Candidato

Dott.ssa Eleonora Catarsi

INDICE

ABSTRACT	pag. 4
Capitolo 1: Introduzione	pag. 6
Capitolo 2: Eziopatogenesi	pag. 9
Capitolo 3: Manifestazioni cliniche	pag. 15
3.1 Subset di PACNS	pag. 16
Capitolo 4: Diagnosi	pag. 19
4.1 Esami di laboratorio	pag. 20
4.1.1 Esami ematochimici	pag. 20
4.1.2 Studio del liquor	pag. 21
4.1.2a Scopo dello studio	pag. 23
4.1.2b Materiali e metodi	pag. 23
4.1.2c Analisi statistica	pag. 26
4.1.2d Risultati	pag. 26
4.1.2e Discussione	pag. 30
4.2 Studi di imaging	pag. 31
4.2.1 Risonanza magnetica	pag. 32
4.2.2 Angiografia cerebrale	pag. 39
4.2.3 Angio-risonanza	pag. 44

4.2.3a	Scopo dello studio	pag. 44
4.2.3b	Materiali e metodi	pag. 45
4.2.3c	Risultati	pag. 48
4.2.3d	Discussione	pag. 49
4.3	Biopsia cerebrale	pag. 52
4.3.1	Pattern istologici	pag. 53
Capitolo 5: Diagnosi differenziale		pag. 58
Capitolo 6: Terapia		pag. 64
BIBLIOGRAFIA		pag. 67
LAVORI SCIENTIFICI		pag. 79

ABSTRACT

Le vasculiti primitive del sistema nervoso centrale (PACNS) sono malattie rare, potenzialmente fatali, ad eziologia sconosciuta. L'esordio clinico si caratterizza principalmente per la comparsa di cefalea e/o encefalopatia. La diagnosi di certezza può essere formulata solo con la biopsia cerebrale; in assenza di conferma bioptica, i dati clinici, laboratoristici e di imaging devono essere considerati nell'insieme per rafforzare l'ipotesi diagnostica. Gli esami ematochimici sono generalmente nella norma. Lo studio del liquor evidenzia anomalie non specifiche nella maggior parte dei casi: le alterazioni più comuni sono un aumento delle proteine e/o della conta dei leucociti. La RM convenzionale rivela alterazioni in tutti i pazienti; più frequentemente si evidenziano infarti corticali-subcorticali multipli e bilaterali, a volte in associazione a lesioni emorragiche intraparenchimali e/o subaranoidee. L'angio-RM può essere utile nelle prime fasi d'indagine; questa tecnica è tuttavia meno sensibile dell'angiografia, soprattutto nello studio del circolo posteriore e dei vasi di piccolo calibro. L'angiografia cerebrale riesce ad evidenziare segni di infiammazione dei vasi fino a 250-500µm di diametro; i reperti più comuni sono stenosi multisegmentarie, aneurismi, trombosi multiple dei vasi. La biopsia cerebrale rimane il gold

standard nella diagnosi di PACNS. L'aspetto istopatologico è quello di una vasculite transmurale e segmentaria; per tale motivo una biopsia negativa non esclude completamente una PACNS.

Data l'assenza di biomarkers di malattia e la necessità di ricorrere ad esami invasivi quali l'angiografia e/o la biopsia cerebrali, questa tesi si è proposta di ricercare nuovi approcci diagnostici nello studio delle PACNS.

Capitolo 1

Introduzione

Le vasculiti primitive del sistema nervoso centrale (PACNS) sono malattie rare ad eziologia sconosciuta che interessano esclusivamente i vasi del sistema nervoso centrale (SNC) in assenza di segni di coinvolgimento sistemico. Il processo infiammatorio colpisce principalmente le arterie di piccolo e medio calibro (250-500 μm) della leptomeninge e delle aree corticali e sottocorticali; più raramente sono interessate anche vene e venule¹⁻².

Le PACNS rappresentano l'1.2% delle vasculiti che coinvolgono il SNC³; possono colpire qualsiasi età, ma si verificano prevalentemente tra la quarta e la sesta decade di vita⁴⁻⁶. Alcuni studi riportano una maggiore incidenza nel sesso maschile⁷⁻⁸.

I primi due casi di arterite granulomatosa limitata all'encefalo e alle meningi con decorso fatale furono descritti nel 1959 da Cravioto e Feigin⁹. Seguirono pubblicazioni di altri autori sull'evidenza post-mortem di infiammazione granulomatosa delle arterie cerebrali in alcuni pazienti; per tale motivo inizialmente tali affezioni vennero identificate col nome di "angiti granulomatoze del SNC (o GACNS)". Nel 1988 Calabrese e

Mallek descrissero 8 nuovi casi e proposero il nome di “angiti primitive del sistema nervoso centrale (o PACNS)”¹⁰; tale dizione è preferita oggi a quella iniziale dal momento che è stato dimostrato che gli aspetti granulomatosi non sono l’unico pattern istologico di queste vasculiti^{3-4,6,11-12}.

Le lesioni cerebrali sono comunemente bilaterali e possono interessare anche il tronco cerebrale e il cervelletto. Nel 4-15% dei pazienti l’esordio è caratterizzato da un’unica lesione simil-tumorale^{7,13}.

Alcuni studi hanno documentato un possibile impegno del midollo spinale (5-14% dei casi); il processo vasculitico può interessare qualsiasi tratto midollare anche se il midollo toracico sembra più frequentemente coinvolto¹⁴⁻¹⁵. L’impegno del midollo spinale generalmente segue o accompagna l’impegno cerebrale; in rari casi può precederlo di alcuni mesi¹⁵⁻¹⁶.

Il tessuto cerebrale terreno d’irrorazione dei vasi affetti può presentarsi ischemico o emorragico; l’infiammazione dei vasi colpiti è focale e segmentaria, e questo spiega il motivo per cui solo il 66-75% delle biopsie risultano diagnostiche^{4,6,11-12,17}.

Non esistono studi epidemiologici delle PACNS; l’unico dato è quello riportato da Salvarani et coll che hanno stimato un’incidenza delle PACNS nel Nord America di circa 2,4 casi/milione l’anno⁸.

Negli ultimi anni, grazie al crescente interesse nello studio di tali patologie, è stato possibile riconoscere diversi subset di PACNS che differiscono tra loro per quanto riguarda la prognosi e la risposta alla terapia^{13,18-25}.

Capitolo 2

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi delle PACNS è ancora oggi sconosciuta.

In analogia ad altre malattie autoimmuni, in diversi studi si è cercato di determinare un possibile fattore trigger infettivo, dal momento che è ormai noto che virus come il Citomegalovirus, l'Epstein Barr, il virus della varicella e l'HIV possono causare vasculite cerebrale in alcuni soggetti²⁶⁻³².

Fino ad oggi non è stata però dimostrata una potenziale relazione tra le PACNS e un agente infettivo specifico, sia esso virale, batterico o fungino.

Recentemente sono stati riportati in letteratura alcuni studi sul ruolo dei progenitori circolanti delle cellule endoteliali (EPC) nelle vasculiti ANCA-associate³³⁻³⁵; in queste vasculiti i livelli delle EPC circolanti sembrano significativamente correlati con la risposta alle terapie immunosoppressive e con le recidive di malattia. Le EPC sono cellule endoteliali di derivazione midollare "migranti", cioè dotate della capacità di circolare, proliferare e differenziarsi in cellule endoteliali mature. E' stato confermato il ruolo cruciale delle EPC nel mantenimento della funzione endoteliale dei vasi sanguigni attraverso un continuo processo di re-endotelializzazione e

neovascolarizzazione³⁶. Ad oggi un unico studio sul possibile ruolo delle EPC nelle PACNS è descritto in letteratura³⁷; gli autori riportano livelli ematici significativamente elevati di EPC nei pazienti affetti da PACNS; come succede nelle vasculiti ANCA-associate, anche nelle PACNS le EPC si ridurrebbero dopo opportuna terapia immunosoppressiva. Questo studio ha tuttavia diversi limiti, primo fra tutti il numero limitato di pazienti con diagnosi certa di PACNS (3 pazienti con diagnosi certa; 15 pazienti con diagnosi probabile).

In letteratura sono riportati diversi studi su pazienti con patologie infiammatorie del SNC in cui si ricercano citochine pro-infiammatorie nel liquor al fine di individuare un possibile marker di malattia. Ad oggi non è descritto alcun lavoro sulla determinazione delle citochine liquorali nelle PACNS.

La natura granulomatosa delle lesioni nella maggior parte delle biopsie cerebrali di PACNS suggerisce una risposta mediata dai linfociti T helper 1^{3,38}. I linfociti T helper 1 sono importanti per le reazioni di ipersensibilità ritardata e per le risposte verso agenti infettivi batterici e patogeni intracellulari. Si sviluppano a partire da linfociti T CD4+ naive in risposta a citochine presenti durante le fasi precoci della risposta immunitaria; tali citochine sono prodotte da cellule dendritiche, macrofagi e cellule natural-

killer. Il differenziamento in senso T helper1 è guidato principalmente dalle citochine IL-12 e IFN-gamma. L'attivazione dei linfociti Thelper1 porta alla trascrizione di geni per alcune citochine e alla loro liberazione nell'ambiente extracellulare; tra le più importanti prodotte dai T helper 1 si riconoscono l'IFN-gamma, il TNF-alfa, il TNF-beta e l'IL-2.

Le citochine rilasciate dai linfociti T helper 1 potrebbero favorire il processo vasculitico nelle PACNS: l'IFN-gamma è un potente induttore T helper 1 e agisce anche sui macrofagi e sulle cellule dendritiche aumentando la secrezione di IL-12. Una volta che le cellule T helper 1 si sono sviluppate, cominciano a secernere l'IFN-gamma che promuove un ulteriore differenziamento dei linfociti T helper1 amplificando potentemente la reazione. Il ruolo pro-infiammatorio dell'IFN-gamma comprende anche la stimolazione della produzione di TNF-alfa e di ossido nitrico dai macrofagi. E' stato dimostrato che l'iniezione intracerebrale di IFN-gamma causa vasculite nei ratti in quanto richiama cellule T negli spazi perivascolari e monociti/macrofagi nel parenchima cerebrale³⁹. L'IFN-gamma aumenta anche l'espressione del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I sulle cellule endoteliali locali e sulle cellule ependimali e del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II sulla microglia, cellule ependimali e perivascolari³⁹.

Il TNF può giocare anch'esso un ruolo importante nella patogenesi della vasculite cerebrale⁴⁰. E' prodotto principalmente dalla microglia ed esplica le sue funzioni legandosi a due recettori di membrana il p55 e il p75; questi due recettori sono co-espressi in molti tessuti compreso il SNC e mediano distinte risposte cellulari⁴¹⁻⁴². Le cellule della microglia in vitro esprimono costitutivamente sia il p55 che il p75; gli astrociti e gli oligodendrociti invece esprimono, solo dopo stimoli opportuni, il p55⁴²⁻⁴³. Studi animali hanno mostrato un'azione pro-infiammatoria del TNF sull'endotelio vascolare dopo il legame con il recettore p75; la stimolazione di questo recettore porta ad un'up-regulation di ICAM-1 sulle cellule dell'endotelio vascolare e quindi ad un progressivo accumulo di leucociti nel letto vascolare con possibile occlusione del vaso e danno ischemico secondario⁴⁰. Diversi studi mostrano un aumento del TNF in altre affezioni del SNC quali ictus ischemici, sclerosi multipla, morbo di Alzheimer⁴³⁻⁴⁷; studi sui vasi del derma hanno dimostrato un ruolo del TNF nella cascata coagulativa che porta alla trombosi del vaso⁴⁸.

Studi di citochine in altre affezioni infiammatorie del SNC riguardano principalmente l'IL-6, l'IL-8, l'IL-17 e le RANTES.

L'IL-6 è una citochina multifunzionale che regola la risposta immunitaria e l'ematopoiesi; promuove anche la sintesi delle proteine della fase acuta da

parte del fegato durante la risposta infiammatoria. Un aumento dell'IL-6 nel liquor è stato riscontrato in pazienti affetti da panarterite nodosa, arterite temporale, malattia di Behcet, neuromielite ottica, sclerosi multipla⁴⁹⁻⁵¹.

L'IL-8 è una chemochina prodotta da leucociti, cellule endoteliali, cellule epiteliali e fibroblasti sotto lo stimolo di altre citochine, come ad esempio il TNF- α o IL-1. La principale azione di IL-8 è la chemiotassi dei neutrofilo durante i processi infiammatori; questa chemochina sembra avere anche un effetto angiogenico, in quanto è capace di promuovere la migrazione e la proliferazione di cellule endoteliali. Un aumento di IL-8 è stato riscontrato nel liquor di pazienti affetti da encefalomyelite acuta disseminata⁵⁰.

L'IL-17 è prodotta principalmente dai linfociti Th17; tra le sue funzioni il reclutamento dei neutrofilo attraverso la stimolazione della produzione di IL-8, TNF- α e IL-1, e lo stimolo per la produzione di IL-6. È stato dimostrato che l'aumento dell'IL-17 nel liquor di pazienti affetti da neuromielite ottica promuove l'infiltrazione da parte di neutrofilo e plasmacellule⁵¹; questa citochina aumenta inoltre nel liquor di pazienti affetti da sindrome di Guillain Barrè e correla con la severità di malattia⁵².

Le RANTES sono chemochine che svolgono azione chemiotattica nei confronti di monociti e linfociti T. Studi su modelli sperimentali di sclerosi

multipla evidenziano linfociti T, astrociti e macrofagi RANTES-positivi localizzati principalmente negli spazi perivascolari nelle fasi precoci di malattia; i dati suggeriscono la possibilità che le chemochine prodotte da queste cellule portino all'infiltrato infiammatorio caratteristico della fase acuta di malattia⁵³.

Capitolo 3

Manifestazioni cliniche

A seconda delle aree cerebrali coinvolte le PACNS si possono manifestare con una molteplicità di sintomi non specifici.

Nella più grande casistica fino ad ora descritta, la maggior parte dei pazienti presenta un esordio subacuto e insidioso con segni di disfunzione del SNC⁸. Raramente l'esordio è acuto, con deficit neurologici multifocali, attacchi ischemici transitori o ictus, vomito e crisi epilettiche⁸.

I sintomi più comuni sono la cefalea (63% dei casi) e i disturbi cognitivi (50% dei casi)⁷⁻⁸. La cefalea, inizialmente di lieve intensità, peggiora progressivamente. Anche i disturbi cognitivi possono avere un esordio insidioso; le alterazioni acute dello stato di coscienza o il coma sono manifestazioni raramente descritte⁸. La non specificità di questi sintomi e il loro decorso progressivamente ingravescente può portare ad un ritardo diagnostico anche di 6 mesi.

