

Sekundárne vaskulitídy pri systémových ochoreniach spojivového tkaniva a poliekové vaskulitídy

doc. MUDr. Radim Bečvář, CSc.¹, prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc.²

¹ Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

² Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Sekundárne vaskulitídy sprevádzajú rad bežných i vzácnejších ochorení a ich klinický obraz je veľmi pestrý. Najčastejšie nachádzame vaskulitídy pri infekčných ochoreniach, vaskulitídy poliekové, paraneoplastické; menej často sa vyskytujú pri systémových chorobách spojivového tkaniva, po ožiarení a transplantáciách. Vaskulitídy môžu sprevádzať infekcie akéhokoľvek pôvodu – obvykle vírusové, bakteriálne a parazitárne. Poliekové vaskulitídy bývajú obmedzené na kožu s klinickým obrazom leukocytoklastickej angiitídy, ale môžu mať i viscerálne prejavy. Paraneoplastické vaskulitídy sprevádzajú solidné tumory a lymfoproliferatívne ochorenia. Zo systémových chorôb spojivového tkaniva sa s vaskulitídou stretávame najčastejšie pri reumatoidnej artritíde, pri systémovom lupus erythematosus, Sjögrenovom syndróme, systémovej skleróze a dermatomyozitíde, reumatickej horúčke, relabujúcej polychondritíde a zmiešanom ochorení spojiva. Vaskulitída pri reumatoidnej artritíde má tri formy: postihnutie ciev v patogenéze reumatoidnej artritídy, samostatná vaskulitída digitálnych tepien a syndróm „klinickej reumatoidnej vaskulitídy“. Diagnóza vaskulitídy je daná predovšetkým histologickým nálezom z biopsie. Liečba spočíva v ovplyvnení základného ochorenia; ak je neúčinná, nasadzuje sa kombinovaná imunosupresívna terapia.

Kľúčové slová: vaskulitída, infekcia, neoplazmy, systémové choroby spojiva, reumatoidná artritída.

Secondary vasculitides associated to connective tissue diseases and drug-related vasculitides

Secondary vasculitides usually accompany various common and rare conditions and their clinical picture is very diverse. Most frequently, we find parainfectious, drug-related and paraneoplastic vasculitides, less commonly vasculitides in connective tissue diseases, after radiotherapy or transplantation. Vasculitides may be associated to infection of any origin – usually to viruses, bacteria and parasites. Drug-related vasculitides are mainly confined to the skin with picture of leukocytoclastic angiitis but visceral organs may be involved too. Paraneoplastic vasculitides accompany solid tumours and lymphoproliferative processes. When related to connective tissue diseases we commonly observe vasculitis in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome, systemic sclerosis, dermatomyositis, rheumatic fever, relapsing polychondritis and mixed connective tissue disease. Vasculitis in rheumatoid arthritis has usually three forms: vessel involvement in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, autonomous vasculitis of digital arteries, and „clinical rheumatoid vasculitis“ syndrome. The diagnosis of vasculitis is usually based on pathological findings from biopsy. Management of secondary vasculitis lies in treatment of underlying disease and if it is ineffective combined immunosuppression should be introduced.

Key words: vasculitis, infection, neoplasms, connective tissue diseases, rheumatoid arthritis.

Vask. med., 2010, 2 (3): 120–126

Úvod

Sekundárne vaskulitídy vznikajú pri systémových ochoreniach spojivového tkaniva (1, 2), pri infekčných a neoplastických ochoreniach, ako aj po niektorých liekoch. Sekundárne vaskulitídy môžu teda vyvolať rôzne infekcie, niektoré chemické a fyzikálne faktory, ale aj viaceré patologické reakcie s účasťou imunitného systému (3) (tabuľka 1). Všetky uvedené faktory môžu mať funkciu spúšťača kaskády dejov vedúcich k vaskulitíde. Vaskulitídy môžu byť lokalizované alebo generalizované.

Z vaskulitíd sprevádzajúcich difúzne ochorenia spojiva je najčastejšia artritída pri reumatoidnej artritíde (RA), ďalej pri systémovom lupus erythematosus (SLE), naproti tomu sú vaskulitídy vzácné pri zmiešanej chorobe spojiva (MCTD) (4). Reumatoidná a lupusová vaskulitída sú opísané

v ďalšom texte, u MCTD sa ojedinele nachádzajú vaskulitické zmeny na sietnici.

Tabuľka 1. Sekundárne vaskulitídy.

Vaskulitídy vyvolané infekciou

Vaskulitídy sprevádzajúce difúzne choroby spojivového tkaniva (reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus, Sjögrenov syndróm, systémovej skleróza, dermatomyozitída, reumatická horúčka, relabujúca polychondritída, zmiešaná choroba spojiva (MCTD – „mixed connective tissue disease“)

Vaskulitídy pri malígnych ochoreniach (lymfómy, myelómy, karcinómy)

Vaskulitída spojená so systémovými ochoreniami (sarkoidóza)

Liekmí indukované vaskulitídy

Poradiačná vaskulitída

Potransplantačná vaskulitída

Vaskulitída pri reumatoidnej artritíde

Klasická reumatoidná artritída (RA) je symetrická polyartritída, ktorá môže mať rôzne druhy viscerálneho postihnutia. Klinická vaskulitída sa vyskytuje len u časti chorých na RA (5). Vaskulopatiu pri RA môžeme pozorovať v troch formách:

- postihnutie ciev zúčastňujúce sa na patogenéze RA,
- samostatná vaskulitída prstov,
- syndróm „klinickej reumatoidnej vaskulitídy“ (RV).

V ďalšom opise sa budeme venovať predovšetkým reumatoidnej vaskulitíde.

RV postihuje prevažne mužov vo vyššom strednom veku, často fajčiarov s anamnézou RA trvajúcou dlhšie ako desať rokov. Takmer

Tabuľka 2. Vredy na dolných končatinách pri RA (upravené podľa Scotta).

Vyvolané vaskulitídou drobných ciev

Udržiavané

- relatívnu artériovou insuficienciu
- venóznou insuficienciu
- opuchom
- chronickou liečbou kortikoidmi
- opakovanými traumami

všetci bolí liečení liekmi modifikujúcimi chorobu a kortikoidmi. Typický je nález reumatoidných uzlíkov, kostných erózií a deformít.

