

LESI NERVUS OKULOMOTOR INVOLVED PUPIL ET CAUSA ANEURISMA PADA PASIEN DENGAN STROKE SUBARACHNOID HEMORRHAGIC DAN SYSTEMIC LUPUS ERITHEMATOSUS

I Ketut Aryawan¹, AA Mas Putrawati Triningrat¹, Made Paramita Wijayati¹, Ida Ayu Sri Indrayani², Pande Ketut Kurniari³

¹Departemen Ilmu Kesehatan Mata, FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia

²Departemen Neurologi, FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia

³Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia

Diterima 1 Mei 2021

Disetujui 31 Mei 2021

Publikasi 31 Mei 2021

Korespondensi: aryawan.ketut@yahoo.com

Cara merujuk artikel ini: Aryawan (et al). 2021. Lesi Nervus Okulomotor Involved Pupil et causa Aneurisma Pada Pasien dengan Stroke Subanachnoid Hemorrhagic dan Systemic Lupus Eritheatosus. Callosum Neurology Journal 4(2): 73-79. DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v4i2.163>

ABSTRAK

Latar Belakang: *Peripheral Neuropathy* salah satunya adalah lesi nervus okulomotor merupakan salah satu manifestasi klinis pasien *Systemic Lupus Eritheatosus* (SLE).

Kasus: Perempuan 34 tahun mengeluh kelopak mata kiri turun disertai pandangan double bila kelopak mata kiri diangkat sejak 1 bulan sebelum pemeriksaan. Pasien dengan riwayat nyeri kepala dan SLE sejak tahun 2006. Pada pasien didapatkan pupil anisokor dengan ukuran pupil pada mata kanan 3 mm, dengan reflex langsung dan tidak langsung positif. Pada mata kiri didapatkan ukuran pupil 6 mm dengan reflex langsung dan tidak langsung negatif.

Pada gambaran CT-Angiography didapatkan gambaran dilatasi Arteri Carotid Siphon Kiri.

Diskusi: Lesi nervus okulomotor involved pupil paling sering disebabkan oleh karena adanya kompresi aneurisma pada *posterior communicating artery* dan *internal carotid artery*. Adanya SLE meningkatkan risiko terjadinya kelainan serebrovaskular.

Simpulan: SLE with oculomotor nerve palsy will increase risk of cerebrovascular event.

Kata kunci: Oculomotor Nerve Palsy, Subarachnoid Hemorrhage, Systemic Lupus Eritheatosus

ABSTRACT

Background: *Peripheral neuropathy* is one of the clinical manifestations in patient with SLE, Oculomotor nerve palsy is one type of cranial neuropathy seen with SLE patient.

Case: a 34 years old female complained left eyelid drop and double vision when see with both eyes since 1 month before examination. Patient with history of headache and diagnosed with SLE since 2006 with regular treatment. From the examination, pupil anisocor, on the right eye pupil was 3 mm in diameter with positif direct and indirect reflex. On the left eye pupil was 6 mm with negative direct and indirect reflex.

CT-Angiography shows dilatation of the left siphon carotid artery.

Discussion: Oculomotor nerve palsy mostly caused by aneurysm compression in posterior communicating artery and internal carotid artery. Risk of cerebrovascular event increased in patient with SLE than general population.

Conclusion: SLE with oculomotor nerve palsy will increase risk of cerebrovascular event.

Keywords: Oculomotor Nerve Palsy, Subarachnoid Hemorrhage, Systemic Lupus Eritheatosus

Latar Belakang

Nervus Okulomotor, adalah salah satu nervus motorik yang terlibat kedalam pergerakan bola mata yang mempersarafi seluruh otot ekstraokular kecuali lateral rectus dan oblique superior, dan memiliki serabut parasimpatis yang berfungsi dalam akomodasi dan konstiksi pupil, serta mempersarafi otot levator palpebral. Kelumpuhan pada nervus okulomotor dapat mengganggu pergerakan mata, respon pupil terhadap cahaya, atau keduanya.^{1,2,3} Lesi nervus okulomotor lebih banyak ditemukan pada pasien berusia di atas 60 tahun daripada pada usia yang lebih muda, dapat terjadi secara kongenital ataupun didapat, komplis ataupun parsial, *pupil-sparing* atau *involving pupil*, terisolasi atau yang disertai dengan tanda keterlibatan neurologis yang lebih luas. Lesi nervus okulomotor dapat disebabkan oleh gangguan mikrovaskular (42%), trauma (12%), kompresi akibat neoplasma (11%), pasca operasi bedah saraf (10%) dan kompresi akibat aneurisma (6%). Beberapa laporan kasus menyatakan lesi nervus okulomotor juga dapat disebabkan oleh suatu proses autoimun seperti yang dilaporkan oleh Rosenstein et al pada tahun 1989 menyatakan bahwa gejala tunggal lesi nervus okulomotor merupakan salah satu manifestasi klinis awal dari *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE).^{4,5}

