

NEUROIMUNOLOGIA VASCULITELOR SISTEMULUI NERVOS LA COPIL

Drd. Bogdan Istrate

Centrul de Cercetare Neurobiologie și Fiziologie Moleculară, București

REZUMAT

Autorul face o prezentare detaliată a aspectelor de neuroimunologie moleculară și clinică a vasculitelor sistemului nervos periferic și sistemului nervos central la copil. Sunt exemplificate și anumite trăsături clinice în acest sens, articolul fiind concentrat asupra caracteristicilor preclinice.

Cuvinte cheie: neuroimunologie, vasculită, copil

Vasculitele sunt procese inflamatorii care afectează vasele de sânge (1). Prin definiție, orice proces inflamator este însoțit de o atingere vasculară, caracterizată prin vasodilatație, permeabilitate vasculară crescută și totodată extravazarea leucocitelor. Spre deosebire de alte reacții cu componentă inflamatorie, inflamația vasculară rămâne limitată la nivelul peretelui vascular, cauzând distrucții și necroze ale acestuia, ocluzia trombotică a lumenului vascular și în cele din urmă ischemia organului afectat.

Leziunile vasculitice tind a fi multifocale, cu răspândire în tot arborele vascular (2), în diferite condiții patologice. Simptomele sunt acelea care vor arăta distribuția, extinderea și tempo-ul procesului vasculitic. În acest sens, poate fi implicat un singur organ sau pot fi implicate mai multe organe, de aici rezultând o mare varietate a manifestărilor clinice.

Cursul natural depinde și de mecanismele imunitare care generează procesul vasculitic sau stau la baza sa, curs natural care va mai fi dependent și de „răspunsul reparativ“ al vasului lezat.

Vasculitidele, reprezintă un grup heterogen de afecțiuni, de asemenea cu patologie de tip inflamator, dar care diferă ca etiologie și manifestări clinice (3). Pot fi întâlnite la copil ca boli sistemice, afectând mai multe organe (vasculite sistemice) sau ca sindroame izolate, localizate la nivelul unui singur organ (vasculite non-sistemice).

Vasculitele vaselor mari, de exemplu, sunt caracterizate de o inflamație cronică granulomatoasă, în timp ce vasculitele vaselor medii sunt caracterizate predominant de necroză cu infiltrat inflamator pleomorfic. Vasculitele vaselor mici, sunt tipic anticorp-mediate și pot fi atât de natură granulomatoasă, cât și de natură necrozantă.

Vasculitele sistemului nervos periferic și sistemului nervos central ridică probleme serioase, punând chiar și viața în pericol, cauzând afectări ischemice pe teritoriul de distribuție al vaselor afectate.

Sindroamele vasculitice neurologice la copil se pot întâlni izolat și limitate doar la sistemul nervos sau ca și parte componentă ale unor boli sistemice. Simptomatologia neurologică, mai ales la copil, poate preceda boala sistemică, reprezentând manifestarea sa clinică fie principală, fie unică. Vasculitele sistemului nervos reprezintă o provocare pentru clinician, fiind totodată chiar boli enigmatice.

Mecanisme patogenice

În general, vasculitele sunt considerate a fi afecțiuni autoimune declanșate de un agent patogen exogen, de cele mai multe ori infecțios sau de sensibilizare imunologică la un autoantigen (1).

Mecanismele cu specificitate imunologică vor fi dirijate de depunerea complexelor imune, activarea sistemului complement, cito-toxicitatea anticorp-mediată, și nu în ultimul rând de hipersensibilitatea

TABELUL 2. Clasificarea vasculitelor care afectează sistemul nervos

Vasculite primare	Vasculitide sistemice	Arterita temporală cu celule gigante, Arterita Takayasu, Poliarterita nodoasă, Boala Kawasaki, Granulomatoza Wegener, Sindromul Churg-Strauss, Poliangeita microscopică, Purpura Henoch-Schonlein
	Vasculite non-sistemice	Angeita primară a sistemului nervos central (PACNS/APSNC), Neuropatia vasculitică non-sistemică
Vasculite secundare	Boli de colagen	Lupus eritematos sistemic, Boli mixte de collagen, Artrita reumatoidă, Sindromul Sjögren
	Infecții	HIV, HSV, CMV, VZV, <i>T. pallidum</i> , <i>B. burgdorferi</i> , <i>S. aureus</i> , rickettsiae, <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , Coccidioides, Mucomycetes
	Alte boli inflamatorii	Sarcoidoză, Sindrom Cogan, Febra familială Mediteraneană, Diabetus mellitus, Boala grefă contra gazdă
	Abuzul de droguri și medicamente	Cocaină, Amfetamină, Heroină, Vaccinuri, Interferon, Antibiotice
	Malignități	Limfom Hodgkin, Limfom non-Hodgkin, Granulomatoza limfomatoidă, Cancerul renal, Cancerul pulmonar

*Adaptare după Balabanov și Duffy-2005

de tip întârziat ce își va aduce contribuția chiar și în procesul de formare al granuloamelor.

