

# Systeminflammatoriska sjukdomar med CNS- engagemang

AnnaCarin Horne, MD, PhD

# Önske-föreläsningen.....

- Specifika former av neuroinflammation vid barnreumatiska sjukdomar
- Differentialdiagnoser
- Diagnostiska test
- Den bästa och mest säkra terapin
- Biverkningar och hur förbygga dem.
- Sen-effekter av neuroinflammation och kognitiv påverkan

# Verkligheten.....



“I will do my best: it is a pity that doing one's best does not always answer.” — Charlotte Brontë, Jane Eyre



som eecards  
user card

# ”Take home messages”

- Tänk på neuroinflammation!
- Mycket varierande klinisk bild
- Neuroradiologi och blodprov kan vara helt normala
- Tidig och aggressiv terapi

# Flicka 14 år

- *SLE sedan 1,5 år tillbaka. Feber, hudutslag och värk i kroppen. Hematologisk och nefrologisk påverkan med proteinuri men har inte genomgått njurbiopsi. Viss huvudvärk.*
- *Behandling: Klorokin och Prednisolon*
- *2 mån sedan skov ; ökad prednisolon dos 20mg/d*
- *Insjuknat akut med lättare UVI symtom. Fått feber, huvudvärk, ökade hudutslag, värk i kroppen. Inlagd hemklinik . Po AB samt Prednisolon 40 mg x1.*
- *Afebril men Ej förbättrad utan kvarstående huvudvärk fluktuerande hudutslag och. Värk.*
- *Tillkomst av cerebral påverkan med koncentrationssvårigheter, svarslatens och svårigheter med minnet. Mycket trött.*
- *MR hjärna utan vaskulittecken eller ödem. 60 mg Pred*
- *Tillkomst av kramper*
- *Överföres till ALB*

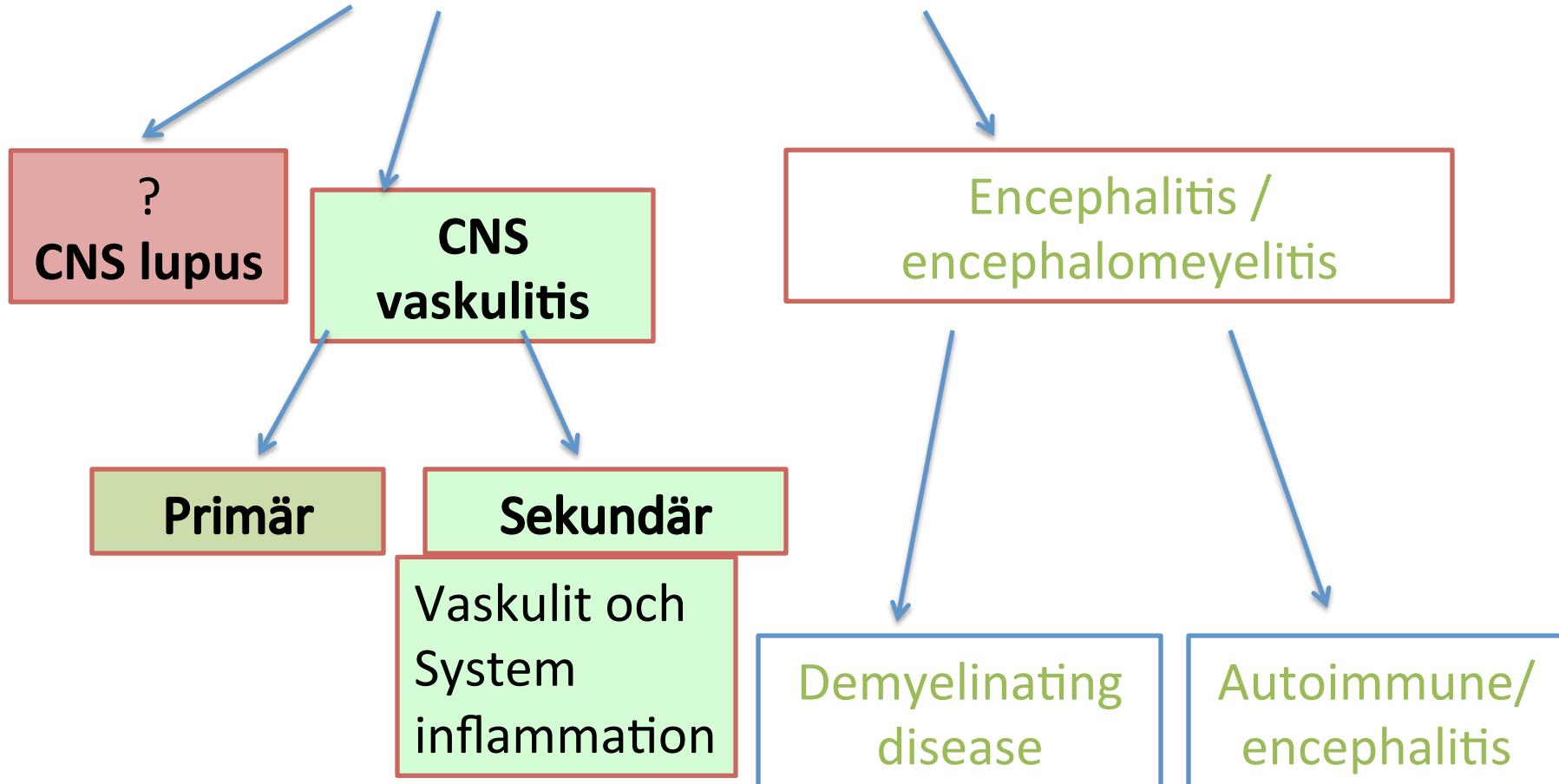
# Vad är detta och vad göra?



