
Primär vaskulit i centrala nervsystemet – en differentialdiagnostisk utmaning

TOM PETTERSSON

Primär vaskulit i centrala nervsystemet (CNS-vaskulit) är en ovanlig sjukdom, men svår att skilja från många betydligt vanligare sjukdomar och misstänks därför relativt ofta. De vanligaste symtomen och fynden vid CNS-vaskulit är subakut eller kronisk huvudvärk, kognitiv funktionsnedsättning och multipla små hjärninfarkter. Primär CNS-vaskulit måste skiljas från systemisk vaskulit med CNS-engagemang, ett stort antal andra inflammatoriska och infektiösa sjukdomar, lymfoproliferativa sjukdomar, cerebrovaskulära sjukdomar och inte minst reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom. Avsaknaden av icke-invasiva diagnostiska test och specifika bilddiagnostiska fynd gör diagnostiseringen av primär CNS-vaskulit komplicerad. Ett normalt fynd vid magnetkameraundersökning (MR), i synnerhet i kombination med ett normalt likvorfynd, talar ändå mycket starkt emot CNS-vaskulit. Hjärnbiopsi är guldstandard i diagnostiken men andelen falskt negativa fynd är stor. Högresolutions-MR är en lovande ny metod för visualisering av inflammation i artärerna i CNS. Både vid diagnostisering och behandling av primär CNS-vaskulit är multidisciplinärt samarbete av största betydelse.

Primär vaskulit i centrala nervsystemet (primär CNS-vaskulit, primary angiitis of the central nervous system, PACNS) beskrevs redan på 1950-talet, men utgör alltjämt en ansenlig diagnostisk utmaning (1–4). Som namnet säger är sjukdomen begränsad till centrala nervsystemet, det vill säga till hjärnan och ryggmärgen. CNS-vaskulit är en allvarlig sjukdom som kan leda till komplikationer i form av bestående neurologiska bortfallssymtom och invaliditet (2,5). En väl underbyggd diagnos baserad på anamnes, kliniska fynd, laboratorieresultat, bilddiagnostik och vid behov hjärnbiopsi är av största betydelse för framgångsrik behandling. I det kliniska arbetet gäller det att skilja mellan

primär CNS-vaskulit och alla de många tillstånd som kan orsaka liknande eller rentav identiska symtom (2,3,5). Sådana är bland andra systemisk och sekundär vaskulit med CNS-manifestationer, andra inflammatoriska och infektiösa sjukdomar, cerebrovaskulära sjukdomar, hjärnemboli, vasokonstriktiva tillstånd och lymfoproliferativa sjukdomar. Eftersom många av de differentialdiagnostiska tillstånden är vanliga, finns det i det kliniska arbetet inte sällan anledning att misstänka primär CNS-vaskulit. I föreliggande översikt beskrivs primär CNS-vaskulit framför allt ur ett differentialdiagnostiskt perspektiv.

Epidemiologi

Primär CNS-vaskulit är en mycket ovanlig sjukdom. Incidensen har beräknats till 2,4 insjuknade per en miljon personår (6). Enligt de flesta rapporter drabbas män något oftare än kvinnor. Medianåldern vid insjuknandet är ungefär 50 år men sjukdomen kan bryta ut i vilken ålder som helst. Hos personer under 50 år står primär CNS-vaskulit för 3–5 procent av alla slaganfall (6).

SKRIBENTEN

Tom Pettersson

Med.o.kir.dr, professor h.c.

