

Informe de caso

Vasculitis primaria del sistema nervioso central en población pediátrica: reporte de caso y revisión de la literatura



Fadhya Violeta Preciado Romero^{a,b}, Alex Darío Cardona Rincón^{c,d,*}
y Adriana Soraya Díaz Maldonado^d

^a Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^b Servicio de Pediatría, Hospital la Misericordia, Bogotá, Colombia

^c Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

^d Servicio de Reumatología Pediátrica, Hospital la Misericordia, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de mayo de 2017

Aceptado el 21 de julio de 2017

On-line el 7 de noviembre de 2017

Palabras clave:

Vasculitis aislada del sistema nervioso central

Niños

Arteriopatía cerebral transitoria

Virus de Epstein Barr

Keywords:

Primary angiitis of the central nervous system

Children

R E S U M E N

La vasculitis primaria del sistema nervioso central es una enfermedad infrecuente que puede afectar a adultos y población pediátrica. Puede comprometer los vasos sanguíneos cerebrales tanto de mediano o gran calibre como los de pequeño calibre y estar asociada a procesos inflamatorios, infecciosos, tumorales o ser de origen idiopático. Describimos el caso de un adolescente con deterioro neurológico focal dado por hemiplejía derecha en quien se descartaron otras causas más frecuentes de isquemia cerebral, con diagnóstico final de vasculitis primaria del sistema nervioso central asociada a infección por virus de Epstein Barr.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Childhood primary vasculitis of the central nervous system: Case report and literature review

A B S T R A C T

Primary angiitis of the central nervous system is an uncommon disease that may affect adults and the paediatric population. It can involve both the medium-large and small sized cerebral blood vessels, and can be associated with inflammatory, infectious, tumour processes, or of idiopathic origin. The case is presented of an adolescent

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bentcol18@gmail.com (A.D. Cardona Rincón).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.07.005>

0121-8123/© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Transient-cerebral arteriopathy
Epstein Barr Virus

with focal neurological impairment due to right hemiplegia, in whom other more frequent causes of cerebral ischaemia were ruled out. The final diagnosis was Epstein Barr virus associated with primary angiitis of the central nervous system.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Introducción

La vasculitis con compromiso del sistema nervioso central (SNC) es una enfermedad inflamatoria cerebral que, aunque rara, se ha empezado a reconocer más frecuentemente en niños como causa de accidente cerebro vascular (ACV)¹. Está caracterizada por una inflamación angiocéntrica de la pared vascular o del espacio perivascular del vaso sanguíneo cerebral² que no ocurre en el contexto de una enfermedad sistémica inflamatoria, ya que de ser así se clasificaría como vasculitis secundaria del SNC³. En 1988 Calabrese et al. propusieron unos criterios diagnósticos para vasculitis primaria del SNC (VPSNC) en adultos⁴ que incluían: 1) nuevo déficit neurológico, 2) características angiográficas o histológicas de vasculitis del SNC y 3) no evidencia de enfermedad sistémica asociada a los hallazgos; hasta la fecha, estos criterios se utilizan también en población pediátrica, con mínimas modificaciones^{3,5}.

Se han descrito 3 tipos de VPSNC en niños⁶: 1) enfermedad de grandes vasos o visible por angiografía en variante progresiva, 2) no progresiva, y 3) enfermedad de pequeño vaso o no visible por angiografía pero detectada en biopsia⁷.

La VPSNC en niños tiene una variada presentación clínica, incluyendo síntomas neurológicos (focales o difusos) o psiquiátricos, además de cefalea, rigidez nuca, convulsiones e incluso síntomas constitucionales como fiebre, náusea y fatiga⁸.

El diagnóstico de la enfermedad de vasos grandes o medianos está basado en los hallazgos sugestivos de vasculitis en angiorresonancia magnética nuclear (angio-RMN) o en angiografía convencional⁹, mientras que la enfermedad de pequeño vaso requiere realización de biopsia para su diagnóstico⁷.

Describiremos el caso de un adolescente de 14 años con convulsiones y posterior hemiplejía derecha, en quien se descartó enfermedad inflamatoria sistémica y a quien se realizó angio-RMN con hallazgos característicos de VPSNC.