Etiológia a patogenéza

Chorí s RV majú obvykle vysoké titre reumatoidného faktora (RF) (6) a zistili sa u nich tiež zvýšené titre autoprotilátok proti cyklickému citrulinovanému peptidu (7). Význam protilátok proti cytoplazme neutrofilov je zatiaľ nejasný (8). Niektoré štúdie ukazujú, že kryoglobulíny a spontánne sa tvoriace komplexy RF sú častejšie u chorých s RA spojenou s vaskulitídou ako u jedincov so samostatným kĺbovým ochorením. Znížené hladiny komplementu a zvýšené hodnoty cirkulujúcich imunokomplexov tiež korelujú s prítomnosťou vaskulitídy pri RA. Ďalším príkladom imunologických zmien pri RV sú depozity imunokomplexov v centrálnom periférnom nervstve pacientov s aktívnou vaskulitídou, ktoré nezisťujeme u chorých v remisii alebo s nízkou aktivitou ochorenia. Takéto nálezy sa obvykle vysvetľujú ako dôkaz úlohy cirkulujúcich imunokomplexov a aktivácie komplementu pri vzniku RV.

Výrazná prevalencia HLA-DR4 pri RV v porovnaní s nekomplikovanou RA a zdravou populáciou svedčí o imunogenetickej predispozícii.

Vznik mikrotrombov, trombocytóza a dobrý efekt antidoštičkových látok (antiagregancií) viedli k tomu, že niektorí výskumníci sa sústredili na zmeny koagulácie v patogenéze RV. Nie je veľa výsledkov, ale chorí na akútnu vaskulitídu majú výrazne vyššie hladiny fibrinogénov ako v chronickom štádiu vaskulitídy a ľahko skrátený parciálny tromboplastínový čas v porovnaní s chorými bez vaskulitídy (9). Aj vWFa je u chorých s RV výrazne zvýšený v porovnaní s jednoduchou RA. Naproti tomu sa nepozoroval rozdiel v rýchlosti spotreby doštičiek medzi RV a samotnou RA.

Klinické prejavy

Klinický obraz RV môže mať občasne nasledovné formy:

- **arteritída prstov** (trieskovité hemorágie až gangréna),

- **kožné ulcerácie** (vrátane pyoderma gangrenosum),
- **hmatná purpura** (t. j. leukocytoklastická vaskulitída),
- **periférna neuropatia**,
- **myopatia**,
- **arteritída viscerálnych orgánov** (srdce, pľúca, črevá, obličky, pečeň, slezina, pankreas, lymfatické uzliny a semenníky),
- **vaskulitída centrálného nervového systému**.

V typickom klinickom obraze RV dominuje **postihnutie kože**. Ischemické vredy na dolných končatinách postihujú 50 – 60% chorých (10) (tabuľka 2). Ďalšie kožné prejavy, ako purpura, petechie a gangréna prstov sú tiež časté, zriedkavejšie pozorujeme *pyoderma gangrenosum* a *erythema elevatum diutinum*. Ďalším charakteristickým prejavom sú digitálne mikroinfarzácie bez ďalších kožných zmien.

Z neurologických prejavov sa približne u 40% pacientov s RV vyskytuje syndróm *mononeuritis multiplex*, pri ktorom bývajú postihnuté horné i dolné končatiny. Ľahká symetrická primárne senzorická neuropatia obvykle postihujúca dolné končatiny je spojená s axonálnou degeneráciou, demyelinizáciou a cievnym postihnutím. Ďalej sa môžu vyskytnúť útlakové syndrómy, krčné myelopatie, amyloidóza a hyperviskozita. Na posúdenie rozsahu neuropatie je potrebné EMG vyšetrenie.

Do obrazu RV patria **celkové príznaky** – chudnutie a horúčky s celkovou slabosťou. Pleuritída a perikarditída nie sú úplne typické pre RV, môže sa objaviť aj pankarditída alebo koronaritída. Približne u štvrtiny chorých sa vyskytuje splenomegália, hepatomegália a zriedkavejšie aj kompletný Feltyho syndróm.

Očné postihnutie sa niekedy považuje za prvý prejav vaskulitídy. U chorých so skleritídou a keratitídou sa môže vyvinúť fatálna vaskulitída. Napriek tomu sa výskyt očných zmien zásadne nelíši pri RV a samotnej RA.

Klinické **postihnutie GIT** pri RV sa pozoruje približne u 10% chorých, perforácia čriev môže prebiehať bez klinických prejavov hlavne u starších jedincov, a tak byť i príčinou náhlej smrti.

Renálne postihnutie sa objavuje približne u desatiny chorých, keď sa zaznamenáva nález v močovom sedimente a zvýšenie kreatinínemie. Sekčné nálezy však dokázali až u polovice chorých na RV zmeny na obličkách.

Všeobecne platia zásady pre určenie diagnózy ako pri iných vaskulitídach. Treba urobiť biopsiu postihnutého orgánu. Ak to nie je možné, je indikovaná angiografia.

Laboratórne nálezy

Bežná je **vysoká FW, anémia**, častá je **trombocytóza** a **hypalbuminémia**. Občas zaevidujeme leukocytózu, trombopéniu, hypogamaglobulinémiu, zmeny v močovom sedimente a hyperkreatininémiu.

V imunologických testoch býva u pacientov s RV **vyšší titer RF** ako pri nekomplikovanej RA. Ide o triedu IgM, menej často IgG. Ďalej sú zložky komplementu C3 a C4 znížené výraznejšie ako v prípade jednoduchej RA. Zmeny kryoglobulínov sú nekonštantné, niektorí autori ich popierajú. Výskyt antinukleárných protilátok pri RV sa podstatne nelíši od chorých na samotnú RA. Niektoré štúdie dokázali zvýšený výskyt protilátok pANCA u pacientov s RV (15 – 19%) v porovnaní so skupinou pacientov s RA, avšak bez vaskulitídy (11).

Histológia

Histologické vyšetrenie typicky dokazuje **nekrotizujúcu arteritídu** postihujúcu cievy s priemerom 250 – 400 µm a vedúcu k trombóze, následnej fibróze intimy a rekanalizácii. Postihnutie môže mať aj charakter venulitídy, leukocytoklastickej vaskulitídy alebo zmien typických pre polyarteritis nodosa.

Pri RV sa zachycujú cievne zmeny na synovii – zdurení endotelu, perivaskulárne infiltráty, trombóza a edém interstícia. Dochádza k spomaleniu prietoku krvi v synoviálnej tekutine, bunky T a B lymfocytov vstupujú venulami do synovie, usádzajú sa v perivaskulárnych oblastiach a indukujú proces proliferácie ciev. V týchto miestach sa hromadia aj mastocyty.