Specialist i internmedicin och reumatologi

Huvudredaktör för Finska Läkaresällskapets

Handlingar

Symtom

Primär CNS-vaskulit börjar oftast subakut eller smygande med diffusa symtom under veckor till månader (2,5). Symtomen varierar kraftigt; inget enskilt symtom är specifikt för sjukdomen. Huvudvärk som gradvis förvärras är det vanligaste debutsymtomet. Plötslig svår huvudvärk, så kallad åskknallshuvudvärk ("thunderclap headache") orsakas nästan aldrig av CNS-vaskulit utan ska genast väcka misstanke om en av de vanligaste imitatorerna, nämligen reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom (RCSV, se nedan). Kognitiva funktionsnedsättningar är vanliga vid primär CNS-vaskulit. De förekommer hos 60 procent som debutsymtom och nästan hos alla i något stadium av sjukdomen och kan yttra sig i förvirringssymtom, minnesstörningar och personlighetsförändringar. Multipla slaganfall med fokala manifestationer kan vara debutsymtom vid CNS-vaskulit, och därigenom kan sjukdomen också börja akut. Infarkt av ett enskilt område i hjärnan i kombination med avsaknad av kognitiva symtom är emellertid inte typiskt för CNS-vaskulit. Allmänsymtom såsom avmagring, feber, nattsveptning, utslag och muskelvärk är ovanliga vid primär CNS-vaskulit och ska leda till misstanke om systemsjukdom.

Enligt en av världens ledande CNS-vaskulitforskare, Leonard Calabrese i Cleveland, Ohio, USA, ska primär CNS-vaskulit misstänkas i följande situationer (3):

- Cerebrala vaskulära händelser som drabbar olika områden av hjärnan vid flera på varandra följande tidpunkter och där man finner inflammatoriska förändringar i cerebrospinalvätskan
- Ischemiska fynd i centrala nervsystemet hos unga personer som saknar traditionella riskfaktorer för cerebrovaskulär sjukdom
- Kronisk meningit utan påvisad infektiös eller neoplastisk etiologi
- Subakut eller kronisk huvudvärk kopplad till kognitiv funktionsnedsättning och ofta med en aseptisk meningit i anamnesen
- En kombination av oförklarad lokal och diffus neurologisk störning.

Differentialdiagnoser

Ett mycket stort antal tillstånd kan påminna om primär CNS-vaskulit (Tabell 1 (5)). När man beaktar detta och den varierande och ospecifika kliniska bilden vid primär CNS-

vaskulit är det lätt att inse de stora diagnostiska utmaningarna. Många av de prov som görs för att utreda möjligheten av primär CNS-vaskulit syftar till att utesluta eller åtminstone minska misstanken om andra tillstånd som kan ge upphov till liknande eller rentav samma kliniska symtom som de som ses vid CNS-vaskulit. Också för att bekräfta diagnosen primär CNS-vaskulit krävs det en omfattande diagnostisk arsenal. Att komma fram till en så exakt diagnos som möjligt är av största betydelse inte minst för att många av imitatorerna, speciellt infektioner, kräver en helt annan behandlingsstrategi än primär CNS-vaskulit.

Cerebrovaskulär sjukdom och emboliska händelser är de vanligaste av alla de många tillstånd som kan påminna om CNS-vaskulit. Riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom och tecken på ateroskleros på annat håll, till exempel perifer kärlsjukdom eller kranskärlssjukdom, kan kan ge stöd för misstanken om cerebrovaskulär sjukdom. Men eftersom hjärt-kärlsjukdomar är vanliga kan CNS-vaskulit inte uteslutas bara genom att konstatera närvaro av riskfaktorer. Koagulationsrubbningar såsom fosfolipidantikroppssyndrom orsakar inte sällan multipla hjärninfarkter och kan därför påminna extra mycket om CNS-vaskulit. Hjärninfarkt till följd av trombos eller emboli åtföljs emellertid endast sällan av inflammatoriska förändringar i cerebrospinalvätskan, vilket är en av orsakerna till att ett normalt likvorfynd talar emot CNS-vaskulit.