În orice caz, patogeneza vasculitelor este extrem de complexă și nu doar un singur organ afectat sau un singur proces imunitar ne poate explica boala în sine. În schimb, multiplele mecanisme imunogenetice sunt implicate cu probabilitatea de a acționa simultan sau secvențial cu predominanță variabilă, depinzând de particularitatea procesului vasculitic.

Țesutul vascular, considerat adesea ca fiind o țintă pasivă, este implicat în mod activ în procesul inflamator (4). Celulele endoteliale formează mucoasa lumenului vascular (intima), în condiții normale asigurând o suprafață non-adezivă și anti-trombotică. Ca răspuns la „semnalul inflamator“, ele vor fi supuse unor schimburi funcționale importante, producând o varietate de efectori moleculari, facilitând în acest mod, recrutarea și transmigrarea celulelor cu potențial inflamator (5).

Țesutul vascular neted intraperiferic (adventicia), joacă de asemenea un rol important în inflamația vasculară. Rețeaua sa capilară (vasa vasorum) poate oferi o poartă de intrare pentru patogeni și celule inflamatorii, iar macrofagele sale rezidente servesc ca și „indicatori“ ai locului de recunoaștere al antigenelor.

Imunologie generală (Autoanticorpi)

Autoanticorpii joacă un rol important în patogeneza sindroamelor vasculitice primare la copil, fiind patogeni și cu efect pleomorfic servind în acest fel ca și markeri ai sindroamelor vasculitice specifice. În acest sens, doi autoanticorpi au fost descriși:

- *Anticorpii anti-citoplasmă ai neutrofilelor (ANCA)*;
- *Anticorpii anti-celule endoteliale (AECA)*.

Anticorpii anti-citoplasmă ai neutrofilelor (ANCA), sunt o constatare clasică a vasculitelor, asociați cu grupul vasculitelor primare, incluzând Granulomatoza Wegener, Poliarterita microscopică, Granulomatoza alergică (Sindromul Churg-Strauss), entități clinice, cunoscute de altfel și sub denumirea de *sindroame ANCA*. Au fost descriși ca și anticorpi care reacționează cu citoplasma neutrofilelor și monocitelor, (fiind clasificați pe baza metodelor de imunomarcare pe granulocele fixate cu etanol), ca *anti-citoplasmatici (c-ANCA)*, și *perinucleari (p-ANCA)*. În primul rând, anticorpii ANCA sunt de tip IgG, și de tipul moleculelor subclasselor IgG₁ și IgG₄, fiind identificate și izotipuri ale IgM. Cu toate acestea, c-ANCA și p-ANCA, leagă antigene specifice, conferind o asociere distinctivă în sindroamele particulare vasculitelor.

Aspecte de Neuroimunologie Moleculară și Clinică

Titul anticorpilor anti-P3/cANCA corelat cu activitatea bolii ca și evoluția sa, este asociat chiar și cu reactivarea bolii precum și persistența remisiunilor ulterioare, reprezentând de altfel și un factor de recidivă (8).

În condiții normale, complexe imune activează complementul și încorporează componenta C₃b, care la rândul său leagă receptorul 1 pentru complement (CR1) pe suprafața eritrocitelor. Hematiile legate de complexe imune sunt transportate în ficat și splină, unde vor fi eliminate de către macrofagele rezidente prin receptorii Fc ai lor (FcR). În condiții patologice, cum ar fi un exces de antigeni, deficiență de complement sau o expresie aberantă ori disfuncție a FcR, complexe imune se distrug sau se evacuează printr-un mecanism de eliminare și se vor depune în peretele vascular, subendotelial (9). Odată „depuse“ în peretele vascular, complexe

imune vor cauza alterări vasculare, prin mecanisme multiple și diferite. Pe lângă acestea sunt activarea complementului și formarea complexului de atac membranar (C_5b_a și C_9), care distruge direct celulele endoteliale și vor produce factori chemotactici C_3a și C_5a , ce vor atrage leucocitele. Complexele imune se pot lega direct de Fc-R-sau CR care leagă leucocitele. Activarea celulelor endoteliale și leucocitele induc o expresie crescută a moleculelor de adeziune și eliberarea de citokine pro-inflamatorii (7).

Puseul inflamator activează și calea intrinsecă a coagulării, conducând spre tromboză și ocluzie a peretelui vascular.

