
ÇOCUKLARDA SANTRAL SİNİR SİSTEMİ VASKÜLİTLERİ

Prof. Dr. Rıdvan AKIN
GATF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Çocuk Nöroloji BD

Giriş

- SSS vaskülitleri inme, dirençli nöbetler, ciddi bilişsel bozukluk ve ölüme yol açabilen yıkıcı, enflamatuvar bir beyin hastalığıdır
- SSS vaskülitleri primer veya sekonder olarak ortaya çıkabilir
- Primer SSS vaskülitleri erişkinlerde ilk olarak 1959 yılında tanımlanmıştır
- Çocukluk çağı SSS vaskülitleri ile ilgili bilgiler daha çok olgu bildirimlerine dayanmaktadır

Sınıflandırılması

1. Primer SSS vaskülitleri

a. Anjiyografi pozitif

I. Progresif

II. Nonprogresif

b. Anjiyografi negatif

2. Sekonder SSS vaskülitleri

Primer SSS Vaskülitleri

Tanı kriterleri

1. Yeni kazanılmış nörolojik defisit
2. SSS vaskülitinin anjiyografik ve/veya histolojik kanıtı
3. Bu bulgulara eşlik eden sistemik bulguların olmaması

Genel özellikleri

- Bildirilen olgu sayısının yetersizliği nedeniyle insidansı bilinmemektedir
- Irk ve cinsiyet ayrımı gözetmez
- Tüm çocukluk yaş gruplarında görülebilmektedir
- Nedeni henüz bilinmemektedir

Fizyopatoloji

- Serebral kan damarlarında enflamasyon
- Damar duvarında mononükleer hücre infiltrasyonu sonucu lümeninde daralma → arteriyel iskemik stroke
- Enflamasyonun akut fazında vasküler endotel aktivasyonu → pıhtı oluşumu → iskemi riski
- Perivasküler beyin dokusunda enflamasyon

SONUÇ → Nöronal ölüm, demyelinizasyon, reaktif gliosis → Nörolojik defisit

Klinik bulguları

- Genel klinik bulguları çok geniştir
 - Baş ağrısı
 - Bilişsel bozukluk
 - Davranış bozuklukları
 - Psikoz
 - Akut inme
 - Nöbet, status epileptikus
 - Optik nörit (sıklıkla bilateral)
 - Kranial sinir paralizleri vs.

Klinik Bulgular

Büyük-orta damar vaskülitleri

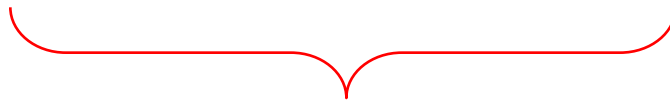
- *Akut hemiparezi*
- *Duyusal defisit*
- *İnce motor kayıp*

Küçük damar vaskülitleri

- *Klinik bulgular daha geniş*
- *Nöbet*
- *Baş ağrısı*
- *Nörokognitif bozukluk ve psikiyatrik semptomlar*
- *Ateş, yorgunluk, grip benzeri konstitusyonel semptomlar*

Klinik Bulgular

- Döküntü
- Artrit
- Solunum sistemi semptomları
- Üriner anormallikler
- Gastrointestinal sistem bulguları



Sistemik enflamatuvar hastalıklar düşünülmeli

Fizik İnceleme

- Hastalarda ayrıntılı nörolojik muayene ve nöropsikiyatrik değerlendirme yapılmalıdır

Sistemik muayenede

- Oral ülserler
- Alopesi
- Lenfadenomegali
- Hepatosplenomegali
- Döküntü
- Artrit
- Solunum sistemi anormallikleri araştırılmalı

