

CASO CLÍNICO: MENINGITIS DE REPETICIÓN

PABLO ORTIZ DE URBINA FERNÁNDEZ (RI)

DR. JOSÉ GUERRA LASO

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA – COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN

ABRIL 2021

MOTIVO DE INGRESO

- Mujer de 75 años que consulta por fiebre y disminución del nivel de conciencia

ANTECEDENTES PERSONALES

- No alergias medicamentosas conocidas.
- No hábitos tóxicos
- Hipertensión arterial de larga evolución bien controlada.
- Ulcus gástrico
- Artritis Reumatoide desde 2003 en seguimiento por S. Reumatología
- Osteoporosis
- Malformación arterio-venosa temporo-parietal derecha en seguimiento por Neurocirugía (RMN en 2010: lesiones residuales).
- Episodio de urticaria en marzo 2015, S. Alergología recomienda evitar Celecoxib e Hidroxicloroquina
- IQ: dos cesáreas, túnel carpiano mano derecha, cataratas ambos ojos, radiocirugía para MAV en 2005.

TRATAMIENTO ACTUAL

- **Metilprednisolona**
 - **Dosis variables ajustadas de forma artesanal por la propia paciente**
- Naproxeno
- Enantyum
- Calciferol
- Prolia
- Yurelax
- Omeprazol
- Captopril
- Noctamid

Tratamientos antiguos presentando mala tolerancia a los mismos:

- *Esteroides*
- *Leflunomida*
- *Metotrexato*

CRONOLOGÍA

Ingreso Marzo 2011

Ingreso Noviembre 2014

Ingreso Diciembre 2015

Ingreso Agosto 2019

MARZO 2011

- Ingreso en Medicina Interna
- LCR:
 - 323 células (99% polimorfonucleares)
 - Glucorraquia 43 (glucemia 153)
 - Proteínas 150
- Hemocultivos y cultivo LCR negativos
- Recibió tratamiento antibiótico con mejoría
- Alta por mejoría

DIAGNÓSTICO: MENINGITIS AGUDA BACTERIANA

NOVIEMBRE 2014

- Ingreso en Neurología
- LCR:
 - 42 células (96% polimorfonucleares)
 - Glucorraquia 41 (glucosa 133)
- Hemocultivos y cultivos de LCR negativos
- **Cisternografía isotópica → Fístula lumbar L3-L4 derecha**
 - **Posteriormente, abril 2015, RMN de columna lumbar no se objetivó fístula**

DIAGNÓSTICO: MENINGITIS AGUDA BACTERIANA

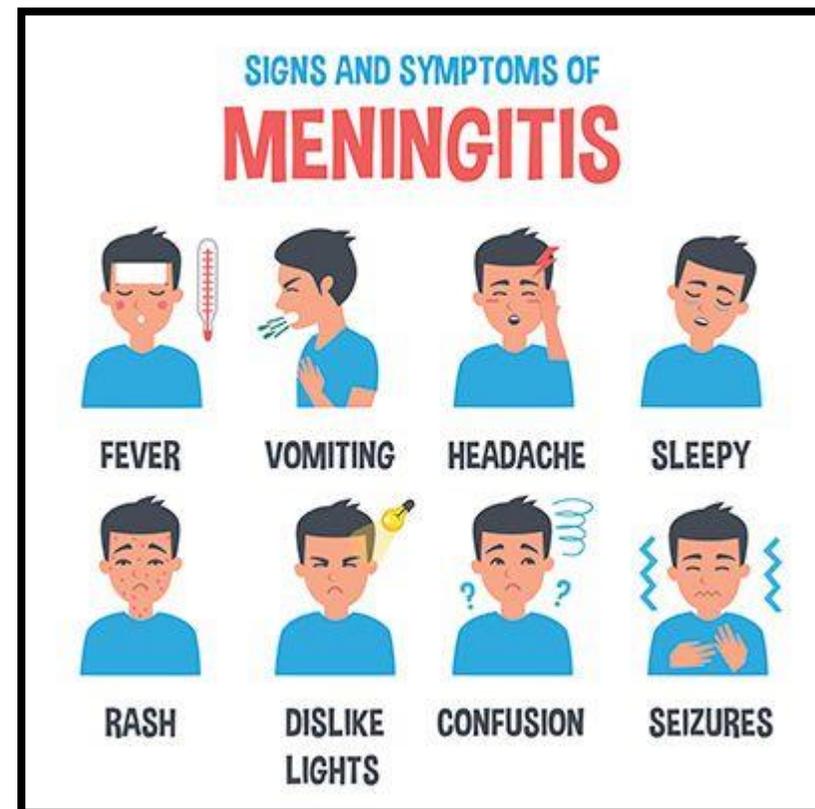
DICIEMBRE 2015

- Ingreso en UCI
- LCR:
 - Células: 276 (96% polimorfonucleares)
 - Glucorraquia 56 (46% respecto a glucemia)
 - Proteínas 36
- Buena evolución con tratamiento antibiótico
 - Ceftriaxona + Ampicilina
- Alta a planta 3° día de ingreso
- 10° día de ingreso en planta MI (13° en total)
→ DETERIORO NIVEL DE CONCIENCIA
- Reingreso en UCI
- **ACV hemorrágico de causa no filiada**
 - HSA frontal parasagital y parietal izquierdas
 - Probable hematoma subdural en hemisferio cerebeloso derecho
- No nuevos datos de infección
- Alta a planta 5° día (18° de ingreso en total)