Presentación de caso

Adolescente masculino de 14 años de edad, previamente sano, que consulta por cuadro clínico ocurrido 2 días antes del ingreso, consistente en posición tónica de hemicuerpo izquierdo que alternaba con clonías del mismo, supravversión de la mirada, relajación de esfínter vesical —se desconoce su duración—, posterior desorientación y disartria. Con TAC de cráneo inicial sin lesiones y TAC de cráneo tomado a las 24 h del primero que mostró lesión hipodensa en región temporooccipital izquierda con compromiso de núcleos basales.

Al ingreso, el paciente estaba con signos vitales estables, sin control de esfínteres, somnoliento, con parálisis facial

central derecha y hemiplejía derecha, con afasia motora, sin otras alteraciones al examen físico, ni alteraciones en paraclínicos iniciales (hemograma, proteína C reactiva, electrolitos, glucemia, tiempos de coagulación). Se ampliaron los estudios con RMN cerebral simple y contrastada, que mostró lesión descrita hiperintensa en T2 e hipointensa en T1 con restricción en DWI y ADC que comprometía polo anterior temporal izquierdo, ínsula y labio temporal de opérculo ipsolateral, comprometido por edema, con irregularidad de la luz de M1, estenosis de carótida en porción supraclinoidea y del sifón cerebral anterior en porción proximal pero con comunicante competente y cerebral media en porción M1 con bifurcación temprana (fig. 1). No había efecto de masa significativo por el edema, ni cambios de transformación hemorrágica, ni lesiones anatómicas susceptibles de manejo por neurocirugía.

Se ampliaron estudios para trastorno de la coagulación (fibrinógeno, dímero D, proteína C, proteína S, antitrombina III, resistencia a la proteína C activada, factor V de Leiden, mutación de protrombina) y para enfermedad sistémica inflamatoria (anticuerpos antinucleares, anti-ADN, complemento, anticuerpos nucleares extractables, anticuerpos anti-β2 glicoproteína, anticardiolipinas y anticoagulante lúpico), todos reportados negativos. Así mismo, se realizan azoados, perfil lipídico, doppler de vasos de cuello, angio-TAC, y electrocardiograma, todos reportados normales. Únicamente se encontró elevación de ácido úrico, que se corrigió tras una

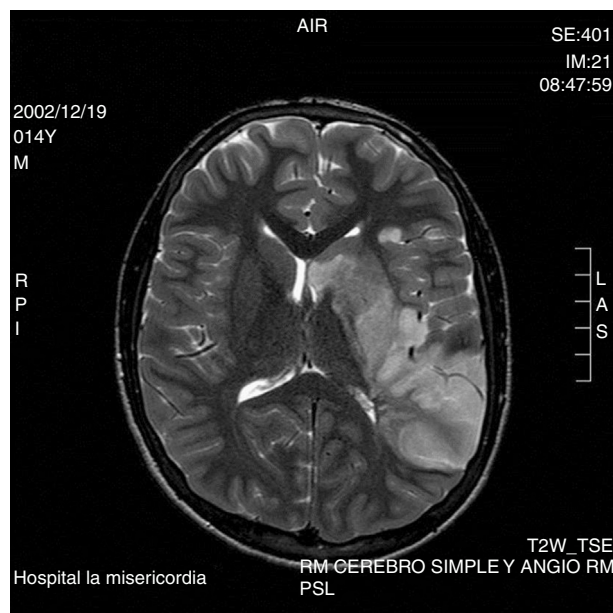


Figura 1 – RMN en fase T2, con lesión hiperintensa que compromete polo anterior temporal izquierdo, ínsula y labio temporal del opérculo ipsolateral.

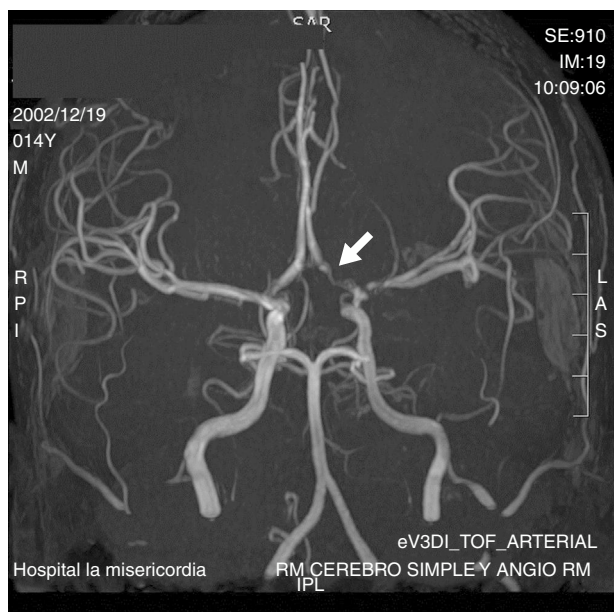


Figura 2 – Irregularidad de la pared y pérdida de la señal de carótida interna izquierda con extensión a emergencia cerebral anterior y media ipsilateral (flecha blanca).