Anjiyografi Pozitif Primer SSS Vaskülitleri

- Büyük, orta çaplı damarlar tutulur
- Anjiyografide vaskülitin gösterildiği, yeni başlangıçlı fokal ve/veya yaygın nörolojik defisitinin olduğu vaskülitlerdir
- Hastalar tipik olarak akut hemiparezi, tek taraflı duyuşal defisit, ince motor kayıp ve disfaji gibi inme benzeri klinik bulgulara sahiptir
- Klinik, radyolojik ve prognostik özelliklerine göre progresif ve nonprogresif olarak ikiye ayrılır

Anjiyografi Pozitif Primer SSS Vaskülitleri

Progresif Tip;

- Kronik enflamatuvar bir hastalıktır
- Tedavi verilmeyen vakalarda anjiyografide yeni stenotik lezyonlar saptanabilir
- Baş ağrısı, kognitif ve davranış bozukluğu gibi nörolojik bulgular daha sıktır
- Serebral dolaşımda multifokal stenozlar görülür

Anjiyografi Pozitif Primer SSS Vaskülitleri

Progresif Tip;

Tedavi

İndüksiyon tedavisi; 6 ay boyunca aylık İV siklofosfamid (500-750 mg/m²/gün)

Ek olarak oral kortikosteroid tedavisinde yüksek doz prednizon (2 mg/kg/gün) başlanır, yavaş yavaş azaltılarak 12 aydan uzun süre verilir

İdame tedavisi; 18 ay boyunca oral mikofenolat mofetil veya azotiopürin

Anjiyografi Pozitif Primer SSS Vaskülitleri

Nonprogresif Tip;

- Unilateral olarak orta ve/veya anterior serebral arter ve internal karotiste stenoz sonucu gelişen iskemi ve buna bağlı ortaya çıkan klinik bulgularla karakterizedir
- 3 aylık aralıklarla yapılan beyin görüntüleme yöntemlerinde hastalığın ilerlemediği ve yeni damar tutulumunun olmadığı gösterilmiştir
- Tedavisi tartışmalıdır !
 - Genellikle heparin ve takiben antiplatelet bir ajan kullanılır
 - Kortikosteroidlerin kullanımının iskemik atakları önlediği ve nörolojik düzelmeye katkı sağladığı düşünülmekte

Anjiyografi Pozitif Primer SSS Vaskülitleri

Laboratuvar Bulgular;

- CRP ve ESR gibi enflamatuvar belirteçler normal veya artmıştır
- BOS incelemesinde lökositoz ve protein artışı olguların yarısından daha azında saptanır
- Oligoklonal band genellikle negatiftir

Anjiyografi Pozitif Primer SSS Vaskülitleri

Beyin MR görüntüleme bulguları;

- Vasküler dağılımla uyumlu fokal akut iskemi alanları saptanır
- Konvansiyonel anjiyografi ve/veya MR anjiyografi ile tanı doğrulanır (stenoz, damarlarda düzensiz bükülme, boncuk görünüm, büyük-orta çaplı damarların proksimalinde okluzyon gibi bulgular)
- Posterior dolaşım ve distal damarları içeren lezyonların saptanmasında MRA'nın konvansiyonel anjiyografiden daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir*