Aj nové vzniknuté reumatoidné uzlíky sa vyznačujú bohatou perivaskulárnou guľatobunkovou infiltráciou. Viacero imunologických štúdií podporuje úlohu arteritídy pri ich vzniku. Perivaskulárne infiltráty sa nachádzajú aj v endomyziu a perimyziu a endoneuriu a perineuriu. Nedávno si patológovia všimli depozity imunokomplexov a perivaskulárny infiltrát v koži chorých na RV. Pri mikroinfarzáciách nechťových lôžok histologické vyšetrenie ukazuje koncentrické zhrubnutie intimy a fibrózu prstových artérií (12).

Terapia

Väčšina chorých na RV bola už liečená na RA kombináciou NSA, liekmi modifikujúcimi chorobu a imunosupresívami, často aj kortikoidmi v perorálnej aj parenterálnej forme. Liečba rozvinutej RV závisí od ich klinickej manifestácie. Zásadné je zanechanie fajčenia, kontrola krvného tlaku a správna výživa. Mikroinfarzácie

a distálne senzorké neuropatie možno liečiť ako nekomplikovanú RA.

Kožné ulcerácie vyžadujú dermatologickú starostlivosť vrátane jemného debridementu (excízie nekrotického tkaniva). Pokiaľ nie je prítomná celulitída alebo sepsa, nie sú antibiotiká indikované. Väčšinou stačia obklady s miernymi antiseptikami a kúpele v hypermangáne. Niekedy je potrebné radikálnejšie chirurgické riešenie postihnutého tkaniva.

Progredujúca ulcerácia, gangrény prstov, *mononeuritis multiplex* a viscerálna vaskulitída vyžadujú agresívnejší prístup. Osvedčili sa **kortikoidy** a **imunosupresíva**. Kortikoidy treba podávať vo vyšších dávkach ako pri nekomplikovanej RA, a to 0,5 – 1 mg/kg/deň v jednej alebo niekoľkých rozdelených dávkach. Znižovanie má prebiehať veľmi pomaly.

Liečba cyklofosfamidom jednoznačne zlepšuje prognózu, ako aj celkový stav chorých hlavne s očným postihnutím. Je liekom voľby pri stredne ťažkej a ťažkej RV. Podáva sa vo forme pulzov v dávke 5 – 10 mg/kg (2).

Metotrexát je menej toxický a podľa niektorých správ priaznivo ovplyvňuje kožné ulcerácie a neuropatie vyvolané RV. Je teda vhodný na liečbu skôr ľahších foriem RV pri starostlivom sledovaní klinického stavu. Treba si ešte overiť vhodnosť podávania azatioprínu pri RV pri jeho známom pôsobení pri nekomplikovanej RA.

Pri veľmi ťažkých stavoch sa odporúča pulzné podávanie kortikoidov, plazmaferéza, cyklosporín A a chlorambucil. V tomto smere zatiaľ neexistujú väčšie súbory chorých s validnými údajmi.

Liečba RV blokátormi TNF-alfa je zatiaľ diskutabilná. Niektoré práce opisujúce malé súbory uvádzajú priaznivý efekt (13), naproti tomu sa pri tejto terapii zaznamenal výskyt ANCA pozitívnych vaskulítid.

Prognóza

Prognózu RV treba hodnotiť v intenciách prognózy RA bez vaskulitídy. Viacero prác svedčí o prekvapivo vysokej mortalite chorých na RV. Ide väčšinou o pacientov s neurologickým postihnutím, hlavne CNS, postihnutím srdca a čriev. Chorí, u ktorých bola diagnóza určená vo vyššom veku, boli liečení NSA, imunosupresívi, a po určení diagnózy RV kortikoidmi mali kratšiu priemernú dobu prežitia. Tento fakt bol spojený s patologickým nálezom v močovom sedimente a hypergamaglobulinémií.

Na **diagnózu RV** myslíme pri:

- ťažkej deštruktívnej RA,
- kožných zmenách hlavne ischemického charakteru,

- neuropatii postihujúcej dolné končatiny,
- skleritíde alebo keratitíde.

Vaskulitída pri systémovom lupus erythematosus

Systémový lupus erythematosus (SLE) je multisystémové ochorenie a mnoho autorov sa zhoduje, že časť jeho klinických prejavov je výsledkom vaskulitídy alebo v niektorých orgánoch skôr vaskulopatie. Prevládajú lézie malých arteriol a postkapilárnych venúl, ale dochádza i k zápalu a degenerácii veľkých tepien a niekedy aj žíl. SLE má prevalenciu 0,005 % a postihuje prevažne ženy v pomere k mužom 9 : 1 (14).

Etiológia a patogenéza

Pôvod ochorenia je neznámy. Mechanizmus vzniku lupusovej vaskulitídy (LV) vysvetľuje niekoľko teórií. Ide o genetickú predispozíciu, zníženie zložiek komplementu C2 a C4, nedostatočnú opsonizáciu imunitných komplexov zložkami komplementu, atď. Tak dochádza k zvýšenej adhézii cirkulujúcich imunitných komplexov (CIK) na endoteliálne bunky a následne k poškodeniu endotelu (15).

Klinické prejavy

Pri SLE sa vyskytujú početné klinické prejavy vaskulitídy. Vzhľadom na význam postihnutia cievného systému v patogenéze samotného SLE a nálezov z biopsických a autopsických štúdií je vždy diskutabilné, či určitá symptomatológia patrí ešte do obrazu nekomplikovaného SLE alebo do už pridruženej LV (16).

Celkové príznaky ako horúčka, chudnutie a slabosť sú veľmi časté u SLE, u LV bývajú niekedy ešte viac vyjadrené, obzvlášť pri viscerálnom postihnutí.

Kožná manifestácia býva vo forme uzáverov periférnych artérií, ktoré vedú ku vzniku ulcerácií obvykle okolo členkov. Väčšie oklúzie vyvolávajú gangrénu prstov podobnú ako u RV. Môžu sa tiež vyskytnúť eflorescencie typu urtiky, purpury, *livedo reticularis* a povrchovej flebitídy.

Postihnutie **kardiovaskulárneho aparátu** u SLE býva vo forme verukóznej Libman-Sackovej endokarditídy, pri ktorej sa preukázala depozita imunokomplexov v drobných cievach chlopní. Koronárne artérie prechádzajú extra- a intramurálnymi zápalovými i degeneratívnymi zmenami, ale akútny infarkt myokardu nie je častý. Oklúzie koronárnych tepien vyvolané aterosklerotickým procesom sú tiež častejšie v dôsledku nežiaducich účinkov dlhodobej alebo masívnej terapie kortikoidmi. Tieto pre-

paráty zvyšujú krvný tlak a urýchľujú aterosklerózu. Koronarografické vyšetrenie doplnené endomyokardiálnou biopsiou napomáha pri zhodnotení rozsahu zápalových a aterosklerotických zmien.