I sintomi focali solitamente appaiono più tardivamente nel corso della malattia ed includono emiparesi (44% dei casi), afasia (28% dei casi), attacchi ischemici transitori (28-50% dei casi), atassia (19% dei casi), crisi

epilettiche (16% dei casi), disartria (15%), disturbi visivi (11-21% dei casi). Manifestazioni meno frequenti si verificano in meno del 10% dei pazienti e comprendono emorragia intracranica, amnesia, manifestazioni legate all'impegno del midollo spinale (ad esempio paraparesi o tetra paresi), parkinsonismo, vertigini, paralisi dei nervi cranici. La maggior parte dei pazienti ha manifestazioni multiple^{7-8,11,54}.

Sintomi generali suggestivi di un possibile coinvolgimento sistemico possono verificarsi in alcuni casi; secondo alcuni studi la febbre, la perdita di peso, la livedo reticularis, i rash cutanei, la neuropatia periferica, l'artrite e le sudorazioni notturne possono verificarsi nel 20% dei pazienti⁷⁻⁸.

Quattro manifestazioni cliniche sono associate ad una aumentata mortalità nei pazienti con PACNS: i deficit neurologici focali, i disturbi cognitivi, gli infarti cerebrali, il coinvolgimento di vasi di grosso calibro. La cefalea e i sintomi costituzionali non sembrano associati ad un outcome più sfavorevole⁸.

3.1 SUBSET DI PACNS

Il coinvolgimento principale dei piccoli vasi rispetto a vasi di medio-grosso calibro può influenzare la presentazione clinica.

Secondo alcuni studi infatti, la PACNS dei piccoli vasi si manifesta come una encefalopatia acuta o subacuta con cefalea persistente e progressiva, disturbi cognitivi, crisi epilettiche. All'esame del liquor si riscontra un aumento delle proteine. La RM solitamente evidenzia marcata captazione del contrasto a livello meningeo e parenchimale mentre l'angiografia può non rilevare alterazioni a causa del diametro vascolare dei vasi coinvolti, al di sotto del limite di risoluzione della metodica. Questo tipo di PACNS risponde alla monoterapia con glucocorticoidi ma il 25% dei pazienti ha recidive cliniche. Generalmente comunque l'outcome di questi pazienti è favorevole^{20,55}.

Quando sono coinvolti i vasi di medio calibro sono più frequenti i deficit neurologici focali, l'ictus ischemico, l'afasia e i disturbi visivi^{8,20}.

I pazienti che esordiscono con emorragie intraparenchimali hanno meno frequentemente alterazioni cognitive o deficit neurologici (focali o globali) rispetto ai pazienti ad esordio non emorragico; in questi pazienti il sintomo clinico più frequente sembra essere una cefalea progressivamente ingravescente²³.

Un subset di pazienti mostra all'RM un predominante enhancement leptomeningeo; questi pazienti hanno solitamente un esordio clinico acuto con disturbi cognitivi; l'angioRM e l'angiografia sono negativi. La biopsia

cerebrale evidenzia nella maggior parte dei casi una vasculite granulomatosa spesso associata ad angiopatia amiloide. Tutti i pazienti hanno una buona risposta clinica alla terapia corticosteroidea (da sola o in associazione ad agenti immunosoppressivi) che porta alla scomparsa dell'enhancement all'RM. Generalmente il decorso della PACNS è monofasico e questi pazienti non hanno recidive di malattia nel tempo¹⁹.

Un altro subset di pazienti presenta una PACNS a decorso rapidamente progressivo. All'RM si riscontrano infarti cerebrali multipli; l'angiografia evidenzia lesioni multiple e bilaterali a carico dei grossi vasi. Il pattern istologico predominante è quello di una vasculite granulomatosa e/o necrotizzante. Questi pazienti rispondono poco alle tradizionali terapie immunosoppressive; la prognosi è generalmente infausta²².

I pazienti che all'esordio clinico presentano un'unica lesione simil-tumorale generalmente vengono diagnosticati solo grazie alla biopsia; nel 29% di questi soggetti si riscontrano depositi di amiloide. L'outcome è generalmente favorevole con l'escissione chirurgica della lesione e/o la terapia immunosoppressiva.

Capitolo 4

Diagnosi

I criteri diagnostici per le PACNS furono proposti da Calabrese e Mallek nel 1988¹⁰. Sebbene questi criteri non siano stati ancora oggi validati, sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica e a fini di ricerca⁵⁶. Per formulare diagnosi di PACNS è necessario che tutti i criteri siano soddisfatti:

1. presenza di un inspiegato deficit neurologico acuto;
2. riscontro all'angiografia o alla biopsia cerebrali di un processo arteritico confinato al sistema nervoso centrale;
3. assenza di segni di vasculite sistemica o di altre condizioni che potrebbero giustificare l'arterite cerebrale.

Questi criteri diagnostici sono stati recentemente adottati anche per le "PACNS giovanili" (<18 anni di età), anche se modificati come segue:

1. presenza di un inspiegato deficit neurologico o *psichiatrico* acuto⁵⁶;
2. riscontro all'angiografia o alla biopsia cerebrali di un processo arteritico confinato al sistema nervoso centrale;
3. assenza di segni di vasculite sistemica o di altre condizioni che potrebbero giustificare l'arterite cerebrale.

Al fine di evitare errori diagnostici, si può formulare diagnosi di certezza solo a fronte di una biopsia cerebrale che evidenzia un processo vasculitico; la PACNS è “probabile” se, in assenza di conferma bioptica, l’analisi liquorale e i reperti evidenziati alla risonanza magnetica e alla angiografia sono fortemente suggestivi di PACNS⁷.

4.1 ESAMI DI LABORATORIO

4.1.1 ESAMI EMATOCHIMICI

Contrariamente a quanto riscontrato nelle vasculiti sistemiche, nelle PACNS gli esami ematochimici sono generalmente nella norma^{7-8,12,57-58}.

In alcuni casi si possono riscontrare anemia, leucocitosi e un aumento lieve-moderato degli indici aspecifici di flogosi⁷⁻⁸.

Recentemente è stato sollevato l’interesse nei confronti del fattore di Von Willebrand, una proteina plasmatica prodotta dai megacariociti e dalle cellule endoteliali in risposta ad un danno vascolare, che media l’adesione e l’aggregazione piastrinica. Un aumento dei livelli plasmatici del fattore di Von Willebrand è stato riportato nella sindrome di Kawasaki, nella porpora di Henoch-Schonlein, nella granulomatosi con poliangerite⁵⁹⁻⁶³. Uno studio su 39 bambini affetti da PACNS ha riportato un aumento del fattore di Von

Willebrand nel 65% dei casi; gli autori hanno inoltre evidenziato un significativo decremento dei livelli plasmatici dopo l'inizio della terapia immunosoppressiva. L'esiguo numero di pazienti, il fatto che non per tutti i bambini la diagnosi di PACNS potesse essere formulata con certezza (ossia secondo i criteri di Calabrese e Mallek¹⁰) e l'assenza di un gruppo di controllo, limita le conclusioni di tale studio, ma suggerisce la necessità di un ulteriore approfondimento⁶⁴.

Determinare un fattore plasmatico le cui variazioni rispecchino fasi di attività delle PACNS e che possa essere utilizzato nel monitoraggio di tale malattia rimane quindi un problema ancora aperto. Le indagini di laboratorio sono tuttavia utili per escludere altre patologie che possono avere manifestazioni simili alle PACNS, quali ad esempio infezioni, vasculiti sistemiche, neoplasie, stati trombofilici^{57,65-66}.

4.1.2 STUDIO DEL LIQUOR

L'analisi del liquido cerebrospinale dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti che hanno un sospetto di PACNS soprattutto perché permette di escludere altre patologie che possono mimare il comportamento di una PACNS. Devono quindi essere sempre eseguite indagini colturali per

escludere infezioni batteriche e fungine e *Polymerase Chain Reaction* per la ricerca di virus.

Lo studio del liquor in corso di PACNS evidenzia anomalie non specifiche nell'80-90% dei casi circa⁷⁻⁸.

Le alterazioni più comuni sono un aumento delle proteine o della conta dei leucociti, che si possono riscontrare isolatamente o associate tra loro. Tipicamente il quadro è quello di una meningite asettica con una modesta pleiocitosi linfocitica (in media <20 cellule/ml, range 0-575cellule/ml), normali livelli di glucosio e di lattato, modesto aumento dei livelli di proteine (in media <120mg/dl, range 15-1034mg/dl)⁶⁷.

Analizzando una casistica di 101 pazienti Salvarani et coll riportano livelli medi di proteine liquorali di 72mg/dl (range 15-1034mg/dl); le proteine liquorali sono risultate >45mg/dl nel 72.6% dei pazienti⁸. La conta cellulare media in tale casistica di pazienti è risultata di 5 cellule/ml (range 0-535 cellule/ml); valori >5cellule/ml sono stati riscontrati nel 49.3% dei casi⁸.

Dall'analisi di ulteriori studi si può asserire che nella maggior parte dei casi la conta cellulare media del liquor cerebrospinale generalmente non supera le 250 cellule/ml; il riscontro di valori più alti e/o la presenza di neutrofili in percentuale elevata sono poco comuni, e se presenti possono suggerire la presenza di un processo infettivo⁷.

Occasionalmente si possono riscontrare bande oligoclonali all'isoelectric focusing di liquor per aumento della sintesi intratecale di IgG^{54,65,67-68}.

4.1.2a SCOPO DELLO STUDIO

Scopo di questo lavoro è stato quello di valutare i livelli di IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, CCL5-RANTES, TNF-alfa, nel siero e nel liquor di un gruppo di pazienti affetti da PACNS. Ad oggi non esistono studi in letteratura sull'analisi delle citochine liquorali nei pazienti affetti da PACNS.

4.1.2b MATERIALI E METODI

Sono stati analizzati 14 campioni di liquor cerebrospinale di 11 pazienti (9 femmine e 2 maschi, età media all'esordio 42.63 anni, range 23-56) affetti da PACNS (diagnosi formulata in base al riscontro biptico o angiografico di vasculite, o in base alla presenza di dati clinici, laboratoristici e di un quadro RM/angioRM fortemente suggestivi), seguiti presso la nostra struttura. In tutti i pazienti la rachicentesi è stata eseguita all'esordio clinico. In 3 pazienti il prelievo di liquido cerebrospinale è stato effettuato due volte, in fasi diverse di attività di malattia. Le citochine sono state dosate anche su 14 campioni di siero prelevati dai pazienti nello stesso giorno della rachicentesi.

Le medesime determinazioni sono state effettuate sul liquor e siero di un gruppo di controllo (15 pazienti con pseudotumor cerebri o ipertensione endocranica).

Il metodo utilizzato è stato il “sandwich ELISA” (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) (Duo-Set®, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Il test prevede l’analisi quantitativa di citochine utilizzando una piastra da 96 pozzetti. Il primo step prevede l’incubazione sulla superficie della piastra di un anticorpo monoclonale di topo diretto verso la molecole da dosare, diluito secondo protocollo in PBS. Dopo 18 ore di incubazione a temperatura ambiente, la piastra viene lavata tre volte con PBS contenente 0,05% Tween-20 per eliminare l’eccesso di anticorpi e quindi saturata con PBS contenente 1% di albumina sierica bovina (BSA) per 1 ora a temperatura ambiente. Per la valutazione quantitativa di ogni citochina nei diversi campioni, è necessario preparare una curva standard utilizzando concentrazioni scalari di citochine ricombinanti, partendo da 2000 pg/ml per IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, TNF-alfa e 1000 pg/ml per CCL5-RANTES. Come controllo negativo viene utilizzato un campione costituito dal solo tampone di diluizione, in cui l’antigene ricombinante non viene aggiunto. Dopo un ulteriore lavaggio, nei pozzetti viene dispensato il liquor o il siero di pazienti affetti da PACNS e dei controlli, opportunamente diluito in

PBS, BSA 1%; per ogni test viene valutata la curva standard della citochina corrispondente. Per la determinazione di IL-8 è previsto un diverso reagente di diluizione (TBS, BSA 0.1%, Tween-20 0.05%). Dopo 2 ore di incubazione, l'eccesso di antigene viene eliminato mediante 3 lavaggi con PBS, Tween 0,05% e la piastra viene incubata con un anticorpo secondario diluito in PBS, BSA 1% (anticorpo policlonale, coniugato alla biotina e specifico per le citochine da dosare).

Dopo aver lavato l'anticorpo secondario in eccesso con i tre lavaggi in PBS Tween 0,05%, i pozzetti vengono incubati per 20 minuti a temperatura ambiente con la streptavidina coniugata con perossidasi di rafano (diluizione 1:200).

Dopo un'ulteriore serie di lavaggi, i pozzetti vengono incubati per 20 minuti con il substrato Tetra Metil Benzidina (TMB- Sigma-Aldrich). La reazione enzimatica risultante tra la perossidasi e il substrato viene successivamente bloccata con H_2SO_4 (2N) e la piastra viene analizzata tramite spettrofotometro ad una lunghezza d'onda di 450 nm. I valori di assorbanza ottenuti dalle concentrazioni scalari della citochina ricombinante usata come standard, permettono di costruire una curva (densità ottica/concentrazione) dalla cui equazione possono essere

estrapolati i valori di concentrazione della stessa citochina nei campioni di liquor e siero analizzati.

Nel ELISA sandwich, le molecole da dosare (IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, CCL5-RANTES, TNF-alfa) funzionano da “ponte”: maggiore è la quantità di antigene presente nei campioni, maggiore sarà la densità ottica rilevata dallo spettrofotometro. La specificità del test è elevata: non ci sono interferenze o cross-reattività con altre citochine.

4.1.2c ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata effettuata mediante il test di Mann-Whitney.

I valori delle diverse citochine rilevati nel siero e nel liquor dei pazienti con PACNS sono stati confrontati con quelli ottenuti nei soggetti di controllo. E' stata infine ricercata un'eventuale relazione tra i valori di citochine nel liquor e alcuni parametri liquorali, quali la conta leucocitaria e il contenuto proteico.

E' stato considerato significativo un valore di $p < 0.05$.

4.1.2d RISULTATI

L'analisi liquorale ha evidenziato valori medi di proteine di 91,42mg/dl (range 26-427mg/dl); le proteine liquorali sono risultate >45 mg/dl nel

57,14% dei casi. I valori di proteinemia totale sono risultati nella norma in tutti i pazienti.

La conta dei leucociti sul liquido cerebrospinale è stata eseguita manualmente in tutti i pazienti. In 9 casi non è stato evidenziato aumento dei globuli bianchi (leucociti <5 cellule/ml). In un paziente la conta leucocitaria ha evidenziato 8 cellule/ml (80% linfociti, 20% neutrofil). In un paziente la conta leucocitaria ha evidenziato 5 cellule/ml (50% linfociti, 50% neutrofil).

2 bande oligoclonali assenti nel siero sono state riscontrate nel liquor di 1 paziente.

