

Vaskulitidy – rychlý diagnosticko-terapeutický tahák pro internistu

Jakub Videman, Martina Skácelová, Pavel Horák

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF UP Olomouc

Vaskulitidy jsou širokou skupinou onemocnění, jejichž společnou charakteristikou je zánětlivé poškození cévní stěny. Primární vaskulitidy jsou kategorizovány dle kalibru postižených cév. Klinické projevy primárních vaskulitid jsou výrazně heterogenní a v praxi interní medicíny nacházíme mnoho scénářů, při kterých by vaskulitidy měly být součástí širší diferenciálně diagnostické úvahy. Diagnostika vaskulitid je obvykle svízelná a komplexní a je založena na syntéze klinických, laboratorních a radiografických nálezů, průkazu orgánového poškození, nezářídka s nutností podepřít diagnózu biopsií. V terapii se uplatňuje široká paleta imunosupresivních preparátů. U řady jednotek je nutno pomýšlet na možnost sekundární etiologie – ve spojitosti s (jiným) systémovým onemocněním pojiva, s infekčním onemocněním, nebo též jako paraneoplastický projev.

Klíčová slova: vaskulitidy, leukocytoklastická vaskulitida, ANCA-asociované vaskulitidy, obrovskobuněčná arteriitida.

Vasculitides – a fast diagnostic-therapeutic guide for internists

Vasculitides represent a broad group of diseases characterized by inflammatory involvement of the vessel wall. Primary vasculitides are categorized according to the caliber of the affected vessels. Symptoms of primary vasculitides are significantly heterogeneous and vasculitides should be included in a broader differential diagnostic consideration of many clinical scenarios. The diagnosis of vasculitides is usually challenging, based on the synthesis of clinical, laboratory, and radiographic findings, evidence of organ damage, and often requiring biopsy verification. A wide range of immunosuppressive agents is used in therapy. Oftentimes, the possibility of a secondary etiology should be considered – an association with (another) systemic connective tissue disease, an infectious disease, or as a paraneoplastic manifestation.

Key words: vasculitides, leukocytoclastic vasculitis, ANCA-associated vasculitis, giant cell arteritis.

Úvod

Vaskulitidy jsou velmi heterogenní skupinou imunitně podmíněných onemocnění, a ačkoliv jednotlivé vaskulitidy řadíme mezi vzácná onemocnění, může na ně být pomýšleno v širší diferenciálně diagnostické úvaze řady klinických stavů, které v klinické praxi zcela ojediněle nejsou. Mnohé vaskulitidy se mohou manifestovat v celém věkovém spektru pacientů, jsou však i vaskulitidy typické pro pediatrický věk a rovněž vaskulitidy, které naopak predilekčně postihují pacienty ve věku pokročilém.

Pro definici a kategorizaci primárních vaskulitid obvykle vycházíme z Revidované mezinárodní klasifikace vaskulitid z Chapel Hill 2012 (1) (Tab. 1), která primární vaskulitidy dělí dle kalibru postižených cév na vaskulitidy velkých, středních a malých cév, vaskulitidy variabilního kalibru cév, a dále primární vaskulitidy s manifestací limitovanou na

jeden orgán. Klasifikace uvádí též specificky některé vaskulitidy s pravděpodobnou sekundární příčinou – podmíněné infektem (HBV, HCV, syfilis), indukované léčivý, či paraneoplastické.

