

# Mikroskopická polyangiitída

Daniel Tobiaš, Kristína Brázdilová, Zdenko Killinger, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Ružinov, Slovenská republika

Mikroskopická polyangiitída (MPA) je zriedkavá, systémová, nekrotizujúca, ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies) asociovaná vaskulitída s postihnutím malých ciev, bez dôkazu nekrotizujúceho granulomatózneho zápalu. Stanovenie diagnózy mikroskopickej polyangiitídy je často náročné vzhľadom na jej prezentáciu súborom nešpecifických symptómov. Na našej klinike sme toto ochorenie diagnostikovali u 35-ročného pacienta, ktorý bol k nám prijatý pre migrujúce artritídy s febrilitami a papulóznym exantémom. Touto kazuistikou chceme poukázať na dôležitosť zváženia aj takých zriedkavých ochorení akým je, MPA v rámci diferenciálno-diagnostického procesu najmä v prípade pacientov prezentujúcich sa nešpecifickými symptómami vzhľadom na vysokú mortalitu tohto ochorenia bez adekvátnej liečby.

**Kľúčové slová:** ANCA, cerebritída, glomerulonefritída, pankreatitída, polyangiitída, vaskulitída.

## Microscopic polyangiitis

Microscopic polyangiitis is a rare, systemic, necrotizing, pauci-immune, ANCA associated small vessel vasculitis, with no evidence of granulomatous inflammation. Diagnosing microscopic polyangiitis is often difficult because of its presentation by a number of non-specific symptoms. We treated a 35-year old patient, who was admitted for migrating arthritis and fever with papulous rash. In this case, we want to point out the importance of considering the diagnosis of MPA and similar rare diseases in the process of differential diagnosis, mainly in patients presenting with non-specific symptoms, because the mortality of this disease without adequate treatment is alarmingly high.

**Key words:** ANCA, cerebritis, glomerulonephritis, pancreatitis, polyangiitis, vasculitis.

## Úvod

Mikroskopická polyangiitída je systémová, nekrotizujúca, ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies) asociovaná vaskulitída s postihnutím malých ciev, bez dôkazu nekrotizujúceho granulomatózneho zápalu (1). Toto ochorenie bolo podľa American College of Rheumatology pôvodne klasifikované za formu polyarteritis nodosa (2), no od roku 1992 je na základe International Chapel Hill Consensus Conference osobitnou formou vaskulitídy (3, 4). Ide sa o systémové ochorenie, pre ktoré je typické postihnutie cievnej steny autoimunitne podmieneným zápalom s následnými prejavmi vyplývajúcimi z jej poškodenia. Etiológia nie je presne známa, bola však pozorovaná asociácia mikroskopickej polyangiitídy (MPA) s niektorými liečivami ako propyltiouracil alebo s niektorými ochoreniami ako primárna biliárna cirhóza. Predpokladá sa, že za závažnosť a miesto cievneho postihnutia sú zodpovedné cytokínmi indukované zmeny v expresii a funkcii adhézných molekúl spolu so zmenou aktivity leukocytov a endotelových buniek (5, 6). Incidencia ochorenia sa udáva na 1–3 prípady na 100 000. Klinický

obraz tohto ochorenia je skutočne pestrý a najčastejšie zahŕňa nešpecifické príznaky – chudnutie, zvýšená telesná teplota až horúčky, bolesti svalov a kĺbov (ktoré súčasne patria aj postihnutiu muskuloskeletálneho systému), slabosť, únava. Ďalšie príznaky sa manifestujú podľa postihnutia jednotlivých orgánových systémov. Najčastejším a najtypickejším je postihnutie obličiek a pľúc v zmysle glomerulonefritídy, renálneho zlyhávania resp. alveolárneho krvácania, dyspnoe, kašľa, hemoptýzy (23). Ďalším často postihnutým orgánom je koža, kde sa ochorenie môže manifestovať ako exantém, leukocytoklastická vaskulitída, purpura, livedo reticularis, ischémia akralných častí končatín, ulcerácie na koži, kožné nekrózy alebo gangréna. Medzi najčastejšie neurologické prejavy patrí mononeuritis multiplex, môžu sa však vyskytovať aj omnoho zriedkavejšie prejavy (22). Ku gastrointestinálnemu postihnutiu patria bolesti brucha, krvácanie do gastrointestinálneho traktu, pankreatitída. Postihnutie kardiovaskulárneho systému sa prejavuje bolesťami na hrudníku, známkami hypertenzie alebo srdcového zlyhávania, v zriedkavých prípadoch sa môže prejavovať aj ako infarkt myokardu. K menej častému