I livelli di glucosio e di lattato sono risultati nella norma in tutti i liquor.

Il confronto tra liquor di pazienti con PACNS e liquor di soggetti di controllo ha rilevato differenze statisticamente significative nei livelli di IL-8 e CCL5-RANTES ($p < 0.02$ e $p < 0.05$, rispettivamente); non sono state rilevate differenze significative nei livelli sierici di queste citochine tra i pazienti affetti da PACNS e i soggetti di controllo. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei livelli liquorali o sierici di TNF-alfa, IL-17, IL-6, IL-12 tra pazienti affetti da PACNS e soggetti di controllo (figura 1).

I valori di IL-8 nel liquor dei pazienti con PACNS, risultano correlati con la presenza di elevati valori di proteine liquorali, indice di danno della barriera ematoencefalica ($p < 0.005$).

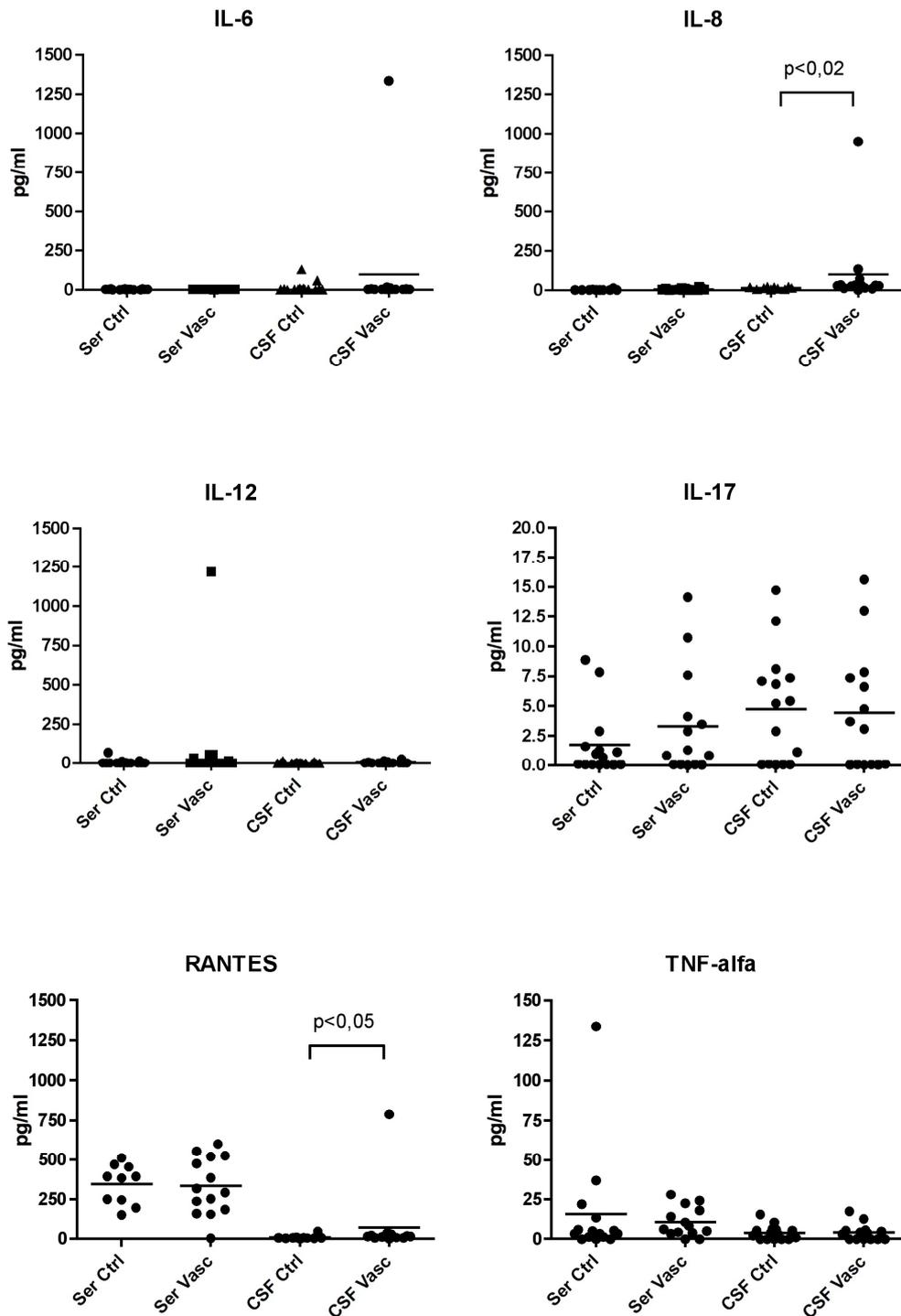


Figura 1: grafici dei valori delle diverse citochine nei sieri e nei liquor dei pazienti affetti da PACNS e dei controlli.

4.1.2e DISCUSSIONE

I risultati dimostrano che i liquor dei pazienti affetti da PACNS differiscono da quelli di controllo esclusivamente per il contenuto di CCL5-RANTES e IL-8. Non ci sono invece differenze statisticamente significative per quel che riguarda altre citochine pro-infiammatorie come TNF-alfa, IL-6, IL-17 o IL-12. Le differenze si osservano solo nei liquor e non nei sieri corrispondenti, suggerendo che le citochine misurate nel liquor siano prodotte in loco e non provengano dal sangue circolante. La normalità di questi parametri nel sangue circolante è un'ulteriore evidenza sperimentale della marcata compartimentalizzazione del processo infiammatorio che si osserva in questo tipo di vasculiti. Il punto critico in queste analisi è rappresentato dalla scelta dei liquor di controllo che come è ovvio non possono provenire da soggetti sani. In questo studio, sono stati scelti liquor provenienti da soggetti affetti da pseudotumor cerebri e ipertensione endocranica, che rappresentano patologie verosimilmente non infiammatorie.

CCL5-RANTES è una chemochina facente parte della famiglia CC (Cys-Cys), regolata dal cromosoma 17 e caratterizzata da due residui cisteinici contigui. E' prodotta dai linfociti T e dalle piastrine, e svolge un'intensa attività chemotattica soprattutto sugli eosinofili ma anche su altri elementi

cellulari (basofili, monociti/macrofagi, linfociti T). Nelle vasculiti ANCA-associate, si osservano livelli elevati di RANTES, correlati con l'attività di malattia⁶⁹.

IL-8, chemotattica per i neutrofili, appartiene alla famiglia di citochine a basso peso molecolare CXC (e detta anche CXCL8). Vari studi hanno dimostrato che, oltre a un'azione di reclutamento dei neutrofili, tale chemochina è implicata nella loro degranulazione, nell'aumento delle concentrazioni di Ca²⁺ intracellulare, nel burst ossidativo, nell'aderenza all'endotelio.

La metodologia da noi impiegata (dosaggio delle citochine nel liquor) non consente di stabilire quale popolazione cellulare è responsabile della produzione di CCL5-RANTES e IL-8 nei pazienti affetti da PACNS: questo tipo di dato può essere ottenuto studiando l'espressione dei geni codificanti le chemochine nel tessuto cerebrale. E' comunque verosimile che queste due molecole siano responsabili dell'infiltrato infiammatorio nelle pareti vasali che è l'elemento caratterizzante la lesione vasculitica^{53,69}.

4.2 STUDI DI IMAGING

Gli studi di imaging sono cruciali nell'iter diagnostico e nel follow-up terapeutico delle PACNS. Le alterazioni evidenziate non sono patognomoniche, ma la valutazione nell'insieme dei dati clinici, laboratoristici e strumentali permette in molti casi di formulare diagnosi di PACNS anche in assenza di indagini biottiche.

4.2.1 RISONANZA MAGNETICA (RM)

La RM convenzionale rappresenta un passo fondamentale nei pazienti con sospetta PACNS, poiché rivela anomalie nel 90-100% dei pazienti; le alterazioni non sono tuttavia specifiche^{7-8,70-71}.

Le lesioni sono frequentemente multiple e bilaterali; il coinvolgimento sottotentoriale è quasi sempre associato ad un danno sovratentoriale⁷².

Nel 50% dei casi la RM evidenzia infarti corticali-subcorticali^{7,72-73}; in ordine di frequenza sono maggiormente coinvolte la sostanza bianca sottocorticale, la sostanza grigia profonda, la sostanza bianca profonda, la corteccia cerebrale⁷.

Sono descritte anche lesioni emorragiche sia intraparenchimali che subaracnoidee, anche in associazione a lesioni ischemiche^{71,73-74} (figura 2).

In un'analisi di 168 pazienti affetti da PACNS, Calabrese et coll hanno riportato una incidenza di emorragie cerebrali nell'11% dei pazienti; le

emorragie intraparenchimali erano inoltre più frequenti delle emorragie subaracnoidee¹¹. Stessi dati sono stati riconfermati anche da altri lavori pubblicati successivamente^{7,23}.

Nel 4-15% dei casi le PACNS si manifestano con un'unica lesione che mima una neoplasia maligna^{7,13,75-76}.

Meno comunemente la RM mostra una necrosi corticale laminare o lesioni confluenti della sostanza bianca simili a quelle osservabili in corso di sclerosi multipla.

Nelle PACNS è descritto anche un enhancement perivascolare ossia a carico delle meningi e/o della sostanza bianca o grigia in prossimità dei vasi colpiti^{1,77}. L'enhancement delle lesioni intracraniche è descritto in circa un terzo dei pazienti⁸; alcuni autori riportano un outcome più favorevole per i pazienti che mostrano enhancement delle lesioni allo studio RM rispetto a quelli che hanno lesioni non captanti⁸. L'enhancement leptomeningeo si riscontra nel 10-15% dei pazienti affetti da PACNS, ma non è specifico in quanto si può riscontrare anche in corso di infezioni e malattie linfoproliferative. Può essere utile nel distinguere le PACNS da altre malattie infiammatorie cerebrali, come ad esempio la sclerosi multipla^{7, 18-19,78}.

L'utilizzo di sequenze "fluid-attenuated inversion recovery" (FLAIR), in aggiunta allo studio convenzionale, ha aumentato la sensibilità della RM nello studio delle PACNS⁷⁹⁻⁸⁰. Le sequenze FLAIR forniscono immagini pesate in T1 e in T2 con soppressione del segnale liquorale. Queste sequenze sono particolarmente sensibili per lo studio di infarti periventricolari e corticali in quanto, sopprimendo il segnale liquorale, migliorano l'interfaccia tra i ventricoli e il parenchima⁸¹; sono invece meno sensibili per la ricerca di lesioni nella fossa cranica posteriore⁸²⁻⁸³. Le lesioni della sostanza bianca identificate nelle sequenze T2-FLAIR sono comuni ma non specifiche in quanto riscontrabili anche in caso di sclerosi multipla, metastasi cerebrali, vasculopatia cerebrale ischemica cronica, mielinosi pontina cerebrale, eclampsia, emicrania⁸⁴⁻⁸⁵.

Studi RM con immagini pesate in diffusione (o DWI) evidenziano le variazioni della mobilità dei protoni dell'acqua indotte dall'ischemia entro 15-30 minuti dall'insulto ischemico (figura 3). E' stato largamente documentato come questa metodica sia un eccellente metodo per visualizzare aree di sofferenza cellulare su base ischemica acuta, prima che il danno sia evidente nelle immagini T2-pesate. Nelle immagini T2-pesate l'area di iperintensità relativa all'ischemia può essere apprezzata infatti solo dopo parecchie ore quando compare l'edema vasogenico. Nell'ictus

acuto la diffusibilità dell'acqua è ridotta per l'intervento di fenomeni diversi, tra cui lo spostamento di acqua dal compartimento extra- a quello intra-cellulare per l'alterazione della pompa Na^+/K^+ di membrana. Lo spazio intra-cellulare contiene organelli e macromolecole che limitano i movimenti dell'acqua. Inoltre, il rigonfiamento cellulare (edema citotossico) riduce lo spazio interstiziale ed ostacola ulteriormente i movimenti dell'acqua extracellulare. Questo determina un aumento focale dell'intensità del segnale per cui in DWI le aree di infarto acuto si differenziano chiaramente dal tessuto normale in quanto iperintense. La DWI è utile anche per differenziare lesioni ischemiche recenti da pregressi infarti mentre tale diagnosi differenziale è praticamente impossibile se si utilizzano solo le sequenze di RM convenzionale o sequenze FLAIR⁸⁶⁻⁸⁷. L'iperintensità della zona ischemica in DWI non è più apprezzabile dopo circa due settimane dall'evento ischemico. Le immagini in DWI forniscono quindi una "fotografia" immediata dell'entità del danno indotto dall'ischemia in una fase estremamente precoce, tuttavia da sole non sono in grado di predire l'estensione finale della lesione. Diversi studi riportano l'utilità della DWI nello studio delle PACNS e di altre vasculiti sistemiche con impegno secondario del SNC; la DWI trova anche applicazione nello

studio delle infezioni cerebrali, dell'ipertensione endocranica, delle malattie demielinizzanti⁸⁸⁻⁹⁰.

L'uso di tecniche RM ad alta risoluzione per identificare alterazioni a carico della parete e del lume vasale potrebbe giocare un ruolo chiave in futuro nell'iter diagnostico delle PACNS⁹⁰. L'alta risoluzione fornisce dati sulla struttura della parete vascolare dei vasi intracranici che non possono essere forniti da altri studi di imaging; la specificità di questa tecnica aumenta quindi notevolmente⁹¹. Nei primi studi delle PACNS con RM a bassa risoluzione (1,5 T) l'enhancement di parete era visualizzabile, in immagini T1 pesate, solamente a carico dei grossi vasi⁷⁸; l'utilizzo di RM 3T può visualizzare alterazioni parietali vascolari su base infiammatoria anche nei piccoli vasi⁹¹. Le tecniche di RM ad alta risoluzione possono anche essere utili nel distinguere l'enhancement delle placche arteriosclerotiche (eccentrico), da quello su base infiammatoria (concentrico). Attualmente la RM ad alta risoluzione trova impiego nello studio delle PACNS e di altre vasculopatie infiammatorie; studi estesi anche a vasculopatie non infiammatorie sono tuttavia necessari per meglio definire la specificità e la sensibilità di questa tecnica⁹².

Ad oggi, eseguire risonanze seriali sembra essere lo strumento più utile per il follow-up di questi pazienti⁶⁷. Ripetute RM e periodiche visite

neurologiche sono utili nel monitoraggio della risposta alla terapia delle PACNS. Uno schema proposto è quello di ripetere studi RM dopo 4 e 6 settimane dall'inizio della terapia e quindi ogni 3-4 mesi nel primo anno di trattamento²⁴.