Obecným principem při podezření na onemocnění ze skupiny vaskulitid je na základě přítomných klinických symptomů stanovit, které konkrétní vaskulitidy připadají v diferenciálně-diagnostickou úvahu, realizovat laboratorní biochemická a hematologická vyšetření se zaměřením na parametry, které by mohly upozorňovat na další doposud nerozpoznanou (multi)orgánovou manifestaci, a dále imunologická vyšetření, která by v případě positivity byla specifická a potenciálně přímo diagnostická. Neměli bychom opomenout ani vyšetření mikrobiologická, neboť řada infekčních onemocnění může mimikovat vaskulitidy (a naopak), a nepravděpodobný není ani konkomitantní infekce při

Tab. 1. Revidovaná mezinárodní klasifikace vaskulitid z Chapel Hill 2012 – primární vaskulitidy

Vaskulitidy velkých cév
Obrovskobuněčná arteriitida
Takayasuova arteriitida
Vaskulitidy středních cév
Polyarteriitis nodosa
Kawasakiho syndrom
Vaskulitidy malých cév
ANCA-asociované vaskulitidy
Granulomatóza s polyangiitidou
Mikroskopická polyangiitida
Eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou
Imunokomplexové vaskulitidy malých cév
Kryoglobulinemická vaskulitida
IgA vaskulitida (Henoch-Schönleinova purpura)
Anti-GBM vaskulitida (Goodpastureův syndrom)
Hypokomplementemická urtikariální vaskulitida (anti-C1q vaskulitida)
Vaskulitidy variabilního kalibru cév
Behçetova nemoc
Coganův syndrom
Vaskulitidy orgánově izolované
Kožní leukocytoklastická angiitida
Primární angiitida centrálního nervového systému (PACNS)

Upraveno dle: Jennette J.C. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Clin Exp Nephrol 17, 603–606 (2013).

manifestní vaskulitidě či přímo spouštěč vaskulitického onemocnění. Souběžně vždy zvažujeme cílená radiodiagnostická vyšetření a v úvaze by téměř vždy mělo být pro svůj mimořádně významný a někdy nenahraditelný diagnostický přínos i cílené vyšetření bioptické, samozřejmě s přihlédnutím k situačním možnostem a rizikům.

S cílem zaměření pro klinickou praxi jsou představeny čtyři modelové klinické scénáře, při kterých by mělo být na onemocnění ze skupiny vaskulitid pomýšeno jako na možnou nebo dokonce

pravděpodobnou etiologii, spolu s doporučením vybraných diagnostických kroků:

Scénář č. 1 – vaskulitické kožní manifestace

Vaskulitidy se mohou projevit širokou paletou kožních projevů, jako jsou livedo reticularis či racemosa, erythema nodosum a jiné panikulitidy nebo urtikariální výsev. Nejčastější a nejtypičtější je však purpura – obvykle tzv. palpovatelná purpura (Obr. 1), v některých případech spojená s bulozními a/nebo ulcerujícími či nekrotizujícími lézemi.

S kožními vaskulitickými projevy jsou nejvíce asociovány vaskulitidy malého kalibru cév – zejména imunokomplexové vaskulitidy (IgA vaskulitida, kožní leukocytoklastická angiitida), vzácněji kryoglobulinemická vaskulitida, polyarteriitis nodosa (PAN), ANCA-asociované vaskulitidy. V případě kožních vaskulitických projevů je vždy součástí rozvahy zvážení léky indukovaného, s infekcí asociovaného či paraneoplastického onemocnění.

Diagnostická doporučení – při vaskulitickém kožním výsevu:

- Základní biochemická vyšetření vč. zejména jaterních enzymů, renálních parametrů, markerů zánětu.
- Krevní obraz vč. manuálního diferenciatu + vyšetření parametrů koagulace – k vyloučení primární hematologické, krvácivé etiologie purpury.
- Semikvantitativní vyšetření moči a vyšetření močového sedimentu – cílem průkaz či vyloučení mikrohematurie, proteinurie. V případě semikvantitativně průkazné proteinurie kvantifikovat množství za 24 hod.
- Provedení testu na okultní krvácení (TOKS) a vyšetření kalprotektinu ve stolici k průkazu (i subklinického) vaskulitického postižení zažívacího traktu.
- Elektroforéza sérových bílkovin, stanovení sérových hladin jednotlivých skupin imunoglobulinů (se zvláštní pozorností věnovanou sérové hladině IgA), vyšetření přítomnosti kryoglobulinu v séru.