Anjiyografi Pozitif Primer SSS Vaskülitleri

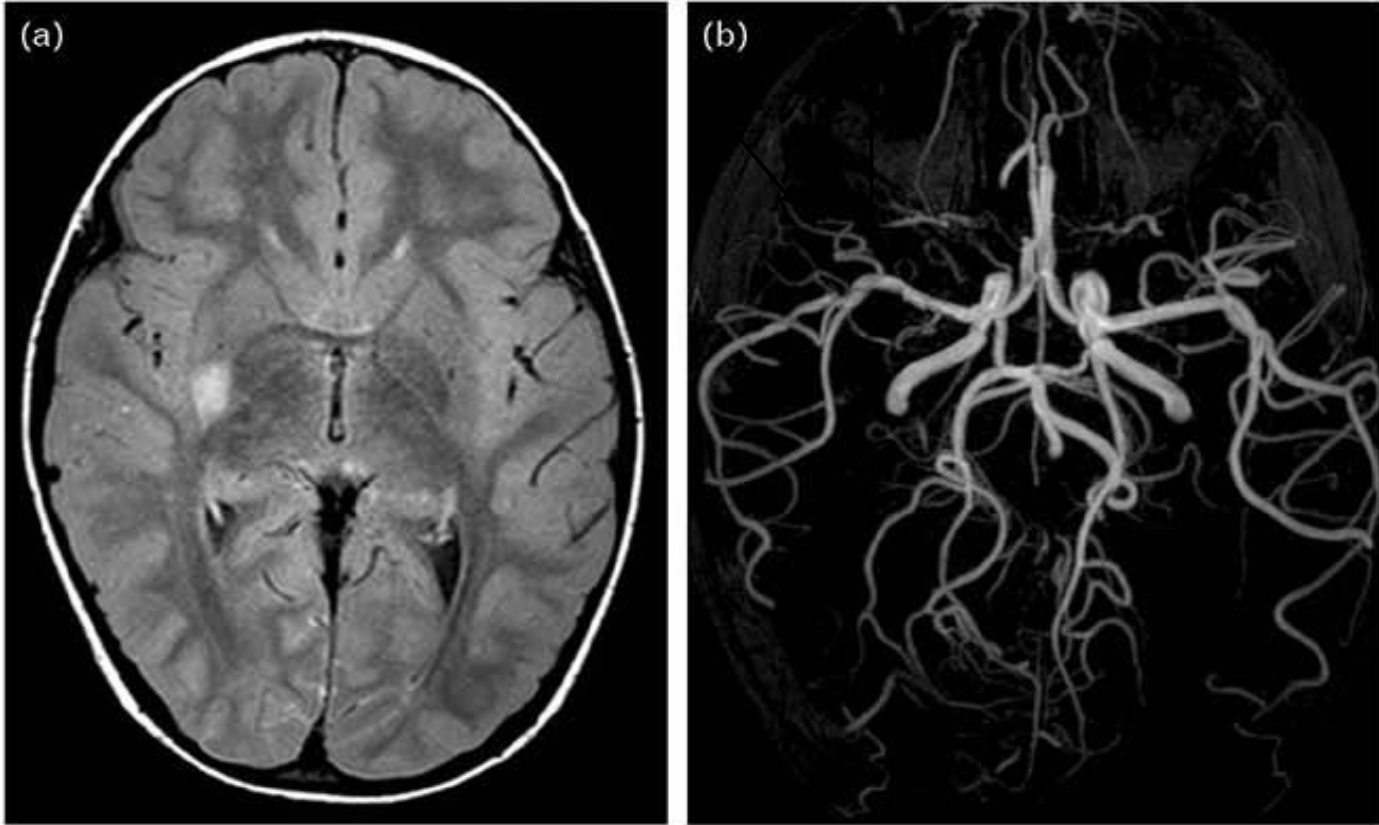
Beyin MR görüntüleme bulguları;

- Buna karşın gadolinyumlu MRA ile aktif vaskülitli olan erişkin ve çocukların %85'inden fazlasında damar duvarında kalınlaşma gösterilmiştir**
- Çocuk yaş grubunda anjiyografik anormalliklerin özgüllüğünden dolayı beyin biyopsisi gerekli değildir

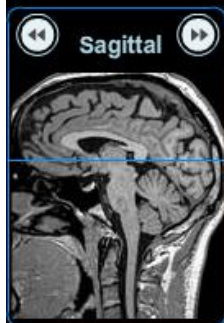
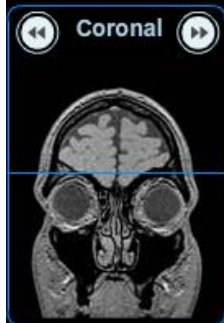
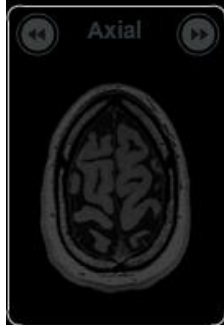
* Eleftheriou D, Cox T, Saunders D, et al. Investigation of childhood central nervous system vasculitis: magnetic resonance angiography versus catheter cerebral angiography. *Dev Med Child Neurol* 2010, 52: 863–867