Postihnutie **periférneho nervového systému** nachádzame menej často než u RV, väčšinou ako *mononeuritis multiplex*. Naproti tomu až tretina chorých má príznaky **postihnutia CNS** vo forme cievnnej mozgovej príhody, epileptických záchvatov, chorea minor alebo psychózy. Podkladom týchto príznakov je postihnutie drobných i veľkých tepien, ale akútna nekrotizujúca arteritída je vzácna (17). Na posúdenie závažnosti cievného postihnutia mozgu je vhodné urobiť vyšetrenie MRI, eventuálne i jednofotónovú emisnú počítačovú tomografiu. Očné postihnutie je menej bežné. Asi u 10% chorých zistujeme uveitídu a konjunktivitídu.

Plúcne postihnutie SLE býva vo forme pleuritídy (30%) a iba zriedka vo forme fibrotizujúcej alevolitídy. Pleuritída býva často v rámci generalizovanej polyserozitídy, pri ktorej histologicky nachádzame známky kapilaritídy.

Postihnutie obličiek lupoidnou nefritídou a nefrogénnou hypertenziou má často rozhodujúci význam pre prognózu chorého. Pri ťažkej proliferatívnej forme lupoidnej nefritídy sa zachycuje množstvo cievnych zmien rôzneho stupňa.

Gastrointestinálny trakt býva postihnutý vaskulitídou v dvoch formách. Jednak to býva arteritída drobných ciev peritonea a potom vaskulitída mezenterických tepien vedúca k perforácii tenkého alebo hrubého čreva. Na dôkaz takejto manifestácie je potrebné angiografické vyšetrenie.

Laboratórne nálezy

SLE je charakterizovaný niektorými zmenami laboratórných testov. Ide o **pancytopéniu** s výraznou leuko- a lymfopéniou, **pozitívitu antinukleárných protilátok (ANP)**, potom protilátok proti **dvojvláknovej (natívnej) DNK**, prípadne prítomnosť ďalších autoprotilátok. Bývajú zvýšené hodnoty CIK a pokles zložiek komplementu C3 a C4. Neexistuje síce žiadny špecifický laboratórny ukazovateľ, ktorý by odlišoval SLE od procesu s LV, ale titry protilátok proti DNK a hladiny komplementu dobre vyjadrujú aktivitu vaskulitického procesu.

Histológia

Rovnako ako pri RV môžeme u LV zhruba rozlišovať tri typy histologických zmien (2):

- najmiernejšia a najčastejšia lézia je tzv. **fibrinoidná nekróza**, pri ktorej nachádzame

v stenách tepien rôzneho kalibru depozity zložené z komplementu, imunoglobulínov a fibrinogénu. Bunková infiltrácia je nevýrazná alebo chýba, ale proliferácia väziva vedie k zúženiu lúmenu až uzáveru postihnutých ciev;

- menej častá je **vaskulitída drobných ciev** s bohatým zápalovým bunkovým infiltrátom cievnej steny a perivaskulárne. Tento typ vaskulitídy môže postihovať ktorýkoľvek orgán a nachádzame ju asi u 20 % chorých s kožnou formou LV;
- vzácnejšie sa manifestuje ťažká **systémová nekrotizujúca vaskulitída** typu *polyarteritis nodosa* postihujúca stredne veľké artérie. Vyvoláva rozsiahle ischemické zmeny orgánov, spravidla však nepostihuje aortu a jej hlavné vetvy.

Pri **obličkovej** biopsii se k opisu glomerulárnych zmien u SLE používa klasifikácia WHO rozlišujúca päť základných typov nálezov: typ I – normálny nález, typ II – mezangiálna glomerulonefritída, typ III – fokálne proliferatívna glomerulonefritída, typ IV – difúzna proliferatívna glomerulonefritída, typ V – membranózna glomerulonefritída.

Terapia

Liečba sa riadi podľa rozsahu ochorenia a jeho celkovej aktivity. Pri kožnej forme LV alebo minimálnom viscerálnom postihnutí sa podávajú **kortikoidy** väčšinou dlhodobo. Multiorgánové postihnutie s celkovými príznakmi je indikáciou na terapiu **imunosupresívami** (18). Obzvlášť pri renálnom a mozgovom postihnutí alebo pri preukázaní nekrotizujúcej vaskulitídy typu PAN sa v kombinácii s kortikoidmi podáva cyklofosfamid vo forme pulzov (10 mg/kg), ďalej azatioprin alebo cyklosporín A, ktorý má v kombinácii s kortikoidmi veľmi dobré výsledky. Pri ťažších stavoch sa robia plazmaferézy.

Prognóza

Vďaka zlepšenej diagnostike a terapeutickým možnostiam sa podarilo znížiť úmrtnosť na SLE na 5 % i pri manifestovanej LV. Horšiu prognózu majú prípady s postihnutím obličiek a CNS nekrotizujúcou vaskulitídou typu PAN.

Na diagnózu LV myslíme pri:

- SLE s vyššími titrami antinukleárných protilátok a protilátok proti dvojitým DNA;
- ulceráciách a gangrénach na končekoch prstov a členkoch;
- postihnutí CNS – paréze a epilepsii;
- ischemickej chorobe srdca.

Vaskulitída pri Sjögrenovom syndróme

Primárny Sjögrenov syndróm je chronické progredujúce autoimunitné ochorenie so širokým spektrom klinických prejavov od lokálneho postihnutia exokrinných žliaz až po multisystémovú chorobu.

Klinický obraz

V klinickom obraze nastupujú vaskulitické prejavy spravidla niekoľko rokov po určení diagnózy. Postihnutá býva predovšetkým **koža** ako hmatná purpura a petechie, niekedy ako *erythema multiforme* alebo *annulare* a ulcerácie na dolných končatinách (19). Ďalej vaskulitída zasahuje oči, periférne nervy, obličky, GIT a svaly. **Očná vaskulitída** vedie k poškodeniu rohovky a skléry, **neurologické postihnutie** máva charakter periférnej senzorickej neuropatie pančuchovitého typu alebo *mononeuritis multiplex* (20). **Bolesti brucha** niekedy aj typu náhlej brušnej príhody signalizujú pozápalový uzáver mezenterických tepien (21). Približne u 10 % pozorujeme **postihnutie obličiek**, membranóznou, membránoproliferatívnu alebo fokálne segmentálnou glomerulonefritídou, prípadne intersticiálnou nefritídou. Na určenie diagnózy nestačí angiografia – býva negatívna, treba ju overiť pomocou biopsie.

Laboratórne nálezy

V laboratórnych testoch dominuje **anémia**, **vysoká FW**, hypergamaglobulinémia, **vysoké titre RF**, prítomnosť ANP, niekedy prítomnosť kryoglobulínu a pokles hladín komplementu.