DIAGNÓSTICO: SÍNDROME CONFUSIONAL
AGUDO SECUNDARIO A MENINGITIS AGUDA
RECURRENTE DE PERFIL BACTERIANO

INGRESO ACTUAL: AGOSTO 2019

- Cuadro de desorientación de 24 horas
- Vómitos, cefalea y dolor cervical a la flexión
- Febrícula en domicilio
- **Refieren familiares que la sintomatología es idéntica a ingresos previos por meningitis**
- No clínica infecciosa acompañante



INGRESO ACTUAL: AGOSTO 2019

EXPLORACIÓN CLÍNICA

- TA 148/81. FC 116 lpm. Afebril. COC. Nerviosa y temblorosa. Eupneica en reposo.
- Neurológica: rigidez nuchal, dolor a la movilización cervical, **nistagmo horizontal**. Resto normal.
- Auscultación cardíaca: rítmica a 115, no soplos.
- Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado. No ruidos sobreañadidos.
- Abdomen: blando, no doloroso a la palpación. Peristaltismo conservado.
- EEII: sin edemas ni signos de TVP.

INGRESO ACTUAL: AGOSTO 2019

HEMOGRAMA

- Leucocitos: 15300 (3%C, 90% S)
- Hemoglobina: 15,1
- Plaquetas: 243000
- Coagulación: normal

Normalización
al alta

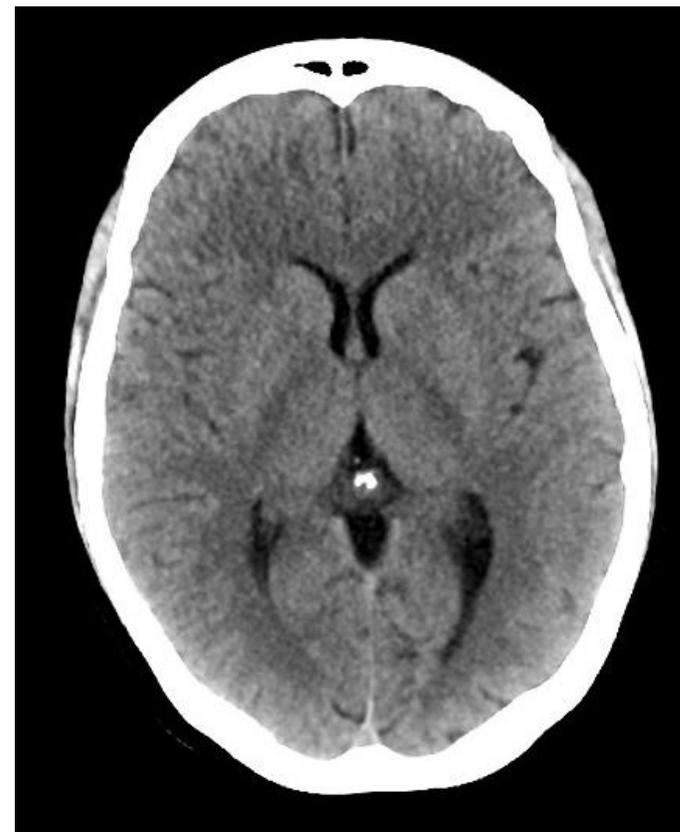
BIOQUÍMICA

- Glucosa: 120
- Urea: 30
- Ácido úrico: 4,14
- Creatinina: 0,74
- Filtrado estimado: 81
- Pruebas de función hepática: normales
- Proteínas totales: 5,3
- Colesterol total: 166
- HDL colesterol: 68
- LDL colesterol: 79
- Triglicéridos: 96
- Calcio: 9,1

INGRESO ACTUAL: AGOSTO 2019

TAC CEREBRAL

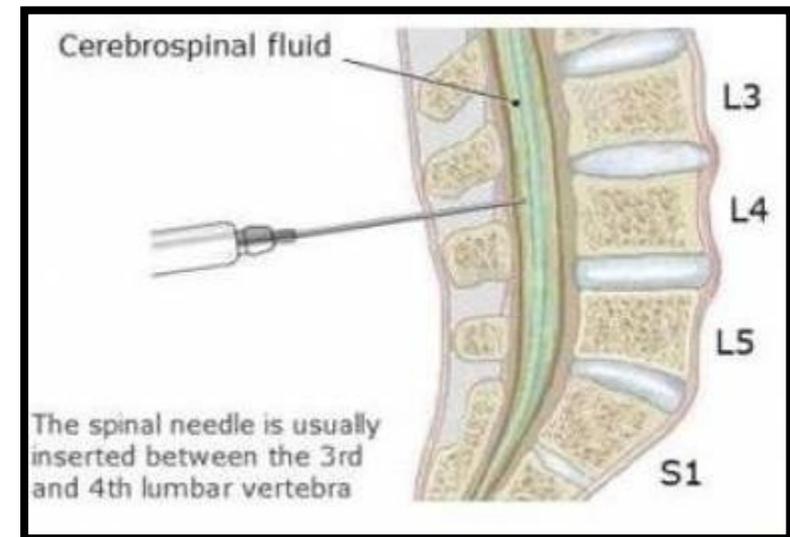
- No se identifica hemorragia intra ni extraaxial.
- No se objetivan signos que sugieran la presencia de proceso expansivo intracraneal.
- Discreta hipodensidad de la sustancia blanca periventricular, en probable relación con patología isquémica crónica de pequeño vaso.
- Calcificaciones puntiformes inespecíficas en región parietal derecha