Obr. 1. Palpovatelná purpura – ilustrace



giografické vyšetření plic, které může ozřejmit různé plicní projevy vaskulitidy (infiltráty, granulomatozní ložiska, alveolární hemoragii).

- Angiografie viscerálních tepen či tepen končetinových může mít diagnostický přínos, zejména při ischemických symptomech v dané anatomické lokalitě.
- Biopstické vyšetření volíme dle orgánových projevů. HCD jsou často biopsii přístupné při rhinoskopii (biopsie ze slizničních projevů – polypy, krusty, ulcerace). Renální biopsie je indikována frekventně, typickým histopatologickým nálezem je tzv. pauci-imunní glomerulonefritida. Biopsie plicní či nervové tkáně jsou realizovány méně frekventně a s vyšším rizikem, v některých případech se však může jednat o jedinou možnost definitivní diagnostiky.

Scénář č. 3 – typické kraniální symptomy vaskulitidy velkých tepen

Obrovskobuněčná arteriitida (OBA) je pravděpodobně vůbec nejčastější primární vaskulitidou. Jedná se o onemocnění typické pro vyšší věk – manifestuje se téměř výhradně po 50. roce věku, v této demografické skupině má incidenci až 10–20/100 000 (6). Jedná se o vaskulitidu velkých tepen – aorty a jejích větví – a klinické projevy mohou být poměrně nespecifické, zahrnující slabost, únavnost a ztuhlost, váhový úbytek či chronické (sub)febrilie (viz scénář č. 4 tohoto článku).

Jsou-li však zánětlivě postiženy kraniální arterie, tedy karotidy a jejich větvení, projevuje se tato vaskulitida typicky kombinací poměrně specifických příznaků – časté jsou intermitentní cefalgie, někdy spojené s viditelným zduřením temporální arterie či palpační citlivostí kůže skalpu či spánků, vzácně dochází v těchto lokalitách k rozvoji kožních ischemických defektů. Dalším poměrně specifickým příznakem jsou tzv. žvýkácké klaudikace – bolesti v oblasti čelistního svalstva či jazyka při žvýkání podmíněné nedokrvěním. Obávanými symptomy jsou projevy postižení zraku – diplopie, skotomy, amaurosis fugax a pacienti jsou ohroženi rizikem nevratné ztráty zraku.

Diagnostická doporučení – při suspekci na OBA:

- V rámci vyšetření vitálních funkcí měřit TK na obou horních končetinách – signifikantní stranový rozdíl (> 10 mm Hg rozdíl sTK) může svědčit pro stenozující postižení a. brachialis.
- Základní biochemická vyšetření; markery zánětu včetně sedimentace erytrocytů (FW) – tyto obvykle signifikantně zvýšené (klasifikační kritéria ACR/EULAR 2022 zahrnují hodnoty sedimentace > 50 mm/h, CRP >10 mg/l)(7). Krevní obraz – častým nálezem anémie, trombocytémie.
- V případě klinicky vyjádřených symptomů postižení zraku (diplopie, amauroza atp.) je nepodkročitelnou nutností akutní oftalmologické vyšetření očního pozadí – k vyloučení známek ischemického postižení n. opticus. Je-li tento nález pozitivní či je-li klinická míra suspekce vysoká, je jednoznačně indikováno bezprostřední zahájení terapie i. v. glukokortikoidy, a v diagnostickém procesu je dále pokračováno při již probíhající léčbě.
- Volba zobrazovacích vyšetření se řídí aktualizovanými doporučeními Evropské aliance revmatologických asociací (EULAR) 2023 (8). První volbou zobrazovacích vyšetření je sonografické vyšetření tempo-

rální arterie a axilárních arterií. Vyšetření je podmíněno přítomností sonografisty se zkušeností s vaskulitickými sonografickými nálezy a dostupností vysokofrekvenční ultrazvukové sondy.

