

## CASO CLÍNICO/CASE REPORT

# Vasculite Primária do Sistema Nervoso Central: Um Desafio Clínico e Imagiológico

## Primary Vasculitis of Central Nervous System: A Clinical and Imaging Challenge

 Daniela Vieira <sup>1,#</sup>,  Isabel Rovisco Monteiro <sup>2,#</sup>,  Olinda Rebelo <sup>3</sup>,  Argemiro Geraldo <sup>4</sup>

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/210005/2021>

# Co-first authors / Co-primeiros autores

### Resumo

**Introdução:** A vasculite primária do sistema nervoso central é uma patologia rara e potencialmente fatal. O seu diagnóstico é complexo e requer a exclusão de diagnósticos alternativos como patologia autoimune ou infecciosa sistémica.

**Caso Clínico:** Homem de 60 anos com quadro de cefaleias insidiosas, e posteriormente diplopia horizontal e desequilíbrio da marcha de instalação aguda. Ao exame, apresentava paresia do VI par direito e ataxia da marcha. A ressonância magnética crânio-encefálica apresentava várias lesões captantes de contraste, edema associado e microhemorragias. O líquido cefalorraquidiano revelou pleiocitose e hiperproteinorráquia. Foram excluídas causas infecciosas ou autoimunes sistémicas no estudo exaustivo realizado. Realizou biópsia cerebral, que revelou alterações sugestivas de processo vasculítico. Iniciou corticoterapia e posteriormente ciclofosfamida, com melhoria acentuada dos défices neurológicos.

**Discussão:** O diagnóstico de vasculite do sistema nervoso central é um desafio. Muitas vezes é necessário o recurso a exames invasivos para se obter um diagnóstico definitivo. O tratamento precoce é crucial para o prognóstico do doente.

### Abstract

**Introduction:** Primary vasculitis of central nervous system is a rare and severe disease. The diagnosis is complex and it requires the exclusion of alternative pathologies such as immune or infectious disorders.

**Case Report:** A 60 year-old man presented an insidious headache, and then an acute horizontal diplopia and gait unsteadiness. Neurological examination revealed a VI nerve palsy and gait ataxia. Brain magnetic resonance imaging showed several contrast-enhanced lesions, edema and a few microhemorrhages. Cerebrospinal fluid revealed pleocytosis and protein elevation. Further investigation excluded infection or systemic immune disorders. A brain biopsy was performed demonstrating an inflammatory process affecting vessel walls. Patient was started on corticosteroid and then cyclophosphamide, with marked improvement of neurological symptoms.

**Discussion:** The diagnosis of primary vasculitis of central nervous system is challenging. It is often necessary to perform invasive tests to obtain a definitive diagnosis. Early treatment is crucial to optimize patient's prognosis.

### Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 1, janeiro-março 2021. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt) Case Report, published in Sinapse, Volume 21, Number 1, January-March 2021. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt) © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

### Palavras-chave:

Neuroimagem;  
Ressonância Magnética;  
Vasculite do Sistema Nervoso Central/diagnóstico por imagem.

### Keywords:

Magnetic Resonance Imaging;  
Neuroimaging;  
Vasculitis, Central Nervous System/diagnostic imaging.

### \*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Isabel Rovisco Correia Gonçalves Monteiro  
Rua de Campo, no 436  
4820-654 S. Gens Fafe, Portugal  
[isabelroviscomonteiro@hotmail.com](mailto:isabelroviscomonteiro@hotmail.com)

Recebido / Received: 2021-01-18

Aceite / Accepted: 2021-03-22

Publicado / Published: 2021-04-16

## Introdução

A vasculite primária do sistema nervoso central (SNC) é uma doença rara e potencialmente fatal. Estima-se que tenha uma incidência de 2,4 casos por milhão de habitantes/ano.<sup>1</sup>

Esta entidade caracteriza-se pela existência de inflamação e destruição das paredes dos vasos de pequeno e médio calibre no parênquima cerebral, medula espinal ou leptomeninges, resultando em sinais e sintomas de disfunção neurológica. Afeta duas vezes mais indivíduos do sexo masculino, com uma idade mediana de 50 anos.<sup>1</sup>

Entre as principais manifestações clínicas encontram-se a cefaleia, tipicamente insidiosa, que pode ser acompanhada de sinais neurológicos focais, encefalopatia ou crises convulsivas.