INGRESO ACTUAL: AGOSTO 2019

LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

- Leucocitos 292 (95% polinucleados, 5% mononucleados)
- Hematíes: 20
- Xantocromía: negativa
- Glucorraquia: 68 [Glucemia]: 120
- Proteínas totales: 99
- Líquido claro y transparente



CRONOLOGÍA



DISCUSIÓN DEL CASO

MENINGITIS DE REPETICIÓN

MENINGITIS RECURRENTE: GENERALIDADES

- Definiciones:
 - Meningitis crónica: más de 4 semanas con síntomas con o sin LCR alterado
 - Meningitis recurrente: periodos asintomáticos entre episodios con normalización de LCR
- Asociada a:
 - Estados de inmunodeficiencia (congénita o adquirida):
 - Defectos del sistema del complemento
 - Agammaglobulinemia
 - Comunicación anatómica
 - Congénitas o adquiridas
 - Base del cráneo | Cierre incompleto del tubo neural
 - Adquiridas: traumatismos o procedimientos quirúrgicos
 - Estados inflamatorios con implicación intracraneal

MENINGITIS RECURRENTE: EPIDEMIOLOGÍA

- Menor mortalidad que meningitis aislada
 - Consulta más rápida tras aparición y reconocimiento de primeros síntomas
- Mayor prevalencia en hombres
 - Mayor frecuencia de trauma craneal
- En las de etiología bacteriana: superponible a meningitis aislada
 - 1° *S. pneumoniae* | 2° *H. influenzae* | 3° *N. meningitidis* | 4° *S. aureus*
- **Hasta UNTERCIO quedan sin diagnóstico etiológico.**

MENINGITIS RECURRENTE: EPIDEMIOLOGÍA

Asociación entre factores etiológicos y factores de riesgo establecidos en **infecciones bacterianas del SNC**.

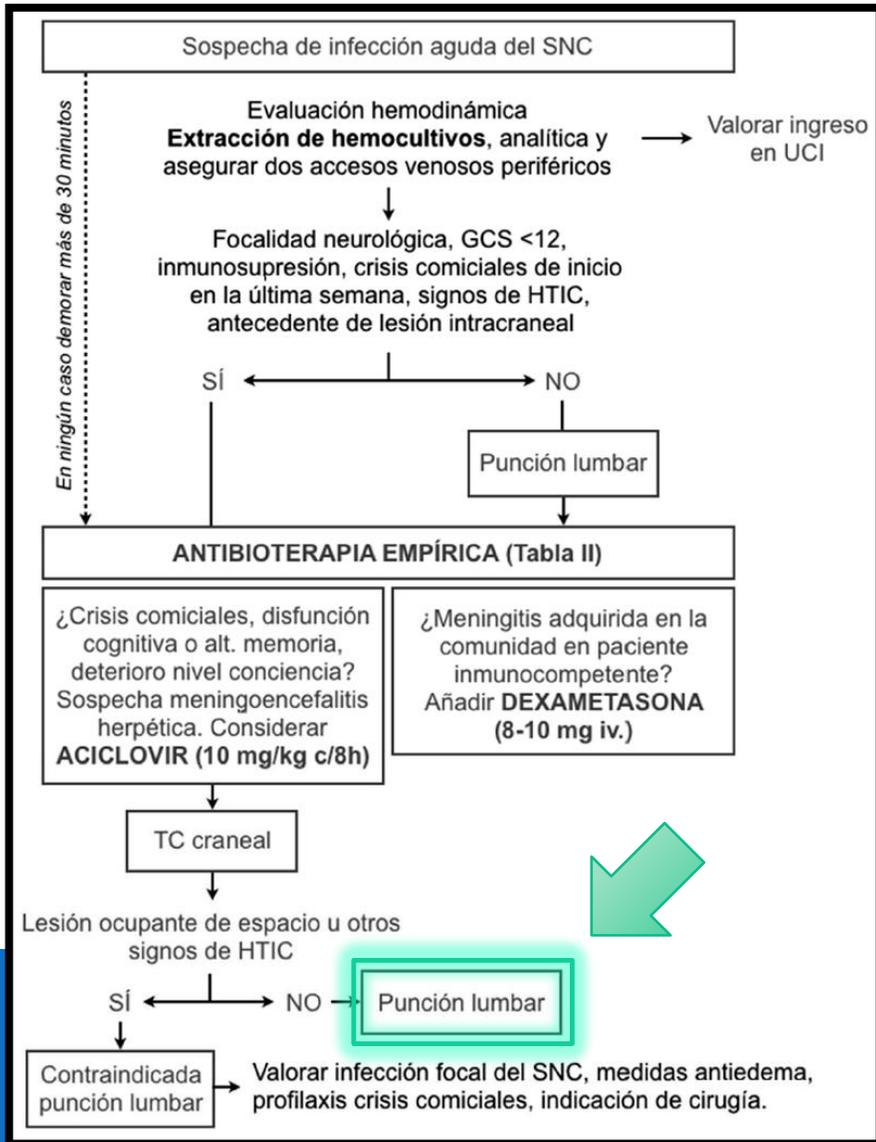
Etiological factor	Risk factor
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	head injury congenital craniopathy meningocele and meningoencephalocele (meningocele/meningoencephalocele) inner ear malformations/ Mondini dysplasia asplenia IgG subclass deficiency complement system dysfunction (C2-C4 deficiency) HIV infection chronic otitis media/ mastoiditis
<i>Neisseria meningitidis</i>	head injury congenital craniopathy meningocele and meningoencephalocele inner ear malformations/ Mondini dysplasia complement system dysfunction (C2-C9 deficiency)
<i>Haemophilus influenzae</i>	head injury congenital craniopathy inner ear malformations/ Mondini dysplasia chronic otitis media/ mastoiditis
<i>Staphylococcus aureus</i>	meningocele and meningoencephalocele dermoid/ epidermoid cysts head injury
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Proteus</i> spp.	meningocele (lumbosacral region) dermoid/ epidermoid cysts chronic otitis media/ mastoiditis/ sinusitis
<i>Salmonella</i> spp.	HIV infection