Ett icke ovanligt tillstånd som måste skiljas från primär CNS-vaskulit är RCVS eller Call-Flemings syndrom, som tenderar att debutera med svår plötslig huvudvärk, så kallad åskknallshuvudvärk (7–9) (Tabell 2). Huvudvärken når sitt maximum inom en minut och påminner om den huvudvärk som ses vid subaraknoidalblödning. Upprepade dagliga attacker av åskknallshuvudvärk under en tidsperiod av 1–4 veckor är typiskt. Huvudvärken är oftast bilateral och uppträder för det mesta tillsammans med illamående, kräkningar och ljus- och ljudkänslighet. Den svåra smärtan varar vanligen mellan en och tre timmar men kan pågå i flera dagar. Många patienter beskriver en utlösande faktor såsom sexuell aktivitet, fysisk ansträngning, hosta eller nysning. Vasoaktiva serotonerga och sympatomimetiska läkemedel har rapporterats utlösa RCVS. Bland de utlösande faktorerna ska också olagliga droger nämnas, i syn-

nerhet amfetamin och kokain, men också cannabis. Ett flertal andra orsaker finns också rapporterade, exempelvis porfyri, hyperkalcemi, skallskada, neurokirurgiska ingrepp, feokromocytom och bronkialkarcinoid. Postpartumangiopati är en klassisk form av RCVS. Om anamnesen talar för RCVS kan en några dagar lång uppföljning för eventuell klinisk och angiografisk förbättring styrka diagnosen, och på så sätt kan onödigt immunosuppressiv behandling undvikas. En säker RCVS-diagnos förutsätter angiografiska förändringar med stenoser och dilatation av cerebrala artärer och fullständig normalisering efter tolv veckor.

Det är viktigt att utesluta möjligheten av infektiös sekundär vaskulit, i synnerhet med beaktande av de potentiellt katastrofala konsekvenserna om en patient med en infektion får immunosuppressiv behandling. Det är välkänt att varicella-zostervirus kan infiltrera hjärnans blodkärl och ge upphov till i stort sett alla symtom som påträffas vid primär CNS-vaskulit. Andra infektiösa agenser som kan orsaka sekundär CNS-vaskulit är HIV, cytomegalovirus, hepatit B- och C-virus och bakterier såsom *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum* och *Borrelia burgdorferi*, liksom också protozoer och svampar. Vid bakteriell endokardit är det inte ovanligt med hjärnembolier. Om den kliniska bilden väcker misstanke om prionsjukdomar ska inte heller de glömmas bort.

Under den pågående coronaviruspandemin har det visat sig att allvarliga CNS-symtom inte är ovanliga hos patienter med svår covid-19 (10). Hjärninfarkter med neurologiska bortfallssymtom har rapporterats tidigt under sjukdomsförloppet. I senare stadier av sjukdomen har en sjukdomsbild med mikroinfarkter och mikrobiödningar som påminner om CNS-vaskulit beskrivits. Vid magnetisk resonansangiografi (MR-angiografi) har man observerat ökad uppladdning av kontrastmedel i stora och medelstora cerebrala artärer, vilket väcker misstanke om vaskulit även om fyndet saknar specificitet (11). Det är uppenbart att differentialdiagnostiken vid primär CNS-vaskulit också måste omfatta covid-19.

Av största vikt är att en patient med suspect primär CNS-vaskulit blir undersökt med tanke på systemsjukdomar. Systemisk lupus erythematosus, Sjögrens syndrom, granulomatös polyangit, eosinofil granulomatös polyangit, polyarteritis nodosa,

Behçets sjukdom och sarkoidos hör till de systemsjukdomar som kan orsaka CNS-vaskulit eller vars övriga neurologiska manifestationer kan påminna om CNS-vaskulit. Synförlust i samband med huvudvärk hos personer över 50 år ska väcka misstanke om jättecellsarterit. En speciell sjukdom värd att beakta är Susacs syndrom som kännetecknas av triaden synförlust på grund av ocklusion av grenar av näthinnans artärer, sensorisk-neuralt hörselbortfall och förändringar i corpus callosum. De flesta patienter med Susacs syndrom har till en början ofullständiga symtombilder, vilket gör det svårt att komma sjukdomen på spåren (12).