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Daniel Tobiaš, tobiasdaniel244@gmail.com

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Ružinov, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, Slovenská republika

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(4): 249–252

Článek přijat redakcí: 3. 6. 2019

Článek přijat k publikaci: 17. 9. 2019

postihnutiu patrí postihnutie očí s prejavmi episkleritídy alebo uveitídy. U mužov bola veľmi zriedkavo ako prejav tohto ochorenia popisovaná orchitída (7, 8, 13). Medzi klasifikačné kritériá tohto ochorenia patrí: rýchlo progredujúca glomerulonefritída (RPGN), alveolárne krvácanie, iné orgánové postihnutie (purpura, subkutánne krvácanie, gastrointestinálne krvácanie, mononeuritis multiplex), histologický nález: nekrotizujúca vaskulitída arteriol, kapilár a venúl, perivaskulárna infiltrácia zápalovými bunkami a laboratórny nález – pozitívna MPO (myeloperoxidáza) ANCA, zvýšené hladiny C-reaktívneho proteínu (CRP), proteinúria, hematúria, zvýšené hladiny sérovej urey a kreatinínu (9). Charakteristikou, MPA je postihnutie malých ciev – arteriol, kapilár a venúl. Takéto postihnutie pri polyarteritis nodosa chýba, čo je jeden z hlavných rozdielov medzi týmito ochoreniami., MPA spolu s granulomatózou s polyangiitídou a eozinofilnou granulomatózou s polyangiitídou patria k ANCA asociovaným vaskulitídam s postihnutím malých ciev. Mikroskopická polyangiitída sa líši od granulomatózy s polyangiitídou absenciou formácie granulómov a postihnutia hornej časti respiračného traktu. Na liečbu mikroskopickej polyangiitídy sa používa imunosupresívna liečba. Výber konkrétneho liečiva závisí od rozsahu a závažnosti ochorenia. Používanými liečivami sú kortikoidy, cyklofosamid, azatioprin, metotrexát, mykofenolát mofetil, inhibítory C5a receptora, biologická liečba rituximabom (10). Prognóza tak závažného ochorenia ako je, MPA je úzko spätá so závažnosťou orgánového postihnutia. V prípade včasnej a správnej liečby však približne 90 % pacientov dosiahne zlepšenie stavu a približne 75 % dosiahne dokonca remisiu. 5-ročné prežívanie sa pohybuje na úrovni okolo 75 %. K relapsu dochádza približne v 30 % prípadov v priebehu 1–2 rokov. Bez adekvátnej liečby je pravdepodobnosť remisie signifikantne nižšia a riziko relapsov signifikantne vyššie (12).

## Kazuistika

V tejto kazuistike prezentujeme prípad 35-ročného pacienta s anamnézou autoimunitnej hepatitídy v regresii, ktorý bol vyšetrovaný na centrálnom príjme našej nemocnice pre opuch a bolestivosť veľkých kĺbov s febrilitami s maximom 38,2 °C a kožným výsevom v oblasti predkolení. Bol prijatý na V. internú kliniku LF UK a UN Bratislava. Vzhľadom na laboratórne parametre – obraz zápalového syndrómu bez klinických prejavov infekcie, proteinúriu a objektívny nález bola už pri prijíme vyjadrená suspekcia na systémové zápalové ochorenie – vaskulitídu. Realizovala sa biopsia z pravého predkolenia, kde boli popísané črty perivaskulárnej lymfohistiocytárnej dermatitídy a fokálnej leukocyto-klastickej vaskulitídy. V rámci prešetrenia orgánového postihnutia sa pacientovi realizoval Dopplerovské USG vyšetrenie dolných končatín s vylúčením hlbokoj žilovej trombózy, echokardiografia bez nálezu perikardiálneho výpotku, RTG hrudníka a USG brucha bez znakov eventuálnej serozitídy (Obr. 1).

