

Elementos básicos de diagnóstico e de terapêutica das:

Manifestações neurológicas de doenças reumáticas

INTRODUÇÃO

As vasculites e as doenças do tecido conjuntivo, incluindo artrite reumatóide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica progressiva e síndrome de Sjögren, são caracterizadas por alterações clínicas e patológicas no sistema nervoso. O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) pode ser um evento precoce e apresentar características com uma grande variedade de manifestações.

O SNC pode ser afetado por uma vasculopatia focal ou generalizada ou pode ser afetado secundariamente a uma doença primária (p.ex.: neuropatias cerebrais devido à compressão por lesões granulomatosas). Uma vasculite focal cerebral pode resultar em: 1) apresentação similar a um AVC com déficit neurológico agudo; 2) uma cefaléia severa devido à hemorragia (p. ex.: hemorragia subaracnóide nas vasculites); 3) convulsões focais; ou 4) neuropatia óptica. Uma vasculite generalizada pode resultar em alterações cognitivas difusas, cefaléias ou convulsões. A medula espinhal pode também ser alvo de uma reação imunomediada, resultando em paraparesia, disfunção esfíncteriana ou distúrbios sensoriais.

A complicação mais comum do envolvimento do sistema nervoso periférico (SNP) é a neuropatia periférica com sintomas de hipoestesia, parestesias, fraquezas ou distúrbios de marcha. A neuropatia pode ser multifocal e assimétrica ou, menos frequentemente, distal e simétrica.

Não incluirei nesta revisão as enfermidades do grupo das dermatopolimiosites.

VASCULITES

As vasculites são desordens definidas por inflamação dos vasos sanguíneos (incluindo artérias e veias de calibres variados), resultando numa grande variedade de manifestações neurológicas devido à injúria isquêmica⁽¹⁾. As vasculites podem ocorrer como uma reação de hipersensibilidade a proteínas estranhas, drogas, agentes infecciosos ou processos malignos.

Juliana S. Rodriguez Freire

Médica residente (R1) do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-SP "FMO").

As vasculites sistêmicas podem ser divididas nas seguintes categorias:

- 1) Vasculites necrotizantes sistêmicas: PAN, síndrome de Churg-Strauss, poliangeíte microscópica, doença de Kawasaki;
- 2) Granulomatose de Wegener;
- 3) Arterite de células gigantes, incluindo arterite de Takayasu ou aortoarterite;
- 4) Angeíte primária do SNC;
- 5) Doença de Behçet.

VASCULITES NECROTIZANTES SISTÊMICAS

A poliarterite nodosa (PAN), a doença protótipo deste grupo, envolve artérias de pequeno e médio calibres, particularmente dos rins e vísceras, enquanto a poliangeíte microscópica afeta arteríolas, capilares e vênulas e, raramente, artérias de médio calibre. A síndrome de Churg-Strauss, ou angeíte alérgica e granulomatosa, afeta artérias de pequeno e médio calibres semelhantes a PAN clássica; contudo, arteríolas, capilares e vênulas (particularmente do pulmão e rins) também são afetadas; e asma, eosinofilia periférica e granulomas extravasculares (infiltrados epitelióides e de grandes células) estão usualmente presentes.

O SNC pode ser afetado em 20% a 40% dos pacientes com vasculite sistêmica, resultando em AVC, hemorragia cerebral (intraparenquimatosa ou subaracnóidea), encefalopatia, convulsões, meningite ou meningoencefalite^(2,3). Disfunção global pode ocorrer como consequência da alteração metabólica secundária a falência multisistêmica nos estágios terminais da doença. Na síndrome de Churg-Strauss a doença granulomatosa pode erodir através da nasofaringe e levar a meningite basilar, trombose venosa dural ou neuropatia óptica devido à

compressão. Mielopatia aguda com paraparesia foi mais associada com a PAN⁽⁴⁾.

Geralmente, as manifestações neurológicas ocorrem tardiamente durante o curso da doença, como resultado do acúmulo de alterações inflamatórias⁽⁵⁾. Contudo, as síndromes lacunares (sensoriais puras, sensorio-motores ou apresentações hemiparéticas atáxicas) foram encontradas como o tipo mais comum de AVC nos pacientes com PAN e podem ocorrer dentro de oito meses do início da doença. Essas síndromes são secundárias a vasculite ativa e a microangiopatia trombótica. Os glicocorticóides podem induzir um estado protrombótico através da inibição da fosfolipase A2 e o uso concomitante de drogas antiagregante plaquetárias foi sugerida com o objetivo de diminuir o risco de oclusão arterial⁽⁶⁾.