Histológia

- Histologicky nachádzame štyri typy zmien:
- akútnu nekrotizujúcu arteritídu v obličkách, GIT vrátane žľazy;
 - leukocytoklastickú vaskulitídu na koži, sliznici rekta a príušnej žľazy (22);
 - lymfocytárnu vaskulitídu na koži, vo svaloch a periférnych nervoch;
 - *endarteritis obliterans* na prstoch, nervoch a rektálnej sliznici.

Akútna nekrotizujúca vaskulitída a endarteritída postihuje svalové tepny stredného a malého kalibru, naproti tomu leukocytoklastická a lymfocytová vaskulitída kapiláry a venuly (23).

Terapia

Pri ťažkých systémových prejavoch je indikovaná liečba kortikoidmi s cyklofosfamidom najlepšie vo forme pulzov, prípadne s opakovanou plazmaferézou.

Prognóza

Prognóza je pri včasnom rozpoznaní choroby aj pri prípadoch s viscerálnymi prejavmi vcelku dobrá.

Na prítomnosť aktívnej vaskulitídy pri Sjögrenovom syndróme myslíme pri:

- purpury, petechiách alebo ulceráciách;
- periférnej neuropatii alebo *mononeuritis multiplex*;
- príznakoch náhlej brušnej príhody.

Vaskulitída pri dermato/polymyozitíde

Polymyozitída (PM) je zápalové ochorenie svalov, ktorého hlavným príznakom je svalová slabosť. Pri **dermatomyozitíde** (DM) je navyše postihnutá koža. Rozdeľuje sa na viacero podskupín, významná je súvislosť s malignými procesmi.

Ide o zriedkavé ochorenie, ktoré sa vyskytuje približne u 0,008 %. Ženy sú postihnuté častejšie ako muži (3 : 1) (24).

Etiológia a patogenéza

Etiológia a patogenéza sú doteraz nejasné. Uvažuje sa o troch faktoroch – vírusovom pôvode, abnormálnej imunologickej reakcii v zmysle autoimunitného procesu a vaskulitíde. Počas vírusovej infekcie sa menia svalové vlákna a stávajú sa autoantigénom, ktorý spúšťa autoimunitnú reakciu. Pri tejto reakcii môže dochádzať k ukladaniu imunokomplexov a rozvoju vaskulitídy. Depozity v cievach sa nachádzajú hlavne u chorých na detskú dermatomyozitídu.

Klinický obraz

V klinickom obraze dominuje proximálna **svalová slabosť** končatín, ďalej býva postihnutý larynx i farynx, ale aj dychové svaly a myokard. Zriedkavejšie je **plúcne postihnutie** v zmysle pneumónie alebo fibrózy, aj vaskulitída sa môže manifestovať pod obrazom pľúcnej hypertenzie. **Kožné zmeny** pri dermatomyozitíde mávajú formu erytému a presiaknutie je predovšetkým v oblasti tváre a rúk. Klinicky jasné znaky vaskulitídy sú pri PM zriedkavé, oveľa častejšie ich vidíme pri detskej DM. Najbežnejšími kožnými prejavmi sú erytém, *livedo reticularis*, telangiectázie na horných viečkach, periunguálne infarzácie, ulcerácie a atrofické jazvy. K **postihnutiu GIT** dochádza pri detskej dermatomyozitíde. Postihnuté deti sa sťažujú na silné bolesti brucha, hematemézu a melénu a ich podkladom býva krvácanie, ulcerácia, perforácia, peritonitída alebo infarzácia (25).

Laboratórne nálezy

Laboratórne testy ukazujú okrem zvýšenia reaktantov akútnej fázy **vysoké hodnoty kreatínkinázy**, ktorá dobre koreluje s rozsahom a aktivitou ochorenia, ďalej ALT, AST a LDH. Špecifický ukazovateľ pre vaskulitídu pre ochorenie neexistuje, iba hodnoty zmienенých testov bývajú výrazne zvýšené. Ďalej nachádzame u 60% chorých pozitívitu antinukleárných protilátok (ANP) a približne u 30% anti Jo-1.

Histológia

V histologickom obraze vaskulitídy dominuje postihnutie drobných svalových artérií, arteriol a kapilár. Lézie sa podobajú zmenám pri progresívnej systémovej skleróze s proliferáciou média a intimy. V intime sa nachádzajú depozity zložené z imunoglobulínov a komplementu, menej často v médiu a perivaskulárne. V kapilárach dochádza v aktívnej fáze k infiltrácii a vzniku depozitov, potom k zhrubnutiu bazálnych membrán. Takéto zmeny môžeme zaznamenať už vo včasnej fáze pri kapilaroskopickom vyšetrení, pri ktorom nachádzame poruchu usporiadania kapilár, zníženie počtu a početné dilatácie kapilár s výrazným vetvením.

Terapia

Liečba vaskulitických prejavov pri polymyozitíde/dermatomyozitíde sa zásadne nelíši od terapie základného ochorenia. Liekom voľby sú **kortikoidy**, ktoré treba nasadiť včas, napríklad prednizón v dávke 1 mg/kg/deň. Kladný efekt liečby po 2 – 3 mesiacoch nie je zriedkavý. V rezistentných prípadoch sa pridáva **azatioprin** alebo **metotrexát**, menej často cyklofosamid (26). Pri paraneoplastických procesoch ide o liečbu základného ochorenia. Vaskulitída GIT, ktorá môže spôsobiť perforáciu, vyžaduje chirurgické riešenie.

Prognóza

Prognóza je rozdielna – pri primárnej polymyozitíde/dermatomyozitíde 90% chorých preživa 5 rokov, naproti tomu pri paraneoplastických iba 50%. Najčastejšou príčinou smrti je postihnutie pľúc a srdca, ďalej komplikácie imunosupresívnej liečby, u detí niekedy perforácia GIT. Vaskulitídou vyvolané orgánové postihnutie vedie k zhoršeniu prognózy.

Na prítomnosť aktívnej vaskulitídy pri PM a DM myslíme pri:

- erytému, *livedo reticularis* a ulceráciách;
- perforujúcich ulceráciách v GIT.

Vaskulitída pri systémovej skleróze

Systémová skleróza (SSc) je zápalové autoimunitné ochorenie nejasnej etiológie, pri

ktorom dochádza k devaskularizácii a fibrotizácii kože a vnútorných orgánov. Prevalencia choroby je 0,005% a postihuje prevažne ženy (7 : 1).