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) adalah suatu penyakit autoimun yang menyerang jaringan ikat dan mengenai berbagai macam sistem organ dengan perjalanan klinis yang kronis dengan tingkat kekambuhan yang tinggi yang ditandai oleh berbagai macam manifestasi klinis dan berbagai macam profil autoantibodi yang terlibat didalamnya.^{6,7,8} *Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus* (NPSLE) adalah salah satu jenis SLE yang ditandai oleh spektrum gejala klinis yang luas dan terjadi pada 14 – 75% pasien SLE, manifestasi neurologis yang ditimbulkan diantaranya adalah lesi nervus okulomotor yang dilaporkan terjadi pada 10%– 35% pasien dengan NPSLE.⁹ Keterlibatan vascular adalah faktor utama dalam perkembangan berbagai macam manifestasi klinis pada system safaf pusat pada pasien dengan SLE, sehingga pasien dengan SLE memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadi kelainan dalam cerebrovaskular bila dibandingkan dengan populasi normal. Kelainan serebrovaskular yang dapat terjadi diantaranya adalah berbagai macam stroke, iskemik ataupun perdarahan, *intracerebral haemorrhage*, dan *Subarachnoid Haemorrhage* (SAH).⁸ Artikel ini bertujuan untuk melaporkan

kasus lesi nervus okulomotor *involved* pupil pada pasien dengan stroke SAH dan SLE.

Ilustrasi Kasus

Pasien perempuan 34 tahun dikonsulkan ke departemen neurologi pada tanggal 25 April 2018 dengan SLE, skleroderma, gastritis ec steroid induced, *completed stroke* (post SAH) dd/ *cerebral sinus venous thrombosis* (CSVT). Pasien mengeluhkan kelopak mata kiri tidak dapat dibuka sejak 1 bulan sebelum pemeriksaan, muncul mendadak dan menetap hingga saat pemeriksaan, keluhan tidak dirasakan membaik setelah pasien beristirahat. Pasien juga mengatakan penglihatan ganda jika kelopak mata kiri diangkat, dan menghilang bila kelopak mata kiri tertutup. Pasien juga mengeluhkan mata kiri sulit untuk digerakkan yang muncul bersamaan dengan keluhan kelopak mata yang tidak dapat dibuka. Pasien mengatakan memiliki riwayat nyeri kepala hebat mendadak yang dirasakan kurang lebih 1 bulan sebelum pemeriksaan, keluhan disertai dengan muntah-muntah, lemas pada badan dan penurunan kesadaran, kemudian pasien menjalani perawatan di RSUD Manguhusadha Badung selama 14 hari, dikatakan mengalami stroke perdarahan. Empat hari setelah dirawat pasien mengalami keluhan kelopak mata turun. Pasien diketahui menderita SLE sejak tahun 2006 dan rutin berobat ke RSUP Sanglah dengan terapi azatriopin 2x50 mg dan Dornier 2x20 mg.

Pemeriksaan oftalmologi didapatkan posisi bola mata Exotropia (XT) 30°. Pemeriksaan pada mata kanan didapatkan visus 6/18 dengan pin hole menjadi 6/15 dengan segmen anterior dan posterior dalam batas normal. Pemeriksaan oftalmologi pada mata kiri didapatkan visus 6/18 dengan pin hole menjadi 6/12, didapatkan adanya ptosis pada palpebra dengan *Margin Reflex Distance* (MRD) 0. Pemeriksaan pupil didapatkan bentuk bulat, mid-dilatasi, dengan diameter 6 mm, reflex langsung dan tidak langsung yang menurun, tidak ditemukan adanya *relative afferent pupillary defect*. Pemeriksaan segmen posterior pada mata kiri dalam batas normal. Pada pemeriksaan gerakan bola mata didapatkan terhambat ke segala arah kecuali ke lateral pada mata kiri. Pemeriksaan *Force Duction Test* (FDT) pada kedua mata tidak didapatkan adanya restriksi dan pemeriksaan *Force Generation Test* (FGT) pada mata kanan normal dan pada mata kiri didapatkan adanya paresis ke segala arah kecuali ke lateral.