High Resolution-CT a spirometria boli tiež bez pozitívneho nálezu, na vyšetrenom očnom pozadí bol nález vaskulitídy sietnice oboch očí. Vzhľadom na uvedený nález sme začali pulznú liečbu glukokortikoidmi a lokálnu liečbu triamcinolom. Hospitalizácia bola komplikovaná bolesťami hlavy s nauzeou, a preto sme doplnili MRI mozgu a cervikálnej chrbtice, kde sa popísal obraz incipientného zápalového procesu cerebellárnych hemisfér s patologickými signálovými zmenami prevažne

**Obr. 1.** RTG hrudníka bez znakov eventuálnej serozitídy



**Obr. 2.** MRI mozgu a cervikálnej chrbtice. Obraz incipientného zápalového procesu cerebellárnych hemisfér s patologickými signálovými zmenami prevažne v oblasti kortiko-medulárnej junkcie hemisfér kaudálne a edémom s protrúziou cerebellárnych tonzíl do foramen magnum a incipientným 3-komorovým hydrocefalom s naznačeným miernym transependymálnym prienikom likvoru



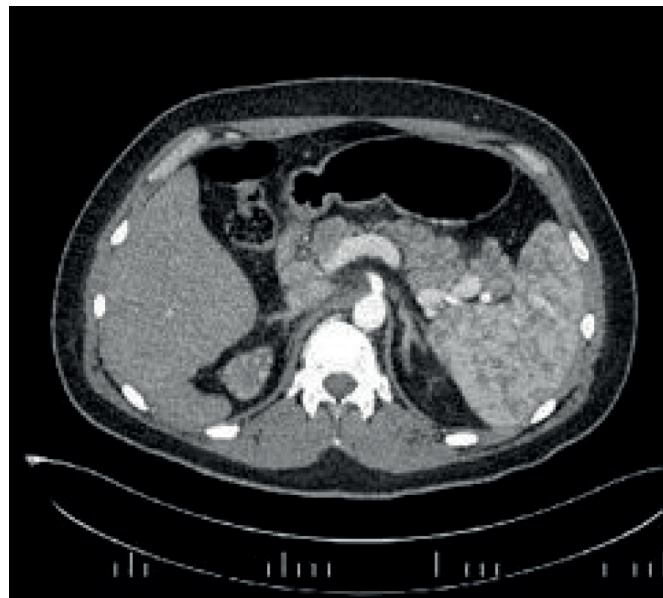
v oblasti kortiko-medulárnej junkcie hemisfér kaudálne a edémom s protrúziou cerebellárnych tonzíl do foramen magnum a incipientným 3-komorovým hydrocefalom s naznačeným miernym transependymálnym prienikom likvoru (Obr. 2).

Po konzultácii s neurológom a neurochirurgom sme spočiatku postupovali konzervatívne, avšak pre ďalšie zhoršovanie stavu a nález edému mozgu na kontrolnom CT hlavy sme pacienta preložili Neurochirurgickú kliniku LF UK a UN Bratislava-Kramáre, kde mu bola realizovaná externá drenáž. Konzultovaný infektológ v čase vzniku edému nevedel vylúčiť infekčnú príčinu a preto indikoval antivirotickú

terapiu. Infekčná etiológia sa následne nepotvrdila. Stav bol záverovaný ako autoimunitná cerebritída s hydrocefalom, na základe čoho boli podané intravenózne imunoglobulíny v imunosupresívnej dávke. Kontrolné CT mozgu bolo už bez ložiskových zmien, preto neurológ odporučil ukončiť antiedémovú liečbu. Pacient bol následne preložený späť V. internú kliniku LF UK a UN Bratislava na dodiagnostikovanie suspektnej vaskulitídy. Tu sme realizovali doplňujúce laboratórne vyšetrenia – autoprotilátky, (ANCA boli opakovane negatívne), imunoglobulíny, sérologické vyšetrenie. Pokračovali sme v imunosupresii perorálnou liečbou glukokortikoidmi v dávke 20 mg prednizónu denne. Následne sa hospitalizácia komplikovala bolesťami brucha, v laboratórnom obraze s výraznou eleváciou zápalových parametrov (CRP 288 mg/l) a eleváciou sérovej amylázy a lipázy. Na CT brucha sa potvrdil obraz akútnej pankreatitídy - žiadna iná zjavná príčina bolestí brucha sa nenašla (Obr. 3).