semana de manejo con alopurinol, y presencia de foramen oval permeable en ecocardiograma, con cortocircuito intermitente de izquierda a derecha, que no se considera causa del ACV por embolia paradójica debido al mecanismo fisiopatológico. Se decidió iniciar anticoagulación del paciente con heparina de bajo peso molecular (dalteparina 5.000 UI cada 12 h de aplicación subcutánea) ajustada por antifactor XA.

Se llevó al paciente a angio-RMN, que mostró infarto agudo en territorio cerebral en zona media izquierda, sin signos de transformación hemorrágica, con irregularidad de la pared y pérdida de la señal en territorio de arteria carótida interna izquierda en su porción cavernosa, supraclinoidea y con extensión a la emergencia de la arteria cerebral anterior y media del lado izquierdo, en relación con proceso inflamatorio-vasculítico (fig. 2). Por tal motivo se considera como primera posibilidad vasculitis aislada del SNC (del tipo arteriopatía focal transitoria), por lo que se iniciaron bolos de 1 g de metilprednisolona cada día por 3 días, seguido de 1 mg/kg de prednisona al día. Ante la imposibilidad de llevar a biopsia por localización de la lesión, decidieron inicio de ciclofosfamida (15 mg/kg). Previamente al inicio de terapia inmunosupresora se tomó perfil viral, con reportes de VIH, toxoplasma, citomegalovirus, herpes I y herpes II negativos, pero IgG e IgM para Epstein Barr positivos.

Durante la hospitalización presentó episodios aislados de cefalea que cedían a la analgesia convencional. Posterior al manejo instaurado, presentó mejoría progresiva del déficit neurológico; al egreso, presentaba uso de lenguaje coherente pero escaso para responder preguntas, persistencia de afasia nominal, hemiparesia derecha con mejoría de la fuerza respecto al ingreso y persistencia en facial central derecho, que únicamente era notorio al pedirle que sonriera, con adecuado sedente; lograba marcha, pero con apoyo. Por tal motivo se dio

egreso con indicación de continuar corticoide, ciclofosfamida y realización de panangiografía de manera ambulatoria.

Discusión

La VPSNC se define en la población pediátrica como un déficit psiquiátrico o neurológico, focal o difuso, adquirido recientemente en un paciente ≤ 18 años, asociado a hallazgos característicos histopatológicos o en angiografía o angio-RMN, en ausencia de enfermedad subyacente que explique o imite el cuadro clínico^{1,3}. Es una condición que debe tenerse en cuenta dentro de los diferenciales en pediatría de un ACV: las arteriopatías cerebrales son la causa de hasta el 80% de los eventos isquémicos cerebrales en niños¹⁰. Su incidencia actual es de aproximadamente 2-4 casos por millón de pacientes/año¹¹, sin embargo, estos datos pueden estar sesgados debido a la heterogeneidad de las múltiples denominaciones de la enfermedad así como a la complejidad de su diagnóstico, para lo cual no existen criterios validados en pediatría¹². De manera interesante, existe una leve predominancia de VPSNC de grandes vasos en niños, lo que coincide con una mayor prevalencia de eventos isquémicos en estos¹³.

Las VPSNC se pueden clasificar de acuerdo con los hallazgos angiográficos en compromiso de medianos y grandes vasos (angiografía+), y compromiso de pequeños vasos (angiografía-). El primer tipo es más común en hombres que en mujeres y se clasifica, a su vez, en variantes progresiva y no progresiva, que se distinguen por la aparición o no de nuevos segmentos de estenosis, respectivamente, en un control angiográfico hecho a los 3 meses de la primera imagen. El segundo tipo es, por el contrario, más común en mujeres que en hombres y, dado que aquí la angiografía o angio-RMN es normal, debe realizarse biopsia con demostración de infiltrados linfocíticos intramurales y perivasculares para el diagnóstico^{3,7}. El término arteriopatía cerebral transitoria o arteriopatía focal transitoria corresponde a sinónimos de la VPSNC de vasos medianos y grandes: todas ellas son referidas como arteriopatías focales cerebrales unilaterales en la clasificación primaria de ACV en niños¹⁴.