Hepatita cu virus B, asociată Poliarteritei nodose, este un exemplu clasic de vasculită mediată prin complexe imune (10,11). Vasele afectate vor arăta o arie de necroză fibrinoidă, depunere de imunoglobuline, Ag-HBs și complement. Au fost observate niveluri scăzute ale fracțiilor C_2 și C_4 ale complementului la acești pacienți, iar deficiența în aceste fracții ale complementului se crede a fi una dintre cauzele ce promovează depunerea abundentă de complexe imune în țesutul vascular (12).

VASCULITELE SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC

Vasculitele ce afectează sistemul nervos periferic cauzează sindroame cu specificitate neurologică: *Neuropatia Vasculitică*. Sunt afecțiuni relativ rare, cu o incidență estimată la aproximativ 2 la 7 cazuri/1.000.000 de copii (14).

Sunt clasificate de obicei în mai multe categorii, depinzând de prezența sau de absența unei cauze care le identifică (vasculite primare, idiopatice sau vasculite secundare), cu implicare sistemică (vasculite sistemice și vasculite non-sistemice).

Neuropatia vasculitică este frecvent asociată (în cazul neuropatologiei pediatrice), cu boli sistemice variate, cum ar fi infecțiile, vasculitidele primare, colagenozele, malignitățile, care pot precede simptomele sistemice ori să fie singura lor manifestare clinică.

Semnificația punerii diagnosticului de neuropatie vasculitică constă în faptul că ar putea fi și o manifestare comună a unui număr de boli sistemice, care pot pune în pericol viața copilului dar pot fi încă tratate.

Patogeneza neuropatiei vasculitice, și a dezordinilor sistemice care o însoțesc, este de mult timp cunoscută, din documentele de specialitate ce datează încă din 1962, prin cercetări întreprinse de Kussmaul și Maier.

Natura acestei asocieri – neuropatie vasculitică/dezordine sistemică, rămâne încă neclară.

Originea inflamației vasculare în ceea ce privește neuropatiile periferice este sugerată de prezența simptomelor și testelor de laborator, odată cu disfuncțiile multiorganice și a procesului inflamator sistemic.

În orice caz, neuropatia poate fi întâlnită ca un sindrom izolat, chiar și în absența unei perturbări sistemice, iar în această privință, toate testele de laborator pot fi normale sau negative. Pe de altă parte, neuropatia vasculitică, nu este singura entitate clinică asociată cu o boală sistemică inflamatorie sau o boală poliorganică și alte sindroame precum poliradiculopatia demielinizantă acută sau cronică, neuropatia motorie multifocală sau amiloidoza. În acest sens sunt utile și studiile de electrodiagnostic, pentru a demonstra pierderile axonale cu distribuție asimetrică și de asemenea delimitarea extinderii procesului neuropatic. Ceea ce poate induce în eroare (putând fi și o capcană de diagnostic), ar fi prezența unui bloc de conducere, la originea căruia demielinizarea focală/demielinizarea axonală poate fi adusă în discuție.

Biopsia combinatorie nerv-mușchi, cum ar fi o prelevare din nervul superficial peroneal și din mușchiul peroneus brevis, ar putea fi o alegere bună, deoarece completează diagnosticul.

Procesele vasculitice care afectează sistemul nervos periferic implică în primul rând *vasa nervorum* a nervilor periferici, ce reprezintă rețeaua de anastomoză intrinsecă a vaselor care asigură și distribuie fluxul sanguin pe tot traiectul nervului.

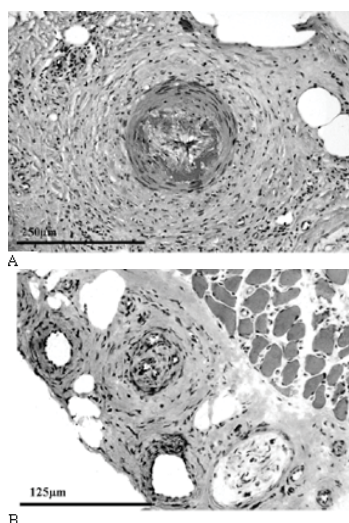


Figura 1. Biopsie combinatorie (nerv-mușchi) de la un pacient cu vasculită non-sistemică a S.N.P. Secțiune la parafină H.E. Se observă: A) proces inflamator vascular acut, cu necroză fibrinoidă, infiltrat celular și ocluzia lumenului vascular. B) proces inflamator vascular cronic, cu obliterarea și redirectionarea lumenului vascular (După Balabanov și Duffy, 2005)

Implicarea nervilor periferici, din poliangeita microscopică se întâlnește la 20% dintre copii, uneori fiind chiar imperceptibilă.