O termo “vasculite primária” aplica-se nos casos em que não é identificada qualquer causa infecciosa ou autoimune subjacente. A causa e o mecanismo imunológico que desencadeia os fenômenos de vasculite nestas situações ainda não estão totalmente elucidados.

Os critérios propostos atualmente para um diagnóstico definitivo de vasculite primária do SNC incluem uma apresentação clínica sugestiva, com exclusão de diagnósticos alternativos e de síndromes vasculíticas sistêmicas, e uma biópsia demonstrando fenômenos de vasculite (granulomatosa, linfocítica ou necrotizante), com lesão da parede do vaso. Na ausência de estudo histopatológico apenas pode ser feito um diagnóstico possível.<sup>2</sup>

Por ser uma entidade rara e cursar frequentemente com sinais e sintomas variados e inespecíficos, o diagnóstico desta patologia é complexo e muitas vezes tardio. O seu diagnóstico diferencial com outras patologias do SNC é também um desafio.

A vasculite primária do SNC é uma doença grave e potencialmente fatal, e por esse motivo um diagnóstico precoce e a instituição de terapêuticas dirigidas são cruciais para modificar o prognóstico do doente.

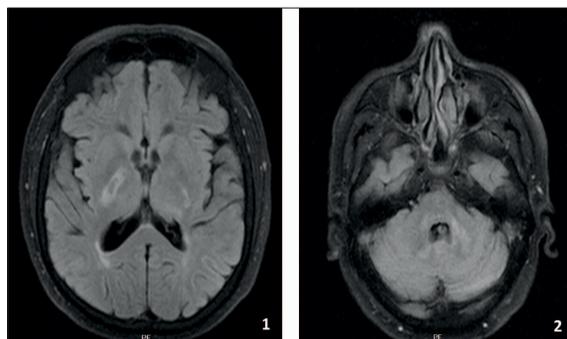
## Caso Clínico

Homem de 60 anos recorre ao serviço de urgência com quadro de diplopia binocular horizontal e desequilíbrio da marcha com 1 dia de evolução. Referia ainda cefaleia tipo aperto frontoparietal direita, com início três dias antes, de instalação insidiosa. A cefaleia tinha predomínio matinal, uma intensidade 6 em 10, e era refratária a analgesia simples com paracetamol. Não apresentava

componente posicional. Negava perda de visão ou audição, vertigem, fraqueza muscular ou sintomas sensitivos. Antecedentes de diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia e depressão, e estava medicado com metformina 500 mg id, perindopril 4 mg id, atorvastatina 40 mg id e sertralina 100 mg id. Encontrava-se apirético e hemodinamicamente estável. Não se identificaram alterações relevantes na inspeção geral, nomeadamente lesões cutâneas, edemas periféricos, sinais inflamatórios articulares ou envolvimento ocular. Ao exame neurológico foi objetivada uma paresia do VI par direito e uma ataxia da marcha. A fundoscopia não revelou alterações, e não foram objetivados sinais meníngeos.

A tomografia computadorizada cranioencefálica (TC-CE) com estudo venoso não tinha alterações. Foi realizada uma punção lombar, em que se obteve uma pressão de abertura de 18 cmH<sub>2</sub>O, e o líquido cefalorraquidiano (LCR) apresentava leucócitos 243,0/mm<sup>3</sup> com predomínio de polimorfonucleares, proteínas 58,0 mg/dL (normal: 15-40 mg/dL) e glicose normal. Não foi identificado nenhum agente infeccioso por biologia molecular ou cultura (**Tabela 1**). No estudo analítico de sangue salientava-se uma velocidade de sedimentação (VS) 36 mm/h (normal: 1-20 mm/h), com proteína C reativa normal. Não foi identificada nenhuma infeção sistémica, e o estudo de autoimunidade não revelou alterações significativas (**Tabela 1**). Os resultados do estudo analítico (sangue e LCR) encontram-se descritos na **Tabela 1**.