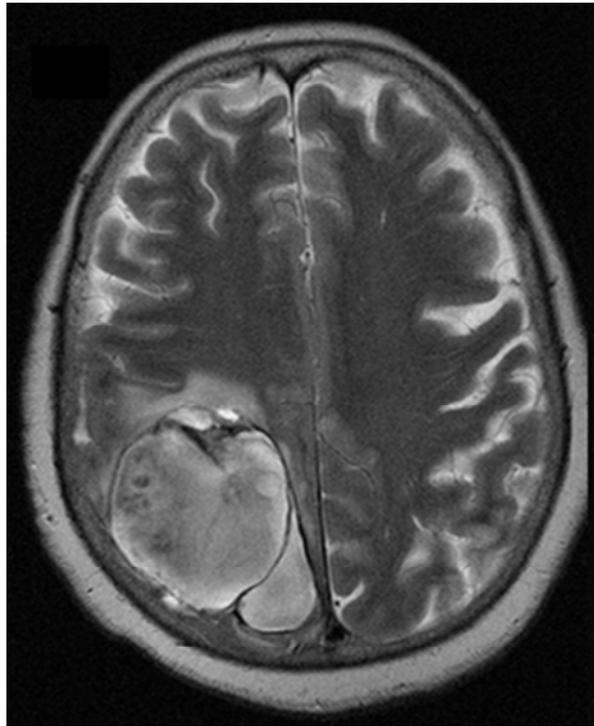


Figura 2: RM di paziente con PACNS. L'immagine T2-pesata rivela una recidiva di emorragia cerebrale in corrispondenza di una lesione malacica (da Pizzanelli et al, 2011⁷¹).

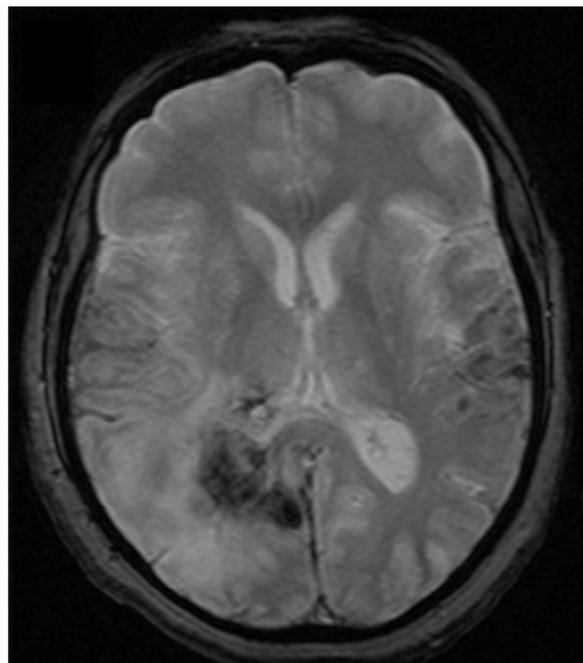


Figura 3: DWI di paziente con PACNS. L'immagine evidenzia lesioni acute ischemiche bilaterali nelle regioni parieto-occipitali (da Pizzanelli et al, 2011⁷¹).

4.2.2 ANGIOGRAFIA CEREBRALE

A causa dell'invasività della biopsia, l'angiografia è spesso la metodica più utilizzata per formulare la diagnosi in pazienti con manifestazioni cliniche sospette per PACNS¹⁰. E' la tecnica di neuroimaging più specifica per la diagnosi di PACNS, e rispetto all'angio-RM riesce ad evidenziare anomalie anche nei vasi di calibro più piccolo. E' necessario tuttavia correlare sempre i dati angiografici con le indagini di laboratorio e le immagini di risonanza magnetica.

Attualmente l'angiografia a sottrazione digitale (DSA) è preferita all'angiografia tradizionale. L'angiografia cerebrale riesce ad evidenziare segni di infiammazione dei vasi fino a 250-500µm di diametro. I reperti più comuni sono stenosi multisegmentarie fraposte a tratti vascolari di calibro normale o aumentato (aspetto a salsicciotto), aneurismi, trombosi multiple dei vasi con assenza di parenchimografia nei territori di irrorazione corrispondenti, formazione di circoli collaterali, rallentamento del tempo di flusso, irregolarità vascolari concentriche o eccentriche. I microaneurismi sono raramente descritti⁹³ (figura 4).

Le alterazioni evidenziabili alla DSA non si verificano quasi mai alla biforcazione dei vasi, come avviene invece nelle vasculiti sistemiche⁷.

Una singola anomalia in più vasi o multiple anomalie in un singolo vaso sono poco suggestive di PACNS^{8,73-74,77}.

Alterazioni angiografiche simili a quelle riscontrate in corso di PACNS possono essere osservate anche nell'arteriosclerosi, in alcune infezioni (tra cui l'herpes simplex che può causare vasculite dell'arteria cerebrale media e dei suoi vasi, l'HIV, alcune infezioni fungine), nella vasculite da radiazioni, nella neurofibromatosi, nella sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile⁹³⁻⁹⁶. L'infiltrato angiocentrico che si osserva in corso di linfomi del SNC e in corso di granulomatosi linfomatoide può causare restringimenti vascolari multipli e segmentari molto simili a quelli osservabili in corso di PACNS¹⁰.

Sebbene sia essenziale per la diagnosi, l'angiografia ha una limitata sensibilità e specificità nello studio delle PACNS. Studi su casistiche più o meno ampie riportano dati a volte contrastanti con una sensibilità della metodica che varia tra il 20% e il 90%, e una specificità che varia da un 20% ad un 60%^{8,10,73,87,97-100}. La sensibilità dell'angiografia decresce mano a mano che il calibro dei vasi coinvolti si riduce, a causa del limite di risoluzione della metodica; per tale motivo è più alta nei casi in cui sono coinvolti vasi di medio e grosso calibro.

Sebbene meno invasiva della biopsia cerebrale, l'angiografia non è esente da rischi; il più frequente tra tutti è la trombosi dell'arteria femorale, sede di cateterismo. Circa lo 0.8% dei pazienti sottoposti a studio angiografico manifesta deficit neurologici focali permanenti come eventi avversi legati alla procedura; in un 10% dei casi sono riportati deficit neurologici transitori⁷⁴. Nonostante ciò, data la severità delle PACNS e la difficoltà di formulare una diagnosi definitiva, il rapporto rischio/beneficio è accettabile e l'angiografia rimane una procedura diagnostica chiave nella diagnosi di PACNS.

Non sempre c'è correlazione tra le anomalie evidenziate alla RM e all'angiografia. Alcuni studi hanno evidenziato che in molti casi le lesioni alla RM non rispecchiano le alterazioni evidenziate alla DSA: questo è dovuto al probabile coinvolgimento di vasi di piccolo calibro, al di sotto del limite di risoluzione dell'angiografia^{70,73,101}. Allo stesso modo, alterazioni visibili alla DSA possono non essere visualizzate all'esame RM: un restringimento vascolare infatti non sempre è causa di un infarto ischemico/emorragico. Cloft et coll hanno evidenziato che, su 50 aree cerebrali colpite da vasculite all'esame angiografico, almeno un terzo era normale all'esame RM⁷⁷.

Un utile approccio generale nella diagnosi di PACNS è ricordare che una RM negativa esclude una PACNS molto di più che un'angiografia negativa.

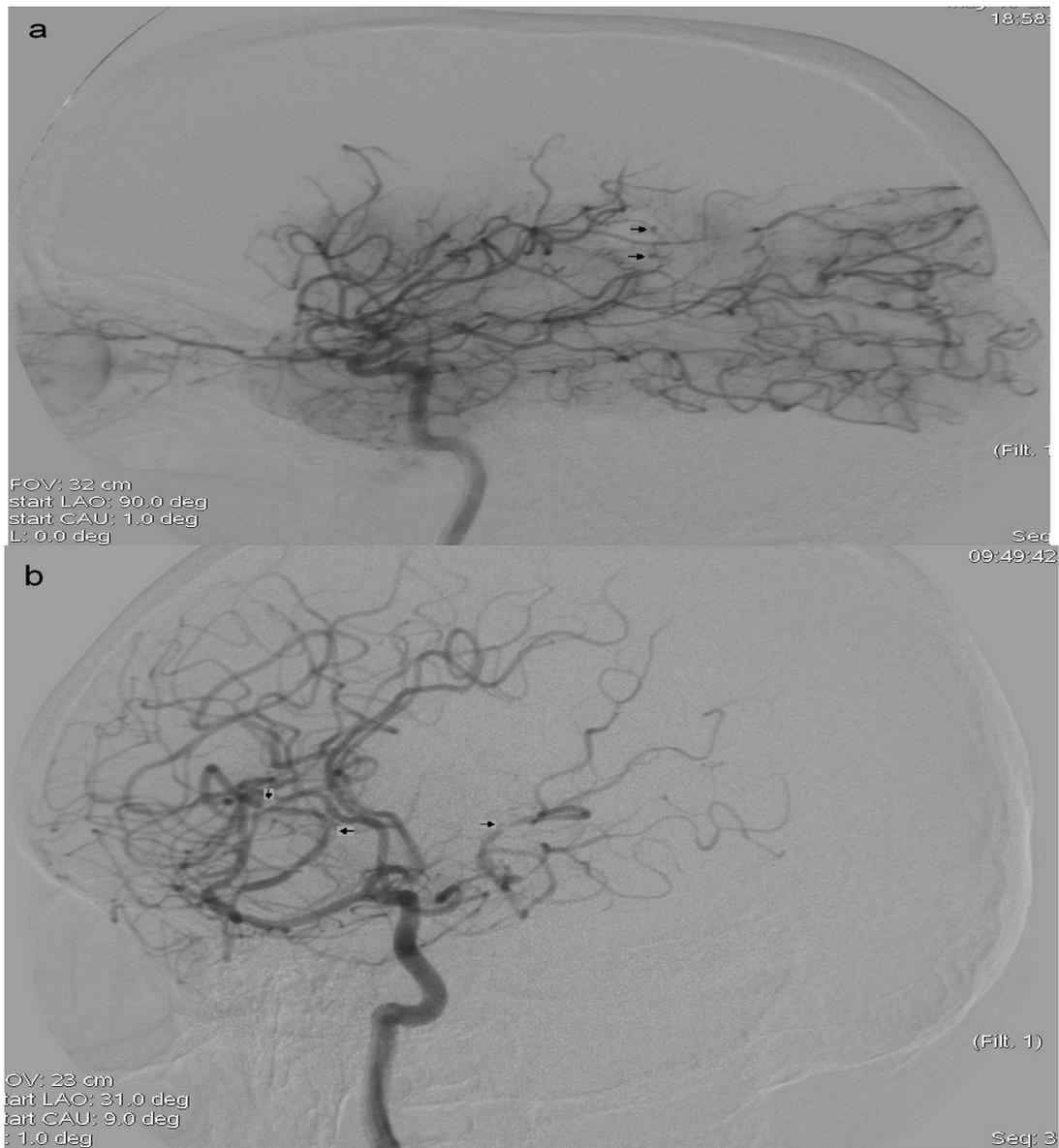


Figura 4: Differenti pattern angiografici in corso di PACNS. Dilatazioni pseudoaneurismatiche localizzate nel circolo posteriore e anteriore (figura a) e restringimenti segmentari multipli delle arterie cerebrali anteriori e medie (figura b) (da Pizzanelli et al, 2011⁷¹).

4.2.3 ANGIO-RISONANZA (Angio-RM)

L'angio-RM può essere utilizzata nel sospetto clinico di PACNS prima di approcci più invasivi come l'angiografia e la biopsia.

Tuttavia l'angio-RM con tecnica TOF ad un campo magnetico di 1.5T, utilizzata nella maggior parte degli studi fino ad ora pubblicati sulle PACNS, ha una sensibilità inferiore rispetto all'angiografia, soprattutto nello studio del circolo posteriore e dei vasi di piccolo calibro^{8,102}. In uno studio di 101 pazienti affetti da PACNS, l'angio-RM con campo magnetico di 1.5T ha evidenziato anomalie vascolari nel 59% dei pazienti, mentre l'angiografia ha mostrato segni di vasculite nel 90% dei casi⁸. Non sempre quindi c'è una correlazione tra i dati ottenuti all'angio-RM e all'angiografia^{72,94}; a fronte di una angio-RM negativa, è necessario effettuare sempre uno studio angiografico²⁴.

E' stato documentato che aumentare la forza del campo magnetico migliora la capacità dell'angio-RM nell'esplorare i vasi intracranici, anche in assenza di mezzo di contrasto¹⁰³⁻¹⁰⁴; questa nuova tecnica potrebbe quindi essere utile nello studio di pazienti affetti da PACNS.

4.2.3a SCOPO DELLO STUDIO

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare la sensibilità dell'angio-RM con campo magnetico di 3T nell'evidenziare stenosi vascolari in una piccola casistica di pazienti affetti da PACNS afferiti presso il nostro centro. I dati sono stati quindi confrontati con quelli ottenuti dallo studio degli stessi pazienti con DSA e con angio-RM con campo magnetico di 1.5T, al fine di stabilire differenze significative tra la sensibilità di queste tre metodiche nel rilevare alterazioni vascolari in corso di PACNS¹⁰⁵.

4.2.3b MATERIALI E METODI

Sono stati valutati otto pazienti (2 maschi e 6 femmine, range età 37-57 anni) afferiti presso il nostro centro a cui, in accordo ai criteri di Calabrese e Mallek¹⁰, era stata formulata diagnosi di PACNS. Tutti i pazienti si sono sottoposti alle procedure diagnostiche solo dopo la firma di un consenso scritto.

Nessun paziente aveva storia di ipertensione, cardiopatia, iperlipidemia, infezioni, abuso di sostanze, connettivopatia o altre malattie sistemiche. Il sintomo più frequente all'esordio clinico era la cefalea, seguita dai deficit neurologici focali e dalle alterazioni cognitive. I dati clinici degli 8 pazienti sono riportati nella tabella 1.

Tabella 1				
Paziente	Età	Sesso	Manifestazioni cliniche all'esordio	Quadro RM
1	53	M	Emiparesi sinistra	Emorragia intraparenchimale
2	37	F	Cefalea, alterazioni cognitive, emiparesi sinistra	Lesioni ischemiche multiple bilaterali, emorragia intraparenchimale, emorragia subaracnoidea
3	55	F	Cefalea, alterazioni cognitive	Emorragia subaracnoidea
4	48	F	Cefalea, alterazioni cognitive	Emorragie intraparenchimali, emorragia subaracnoidea
5	48	M	Emiparesi destra, alterazioni cognitive	Lesioni ischemiche multiple, emorragia subaracnoidea
6	57	F	Emiparesi destra	Emorragie intraparenchimali
7	49	F	Cefalea, disartria	Lesioni ischemiche multiple bilaterali, emorragia subaracnoidea, emorragia intraparenchimale
8	46	F	Cefalea	Lesioni ischemiche multiple bilaterali

Gli esami ematochimici generali eseguiti di routine risultavano tutti nella norma così come lo screening immunologico (ricerca degli anticorpi antinucleo, anticorpi anticardiolipina, anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili, fattore reumatoide). Lo studio del liquido cerebrospinale evidenziava un lieve incremento della conta leucocitaria e/o delle proteine

in 3 casi. La combinazione dei dati RM e dei reperti angiografici supportavano la diagnosi in tutti i pazienti; in un caso era stata eseguita anche la biopsia cerebrale che evidenziava segni di vasculite. Il pattern più comune evidenziato alla RM era quello di lesioni ischemiche associate a lesioni emorragiche (intraparenchimali e/o subaracnoidee). L'angiografia mostrava in tutti i pazienti multiple irregolarità di calibro delle arterie cerebrali.