La causa de la VPSNC se desconoce. Los factores genéticos no han sido estudiados de forma sistemática. Sin embargo, recientemente se ha propuesto que los pacientes con mutaciones en el gen DOCK8, que codifica para una proteína de linfocitos T y B y se asocia a inmunodeficiencia, pueden tener mayor riesgo de desarrollar VPSNC¹⁵. Hay infecciones virales comunes que pueden ser desencadenantes, asociadas a la variante no progresiva de VPSNC de vasos grandes o medianos¹⁶, principalmente el virus de varicela zóster, pero también se reportan el virus del herpes simple, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana y virus de Epstein Barr, este último hallado en nuestro paciente¹⁷. La relación entre la presencia de anticuerpos contra estos virus y la presencia de cuadro clínico de VPSNC, sin embargo, aún no ha sido aclarada hasta la fecha. La infección, ya sea de naturaleza viral, bacteriana, fúngica o parasitaria, podría ser tanto un diagnóstico diferencial (infección directa de la pared arterial) como un desencadenante de la arteriopatía cerebral inflamatoria que presentan estos pacientes (arteriopatía posinfecciosa)¹⁸. También se han encontrado niveles elevados

de ciertas citocinas como IL-1 e IL-6 en niños con la misma variante de VPSNC^{18,19}. En el estudio patológico de biopsias realizadas en pacientes con VPSNC de pequeño vaso se ha observado un infiltrado linfocítico de predominio CD8+²⁰.

Los niños con VPSNC pueden tener diversas manifestaciones neurológicas o psiquiátricas²¹. De manera general, la VPNSC que afecta vasos grandes y medianos se manifiesta con síntomas agudos como un ACV, una hemorragia subaracnoidea, un accidente isquémico transitorio o síntomas prodrómicos menores²²⁻²⁴. Por otro lado, la VPSNC que compromete los vasos de pequeño calibre presenta una sintomatología de instalación más gradual como cefaleas persistentes, déficits neurológicos focales progresivos, deterioro cognitivo, trastorno del carácter, cambios en la conducta o convulsiones focales, lo que constituye un verdadero reto diagnóstico para el pediatra²⁵. Para el caso del paciente, los síntomas desde el principio fueron neurológicos focales de instauración súbita, lo cual es acorde con el tipo de VPNSC diagnosticada.

Actualmente, no existen pruebas de laboratorio específicas que permitan el diagnóstico de la VPSNC, que es un diagnóstico de exclusión²⁶. La velocidad de eritrosedimentación, la proteína C reactiva, los leucocitos y las inmunoglobulinas pueden estar elevados; sin embargo, su normalidad así como otros marcadores de inflamación no excluyen la VPSNC²⁵. Por su parte, los anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, anticardiolipinas, anticuerpos nucleares extractables, factor reumatoide y la enzima convertidora de angiotensina también son usualmente negativos⁹. Se deben estudiar enfermedades protrombóticas, sobre todo en pacientes que presentan un ACV isquémico. Tal es el caso de nuestro paciente, en el que todos los estudios para descartar enfermedad sistémica subyacente o cardioembolia fueron negativos. El análisis del líquido cefalorraquídeo puede evidenciar una leucocitosis en menos del 50% de los casos de VPSNC, que es más frecuente en la VPSNC de vaso pequeño, seguida de la forma progresiva de la VPSNC de vaso mediano y grande^{3,27}.