** Küker W, Gaertner S, Na'gele T, et al. Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 23–29

4 yaşı, erkek hasta
Baş ağrısı, sol hemiparezi



Benseler SM, Celluci T. Central nervous system vasculitis in children.
Current Opinion in Rheumatology 2010;22: 590-597



Territory of anterior cerebral artery (cortical branches)

Polar frontal artery

Postcommunicating part; A2 segment

Territory of medial lenticulo-striate arteries and Heubner's artery (Deep ACA A1-segment)

Territory of lateral lenticulo-striate arteries (M1-segment of MCA)

Territory of posterior communicating artery

Territory of middle cerebral artery (cortical branches of MCA)

Territory of anterior choroidal artery (AchA)

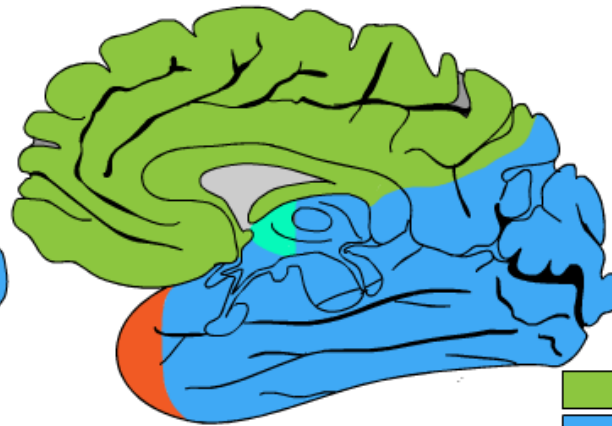
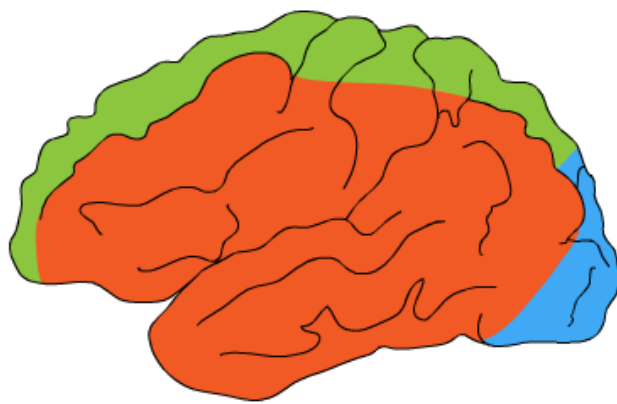
Anterior choroidal artery