Cerebral amyloidangiopati är en kärlsjukdom som kan associeras med inflammatoriska förändringar i och kring kärlväggen (13). Det amyloidprotein som inlagras i kärlväggen är beta-amyloid, det vill säga samma protein som placken vid Alzheimers sjukdom består av. Cerebral amyloidangiopati kan ge upphov till expansiva förändringar i hjärnvävnaden och yttrar sig inte sällan i hjärnblödningar, ofta mikrohemorragier. Diagnosen kräver hjärnbiopsi och adekvata färgningar för påvisande av beta-amyloid.

Ett ökande antal ärftliga sjukdomar har visat sig kunna påminna om primär CNS-vaskulit. CADASIL (cerebral autosomt dominant arteriopati med subkortikala infarkter och leukoencefalopati) är en dominant ärftlig sjukdom som yttrar sig i huvudvärk, upprepade slaganfall och kognitiva funktionsnedsättningar samt karakteristiska förändringar i den vita substansen vid magnetkameraundersökning (MR) (14). RVSL (retinal vaskulopati med cerebral leukoencefalopati) är en annan dominant ärftlig sjukdom som börjar i medelåldern och yttrar sig i synrubbningar och mikroinfarkter i hjärnan. Det gäller att vara observant på dessa alternativ, om patienten är ung eller medelålders eller har en släktanamnes av sjukdomar i centrala nervsystemet.

Fibromuskulär dysplasi och sjukdomen moyamoya är inte ovanliga angiografiska fynd som relativt lätt kan skiljas från CNS-vaskulit, eftersom de ofta också drabbar extrakraniala och proximala intrakraniala artärer, vilket i allmänhet inte ses vid CNS-vaskulit. Takayasus arterit, som drabbar aorta och dess förgreningar hos framför allt unga kvinnor, leder till blodkärlsförträngningar som kan orsaka minskad blodförsörjning till hjärnan med slaganfall, övergående attacker av yrsel och synstörningar som följd.

Tabell 1. Differentialdiagnoser vid misstanke om primär CNS-vaskulit.

Infektioner

- Virus, t.ex. varicella-zostervirus, HIV, covid-19
- Bakterier, t.ex. syfilis, neuroborrelios, mykobakterier
- Svamp, t.ex. aspergillos, nokardios, kryptokockos
- Endocarditis lenta

Cancer

- Intravaskulärt lymfom
- Gliomatosis cerebri

Systemiska inflammatoriska sjukdomar

- Systemisk lupus erythematosus
- Granulomatös polyangit
- Eosinofil granulomatös polyangit
- Behçets sjukdom
- Sjögrens syndrom
- Polyarteritis nodosa
- Neurosarkoidos
- Jättecellsartrit
- Takayasu arterit
- Susacs syndrom

Ärftliga tillstånd

- CADASIL¹
- RVCL²

Övriga

- Reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom
- Intrakraniell ateroskleros
- Förmaksflimmer med embolisering
- Myxom i vänster förmak
- Fosfolipidantikroppssyndrom och andra hyperkoagulationstillstånd
- Hypertensiv vaskulopati
- Dissektion av cerebral artär
- Fibromuskulär dysplasi
- Sjukdomen moyamoya
- Strålningsvaskulopati
- Demyeliniserande sjukdomar, t.ex. multipel skleros
- Cerebral venös sinustrombos
- Cerebral amyloidangiopati
- Autoimmun encefalit

¹ Cerebral autosomalt dominant arteriopati med subkortikala infarkter och leukoencefalopati.

² Retinal vaskulopati med cerebral leukoencefalopati.

Utredningsgången

Att ställa en snabb och korrekt diagnos av primär CNS-vaskulit är en stor utmaning för

klirikern. Diagnostiseringen förutsätter nära samarbete mellan ett flertal specialister såsom neurologer, reumatologer, neuroradiologer, infektionsspecialister, laboratorieläkare och vid behov neurokirurger och patologer. Diagnosen ställs genom en sammanvägning av anamnesticke uppgifter, fynd i status, laboratorieundersökningar och bilddiagnostiska undersökningar, hjärnbiopsi och inte minst uteslutande av andra orsaker (2–5).