# CNS engagemang vid barnreumatologiska tillstånd

- Sekundär CNS vaskulit
  - systemisk inflammatorisk sjukdom
- Primär CNS vaskulit
- Indirekt påverkan(hypertension, hypoxi, metabola förändringar)
- Biverkningar av terapin
- Sekundära CNS infektioner

# Neuroinflammation



# Primär vaskulit

Childhood Primary Angiitis of  
the CNS (cPACNS)

Angiography-positive cPACNS  
(Medium-large vessel)

Angiography-negative cPACNS  
(Small vessel SV-cPACNS )

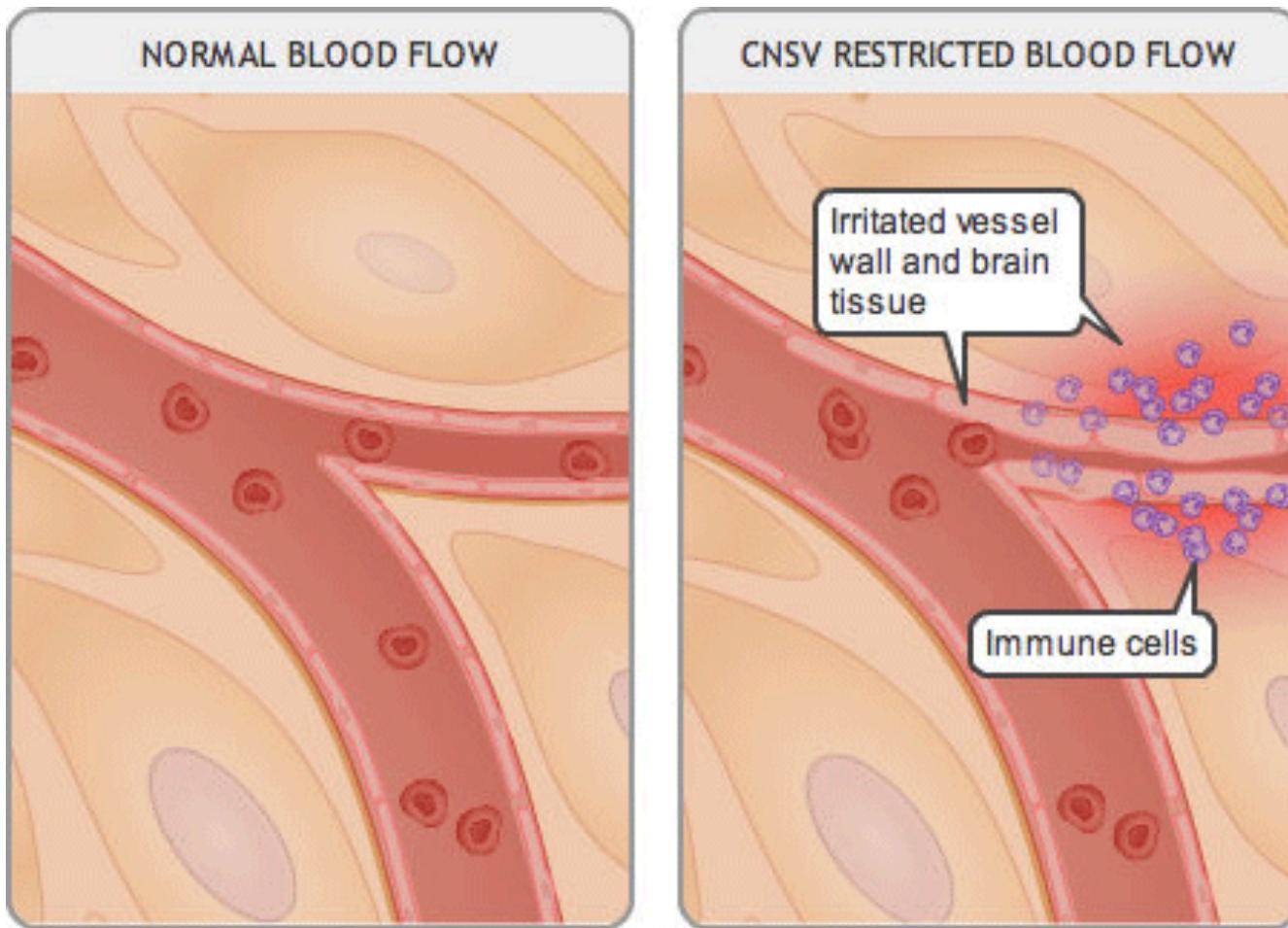
# Secondary CNS vasculitis

- Children ≤18 years of age are diagnosed with **secondary CNS vasculitis** if they have evidence of
- Any newly acquired focal and/or diffuse neurological and/or psychiatric deficit **plus**
- Angiography and/or brain biopsy evidence of CNS vasculitis
- **In the presence of** an underlying systemic condition such as an infection, **rheumatic disease** or other