Patogenéza

V patogenéze SSc hrá nespornú úlohu postihnutie ciev, čo bolo podrobnejšie dokázané až nedávno. Preukázalo sa, že na samom začiatku choroby dochádza v postihnutých orgánoch k poruchám mikrocirkulácie na imunologickom podklade. Zdá sa, že najprv trombocyty a makrofágy a niektoré sérové faktory (leukotriény) vyvolávajú poškodenie endotelálnych buniek. Následne dochádza k uvoľňovaniu rastových faktorov z doštičiek (napríklad rastového faktora uvoľneného z doštičiek), ktoré stimulujú proliferáciu intimy. O účasti imunologických faktorov svedčia takisto zvýšené titre antinukleárných protilátok a pokles cirkulujúcich T lymfocytov a ich nazhromaždenie v tkanive zmenenom zápalom. Lymfocyty secerujú početné lymfokíny, ktoré indukujú proliferáciu fibroblastov a vystupňovanú syntézu kolagénnych vlákien.

Klinický obraz

Najčastejším príznakom postihnutia ciev u SSc je vazoneuróza – **Raynaudov fenomén** (90%), **mikroinfarzácia na končekom prstov a ulcerácie na dolných končatinách až gangréna prstov** (27). Vaskulitída býva vzácna a opisuje sa najčastejšie v dvoch formách – pri SSc so sekundárnym Sjögrenovým syndrómom a pri limitovanej forme, tzv. CREST syndróme (Calcinosis, Raynaudov fenomén, dysmotilita Ezofágu, Sklerodaktýlia, Teleangiektázie). Vzácne bola opísaná nekrotizujúca vaskulitída veľkých a stredných tepien ako gangréna prstov (28). Závažné postihnutie pľúc a obličiek je sprevádzané obliterujúcou fibrózou intimy arteriol, čo vedie k fibrinoidnej nekróze alveolov alebo glomerúl, obvykle s pozitívou autoprotilátok pANCA (29), niektorí autori však význam ANCA protilátok u SSc popierajú (30).

Laboratórne nálezy

Laboratórne testy charakteristické pre SSc (vyššie FW, CRP, pozitívne ANP a anti Scl-70) nijako nevystihujú aktivitu vaskulitického procesu, snáď viac ukazujú zmeny plazmatickej koncentrácie antigénu vonWillebrandovho faktoru.

Histológia

V histologickom obraze pozorujeme pri poškodení endotelu zvýšenú permeabilitu kapilár, čo vedie tiež ku stimulácii tvorby kolagénu fibroblastmi. Takto je potlačená novotvorba kapilár,

avšak zvyšné majú zväčšený prievit. V tepnách má poškodenie endotelu za následok agregáciu doštičiek s následným zmožením väziva v intime i adventícii a proliferáciu buniek média. Dochádza preto k zúženiu lúmenu až uzatvoreniu ciev. V postihnutých orgánoch možno vidieť uzávery malých tepien a arteriol s obliterujúcou proliferáciou intimy, ktorá pripomína šupky cibule. Kožné biopsie v rôznych štádiách SSc preukázali, že výrazná bunková infiltrácia sa objavuje iba v najvčasnejšej fáze choroby.

Terapia

Terapeuticky sa vaskulitídu pri SSc na rozdiel od iných difúzných ochorení spojiva nedarí uspokojivo ovplyvniť. Poškodenie endotelu s následnou devaskularizáciou a fibrózou je ireverzibilné. V minulosti sa podával kolchicín, penicilamín a rôzne imunosupresíva, avšak jasny dôkaz o ich účinnosti nemáme.

Prognóza

Prognóza SSc nie je dobrá, pretože 5 rokov preživa menej ako 65% nemocných. Pľúcna hypertenzia a fibróza s kardiálnym a renálnym postihnutím sú hlavnými limitujúcimi manifestáciami.

Na prítomnosť aktívnej vaskulitídy pri SSc myslíme pri:

- mikroinfarzáciách pod nechtami,
- ulceráciách až gangréne končekom prstov,
- rýchlo progredujúcej pľúcnej fibróze.

Poliekové vaskulitídy

Poliekové vaskulitídy (PV) môžu vznikajú mechanizmom všetkých štyroch typov alergickéj reakcie, a teda majú mnoho rovnakých znakov ako vaskulitídy vyvolané vírusovými, bakteriálnymi alebo neznámymi antigénmi. Postihujú malé cievy, hlavne postkapilárne venuly, ktorých permeabilita predisponuje na ukladanie rôznych imunitných komplexov (31).

Výskyt ochorenia

Frekvencia výskytu PV nie je známa. Lieky spôsobujú 10 – 20% kožných vaskulitíd, ale predstavujú len 8,8% prípadov vaskulitídy z 9652 zhromaždených *American College of Rheumatology*. Z iného pohľadu sa zistilo, že 12% všetkých kožných zmien vyvolaných liekmi má biopticky dokázané vaskulitické zmeny (32). Pritom 30 – 50% prípadov hypersenzitívnych vaskulitíd je následkom užívania niektorých liekov.

Vyvolávajúce látky

Lieky, ktoré sa považujú za vyvolávajúce činitele PV, sú uvedené v tabuľke 3. Ich pria-

Tabuľka 3. Lieky vyvolávajúce poliekovú vaskulitídu.

Analgetiká	fenacetín
Antiarytmiká	chinidín prokainamid
Antibiotiká	ampicilín cefotitín erytromycín chloramfenikol penicilín rifampicín tetracyklín makrolidy
Antihelmintiká	levamizol
Chorobu modifikujúce antireumatické lieky	penicilamín
Nesteroidové antireumatiká	kyselina acetylsalicylová alklofenak diklofenak ibuprofén indometacín kyselina mefenamová naproxén piroxikam
Antiastmatická	chromoglykát sodný terbutalín
Antidiabetiká	chlórpropamid metformín
Antihistaminiká	difenhydramín
Antihypertenzíva	atenolol kaptopril diltiazem hydralazín nifedipín
Antikoagulanciá	streptokináza
Antiuuratická	alopurinol kolchicín
Biologická liečba	blokátory TNF-alfa
Cytostatiká, imunosupresíva	busulfán melfalan metotrexát metyltiouracil propyltiouracil indium-113m
Dermatologiká	izotretinoín
Dietetikum	tryptofán
Diuretiká	chlórtiazid chlórtalidon furosemid spironolaktón
H2-antagonisty	cimetidín
Chemoterapeutiká	ciprofloxacín kotrimoxazol griseofulvín sulfasalazín
Sulfónamidy	iproniazid izoniazid
Psychofarmaká	bromid diazepam enotiazíny karbamazepín maprotilín metamfetamín
Vakcíny	
Varia	dextran hematoporfyrín
Vitamíny	