Initial utredning

En noggrann anamnes och fysikalisk undersökning är av största betydelse när orsaken till misstänkt CNS-vaskulit ska utredas. Symtom i anamnesen och fynd i status som kan ge hållpunkter för en eventuell systemisk sjukdom är feber, avmagring, utslag, inflammation i näsans bihålor, led- och muskelsmär, mun- och ögonorrhet, mun- och genitalsår, ögoninflammation, djupa ventromboser och upprepade missfall. Eventuell läkemedels- och reseanamnes samt uppgifter om eventuell exponering för externa agenser ska inkluderas i utredningen. Släktanamnesen är av största betydelse när det gäller att komma åt arftliga orsaker såsom CADASIL och RVCL på spåren. Anamnesticke uppgifter om cerebrovaskulära riskfaktorer såsom hypertension och diabetes är viktiga bakgrundsfaktorer, men de utesluter inte möjligheten av CNS-vaskulit.

För att utesluta möjligheten av emboliska händelser ska ekokardiografi, transtorakal eller transesofageal, och EKG samt vid behov EKG-monitorering utföras. Evaluering av lipidstatus och eventuell diabetes hör till de grundläggande undersökningarna. Vid tecken på encefalopati ska toxiska och metaboliska orsaker utredas. Om den initiala undersökningen eller den epidemiologiska situationen tyder på en infektion hör adekvata odlingar, serologiska och molekylärgenetiska undersökningar till utredningen.

Bestämning av akutfasreaktanter såsom erytrocyternas sänkningsreaktion (”sänkan”) och C-reaktivt protein (CRP) liksom blod- och urinstatus hör naturligtvis till utredningsgången. Alla dessa är i regel normala eller negativa vid primär CNS-vaskulit, men ska undersökas för att man ska försäkra sig om att det inte är fråga om en systemisk sjukdom. Förekomst av antinukleära antikroppar, DNA-antikroppar, anticytoplastiska neutrofilantikroppar (ANCA) och fosfolipidantikroppar undersöks med tanke på eventuell systemisk bindvävssjukdom, systemisk vaskulit och fosfolipidantikroppss-

Tabell 2. Jämförelse mellan primär CNS-vaskulit och reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom (RCVS).

	Primär CNS-vaskulit	RCVS
Könsfördelning	Lika vanlig hos kvinnor som hos män	Vanlig hos 20–50-åriga kvinnor
Debutsymtom	Smygande eller subakut debut av huvudvärk och kognitiv funktionsnedsättning	Plötslig debut av åskknallshuvudvärk med eller utan bortfallssymtom
Kliniskt förlopp	Återkommande, kronisk	Monofasisk, i allmänhet remission inom 1 månad
Cerebrospinalvätska	Lymfocytos och/eller ökning av proteinkoncentrationen hos ca 90 %	Normalt fynd
Bilddiagnostik	Varierande fynd: ischemiska förändringar, blodkärlstenos, leptomeningeal uppladdning av kontrastmedel eller expansiva förändringar	Onormalt fynd, möjligen med ödem, subaraknoidal eller intrakraniell blödning
Histologi	Vaskulitförändringar	Normal
Behandling	Immunsuppression	Understödjande behandling, eventuellt kalciumkanalhämmare

syndrom. Också utredning av eventuell ärftlig trombosbenägenhet ska övervägas.