A ressonância magnética cranioencefálica (RM-CE) (**Fig.s 1-2**) revelou a existência de várias lesões com hipersinal em FLAIR ao nível da coroa radiada direita, braços posteriores das cápsulas internas, pedúnculo cerebral direito, tálamo esquerdo, protuberância, nos pedúnculos cerebelosos com predomínio esquerdo e extensão ao ce-



**Figuras 1-2.** RM-CE com gadolínio ponderada em T2 FLAIR revelando lesões com hipersinal a nível da coroa radiada direita, braço posterior da cápsula interna esquerda, e pedúnculo cerebeloso esquerdo.

Tabela 1. Estudo analítico

<b>Hemograma</b>	Normal
<b>Velocidade sedimentação</b>	36 mm/h (N=1-20)
<b>Proteína C reativa</b>	0,09 mg/dL (N= < 0,50)
<b>Função renal e enzimas hepáticas</b>	Normal
<b>Enzima conversora angiotensina</b>	Normal
<b>Adenosina desaminase</b>	Normal
<b>Eletroforese das proteínas</b>	Normal
<b>Serologias - sangue:</b> HIV, VDRL, IGRA, hepatite B e C, Borrelia, Cisticercose Toxoplasma EBNA	Negativo IgM -, IgG + (infecção prévia) Positivo
<b>LCR:</b> HSV 1 e 2, enterovírus, VZV, HHV-6, CMV, <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> K1, <i>S. agalactiae</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Toxoplasma gondii</i> (pesquisa DNA) Micobactérias Bacteriológico	Negativo Negativo Negativo Negativo
<b>Hemoculturas</b>	Negativas
<b>Autoimunidade</b> Anticorpos antinucleares Anti ds-DNA Anti-SSA60, SSB, Sm, RNP, Scl70, JO1 Anti-C-ANCA, P-ANCA, Anti-mieloperoxidase, anti-proteinase 3 Anti-cardiolipinas IgM e IgG	AC-2 Nuclear mosqueado fino Denso; Título 1:160 Negativo Negativo Negativo Negativo
<b>Marcadores Tumorais</b>	Normais

CMV: Citomegalovirus; EBNA: Epstein-Barr Nuclear Antigen; HHV-6: Human Herpes Virus 6; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HSV: Herpes Simplex Virus; VDRL: Venereal Disease Research Laboratory; VZV: Varicella-Zoster Virus.

rebelo e nos pedúnculos cerebelosos inferiores. Apresentava ainda duas pequenas microhemorragias no pedúnculo cerebeloso médio esquerdo e hemisfério cerebeloso direito. Após contraste visualizava-se realce de sinal dos vasos perforantes da base do crânio, protuberância e pedúnculo cerebeloso esquerdo.

O estudo com angio-RM revelou irregularidades predominantemente nos segmentos M1. No conjunto, estas alterações eram favoráveis a um processo vasculítico com atingimento de pequenos vasos.

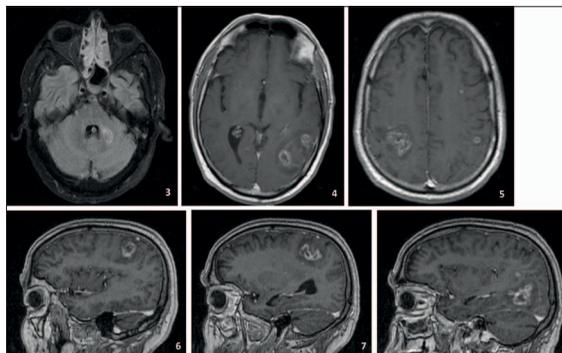
O doente apresentava uma auscultação cardíaca normal, sem sopros, e o ecocardiograma transesofágico não revelou sinais compatíveis com endocardite infecciosa.

Cumpriu empiricamente 12 dias de ceftriaxone 2000 mg bid e 5 dias de metilprednisolona 1000 mg id endovenoso, tendo registado uma melhoria significativa dos sintomas, com resolução do quadro de cefaleias, e do ponto de vista neurológico recuperação total da parésia do VI par direito.