Territory of posterior cerebral artery

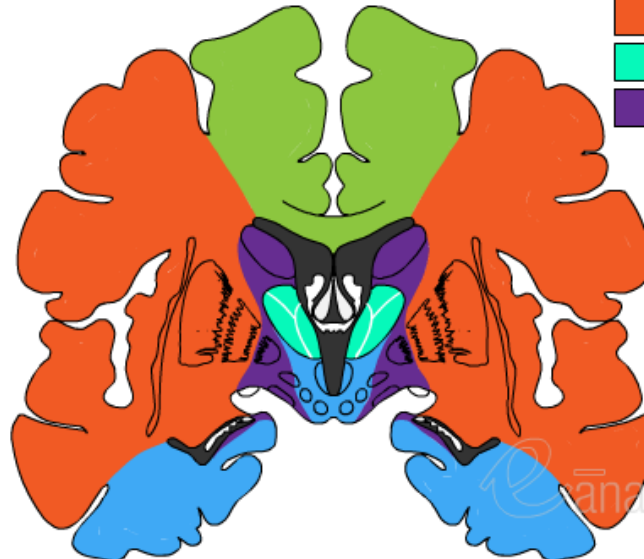
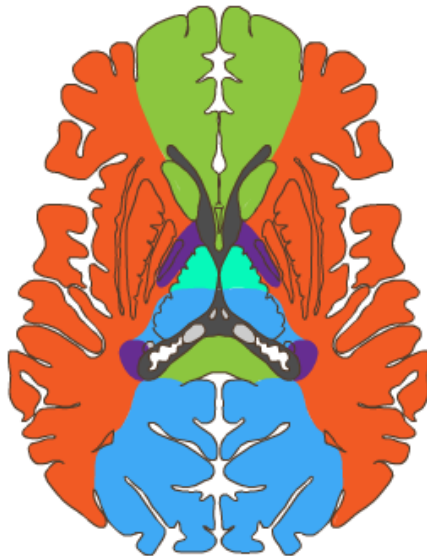
Cortical vascular watershed zone

Anterior cerebral artery

Middle cerebral artery



- Anterior cerebral artery
- Posterior cerebral artery
- Middle cerebral artery
- Posterior communicating artery
- Anterior choroidal artery



Anjiyografi Negatif Primer SSS Vaskülitleri

- Sistemik bulgular daha sıktır
 - Ateş, halsizlik, grip benzeri semptomlar, baş ağrısı, kognitif fonksiyonlarda bozukluk, davranış değişikliği, dirençli nöbet
- Başlangıç bulguları fokal nörolojik defisit, optik nörit, miyelit olabilir
- Daha önce sağlıklı olan çocuklarda hızlı başlangıçlı nörolojik bozulma görülebileceği gibi semptomların haftalar, aylar içinde belirginleştiği subakut bir seyir de görülebilir

Anjiyografi Negatif Primer SSS Vaskülitleri

Laboratuvar Bulguları;

- CRP ve sedimentasyonda çok hafif artış olabilir
- BOS incelemesinde hafif pleositoz, BOS protein artışı ve/veya açılış basıncında yükselme saptanabilir
- Oligoklonal band pozitif saptanabilir
- von Willebrand faktör antijeni hastalık aktivitesinin duyarlı bir belirteci olabilir

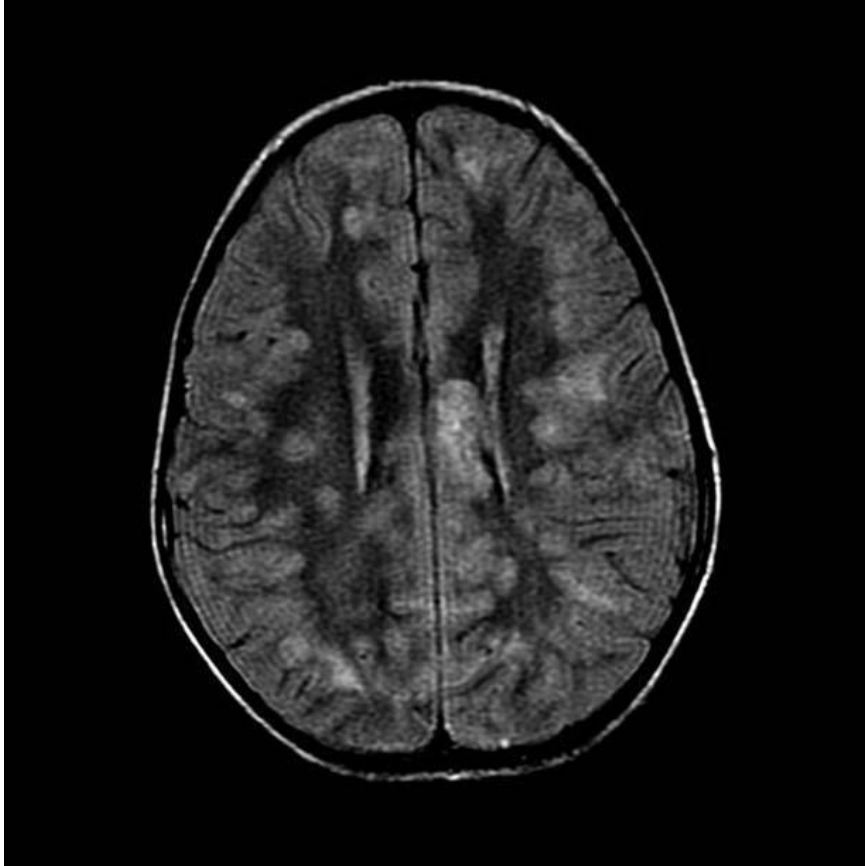
Anjiyografi Negatif Primer SSS Vaskülitleri