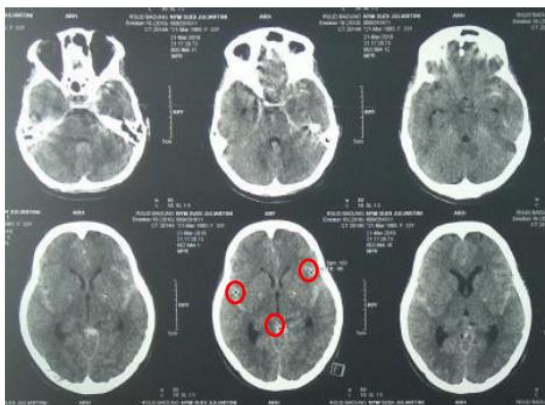
Gambar 1. Foto mata pasien dengan kondisi ptosis pada mata kiri



Gambar 2. Foto *Nine Gaze* pasien menunjukkan terhambatnya gerakan bola mata kiri kecuali gerakan abduksi

Pemeriksaan CT-Scan kepala yang dilakukan di RSUD Manguhusadha menunjukkan adanya perdarahan subaraknoid bilateral, perdarahan falx serebri dan sisterna basalis kuadrigeminal, serta ditemukan adanya tanda-tanda edema otak.

Pasien didiagnosis dengan ptosis okuli sinistra et causa lesi Nervus III *involved pupil* et causa proses intracranial (suspek aneurisma) dengan SAH dan SLE. Pasien diberikan terapi neuroprotektor dan direncanakan untuk pemeriksaan CT-Angiography (CTA). Terapi yang diberikan oleh bagian Interna adalah metilprednisolon dengan dosis 62.5 mg



Gambar 1. Foto CT Scan pasien yang menunjukkan adanya perdarahan subaraknoid bilateral,

perdarahan falx serebri dan sisterna basalis kuadrigeminal (tanda lingkaran merah)

intra vena setiap 12 jam, aspilet 80 mg tiap 24 jam, amlodipin 5 mg tiap 24 jam, omeprazol 40 mg tiap 12 jam dengan rencana tindak lanjut pemeriksaan CT-Angiography sesuai dengan bagian Neurologi dan Bagian Mata. Bagian Neurologi mendiagnosis pasien dengan *Completed Stroke* (post *Subarachnoid Hemorrhage* (SAH)) dd/ CSVT dan SLE, dengan planning pemeriksaan CT-Angiography.



Gambar 4. Foto *nine gaze* pasien saat kontrol ke poliklinik mata menunjukkan gambaran ptosis minimal pada mata kiri dan terdapat hambatan gerakan bola mata kiri kecuali gerakan abduksi.

Tanggal 17 Mei 2018, pasien kontrol ke poli mata membawa hasil CTA, dengan keluhan kelopak mata dirasakan sudah lebih terangkat daripada sebelumnya, namun penglihatan ganda masih dirasakan oleh pasien bila kelopak matanya diangkat secara keseluruhan, keluhan nyeri kepala disangkal. Hasil CTA menunjukkan terdapat gambaran dilatasi pada Arteri Carotid Siphon kiri, ukuran 1 cm x 1.2 cm, mengesankan suatu gambaran aneurisma. Pasien direncanakan untuk kontrol kembali untuk rencana dilakukannya tindakan penanganan aneurisma setelah terapi kortikosteroid, namun pasien tidak pernah datang kembali.



Gambar 5. Gambaran angiografi menunjukkan adanya gambaran dilatasi pada Arteri Carotid Siphon kiri, ukuran 1 cm x 1.2 cm, mengesankan suatu gambaran aneurisma (panah merah).