- 18FDG-PET/CT (či PET/MR) je zobrazovací modalitou volby v případech nespecifických symptomů, nebo kombinace nespecifických a typických kraniálních symptomů (Obr. 2). Alternativou v případě izolovaně kraniálních příznaků je MR angiografické vyšetření kraniálních tepen.
- V případě nejednoznačné korelace klinického, laboratorního a radiografického nálezu je nadále často definitivním diagnostickým krokem biopsie a histopatologické vyšetření segmentu temporální arterie.
- Otázka imunologických vyšetření – diagnóza OBA není asociována s žádnými specifickými autoprotilátkami či jinými imunologickými nálezy; vyšetření autoprotilátek volíme v případě důvodné suspekce i na jiné možné systémové autoimunitní onemocnění.

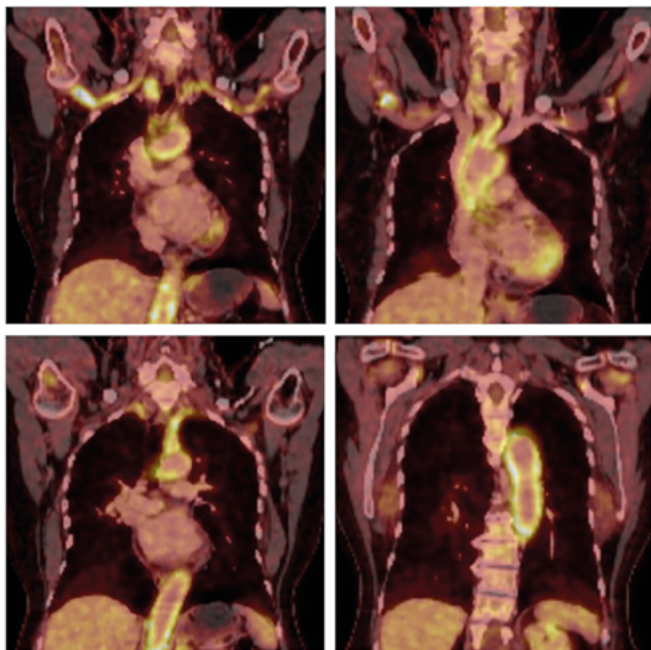
Scénář č. 4 – zánět či horečka nejasné příčiny

Horečka nejasné etiologie (fever of unknown origin – FUO) (9) či analogicky zánětlivý stav nejasné etiologie (inflammation of unknown origin – IUO) (10) jsou diagnostické koncepty popisující protrahované klinické obtíže bez zjištěné vysvětlující příčiny po určité definované době a sadě vyšetření. V těchto případech obvykle nejsou vyjádřeny žádné specifické symptomy orgánového poškození, diagnostika je tedy vedena metodou souběžných necílených vyšetření s vysokou diagnostickou senzitivitou a specificitou (Tab. 2).

Z několika velkých studií souborů pacientů s FUO či IUO (11, 12), retrospektivních i prospektivních, je zřejmé, že mezi ozřejmenými diagnózami jsou zastoupeny autoimunitní a autoinflamatorní onemocnění (včetně vaskulitid), malignity (jak solidní tumory, tak hematomalignity) a infekční onemocnění (často atypické, oportunní či intracelulární patogeny, virová a mykotická onemocnění), v úvahu je nutno vzít též možnost trombembolické nemoci či léky indukované horečky. Je nutno zmínit, že soubory pacientů s FUO/IUO rovněž opakovaně ukazují, že okolo 50 % těchto případů není nikdy diagnosticky objasněno.