Cinco dias após o término do tratamento, desenvolveu um quadro de defeito de linguagem e agravamento das queixas de desequilíbrio, objetivando-se ao exame neurológico

desorientação temporoespacial, afasia de predomínio anterior com defeito na nomeação e parafasias semânticas, hemianopsia homónima direita e hemiataxia esquerda.

A segunda RM-CE revelou agravamento importante do número e tamanho das lesões cerebrais (**Fig.s 3-8**). As lesões apresentavam edema vasogénico e reforço de sinal após contraste, e a maioria apresentava um componente hemorrágico associado. Colocaram-se como



**Figuras 3-8.** RM-CE com gadolínio em T2 FLAIR (3) e em T1 (4 a 8) revelando múltiplas lesões intra-axiais com componente hipointenso, edema vasogénico associado e captação periférica de contraste.

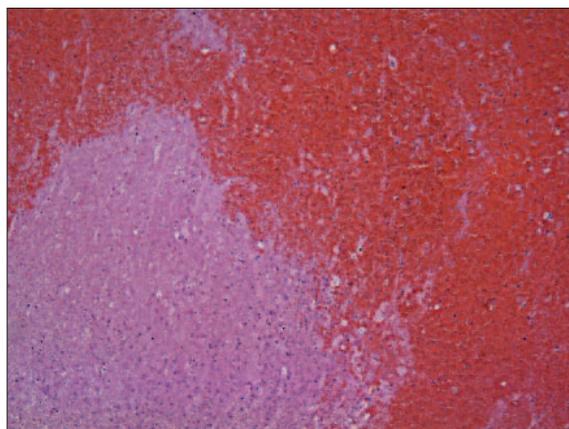
hipóteses de diagnóstico causas infecciosas (abscessos, tuberculose ou toxoplasmose) ou vasculares.

O doente repetiu o estudo para causas infecciosas, que foi novamente negativo. O LCR revelou leucócitos 21,0/mm<sup>3</sup> com predomínio mononucleares, eritrócitos 42/mm<sup>3</sup>, proteínas 68 mg/dL (n= 15-40), e glicose normal. O estudo de autoimunidade foi novamente negativo.

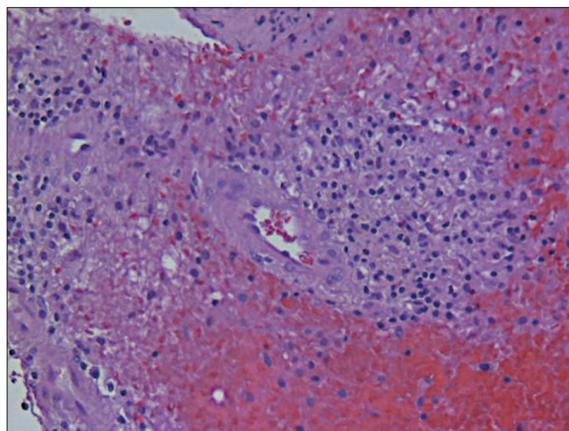
Realizou TC toraco-abdomino-pélvica e tomografia por emissão de positrões (PET) corporal para despiste de neoplasia, não tendo sido identificada nenhuma lesão suspeita.

O doente cumpriu mais 5 dias de metilprednisolona 1000 mg EV, com melhoria clínica significativa. Objetivou-se uma recuperação completa do defeito de linguagem e de campo visual, embora tenha mantido a hemiataxia esquerda.

Perante o quadro clínico grave e de evolução rápida, e atendendo à incerteza diagnóstica foi decidida a realização de biopsia cerebral (**Fig.s 9-10**). Optou-se pela remoção macroscopicamente total da lesão parie-



**Figura 9.** Fragmento de tecido cerebral com áreas de hemorragia e necrose (H&E, 100x).



**Figura 10.** Infiltrado inflamatório perivascular, com células inflamatórias infiltrando a parede do vaso, sugerindo processo vasculítico (H&E, 200x).

tal direita. A análise histológica da peça cirúrgica revelou múltiplas áreas de hemorragia recente e necrose do tipo isquémico. Identificaram-se vasos com infiltrado inflamatório linfoplasmohistiocitário predominantemente perivascular e ocasionalmente intramural. Não se identificaram microrganismos com as diferentes técnicas aplicadas (Gram, Grocott, PAS, Zhiel). Não se identificou proteína  $\beta$ -amilóide na parede dos vasos. Estas alterações são sugestivas do diagnóstico de vasculite.