Particularitatea patologică a acestor sindroame vasculitice primare este uneori dificilă deoarece, de exemplu, infiltrarea granulomatoasă sau/și infiltratul cu eozinofile au fost observate nu numai în sistemul nervos periferic, ci și în alte organe.

Neuropatia vasculitică reumatoidă este de obicei întâlnită în bolile sero- pozitive cu leziuni articulare și extra articulare. Managementul neuropatiei vasculitice, depinde în general de identificarea mecanismelor care stau la baza procesului vasculitic.

De asemenea, neuropatia vasculitică este o boală vaso-ocluzivă, care necesită și terapie anticoagulantă pe lângă cea anti-inflamatorie. Copiii cu neuropatie vasculitică prezintă deficit neurologic dobândit, focal sau difuz. Acest deficit variază în funcție de pacient.

VASCULITELE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Vasculitele sistemului nervos central la copil sunt mai puțin cunoscute. Criteriile de diagnostic propuse în 1997 de Calabrese (15) sunt: deficitul neurologic dobândit, studiile histopatologice și imagistice ale angeitelor sistemului nervos central, în absența unei vasculite sistemice sau a altor condiții în care caracteristicile angiografice și patologice pot fi secundare. Neuropatiile craniene multiple cu impact asupra funcției vederii și a motilității oculare sunt caracteristici frecvente, rezultând din expansiunea locală a proceselor granulomatoase.

Patogeneză

Patogeneza vasculitei sistemului nervos central rămâne încă neelucidată. Ca în multe boli inflamatorii, cercetările sunt concentrate pe două arii majore: mecanismele țintă și susceptibilitatea gazdei. Infecțiile reprezintă un factor important.

Clasificare

Spectrul vasculitelor primare ale sistemului nervos central la copil (cPACNS) include trei entități distincte:

- cPACNS progresivă angiografic pozitivă;
- cPACNS neprogresivă angiografic pozitivă;
- cPACNS a vaselor mici cu angiografie negativă.

Deficitul neurologic este prezent în toate aceste trei forme și poate fi focal sau difuz.

Studii de laborator și imagistice

- analiza markerilor inflamatori din lichidul cefalo-rahidian (citologie și proteine);

- angiografie;
- rezonanță magnetică nucleară;
- tomografie computerizată;
- angiografie convențională care poate demonstra o stenoză a vaselor arteriale cerebrale.

Biopsia cerebrală poate fi utilă la copiii cu deficit neurologic progresiv, cu analize anormale ale lichidului cefalo-rahidian, dar cu angiografie normală. Pacienții cu angiografie pozitivă asupra inflamației vaselor proximale pot prezenta o neconcludență datorită vasodilatației și schimbărilor ischemice ale țesutului cerebral accesibil biopsiei.

Angeita izolată a sistemului nervos central poate avea și implicare patologică la distanță.

Vasculitele sistemului nervos central sunt greu de diagnosticat, denotând o mare varietate de sindroame, de semne neurologice, fiind lipsite de markeri specifici de diagnostic.

Manifestările clinice pot fi nespecifice, și pot fi influențate de ariile ischemice din sistemul nervos central. Spectrul este foarte larg, copilul poate să prezinte migrenă, encefalopatie, sindroame psihiatrice, demență, convulsii, meningită, paralizie.

Angeita granulomatoasă nu are fază clinică prodromală îndelungată. Diagnosticul, în acest caz, se stabilește prin biopsie leptomeningeală, în timp ce meningita cronică este una dintre cele mai frecvente manifestări. S-au raportat hemoragii în sistemul nervos central la 11% dintre cazuri, cea mai frecventă fiind hemoragia intracerebrală, urmată de hemoragia subarahnoidiană. Aceste aspecte sunt de obicei în relație cu un anevrism rupt al arterei cerebrale meningeale.

În aceste cazuri de vasculite ale sistemului nervos central, Rezonanța Magnetică Nucleară este mult mai sensibilă față de Tomografia Computerizată (exceptând cazurile de hemoragie cerebrală).

Studii de laborator

- analize uzuale;
- hemoleucograma completă și formula leucocitară efectuată microscopic;
- ionograma serică;
- coagulograma completă;
- profil renal și hepatic.

Imunologie - proteina C reactivă

- crioglobuline;
- factor reumatoid;
- anticorpi ANA, SS-A (Ro)/SS-B (La);
- anticorpi antifosfolipidici;
- serologie HIV și sifilis.

Confirmarea histopatologică a vasculitei sistemului nervos central este necesară. Totuși, biopsia cerebrală rămâne limitată de o serie de factori, iar

biopsia ante-mortem poate să aibe rezultate negative la 25% dintre cazuri (7).