Po parenterálnej infúznej liečbe došlo k ústupu brušnej symptomatológie a laboratórnemu poklesu zápalovej aktivity. Napriek zlepšeniu zápalového syndrómu a abdominálnej symptomatológie sme však postupne evidovali rozvoj renálneho zlyhávania pri zachovanej diuréze – zhoršenie proteinúrie, výskyt hemoglobínúrie, stúpanie hodnot kreatinínu (do 458  $\mu\text{mol/l}$ ) s poklesom glomerulárnej filtrácie (do 0,22 ml/s). Konzultovaný nefrológ stav záveroval ako rýchlo progredujúcu glomerulonefritídu v rámci základného ochorenia, potencovanú možnou kontrastom indukovanou nefropatiou. Vzhľadom na renálne zlyhávanie sme realizovali aj biopsiu obličky s nálezom ťažkého postihnutia obličiek v zmysle nekrotizujúcej glomerulonefritídy ako prejav predpokladanej mikroskopickej polyangiitídy. Na základe toho sme zintenzívnili imunosupresívnu liečbu a podali sme 1. pulz cyklofosfamidu v dávke 1 000 mg a pokračovali v perorálnej liečbe glukokortikoidmi v dávke 100 mg denne (cyklofosamid v najnižšej odporúčanej dávke pre intermitentné podávanie – 10 mg/kg a prednizón tiež v dávke pri spodnej hranici odporúčanej pre akútne stavy – 1 mg/kg, pacient vážil 100 kg). Po liečbe došlo pomerne rýchlo k zlepšovaniu klinického stavu a poklesu laboratórnych ukazovateľov renálneho zlyhávania. Po absolvovaní celkovo 6 pulzov cyklofosfamidu, každý s odstupom 4 týždňov, boli hodnoty kreatinínu 270  $\mu\text{mol/l}$  a glomerulárnej filtrácie 24,6 ml/min, liečba cyklofosamidom sa ukončila a pokračovalo sa v udržiavacej liečbe azatioprinom. Pacient je dispenzarizovaný na našej reumatologickej ambulancii, aktuálne užíva 100 mg azatioprinu (v udržiavacej dávke 1 mg/kg), 5 mg prednizónu denne a ako prevenciu glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy vápnik v dennej dávke 1 000 mg a vitamín D v dávke 800 IU. U pacienta toho času pretrváva chronická renálna insuficiencia štádia G3b podľa KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) hodnotami sérového kreatinínu 180–200  $\mu\text{mol/l}$ . Pacient už nemá žiadne klinické prejavy ochorenia ani jeho komplikácií a došlo k rezolúcii oftalmologického, dermatologického aj neurologického nálezu ad intergrum. Ako komplikácia liečby sa u neho vyvinul steroidný diabetes, ktorý vyžadoval spočiatku liečbu inzulínom, neskôr perorálnymi antidiabetikami, avšak po znížení dávok glukokortikoidov je aktuálne len na diéte. Pravidelne realizujeme všetky vyšetrenia v rámci prešetrenia event. orgánového postihnutia a progresie ochorenia (tj. RTG hrudníka, USG brucha, kompletné funkčné vyšetrenie pľúc, High

**Obr. 3.** CT brucha s obrazom akútnej pankreatitídy



Resolution-CT, kvantitatívna proteinúria, echokardiografické vyšetrenie), ktoré sú dlhodobo negatívne a tiež denzitometrické vyšetrenie svedčí pre denzitu primeranú veku a je bez progresie.

## Diskusia

Diagnostika, MPA je náročná a diagnóza sa často stanovuje per exclusionem, definitívne je možné ju stanoviť podľa nasledovných diagnostických kritérií:

### Diagnostické kritériá

- symptómy: rýchlo progredujúca glomerulonefritída, alveolárne krvácanie, iné orgánové postihnutie (purpura, subkutánne krvácanie, gastrointestinálne krvácanie, mononeurits multiplex)
- histologický nález: nekrotizujúca vaskulitída arteriol, kapilár a venúl, perivaskulárna infiltrácia zápalovými bunkami
- laboratórny nález: pozitivita MPO-ANCA, pozitivita CRP, proteinúria, hematúria, elevácia urey a sérového kreatinínu

### Diagnóza

- definitívna, MPA: pozitivita 2 alebo viacerých symptómov a pozitívny histologický nález; alebo pozitivita 2 alebo viacerých symptómov (vrátane rýchlo progredujúcej glomerulonefritídy a alveolárneho krvácania) a pozitivita MPO-ANCA
- pravdepodobná, MPA: pozitivita 3 symptómov; alebo pozitívny 1 symptóm a pozitivita MPO-ANCA (9)