# Systeminflammatoriska sjukdomar

- Systemic lupus erythematosus (SLE)
- Sjögren's syndrom
- Juvenile Dermatomyosit
- Sclerodermi
- Sarkoidos
- Autoinflammatory sjukdomar (tex FMF, CINCA/NOMID)

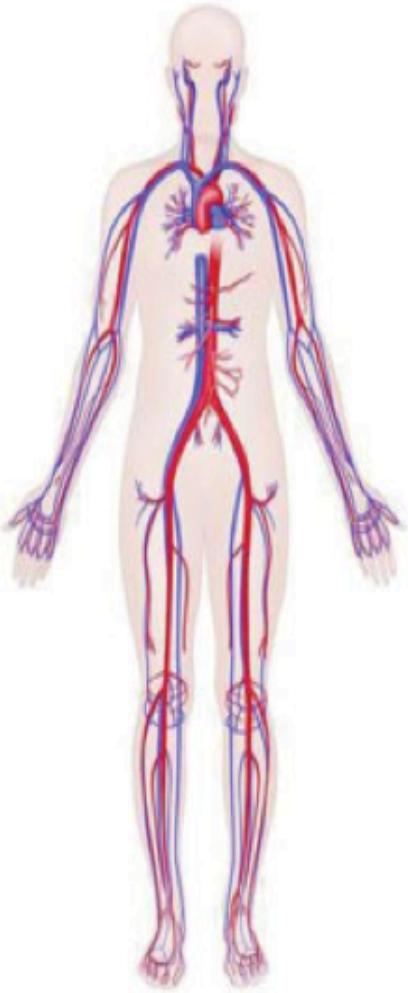
# CNS vaskulit



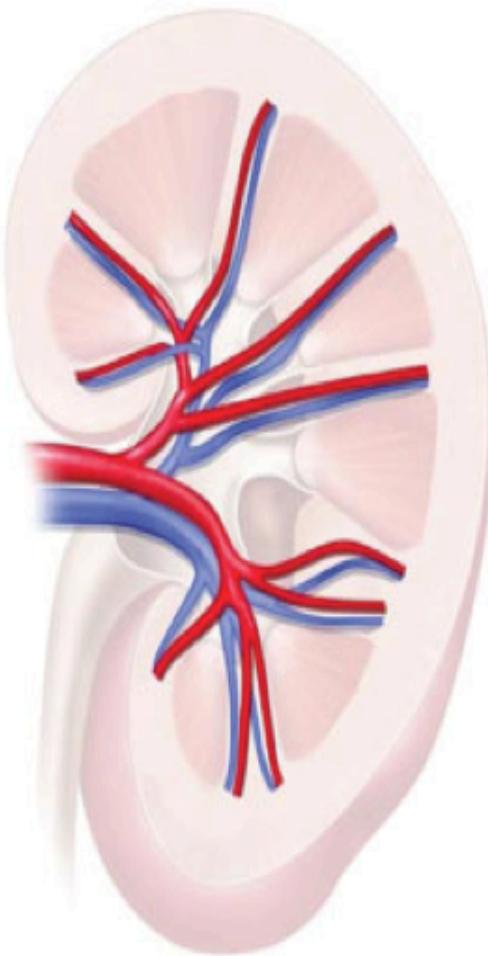
# Kliniska symtom vid CNS vaskulit

- Kramper och status epilepticus
- Huvudvärk
- Stroke
- Fokal neurologi: nedsatt syn, språk svårigheter, stört rörelsemönster
- Svåra diffusa neurokognitiva besvär
- Psykiatriska symtom, tex hallucinationer
- Fluktuerande medvetande-koma

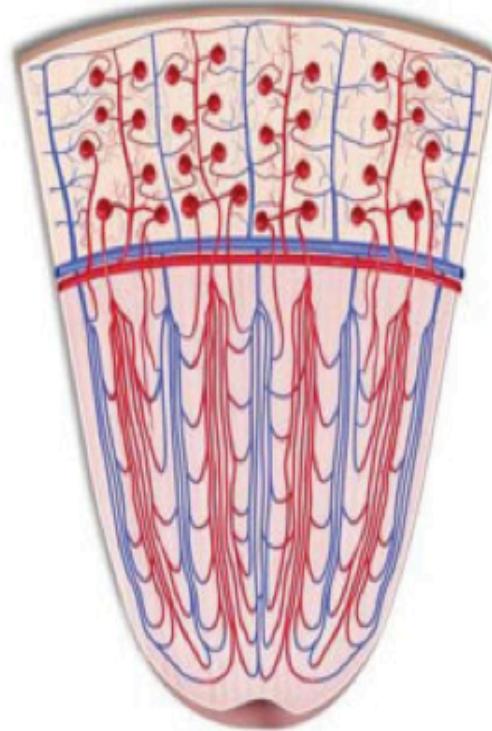
**A Large Vessels**



**B Medium Vessels**



**C Small Vessels**



# Nomenclature of Vasculitides

## 2012 International Chapel Hill

### **Large vessel vasculitis (LVV)**

Takayasu arteritis (TAK)  
Giant cell arteritis (GCA)