Implicarea sistemului nervos central în vasculitele sistemice este variabilă și chiar impredictibilă. Pe lângă vasculitele vaselor cerebrale mari, Arterita Temporală cu Celule Gigante, rămâne cauza cea mai frecventă a disfuncțiilor neurologice.

Prezentarea clasică a arteritei temporale include migrena, sensibilitatea scalpului în regiunea temporală, claudicația gurii, polimialgie reumatică.

Biopsia de arteră temporală poate fi utilă. De asemenea, în neuropatologia pediatrică se mai întâl-

nesc și arteriopatia cerebrală tranzitorie, angiopatia post-vaccinală etc.

CONCLUZII

Vasculitele sistemului nervos central cât și ale sistemului nervos periferic la copil, implică și participarea unor fenomene neuroimunitare. Uneori aceste vasculite sunt subdiagnosticate și în același timp reprezintă o provocare pentru clinician. Datele anatomopatologice cu studiile de laborator și cele imagistice vin să completeze diagnosticul oferind totodată și certitudinea acestuia.

Neuroimmunology of vasculitis of the nervous system in child

Bogdan Istrate

Research Center of Neurobiology and Molecular Physiology, Bucharest

ABSTRACT

The author makes a detailed presentation of molecular and clinical neuroimmunology aspects, concerning the peripheral and central nervous system vasculitis in child. Certain clinical features are exemplified, this article being focused on preclinical characteristics.

Key words: neuroimmunology, vasculitis, child

The vasculitis are inflammatory processes, affecting blood vessels (1). By definition, an inflammatory process is accompanied by vascular damage, defined by vasodilation, increased vascular permeability and leukocyte extravasation as well. In contradistinction to other inflammatory components, the vascular inflammation remains limited at the level of the vascular wall, causing its destruction and necrosis, thrombotic occlusion of the vascular lumen and, finally ischemia of the affected organ.

The vasculitic lesions tend to be multifocal, spreading throughout the vascular tree (2), in different pathological situations. The symptoms reflect the distribution, expansion and the tempo of the vasculitic process. In this respect, a single or multiple organs may be involved, resulting a large variety of clinical manifestations. The natural course is dependent on the immunitary mechanisms which generate the origin of the vasculitic process, natural course being dependent also on the “reparative response” of the damaged vessel. Vasculitis are a heterogeneous group of disorders, with

inflammatory pathology as well, but different in etiology, pathogenesis and clinical manifestations (3). In child, they can occur as systemic diseases affecting multiple organs (systemic vasculitis) or as isolated syndromes of a single organ (non-systemic vasculitis).

For example, the vasculitis of large vessels are defined by a chronic granulomatous inflammation, while the medium vessels vasculitides are characterized predominantly by necrosis or pleomorphic inflammatory infiltrate. Vasculitis of the small vessels are typically antibody-mediated and may be granulomatous or necrotic of the central or peripheral nervous system, raising serious issues, being life-threatening, causing ischemic damages in the territory distribution of affected vessels.

In table 1 are classified the vasculitides affecting the nervous system.

The neurological vasculitic syndromes in child, occur isolated and may be limited only at the level of the nervous system, and, as a component part of some systemic diseases. The neurological symptomatology, especially in child, may precede a

TABLE 1. Classification of the vasculitides affecting the nervous system

Primary vasculitides	Systemic vasculitides	Giant-cell (temporal) arteritis, Takayasu arteritis, polyarteritis nodosa, Kawasaki disease, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, Hennoch-Schonlein purpura
	Non-systemic vasculitis	Primary angiitis of the central nervous system (PACNS), non-systemic vasculitic neuropathy.
Secondary vasculitides	Connective tissue disorders	Systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disorder, rheumatoid arthritis, Sjogren syndrome.
	Infections	HIV, HSV, CMV, VZV, <i>T. pallidum</i> , <i>B. burgdorferi</i> , <i>S. aureus</i> , rickettsiae, <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Mucormycetes</i>
	Other inflammatory disorders	Sarcoidosis, inflammatory bowel disease, Cogan syndrome, familial Mediterranean fever, diabetes mellitus, graft-versus-host disease.
	Drugs and substances of abuse	Cocaine, amphetamines, heroin, vaccines, interferon, antibiotics
	Malignancies	Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, lymphomatoid granulomatosis, renal cancer, lung cancer.

*After Balabanov and Duffy, 2005

systemic disease, representing also its clinical manifestation, either main or unique.

The vasculitis of the nervous system represents a challenge for the clinician, being also enigmatic diseases.