Os achados angiográficos de “moldura” (alternância de áreas de estenose e ectasia) em múltiplos vasos em múltiplos leitos vasculares têm especificidade diagnóstica; contudo, a angiografia cerebral pode ser normal em mais de 40% dos casos comprovados por biópsia⁽⁷⁾.

O melhor entendimento sobre os mecanismos por trás da iniciação e perpetuação das reações inflamatórias é feito através do estudo da neuropatia vasculítica, a manifestação periférica mais comum das vasculites necrotizantes, vista em mais de 60% dos pacientes⁽⁸⁾. A expressão aumentada da metaloproteinase da matrix MMP-9, uma endopeptidase que degrada os componentes da matrix extracelular, pode ter um papel patogênico no desenvolvimento da neuropatia vasculítica⁽⁹⁾. As células mononucleares do infiltrado perivascular expressam enzimas e antígenos intracelulares que parecem induzir apoptose de outras células mononucleares inflamatórias. O aumento da expressão de citocinas na neuropatia vasculítica tem correlação com a dor neuropática⁽¹⁰⁾. A ligação do ligante N-carboximetil-lisina (CML) ao seu receptor resulta na ativação do fator nuclear de transcrição pró-inflamatória-kB (NF-kB) e subsequente expressão de citocinas reguladoras de NF-kB. Isto poderia exercer um papel na iniciação e manutenção da inflamação durante o curso da neuropatia vasculítica. O benefício terapêutico dos antioxidantes (tais como vitamina E, ácido alfa-lipóico ou benfotiamina), que reduzem o estresse oxidativo intracelular e a formação de CML, ainda está sendo estudado na neuropatia vasculítica⁽¹¹⁾.

GRANULOMATOSE DE WEGENER

A granulomatose de Wegener é uma doença sistêmi-



O melhor entendimento sobre os mecanismos por trás da iniciação e perpetuação das reações inflamatórias é feito através do estudo da neuropatia vasculítica, a manifestação periférica mais comum das vasculites necrotizantes, vista em mais de 60% dos pacientes.



ca rara de causa desconhecida, caracterizada por inflamação granulomatosa necrotizante e vasculite que tipicamente afeta o trato respiratório superior e inferior e os rins. Na sua forma limitada, pode haver ausência de doença renal e ser relativamente benigna, com um curso clínico arrastado⁽¹²⁾.

O envolvimento neurológico ocorre em aproximadamente 34% dos pacientes, com neuropatia multiplax e neuropatias craniais, sendo as manifestações mais comuns^(13,14). Estas manifestações podem ser resultantes de compressão ou infartos devido à invasão granulomatosa ou como resultado de uma vasculite focal^(15,16). A biópsia do nervo sural mostra achados consistentes com vasculite ou axonopatias⁽¹³⁾.

O SNC pode ser envolvido em 2% a 8% dos pacientes⁽¹³⁾. AVCs e convulsões consequentes a vasculite cerebral são as manifestações clínicas mais freqüentes. Outras manifestações da vasculite cerebral incluem cefaléia, confusão ou eventos neurológicos transitórios, tais como parestesia, cegueira fugaz ou amaurose⁽¹⁴⁾. A confirmação radiológica de vasculite cerebral na granulomatose de Wegener é rara, porque os pequenos vasos (50 a 30 micron de diâmetro) estão abaixo da sensibilidade da angiografia de retina⁽¹³⁾. O encontro de lesões dentro do parênquima cerebral é raro. Contudo, a doença granulomatosa pode infiltrar a dura-máter do cérebro, da medula espinhal, resultando em lesões realçadas por

contraste na RNM⁽¹⁴⁾. Este quadro clínico de paquime-ningite pode ocorrer precocemente na doença limitada ativa e, geralmente, apresenta uma resposta favorável aos corticosteróides e as drogas citotóxicas, tais como ciclofosfamida, metotrexate ou azatioprina⁽¹⁵⁾.

Os anticorpos anticitoplasma de neutrófilo citoplasmáticos são encontrados em mais de 90% dos pacientes com granulomatose de Wegener com envolvimento renal. A atividade da doença em pacientes com paquime-ningite pode ser monitorada através dos títulos do ANCA-c no líquido, o qual pode desaparecer após metotrexate intratecal e tratamento com esteróides⁽¹⁸⁾.

ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES

A arterite de células gigantes é caracterizada por vasculite dos ramos da aorta, com raro envolvimento dos vasos intracranianos. É a vasculite que mais comumente afeta indivíduos acima dos 50 anos de idade. A inflamação transmural das artérias leva a oclusão luminal através da hiperplasia da íntima⁽¹⁹⁾.

A complicação mais temida da isquemia orgânica é a perda visual devido à oclusão da artéria retiniana central. Isso tem sido relatado em 6% a 49% dos casos, dependendo da fonte de dados, com maiores números vindos de centros oftalmológicos⁽²⁰⁾. Os sintomas sistêmicos (tais como fadiga, mal-estar, perda de peso) e sinais (particularmente, febre e aumento da VHS) parecem estar associados com baixa incidência de complicações isquêmicas cranianas. Isso se deve, possivelmente, porque tais pacientes procuram atendimento médico e tratamento precoce ou apresentam atividade angiogênica aumentada^(20,21).

O tratamento com glicocorticóide é freqüentemente iniciado quando a doença é suspeitada e o seu uso a curto prazo não parece alterar significativamente o resultado da biópsia⁽²²⁾. A sensibilidade da biópsia da é maior em pacientes com VHS mais elevadas (>50 mm/h), cefaléia temporal e dor sobre as artérias temporais. As chances de um paciente apresentar uma biópsia positiva são ainda maiores quando surgem claudicação mandibular ou nova cefaléia. A aplicação destes critérios pode ajudar o clínico a decidir quem deverá fazer uma biópsia e evitar cursos prolongados desnecessários com esteróides⁽²³⁾.

As complicações extra-encefálicas da arterite de células gigantes incluem a síndrome do arco aórtico, aneurisma aórtico ou dissecação aórtica e arterite de subclávia

ou braquial⁽²⁴⁾. O envolvimento das artérias vertebrais pode resultar num quadro de dissecação⁽²⁵⁾. A ocorrência de AVC foi relatada em 3% a 4% dos pacientes, dentro de dias do início terapêutico com esteróides⁽²⁶⁾. A adição de aspirina em baixas doses pode ser útil na prevenção de complicações isquêmicas⁽²⁰⁾.

A arterite de Takayasu, também conhecida como aortoarterite, afeta primariamente as grandes artérias, tais como a aorta e seus ramos proximais. A neuropatia óptica isquêmica e outras paralisias de nervos cranianos conseqüente ao envolvimento da artéria carótida interna ou seus ramos podem acontecer. Neuropatias cranianas similares podem ser vista na doença de Behçet e na arterite de células gigantes⁽²⁷⁾.

ANGEÍTE PRIMÁRIA DO SNC

A angeíte primária do SNC é uma vasculite idiopática, recorrente, confinada ao SNC que envolve vasos de pequeno e médio calibres. O prognóstico é potencialmente fatal; contudo, ele pode ser alterado através de terapia imunossupressora agressiva com prednisona e ciclofosfamida.

A RNM com técnica de difusão de dois pacientes com angeíte primária do SNC evidenciou sinais hiperintensos heterogêneos, refletindo vários estágios do processo inflamatório (edema, desmielinização, hemorragia e isquemia)⁽²⁸⁾. Dos pacientes com vasculite, 15% apresentam lesões pseudotumorais que mimetizam infecção ou tumor⁽²⁹⁾.

Devido à distribuição focal e segmentar da angeíte primária, a sensibilidade da biópsia meningeal e cerebral não é maior que 65%⁽³⁰⁾. Num estudo retrospectivo de série de casos foi observado que pacientes com suspeita de angeíte primária do SNC com biópsia negativa, que foram tratados com terapia imunomoduladora, não tiveram variedade significativa de resultados em comparação com pacientes que não receberam a terapia, sugerindo que esse grupo de pacientes, provavelmente, apresentava outras doenças e não a angeíte primária do SNC⁽³¹⁾.

DOENÇA DE BEHÇET

A doença de Behçet é uma desordem multissistêmica inflamatória de causa desconhecida que envolve artérias e veias de todos os tamanhos, caracterizando-se por uveíte, eritema nodoso, lesões na pele e úlceras orais e

genitais recorrentes. Existe uma associação entre o HLA-B51 e os casos severos⁽³²⁾. O SNC pode ser afetado em 10% a 49% dos pacientes com doença de Behçet e pode ser resultado tanto de uma inflamação primária do parênquima cerebral ou resultado de uma vasculite com predominância venosa, levando a um AVC isquêmico⁽³³⁾.