### **Medium vessel vasculitis (MVV)**

Polyarteritis nodosa (PAN)  
Kawasaki disease (KD)

### **Small vessel vasculitis (SVV)**

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)  
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)  
IgA vasculitis (Henoch-Schöönlein) (IgAV)  
Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)

### **Variable vessel vasculitis (VVV)**

Behcet's disease (BD)  
Cogan's syndrome (CS)

# Nomenclature of Vasculitides

## 2012 International Chapel Hill

- **Single-organ vasculitis (SOV)**

- Cutaneous leukocytoclastic angiitis
  - Cutaneous arteritis
  - Primary central nervous system vasculitis
  - Isolated aortitis
  - Others

- **Vasculitis associated with systemic disease**

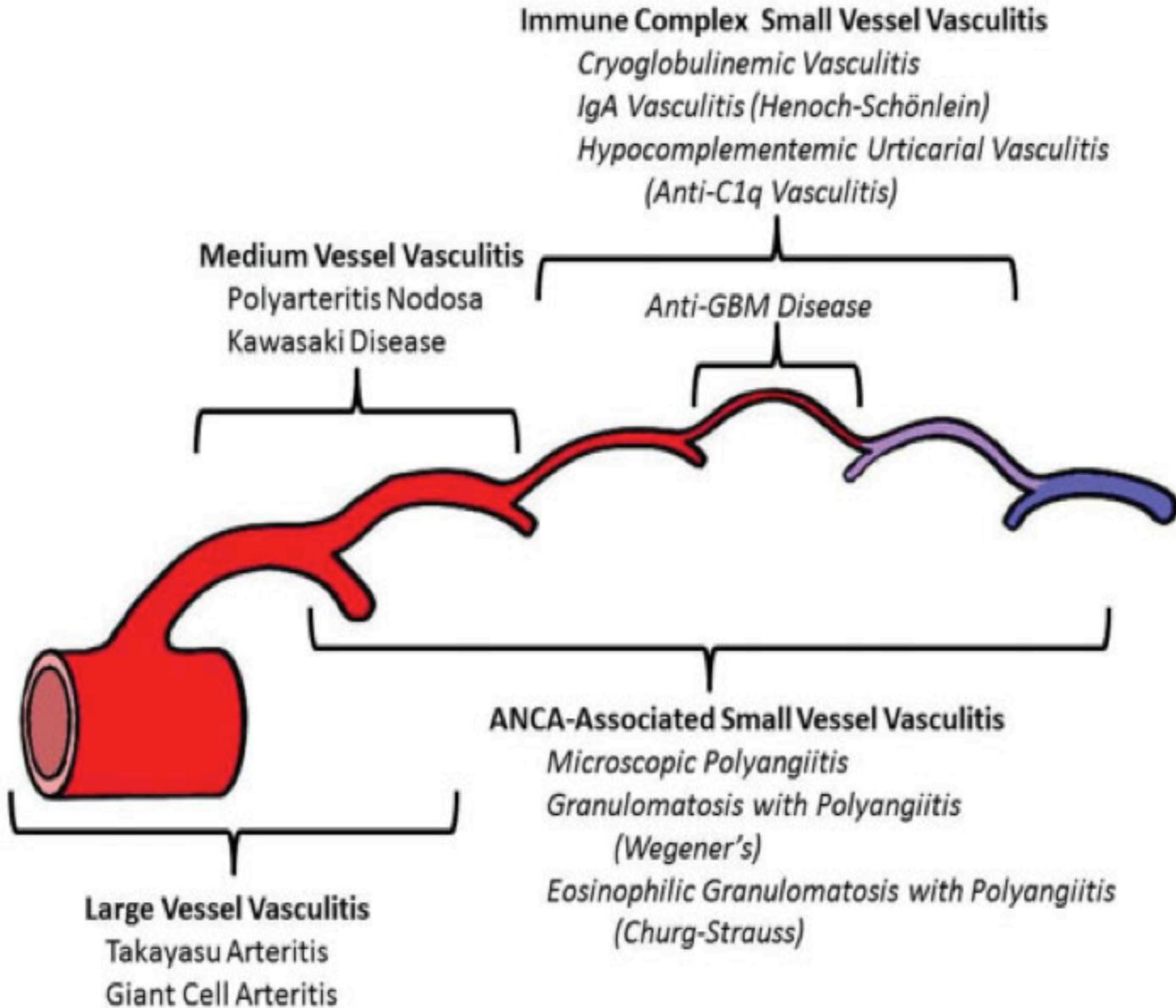
- Lupus vasculitis
  - Rheumatoid vasculitis
  - Sarcoid vasculitis