Diagnosticky sme vzhľadom na všetky doterajšie nálezy - vaskulitídu na sietnici, renálne poškodenie (RPGN), zmeny na koži, autoimunitná hepatitída, reakcia na liečbu - stav uzavreli ako mikroskopická polyangiitída. Rozvoj komplikácií v podobe akútnej pankreatitídy a cerebritídy sme po vylúčení, respektíve nepotvrdení inej etiológie hodnotili ako autoimunitnú etiológiu. V literatúre bolo už popisované postihnutie gastrointestinálneho traktu a nervového systému ako raritný prejav, MPA (1, 11). Nakoľko sa jedná o ANCA asociovanú vaskulitídu, je jej serologické stanovenie užitočným nástrojom pri diagnostike, MPA. ANCA pozitivitu

nájdeme u 80 % pacientov s MPA, typizované MPO-ANCA u 60 % pacientov a PR3 (proteináza 3) ANCA u 40 % pacientov. Negativita ANCA protilátok, s ktorou sme sa stretli, však ochorenie jednoznačne nevylučuje. Suponované bolo aj IgG4-RD (IgG4 related disease), avšak klinický obraz nebol typický, chýbalo predchodzie a rodinná záťaž, testované hladiny IgG4 boli v norme. V rámci diferenciálnej diagnostiky ANCA pozitívnych stavov treba myslieť predovšetkým na ostatné AAV (ANCA-Associated Vasculitis) - okrem mikroskopickej polyangitídy do tejto skupiny patrí granulomatóza s polyangiitídou a eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou. ANCA pozitívita sa však môže vyskytovať aj u iných autoimunitných ochorení akými sú systémový lupus erythematosus, reumatoidná artritída, Sjögrenov syndróm. Inou skupinou ochorení s možnou ANCA pozitivitou sú IBD (Inflammatory Bowel Disease) pričom pozitívita býva v tejto skupine ochorení častejšia pri ulceróznej kolitíde než pri Crohnovej chorobe. Treba však mať na pamäti, že v zriedkavých prípadoch dochádza pri stanovení ANCA aj k falošnej pozitivite, napr. pri Hodgkinovej chorobe, mnohopočetnom myelóme, HIV infekcii alebo tuberkulóze (14). Osobitnou skupinou ochorení v rámci diferenciálnej diagnostiky ANCA pozitívity, pri ktorej treba byť mimoriadne obozretný sú niektoré infekčné ochorenia, najmä tie s prejavmi podobnými AAV, nakoľko zlá diagnóza a podávanie imunosupresívnej liečby u infekčného stavu môže mať katastrofálne dôsledky. Najčastejšie takto uvádzaným ochorením je infekčná endokarditída, kde bola popisovaná aj možná indukcia produkcie ANCA prostredníctvom nešpecifickej aktivácie B-lymfocytov alebo autoimunizácie po uvoľnení PR-3 z neutrofilov (15, 16). Ešte zriedkavejšie sú popisované vaskulitídy resp. vaskulopatie asociované s niektorými substanciami ako levamizol – antiparazitikum na liečbu askariázy a iných helmintóz, používa sa aj ako prímes v niektorých drogách, napr. v kokaíne (17). Pri voľbe terapie sme postupovali podľa EULAR (European League Against Rheumatism) odporúčaní. My sme zvolili liečbu cyklofosfamidom v kombinácii s prednizónom, ktoré

je vhodné podávať v priebehu život ohrozujúceho priebehu (18). Po nastolení remisie sme prešli na kombináciu azatioprinu s prednizónom, s postupnou redukciou dávky prednizónu – túto kombináciu sme zvolili po starostlivom zvážení individuálneho benefitu a rizika – aj napriek riziku vzniku novej akútnej pankreatitídy pri užívaní azatioprinu, toho času nebol vyšetrený deficit tiometylpurín transferázy (dodatočne sa tento deficit nepotvrdil). Táto kombinácia udržala pacienta v remisii do dnešného dňa. Mykofenolát mofetil sa v prípade život ohrozujúceho priebehu neodporúča podávať, okrem toho má časté komplikácie zo strany gastrointestinálneho traktu, poruchy funkcie obličiek (ktorú už mal pacient primárne) a hepatitídu (jednalo sa o pacienta s anamnézou autoimunitnej hepatitídy v regresii). Navyše podľa slovenských SPC (Summary Product Characteristics) sa toto liečivo vo všeobecnosti podáva iba rámci transplantácie obličiek, pri systémových ochoreniach ako systémový lupus erythematosus alebo lupusovej nefritíde a im podobným sa podáva výnimočne a ich podanie je viazané na indikáciu nefrológom. Metotrexát sa pri život ohrozujúcom priebehu taktiež neodporúča, takisto sme zohľadňovali vyššie spomenutú autoimunitnú hepatitídu v anamnéze. Biologická liečba – rituximab sa podáva až po zlyhaní štandardnej liečby, jej podávanie je navyše viazané na centrá biologickej liečby po schválení zdravotnou poisťovňou (20). Inhibítory C5a receptorov napriek sľubným výsledkom štúdií v Slovenskej republike nie sú k dispozícii, nemáme skúsenosti s ich používaním (19).