A manifestação mais comum do envolvimento parenquimatoso do SNC é uma síndrome do tronco cerebral subaguda com achados de comprometimento dos nervos cranianos, disartria e sinais nos tractos cerebelares e corticoespinal. Apresentações mais infreqüentes incluem um quadro AVC-simili (com o início agudo de achados neurológicos unilaterais e sinais de envolvimento cortical com convulsões) e um quadro psiquiátrico com psicose. A trombose do seio venoso pode evoluir lentamente e resultar em hipertensão intracraniana, levando a cefaléia, vômitos e papiledema bilateral⁽³⁴⁾. O envolvimento puro do SNP ou da medula espinal é raramente relatado⁽³³⁾.

Além das cefaléias secundárias (devido à inflamação ocular, meningoencefalite ou trombose do seio dural), as cefaléias recorrentes, bifrontais, cefaléias tipo vascular são os sintomas neurológicos mais freqüentes na doença de Behçet⁽³⁵⁾. As cefaléias tardias podem ser tratadas com antidepressivos tricíclicos ou ácido valpróico, sendo os triptanos reservados para os pacientes mais refratários⁽³⁶⁾. O topiramato, um inibidor da anidrase carbônica que reduz a produção líquórica, foi efetivo em um caso de hipertensão intracraniana associada com doença de Behçet⁽³⁷⁾.

As imagens da RNM podem mostrar lesões focais ou mais extensas. Lesões difusas no tronco cerebral ou nos gânglios da base, estendendo-se ao diencefalo, são os achados parenquimatosos mais comuns⁽³⁸⁾. Os achados na RNM e o curso clínico da doença de Behçet (p. ex.: primário progressivo, recorrente-remittente ou secundário progressivo) podem mimetizar esclerose múltipla. As lesões do neuro-Behçet ativas e crônicas apresentam um padrão de difusão mais elevado que difere do padrão dos infartos isquêmicos. Esta análise do coeficiente de difusão aparente pode ajudar a diferenciar essas condições⁽³⁹⁾. Além disso, os pacientes com doença de Behçet podem ter um perfil de citocinas e quimoquinas séricas e líquóricas que difere do perfil visto na esclerose múltipla⁽⁴⁰⁾.

O tratamento das lesões do SNC inclui pulsoterapia com corticosteróides em altas doses seguida pela imunossupressão por longo tempo. A ciclofosfamida é reservada para os casos mais severos⁽³²⁾.



A manifestação mais comum do envolvimento parenquimatoso do SNC é uma síndrome do tronco cerebral subaguda com achados de comprometimento dos nervos cranianos, disartria e sinais nos tractos cerebelares e corticoespinal. Apresentações mais infreqüentes incluem um quadro AVC-simili (com o início agudo de achados neurológicos unilaterais e sinais de envolvimento cortical com convulsões) e um quadro psiquiátrico com psicose.



LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O termo “lúpus neuropsiquiátrico” é usado para descrever pacientes com envolvimento cerebral pelo LES. Numa revisão de 30 síndromes neurológicas descritas na literatura, apenas 16 foram atribuídas convictamente ao LES. Estas síndromes incluíam AVC, ataque isquêmico transitório, convulsões epiléticas, psicose, distúrbios cognitivos, demência e delirium⁽⁴¹⁾. A incidência de cefaléia em pacientes com LES não foi maior do que na população geral⁽⁴²⁾. Os AVCs correspondem a aproximadamente 20% dos eventos neurológicos do LES e, freqüentemente, são secundários a um estado de hipercoagulabilidade associado a um anticorpo ou a um embolismo cardiogênico. Também pode ocorrer hemorragia (intracerebral ou subaracnóidea) conseqüente a uma dissecação arterial⁽⁴³⁾. Outros trabalhos têm considerado os distúrbios de comportamento, ocorrendo dentro do primeiro ano da doença, como sendo o sintoma mais comum da doença cerebral⁽⁴⁴⁾.

Anormalidades da RNM (incluindo atrofia cerebral, infartos ou hiperintensidade subcortical) em pacientes com neurolúpus foram associadas com a presença de anticorpos antifosfolípides (aPL)⁽⁴⁵⁾.