- **Vasculitis associated with probable etiology**

- Hepatitis C virus–associated cryoglobulinemic vasculitis
  - Hepatitis B virus–associated vasculitis
  - Syphilis-associated aortitis
  - Drug-associated immune complex vasculitis
  - Drug-associated ANCA–Cancer-associated vasculitis
  - Others

# *Current Classification of childhood vasculitides.*

**JENNETTE ET AL, 2012.**



# Predominantly small vessel vasculitis

## *Granulomatous:*

- Wegener granulomatosis (WG, now referred to as **\*GPA**)
- Churg Strauss syndrome (CSS, now referred to as **\*\*EGPA**)

## *Non granulomatous:*

- Microscopic polyangiitis
- **Henoch Schönlein purpura (HSP)**
- Isolated cutaneous leukocytoclastic vasculitis
- Hypocomplementemic urticarial vasculitis

# Predominantly medium-sized vessel vasculitis

- Childhood polyarteritis nodosa (PAN)
- Cutaneous polyarteritis
- **Kawasaki disease.**

# Predominantly large vessel vasculitis

- Takayasu arteritis (TA)

# Other vasculitis

- Behçet's disease
- Vasculitis secondary to infection (including Hepatitis B associated PAN), malignancies and drugs, including hypersensitivity vasculitis
- Vasculitis associated with other connective tissue diseases
- Isolated vasculitis of the CNS (Childhood Primary Angiitis of the Central Nervous System: cPACNS)
- Cogan's syndrome
- Unclassified

# Hur stort är problemet?

- Vaskulitsjukdomar hos barn är ovanliga
- Rapporterad årlig incidens: 12 - 53 per 100,000 barn

# Relativt vanliga barnreumatologiska tillstånd där neuroinflammation förekommer



# HSP

## Epidemiologi

- Vanligaste systemiska vaskuliten i barndomen
- Incidens 10-20/100 000 barn/år
- 1,2 pojkar : 1 flickor
- Vanligast bland barn 2-11 år



# HSP kliniska symtom

(Eur J Pediatr 2010;169:643-650)

Affekterat organ	Förekomst	Beskrivning
Hud	100%	Purpura , ödem
Leder	Upp till 82%	Ledsvullnad och ledvärv
Mage och tarm	50-75%	Buksmärta, gastrointestinal blödning, invagination
Njurar	20-60%	Hematuri, proteinuri, hypertension, nefrit, nefros
Urinvägar och kön	Upp till 27% av pojkar	Inflammation av testikeln, svullnad av skrotum
CNS	2%	<b>Huvudvärk, kramper, blödning, cerebral vaskulit</b>
Lungor	<1%	Interstitiell lunginflammation

# HSP

## Behandling och Prognos

- HSP vanligtvis självläkande
- CNS engagemang associerat med ökad morbiditet och mortalitet
- First line treatment: Puls-steroider
- Kritiskt tillstånd: plasmapheres och IVIG
- Mycket ovanligt med bestående skador men då oftast orsakade av stroke.

# HSP - CNS engagemang

*Belman et al pediatrics, 1985 (79 cases)*

- Mental status changes 71%
- Seizures 51%
- Hemiparesis 14%

*Ostergaard et al , Acta Paeditr, 1991 (26 children with CNS )*

- 8 (31%) behavioral changes
- 12 (46%) EEG abnormalities
- One year fo-up only 4 EEG normalized. The other 8 more associated with headache

*Reports in the litterature:*

Seizures, coma, subarachnoidal hemorrhage, Guillain-Barre, ocular involvement, ataxia, peripheral neuropathy, intracranial hemorrhage.



# Kawasakis Sjukdom

## Diagnostiska kriterier (American Heart Association)

Feber >5 dgr samt fyra av nedanstående:

1. Konjunktivit bilateral, icke suppurativ
2. Lymfadenopati på halsen >1,5 cm
3. Polymorft utslag utan vesikler eller crustor
4. Enantem på läppar och munslemhinna
5. Palmara/plantara erythem och ödем, senare fjällning

- Irritabilitet ?
- CNS påverkan?

# Kawasaki Klinisk bild -CNS!



# KD Epidemiologi

- 80% av barnen < 5 år
- Vanligast hos asiater
  - 110/100 000/år (Japan)
  - 5-10/100 00/år  
(western)
- CNS engagemang ? %



Child with Kawasaki disease  
(red eyes, dry cracked lips, red tongue)

# KD - CNS engagemang

## *At onset:*

Irritability 50 % ( 90-100 %?)