La diagnosi angiografica di PACNS è stata formulata utilizzando il criterio “più di due stenosi in almeno due vasi distinti”¹⁰⁶. Angiogrammi antero-posteriori, obliqui e laterali del circolo intracranico sono stati valutati da due neuroradiologi esperti che hanno conteggiato il numero totale di stenosi vascolari rilevate.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a studio angio-RM con campo magnetico di 1.5T e 3T. Anche in questo caso le immagini di angio-RM sono state valutate da due neuroradiologi esperti che hanno conteggiato il numero totale di stenosi vascolari visualizzate.

Le alterazioni vascolari sono state classificate in anteriori, medie e posteriori a seconda del coinvolgimento rispettivamente delle arterie cerebrali anteriori, medie o posteriori. Sono state inoltre suddivise in anomalie dei vasi di medio-grosso calibro se presenti nei vasi del circolo di

Willis e/o nei segmenti A1-A2, M1-M2, P1-P2, e in anomalie dei vasi di piccolo calibro se presenti nei segmenti vascolari oltre A2, M2, P2⁵⁶.

4.2.3c RISULTATI

Tutti i pazienti avevano stenosi vascolari allo studio angiografico. Le stenosi rilevate dai due neuroradiologi nell'analisi di tutti gli angiogrammi sono state in totale 827. In tutti i pazienti le lesioni erano bilaterali e distribuite principalmente nei vasi distali (721/827 stenosi nei vasi di piccolo calibro, 106/827 nei vasi di medio-grosso calibro). 7 pazienti avevano lesioni sia a livello del circolo anteriore sia di quello posteriore; le stenosi erano principalmente a carico dell'arteria cerebrale media con aspetto a corona di rosario.

Tutti i pazienti studiati con angio-RM 3T avevano anomalie vascolari (sensibilità 100%); rispetto alla DSA sono state visualizzate un totale di 388/827 stenosi (sensibilità 47%). I reperti falsi positivi sono stati in totale 31, con un valore predittivo positivo della metodica di circa il 92%. Le stenosi prossimali identificate con l'angio-RM 3T sono state 74/106 (sensibilità 70%) mentre sono state visualizzate 314/721 stenosi distali (sensibilità 43.5%).

Sette pazienti studiati con angio-RM con campo magnetico 1.5T avevano anomalie vascolari; in un paziente tale esame non ha rilevato alcuna alterazione (sensibilità 87.5%). Rispetto alla DSA, l'angio-RM 1.5T ha permesso di rilevare solo 117 stenosi vascolari (sensibilità 14%). I reperti falsi positivi sono stati in totale 176, con un valore predittivo positivo della metodica di circa il 40%. Le stenosi prossimali erano 45/106 (sensibilità 42%); le stenosi distali erano 72/721 (sensibilità del 10%).

4.2.3d DISCUSSIONE

Al momento questo è l'unico studio comparativo sull'impiego di differenti forze di campo magnetico nell'angio-RM per lo studio di pazienti affetti da PACNS¹⁰⁵.

Nella nostra casistica la sensibilità dell'angio-RM con campo magnetico di 1.5T nel rilevare stenosi vascolari in corso di PACNS è risultata superiore rispetto a quanto riportato in altri studi (87.5% vs 59%)⁸. Tuttavia, se paragoniamo i dati con quelli ottenuti dalla DSA, la sensibilità dell'angioRM 1.5T è molto più bassa rispetto a quanto riportato da altri autori (14% vs 44%)⁷². La capacità dell'angio-RM di visualizzare una lesione vascolare dipende dalla localizzazione della stessa; infatti la sensibilità dell'angio-RM con campo magnetico 1.5T è più alta per le

lesioni dei vasi di medio-grosso calibro (42%) e più bassa per le lesioni dei vasi di piccolo calibro (14%).

Nel nostro studio la tecnica angio-RM con campo magnetico 3T ha permesso di visualizzare un numero maggiore di stenosi vascolari (totale lesioni 388 vs 117) aumentando quindi la sensibilità della metodica (47% vs 14%).

Questo studio mostra quindi che l'angio-RM con campo magnetico 3T può giocare un ruolo importante nell'iter diagnostico delle PACNS, quale metodica di studio prima di esami più invasivi come l'angiografia o la biopsia cerebrali¹⁰⁵. Sono tuttavia necessari studi su casistiche più numerose, al fine di valutare anche un eventuale ruolo di questa metodica nel follow-up clinico dei pazienti affetti da PACNS.

Nella figure seguenti è mostrato un esempio della bassa capacità della tecnica angio-RM 1.5T (figura 5) di rilevare stenosi nei vasi di piccolo calibro rispetto alla stessa tecnica con campo magnetico 3T (figura 6).

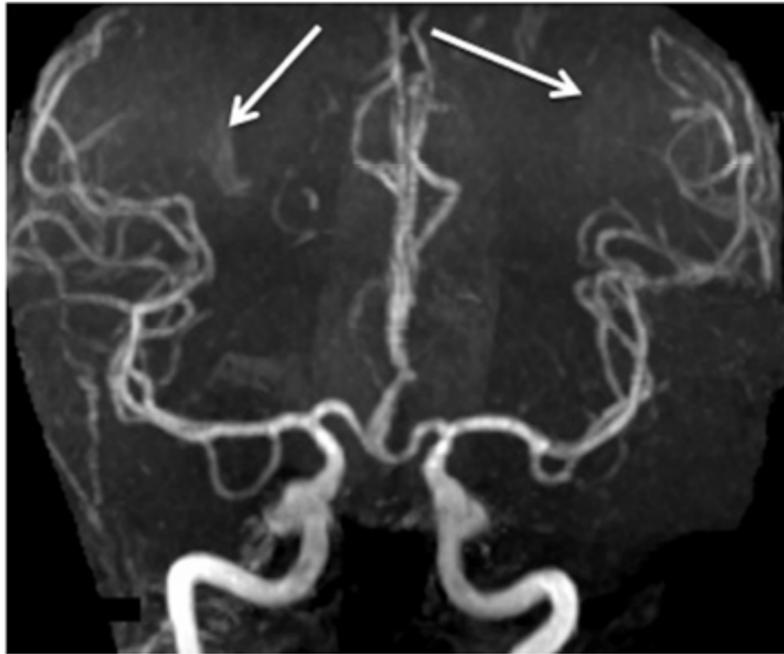


Figura 5: angio-RM 1.5T in paziente con PACNS

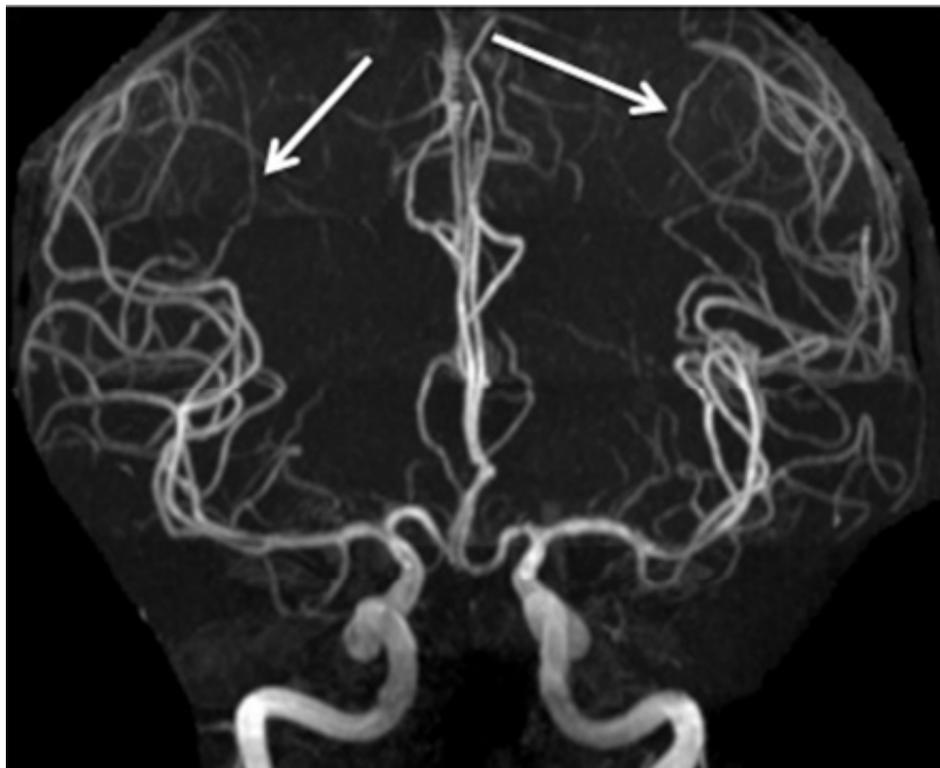


Figura 6: angio-RM 3T in paziente con PACNS. E' possibile visualizzare stenosi vascolari a carico dei rami distali dell'arteria cerebrale anteriore e media.

4.3 BIOPSIA CEREBRALE

La biopsia cerebrale rimane il gold standard nella diagnosi di PACNS anche se rileva alterazioni solo nel 50-75% dei casi^{5,10,107}.

La procedura, se eseguita da personale esperto è ben tollerata; un piccolo ematoma intraparenchimale nel sito del prelievo è la complicanza più frequente (4,9% dei casi) mentre i deficit neurologici permanenti sono rari (solo 1% dei casi)^{17,108}.

Questa metodica non solo è utile per confermare la vasculite, ma anche per escludere altre patologie che possono mimare la PACNS (vedi diagnosi differenziale).

La biopsia deve essere a tutto spessore, ossia deve comprendere la dura madre, la leptomeninge, la corteccia e la sostanza bianca; è stato dimostrato infatti che la biopsia che include la leptomeninge è più sensibile nell'evidenziare vasculite rispetto a quelle che non sono a tutto spessore (58% vs 40%). La biopsia stereotassica può essere utile nelle lesioni più profonde ma è solitamente non necessaria per le lesioni più superficiali²⁴; è utile nelle PACNS che si manifestano come un'unica lesione^{66,107}. La biopsia guidata dai reperti radiologici è preferibile alla biopsia cieca del lobo frontale o temporale non dominanti; in uno studio, Miller et coll hanno

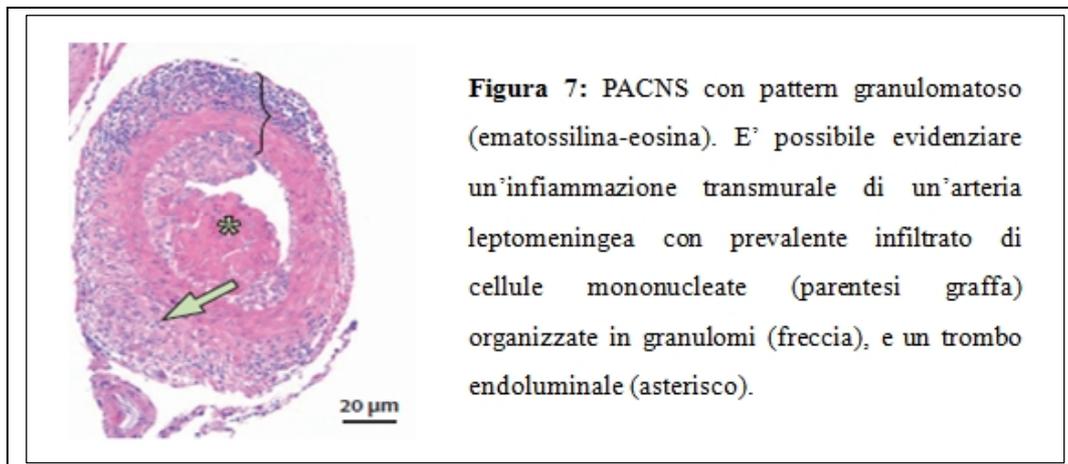
infatti dimostrato che il 78% delle biopsie mirate sono diagnostiche mentre nessuna delle biopsie cieche evidenzia segni vasculite¹⁰⁷.

L'aspetto istologico diagnostico è quello di una vasculite trasmurale e segmentaria; per tale motivo una biopsia negativa non esclude completamente una PACNS^{100,107}.

4.3.1 PATTERN ISTOLOGICI

Lo studio delle biopsie cerebrali ha permesso di evidenziare la presenza di tre possibili pattern istologici in corso di PACNS¹⁰⁷.

La vasculite granulomatosa è il pattern più comune (58% dei casi)^{3,7,24,38,107}. E' caratterizzata da un'infiltrazione della parete vascolare da parte di linfociti T e macrofagi attivati che si organizzano successivamente in granulomi differenziandosi in cellule giganti^{3,38}. Le cellule infiammatorie infiltrano l'avventizia e successivamente progrediscono attraverso la parete vascolare causando frammentazione della lamina elastica interna. La proliferazione dell'intima e la fibrosi portano all'occlusione del vaso^{3,38} (figura 7).



I depositi di amiloide sono presenti in circa il 50% dei pazienti con vasculite granulomatosa; l'angiopatia amiloide si evidenzia infatti prevalentemente in associazione a questo pattern²⁴ (figura 8). La risposta infiammatoria all'amiloide vascolare osservata in topi transgenici che sviluppano un'angiopatia amiloide cerebrale (CAA) supporta il ruolo dei depositi di amiloide come trigger per la vasculite¹⁰⁹. Clinicamente i pazienti con depositi di amiloide sono più vecchi rispetto agli altri pazienti affetti da PACNS e presentano più frequentemente un esordio acuto con disturbi cognitivi; l'RM evidenzia spesso un enhancement meningeo; il decorso di malattia è generalmente monofasico e si osserva una buona risposta alla terapia immunosoppressiva²⁴.