Pacientes com neurolúpus apresentam níveis significativamente maiores de aPL (particularmente anticorpo anticardiolipina) do que pacientes com lúpus sem sintomas psiquiátricos⁽⁴⁶⁾. A beta-2 glicoproteína-I é o alvo principal dos anticorpos antifosfolípides e pode ser responsável pela trombose de pequenos vasos, vasculopatia ou danos mediados por anticorpos⁽⁴⁷⁾. Os sintomas focais do neurolúpus podem estar diretamente relacionados com as lesões vasculares, enquanto as manifestações mais globais podem estar relacionadas a anticorpos ou citocinas mediadoras da deterioração da função cerebral⁽⁴⁸⁾.

A prevenção primária de AVC em pacientes assintomáticos (sem história de eventos trombóticos) com aPL positivo não é usualmente feita. Recentes estudos revelaram que os aPL não se mostraram como um forte fator de risco para AVC recorrente ou ataque isquêmico transitório e também não apresentam uma resposta diferenciada ao tratamento com aspirina ou warfarin⁽⁴⁸⁾. A prevenção secundária com anticoagulação oral em altas doses é ainda o tratamento mais comumente usado para os pacientes com aPL positivo que tiveram AVC, particularmente aqueles com lesões em válvulas cardíacas do lado esquerdo e títulos persistentemente altos de anticorpos anticardiolipina IgG⁽⁴⁹⁾.

O tratamento do neurolúpus se faz com imunossupressores. A ciclofosfamida intravenosa pode ser necessária nas manifestações neurológicas não trombóticas agudas severas. A plasmáfereze pode ser feita em pacientes com doença severa e que são refratários ao tratamento convencional. O metotrexate intratecal e a dexametasona também são benéficos nos casos refratários⁽⁵⁰⁾.

ESCLEROSE SISTÊMICA PROGRESSIVA

A esclerose sistêmica progressiva é uma desordem de deposição excessiva de colágeno na pele, nos vasos sanguíneos e em outros órgãos. O envolvimento neurológico é raro, com a mielopatia e as neuropatias cranianas sendo as manifestações mais freqüentemente relatadas. A plexopatia braquial, a radiculopatia lombossacra e a polineuropatia também podem ser vistas⁽⁵¹⁾. As manifestações do SNC são mais raras e podem ser secundárias a hipertensão, disfunção renal ou pulmonar ou altera-

ções vasculares primárias. Essas manifestações incluem encefalopatia, afasia, demência, psicose, desordens cognitivas, convulsões tipo grande mal e ataques isquêmicos transitórios⁽⁵²⁾. Hemorragia intracerebral espontânea ocorre raramente⁽⁵³⁾. Um caso de mielopatia transversa não compressiva foi recentemente relatado⁽⁵⁴⁾.

O escleroderma linear em golpe de sabre, uma forma localizada que ocorre na face, está associada com alterações no tecido subcutâneo e estruturas ósseas. Um caso recentemente relatado, contudo, descreveu uma criança com lesões no braço e perna esquerda, mas não na face, que evoluiu com atrofia hemisférica cerebral ipsilateral, levando a disfunção neurológica severa⁽⁵⁵⁾.

SÍNDROME DE SJÖGREN

A síndrome de Sjögren é uma exocrinopatia autoimune generalizada que leva a ceratoconjuntivite seca (xeroftalmia) e xerostomia, caracterizada por uma infiltração linfocítica das glândulas lacrimais e salivares⁽⁵⁶⁾. Pode ocorrer como uma desordem primária ou como uma desordem secundária em associação a outras doenças do tecido conjuntivo, tais como AR e LES.

A prevalência do envolvimento do SNC varia muito na literatura; contudo, é menos freqüentemente envolvido do que o SNP⁽⁵⁷⁾. A neuropatia sensorial pura é a manifestação mais freqüente; a longo prazo, um curso insidioso é tipicamente observado⁽⁵⁸⁾. A positividade do anticorpo anti-Ro (SS-A) tem sido associada com acometimento mais severo do SNC e achados angiográficos anormais⁽⁵⁹⁾.

As desordens afetivas e de personalidade, distúrbios de memória com anormalidades do lobo frontal, disfunção cognitiva e meningite asséptica também podem ser vistas^(57,60). Semelhante a doença de Behçet, a síndrome de Sjögren neurológica pode mimetizar a esclerose múltipla e apresentar-se como uma síndrome progressiva primária, com um curso remitente-reincidente com síntese aumentada de IgG e bandas oligoclonais no líquido⁽⁶¹⁾. Uma incidência aumentada de distúrbios afetivos foi associada com maiores volumes ventriculares em pacientes com síndrome de Sjögren, quando eles foram comparados com indivíduos-controle⁽⁶²⁾. Os pacientes com síndrome de Sjögren podem também ter um número aumentado de achados anormais na TC e na RNM⁽⁶³⁾.