Likvoranalys

Likvoranalys är ett av de allra viktigaste diagnostiska hjälpmedlen vid misstanke om CNS-vaskulit och ska utföras på alla patienter, som inte har kontraindikationer såsom förhöjt intrakraniellt tryck eller blödningsbenägenhet. Likvoranalys är av väsentlig betydelse för att påvisa infektion i centrala nervsystemet. Den har ett stort negativt prediktivt värde när det gäller att utesluta CNS-vaskulit, eftersom de flesta patienter (80–90 %) uppvisar åtminstone en avvikelse från det normala i cerebrospinalvätskan. – Ett normalt likvorfynd talar alltså kraftigt emot CNS-vaskulit. Den vanligaste förändringen vid CNS-vaskulit är en lymfocytodominerad pleocytos och en förhöjd proteinkoncentration i kombination med en normal glukoskoncentration, alldeles som vid en aseptisk meningit.

Det pågår ett intensivt sökande efter biomarkörer med större specificitet för CNS-vaskulit än de nuvarande. En av de mer lovande är det proinflammatoriska cytokinet interleukin-17, som i en studie visade sig uppträda i signifikant högre koncentration i likvor vid CNS-vaskulit än vid icke-inflammatoriska tillstånd (15).

Bilddiagnostik

Inget enskilt bilddiagnostiskt fynd är tillräckligt sensitivt eller specifikt för primär CNS-vaskulit, och därför kan diagnosen inte

ställas enbart på basis av bilddiagnostiska undersökningar. MR av hjärnan rekommenderas för alla patienter med misstänkt primär CNS-vaskulit eftersom undersökningen har hög sensitivitet. Specificiteten är däremot låg: ett stort antal ischemiska och demyeliniserande processer kan ge upphov till förändringar som inte går att skilja från dem som ses vid primär CNS-vaskulit. Av stort kliniskt värde är att ett normalt MR-fynd, i synnerhet i kombination med ett normalt likvorfynd, gör diagnosen primär CNS-vaskulit mycket osannolik. Blödning i hjärnparkymet kan påträffas vid CNS-vaskulit och en liten andel av patienterna har tumörliknande förändringar på MR-bilderna.

Visualisering av hjärnans blodkärl med konventionell kateterangiografi, DT-angiografi eller MR-angiografi kan visa blodkärlstenoser som kan tyda på vaskulit. Ett klassiskt fynd vid CNS-vaskulit är alternerande stenoser och dilatationer ("pärlband") men samma mönster kan ses vid ateroskleros, RCVS, infektioner, läkemedelsutlöst vasospasm, migrän och hypertensiv vaskulopati. Inte heller förekomst av kollateraler pekar på någon specifik diagnos. Om sjukdomen är begränsad till de små blodkärlen räcker inte angiografiundersökningarnas upplösning till för att påvisa förändringar.

Magnetkameraundersökning med hög upplösning (HR-MR) är en ny och förfinad undersökningsmetod som har stor potential när det gäller diagnostisering av CNS-vaskulit. Med hjälp av HR-MR kan man visualisera både vägg och lumen i större cerebrala artärer. En koncentrisk uppladdning av kontrastmedel

(”enhancement”) talar för en inflammatorisk process, medan en excentrisk uppladdning eller avsaknad av uppladdning passar bättre in på ateroskleros och RCVS (16). Metoden utvecklas snabbt och har potential att särskilja sådana sjukdomar från varandra som inte kan särskiljas med konventionell MR-angiografi.

På senare tid har stigande uppmärksamhet ägnats åt oftalmologisk bilddiagnostik som hjälpmedel vid diagnostisering av neurologiska sjukdomar (4). Visualisering av näthinnans blodkärl med fluoresceinangiografi har visat sig kunna ge värdefull information när det gäller misstanke om vaskulit. Primär CNS-vaskulit involverar inte ögat men vissa specifika fynd kan leda till diagnos av ett antal imitatorer. Bland dem märks de ocklusioner i grenar av näthinneartären som ses vid Susacs syndrom och vid emboliska händelser. En systemsjukdom som kan ge upphov ett flertal ibland asymtomatiska intraokulära förändringar är sarkoidos, som till sina neurologiska symtom kan påminna om CNS-vaskulit.