Pathogenic mechanisms

Generally, the vasculitis are considered to be autoimmune diseases, triggered by an exogenous pathogen agent, commonly infections, or immune sensitization to an autoantigen (1). Specific immunological mechanisms will be directed to the deposition of immune complexes, followed by complement activation, autoantibody-mediated cytotoxicity and last but not least by the delayed-type sensibility reactions, with granuloma formation. In any case, the pathogenesis of vasculitis is extremely complex and not just an affected organ or only a immunitary process may explain the disease. Instead, the multiple immunogenetic mechanisms are involved with the probability to act simultaneously or sequentially, predominant variable, depending on the particularities of the vasculitic process. The vascular tissue, considered often as being a passive target, is actively involved in the vasculitic process (4). The endothelial cells forming the mucosa of the vascular lumen (*intima*), ensuring in normal conditions a non-adhesive and anti-thrombotic surface. As a response to the “inflammatory” signal they will be subjected to important and functional changes, producing in this way a variety of the molecular effectors, thus facilitating the recruitment and transmigration of cells with inflammatory potential (5).

The smooth intraperipheral vascular tissue (*adventitia*), plays an important role as well in the

vascular inflammation. Its capillary network (*vasa vasorum*) can be an entrance gateway for pathogens and inflammatory cells and resident macrophages serving as “indicators” of the antigen recognition site.

General immunology (Autoantibodies)

Autoantibodies play an important role in the pathogenesis of the primary vasculitis syndromes in child, being pathogens and with pleomorphic effects, thus, serving as markers of the specific vasculitic syndromes.

In this regard two autoantibodies have been described:

- *Antineutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA)*
- *Anti-endothelial cells antibodies (AECA)*.

Antineutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA) are classically founded in vasculitides, being associated with primary vasculitides group, as Wegener Granulomatosis, microscopic polyarteritis.

Allergic granulomatosis (Churg-Strauss syndrome) are clinical entities, known also as ANCA syndrome. They were described as anti-bodies which react with neutrophilic and monocyte cytoplasm (being classified based on immunological methods with ethanol fixed granulocytes) as anti-cytoplasmic (c-ANCA), and perinuclear (p-ANCA).

Firstly, ANCA antibodies are IgG molecules and types of IgG1 and IgG4 subclasses, being also identified IgM isotypes. Nevertheless, c-ANCA and p-ANCA, binds specific antigens, giving a distinctive combination of the specific vasculitic syndromes.

Clinical and molecular neuroimmunology aspects

Anti-P₃/c-ANCA antibody titer, correlated with disease activity, is associated even with disease reactivation, as well as with persistence and subsequent remission, besides, in this respect representing a factor of relapse (8). Normally, immune circulating complexes activates the complement cascade and incorporates C₃b compound, which, in turn binds the receptor 1 for complement (CR1) on the erythrocyte surface. Red blood cells, binded to immune circulating complexes, are transported to the liver and spleen, from where they will be eliminated by the resident macrophages, via their F_c receptors (F_cR). In pathological conditions, such as antigen excess, complement deficiency, or an aberrant expression or dysfunction of F_cR, immune complexes are destroyed or evacuated through an elimination mechanism, and will be deposited on the subendothelial vascular wall (9). Once “deposited”, in the vascular wall, the immune complexes will cause vascular alterations via multiple and different mechanisms. Besides the complement activation and formation of the membrane attack complex (C₅b_a and C₉) which destroy directly the endothelial cells, chemotactic factors C₃a and C₅a will be produced and attract the leucocytes. The immune complexes can be directly binded by F_c-R or CR which bind the leukocytes. The endothelial cells activation and leukocytes, induce a higher expression of adhesion molecules and pro-inflammatory cytokines release (7).

The inflammatory burst activates the intrinsic pathway of the coagulation cascade leading to thrombosis and occlusion of the vascular wall. B-virus Hepatitis associated with polyarteritis nodosa is a classic example of immune complexes mediated vasculitis (10,11). Affected vessels will expose areas of fibrinoid necrosis and immunoglobulin's deposits, HB_sAg and complement. Low levels of C2 and C4 complement compounds have been observed in these patients, and deficiency in the complement fractions is believed to be one of the causes which promote the deposition of immune complexes in the vascular wall (12).

VASCULITIS OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM

Vasculitis affecting the peripheral nervous system cause syndromes with neurological specificity: Vasculitic Neuropathy. They are relatively rare diseases with an estimated incidence of approx. 2 to 7 cases/1.000.000 children (14).