Beyin MR görüntüleme bulguları;

- Tipik olarak multifokaldır. Bilateral veya unilateral, simetrik ya da asimetrik olabilir, hem gri hem de beyaz cevheri tutabilir
- Lezyonlar damarın dağılım gösterdiği bölgeyle sınırlı değildir
- Gadolinyum tutulumunda artış ve difüzyon kısıtlılığının az olması lezyonların iskemik karakterden çok enflamatuvar olduğunu düşündürmektedir
- Leptomeningeal kalınlaşma saptanabilir ve bu durum vaskülitleri demiyelizan hastalıklardan ayırır
- Konvansiyonel anjiyografinin tanı değeri yoktur

7 yaşı, kız hasta

7 gündür devam eden başağrısı, progresif ensefalopati



Elbers J, Halliday W, Hawkins C, Hutchinson C, Benseler SM. Brain biopsy in children with primary small-vessel central nervous system vasculitis. Ann Neurol 2010; 68: 602-610.

Anjiyografi Negatif Primer SSS Vaskülitleri

Beyin biyopsisi;

- Çocukluk çağı anjiyografi negatif primer SSS vaskülitinin tanısı elektif beyin biyopsisini zorunlu kılmaktadır
- Erişkinlerde biyopsinin tanısal değeri düşüktür, vakaların ancak 1/3'ünde tanı koydurucudur. Buna karşın çocuklarda beyin biyopsisinin tanısal değeri daha yüksektir

Anjiyografi Negatif Primer SSS Vaskülitleri

Beyin biyopsisi;

- Erişkinlerde primer SSS vaskülitinin histolojik bulguları nekroz, dev hücre ve lenfositik infiltrasyonla karakterize granulomatoz anjitis iken çocuklarda tipik olarak lenfositik, nongranulomatoz vaskülit ile karakterizedir
- Lezyonel biyopsiler tercih edilmelidir ancak erişilemeyen lezyonları olan çocuklarda lezyonel olmayan biyopsiler de primer SSS vaskülitinde tanısal olabileceği için denenmelidir

TABLE 1: Clinical Presentation with Corresponding Biopsy Features of Patients Diagnosed with Small-Vessel cPACNS