Diagnostická doporučení – při horečce či zánětlivém stavu nejasné příčiny:

- Velmi pečlivý a případně opakovaný odběr anamnestických informací, se zaměřením na epidemiologickou a expoziční anamnézu a recentní změny ve farmakoterapii.
- Extenzivní biochemická vyšetření vč. jaterních enzymů, renálních parametrů, LDH, kardiomarkerů, markerů zánětu (dle dostupnosti rozšířený panel reaktantů akutní fáze – prokalcitonin, sérový amyloid A, ferritin). Krevní obraz vč. manuálního diferenciálu, parametrů koagulace a D-dimerů.
- Elektroforéza sérových bílkovin, stanovení přítomnosti volných lehkých řetězců a kryoglobulinu v séru.
- Semikvantitativní vyšetření moči a vyšetření močového sedimentu – cílem průkaz či vyloučení mikrohematurie, proteinurie. V případě semikvantitativně průkazné proteinurie kvantifikovat množství za 24 hod.

Obr. 2. PET/CT – obrovskobuněčná arteriitida

Z archivu autora a Kliniky nukleární medicíny Fakultní nemocnice Olomouc.

- Imunologická vyšetření – ANA protilátky vč. podskupiny ENA, ANCA protilátky, RF a anti-CCP, stanovení hladiny složek komplementu C3 a C4.
- Z mikrobiologických vyšetření – vícenásobný odběr párových hemokultur, kulturační vyšetření moči. IGRA test či provedení kožního tuberkulinového testu. Další kulturační a serologická, event. PCR vyšetření v závislosti na anamnestických údajích (ke zvážení mj. etiopatogeny atypických pneumonií, virové hepatitidy, CMV, EBV, parvovirus B19).
- Iničiálními zobrazovacími vyšetřeními jsou prostý RTG snímek hrudníku a sonografické vyšetření abdomina. Další případná zobrazovací vyšetření jsou volena cíleně na základě klinické suspekce na specifická orgánová postižení, plynoucí z anamnestických informací.
- Nevedou-li výše zmíněná vyšetření ke stanovení diagnózy, je indikováno 18FDG-PET/CT (či PET/MR) vyšetření.
- Mělo by být zváženo transesofageální echokardiografické vyšetření k vyloučení infekční endokarditidy.
- Měla by být zvážena diagnostická biopsie kostní dřeni a v případě vyjádřené lymfadenopatie též exstirpace lymfatické uzliny.

Terapie – základní přehled

Primární vaskulitidy jsou onemocnění na imunopatologickém podkladu, cílem terapie je tedy potlačit zánětlivou imunitní odpověď. Iničiální terapie zahrnuje systémové podávání glukokortikoidů, v závislosti na závažnosti klinických projevů a přítomnosti orgánového postižení.

- Obvyklá iničiální perorální dávka je 0,5–1 mg/kg/den prednisonu (či ekvivalent). Recentní doporučení odborných společností, mj. Doporučení EULAR pro léčbu ANCA-asociovaných vaskulitid z roku

Tab. 2. Horečka a zánět nejasné příčiny

Definice konceptu horečky nejasné příčiny (fever of unknown origin – FUO)
Horečka > 38,3°C (> 101°F), opakovaně měřená
Trvání symptomů více než 3 týdny
Etiologie neprokázána po týdnu diagnostické hospitalizace (pozn.: v dalších pracích definováno 'po třech ambulantních kontrolách' či 'po provedení definované baterie základních diagnostických testů')
Definice konceptu zánětlivého stavu nejasné příčiny (inflammation of unknown origin – IUO)
Elevace parametrů zánětu (CRP > 30 mg/l či FW nad věkem definovanou normou), opakovaně měřená
Trvání symptomů více než 3 týdny
TT < 38,3°C (tedy nesplňuje kritéria pro horečku nejasné příčiny)
Etiologie neprokázána po třech dnech diagnostické hospitalizace či třech ambulantních kontrolách

2022 (13), kladou důraz jak na zahájení terapie dostatečně vysokou úvodní dávkou kortikoidů (prednison 50–75 mg/den či ekvivalent), tak na rychlou aktivní detrakci dávky kortikoidů v čase, kdy definovaným cílem je dosáhnout udržovací dávky prednisonu 5 mg/den či méně v horizontu 4–5 měsíců.