Tabuľka 4. Najčastejšie klinické manifestácie liekmi indukovanej vaskulitídy

Celkové príznaky	<ul style="list-style-type: none"> • horúčka* • malátnosť* • artralgie/artritída* • myalgie/myozitída
Kožné prejavy	<ul style="list-style-type: none"> • hmatná purpura* • petechie* • makulopapulárna lézia • ulcerácie • livedo reticularis • ulcerácie prstov
Viscerálne prejavy	<ul style="list-style-type: none"> • obličky*: glomerulonefritída, intersticiálna nefritída • pľúca: krvácanie do alveol, pleuritída • pečeň: hepatomegália, hepatitída, granulómy v pečeni • gastrointestinálny trakt: brušné bolesti alebo krvácanie • centrálny nervový systém: cievná príhoda ischemického alebo • hemoragického pôvodu • periférny nervový systém: mononeuritis multiplex

Vysvetl. * – relatívne častejšie prejavy.

ma súvislosť so vznikom vaskulitídy nie je často dokázaná. Väčšina chorých užíva kombináciu rôznych farmák. V niektorých prípadoch boli lieky predpísané na základe príznakov zo začiatku nejasej choroby, napríklad difúzneho ochorenia spojiva, ktoré naopak môže byť pravým pôvodcom vaskulitídy. To sa týka predovšetkým nesteroidových antireumatík (NSA) a antibiotík. Niektoré lieky ako prokainamid, hydralazín a β-blokátory sú schopné navodiť lupus. Pri chorých s RA a SLE môže ísť o reumatoidnú vaskulitídu, ktorá je stimulovaná liekmi, ako metotrexát a jodid draselný. Niektoré lézie nemiznú po vysadení lieku, alebo recidivujú. Testovanie sa spravidla nerobí pre riziko diseminovanej vaskulitídy alebo život ohrozujúceho postihnutia viscerálnych orgánov.

Lieky blokujúce faktor nekrozy tumorov (TNF) sa stále viac a dlhšie používajú na liečbu RA, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy a niektorých systémových ochorení. V poslednom čase sa objavujú správy o vzniku autoimunitných procesov po podaní takýchto preparátov. Pri analýze nežiaducich účinkov boli opísané prípady nekrotizujúcej vaskulitídy (33).

Klinické prejavy

Najčastejšie klinické prejavy sú uvedené v tabuľke 4. Patria k nim **celkové príznaky**, ako slabosť, malátnosť a teploty, ktoré sa vyskytujú až u 90 % chorých, predovšetkým s viscerálnym postihnutím.

Kožné lézie sa nedajú odlišiť od prejavov hypersenzitívnych vaskulitíd. Objavujú sa väčšinou 7 – 10 dní po prvom podaní podozrivého lieku. Takáto latencia je kratšia u chorých, ktorí sa už s takýmto preparátom stretli. Spoločným znakom je súčasný výskyt niekoľko rôznych eflorescencií. Hmatná purpura sa vyskytuje približne u polovice chorých na PV. Niekedy má exantém formu petechií, v prípade rozsiahlejších zmien s centrálnou nekrózou, ale často petechie vidíme spolu s purpurou a makulami. Urtikariálne prejavy sa vyskytujú iba u 10 % pacientov, opísané boli aj *livedo reticularis* a difúzny opuch dolných končatín. Uzlovité, bulózne, ulceratívne a hemoragické lézie sú výnimočné a sú prejavom ťažkého diseminovaného ochorenia (34). Erupcie sa vysievajú symetricky, často postihujú končatiny, viac dolné – stehná a gluteálnu oblasť. Generalizovaný exantém budí často podozrenie na viscerálne postihnutie. Lézie sú spravidla rovnakého veku a miznú niekoľko týždňov po vysadení lieku, väčšinou zanechávajú hyperpigmentácie alebo jazvy.

Postihnutie vnútorných orgánov sa opisuje v 50 – 60 % prípadov. **Obličky** sú postihnuté u 60 % chorých s diseminovaným ochorením. Masívna hematuria je zriedkavá, ale mikroskopická hematuria sa nachádza častejšie a môže byť jediným príznakom. Niekedy je spojená s proteinúriou alebo nefrotickým syndrómom, ktorý vedie niekedy až k renálnej insuficiencii s potrebou hemodialýzy.

Väčšina chorých sa sťažuje na **artralgie**. Ani **synovitída** nie je zriedkavá. Postihnuté bývajú kolená, lakte, zápästia a členky v oligoartikulárnej alebo polyartikulárnej forme. Biopsia synovie ukazuje nešpecifické zmeny. Časté sú aj **myalgie**, biopsia svalu je buď bez zmien, alebo sa dokáže vaskulitída drobných ciev.

Kardiopulmonálne postihnutie sa objavuje až u polovice chorých s viscerálnou manifestáciou, najčastejšie vo forme dýchavičnosti až astmatických záchvatov. Hemoptýza, infiltráty s dutinami a pleuritída sú zriedkavé (35). Vaskulitída koronárnych ciev, kardiálna insuficiencia a perikarditída sú menej obvyklé.

Postihnutie GIT sa môže vyskytnúť vo forme bolesti brucha s hnačkami a enterorégiou, častejšia je hepatomegália s eleváciou pečenoých testov a cholestázou.

Mononeuritis multiplex je menej častá ako pri *polyarteritis nodosa*. Postihnutie CNS bolo opísané opakovane. Pri generalizovanej fatálnej forme sa našlo aj postihnutie pankreasu, žľazníka, nadobličiek, prostaty, maternice, testes, štítnej žľazy a podobne.

Laboratórne vyšetrenia

Bežné sú zvýšené hodnoty reaktantov akútnej fázy a mierna leukocytóza. Leukopéniu pozorujeme po propyltiouracile a levamizole. **Eozinofília** sa považuje za typický ukazovateľ poliekovej vaskulitídy. Znížené hladiny komplementu nie sú časté, o zmenách hodnôt CIK sa správy rozchádzajú (36). Bežné autoprotilátky a kryoglobulíny sú spravidla negatívne. Pokiaľ sú pozitívne, vzniká podozrenie na niektoré z difúzných ochorení spojiva. Pri renálnej manifestácii sa môže objaviť pozitívna ANCA protilátok (37). Z hľadiska špecifických testov bunkovej imunity je blastická transformácia lymfocytov a degranulácia mastocytov často pozitívna, nie však 100% (38).

Histológia

Biopsia kožných lézií dokazuje **postihnutie drobných ciev** s mononukleárnym infiltrátom s početnými eozinofilmi šíriacimi sa aj perivaskulárne. Máva malú alebo žiadnu cytokláziu, normálny komplement a lymfocytárny infiltrát typický pre oneskorenú alergickú reakciu. Niekedy sa zachytia ložiska fibrinoidnej nekrózy ako priamy toxický účinok niektorých látok. Zmeny sú rovnaké ako pri sérovej chorobe.