They are classified into several categories, depending on the presence or absence of an identifying cause (primary idiopathic or secondary vasculitis) and with systemic involvement (systemic vasculitis and non-systemic vasculitis). Vasculitic neuropathy is frequently associated (in neuropediatric pathology) with different systemic diseases, such as infectious diseases, primary vasculitis, connective tissue disorders, malignancies, which may precede the systemic symptoms being even the only clinical manifestation. The diagnostic significance of the vasculitic neuropathy is given by the fact that it could be a common manifestation of a large number of systemic diseases, putting into danger the child's life, but could be still treated. The pathogenesis of the vasculitic neuropathy and of the systemic disorders which accompanying it is known a long time ago, from specialty literature papers, since 1962 in Kussmaul and Maier research studies. The nature of these associations: vasculitic neuropathy – systemic disorder, remains still unclear. The origin of vascular inflammation regarding the peripheral neuropathies is suggested by the presence of the symptoms and laboratory tests along with multi-organ dysfunction and systemic inflammatory process.

Anyway, the neuropathy can occur as an isolated syndrome, even in the absence of systemic disturbance, and, in this respect, all laboratory investigations could be in negative or in normal range. On the other hand, the vasculitic neuropathy is not only the one clinical entity associated with an inflammatory systemic disease or multi-organ disease or other syndromes such as acute or chronic demyelinating polyradiculopathy, motor multifocal neuropathy or amyloidosis. In this sense, the electrodiagnostic studies are necessary, in order to demonstrate the axonal loss with asymmetric distribution as well as the delineation of the neuropathic process. A fact which may be misleading (being also a diagnostic trap) would be the presence of a conduction block, and at its origin, the axonal/focal demyelination should be taken in consideration.

Combinatorial muscle-nerve biopsy, such as peroneal superficial nerve sampling and peroneus brevis muscle may represent a good choice in order to elucidate the diagnostic.

The vasculitic process damaging the peripheral nervous system, involves firstly the *vasa nervorum* of the peripheral nerves, which represent the intrinsic anastomosis network of blood vessels that ensuring and distributing the bloodstream in all the nerve trajectory.

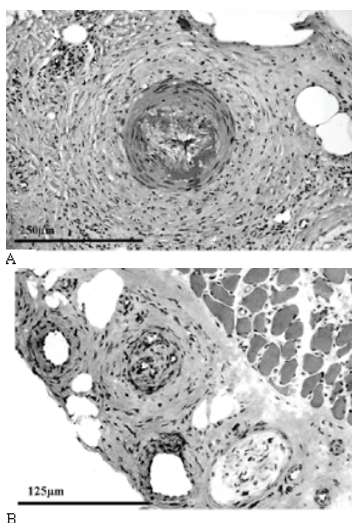


Figure 1. Combinatory biopsy (nerve-muscle) from a patient with non-systemic vasculitis of P.N.S. Paraffin sample. H.E.stain. A) Vascular inflammatory process with fibrinoid necrosis, cellular infiltrate and vascular lumen occlusion. B) Chronic vascular inflammatory process with obliteration of vascular lumen (after Balabanov and Duffy, 2005).

The involvement of the peripheral nerves, from microscopic polyangiitis occur at 40% in children, sometimes being imperceptible. The pathologic particularity of these primary vasculitic syndromes is the granulomatous infiltrations and/or eosinophilic infiltrate, observed not only at the level of the peripheral nervous system, but also in other organs.

Vasculitic rheumatoid neuropathy is usually found in sero-positive diseases with joint and extra-joint lesions. Vasculitic neuropathy management depends generally on the mechanisms staying at the basis of the vasculitic phenomena. Likewise, vasculitic neuropathy is a vaso-occlusive disease which requires anti-coagulant therapy besides anti-inflammatory therapy. Children with vasculitic neuropathy, present acquired focal or diffuse neurologic deficit, which varies from patient to patient.

VASCULITIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Vasculitis of the central nervous system in child are less known. The diagnostic criteria proposed in 1997 by Calabrese (15), are the acquired neurological deficit, pathological and imagistic studies of the central nervous system angiitis, in the absence of a systemic vasculitis or other conditions in which angiographic and pathological findings may be secondary.

Multiple cranial neuropathies with impact on visual function and ocular motility are the common features, resulted from the local expansion of the granulomatous process.

Pathogenesis

The pathogenesis of the central nervous system vasculitis remains unknown. As in many inflammatory diseases, the research studies are centered on two major areas: the target mechanisms and host susceptibility, infections also represent an important factor.

Classification

The spectrum of the primary central nervous system vasculitis in child (c PACNS) includes three distinct entities:

- c PACNS progressive, angiographic positive
- c PACNS unprogressive, angiographic positive
- c PACNS of small vessels with negative angiography

The neurologic deficit make felt its presence in all these three forms, and may be focal or diffuse as well.

Laboratory and imagistic studies

- the inflammatory markers of the cerebrospinal fluid assay (cytology and proteins)
- angiography
- magnetic resonance imaging (MRI)
- computed tomography (CT)
- conventional angiography which may reflect a stenosis of the arterial cerebral vessels.