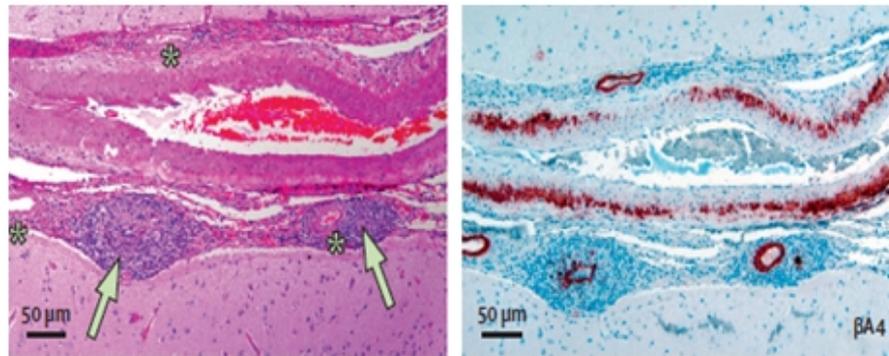
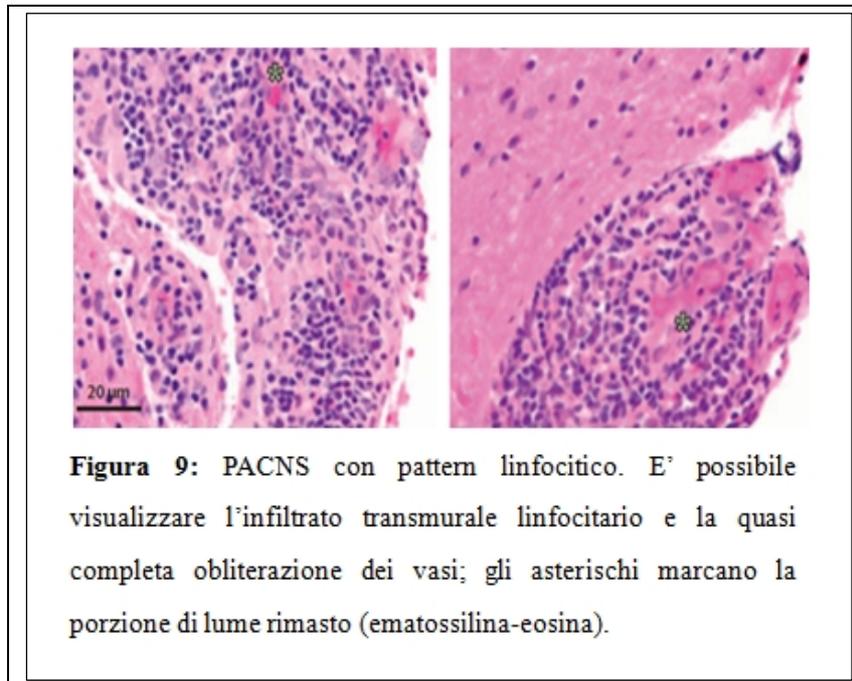
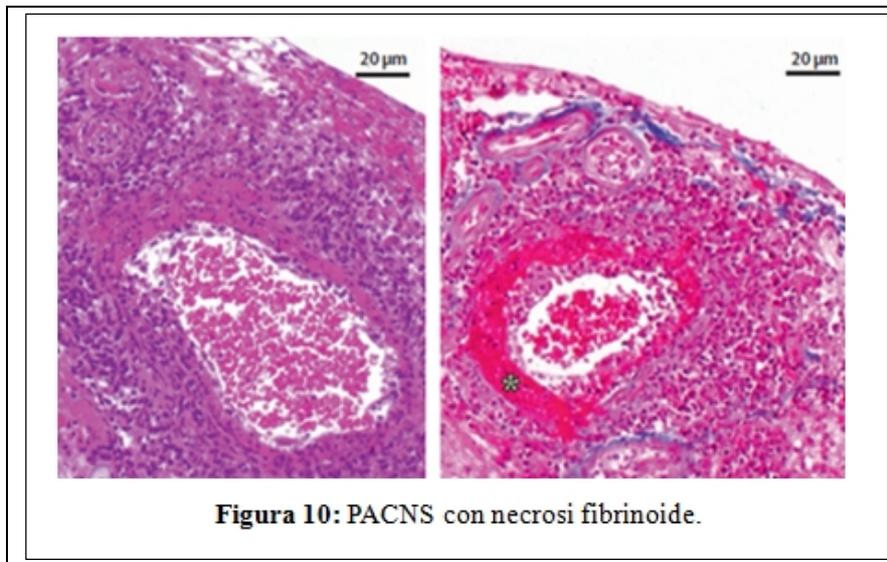


Figura 8: PACNS con pattern granulomatoso e depositi di amiloide. La figura a sinistra mostra granulomi nei vasi leptomeningei (freccie) e ispessimento parietale (asterischi) (ematossilina-eosina). La figura a destra mostra depositi di β -4 amiloide in tutti i vasi (immunoperossidasi).

La vasculite linfocitica è il secondo pattern dimostrato in frequenza (28% dei casi). E' caratterizzata da un'inflammatione prevalentemente linfocitica con occasionali plasmacellule; l'infiltrato infiammatorio interessa tutta la parete vascolare²⁴ (figura 9).



La vasculite necrotizzante è il pattern meno frequente (14% dei casi)²⁴. E' caratterizzata da una vasculite acuta necrotizzante, con necrosi fibrinoide transmurale (figura 10). Questo processo interessa principalmente le piccole arterie muscolari con rottura della lamina elastica interna. La vasculite necrotizzante è significativamente associata con l'emorragia intracranica; la necrosi fibrinoide può infatti indebolire a tal punto la parete vascolare da causare rottura del vaso o dilatazioni aneurismatiche²³.



Alcuni lavori riportano pattern misti¹⁰⁷.

Questi tre pattern istologici sono associati a manifestazioni cliniche, risposta alla terapia ed outcome molto simili. E' stato inoltre dimostrato, grazie a biopsie ripetute su singoli pazienti, che il pattern istologico rimane sempre lo stesso durante il decorso della PACNS. Ciò suggerisce che tali aspetti siano quindi la reale espressione di tre sottotipi di PACNS, piuttosto che differenti stadi di malattia²⁴.

Capitolo 5

Diagnosi differenziale

La distinzione tra vasculiti primitive e secondarie nasce dal fatto che queste ultime sono coesistenti a malattie ben caratterizzate da un punto di vista patogenetico e sierologico mentre le prime non hanno alcuna di queste caratteristiche.

Le vasculiti secondarie sono di gran lunga le più frequenti vasculiti del SNC; possono manifestarsi in corso di patologie infettive, di neoplasie, di trattamenti farmacologici, di abuso di sostanze, di vasculiti sistemiche (tabella 2).

Tabella 2: Diagnosi differenziale

Vasculiti non infiammatorie

Vasocostrizione cerebrale reversibile Arteriosclerosi

Disordini trombotici

Sindrome di Sneddon Sindrome da anticorpi antifosfolipi
 Coagulazione intravascolare disseminata

Embolia arteriosa

Mixoma atriale Cateterismo (rimozione traumatica di placche)
 Endocardite Arteriosclerosi dell'arco aortico

Miscellanee

Sindrome di Susac Moya-Moya
 CADASIL Radioterapia cerebrale
 Neurofibromatosi Sindrome MELAS
 Angiopia amiloide cerebrale Istiocitosi
 Malattia di Fabry Displasia fibromuscolare
 GVHD Malattie demielinizzanti (sclerosi multipla,
 encefalite acuta demielinizzante)

Vasculiti sistemiche

Arterite a cellule giganti Crioglobulinemia
 Arterite di takayasu Malattia di Buerger
 Poliarterite nodosa Sindrome di Cogan
 Sindrome di Kawasaki Malattia di Behcet
 Sindrome di Churg-Strauss Porpora di Henoch-Schoenlein
 Granulomatosi con poliangioite Sindrome di Goodpasture

Altre malattie sistemiche

Lupus eritematoso sistemico Artrite reumatoide
 Sindrome di Sjogren Miopatie infiammatorie
 Sclerodermia Sarcoidosi
 Connettivite mista Malattie infiammatorie croniche intestinali

Infezioni

<u>Batteriche</u>	<u>Virali</u>	<u>Funghi, parassiti</u>
Rickettsiosi e Malattia di Lyme	HIV	Echinococcosi
TBC	VZV	Amebiasi
Brucellosi	HSV	Criptococcosi
Neisseria	CMV	Aspergillosi
Sifilide	HCV	Cisticercosi
Bartonellosi		Schistosomiasi
Malattia di Whipple		

Neoplasie

Linfomi Vasculiti paraneoplastiche
 Leucemie Granulomatosi linfomatoide

Vasculiti tossiche

Anfetamine Ecstasy
 Cocaina Agenti simpaticomimetici
 Marijuana
 Contraccettivi

L'arteriosclerosi dei vasi cerebrali è la patologia che più frequentemente causa alterazioni vascolari alla DSA simili alle PACNS. Lo studio del liquor cerebrospinale non rivela alterazioni e solitamente si associano altri fattori di rischio, quali il diabete e l'ipertensione arteriosa; la cefalea inoltre non è il sintomo più frequentemente riferito⁶⁷.

Nei pazienti con età superiore ai 75 anni, soprattutto in presenza di un'emorragia intraparenchimale e di una storia di demenza senile, è sempre opportuno considerare la possibilità di un'angiopatia amiloide.

Le condizioni che più mimano la PACNS sono le cosiddette "sindromi da vasocostrizione cerebrale reversibile (RCVS)", caratterizzate da una vasocostrizione cerebrale prolungata ma reversibile delle arterie cerebrali¹¹⁰. Inizialmente venivano anche identificate con il termine di "angiopatie benigne del SNC" e per molti anni non c'è stata una chiara distinzione dalle PACNS; attualmente vengono considerate un vero e proprio spettro di malattie che includono la sindrome di Call-Fleming, il vasospasmo emicranico, l'angiopatia postpartum e il vasospasmo cerebrale da uso di sostanze stupefacenti o altri farmaci. In alcuni casi le RCVS possono verificarsi spontaneamente, ma un'accurata anamnesi volta ad individuare fattori scatenanti è necessaria; tra i fattori scatenanti più

comuni l'assunzione di farmaci (derivati ergotaminici, decongestionanti nasali, inibitori selettivi del re-uptake della serotonina, contraccettivi), assunzione di droghe (cannabinoidi, ecstasy, LSD, anfetamine, cocaina), puerperio, rapporti sessuali, tumori secernenti catecolamine¹¹⁰⁻¹¹². Le RCVS hanno un esordio acuto e un decorso monofasico, senza ulteriori complicazioni o aggravamenti nelle settimane seguenti l'esordio di malattia. Nel 76% dei pazienti l'unico sintomo è la cefalea acuta e severa, definita anche "a rombo di tuono", solitamente diffusa o localizzata principalmente nel lobo occipitale¹¹¹. In alcuni casi la cefalea può essere associata a nausea, vomito e fotosensibilità; possono anche comparire alterazioni visive, attacchi ischemici transitori, crisi epilettiche¹¹⁰. La cefalea nelle PACNS è invece più subdola e progressivamente ingravescente. Anche le RCVS possono complicarsi con l'ictus ischemico o emorragico; in tal caso possono verificarsi deficit neurologici permanenti o addirittura l'exitus, anche se molto raramente¹¹⁰⁻¹¹¹. Nelle RCVS la RM è quasi sempre normale mentre l'angiografia evidenzia restringimenti segmentari multipli²⁴; i reperti angiografici si risolvono generalmente entro 12 settimane dall'esordio clinico¹¹⁰⁻¹¹¹. Recentemente, al fine di prevenire errori diagnostici e il trattamento di pazienti affetti da RCVS con terapie immunosoppressive, Birnbaum ed Hellman hanno proposto nuovi criteri

per la diagnostica differenziale tra le RCVS e le PACNS⁷. Questi criteri non permettono di formulare diagnosi nei pazienti con reperti angiografici fortemente sospetti ma con studio del liquor normale che potrebbero avere sia una RCVS sia una PACNS (tabella 3).

Il trattamento delle RCVS prevede calcio antagonisti e un breve ciclo di terapia corticosteridea^{7,110-113}.

<i>Tabella 3: da Birnbaum et al 2009⁷, modificato</i>		
	RCVS	PACNS
Età	20-40	40-60
Sesso	Più frequentemente donne	Più frequentemente maschi
Trigger (farmaci, postpartum)	Riconoscibile nella maggior parte dei casi	No
Cefalea	Acuta e severa	Insidiosa
Sintomi focali	Possono verificarsi subito all'esordio (insieme alla cefalea)	Sì, ma raramente esordiscono con la cefalea
Esame del liquor	Normale	Possibile lieve aumento delle proteine e/o della conta dei leucociti.
RM	Normale (>70% dei casi), salvo i casi in cui l'RCVS si complica con ictus ischemici o emorragici	Anomalie nel 90-100% dei casi
Angiografia	Stenosi vascolari multi segmentarie reversibili in 6-12 settimane	Stenosi vascolari multi segmentarie non reversibili; a volte può essere normale
Biopsia	Normale	Vasculite
Terapia	Prednisone e calcio-antagonisti	Prednisone e immunosoppressori

Le arteriti infettive devono necessariamente essere escluse durante l'iter diagnostico, in quanto una terapia immunosoppressiva potrebbe avere effetti catastrofici. Il virus della varicella può causare vasculite cerebrale

sia dei vasi di grosso calibro che dei vasi di piccolo calibro. Quando sono coinvolti i vasi di calibro maggiore, ad esempio l'arteria cerebrale media, l'arterite cerebrale è generalmente preceduta dalle lesioni cutanee dello zoster; se sono coinvolti i vasi di calibro più piccolo le lesioni cutanee possono anche essere assenti¹¹⁴. Altri agenti infettivi che causano vasculite cerebrale sono l'HIV, il Citomegalovirus, la Borrelia Burdogferi, il Mycobacterium tuberculosis, il Treponema Pallidum, il virus dell'epatite C.

Capitolo 6

Terapia

Non esistono in letteratura studi clinici randomizzati controllati per la terapia nelle PACNS; le strategie terapeutiche fino ad ora intraprese sono state mutate dall'efficacia di alcuni immunosoppressori nella terapia delle vasculiti sistemiche^{7,65,115}.

Nei primi case report veniva riportato un outcome fatale nella maggior parte dei casi; l'efficacia della terapia con corticosteroidi sembrava inoltre scarsa e transitoria¹¹⁶.

Studi più recenti hanno invece descritto un outcome più favorevole nelle PACNS.

In uno studio di coorte di 101 pazienti, è stata ottenuta una risposta positiva ai glucorticoidi in monoterapia o in associazione alla ciclofosfamide nell'81% dei casi⁷.

La terapia con glucorticoidi deve essere iniziata quanto prima, anche in assenza di diagnosi di certezza, ma sicuramente dopo l'esclusione di un possibile processo infettivo in atto⁵⁵. Il trattamento iniziale dovrebbe prevedere 1 bolo da 1 gr di metilprednisolone per tre giorni consecutivi seguito da un dosaggio di 60mg/die di prednisone (o dose equivalente di un

altro cortisonico)⁵⁵. Nei casi in cui la sintomatologia è più lieve può anche essere iniziato un trattamento a base prednisone 1mg/kg/die (o una dose equivalente di un altro corticosteroide)⁷. Il prednisone deve essere scalato gradualmente nel caso in cui le successive analisi non confermino il sospetto di PACNS.