Imunofluorescenčné vyšetrenie ukazuje väčšinou **depozity C3 a imunoglobulínov** v cievnej stene. Najčastejšie sú zastúpené IgM, IgE a niekedy aj IgA.

Celkovo sa dá povedať, že histologické nálezy pri PV nie sú charakteristické, ale niektoré lézie sa vyskytujú častejšie ako iné. Nápadná je napríklad neprítomnosť depozitov IgG oproti iným typom vaskulitíd.

Diferenciálna diagnóza

Makroskopický a mikroskopický obraz PV nie je charakteristický, preto treba vždy hľadať súvislosť vzniku klinických prejavov s podávaním určitého lieku.

Terapia

Prvým opatrením je **vysadiť podozrivý liek**, určiť rozsah vaskulitídy, hlavne vyšetrením močového nálezu. Odporúča sa predpísať **steroidy**, pokiaľ sú znaky viscerálneho postihnutia. Za účinné sa považujú aj **cyklofosamid** a **azatioprin** (39). Nikdy nie je vhodné predpisovať kauzálnu terapiu. Problémy nastávajú, keď sú všetky vhodné lieky chemicky príbuzné, alebo ak ide o polyvalentnú liekovú alergiu, ako je to časté pri rozvinutom AIDS.

Prognóza

Pokiaľ je PV obmedzená na kožu, prognóza je výborná. Po vysadení inkriminovaného lieku nebýva potrebná terapia. Pri diseminovanej forme je úmrtnosť až 30%, z čoho 84% pripadá na vaskulitídu. Najčastejšou príčinou smrti býva zlyhanie srdca alebo obličiek.

Na diagnózu PV myslíme pri:

- výskyte rôznych eflorescencií súčasne;
- hematúrii niekedy s proteinúriou;
- dýchavičnosťou, astmatických záchvatoch alebo hemoptýze;
- artralgiách a myalgiách.

Prehľadový článok bol vypracovaný s podporou VZ MZd ČR č. 000237801.

Literatúra

1. Breedveld FC. Vasculitis associated with connective tissue disease. *Bailliers Clin Rheumatol* 1997; 11: 315–334.
2. Bečvář R, Tesář V, Rychlík I. Vaskulitidy v klinické praxi – diagnostika a terapie. 1. vyd., Praha: Medprint 1994:70–96.
3. Voskuyl AE, Zwindermann AH, Westedt ML et al. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of case-control study. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 190–192.
4. Danning CL, Illei GG, Boumpas DT. Vasculitis associated with primary rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 5–8–65.
5. Vollertsen RS, Conn DL. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Amer* 1990; 16: 445–461.
6. Voskuyl AE, Hazes JM, Zwinderman AH et al. Diagnostic strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 407–413.
7. Laskaria K, Ahmadi-Simab K, Lamaken M et al. Are anticyclic citrullinated peptide autoantibodies seromarkers for rheumatoid vasculitis in a cohort of patients with systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 469–471.
8. DeBandt M, Meyer O, Haim T, Kahn M-F. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 38–43.
9. Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2006; 36: 88–98.
10. Bacons PA, Kitas GD. The significance of vascular inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 621–623.
11. Turesson C, Matteson EL. Vasculitis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 35–40.
12. Tanasescu C, Jurcut C, Jurcut R, Ginghina C. Vascular disease in rheumatoid arthritis: from subclinical lesions to cardiovascular risk. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 348–354.
13. Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Anti-cytokine antibodies for rheumatic diseases. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10: 1204–1211.
14. Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 95–104.
15. Belmont HM, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 9–22.
16. Drenkard C, VillaAR, Reyes E, Abello M, Alarcon-segovia D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 235–242.
17. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Amer*; 31: 273–298.
18. Calamia KT, Balabanova M. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004; 148–156.
19. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 96–106.
20. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 321–331.
21. Carsons S. A review and update of Sjogren's syndrome: manifestation, diagnosis, and treatment. *Amer J Managed Care* 2001; 7(Suppl): S433–S443.
22. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M et al. Primary Sjögren's syndrome: hematological patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 281–292.
23. Fox RI, Liu AY. Sjögren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol* 2006; 24: 393–413.
24. Chiu SK, Yang YH, Wang LC, Chiang BL. Ten-year experience of juvenile dermatomyositis: a retrospective study. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 68–75.
25. Weis J, Nolte K. Inflammatory and other myopathies and skeletal muscle vasculitis: the role of muscle and nerve biopsy. *Z Rheumatol* 2009; 68: 459–464.
26. Reed AM, Lopez M. Juvenile dermatomyositis: recognition and treatment. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 315–321.
27. Kahaleh MB. Raynaud's phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 529–534.
28. Herrick AL, Oogarah PK, Freemont AJ et al. Vasculitis in patients with systemic sclerosis and severe digital ischemia requiring amputation. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 323–326.
29. Mizutani A, Tanaka I, Katayama M et al. A case of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) related glomerulonephritis with systemic sclerosis treated by steroid pulse therapy: a case report. *Ryumachi* 2000; 40: 828–832.
30. Ruffatti A, Sinico RA, Radice A et al. Autoantibodies to proteinase-3 and myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002; 29: 918–923.
31. Doyle MK, Cuellar ML. Drug-induced vasculitis. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2: 401–409.
32. Dubost JJ, Souteyrand E, Sauvezie B. Drug-induced vasculitides. *Baillieres Clin Rheumatol* 1991; 5: 119–138.
33. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Cuadrado MJ, Khamashita MA. Vasculitis induced by tumor necrosis factor-targeted therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10: 442–448.
34. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol* 2005; 23: 171–181.
35. Schwartz MI, Fontenot AP. Drug-induced diffuse alveolar hemorrhage syndromes and vasculitis. *Clin Chest Med* 2004; 25:133–140.
36. Wiik A. Clinical and laboratory characteristics of drug-induced vasculitic syndromes. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 191–192.
37. Gao Y, Zhao MH. Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14: 33–41.
38. Kern W, Schwartz L, Blancgard K, Burchiel S, and Expert Working Group on Drug-induced Vascular Injury. Drug-induced vascular injury – a quest for biomarkers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 203: 62–87.
39. Wiik A. Drug-induced vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 35–39.

doc. MUDr. Radim Bečvář, CSc.
 Revmatologický ústav
 a Revmatologická klinika 1. Lékařské
 fakulty Univerzity Karlovy
 Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
 becv@revma.cz