Hjärnbiopsi

Hjärnbiopsi betraktas som guldstandard för en CNS-vaskulitdiagnos och kan rekommenderas i oklara fall och när kraftig immunsuppressiv behandling övervägs. Ingreppet är inte riskfritt men ska övervägas när fyndet kan bedömas ha en avgörande betydelse för val av behandling. Val av biopsiplats görs utifrån MR-fynden och den provbit som undersöks histologiskt bör innehålla hjärnhinnor, hjärnbark och subkortikal vävnad. Provet tas också för påvisande av mikroorganismer. Hjärnbiopsi har begränsad sensitivitet för CNS-vaskulit och andelen falskt negativa fynd är relativt stor (5). Ändå är undersökningen värdefull, eftersom den inte enbart kan bekräfta vaskulitdiagnosen utan också styrka diagnos av många sjukdomar som påminner om CNS-vaskulit, såsom infektioner och neoplasier. Vid vaskulit ses segmental inflammation, intimaproliferation och fibros och ibland Langhans jätteceller. Om fyndet passar in på CNS-vaskulit måste ytterligare undersökningar utföras för att påvisa eller utesluta systemisk och sekundär vaskulit.

Behandlingslinjer och prognos

Om en sekundär orsak hittas till CNS-vaskulit ska behandlingen riktas mot den. Primär CNS-vaskulit är en så sällsynt sjukdom att dess behandling inte har kunnat studeras i kontrollerade och randomiserade undersökningar. Behandlingen baserar sig därför

på erfarenheter från studier av systemiska vaskuliter.

Primär CNS-vaskulit behandlas med immunsuppression i form av glukokortikoider, ofta i kombination med cyklofosfamid. Initialt ges prednison eller prednisolon: 1 milligram per kilogram kroppsvikt och dygn och dosen minskas gradvis, i allmänhet med 5–10 milligram per vecka under de första månaderna. Ofta inleds glukokortikoidbehandlingen med intravenöst metylprednisolon, 500–1000 milligram per dygn i tre på varandra följande dagar. Beslutet att sätta in cyklofosfamid fattas utifrån sjukdomens svårighetsgrad och progressionstakt. Cyklofosfamidbehandling ges i allmänhet 3–6 månader och pågår ända tills sjukdomen kan anses vara i remission, vilket innebär avsaknad av klinisk och radiologisk progression. Som underhållsterapi efter cyklofosfamidbehandlingen kan azatioprin och mykofenolatmofetil komma i fråga, alldeles som vid systemiska vaskuliter. Vid utebliven effekt av cyklofosfamid kan B-cellsdepletion med rituximab ha effekt men erfarenheterna av rituximabbehandling vid primär CNS-vaskulit är begränsade.

Att bedöma aktiviteten hos en CNS-vaskulit under pågående behandling är inte lätt. Nya neurologiska symtom tyder givetvis på att situationen inte är under kontroll. Den värdefullaste undersökningen under uppföljningen är MR av hjärnan, där nya parenkymatösa förändringar eller leptomeningeal uppladdning av kontrastmedel tyder på progression. Värdet av förnyad likvoranalys är inte studerat i detalj. Det är känt att de angiografiska förändringarna ofta inte korrigeras fullständigt och därför är angiografi eventuellt inte den bästa metoden för uppföljning.

Utan immunsuppressiv terapi har primär CNS-vaskulit dålig prognos, men med tidig korrekt diagnos och behandling ses en god respons hos 80 procent av patienterna (5). Mortaliteten har rapporterats ligga mellan 6 och 12 procent. Långtidsuppföljning visar att de flesta av patienterna har lindriga neurologiska symtom och att många har lindrig depression (17).

Avslutning

Från att primär CNS-vaskulit beskrevs första gången på 1950-talet har diagnostiken tagit stora kliv framåt. Likväl finns det stora luckor i vår kunskap om hur sjukdomen uppkommer och vi saknar fortfarande tillräckligt sensitiva och specifika icke-invasiva diagnostiska test.