Aseptic meningitis, MAS

Hemiplegia                  ataxia

SIADH                        coma

Seizures

## *Long term complications*

- Sensoneuronal hearing loss (40 pat)

55% hearing loss within the first 30days and 30% still had hearing loss six months later

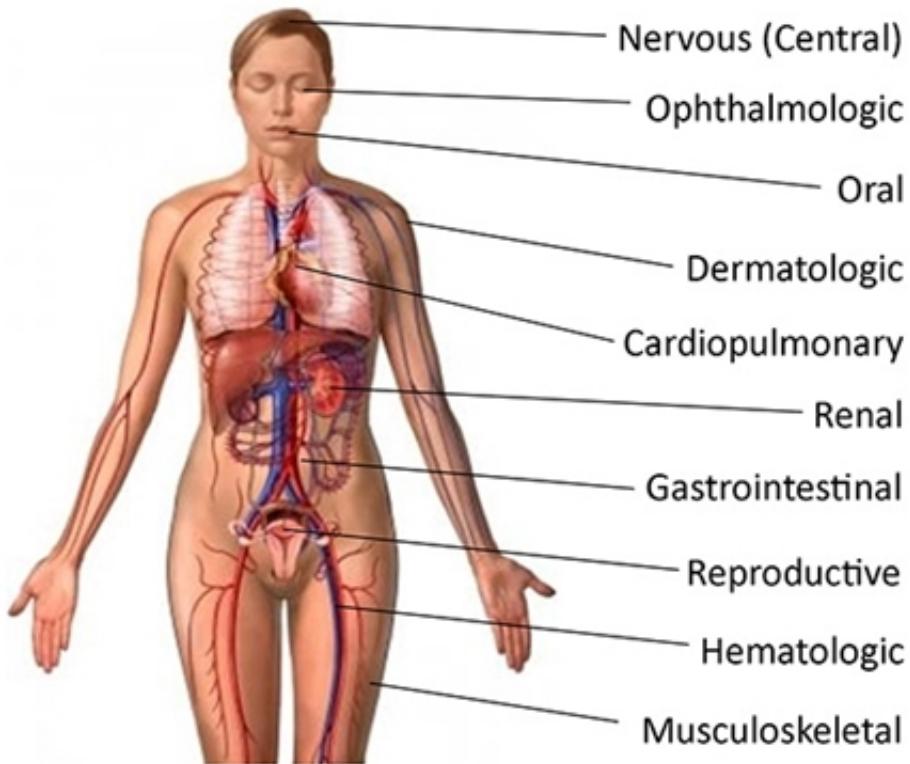
- Behavioral changes (65 pat)

increase in long-term behavioral problems in children following KD when compared with hospital- and sibling-matched controls

Relativt ovanliga barnreumatiska tillstånd där  
CNS engagemang är vanligt förekommande



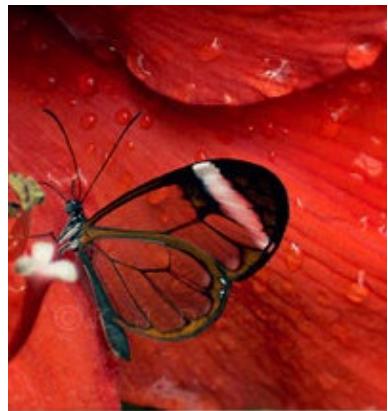
## Body System Affected By SLE



# SLE i barndomen

- 10-20% av alla SLE fall debuterar innan 19 år
- Uppskattas prevalence 5-20 / 100,000 barn
- Högre förkomst
  - Asian, Blacks, Hispanics, Native American
- Kvinna /man ratio : 5:3 i prepuberteten  
9:1 i vuxen ålder

# Manifestationer av CNS-Lupus



Central	Peripheral
Aseptic meningitis	Guillan- Barre
Cerebrovascular disease	Autonomic neuropathy
Demyelinating syndrome	Mononeuropathy
Headache	Cranial neuropathy
Seizures	Polyneuropathy
Mood disorders	Myastena Gravis
Psychosis	
Cognitive dysfunction	

# CNS-Lupus

- Alla CNS symtom beskrivna hos vuxna kan även förekomma hos barn
- Förekomst 20-95% av patienterna
- Saknas en vedertagen definition för “CNS –lupus”
- Majoriteten av barnen med SLE utvecklar CNS symtom under de förska åren av sjukdom – 40% vid diagnos, 70% inom första året

# Prevalence of cSLE according to age

Hiraki LT, et al. Arthritis Rheum 2012; 64: 2669-76.

Age group	Prevalence /100,000 children
3 to < 6 years	0.48
6 to < 9 years	1.40
9 to < 12 years	4.87
12 to < 15 years	11.16
15 to < 18 years	18.92

# Kognitiv dysfunktion – differential diagnoser

- “Normalt” beteende hos tonåring med kronisk sjukdom
- Primär psykiatrisk diagnos
- Drogpåverkan
- Läkemedelsbiverkan
- Infektion
- Metabol rubbning
- Trauma

# Cognitive dysfunction

Klein-Gitelman M, et al. Curr Rheumatol Rep 2009; 11: 212-7.