¿QUÉ HACER EN UN PRIMER MOMENTO?

ANTE UN NUEVO EPISODIO DE MENINGITIS RECURRENTE
LO PRIMORDIAL ES EL **MANEJO DEL EPISODIO AGUDO**

- Estudios para dilucidar la causa subyacente y su tratamiento *son secundarios en la fase aguda.*
 - Alteración estructural
 - Estado de inmunosupresión
 - Inmunodeficiencia
 - Etc.





En nuestro caso se realizó TC craneal:

1. Presencia de alteración de nivel de conciencia (*no conocemos GCS*).
2. Inmunosupresión por corticoterapia
3. Antecedente de lesión intracraneal (ACV hemorrágico, radiocirugía)
4. Focalidad neurológica: presencia de nistagmo (horizontal) en exploración física

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME MENÍNGEO AGUDO EN URGENCIAS

TABLA 65.2 Diferencias clínicas y analíticas entre las meningitis agudas de origen viral y bacteriana

Signos o test	Meningitis viral	Meningitis bacteriana
Cuadro clínico		
Gravedad	Moderada*	Grave*
Estado de conciencia	Normal	Somnolencia, estupor
Evolución	Raramente empeora después del primer día	No tratada, empeora
Signos sistémicos	Puede cursar con parotiditis, diarrea, etc.	Neumonía, infección urinaria, etc.
Antecedentes personales	Generalmente sanos	Factores predisponentes o inmunodeficiencias
Examen del líquido cefalorraquídeo		
Recuento celular	<1000/ μ l (65%)	>1000/ μ l (90%); <100/ μ l (5-10%)
Fórmula	Predominio linfocitario	Predominio de polimorfonucleares
Glucosa	Normal*	↓ (<20 mg/dl) en el 65%
Proteínas	Normales o poco ↑ (<130 mg/dl)	↑ (200-1000 mg/dl)* >100 mg/dl en el 85%
Tinción de Gram	Negativa	Positiva
Antígenos bacterianos	Ausentes	Positivos
Ácido láctico	Normal*	>35 mg/dl
Proteína C reactiva y procalcitonina en suero	Normales o poco ↑	↑↑ (v. el texto)
Recuento leucocitario (sangre periférica)	Normal*	↑

**Por lo general.*

Grupo de edad o factor predisponente	Agentes etiológicos en orden de frecuencia	Tratamiento de elección ¹	Tratamiento alternativo
Menor de 3 meses	<i>Streptococcus</i> grupo B Enterobacterias <i>L. monocytogenes</i>	Cefotaxima y ampicilina (o vancomicina si 1-3 meses) y DXM	Ampicilina y gentamicina y DXM
3 meses- 5 años	<i>N. meningitidis</i> <i>H. influenzae</i> b <i>S. pneumoniae</i>	Cefotaxima/ceftriaxona y vancomicina ² y DXM	Meropenem/aztreonam/moxifloxacino y vancomicina ± rifampicina y DXM
5-20 años	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i>		
20-50 años	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>		
Mayor de 50 años Gestación, puerperio, alcoholismo, cirrosis, trasplante, inmunosupresión celular, neoplasia, corticoides, etc. ³ Sospecha clínica de romboencefalitis por <i>Listeria</i> ⁴	<i>S. pneumoniae</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>N. meningitidis</i> Enterobacterias	Cefotaxima/ceftriaxona y vancomicina y ampicilina Añadir DXM si inmunocompetente	Meropenem y vancomicina ± rifampicina Aztreonam/moxifloxacino y vancomicina y cotrimoxazol
Neurocirugía o TCE reciente	<i>S. aureus</i> Enterobacterias <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepima/cefazidima/meropenem y vancomicina/linezolid ⁵	Aztreonam y vancomicina/linezolid ⁵
Fractura de base del cráneo, fistula LCR	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>		
Derivación LCR	<i>S. epidermidis</i> (y otros coagulasanegativos) <i>S. aureus</i> <i>Propionibacterium acnes</i>		

Considerar tratamiento antituberculoso en pacientes inmunodeprimidos si existe sospecha de meningitis tuberculosa atípica de presentación aguda.