Iniciou tratamento com ciclofosfamida 1400 mg EV mensal durante 3 meses associado a prednisolona oral, com estabilização da doença. Mantém um seguimento de 1 ano, atualmente sob terapêutica com micofenolato de mofetil 1000 mg 2id, não apresentando, até à data, novos episódios deficitários.

## Discussão

A vasculite primária do SNC foi pela primeira vez descrita em 1922 por Harbitz.<sup>3</sup> Cerca de duas décadas depois, Cravioto e Feigin definiram os principais achados histopatológicos.<sup>4</sup> Posteriormente, em 1988 Calabrese e Mallek descreveram as principais manifestações clínicas e os aspetos angiográficos clássicos, reconhecendo também a importância da corticoterapia precoce.<sup>5</sup>

Apesar de décadas passadas, o seu diagnóstico continua a ser desafiante. A sua raridade implica que poucos centros tenham experiência na sua abordagem.<sup>6</sup> Por outro lado, a grande heterogeneidade clínica associada à inexistência de um marcador específico impede, na maior parte das vezes, a confirmação diagnóstica sem recorrer a biópsia cerebral, técnica invasiva e com riscos associados.<sup>7-9</sup>

Do ponto de vista clínico, este caso traduz a apresentação típica de uma vasculite do SNC, em particular pelo início subagudo do quadro e progressivo surgimento de novos sinais neurológicos focais. A cefaleia está descrita como a forma mais frequente de apresentação, podendo acompanhar-se de sinais focais, ajudando a localizar as áreas envolvidas ou, por outro lado, sinais não localizadores como quadros encefalopáticos.<sup>10</sup>

A elevada variabilidade de apresentações obriga a um estudo complementar alargado para exclusão de diagnósticos alternativos. Assim, a pesquisa de auto-anticorpos e um estudo serológico alargado deverão fazer parte da avaliação inicial para exclusão de vasculites sistémicas e patologias autoimunes ou infecciosas.<sup>10</sup>

Apesar de não existir um marcador bioquímico, imunológico ou serológico que permita a confirmação do

diagnóstico, alterações inespecíficas como o aumento dos reagentes de fase aguda são habitualmente encontradas.<sup>11</sup> A análise do LCR apresenta alterações em 74% dos casos sugerindo um processo inflamatório inespecífico, tipicamente com moderada pleocitose, com predomínio de mononucleares, e aumento de proteínas.<sup>8</sup>

No caso apresentado os achados inicialmente encontrados no LCR, em particular a pleocitose com predomínio de polimorfonucleares, sugeriam um processo infeccioso subjacente pelo que se procedeu a um estudo exaustivo para exclusão desta hipótese. Por outro lado, nunca foi objetivada febre, sinais meníngeos ou elevação dos parâmetros inflamatórios para além de um aumento moderado da VS durante o período de internamento.

A hipótese diagnóstica de uma vasculite primária do SNC foi considerada após realização de estudo de imagem.

A angiografia convencional é considerada o gold standard diagnóstico com uma sensibilidade variando entre 40%-90% e uma especificidade a rondar os 30%.<sup>12</sup> Múltiplas áreas de estenose alternadas por dilatações são sugestivas de uma vasculite primária do SNC, ao contrário de estenoses extensas num só vaso ou oclusões completas.<sup>13,14</sup> A angio-RM, sendo um exame não invasivo, constitui outra opção diagnóstica com valores de sensibilidade e especificidade comparáveis aos da angiografia. Estudos recentes sugerem até que, nos casos em que a angio-RM documente alterações vasculares, a angiografia convencional não acrescentará valor diagnóstico significativo, pelo que pode ser dispensada.<sup>15</sup> Contudo, ambas as técnicas podem revelar-se normais em casos em que a inflamação envolva vasos com diâmetro <500 µm.<sup>16</sup> Nestes casos, a realização de biópsia cerebral deverá ser ponderada.