## Záver

Skutočnosť, že, MPA môže postihovať cievy ktoréhokoľvek orgánu v tele, môže sa prejavovať širokým spektrom nešpecifických symptómov a hodnoty ANCA protilátok môžu byť negatívne, výrazne sťažuje diagnostiku tohto ochorenia. V rámci diferenciálno-diagnostického procesu je potrebné u pacientov s neobjasnenou príčinou teplôt a orgánovým postihnutím myslieť aj na také zriedkavé ochorenia akým je, MPA.

## LITERATÚRA

1. Chung SA, Seo P Microscopic polyangiitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 545–558.
2. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1135–1136.
<3>3. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994; 37: 187–192.4. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1088–1093.
5. Amezcua-Guerra LM, Prieto P, Bojalil R et al. Microscopic polyangiitis associated with primary biliary cirrhosis: a causal or casual association? *J Rheumatol* 2006; 33: 2351–2353.
6. Seligman VA, Bolton PB, Sanchez HC et al. Propylthiouracil-induced microscopic polyangiitis. *J Clin Rheumatol* 2001; 7: 170–174.
7. Altaie R, Ditzio F, Fahy GT Microscopic polyangitis presenting with sub-acute reversible optic neuropathy. *Eye (Lond.)* 2005; 19: 363–365.
8. Nagai Y, Hasegawa M, Igarashi N et al. Cutaneous manifestations and histological features of microscopic polyangiitis. *Eur J Dermatol* 2008; 19: 57–60.
9. Ozaki S ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. *Allergo Int* 2007; 56: 87–96.
10. Specks U, Merkel PA, Seo P et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 417–427.
11. Haraguchi K, Gunji K, Ito Y et al. Extensive pancreatic necrosis in microscopic polyangiitis. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 326–331.
12. Oh YJ, Ahn SS, Park ES et al. Chest and renal involvements, Birmingham vascular activity score more than 13.5 and five factor score more than 1 at diagnosis are significant predictors of relapse of microscopic polyangiitis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 19: 47–54.
13. Agard C, Mouthon L, Mahr A et al. Microscopic Polyangiitis and Polyarteritis Nodosa: How and When Do They Start? *Arthritis & Rheumatism* 2003; 15: 709–715.
14. Avery TY, Bons J, van Paassen P et al. Diagnostic ANCA algorithms in daily clinical practice: evidence, experience, and effectiveness. *Lupus* 2016; 31: 917–924.
15. Veerappan I, Prabitha EN, Abraham A et al. Double ANCA-positive vasculitis in a patient with infective endocarditis. *Indian J Nephrol* 2012; 22: 469–472.
16. Langlois V, Marie I Antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with infective endocarditis: Literature review. *Rev Med Interne* 2017; 38: 450–457.
17. Tran H, Tan D, Marnejo TP et al. Cutaneous vasculopathy associated with levamisole-adulterated cocaine. *Clinical Medicine & Research* 2013; 11: 26. 30.
18. Yates M, Watts RA, Bajema IM et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1583–1594.
19. Tesar V, Hruskova Z Avacopan in the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2018; 27: 491–496.
20. Taha R, El-Haddad H, Allmualim A et al. Systematic review of the role of rituximab in treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis, hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis, Henoch-Schönlein purpura, ankylosing spondylitis, and Raynaud's phenomenon. *Open Access Rheumatol* 2017; 9: 201–214.
21. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 399–405.
22. Cibičková L, Soukup T, Tomš J et al. Centrální pravostranná hemiparéza jako dominující projev systémové vaskulitidy. *Vnitř Lék* 2010; 56: 1194–1197.
23. Bradna P, Maňák J, Soukup T Difúzní alveolární hemoragie – akutní, život ohrožující stav v revmatologii. *Vnitř Lék* 2018; 64.