Specific symptoms suggestive of SLE-related cognitive impairment

- Abrupt-onset
- No or minimal recognizable precipitants
- Temporal-association between onset, improvement and exacerbation of cognitive abnormalities with general SLE activity
- Presence of atypical features (e.g. severe weight loss and mild depression)

# Långtidseffekter?

Kognitiva and psychosociala funktioner



# Klart ökad risk för infektioner vid SLE

- Secondär immunbrist
  - Leukopenia
  - Lymphopeni
  - Polyclonal hypergammaglobulinemi
  - Komplementbrist
  - Påverkan på mjälten
- Läkemedelseffekter
- Ökad risk för systeminfektioner med kapslade bakterier, herpes virus, TBC, invasiv aspergillosis

*Behandla snabbt*

*Vaccinera*



**TAKE PREDNISONE THEY  
SAID.**

**YOU'LL FEEL BETTER THEY SAID.**

# 1 minut bensträckare



# Flicka 9 år

## KI 8.30

**Nuvarande sjukdomar** Systemisk JIA under behandling med sc Mtx och Roactemra

**Aktuellt** Förr sju dagar sedan blivit svullen på västra sidan av halsen. Dagen efter feber, nästan 40 grader. Sökt blivit successivt försämrad med tilltagande svullnad på halsen, kvarstående feber, ökad trötthet samt ont i magen

**Status** Blek flicka som andas lite snabbt. Torra läppar.  $38,5^{\circ}\text{C}$ .

Kraftig rodnad bak i svalget..

Cor frekvens 140, Blodtryck 70/40 mmHg, kapillär återfyllnad 3 sek.

Ömmar distinkt under hö och vä arcus samt i epigastriet.

resistens under hö arcus och epigastriet och misstänkt palp mjälte..

Nervsystem: Klar, vaken, ej nackstel. Rör sig symmetriskt.

Inga uppenbara artriter

- CRP 293.
- ASAT 12, ALAT 3, GT 2,2.
- Blodstatus inkl diff visar trombocytopeni med värde på 23.
- Blodgas väsentligen normala förutom en hyponatremi.

# Flicka 9 år

**KI 17)**

*Lab visat Pos Monospot. 3, PK 1,8, GT 2,2. Albumin 23,. TG 4,4, fibrinogen 0,7.*

**Status**

*Vid us febril mycket trött men redig. Lättblödande från munslemhinnor  
insättning av pulssteroider i 3 dagar. Antibiotikabeh med Meronem*