Quando il sospetto di PACNS è supportato da un esame angiografico e/o da una biopsia, deve essere iniziata la ciclofosfamide²⁴.

L'efficacia della ciclofosfamide in associazione a corticosteroidi nella gestione delle PACNS fu dimostrata per la prima volta da Cupps et coll¹¹⁶.

La ciclofosfamide per via orale (al dosaggio di 150mg/die) deve essere somministrata per 3-6 mesi al fine di indurre la remissione, analogamente allo schema utilizzato nella terapia di altre vasculiti^{55,117}. Non è chiaro se ci sia una differenza in termini di efficacia tra la somministrazione di ciclofosfamide orale e di ciclofosfamide endovena²⁴.

Al termine della terapia con ciclofosfamide, al fine di mantenere la remissione clinica, i pazienti dovrebbero iniziare un trattamento immunosoppressivo con altri DMARDS, quali azatioprina, metotrexato o micofenolato mofetile^{7,114,118-119}.

Una trattamento di circa 12-18 mesi è sufficiente nella maggior parte dei casi⁸; alcuni studi consigliano trattamenti immunosoppressivi di almeno 2-3 anni dopo il raggiungimento della remissione^{7,65}.

Tutti i pazienti dovrebbero assumere terapia osteoprotettiva e profilassi antibiotica per prevenire l'infezione da *Pneumocystis*⁶⁵.

In alcuni casi anti-TNFalfa sono stati utilizzati con successo in pazienti con PACNS resistente ai glucocorticoidi e ad altri immunosoppressori¹²⁰.

Al momento non c'è nessun dato sulla terapia con Rituximab nei pazienti affetti da PACNS, sebbene questo farmaco abbia dato ottimi risultati nella terapia di vasculiti sistemiche¹²¹⁻¹²².

BIBLIOGRAFIA

1. Shoemaker EI, Zwu-Shin L, Rae-Grant AD, Little B. Primary angiitis of the CNS: Unusual MR appearance. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1994;15:331-334.
2. Sigal LH. The neurologic presentation of vasculitic and rheumatologic syndromes: a review. *Medicine (Baltimore)*, 1987;66:157-180.
3. Lie JT. Classification and histopathologic spectrum of central nervous system vasculitis. *Neurol Clin*, 1997;15:805-819.
4. Goldberg JW. Primary angiitis of the central nervous system. In Rolak LA, Harati Y (eds), 1997. *Neuroimmunology for the Clinician*. Butterworth-Heinemann, pp 177-186.
5. Moore PM. Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology*, 1989;39:167-173.
6. Newman GC. CNS Vasculitis. *Clinical neuroimmunology*, 1998. Education Syllabus, AAN, pp.2FC.005-143-2FC. 005-174.
7. Birnbaum J, Hellmann D. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol*, 2009;66:704-09.
8. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, Giannini C, Meschia JF, Huston J 3rd, Hunder GG. Primary central nervous system vasculitis, analysis of 101 patients. *Ann Neurol*, 2007;62: 442-451.
9. Cravioto H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurol*, 1959;9:599-609.
10. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system: report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)*, 1988;67:20-39.
11. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT. Vasculitis in the central nervous system [review]. *Arthritis Rheum*, 1997;40:1189-201.
12. Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multidisciplinary approach. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1998;57:30-8.

13. Molloy ES, Singhal AB, Calabrese LH. Tumour-like mass lesion: an under-recognised presentation of primary angiitis of the central nervous system. *Ann Rheum Dis*, 2008; 67:1732–1735.
14. Duna GF, George T, Rybicki L, Calabrese LH. Primary angiitis of the central nervous system (PACNS): an analysis of unusual presentations. *Arthritis Rheum*, 1995;38 suppl:S340.
15. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, Christianson TJH, Huston J, Meschia JF, Giannini C, Miller DV, Hunder GG. Primary central nervous system vasculitis with spinal cord involvement. *Neurology*,2008;70:2394-2400.
16. Younger DS, Hays AP, Brust JC, Rowland LP. Granulomatous angiitis of the brain: an inflammatory reaction of diverse etiology. *Arch Neurol*, 1988;45:514-518.
17. Parisi JE, Moore PM. The role of biopsy in vasculitis of the central nervous system. *Semin Neurol*, 1994;14:341–348.
18. Salvarani C, Brown RD Jr, Huston J 3rd, Hunder GG. Prominent perivascular enhancement in primary central nervous system vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*, 2008;26(3 Supp. 49):S111.
19. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, Christianson TJ, Huston J 3rd, Meschia JF, Giannini C, Miller DV, Hunder GG. Primary CNS vasculitis with prominent leptomeningeal enhancement. A subset with a benign outcome. *Arthritis Rheum*, 2008;58:595-603.
20. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, Christianson TJ, Huston J 3rd, Meschia JF, Giannini C, Miller DV, Hunder GG. Angiography negative primary central nervous system vasculitis: a syndrome involving small cerebral vessels. *Medicine*, 2008;87:264-271.
21. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, Christianson TJ, Huston J 3rd, Meschia JF, Giannini C, Miller DV, Hunder GG. Primary central nervous system vasculitis: comparison of patients with and without cerebral amyloid angiopathy. *Rheumatology*, 2008;47:1671-1677.

22. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Huston J 3rd, Meschia JF, Giannini C, Miller DV, Hunder GG. Rapidly progressive primary central nervous system vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;50:349–358.
23. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Huston J 3rd, Meschia JF, Giannini C, Miller DV, Hunder GG. Primary central nervous system vasculitis presenting with intracranial hemorrhage. *Arthritis Rheum*, 2011Nov;63(11):3598-606.
24. Salvarani C, Brown RD, Hunder G. Adult Primary Central Nervous System Vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*, 2012;24(1):46-52.
25. Hunder GG, Salvarani C, Brown RD Jr. Primary central nervous system vasculitis: is it a single disease? *Ann Neurol*, 2010; 68:573–574.
26. Linnemann CC Jr, Alvira MM. Pathogenesis of varicella-zoster angiitis in the CNS. *Arch Neurol*, 1980;37:239-240.
27. Yankner BA, Skolnik PR, Shoukimas GM, Gabuzda DH, Sobel RA, Ho DD. Cerebral granulomatous angiitis associated with isolation of human T-lymphotropic virus type III from the central nervous system. *Ann Neurol*, 1986;20:362-364.
28. Gray F, Hurtrel M, Hurtrel B. Early central nervous system changes in human immunodeficiency virus (HIV)-infection. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993;19:3-9.
29. Amlie-Lefond C, Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R, Davis LE, Gilden DH. The vasculopathy of varicella-zoster virus encephalitis. *Ann Neurol* 1995;37:784-790.
30. Calabrese LH. Infection with the human immunodeficiency virus type 1 and vascular inflammatory disease. *Clin Exp Rheumatol*, 2004;22(suppl):S87-93.
31. Reuter JD. Cytomegalovirus induces T-cell independent apoptosis in brain during immunodeficiency. *J Clin Virol*, 2005;32:218-223.
32. Pagni F, Isimbaldi G, Vergani F, Casiraghi P, Marzorati L, Migliorino G, Cattoretti G. Primary angiitis of the central nervous system: 2 atypical cases. *Folia Neuropathol*, 2012;50(3):293-9.

33. Woywodt A, Goldberg C, Kirsch T, de Groot K, Erdbruegger U, Haller H, Haubitz M. Circulating endothelial cells in relapse and limited granulomatous disease due to ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2006Feb; 65(2):164-8.
34. Závada J, Kideryová L, Pytlík R, Vanková Z, Tesar V. Circulating endothelial progenitor cells in patients with ANCA-associated vasculitis. *Kidney Blood Press Res*, 2008; 31(4):247-54.
35. Santana AN. Circulating endothelial progenitor cells in ANCA-associated vasculitis: the light at the end of the tunnel? *Rheumatology (Oxford)*, 2009 Oct;48(10):1183-4.
36. Heiss C, Keymel S, Niesler U, Ziemann J, Kelm M, Kalka C. Impaired progenitor cell activity in age-related endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1441-8.
37. Deb M, Gerdes S, Heeren M, Lambrecht J, Worthmann H, Goldbecker A, Tryc AB, Lovric S, Schulz-Schaeffer W, Brandis A, Dengler R, Weissenborn K, Haubitz M. Circulating endothelial cells as potential diagnostic biomarkers in primary central nervous system vasculitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012Dec15.
38. Lie JT. Primary (granulomatous) angiitis of the central nervous system: a clinicopathologic analysis of 15 new cases and a review of the literature. *Hum Pathol*, 1992;23:164-171.
39. Sethna MP, Lampson LA. Immune modulation within the brain, recruitment of inflammatory cells and increased major histocompatibility antigen expression following intracerebral injection of interferon-gamma. *J Neuroimmunol*, 1991; 34:121-32.
40. Akassoglou K, Douni E, Bauer J, Lassmann H, Kollias G, Probert L. Exclusive tumor necrosis factor (TNF) signaling by the p75TNF receptor triggers inflammatory ischemia in the CNS of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003;100:709-714.
41. Kinouchi K, Brown G, Pasternak G, Donner DB. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;181:1532–1538.

42. Dopp JM, Mackenzie-Graham A, Otero GC, Merrill JE. *J Neuroimmunol*, 1997;75:104–112.
43. Tchelingirian JL, Quinonero J, Booss J, Jacque C. *Neuron*, 1993;10, 213–224.
44. Meda L, Cassatella MA, Szendrei GI, Otvos L Jr, Baron P, Villalba M, Ferrari D, Rossi F. *Nature*, 1995;374:647–650.
45. Botchkina GI, Meistrell ME III, Botchkina IL, Tracey KJ. *Mol Med*, 1997;3:765–781.
46. Raine CS, Bonetti B, Cannella B. *Rev Neurol (Paris)*, 1998;154:577–585.
47. Sairanen T, Carpen O, Karjalainen-Lindsberg ML, Paetau A, Turpeinen U, Kaste M, Lindsberg PJ. *Stroke (Dallas)*, 2001;32:1750–1758.
48. Speiser W, Kapiotis S, Kopp CW, Simonitsch I, Jilma B, Jansen B, Exner M, Chott A. *Thromb Haemostasis*, 2001;85:362–367.
49. Hirohata S, Tanimoto K, Ito K. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-6 activity in patients with vasculitides and central nervous system involvement. *Clin Immunol Immunopathol*, 1993;66:225-229.
50. Ishizu T, Minohara M, Ichiyama T, Kira R, Tanaka M, Osoegawa M, Hara T, Furukawa S, Kira J. CSF cytokine and chemokine profiles in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*, 2006 Jun;175(1-2):52-8.
51. Misu T, Takahashi T, Nakashima I, Fujihara K. Biomarkers in neuromyelitis optica. *Brain Nerve*, 2012 May;64(5):525-35.
52. Li S, Yu M, Li H, Zhang H, Jiang Y. IL-17 and IL-22 in cerebrospinal fluid and plasma are elevated in Guillain-Barré syndrome. *Mediators Inflamm*, 2012;2012:260473.
53. Miyagishi R, Kikuchi S, Takayama C, Inoue Y, Tashiro K. Identification of cell types producing RANTES, MIP-1 alpha and MIP-1 beta in rat experimental autoimmune encephalomyelitis by in situ hybridization. *J Neuroimmunol*, 1997 Jul;77(1):17-26.
54. Scolding NJ, Jayne DR, Zajicek JP, Meyer PAR, Wraith EP, Lockwood CM. The syndrome of cerebral vasculitis: recognition, diagnosis and management. *Q J Med*, 1997;90:61–73.
55. Alba MA, Espígol-Frigolé G, Prieto-González S, Tavera-Bahillo I, García-

- martínez A, Butjosa M, Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Central nervous system vasculitis: still more questions than answers. *Curr Neuropharmacol*, 2011Sep;9(3):437-48.
56. Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, Schneider R, Armstrong D, Tyrrell PN, deVeber G. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1291-1297.
57. Hajj-Ali RA, Calabrese L. Central nervous system vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*, 2009;21:10-18.
58. Graeme JH. Isolated angiitis/angiopathy of the central nervous system. *Cerebrovasc Dis*, 1991;1:2-15.
59. Ateş E, Bakkaloğlu A, Saatçi U, Söylemezoğlu O. Von Willebrand factor antigen compared with other factors in vasculitic syndromes. *Arch Dis Child*, 1994;70:40-3.
60. Nash MC, Shah V, Dillon MJ. Soluble cell adhesion molecules and von Willebrand factor in children with Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*, 1995;101:13-7.
61. Tse WY, Cockwell P, Savage COS. Assessment of disease activity in systemic vasculitis. *Postgrad Med J*, 1999;74:1-6.
62. Beyan E, Sadikoğlu B, Ertuğrul E, Beyan C. Von Willebrand factor antigen levels in Behcet disease. *Am J Hematol*, 2005;79:70-2.
63. Del Vecchio GC, Penza R, Altomare M, Piacente L, Aceto G, Lassandro G, De Mattia D, Giordano P. Cytokine pattern and endothelium damage markers in Henoch-Schonlein purpura. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2008;30:623-9.
64. Cellucci T, Tyrrell PN, Pullenayegum E, Benseler SM. Von Willebrand factor antigen—a possible biomarker of disease activity in childhood CNS vasculitis? *Rheumatology (Oxford)*, 2012 Oct;51(10):1838-45.
65. Scolding NJ. Central Nervous System Vasculitis. *Semin Immunopathol*, 2009; 31:527-536.
66. Molloy ES, Langford CA. Vasculitis mimics. *Curr Opin Rheumatol*, 2008;20: 29-34.

67. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Primary angiitis of the central nervous system. *Autoimmun Rev*, 2013Feb;12(4):463-6.
68. Neel A, Paganoux C. Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Clin Exp Rheumatol*, 2009; 27(suppl 52): S95–107.
69. Capecchi R, Manganelli S, Puxeddu I, Pratesi F, Caponi L, Botta A, Puccini R, Bombardieri S, Migliorini P. CCL5/RANTES in ANCA-associated small vessel vasculitis. *Scand J Rheumatol*.2012 Oct;41(5):403-5.
70. Amlie-Lefond C. Catheter angiogram in central nervous system vasculitis: still first among equals. *Dev Med Child Neurol*, 2010;52:792.
71. Pizzanelli C, Catarsi E, Pelliccia V, Pelliccia V, Cosottini M, Pesaresi I, Puglioli M, Moretti P, Tavoni A. Primary angiitis of the central nervous system: report of eight cases from a single Italian center. *J Neurol Sci*, 2011;307:69-73.
72. Pomper MG, Miller TJ, Stone JH, Tidmore WC, Hellmann DB. CNS Vasculitis in autoimmune disease: MR Imaging findings and correlation with angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999;20:75–85.
73. Greenan TJ, Grossman RI, Goldberg HI. Cerebral vasculitis: MR imaging and angiographic correlation. *Radiology*, 1992;182:65-72.
74. Hellmann DB, Roubenoff R, Healy RA, Wang H. Central nervous system angiography, Safety and predictors of a positive result in 125 consecutive patients evaluated for possible vasculitis. *J Rheumatol*, 1992;19:568-572.
75. Rosen CL, DePalma L, Morita A. Primary angiitis of the central nervous system as a first presentation in Hodgkin's disease: a case report and review of the literature. *Neurosurgery*, 2000;46:1504-8.
76. Tanei T, Nakahara N, Takebayashi S, Ito M, Hashizume Y, Wakabayashi T. Primary angiitis of the central nervous system mimicking tumor-like lesion--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2011;51:56-9.
77. Cloft HJ, Phillips CD, Dix JE, McNulty BC, Zagardo MT, Kallmes DF. Correlation of angiography and MR imaging in cerebral vasculitis. *Acta Radiol*, 1999;40:83-87.