Diskusi

Pasien wanita 34 tahun dikonsulkan dengan keluhan kelopak pada mata kiri turun yang disertai dengan adanya diplopia apabila kelopak mata kiri diangkat. Pada pemeriksaan didapatkan adanya ptosis pada mata kiri, dengan Hirschberg XT 30°. Pergerakan bola mata didapatkan adanya hambatan pergerakan bola mata, kecuali gerakan abduksi pada mata kiri. Pada pemeriksaan FDT tidak ditemukan adanya restriksi, dan pada pemeriksaan FGT ditemukan adanya paresis, pasien dengan riwayat SLE, Pasien didiagnosis dengan ptosis okuli sinistra et causa lesi Nervus III *involved pupil* et causa proses intracranial (suspek aneurisma) dengan SAH dan SLE.

Lesi nervus okulomotor merupakan salah satu kondisi patologis yang terjadi sebagai akibat oleh karena adanya kerusakan pada nervus okulomotor yang menyebabkan terjadinya disfungsi dari otot-otot somatik (otot rektus superior, inferior, dan medial; otot oblik inferior dan levator palpebra superior) dan otot-otot autonom (*sphincter pupil* dan siliar). Penegakan diagnosis adanya lesi nervus okulomotor meliputi anamnesis mengenai gejala dan pemeriksaan fisik. Pasien dengan adanya lesi nervus okulomotor datang dengan keluhan diplopia binokuler yang disertai dengan adanya ptosis pada palpebra yang menetap.^{9,10,11}

Disfungsi pupil dengan lesi nervus okulomotor disebabkan oleh adanya kehilangan input parasimpatis yang mengakibatkan pupil menjadi mid-dilatasi dan respon buruk terhadap cahaya. Kondisi ini dapat disebabkan oleh adanya kompresi

pada hubungan antara *posterior communicating artery* (PCoA) dan *internal carotid artery* (ICA) yang dapat disebabkan oleh adanya aneurisma, kompresi karena adanya tumor ataupun karena proses inflamasi lainnya.^{2,12}

Beberapa pemeriksaan pencitraan serebrovaskular dapat dilakukan pada pasien dengan lesi nervus okulomotor *involved pupil* yang bertujuan untuk mendeteksi adanya aneurisma, antara lain *catheter angiography*, *magnetic resonance angiography* (MRA) atau *computed tomography angiography* (CTA). CTA dan MRA dapat mendeteksi adanya aneurisma dengan diameter paling kecil 3 mm. CTA merupakan metode yang paling cepat dan dapat memberikan gambar dengan resolusi yang lebih baik.^{2,13} Hal ini adalah sesuai didapatkan pada laporan kasus, dimana pada pemeriksaan CTA didapatkan adanya gambaran dilatasi pada Arteri Carotid Siphon kiri, ukuran 1 cm x 1.2 cm, mengesankan suatu gambaran aneurisma, yang diperkirakan sebagai penyebab dari lesi nervus III *involved pupil* pada pasien ini.

Rosenstein dkk melaporkan suatu laporan kasus mengenai lesi nervus okulomotor pada pasien dengan SLE, dan menyatakan bahwa *isolated lesion* nervus okulomotor merupakan salah satu manifestasi klinis awal dari SLE. *Cranial neuropathy* terjadi pada 12,7% pasien SLE dengan neuropati perifer, dengan salah satu manifestasi klinisnya adalah lesi nervus okulomotor.^{2,4,14,15} Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan SLE memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami kelainan serebrovaskular bila dibandingkan dengan populasi. Pasien SLE dilaporkan memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya berbagai macam jenis stroke, baik itu iskemik ataupun perdarahan dibandingkan dengan populasi pada umumnya khususnya pada usia kurang dari 50 tahun.^{8,16,17,18}