The brain biopsy may be useful in children with progressive neurologic deficit with an abnormal cerebrospinal fluid analysis, but with normal angiographic imaging. The patients with positive angiography of the proximal vessels inflammation, may present an inconclusive report due to the vasodilatation and ischemic changes occurs in the brain tissue accessible to biopsy. Isolated angiitis of the central nervous system may also have pathological implications at the distance. Vasculitis of the central nervous system are difficult to be diagnosed, denoting a wide variety of syndromes, neurological signs, but are lacked in the diagnostic specific markers. The clinical manifestation could be non-specific and may be influenced by the ischemic areas in the central nervous system. The spectra is very large, the child could present migraine, encephalopathy, psychiatric syndromes, dementia, seizures, meningitis and palsy.

Granulomatous angiitis has not a prodromal characteristic. In this case, the diagnostic is established through the leptomeningeal biopsy, while chronic meningitis is one of the most common manifestations.

Hemorrhages in the central nervous system were reported in 11% of cases, the intracerebral hemorrhage being most frequent, followed by sub-arachnoid bleeding. These aspects are usually in relation with a ruptured aneurysm of the cerebral meningeal artery. In these cases, of central nervous system vasculitis, Magnetic Nuclear Resonance is more sensitive than Computed Tomography (excepting the situations in which cerebral hemorrhages occur).

Laboratory studies

- routine assays;
- complete cell blood count microscopically performed;
- ANA, SS-A (R_o) / SS-B (L_a) antibodies;
- antiphospholipidic antibodies;
- HIV and lues serology.

Histopathological confirmation of the central nervous system vasculitis is required. Brain tissue biopsy remains limited to a number of factors, and

ante-mortem biopsy may have negative findings in 25% of cases (7). Involvement of the central nervous system is variable and even unpredictable. Among vasculitis of large cerebral vessels, Giant Cell Temporal Arteritis, remains the main cause of the neurological dysfunctions.

The classical presentation of temporal arteritis, include the migraine, scalp sensitivity in temporal area, mouth claudication and polymyalgia rheumatica.

CONCLUSIONS

Vasculitis of the central and peripheral nervous system in child, involves the contribution of immunitary phenomena. Sometimes these vasculitis are misdiagnosed and at the same time represent a challenge for the clinician. Anatomopathological data along with laboratory and imagistic studies, complete and clarify the diagnostic.

REFERENCES

1. **Fauci A., Haynes B., Katz P.** – The spectrum of vasculitis: clinical, pathological, immunological and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 89: 600-676. (1978).
2. **Jennette J., Falk R., Andrassy K., et al.** – Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 37: 187-192. (1994).
3. **Elbers J., Benseller S.M.** – Central nervous system vasculitis in children. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008; 20(1): 47-54.
4. **Weyand C.** – Vasculitis: a dialog between the artery and the immune system. In: *Inflammatory Diseases of the Blood Vessels* (ed. G. Hoffman and C. Weyand), pp. 10-12. *Marcel Dekker, New York.* (2002).
5. **Cohen J., Kallenberg C.** – Cell adhesion molecules in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 9: 16-25. (1997).
6. **Antel Jack, Birubbaum Gary, Hartung Hans-Peter, Vincent Angela** – „Clinical Neuroimmunology” 2nd edition, Oxford University Press 2005.
7. **Cohen Tarvaert J., van der Woode F., Fauci A., et al.** – Association between active Wegener’s granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 149: 2456-2465. (1989).
8. **Prodeus A., Georg L., Shen O., et al.** – A critical role for complement in maintenance of self-tolerance. *Immunity* 8: 721-724. (1998).
9. **Gocke D., Hsu K., Morgan C., et al.** – Association between polyarteritis and Australia antigen. *Lancet* 2: 1149-1153. (1970).
10. **Dienstag J.** – Immunopathogenesis of the extrahepatic manifestations of hepatitis B virus infection. *Springer Semin Immunopathol* 3: 461-472. (1981).
11. **Walport M., Davies K., Morley B., et al.** – Complement deficiency and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 81: 267-281. (1997).
12. **Hawke S., Davies L., Pamphlett R., Guo Y-P, Pollard J., McLeod J.** – Vasculitic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain* 114: 2175-2190. (1991).
13. **Calabrese L., Duna G., Lie J.** – Vasculitis of the central nervous system. *Arthritis Rheum* 40: 1189-1201. (1997).
14. **Balabanov R., Duffy P.D.** – Central Nervous system vasculitides in “Clinical Neuroimmunology” 2nd edition, Oxford University Press 2005.