78. Küker W, Gaertner S, Nagele T, Dopfer C, Schoning M, Fiehler J, Rothwell PM, Herrlinger U. Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:23–29.
79. Kates R, Atkinson D, Brant-Zawadski M. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR): clinical prospectus of current and future applications. *Top Magn Reson Imaging*, 1996;8:389–396.
80. Tourbah A, Deschamps R, Stievenart JL, Lopez A, Iba-Zizen MT, Lyon-Caen O, Cabanis EA. Magnetic resonance imaging using FLAIR pulse sequence in white matter diseases. *J Neuroradiol* 1996;23:217–222.
81. Thurnher MM, Thurnher SA, Fleischmann D, Steuer A, Rieger A, Helbich T, Trattinig S, Schindler E, Hittmair K. Comparison of T2-weighted and fluid-attenuated inversion-recovery fast spin-echo MR sequences in intracerebral AIDS-associated disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1997;18:1601–1609.
82. Gawne-Cain ML, O’Riordan JI, Thompson AJ, Moseley IF, Miller DH. Multiple sclerosis lesion detection in the brain: a comparison of fast fluid-attenuated inversion recovery and conventional T2-weighted dual spin echo. *Neurology*, 1997;49:364–370.
83. Gawne-Cain ML, O’Riordan JI, Coles A, Newell B, Thompson AJ, Miller DH. MRI lesion volume measurement in multiple sclerosis and its correlation with disability: a comparison of fast fluid attenuated inversion recovery (fFLAIR) and spin echo sequences. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998;64:197–203.
84. Appenzeller S, Faria AV, Zanardi VA, Fernandes SR, Costallat LT, Cendes F. Vascular involvement of the central nervous system and systemic diseases: etiologies and MRI findings. *Rheumatol Int*, 2008;28: 1229–37.
85. Bekiesinska-Figatowska M. T2-hyperintense foci on brain MR imaging. *Med Sci Monit*, 2004;10(suppl 3):80–87.
86. Flacke S, Keller E, Hartmann A, Mürtz P, Textor J, Urbach H, Folkers P, Träber F, Gieseke J, Block W, Scheef L, Leutner C, Pauleit D, Schild HH. Improved diagnosis of early cerebral infarct by the combined use of diffusion and perfusion imaging. *Rofo*. 1998 May;168(5):493-501.
87. White ML, Hadley WL, Zhang Y, Dogar MA. Analysis of central nervous

- system vasculitis with diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient mapping of the normal appearing brain. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007;28: 933-937.
88. Moritani T, Hiwatashi A, Shrier DA, Wang HZ, Numaguchi Y, Westesson PL. CNS vasculitis and vasculopathy: efficacy and usefulness of diffusion-weighted echoplanar MR imaging. *Clin Imaging*, 2004 Jul-Aug;28(4):261-70.
 89. Karaarslan E, Arslan A. Diffusion weighted MR imaging in non-infarct lesions of the brain. *Eur J Radiol*, 2008 Mar;65(3):402-16.
 90. Lee Y, Kim JH, Kim E, Park SH, Yim YJ, Sohn CH, Chang KH. Tumormimicking primary angiitis of the central nervous system: initial and follow-up MR features. *Neuroradiology*, 2009 Oct;51(10):651-9.
 91. Bley TA, Uhl M, Carew J, Markl M, Schmidt D, Peter HH, Langer M, Wieben O. Diagnostic value of high-resolution MR imaging in giant cell arteritis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007;28: 1722–27.
 92. Swartz RH, Bhuta SS, Farb RI, Agid R, Willinsky RA, Terbrugge KG, Butany J, Wasserman BA, Johnstone DM, Silver FL, Mikulis DJ. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI. *Neurology* 2009;72:627–34.
 93. Alhalabi M, Moore PM. Serial angiography in isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology*, 1994;44:1221-6.
 94. Aviv RI, Benseler SM, DeVeber G, Silverman ED, Tyrrell PN, Tsang LM, Armstrong D. Angiography of primary central nervous system angiitis of childhood: conventional angiography versus magnetic resonance angiography at presentation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007;28:9 –15.
 95. Kadkhodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, Cross DT 3rd, Powers WJ, Derdeyn CP. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology*, 2004;233:878–82.
 96. Haroon M, Molloy E, Farrell M, Alraqi S. Central nervous system vasculitis: all that glitters is not gold. *J Rheumatol*, 2012;39:662-63.
 97. Vassallo R, Remstein E, Parisi JE, Huston J 3rd, Brown RD Jr. Multiple cerebral infarctions from nonbacterial thrombotic endocarditis mimicking cerebral

- vasculitis. *Mayo Clin Proc*, 1999;74:798-802.
98. Stone JH, Pomper MG, Roubenoff R, Mille TJ, Hellmann DB. Sensitivities of noninvasive tests for central nervous system vasculitis, a comparison of lumbar puncture; computed tomography; and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*, 1994;21:1277-1282.
 99. Vollmer TL, Guarnaccia J, Harrington W, Pacia SV. Petroff OAF: idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system: diagnostic challenges. *Arch Neurol*, 1993;50:925-930.
 100. Duna GF, Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol*, 1995; 22:662-667.
 101. MacLaren K, Gillespie J, Shrestha S, Neary D, Ballardie FW. Primary angiitis of the central nervous system: emerging variants. *Q J Med*, 2005;98:643-654.
 102. Eleftheriou D, Cox T, Saunders D, Klein NJ, Brogan PA, Ganesan V. Investigation of childhood central nervous system vasculitis: magnetic resonance angiography versus catheter cerebral angiography. *Dev Med Child Neurol*, 2010;52:863-867.
 103. Bernstein MA, Huston J 3rd, Lin C, Gibbs GF, Felmlee JP. High-resolution intracranial and cervical MRA at 3.0T: technical considerations and initial experience. *Magn Reson Med*, 2001;45:955-62.
 104. Cashen TA, Carr JC, Shin W, Walker MT, Futterer SF, Shaibani A, McCarthy RM, Carroll TJ. Intracranial time-resolved contrast-enhanced MR angiography at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006;27:822-29.
 105. Cosottini M, Canovetti S, Pesaresi I, Desideri I, Pizzanelli C, Catarsi E, Puglioli M, Tavoni A, Bonuccelli U, Bartolozzi C. 3-T Magnetic Resonance Angiography in Primary Angiitis of the Central Nervous System. *J Comput Assist Tomogr*, 2013;00: 00-00.
 106. Demaerel P, De Ruyter N, Maes F, Velghe B, Wilms G. Magnetic resonance angiography in suspected cerebral vasculitis. *Eur Radiol* 2004;14:1005-12.
 107. Miller DV, Salvarani C, Hunder GG, Brown RD, Parisi JE, Christianson TJ, Giannini C. Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system. *Am J Surg Pathol*, 2009;33:35-43.

108. Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology*, 1999;53:858–860.
109. Winkler DT, Bondolfi L, Herzig MC, Jann L, Calhoun ME, Wiederhold KH, Tolnay M, Staufenbiel M, Jucker M. Spontaneous hemorrhagic stroke in a mouse model of cerebral amyloid angiopathy. *J Neurosci*, 2001;21:1619–1627.
110. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Reversible Cerebral Vasoconstrictions Syndromes. *Ann Intern Med*, 2007;146:34-44.
111. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain*, 2007;130:3091-3101.
112. Hajj-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A, Calabrese LH. Benign angiopathy of the central nervous system, cohort of 16 patients with clinical course and long-term followup. *Arthritis Rheum*, 2002;47:662-669.
113. Lu SR, Liao YC, Fuh JL, Liang JF, Wang SJ. Nimodipine for treatment of primary thunderclap headache. *Neurology*, 2004;62:1414-1416.
114. Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol*, 2009;8(8):731-40.
115. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2009;68,310-317.
116. Cupps TR, Moore PM, Fauci AS. Isolated angiitis of the central nervous system: prospective diagnostic and therapeutic experience. *Am J Med*, 1983; 74:97–105.
117. Molloy ES, Langford CA. Advances in the treatment of small vessel vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2006; 32:157–172.
118. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, Kyndt X, Liferman F, Papo T, Lambert M, Le Noach J, Khellaf M, Merrien D, Puéchal X, Vinzio S, Cohen P, Mouthon L, Cordier JF, Guillevin L; French Vasculitis

- Study Group. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2008;359:2790-2803.
119. Sen ES, Leone V, Abinun M, Forsyth R, Ramesh V, Friswell M, O'Callaghan F, Ramanan AV. Treatment of primary angiitis of the central nervous system in childhood with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)*, 2010; 49:806–811.
120. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Huston J 3rd, Meschia JF, Giannini C, Miller DV, Hunder GG. Efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in primary central nervous system vasculitis resistant to immunosuppressive treatment. *Arthritis Rheum*, 2008;59:291–296.
121. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*, 2010;363:211-220.
122. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Eng J Med*, 2010;363:221-232.

LAVORI SCIENTIFICI

ARTICOLI PUBBLICATI SU RIVISTE SCIENTIFICHE

PRIMARY ANGIITIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: REPORT OF EIGHT CASES FROM A SINGLE ITALIAN CENTER. Pizzanelli C, Catarsi E, Pelliccia V, Pelliccia V, Cosottini M, Pesaresi I, Puglioli M, Moretti P, Tavoni A. J Neurol Sci, 2011;307:69-73.

3-T MAGNETIC RESONANCE ANGIOGRAPHY IN PRIMARY ANGIITIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. Cosottini M, Canovetti S, Pesaresi I, Desideri I, Pizzanelli C, Catarsi E, Puglioli M, Tavoni A, Bonuccelli U, Bartolozzi C. J Comput Assist Tomogr, 2013;00: 00–00.

ARTICOLI SOTTOMESSI A RIVISTE SCIENTIFICHE

CYCLOPHOSPHAMIDE AND METHOTREXATE IN SUSAC'S SYNDROME: A SUCCESSFUL SEQUENTIAL THERAPY IN A CASE WITH INVOLVEMENT OF THE CEREBELLUM. Catarsi E, Pelliccia V, Pizzanelli C, Pesaresi I, Cosottini M, Migliorini P, Tavoni A.

MULTIPLE LIFE-THREATENING RELAPSES AND FATAL OUTCOME IN PRIMARY ANGIITIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM MIMICKING BRAIN TUMOUR: A CASE REPORT. Pizzanelli C, Tavoni A, Pelliccia V, Catarsi E, Pesaresi I, Caltran E, Bianchi MC, Migliorini P, Bonuccelli U.

LAVORI INVIATI A CONGRESSI

E. Catarsi, V. Pelliccia, C. Pizzanelli, I. Pesaresi, M. Cosottini, G. Di Colo, E. Caltran, G.M.L. Rizzelli, P. Migliorini, A. Tavoni. VASCULITI PRIMITIVE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE (PACNS): DIAGNOSI, OUTCOME E TERAPIA DI UNA

CASISTICA DI 13 PAZIENTI SEGUITI PRESSO UN UNICO CENTRO (lavoro vincitore del primo premio alla sessione poster del congresso SIAIC del 2013).

E. Catarsi, C. Pizzanelli, V. Pelliccia, G.M.L. Rizzelli, E. Caltran, M. Cosottini, I. Pesaresi, P. Moretti, A. Tavoni. VASCULITI PRIMITIVE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE: DIAGNOSI ED OUTCOME DI UNA CASISTICA DI 11 PAZIENTI (lavoro accettato come poster al congresso della Società Italiana di Reumatologia del 2011).

C. Pizzanelli, V. Pelliccia, E. Catarsi, I. Pesaresi, M. Cosottini, M. Puglioli, A. Tavoni, P. Moretti, L. Murri. PITTFALLS IN DIAGNOSTIC PROCEDURE OF PRIMARY ANGIITIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM (lavoro accettato come poster al congresso della Società Italiana di Neurologia del 2011).

E. Catarsi, G.M.L. Rizzelli, E. Caltran, V. Pelliccia, C. Pizzanelli, I. Pesaresi, M. Cosottini, P. Migliorini, A. Tavoni. FALLIMENTO DELLA TERAPIA CON INFLIXIMAB NEL TRATTAMENTO DI DUE PAZIENTI AFFETTI DA VASCULITE PRIMITIVA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE (lavoro accettato come poster al congresso della Società Italiana di Reumatologia del 2010).

E. Catarsi, G.M.L. Rizzelli, E. Caltran, V. Pelliccia, I. Pesaresi, M. Cosottini, C. Pizzanelli, A. Tavoni. SINDROME DI SUSAC: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO (lavoro menzionato nel libro degli abstracts del congresso della Società Italiana di Reumatologia del 2010).

C. Pizzanelli, M. Cosottini, E. Catarsi, V. Pelliccia, I. Pesaresi, M. Puglioli, P. Moretti, A. Tavoni, L. Murri. DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MANAGEMENT OF PRIMARY ANGIITIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: LONG-TERM OUTCOME IN EIGHT PATIENTS (lavoro accettato come comunicazione orale al congresso della Società Italiana di Neurologia del 2010).

V. Pelliccia, E. Catarsi, C. Pizzanelli, M. Cosottini, I. Pesaresi, P. Moretti, A. Tavoni, P. Migliorini, L. Murri. ATYPICAL PRESENTATION AND PROGRESSIVE COURSE OF PRIMARY ANGIITIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM: A CASE REPORT (lavoro accettato come poster al congresso della Società Italiana di Neurologia del 2010).

C. Pizzanelli, A. Tavoni, V. Pelliccia, E. Catarsi, R. Ceravolo, G. Orlandi, M. Baldini, E. Bartolini, G. Ricci, M. Puglioli, M. Cosottini, P. Moretti, L. Murri. PRIMARY ANGIITIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: DIAGNOSTIC PROCEDURE AND THERAPEUTIC MANAGEMENT IN TWENTY-TWO PATIENTS (lavoro accettato come poster al congresso della Società Italiana di Neurologia del 2009).