Det finns därför risk för både överdiagnostik och underdiagnostik av primär CNS-vaskulit. Många är de imitatorer som måste beaktas innan diagnosen primär CNS-vaskulit kan ställas. Efter att de vanligaste imitatorerna har uteslutits kan immunsuppressiv behandling bli aktuell också om diagnosen primär CNS-vaskulit är relativt svagt underbyggd, i synnerhet om de neurologiska symtomen framskrider. I sådana situationer måste den behandlande klinkern ständigt vara beredd att ifrågasätta den initiala diagnosen om den immunsuppressiva behandlingen inte har önskad effekt. Den snabba utvecklingen inom neuroradiologin och annan hjärnabbildning inger gott hopp om att diagnostiseringen av CNS-vaskulit ska underlättas i framtiden.

Tom Pettersson

tom.pettersson@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Cravioto H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology* 1959;9:599-609.
2. Hietaharju A, Pettersson T, Nordström DCE, et al. Keskushermostovaskuliittit. *Duodecim* 2009;125:27-37.
3. Byram K, Hajj-Ali RA, Calabrese L. CNS-vasculitis: an approach to differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep* 2018;20:37.
4. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Central nervous system vasculitis: advances in diagnosis. *Curr Opin Rheumatol* 2020;32:41-6.
5. Hajj-Ali RA, Singhai AB, Benseler S, et al. Primary angitis of the CNS. *Lancet Neurol* 2011;10:561-72.
6. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007;62:442-51.
7. Call GK, Fleming MC, Sealfon S, et al. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke* 1988;19:1159-70.
8. Edvardsson B, Persson S. Reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom. *Läkartidningen* 2010;107:2002-5.
9. Ducros A, Hajj-Ali RA, Singhai AB, Wang SJ. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *JAMA Neurol* 2014;71:368.
10. Laakso S, Myllykangas L, Hietaharju A. COVID-19-infektion neurologiset ilmentymät. *Duodecim* 2021;137:853-61.
11. Keller E, Brandt G, Winklhofer S, et al. Large and small cerebral vessel involvement in severe COVID-19. *Stroke* 2020;51:3719-22.
12. Laakso S, Seitsonen S, Tommila P, et al. Susac in oireyhtymä: silmänpohjan, sisäkorvan ja aivojen pienten valtimoiden tulehdussairaus. *Duodecim* 2021;137:173-9.
13. Cederqvist K, Paetau A, Haltia M. Aivojen amyloidiangiopatia – alidiagnosoitu aivoverenvuotojen syy. *Duodecim* 1998;114:134-41.
14. Kalimo, Aho, Amberla K, et al. CADASIL-tauti: perinnöllinen aivohalvauksiin ja dementiaan johtava valtimosairaus. *Duodecim* 1998;114:2041-52.
15. Thom V, Schmid S, Gelderblom M, et al. IL-17 production by CSF lymphocytes as a biomarker for cerebral vasculitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2016;3:e214.
16. Mossa-Basha M, Hwang WD, de Havenon A, et al. Multicontrast high-resolution vessel wall magnetic resonance imaging and its value in differentiating intracranial vasculopathic processes. *Stroke* 2015;46:1567-73.
17. Hajj-Ali RA, Saygin D, Ray E, et al. Long-term outcomes of patients with primary angitis of the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37(Suppl 117):45-51.

Summary

Primary angitis of the central nervous system – a differential diagnostic challenge

Primary angitis of the central nervous system (PACNS) is an uncommon disease, which usually presents with subacute or chronic headache and decreased cognitive function. Because of big differences in treatment, PACNS must be distinguished from a great number of mimics, including systemic vasculitides with CNS manifestations, other inflammatory and infectious diseases, lymphoproliferative disease, cerebrovascular diseases, cerebral embolism and reversible cerebral vasoconstrictive syndrome. A diagnosis of PACNS is highly improbable if both magnetic resonance tomography (MRI) of the brain and cerebrospinal fluid analysis show normal findings. High resolution MRI is a new and promising technique for diagnosing PACNS.