SLE merupakan suatu penyakit autoimun kronis pada jaringan ikat dan meliputi berbagai macam sistem organ. *Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus* (NPSLE) merupakan salah satu jenis manifestasi dari SLE yang terjadi pada 14-75% pasien dengan SLE.⁹ Keterlibatan vaskular adalah faktor utama dalam perkembangan berbagai macam manifestasi klinis pada sistem saraf pusat pada pasien dengan NPSLE. Proses inflamasi dan noninflamasi mempengaruhi pembuluh darah serebral, baik itu pembuluh darah arteri maupun pembuluh darah vena. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terdapat berbagai

macam proses yang mendasari terjadinya perubahan vaskular dalam NPSLE, diantaranya adalah adanya trombosis, adanya infiltrasi mediator inflamasi pada perivaskular, dan adanya proses destruktif dan proliferasif yang mengakibatkan terjadinya kerusakan endotel. Semua proses tersebut terlibat dalam system imun dalam berbagai macam mekanisme, diantaranya adalah *immune complex/complement injury*, vaskulopati karena adanya antiphospholipid (aPL) antibodi, disfungsi dari platelet dan faktor plasma yang mengakibatkan terbentuknya trombosis pada pembuluh darah. Adanya kerusakan sel endotel pembuluh darah adalah faktor utama dalam pathogenesis dari semua proses dalam sistem imun tersebut. Proses utama yang terlibat adalah adanya *direct binding* dari autoantibodi terhadap molekul tertentu yang diekspresikan pada permukaan sel endotel, seperti *beta 2 glycoprotein I*. Proses ini bersama dengan deposisi kompleks imun meningkatkan sitotoksitas komplemen dan

permeabilitas endotel dan menyebabkan sel endotel mengekspresikan molekul adhesi yang akan menarik lymphocyte dan monocyte dalam sirkulasi. Kombinasi dari semua proses tersebut akan menyebabkan teraktivasi aktivitas protrombotik, infiltrasi leukosit ke subendotelial dan menyebabkan lepasnya sel-sel endotel.⁸

Pengobatan SLE pada fase akut dengan menggunakan steroid atau immunosupresan akan menyebabkan terjadinya hipertensi sebagai efek samping yang akan menyebabkan terjadinya pembentukan aneurisma dan terjadinya rupture aneurisma, hal ini menjelaskan tingginya angka kejadian SAH pada pasien dengan SLE.¹⁶ Terjadinya vaskulitis pada pasien dengan SLE juga mempengaruhi terjadinya insiden SAH. Adanya inflamasi pada arteri akan menyebabkan terjadinya penyempitan dari lumen arteri, di mana hal ini akan mempengaruhi aliran darah serebral dan menyebabkan terjadinya iskemia dan stres hemodinamik, sehingga terjadi *atherosclerotic-like symptoms*. Hal ini selanjutnya akan membentuk terjadinya suatu aneurisma. Pada umumnya aneurisma yang terjadi adalah tipe sakular atau *berry aneurysm* yang dapat terjadi pada berbagai macam lokasi dari pembuluh darah serebral.^{8,16} Hasil CT-Scan pada laporan kasus menunjukkan terdapat adanya perdarahan subaraknoid bilateral.

Daftar Rujukan

Pemeriksaan CTA pada kasus menunjukkan gambaran dilatasi pada arteri carotid siphon kiri yang mengesankan suatu aneurisma.

Penggunaan *pulse dose* kortikosteroid pada pasien dengan SLE yang disertai dengan *isolated* lesi nervus oculomotor dengan menggunakan metilprednisolon intravena 1 gram per hari selama 3 hari diikuti dengan kortikosteroid oral atau *pulse therapy* kortikosteroid selama 3 siklus (pemberian metilprednisolon intravena 1 gram per hari selama 3 hari) yang diikuti dengan pemberian kortikosteroid oral yang bertujuan untuk memberikan efek immunosupresi dan efek anti inflamasi secara cepat menunjukkan perbaikan gejala yang ditimbulkan oleh pasien.^{14,15} Walaupun penelitian menunjukkan dengan penggunaan *pulse therapy* kortikosteroid terdapat perbaikan gejala, pasien dengan lesi nervus okulomotor *involved* pupil pada pasien dengan SLE dan SAH memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan pasien dengan SAH pada umumnya. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa angka mortalitas pasien SLE dengan SAH adalah 60%, sedangkan angka mortalitas pada pasien dengan SAH pada populasi pada umumnya adalah 39%.¹⁶

Kesimpulan

Lesi nervus okulomotor merupakan salah satu kondisi patologis yang terjadi sebagai akibat oleh karena adanya kerusakan pada nervus kranialis ketiga. Disfungsi pupil dengan lesi nervus okulomotor disebabkan oleh adanya kehilangan input parasimpatis yang disebabkan oleh adanya kompresi pada hubungan antara PCoA dan ICA yang sebagian besar disebabkan oleh adanya aneurisma. Adanya SLE pada pasien dengan lesi nervus okulomotor meningkatkan risiko terjadinya gangguan serebrovaskular bila dibandingkan dengan populasi pada umumnya. Sampai saat ini, penggunaan kortikosteroid *pulse dose* menunjukkan adanya perbaikan dari gejala lesi nervus okulomotor pada pasien dengan SLE dan SAH.