O envolvimento da medula espinhal é raro. Os pacientes têm experimentado quadro de mielopatia transversa aguda ou subaguda, que se atribui a vasculopatia is-

quêmica inflamatória com aneigte dos pequenos vasos^(57,64). Os sintomas presentes incluem dor no pescoço ou na região interescapular severa seguida por déficits sensorio-motores distais em nível medular.

Assim como na AR, o próprio SNC pode desempenhar um papel no mecanismo da secura ocular na síndrome de Sjögren. A inibição ativa do sistema parassimpático à área cinzenta periaqueductal do sistema límbico tem sido postulado para explicar a redução do lacrimejamento e alteração nas sensações de dor na síndrome de Sjögren⁽⁶⁵⁾.

O tratamento das complicações neurológicas se faz com imunossupressores. A ciclofosfamida é o agente imunomodulador de escolha, se o tratamento com esteróides não for bem-sucedido⁽⁶⁶⁾. A imunoglobulina intravenosa, relatada como sendo um tratamento efetivo para a síndrome de Sjögren relacionada à neuropatia sensorial atáxica, pode ser considerada se houver uma piora aguda dos sintomas neurológicos^(67,68). O infliximabe (um anticorpo monoclonal anti-TNF-alfa quimérico), benéfico no tratamento da neuropatia sensorial, pode ser de utilidade na doença neurológica central⁽⁶⁹⁾.

CONCLUSÃO

Todas as partes do sistema nervoso podem ser afetadas pelas doenças reumatológicas. As manifestações do SNC variam de acordo com a localização da lesão e variam desde achados focais (p.ex.: apresentações semelhantes ao AVC) até a disfunção global (p.ex.: sintomas de encefalopatia ou psiquiátricos). Embora muitas complicações do SNC possam ser secundárias a isquemia causada pela vasculopatia, outros mecanismos (p.ex.: microangiopatia trombótica na PAN) ou compressão devido à doença erosiva devem ser consideradas.

O entendimento dos mecanismos inflamatórios por trás das complicações neurológicas periféricas da vasculite neuropática pode ter implicação importante no tratamento das complicações no SNC. Tratamentos atuais incluem agentes imunossupressores padronizados, como corticosteróides e ciclofosfamida; contudo, terapia direta maior com os agentes bloqueadores do TNF-alfa pode ter um papel promissor no futuro.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Younger D: Vasculites and the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004, 17:317-336.
2. Moore PM, Cupps TR: neurological complications of vasculitis. *Ann*