TRATAMIENTO EMPÍRICO DE MENINGITIS BACTERIANA

Características del LCR	Normal	Meningitis aguda purulenta	Meningitis linfocitaria o aséptica	Meningitis subaguda o crónica
Presión de apertura (cmH ₂ O)	< 20	Elevada	Normal o elevada	Elevada
Aspecto	Claro	Turbio	Claro	Claro o turbio
Recuento celular (cél./mm ³)	< 5	1.000-10.000 ¹	5-1.000	50-500
Celularidad predominante	MN	PMN	MN ²	Variable (MN)
Glucorraquia (% glucemia)	60-80	< 60	> 60	< 60
Proteinorraquia (mg/dL)	40-50	Variable, normalmente > 100	Normal o levemente elevada	Muy elevada 50-300
Etiologías infecciosas		<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. Influenzae</i> , <i>N. Meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> ³ , enterobacterias	Virus, parásitos	TBC ⁴ , <i>C. neoformans</i> , <i>L. monocytogenes</i> ³ , <i>Brucella</i> spp
Etiologías no infecciosas		Enfermedad de Behçet		Carcinomatosis meníngea, neurosarcoidosis

MN: mononuclear; PMN: polimorfonuclear.
¹Puede haber un predominio mononuclear en fases iniciales del cuadro con recuento celular bajo.
²Posible predominio PMN en las primeras 48 horas.
³La meningitis por *L. monocytogenes* puede tener un curso agudo o crónico y presentarse con predominio tanto PMN como MN (30%).
⁴La meningitis tuberculosa puede exhibir un predominio PMN en fases muy precoces o en pacientes con infección por VIH.

¡OJO!

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DEL LCR EN INFECCIONES (O NO) DEL SNC

MENINGITIS RECURRENTE: CAUSAS POSIBLES

INFECCIÓN

- Sífilis
- Brucelosis
- Lyme
- Hongos
- VIH
- Herpesvirus

LESIONES ESTRUCTURALES

- Craneofaringiomas
- Quistes dermoides
- Gliomas

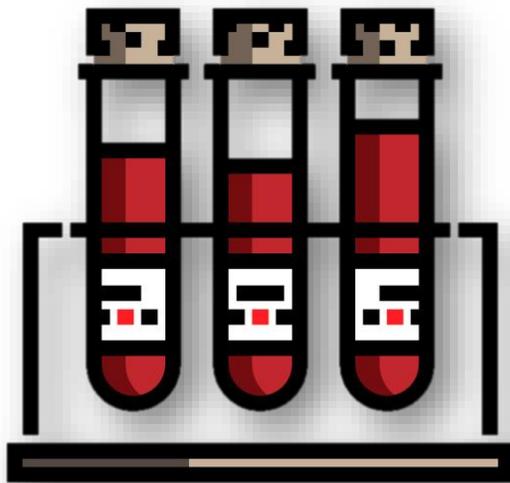
FÁRMACOS

- Medios de contraste
- AINEs
- Algunos ATB
- Citotóxicos
- Inmunosupresores
- Anticuerpos monoclonales anti-OKT3

ENFERMEDADES CRÓNICAS INFLAMATORIAS

- Sarcoidosis
- Lupus
- Vasculitis
- Behçet
- Poliserositis hereditaria
- Vogt-Koyanagi-Harada

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS



Blood tests

- Full blood count
- Erythrocyte sedimentation rate
- C-reactive protein
- Blood cultures
- Serology, particularly for HIV, syphilis, borrelia
- Auto-antibodies: anti-nuclear factor, rheumatoid factor, extractable nuclear antigens, anti-neutrophil cytoplasmic antibody
- Routine biochemistry, for example to detect hyponatraemia or liver dysfunction
- Angiotensin-converting enzyme*

Cerebrospinal fluid†

- Microscopy for cell count, organisms (Gram stain, acid-fast bacilli, India ink)
- Culture and sensitivities
- Protein concentration, electrophoresis for oligoclonal bands
- Glucose concentration
- Angiotensin-converting enzyme*
- Syphilis serology
- Cryptococcal antigen, bacterial antigens
- Polymerase chain reaction, particularly for tuberculosis, herpes simplex virus
- Cytology

Imaging

- Chest x ray
- Brain imaging by CT or ideally MRI (with gadolinium)
- Spinal MRI‡

Tuberculin test§

Meningeal biopsy¶

PET-TC

Beta-2 transferrin

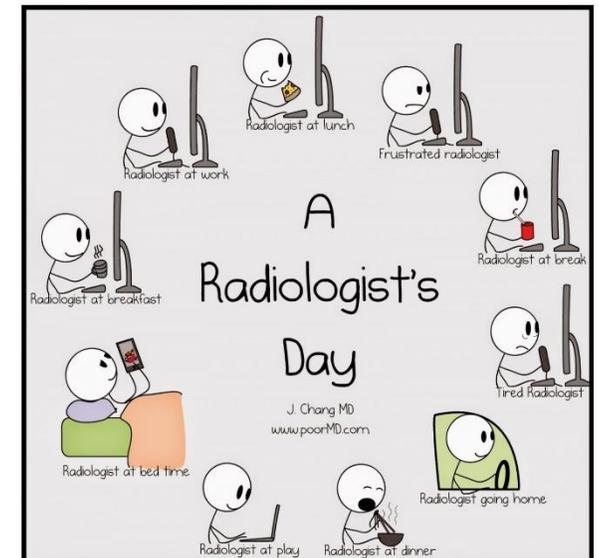
*Raised angiotensin-converting enzyme levels are not specific for sarcoidosis, but can be helpful diagnostically in combination with other evidence for the disease, and may assist in monitoring response to treatment.