Konflik Kepentingan

Tidak ada

1. Taw LB, Taw MB. Oculomotor Nerve Palsy—An Integrative East-West Approach. *Proceedings of UCLA Healthcare*. 2015;19.

2. American Academy of Ophthalmology Staff. Third Nerve Palsy. In: Basic and clinical course-Neuro-Ophthalmology. San Fransisko: American Academy of Ophthalmology. 2017; p.248-253.
3. Ganger A, Yadav S, Singh A, Saxena R. A comprehensive review on the management of III nerve palsy. *Del J Ophthalmol.* 2016;27(2):86-90.
4. Rosenstein et al. Isolated, Pupil-Sparing Third Nerve Palsy as Initial Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Neuro-ophthalmol.* 1989;9:285-288.
5. Fang C, Leavitt JA, Hodge DO, Holmes JH, Mohny BG, Chen JJ. Incidence and etiologies of acquired third nerve palsy using a population-based method. *JAMA Ophthalmology.* 2017;135(1):23-28.
6. Palejwala NV, Walia HS, Yeh S. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Autoimmune Dis.* 2012;290898.
7. Silpa-Archa, Sukhum & Lee, Joan & Foster, C. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *The British journal of ophthalmology.* 2016 Jan 1;100(1):135-141.
8. Cavallaro M et al. Stroke and Systemic Lupus Erythematosus: A Review. *EMJ Rheumatology.* 2018;5(1):100-107
9. Hirohata S. Pathology of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. In *Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus* 2018 (pp. 43-58). Springer, Cham.
10. Yvonne S.P. Ng, Christopher J. Lyons. Oculomotor nerve palsy in childhood. *Canadian Journal of Ophthalmology.* 2005;40(5):645-653.
11. Colon AB, Feldman BH, Marcet MM, Abdullah Y. Acquired Oculomotor Nerve Palsy. 2014. Available at: http://www.eyewiki.aaopt.org/Acquired_Oculomotor_Nerve_Palsy.
12. Bruce et al. Third Nerve Palsies. *Seminars In Neurology*, v 27. Lee AG, Goodwin J, Younge BR. Third Nerve Palsy (Oculomotor Nerve Palsy). 2017. Available at : <https://emedicine.medscape.com/article/1198462overview>.
13. Lee AG, Goodwin J, Younge BR. Third Nerve Palsy (Oculomotor Nerve Palsy). 2017. Available at : <https://emedicine.medscape.com/article/1198462overview>.
14. Jong S Lee, Young B Roh, Boo S Oum and Im S Kwak. Isolated Oculomotor Nerve Palsy with Pupillary Abnormality in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus.* 1998;37(4):241-243.
15. Nakamagoe K, Yanagiha H, Miyake Z, Kondo Y, Hiyama T, Ishii A, Kaji Y, Oshika T, Sumida T, Tamaoka A. Monocular oculomotor nerve disorder manifesting as cranial neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Internal Medicine.* 2018 Dec 1;57(23):3445-9.
16. Torné R, Rodríguez-Hernández A, Bernard T, Abelló FA, Castan JV, Sahuquillo J. Subarachnoid hemorrhage in systemic lupus erythematosus: systematic review and report of three cases. *Clinical neurology and neurosurgery.* 2015 Jan 1;128:17-24.
17. Owada T, Takahashi K, Kita Y. Subarachnoid hemorrhage in systemic lupus erythematosus in Japan: two case reports and a review of the literature. *Modern rheumatology.* 2009 Oct 1;19(5):573-80.
18. Wiseman SJ, Ralston SH, Wardlaw JM. Cerebrovascular Disease in Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2016 Apr;47(4):943-950.