Los estudios de imagen necesarios para el diagnóstico de VPSNC son la angiografía o angio-RMN²⁸. Los estudios de RMN frecuentemente revelan lesiones isquémicas unilaterales en el territorio de grandes vasos en la VPSNC de medianos y grandes vasos²⁹. En la forma no progresiva de la VPSNC, la angio-RMN revela un engrosamiento de la pared del vaso y realce al contraste con gadolinio debido a la inflamación del vaso sanguíneo. Es frecuente que se afecte, sobre todo, el territorio cerebral anterior y, mucho menos frecuentemente, el posterior³⁰. La sensibilidad y especificidad de estos hallazgos es controversial y los diferentes estudios no han demostrado superioridad de la angiografía convencional hacia la angio-RMN en el diagnóstico de la VPSNC de grande y mediano calibre²⁹. En la circulación anterior, se puede observar el compromiso selectivo del segmento distal de la arteria carótida interna, del segmento proximal de la arteria cerebral anterior, de la arteria cerebral media o combinación de estos³¹. El territorio arterial comprometido parece ser típico en los pacientes con VPSNC de vaso grande y mediano no progresiva, y explica la mayor frecuencia de afectación de los ganglios basales debido a su irrigación exclusiva por la arteria leucoestriada,

rama del segmento proximal de la arteria cerebral media³². Para el caso del paciente, se encontraba área de isquemia en el territorio de la cerebral media izquierda, comprometiendo los ganglios basales.

El diagnóstico diferencial de las VPSNC en niños incluye las vasculitis secundarias del SNC, las enfermedades inflamatorias cerebrales no vasculíticas, las vasculopatías no inflamatorias y el vasoespasmio cerebral¹⁶. Debido a la diferencia clínica entre las 2 variantes de VPSNC de grandes y medianos vasos (progresiva y no progresiva) en niños, el diagnóstico diferencial es diferente para cada tipo. En el caso de las VPSNC de medianos y grandes vasos, el diagnóstico diferencial incluye las vasculopatías no inflamatorias y el vasoespasmio cerebral¹⁶. La displasia fibromuscular puede causar síntomas semejantes, sin embargo, es diagnosticada más frecuentemente en mujeres de mediana edad con hipertensión arterial. En niños esta enfermedad puede causar isquemias arteriales cerebrales fatales³³. Los estudios contrastados con gadolinio pueden ser la mejor manera de diferenciar las VPSNC de la displasia fibromuscular³⁴: en esta última se observa una disección intraluminal. La enfermedad de Moyamoya puede también causar síntomas semejantes. Sin embargo, esta ocurre en el contexto de la neurofibromatosis de tipo I y se caracteriza angiográficamente por la presencia de múltiples vasos sanguíneos colaterales (vasos de Moyamoya) que se forman en el sitio de la estenosis en los grandes vasos³⁵. También hay alteraciones genéticas que pueden manifestarse con una vasculopatía cerebral^{36,37}, como la enfermedad de Fabry, las miopatías metabólicas o la homocistinuria. Ciertas canalopatías o drogas pueden asociarse a vasoespasmio y producir un cuadro clínico semejante, en particular ciertas drogas recreacionales, como la cocaína o las anfetaminas, pueden producir una vasoconstricción prolongada que produce una vasculitis secundaria³⁸. La historia clínica completa es muy importante para esclarecer la etiología, dado el amplio rango de diagnósticos diferenciales que incluyen enfermedad cerebral inflamatoria y sus simuladoras no inflamatorias³⁹.

El tratamiento de las VPSNC tiene como objetivos: el control de la inflamación activa intramural, la prevención de eventos isquémicos secundarios, la mejoría en el remodelado del vaso sanguíneo, el control de los síntomas asociados (neurológicos o psiquiátricos) y la prevención de complicaciones derivadas de la propia enfermedad y de sus tratamientos¹⁶. Cada subtipo de VPSNC en los niños requiere una estrategia terapéutica distinta. En los niños con la variante no progresiva de VPSNC de grandes o medianos vasos usualmente se administran bolos de metilprednisolona por 3-5 días, seguidos de dosis altas de prednisolona con desescalamiento de la dosis durante 3 meses hasta una dosis de 1 mg/kg/día. A este régimen se le asocia el tratamiento antitrombótico y la suplencia de calcio y vitamina D^{8,16}. Usualmente se valora la eficacia del tratamiento realizando una neuroimagen a los 3 meses; en el caso de estabilización de la lesión (no nuevas zonas de estenosis) y de ausencia de nuevos síntomas neurológicos, se interrumpe el tratamiento inmunosupresor. Por otro lado, los niños que presentan nuevas lesiones o síntomas neurológicos se reclasifican a la variante progresiva y deben recibir tratamiento para esta entidad¹⁶.