- V případě manifestace onemocnění ohrožující život či orgánovou funkci je indikováno intravenózní podávání methylprednisolonu, v jednotlivých denních dávkách až 1000 mg a do kumulativní dávky až 3000 mg. Bezprostředně navazuje podávání vyšších iničiálních dávek kortikoidů perorálně.
- Výjimkou ze systémového podávání glukokortikoidů jsou klinicky mírné formy kožně limitované leukocytoklastické angitiidy – může se jednat o spontánně odeznívající onemocnění; postačující může být symptomatická terapie antihistaminiky či jen topická aplikace glukokortikoidů.

V terapii vaskulitid má své místo široká paleta dalších imunosupresivních preparátů; obvyklá je sekvenční kombinovaná imunosupresivní terapie, která umožňuje minimalizaci celkové kumulativní dávky glukokortikoidů za souběžného udržení onemocnění v inaktivní formě (remise). V první indukční fázi (ve smyslu indukce remise) se frekventně užívají preparáty s velmi silným imunosupresivním efektem (cyklofosfamid, rituximab), mezi imunosupresiva udržovací fáze se řadí například methotrexát, azathioprin či mykofenolát mofetil, toto dělení však není striktní. Ve specifickém případě rychle progredující glomerulonefritidy se závažným akutním renálním poškozením nadále má své místo výměnná plazmaferéza (14). Do terapie systémových vaskulitid rovněž proniká moderní cílená terapie – v případě obrovskobuněčné arteriitidy se jedná o IL-6i tocilizumab (15) či JAKi upadacitinib (16), v léčbě eosinofilní granulomatózy s polyangiitidou pak mají své místo inhibitory IL-5 mepolizumab (17) a benralizumab (18). Novinkou v léčbě ANCA-asociovaných vaskulitid je dále inhibitor receptoru C5a složky komplementu avakopan (19).

Podrobná terapeutická doporučení přesahují rozsah tohoto článku – váženého čtenáře v případě zájmu odkazují na detailní doporučené postupy mezinárodních odborných společností (13, 20).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno MZ ČR RVO FNOL-0098892 a IGA LF UP_2026_003. **Poděkování:** Kolektiv lékařů 3. interní kliniky FN Olomouc. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

INZERCE

LITERATURA

1. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17:603-606.
2. Alpsoy E. Cutaneous vasculitis; an algorithmic approach to diagnosis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1012554.
3. Fraticelli P, Benfaremo D, Gabrielli A. Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis. *Intern Emerg Med.* 2021;16:831-841.
4. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1827-1832.
5. Houben E, Bax WA, van Dam B, et al. Diagnosing ANCA-associated vasculitis in ANCA-positive patients: a retrospective analysis on the role of clinical symptoms and the ANCA titre. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(40):e5096.
6. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1454-1461.
7. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:1647-1653.
8. Dejaco C, Ramiro S, Bond M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(6):741-751.
9. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore).* 1961;40:1-30.
10. Vanderschueren S, Del Biondo E, Rutters D, et al. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: two of a kind. *Eur J Intern Med.* 2009;20(4):415-418.
11. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(1):26-38.
12. Béra S, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, et al. Inflammation of unknown origin: evaluation and prognosis of 57 cases. *J Clin Med.* 2021;11(1):32.
13. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83:30-47.
14. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-631.
15. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med.* 2017;377(4):317-328.
16. Blockmans D, Penn SK, Setty AR, et al. A phase 3 trial of upadacitinib for giant-cell arteritis. *N Engl J Med.* 2025;392(20):2013-2024.
17. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1921-1932.
18. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, et al. Benralizumab versus mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med.* 2024;390(10):911-921.
19. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609.
20. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:19-30.

INZERCE