†Repeated lumbar punctures may be required.

‡For example, investigating for spinal epidural abscess, or "drop" metastases in the cauda equina in malignant meningitis.

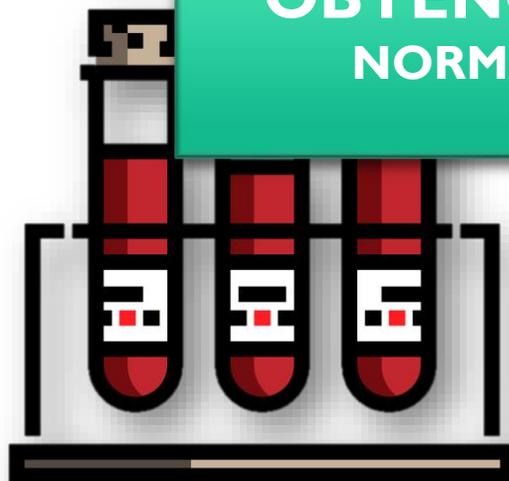
§Tuberculin testing must be interpreted with caution (see text).

¶In selected cases (see fig 1).



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

OBTENCIÓN DE LCR ENTRE EPISODIOS AGUDOS NORMALIZACIÓN ENTRE EPISODIOS vs. PERSISTENCIA DE ALTERACIONES



Blood tests

- Full blood count
- Erythrocyte sedimentation rate
- C-reactive protein
- Blood cultures
- Serology, particularly for HIV, syphilis, borrelia
- Auto-antibodies: anti-nuclear factor, rheumatoid factor, extractable nuclear antigens, anti-neutrophil cytoplasmic antibody

- Glucose concentration
- Angiotensin-converting enzyme*
- Syphilis serology
- Cryptococcal antigen, bacterial antigens
- Polymerase chain reaction, particularly for tuberculosis, herpes simplex virus

Cytology

Imaging

- Chest x ray
- Brain imaging by CT or ideally MRI (with gadolinium)
- Spinal MRI‡

Tuberculin test§

Meningeal biopsy¶

PET-TC

Beta-2 transferrin

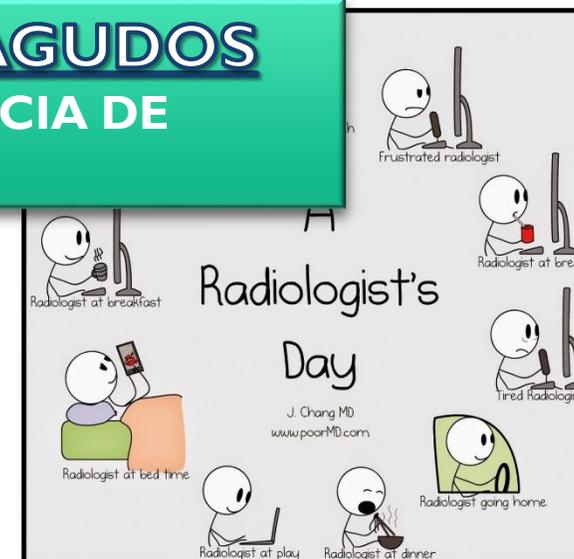
*Raised angiotensin-converting enzyme levels are not specific for sarcoidosis, but can be helpful diagnostically in combination with other evidence for the disease, and may assist in monitoring response to treatment.

‡Repeated lumbar punctures may be required.

‡For example, investigating for spinal epidural abscess, or "drop" metastases in the cauda equina in malignant meningitis.

§Tuberculin testing must be interpreted with caution (see text).

¶In selected cases (see fig 1).



ETIOLOGÍA INFECCIOSA

A FAVOR

- LCR con predominio PMN
- Hipoglucorraquia (aunque no muy marcada)
 - 65% de meningitis bacterianas <20% glucemia.
- Proteinorraquia (aunque no muy elevada)
- Presencia de inmunodepresión
- Mejoría con ATB empírica
- ¿Fístula?