3. Guillevin L, Lhotes F, Gherardi R: Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome: clinical aspects, neurologic manifestations ant treatment. *Neurol Clin*, 15:865-886.
4. Carr J, Bryer A: An isolated myelopathy as a presentation of polyarteritis nodosa. *Br J Rheumatol* 1993, 32:644.
5. Shannon KM, Goetz CG: *Connective Medicine*. Edn 3. Edited by Aminoff MJ. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2001:459-481.
6. Reichhart MD, Bogousslavsky J, Janzer RC: Early lacunar strokes complicating polyarteritis nodosa: thrombotic microangiopathy. *Neurology* 2000, 54:883-889.
7. Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, et al.: Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992, 59:293-306.
8. Ohkoshi N, Mizusawa H, Oguni E, et al.: Sural nerve biopsy in vasculitic neuropathies: morphometric analysis of the caliber of involved vessels. *J Med* 1996, 27:153.
9. Gurer G, Erdem S, Kocaepe C, et al.: expression of matrix metalloproteinases in vasculitic neuropathy. *Rheumatol Int* 2003, Nov 4 {Epub ahead of print}
10. Lindenlaub T, Sommer C: Cytokines in sural nerve biopsies from inflammatory and non-inflammatory neuropathies. *Acta Neuropathol (Berl)* 2003, 105:593-602.
11. Halsbeck K-M, Bierhaus A, Schliecher E, et al.: Receptor for advanced glycation end product (RAGE)-mediated nuclear factor-kB activation in vasculitic neuropathy. *Muscle Nerve* 2004, 29:853-860.
12. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al.: Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992, 116:488-498.
13. Nishino H, Rubino FA, et al.: Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: na analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993, 33:4-9.
14. Nagashima T, Maguchi S, Terayama Y, et al.: P-ANCA-positive Wegener's granulomatosis presenting with hypertrophic pachymeningitis and multiple cranial neuropathies: case report and review of literature. *Neuropathology* 2000, 20:23-30.
15. Fam AG, Lavine E, Lee L, et al.: Cranial pachymeningitis; an unusual manifestation of Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2003, 30: 2070-2074.
16. Haynes BF, Fishman ML, Fauci AS, et al.: The ocular manifestations of Wegener's granulomatosis: fifteen years experience and review of the literature. *Am J Med* 1977, 63:131-141.
17. Provenzale JM, Allen NB: Neuroradiologic findings in polyarteritis nodosa. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996, 17:1119-1126.
18. Spranger M, Schwab S, Meinck H-M, et al.: Meningeal involvement in Wegener's granulomatosis confirmed and monitored by positive circulating antineutrophil cytoplasm in cerebrospinal fluid. *Neurology* 1997, 48:263-265.
19. Weyand CM, Goronzy JJ: Mechanism of disease: medium and large vessels vasculitis. *N Engl Med* 2003, 349:160-169.
20. Neshet G, Berkun Y, Mates M, et al.: Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine* 2004, 83:114-122.
21. Seo P, stone JH: Large vessels vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004, 51:128-139.
22. Achkar AA, Lie JT, Hunder GG, et al.: How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Intern Med* 1994, 120:987-992.
23. Younger BR, Cook BE Jr, bartley GB, et al.: Initiation of glucocorticoid therapy: before or after temporal artery biopsy? *Mayo Clin Proc* 2004, 79:483-491.
24. Hamidou MA, Moreau A, Toquet C, et al.: Temporal arteritis associated with systemic necrotizing vasculitis. *J Rheumatol* 2003, 30:2165-2169.
25. Reinhard M, Schmidt D, Schumacher M, et al.: Involvement of the vertebral arteries in giant cell arteritis mimicking vertebral dissection. *J Neurol* 2003, 250:1006-1009.
26. Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP: Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology* 1988, 38:352-359.