Perante a ausência de um exame que nos permita fazer o diagnóstico de forma segura, a biópsia cerebral assume assim um papel crucial no estabelecimento do diagnóstico definitivo. Apesar de existir uma natural hesitação na sua realização, por ser um procedimento invasivo e pela sua baixa sensibilidade (50% a 70%), cada vez mais autores defendem a sua realização.<sup>2</sup>

Em primeiro lugar, cada vez mais estudos têm comprovado a sua relativa segurança, estando descritas taxas de mortalidade <1% e morbidade de aproximadamente 3,5%.<sup>17</sup> Por outro lado, e atendendo à natureza grave desta patologia, o seu diagnóstico permitirá um tratamento adequado, por vezes *life-saving*. Há inclusive dados recentes que indicam que os riscos decorrentes

de algumas terapêuticas imunossupressoras são superiores aos da biópsia em si.<sup>18,19</sup>

Em 2020, Rice e Scolding propuseram uma atualização dos critérios de diagnóstico para vasculite primária do SNC.<sup>2</sup> Para um diagnóstico definitivo, estes autores propõem 1) Uma apresentação clínica sugestiva de vasculite do SNC com exclusão de diagnósticos alternativos e de síndromes vasculíticas sistémicas; 2) Histologia compatível com vasculite SNC, incluindo lesão da parede do vaso. Para um diagnóstico possível, o ponto 2) é substituído por dados analíticos ou imagiológicos que suportem o diagnóstico (elevação das proteínas e/ou células no LCR, presença de bandas oligoclonais no LCR, e/ou RMN com imagem sugestiva, com angiografia a excluir outros diagnósticos), na ausência de estudo histológico.

Neste caso pode-se assumir um diagnóstico definitivo, tendo em conta a clínica, os aspetos imagiológicos clássicos, o estudo histológico demonstrando um processo vasculítico e a exclusão de envolvimento sistémico ou de outras entidades.

O tratamento e recomendações da vasculite primária do SNC pouco se alteraram nas últimas décadas, sendo baseadas quase inteiramente em estudos de vasculites sistémicas. A corticoterapia (prednisolona oral 1 mg/kg/dia ou metilprednisolona endovenosa 1000 mg/dia durante 3-5 dias) ou ciclofosfamida oral (dose diária de 2 mg/kg/dia ou mensal 750 mg/m<sup>2</sup>) permanecem como terapêuticas de escolha na fase de indução.<sup>20</sup> A eficácia da sua associação revelou ser semelhante à corticoterapia isolada.<sup>21</sup> Após um período de 10-12 semanas de terapêutica de indução durante a qual se pretende obter a remissão dos sintomas, passa-se para a designada terapêutica de manutenção. Como exemplos destacam-se a azatioprina, o metotrexato ou micofenolato de mofetil. A sua escolha deve ter em conta vários aspetos, nomeadamente as comorbilidades do doente e efeitos secundários.<sup>22,23</sup> Mais recentemente tem sido descrita a potencial eficácia do rituximab.<sup>24</sup>

Não existem dados suficientes na literatura acerca da duração ideal do tratamento. A decisão de reduzir a terapêutica deverá depender do grau de estabilização da doença.<sup>22</sup>

Este é um caso ilustrativo da dificuldade diagnóstica inerente a esta patologia. Pela pouca especificidade dos achados clínicos, analíticos e imagiológicos, cabe ao clínico considerar todos os diagnósticos diferenciais. De salientar também a importância da realização de biópsia,

dado o seu papel preponderante na confirmação diagnóstica. Isto permitirá não só uma intervenção precoce, como também um melhor conhecimento dos mecanismos imunológicos e eventualmente novas estratégias terapêuticas para o futuro. ■

#### Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

#### Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

#### References / Referências

- Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol*. 2007;62:442-51. doi: 10.1002/ana.21226.
- Rice CM, Scolding NJ. The diagnosis of primary central nervous system vasculitis. *Pract Neurol*. 2020 Apr;20(2):109-114. doi: 10.1136/practneurol-2018-002002.
- Harbitz F. Unknown forms of arteritis, with special reference to their relation to syphilitic arteritis and periarteritis nodosa. *Am J Med Sci*. 1922; 163: 250-71.
- Cravioto H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology*. 1959;9:599-609.
- 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*. 1988;67:20-39.
- Scolding NJ, Wilson H, Hohlfeld R, Polman C, Leite I, Gilhus N; EFNS Cerebral Vasculitis Task Force. The recognition, diagnosis and management of cerebral vasculitis: a European survey. *Eur J Neurol*. 2002;9:343-7. doi: 10.1046/j.1468-1331.2002.00422.x.
- Joseph FG, Scolding N.J. Cerebral vasculitis: a practical approach. *Pract Neurol*. 2002;2:80-93.
- Salvarani C, Brown RD, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. *The Lancet*. 2012; 380:767-77.
- Bhattacharyya S, Berkowitz AL. Primary angiitis of the central nervous system: avoiding misdiagnosis and missed diagnosis of a rare disease. *Pract Neurol*. 2016;16:195-200.
- Berlit P, Kraemer M. Cerebral vasculitis in adults: what are the steps in order to establish the diagnosis? Red flags and pitfalls. *Clin Exp Immunol*. 2014; 175: 419-24.
- Peter B. Review: diagnosis and treatment of cerebral vasculitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010; 3: 29-42.
- Chen SH, Sur S, Sedighim S, Kassi A, Yavagal D, Peterson EC, et al. Utility of diagnostic cerebral angiography in the management of suspected central nervous system vasculitis. *J Clin Neurosci*. 2019;64:98-100. doi: 10.1016/j.jocn.2019.03.058.
- Berlit P. Primary angiitis of the CNS—an enigma that needs world-wide efforts to be solved. *Eur J Neurol*. 2009; 16: 10-1.
- Zuccoli G, Pipitone N, Haldipur A, Brown RD Jr, Hunder G, Salvarani C. Imaging findings in primary central nervous system vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:S104-9.
- Demaerel P, De Ruyter N, Maes F, Velghe B, Wilms G. Magnetic resonance angiography in suspected cerebral vasculitis. *Eur Radiol*. 2004;14:1005-12.
- Zuber M. Isolated angiitis of the central nervous system. In: Caplan LR, Bogousslavsky J, editors. *Uncommon Causes of Stroke*. Cambridge: Cambridge University Press; 2008. p.1-8.
- Hall WA. The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. *Cancer*. 1998;82:1749-55.
- Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach. *J Neuro-pathol Exp Neurol*. 1998;57:30-8. doi: 10.1097/00005072-199801000-00005.
- McVerry F, McCluskey G, McCarron P, Muir KW, McCarron MO. Diagnostic test results in primary CNS vasculitis: A systematic review of published cases. *Neurol Clin Pract*. 2017;7:256-65. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000359.
- Byram K, Hajj-Ali RA, Calabrese L. CNS vasculitis: an approach to differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:37.
- Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson TJ, Huston J 3rd, Giannini C, Miller DV, et al. Adult primary central nervous system vasculitis treatment and course: analysis of one hundred sixty-three patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1637-45. doi: 10.1002/art.39068.
- Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson T, Miller DV, Giannini C, Huston J 3rd, et al. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. *Medicine*. 2015;94:e738. doi: 10.1097/MD.0000000000000738.
- de Boysson H, Parienti JJ, Arquizan C, Boulouis G, Gailard N, Régent A, et al. Maintenance therapy is associated with better long-term outcomes in adult patients with primary angiitis of the central nervous system. *Rheumatology*. 2017;56:1684-93. doi: 10.1093/rheumatology/kex047.
- Salvarani C, Brown RD Jr, Muratore F, Christianson TJ, Galli E, Pipitone N, et al. Rituximab therapy for primary central nervous system vasculitis: A 6 patient experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2019;18:399-405. doi: 10.1016/j.autrev.2018.12.002.