NO TAN A FAVOR

- **No evidencia de germen (PCR en LCR o cultivo LCR) en ninguno de los episodios.**
 - *Por lo menos descarta sospechosos habituales*
- Inmunodeficiencias suelen debutar antes de los 75 años
 - Asociación de infecciones a otros niveles

ETIOLOGÍA INFECCIOSA

- TBC
 - LCR no concuerda del todo (PMN sí en fases agudas) Fenómenos de endarteritis (ACV hemorrágico)
 - Afectación pares craneales (nistagmo en actual ingreso)
 - Corticoterapia
 - Mejoría sin antituberculosos
- SÍFILIS
 - Presentación en la paciente es muy atípica para ser sífilis (cuadros más larvados, no tan floridos)
 - LCR suele ser más de perfil linfocitario
 - Fenómenos de endarteritis

ETIOLOGÍA INFECCIOSA

- LYME-NEUROBORRELIOSIS
 - Típicas la radiculopatía (Bannwarth) y mononeuropatías (VII par) asociadas (*ausentes ambas en nuestro caso*)
 - Ausencia de cuadro cutáneo o pseudogripal (que sepamos)
 - LCR suele ser linfocitario
 - Rara la presentación recurrente
 - Puede darse mejoría con pauta de ceftriaxona como en nuestro caso
 - Sí asocia ACV
 - Lyme crónico da artropatía (¿enmascarado por AR de base de nuestra paciente?)
- Otros: salmonelosis, brucelosis, etc.
- Meningitis decapitada

ETIOLOGÍA INFECCIOSA

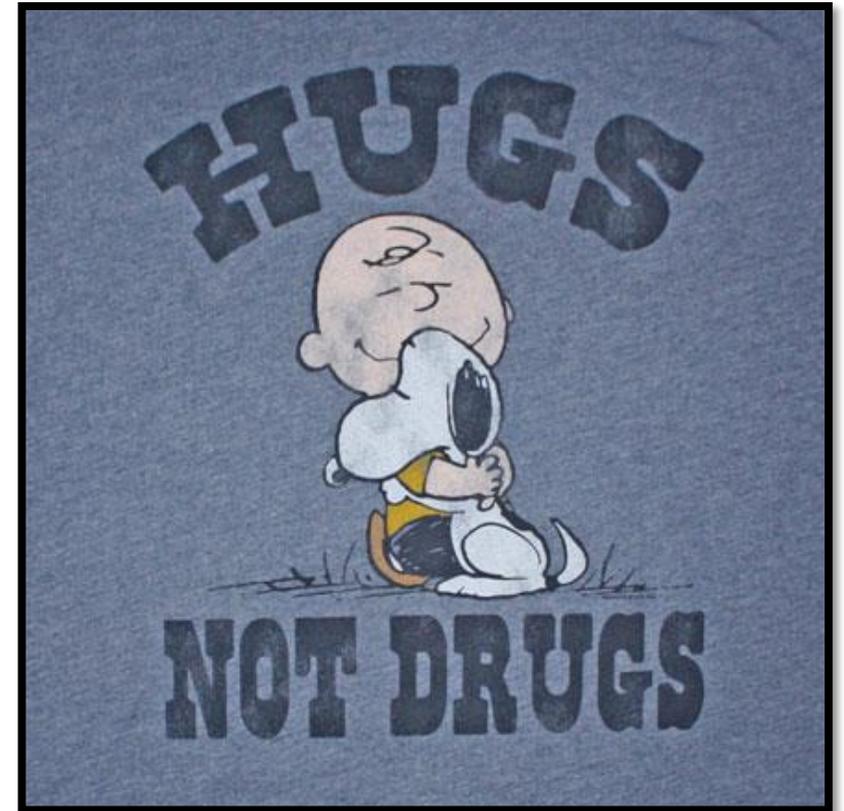
- **ETIOLOGÍA VIRAL:** generalmente, líquidos linfocitarios
 - Clínica no concuerda del todo con etiología viral
 - HSV-2 (Mollaret)
 - Episodios leves, suelen ser más frecuentes
 - VIH
 - Presencia de infecciones intercurrentes
- **FÚNGICO - Criptococosis**
 - Requiere una inmunosupresión mayor que la de nuestra paciente
 - Proteinorraquia más elevada
 - LCR linfocitario
 - Otros hongos: ausencia de exposiciones o viajes a zonas endémicas

LESIONES ESTRUCTURALES

- Ausencia de evidencia de germen en LCR cultivado
- Ausencia de alteraciones estructurales en pruebas de imagen
 - Fístula lumbar es dudosa, no se objetivó en RMN
- Descartados quistes dermoides, craneofaringiomas...
- Radiocirugía en 2005 y primer ingreso en 2014: mucha latencia para inoculación por IQ
 - RMN 2010 sin alteraciones reseñables en la zona