Los niños que presentan VPSNC de vasos de grande y mediano calibre, variante progresiva, o VPSNC de pequeño vaso, tienen una enfermedad inflamatoria cerebral severa y requieren otro tipo de inmunosupresión además de los corticoides. El medicamento que se ha utilizado con relativo éxito es la ciclofosfamida, aunque no se cuenta con estudios prospectivos que confirmen los hallazgos en los reportes de caso^{3,40,41}. El tratamiento actual para este tipo de VPSNC consiste en 6 meses de alta inmunosupresión con pulsos mensuales de ciclofosfamida, asociados a tratamiento profiláctico contra *Pneumocystis jirovecii*, dosis altas de prednisolona (2 mg/kg/día) por un mes (seguido de un desescalamiento de dosis progresivo) asociado a un tratamiento antitrombótico, suplencia de calcio y vitamina D, además de control sintomático (por ejemplo, uso de anticonvulsivante)²¹. Se continúa con un tratamiento de mantenimiento que puede realizarse con micofenolato o azatioprina; la duración, en general, es de 18 meses tanto en la variante progresiva de grandes o medianos vasos como en la VPSNC de pequeños vasos^{21,42,43}.

Conclusión

La VPSNC es una enfermedad que, aunque rara, debe considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales en pacientes pediátricos que se presenten con compromiso focal o generalizado del SNC. Su diagnóstico es de exclusión, tras una adecuada historia clínica y posterior enfoque paraclínico que descarte otras entidades a las que puedan atribuirse los síntomas del paciente. Al sospechar el diagnóstico, debe ampliarse el estudio con angiografía o angio-RMN y recordar que solo deben ir a estudio histopatológico aquellos pacientes en quienes estas imágenes sean reportadas normales. El inicio oportuno de la terapia inmunosupresora asegura el impacto favorable en la recurrencia de nuevos episodios y en la mejoría de la sintomatología con la que se presente el niño, como es el caso de nuestro paciente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Para la realización de este artículo se utilizaron recursos propios de cada coautor.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al servicio de radiología del Hospital la Misericordia por su valioso aporte y ayuda en la valoración de las imágenes de este paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cellucci T, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:590-7.
2. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Primary angiitis of the central nervous system. *Autoimmun Rev.* 2013;12:463-6.
3. Gowdie P, Twilt M, Benseler SM. Primary and secondary central nervous system vasculitis. *J Child Neurol.* 2012;27:1448-59.
4. 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.
5. Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angiitis of the central nervous system: Diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med.* 1992;59:293-306.
6. Twilt M, Benseler SM. The spectrum of CNS vasculitis in children and adults. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;8:97-107.
7. Benseler SM, deVeber G, Hawkins C, Schneider R, Tyrrell PN, Aviv RI, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: A newly recognized inflammatory central nervous system disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2159-67.
8. Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, Schneider R, Armstrong D, Tyrrell PN, et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1291-7.
9. Gallagher KT, Shaham B, Reiff A, Tournay A, Villablanca JP, Curran J, et al. Primary angiitis of the central nervous system in children: 5 cases. *J Rheumatol.* 2001;28:616-23.
10. Amlie-Lefond C, Sébire G, Fullerton HJ. Recent developments in childhood arterial ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2008;7:425-35.
11. Hajj-Ali RA, Singhal AB, Benseler S, Molly E, Calabrese LH. Primary angiitis of the CNS. *Lancet Neurol.* 2011;10:561-72.
12. Benseler S, Pohl D. Childhood central nervous system vasculitis. *Handb Clin Neurol.* 2013;112:1065-78.
13. Golomb MR, Fullerton HJ, Nowak-Gottl U, Deveber G, International Pediatric Stroke Study Group. Male predominance in childhood ischemic stroke: Findings from the international pediatric stroke study. *Stroke.* 2009;40:52-7.
14. Bernard TJ, Manco-Johnson MJ, Lo W, MacKay MT, Ganesan V, de Veber G. Towards a consensus-based classification of childhood arterial ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43:371-7.
15. Aydin SE, Kilic SS, Aytakin C, Kumar A, Porras O, Kainulainen L, et al. Inborn errors working party of EBMT DOCK8 deficiency: Clinical and immunological phenotype and treatment options - a review of 136 patients. *J Clin Immunol.* 2015;35:189-98.
16. Twilt M, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in adults and children. *Handb Clin Neurol.* 2016;133:283-300.
17. Braun KP, Bulder MM, Chabrier S, Kirkham FJ, Uiterwaal CS, Tardieu M, et al. The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke. *Brain.* 2009;132 Pt 2:544-57.