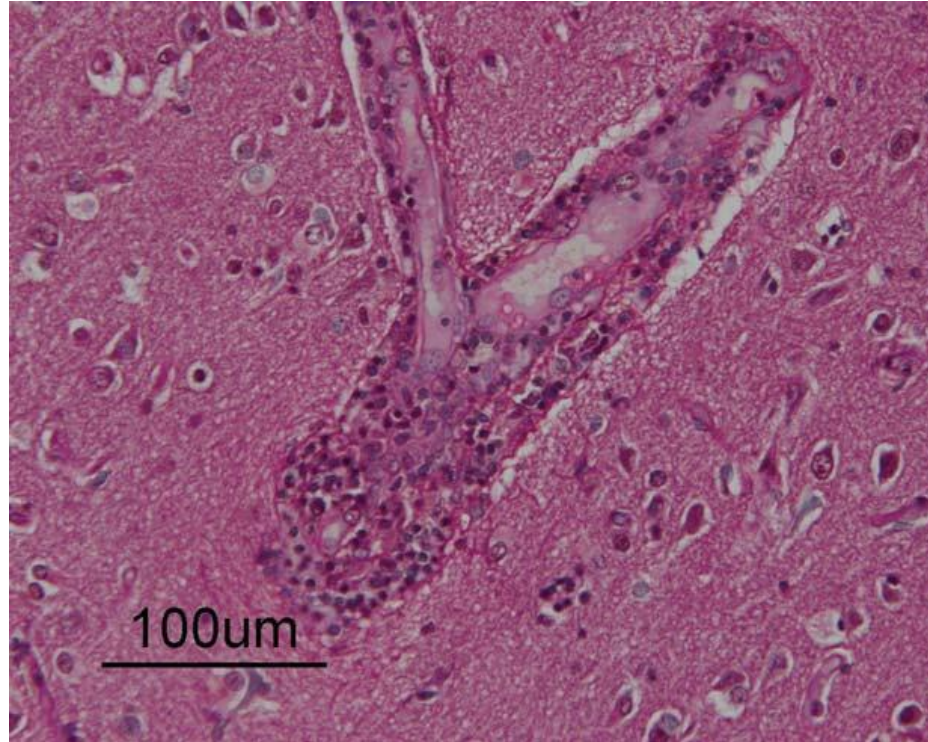
Patient	Age, yr/Sex	Presenting Neurological Features	Presenting Systemic Features	Duration of Symptoms prior to Presentation	Initial Diagnosis
1	15/M	Headache, generalized seizures, cognitive decline	None	2 years	Tuberculous meningitis
2	11/M	Refractory status epilepticus	None	1 day	Encephalitis
3	17/F	B/L optic neuritis, generalized seizures, cognitive decline	None	2 months	cPACNS
4	6/F	Headache, B/L optic neuritis, generalized seizures, urinary retention, cognitive decline	Vomiting, lethargy, fever	1 month	Demyelination
5	5/F	Headache, acute vision loss, refractory status epilepticus	None	1 day	Mitochondrial disease
6	10/F	Hemiplegia	None	2 weeks	cPACNS
7	5/F	Focal seizures, progressive hemiplegia, cognitive decline	None	3 months	Demyelination
8	15/F	Headache, U/L optic neuritis, generalized seizures, urinary retention, cognitive decline	Vomiting, lethargy, malaise	1 week	Demyelination
9	9/F	Headache, focal seizures	None	2 months	cPACNS
10	17/F	Refractory status epilepticus	None	1 day	Encephalitis
11	7/F	Headache, cognitive decline	Lethargy, malaise, fever	5 days	Meningoencephalitis
12	7/M	Headache, generalized seizures	None	1 day	Tumefactive demyelination
13	10/F	Headache, hemiplegia, focal seizures, aphasia, cognitive decline	Vomiting, lethargy, fever	1 week	EBV encephalitis

cPACNS = primary central nervous system angiitis in children; M = male; F = female; B/L = bilateral, U/L = unilateral; EBV = Epstein-Barr virus.

Elbers J, Halliday W, Hawkins C, Hutchinson C, Benseler SM. Brain biopsy in children with primary small-vessel central nervous system vasculitis. Ann Neurol. 2010; 68:602-10.

Angiojrafi Negatif Primer SSS Vaskülitleri

Beyin biyopsisi;



Elbers J, Halliday W, Hawkins C, Hutchinson C, Benseler SM. Brain biopsy in children with primary small-vessel central nervous system vasculitis. Ann Neurol 2010; 68: 602-610.