27. Scroff GR, Karnad DR, Limaye US, et al.: Isolated cranial nerve syndromes without proximal carotid involvement in aortoarteritis. *Ann Neurol Scand* 2003, 108:346-351.
28. Lee S-Y, Chu K, Park K-I, et al.: Diffusion-weighted MR findings in isolated angiitis of the central nervous system (IACNS). *Acta Neurol Scand* 2003, 108:346-351.
29. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT: Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 1997, 40:1189-1201.
30. Calabrese LH, Mallek JA: Primary angiitis of the central nervous system: report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 1988, 67:20-39.
31. Alreshaid AA, Powers WJ: Prognosis of patients with suspected primary CNS angiitis and negative brain biopsy. *Neurology* 2003, 61:831-833.
32. Dold R, Fontana A, Ziers S: Therapy of neurological disorders in systemic vasculitis. *Semin Neurol* 2003, 23:207-214.
33. Akman-Demir G, Serfaroglu P, Tasci B, and the Neuro-Behçet Study Group: Clinical pattern of neurological involvement in Behçet disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999, 122:2171-2182.
34. Al-Araji A, Sharquie K, Al-Rawi Z: Prevalence and pattern of neurological involvement in Behçet disease: a prospective study from Neurol Neurodurg Psychiatry 2003, 74:608-613.
35. Siva A, Altintas A, Saip S: Behçet's syndrome and the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004, 17:347-357.
36. Evans RW, Akman-Demir G: Behçet syndrome and headache. *Headache* 2004, 44:102-104.
37. Palacio E, rodero L, Pascual J: Topiramate-responsive headache due to idiopathic intracranial hypertension in Behçet syndrome. *Headache* 2004, 44: 436-437.
38. Akman-Demir G, bahar S, Coban O, et al.: Cranial MRI in Behçet's disease: 134 examinations of 98 patients. *Neuroradiology* 2003, 45:851-859.
39. Kinumatsu A, Abe O, Aoki S, et al.: Neuro-Behçet's disease: analysis of apparent diffusion coefficients. *Neuroradiology* 2003, 45:524-527.
40. Saruhan-Direskeneli G, yentur SP, Akman-demir G, et al.: Cytokines and chemokines in neuro Behçet's disease compared to multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003, 145:127-134.
41. Jennekens FGI, Kater L: The central nervous system in systemic lupus erythematosus: Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatol* 2002, 41:605-618.
42. Mitsikostas DD, Sfikakis PP, Goatsby PJ: A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain* 2004, 127:1200-1209.
43. Kwom SU, Koh JY, Kim JS: Vertebrobasilar artery territory infarction as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2004, 101:62-67.
44. Olfat MO, Al-Mayouf SM, Muzaffer MA: Pattern of neuropsychiatric manifestations and outcome in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin rheumatol* 2004, 23.
45. Csepány T, bereczki D, Kollar J, et al.: MRI findings in central nervous system systemic lupus erythematosus are associated with immunoserological parameters and hypertension. *J Neurol* 2003, 250:1348-1354.
46. afetra A, Garzia P, Mitterhofer AP, et al.: Neuropsychiatric manifestation in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003, 30:985-992.
47. Katzav A, Chapman J, Shoenfeld Y: CNS dysfunction in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003, 12: 903-907.
48. Levine SR, Brey RL, Tiley BC, et al.: Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004, 29:576-584.
49. Chaves CJ: Stroke in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004, 6:223-229.
50. Dong Y, Zhang X, Tang F, et al.: Intrathecal injection with methotrexate plus dexamethasone in the treatment of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Clin Med J (Engl)* 2001, 114: 764-766.
51. Hietaharju A, Jaaskelainen S, Kalimo H, et al. Peripheral neuromuscular manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). *Muscle Nerve* 1993, 16:1204-1212.
52. Hietaharju A, Jantti V, Korpela M, et al.: Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome and scleroderma. *Acta Neurol Scand* 1993, 88:299-308.
53. Andonopoulos AP, Maraziotis T, Rigas G, et al.: Multiple spontaneous intracerebral hemorrhages in a patient with progressive systemic sclerosis. *Rev Rhum Engl Ed* 1988, 65:437-440.
54. Torabi AM, Patel RK, Wolfe GI, et al.: transverse myelitis in systemic sclerosis. *Arch Neurol* 2004, 61:126-128.
55. Grosso S, Fioravanti A, Biasi G: Linear scleroderma associated with progressive brain atrophy. *Brain dev* 2003, 25:57-61.
56. Fox RI, Stern M, Michelson P: Update in Sjögren syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12:391-398.
57. Alexander E: Central nervous system disease in Sjögren syndrome: new insights into immunopathogenesis. *Dis Clin North Am* 1992, 18:637-672.
58. Font J, Ramos-Casals M, de la Red G, et al.: Pure sensory neuropathy in primary Sjögren: longterm prospective follow-up and review of the literature. *J Rheumatol* 2003, 30:1552-1557.
59. Alexander EL, Ranzenbach MR, Kumar AJ, et al.: Anti-Ro (SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjögren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology* 1994, 44:899-908.
60. Valtysdottir ST, Gudbjornsson B, Lindqvist U, et al.: Anxiety and depression in patients with primary Sjögren syndrome. *J Rheumatol* 2000, 27:165-169.
61. Wang Y-J, Tsai K-Y, Fuh J-L, et al.: High frequency of primary Sjögren syndrome in Taiwanese patients presenting as relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2004, 51:21-25.
62. Mataró M, Escudero D, Ariza M, et al.: Magnetic resonance abnormalities associated with cognitive dysfunction in primary Sjögren syndrome. *J Neurol* 2003, 250:1070-1076.
63. Kao CH, Lan JL, Changlai SP, et al.: Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in Sjögren syndrome. *J Nucl Med* 1998, 39:773-777.
64. Alexander EL, Craft C, Dorsch C, et al.: Necrotizing arteritis and spinal subarachnoid hemorrhage in Sjögren syndrome. *Ann Neurol* 1982, 11:632-635.
65. Van Bijsterveld OP, Kruize AA, Bleyls RLAW: Central nervous system mechanisms in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2003, 87:128-130.
66. Rogers SJ, Williams CS, Roman GC: Myelopathy in Sjögren's syndrome: role of nonsteroidal immunosuppressants. *Drugs* 2004, 64:123-132.
67. Takahashi Y, Takata T, Hoshiro M: Benefit of IVIg for long-standing ataxic sensory neuropathy with Sjögren syndrome. *Neurology* 2003, 60:503-505.
68. Canhao H, Fonseca JE, Rosa A: Intravenous immunoglobulin in the treatment of central nervous system vasculitis associated with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2000, 27:1102-1103.
69. Caroyer JM, Manto MU, Steinfield SD: Severe sensory neuropathy responsive to infliximab in primary Sjögren's syndrome. *Neurology* 2002, 59:1113-1114.