18. Mineyko A, Kirton A. Mechanisms of pediatric cerebral arteriopathy: An inflammatory debate. *Pediatr Neurol.* 2013;48:14-23.
19. Mineyko A, Narendran A, Fritzier ML, Wei XC, Schmeling H, Kirton A. Inflammatory biomarkers of pediatric focal cerebral arteriopathy. *Neurology.* 2012;79:1406-8.
20. Elbers J, Halliday W, Hawkins C, Hutchinson C, Benseler SM. Brain biopsy in children with primary small-vessel central nervous system vasculitis. *Ann Neurol.* 2010;68:602-10.
21. Hutchinson C, Elbers J, Halliday W, Branson H, Laughlin S, Armstrong D, et al. Treatment of small vessel primary CNS vasculitis in children: An open-label cohort study. *Lancet Neurol.* 2010;9:1078-84.
22. Benseler S, Schneider R. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:43-50.
23. Lanthier S, Lortie A, Michaud J, Laxer R, Jay V, de Veber G. Isolated angitis of the CNS in children. *Neurology.* 2001;56:837-42.
24. Antón J. Vasculitis primarias del sistema nervioso central. *An Pediatr.* 2005;62:277-80.
25. Lanthier S. Primary angitis of the central nervous system in children: 10 cases proven by biopsy. *J Rheumatol.* 2002;29:1575-6.
26. Cellucci T, Tyrrell PN, Pullenayegum E, Benseler SM. Von Willebrand factor antigen—a possible biomarker of disease activity in childhood central nervous system vasculitis? *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1838-45.
27. Elbers J, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:47-54.
28. Néel A, Pagnoux C. Primary angitis of the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27 1 Suppl 52:S95-107.
29. Aviv RI, Benseler SM, de Veber G, Silverman ED, Tyrrell PN, Tsang LM, et al. Angiography of primary central nervous system angitis of childhood: Conventional angiography versus magnetic resonance angiography at presentation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:9-15.
30. Moharir M, Shroff M, Benseler SM. Childhood central nervous system vasculitis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2013;23:293-308.
31. Küker W, Gaertner S, Nagele T, Dopfer C, Schoning M, Fiehler J, et al. Vessel wall contrast enhancement: A diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26:23-9.
32. Geri G, Saadoun D, Guillevin R, Crozier S, Lubetzki C, Mokhtari K, et al. Central nervous system angitis: A series of 31 patients. *Clin Rheumatol.* 2014;33:105-10.
33. Kirton A, Crone M, Benseler S, Mineyko A, Armstrong D, Wade A, et al. Fibromuscular dysplasia and childhood stroke. *Brain.* 2013;136 Pt 6:1846-56.
34. Rafay MF, Armstrong D, de Veber G, Domi T, Chan A, MacGregor DL. Cranio cervical arterial dissection in children: Clinical and radiographic presentation and outcome. *J Child Neurol.* 2006;21:8-16.
35. Ibrahimi DM, Tamargo RJ, Ahn ES. Moyamoya disease in children. *Childs Nerv Syst.* 2010;26:1297-308.
36. Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 1: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. *Arch Neurol.* 2010;67:19-24.
37. Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 2: Homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders. *Arch Neurol.* 2010;67:148-53.
38. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, Fok J, Bena J, Yang D, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: Analysis of 139 cases. *Arch Neurol.* 2011;68:1005-12.
39. Twilt M, Benseler SM. CNS vasculitis in children. *Mult Scler Relat Disord.* 2013;2:162-71.
40. Barron TF, Ostrov BE, Zimmerman RA, Packer RJ. Isolated angitis of CNS: Treatment with pulse cyclophosphamide. *Pediatr Neurol.* 1993;9:73-5.
41. Bitter KJ, Epstein LG, Melin-Aldana H, Curran JG, Miller ML. Cyclophosphamide treatment of primary angitis of the central nervous system in children: Report of 2 cases. *J Rheumatol.* 2006;33:2078-80.
42. Sen ES, Leone V, Abinun M, Forsyth R, Ramesh V, Friswell M, et al. Treatment of primary angitis of the central nervous system in childhood with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:806-11.
43. Rodríguez-Pla A, Monach PA. Primary angitis of the central nervous system in adults and children. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41:47-62.