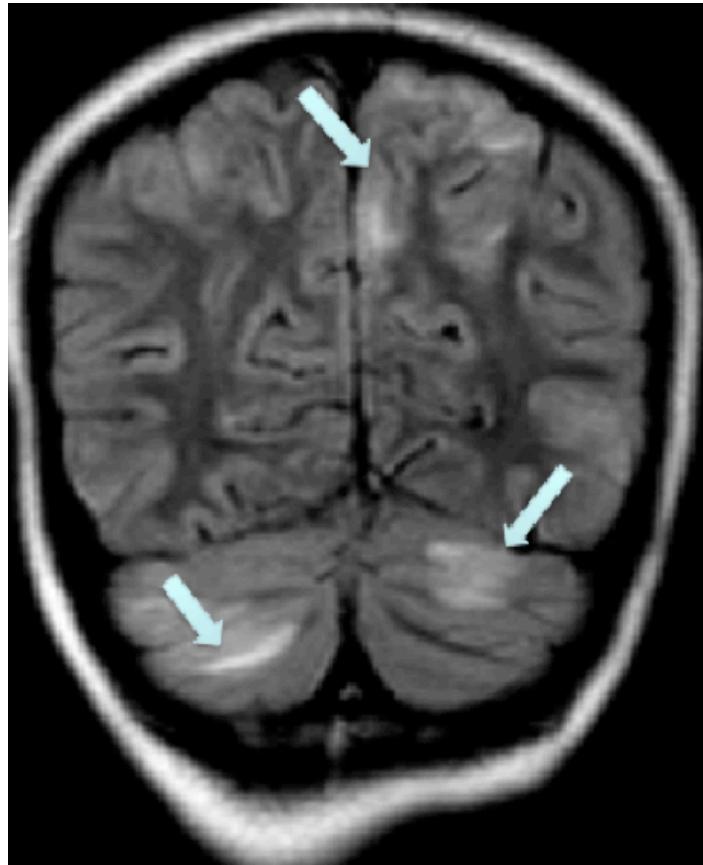
**KI 22)**

*Ferritin > 90 000*

*Allt mer motoriskt orolig*

*Status Epilepticus*

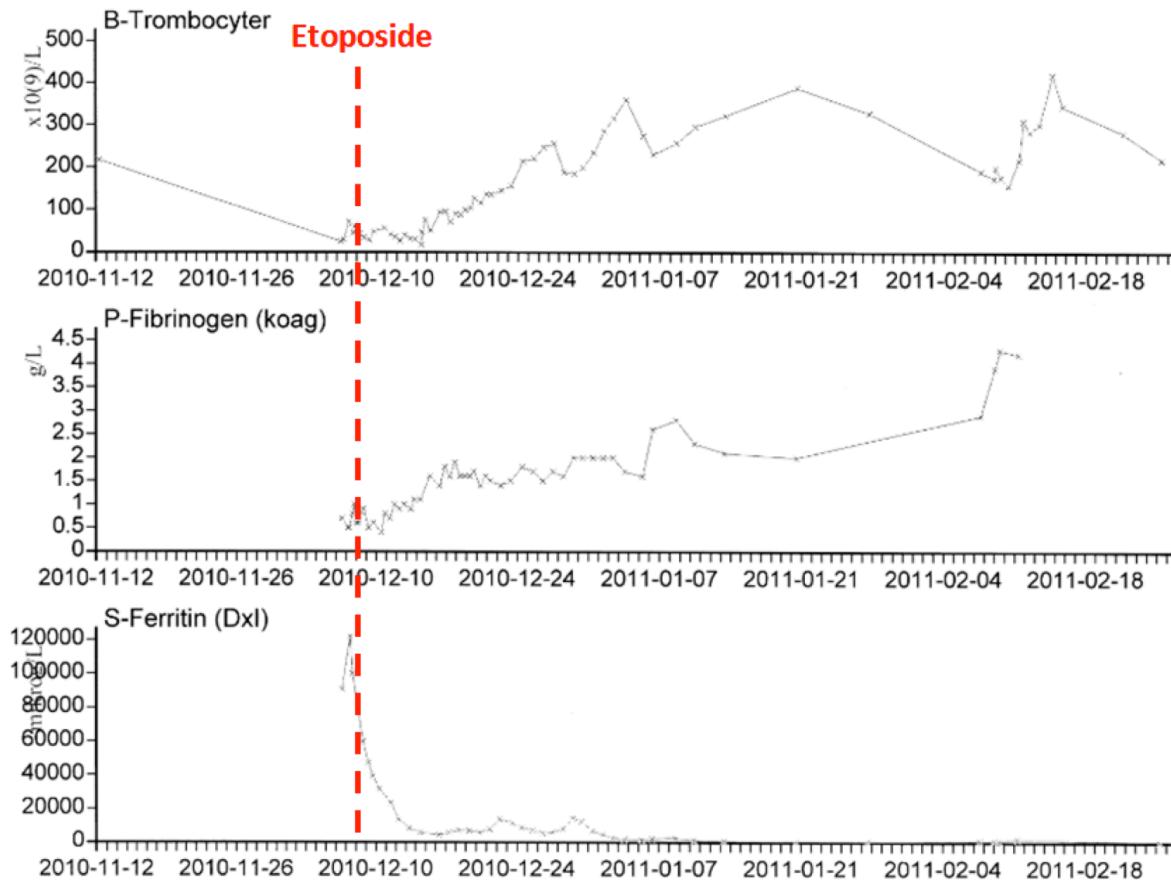
*BIVA*



MRI dagen efter inkomst

# Respons på etoposide

Patient 2



# Macrophage Activation Syndrome (MAS)

- Highly stimulated but ineffective immune response



# Macrophage Activation Syndrome (MAS)

- A complication associated with rheumatic diseases
- Frequent but under-diagnosed???
- High mortality
- Deserves high threshold of suspicion
- Early diagnosis and prompt start of therapy required

# Rheumatic Diseases Associated with MAS

SoJIA

SLE

Systemic Sclerosis

MCTD

Polyarticular JIA

Rheumatoid arthritis

Sarcoidosis

Sjogren's syndrome

Kawasaki disease

Polyarthritis nodosa

Juvenile dermatomyositis

# Main manifestations of MAS

- Fever
- Hepatosplenomegaly
- Cytopenia
- Liver disease
- Coagulopathy
- CNS involvement

# Diagnostic issues

- MAS is a serious, life-threatening complication
- Early recognition and treatment are critical

## Differential diagnoses

- disease flares
- infections
- medication side effects

# Handläggning av CNS-engagemang vid barnreumatologiska tillstånd

- (1) Differentiera rheuma genes från andra tillstånd
- (2) Bedöm sjukdomsaktivitet och svårigehtsgrad
- (3) Överväg fördelar och risker med insättande av terapi.

# Klinisk bedömning

- Huden
  - Lederna
  - Neurolog status
  - Ögonbotten
  - EEG
- 
- Neuropsykiatrisk undersökning!

# Provtagning

- Inflammations markörer
- Blodstatus och diff
- Immunologi (ANA, ANCA, komplement)
- Koagulationsprover
- Infektionsutredning backterie, svamp, och virus
- LP and analyser av CSF
- Neuronala antikroppar

# Neuroradiologi och Angiographi

- Parenchymal Imaging
  - MRI (magnetic resonance imaging)
    - T1 and T2
    - Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)
    - Gadolinium enhancement
    - Diffusion-Weighted Imaging (DWI)
- Vascular Imaging
  - Magnetic Resonance Angiography (MRA)
  - Conventional angiography (CA)

# Hjärnbiopsi

# Behandling

- Inducera remission
  - Puls steroider
  - + cyclophosphamide
  - + IVIG
  - + Rituximab?
  - + Other biological agents?
  - + Etoposid
- Underhållsbehandling
  - Lowe dos glucocorticosteroids
  - + addiditional immunosuppressant drugs

# ”Take home messages”

- Tänk på neuroinflammation!
- Mycket varierande klinisk bild
- Neuroradiologi och blodprov kan vara helt normala
- Tidig och aggressiv terapi



Collaborative efforts are needed to  
minimize CNS-involvement

# Tack