Anjiyografi Negatif Primer SSS Vaskülitleri

Tedavi;

İndüksiyon tedavisi;

6 ay boyunca aylık İV siklofosamid (500-750 mg/m²/gün)

Ek olarak oral kortikosteroid tedavisinde yüksek doz prednizon (2 mg/kg/gün) başlanır, yavaş yavaş azaltılarak 12 aydan uzun süre verilir

İdame tedavisi;

18 ay boyunca oral mikofenolat mofetil ile immun süpresyon

Sekonder SSS Vaskülitleri

I. Enfeksiyöz veya postenfeksiyöz

- Bakteriyel
 - Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Treponema pallidum
- Viral
 - CMV, Enterovirus, EBV, HCV, HIV, influenza virus, JC virus (progresif multifokal lökoensefalopati), parvovirus B19, varicella zoster virus, Batı Nil virusu
- Spiroket
 - Borrelia burgdorferi
- Fungal
 - Actinomyces, Aspergillus, Candida albicans

II. Enflamatuvar veya otoimmün

- Kollajen vasküler hastalıklar
 - Behçet hastalığı, juvenil dermatomyozit, morfea, Sjögren Sendromu, SLE
- Sistemik vaskülitler
 - Kawasaki Hastalığı, Henoch-Schönlein purpurası, mikroskopik poliarteritis, Wegener granülomatozisi

- Enflamatuvar barsak hastalığı
- Familial hemofagositik lenfositik lenfositosis

III. Diğer

- İlaça bağlı SSS vaskülit
- Graft versus host hastalığı
- Hemoglobinopatiler
- Neoplazmlar
- Radyasyon vaskülopatisi

Ayırıcı Tanı

Çocuklarda Büyük-Orta Çaplı Serebral Damar Tutulumu

I. Enflamatuvar

Primer SSS Vaskülit (anjiografi pozitif)

Sekonder SSS Vaskülit

II. Enflamatuvar Olmayan

Arteriyel diseksiyon

Tromboembolik hastalık

Fibromuskuler Displazi

Moyamoya Hastalığı

Vazospastik bozukluklar

Orak hücre hastalığı gibi hemoglobinopatiler

Postradyasyon vaskulopatisi

Konnektif doku hastalıkları

Metabolik Hastalıklar

Ayırıcı Tanı

Çocuklarda Küçük Çaplı Serebral Damar Tutulumu

I. Enflamatuvar

Primer SSS vaskülit (anjiografi negatif)

Sekonder SSS vaskülit

Otoimmun/otoenflamatuvar hastalıklar

Çölyak hastalığı, familyal hemofagositik lenfohistiyositozis, Hashimoto ensefaliti, sarkoidoz, SLE

Demyelizan hastalıklar

ADEM, MS

Nöronal antikör ilişkili enflamatuvar beyin hastalıkları

NMDA-reseptör ilişkili ensefalit, nöromyelitis optika, limbik ensefalit

T hücre aracılı enflamatuvar beyin hastalığı

Rasmussen ensefaliti

II. Enfeksiyöz veya Postenfeksiyöz

İnfluenza virus

JC virus (progresif multifokal lökoensefalopati)

Mycoplasma pneumoniae, Streptococcus pneumoniae

III. Metabolik

Lökodistrofiler

Mitokondriyal hastalıklar

Mukopolisakkaridozlar

IV. Neoplastik

Lenfoma

V. Nutrisyonel

Vitamin B12 eksikliği

Prognoz

- Primer SSS vaskülitlerinde erken tanı ve tedavi ile prognoz iyidir
- Nörolojik düzelme aylarca sürebilir
- Aile uzun sürebilecek rehabilitasyon programına hazırlanmalıdır
- Hastaların çoğunda tam nörolojik düzelme olsa da bazılarında fokal ve diffüz nörolojik defisit, davranışsal ve bilişsel problemler kalabilir