FÁRMACOS

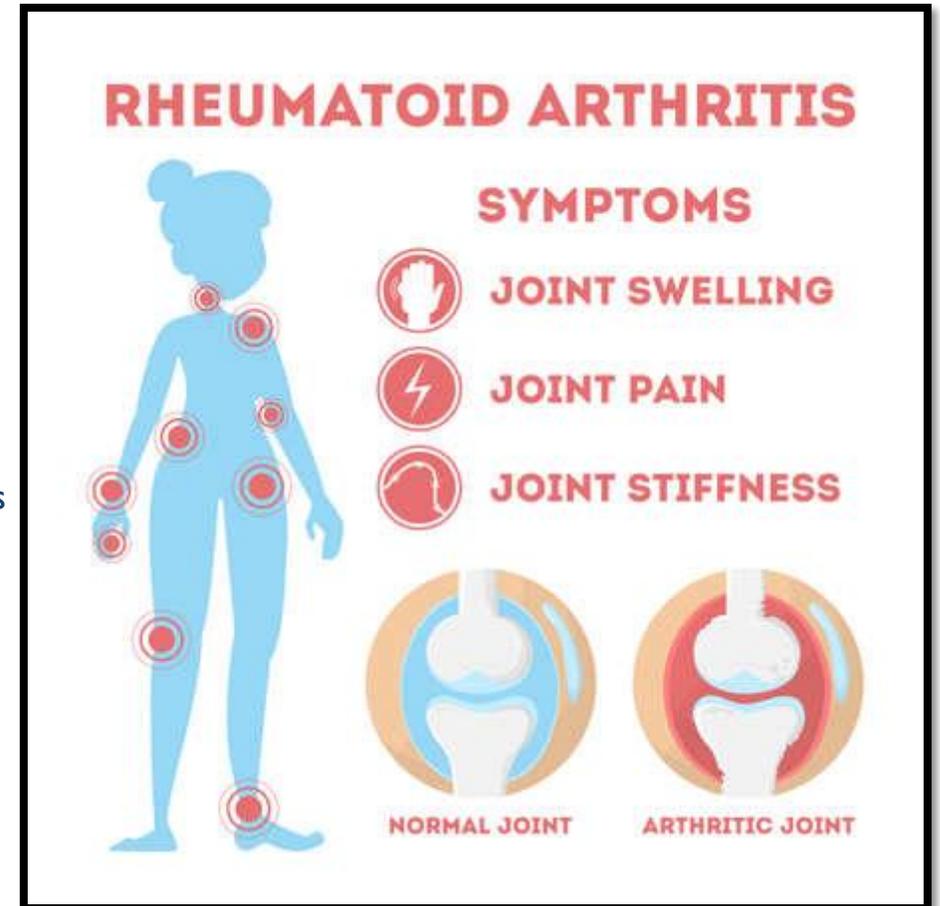
- AINEs: se ha descrito asociación
 - Paciente toma Naproxeno y dexketoprofeno
- Además en pacientes con conectivopatías de base el uso de **AINEs** (especialmente el ibuprofeno) puede desencadenar episodios de **meningitis con perfil de LCR bacteriano** (proteínas elevadas y presencia de PMN) aunque con glucorraquia normal
 - *Estos episodios pueden producirse en pacientes previamente sanos que años después terminarán manifestando una conectivopatía*



ENFERMEDADES CRÓNICAS INFLAMATORIAS

■ MENINGITIS REUMATOIDEA

- Gran variabilidad clínica
 - Presentación frecuente como episodios confusionales
- En cualquier fase de la enfermedad (<50% con sinovitis activa al diagnóstico)
 - Actividad de la enfermedad independiente de meningitis
- Hipoglucorraquia presente
- Mayoritariamente líquido linfocitario pero se han descrito PMN en series de casos
- Es aséptica
- Presencia de fenómenos vasculares
- Diagnóstico basado en biopsia meníngea (RMN también útil: realce meníngeo)
- Problema: no se ha dado tratamiento inmunosupresor en ingresos y sin embargo hubo mejoría



CONCLUSIÓN

**MENINGITIS
REUMATOIDEA**

FARMACOLÓGICA

**INFECCIÓN
ATÍPICA**

2

1

3

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

LIBROS:

- Jiménez Murillo & Montero Pérez - Medicina de Urgencias y Emergencias (6ª Edición).
- Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Hospital Universitario I2 de Octubre. 8ª Edición

ARTÍCULOS:

- Belloso, W. H., Romano, M., Greco, G. S., Davey, R. T., Perelsztein, A. G., Sánchez, M. L., ... & Otegui, I. M. (2011). Recurrent meningitis and subarachnoid hemorrhage due to Salmonella in an HIV+ patient: case report and mini-review of the literature. *The open AIDS journal*, 5, 62.
- Coyle, P. K. (1999). Overview of acute and chronic meningitis. *Neurologic clinics*, 17(4), 691-710.
- Ginsberg, L., & Kidd, D. (2008). Chronic and recurrent meningitis. *Practical neurology*, 8(6), 348-361.
- Janocha-Litwin, J., & Simon, K. (2013). Recurrent meningitis--a review of current literature. *Przegląd epidemiologiczny*, 67(1), 41-5.
- Kawamoto, M., Murakami, Y., Kinoshita, T., & Kohara, N. (2018). Recurrent aseptic meningitis with PIGT mutations: a novel pathogenesis of recurrent meningitis successfully treated by eculizumab. *Case Reports*, 2018, bcr-2018.
- Nissen, M. S., Nilsson, A. C., Forsberg, J., Milthers, J., Wirenfeldt, M., Bonde, C., ... & Blaabjerg, M. (2019). Use of cerebrospinal fluid biomarkers in diagnosis and monitoring of rheumatoid meningitis. *Frontiers in neurology*, 10, 666.
- Parsons, A. M., Aslam, F., Grill, M. F., Aksamit, A. J., & Goodman, B. P. (2020). Rheumatoid Meningitis: Clinical Characteristics, Diagnostic Evaluation, and Treatment. *The Neurohospitalist*, 10(2), 88-94.
- Rosenberg, J., & Galen, B. T. (2017). Recurrent meningitis. *Current pain and headache reports*, 21(7), 33.
- Wittwer, B., Pelletier, S., Ducrocq, X., Maillard, L., Mione, G., & Richard, S. (2015). Cerebrovascular events in Lyme neuroborreliosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 24(7), 1671-1678.