

# Vaskulitidy centrálního nervového systému

MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Vaskulitidy jsou skupinou onemocnění s širokým spektrem klinických obrazů, které mohou postihnout i tepny zásobující mozek. Zánětlivě změněná cévní stěna ohrožuje distální tkáň ischemií (okluze cévy, embolizace) nebo může v místě poškození méně často dojít k ruptuře cévy a krvácení. Klinicky lze vymezit tři základní obrazy manifestace CNS vaskulitid: akutní teritoriální ischemická CMP, postižení velkých tepen s typickým obrazem podle postiženého povodí, ale často s doprovodnými atypickými příznaky v předchorobí (cefalea, encefalopatie nebo epileptické záchvaty); „atypická roztroušená skleróza (MS-plus)“ při postižení malých tepen s relabujícím remitujícím průběhem s pro RS netypickými příznaky (epileptické záchvaty, bolesti hlavy) a obraz akutní encefalopatie s progredující poruchou vědomí. Imunosupresivní léčbu je u vaskulitid CNS vždy nutné doplnit o léčbu antitrombotickou. Agresivně korigujeme vaskulární rizika (statiny ve vysoké dávce, antihypertenziva, korekce diabetu). Na diagnózu vaskulitidy CNS je vhodné myslet, i přes její velmi nízkou incidenci, vzhledem k možnostem cílené léčby s dobrou šancí na zlepšení prognózy postižených pacientů.

**Klíčová slova:** vaskulitida, ischemická cévní mozková příhoda, primární vaskulitida CNS.

## Central nervous system vasculitis

Vasculitides are a very heterogeneous group of diseases with a wide range of clinical presentations. Due to inflammatory changes in the vessel wall, distal tissue is jeopardized by ischaemia (vascular occlusion, embolization) or, less frequently, vessel rupture and bleeding can occur at the site of the injury. Clinically, three basic presentations of CNS vasculitis manifestations can be specified: acute territorial ischaemic stroke, i.e. involvement of large arteries with a typical presentation consistent with the territory affected, but often with accompanying atypical symptoms in the medical history (cephalgia, encephalopathy, or epileptic seizures); "atypical multiple sclerosis (MS-plus)" with involvement of small arteries, having a relapsing-remitting course with atypical MS symptoms (epileptic seizures, headaches); and acute encephalopathy with progressive disturbance of consciousness. In CNS vasculitides, immunosuppressive therapy always has to be supplemented by antiplatelet or anticoagulant therapy. Vascular risks are to be managed aggressively (high-dose statins, antihypertensive drugs, diabetes control). The diagnosis of CNS vasculitis should be taken into consideration despite its very low incidence, given the options of targeted therapy with a good chance of improving the prognosis in affected patients.

**Key words:** vasculitis, ischaemic stroke, primary CNS vasculitis.

Neurol. praxi 2015; 16(6): 334–339

## Úvod

Vaskulitidy jsou velmi heterogenní skupinou onemocnění s širokým spektrem klinických obrazů, které se navíc často překrývají. Vaskulitida je zánětlivé onemocnění cévní stěny s prokázanou přítomností leukocytů v cévní stěně s reaktivní destrukcí její struktury. Zánětlivé postižení cévní stěny vyskytující se alespoň v některé fázi onemocnění je jediným jednotícím prvkem vaskulitid. Zánětlivě změněná cévní stěna ohrožuje distální tkáň ischemií (okluze cévy, embolizace) nebo může v místě poškození dojít k ruptuře cévy a krvácení.

V patogenezi vaskulitid se uplatňují všechny základní autoimunitní mechanismy protilátkové i buněčné imunity. Protilátkami zprostředkované mechanismy jsou: 1) imunokomplexy a jimi spuštěná zánětlivá reakce (depozita imunokomplexů a C3 složky komplementu lze prokázat imunohistochemicky v postižených tkáních); 2) autoprotilátky proti lyzozomálním enzymům neutrofilů (ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies), které vedou finálně k degranulaci neutrofilů s uvolněním lytických enzymů; 3) antiendoteliální autoprotilátky s přímou destrukcí endotelu. Dále se u vaskulitid

uplatňuje poškození vyvolané imunopatologickou reakcí zprostředkovanou buňkami (neutrofil, T-lymfocyty a eozinofily), kdy klíčovou je interakce endoteliálních ligand-receptorových systémů selektinů, integrinů a imunoglobulinů s cirkulujícími leukocyty a trombocyty. U parainfekčních vaskulitid je pak ve hře vedle deponit imunokomplexů nebo sekundární kryoglobulinémie ještě přímá invaze agens do cévní stěny s její destrukcí.

## Klasifikace vaskulitid

Klasifikace vaskulitid je možná na základě kalibru nebo lokalizace postižené cévy nebo podle průkazu jednotlivých typických vaskulitických onemocnění (primární) či možné etiologické příčiny (sekundární).

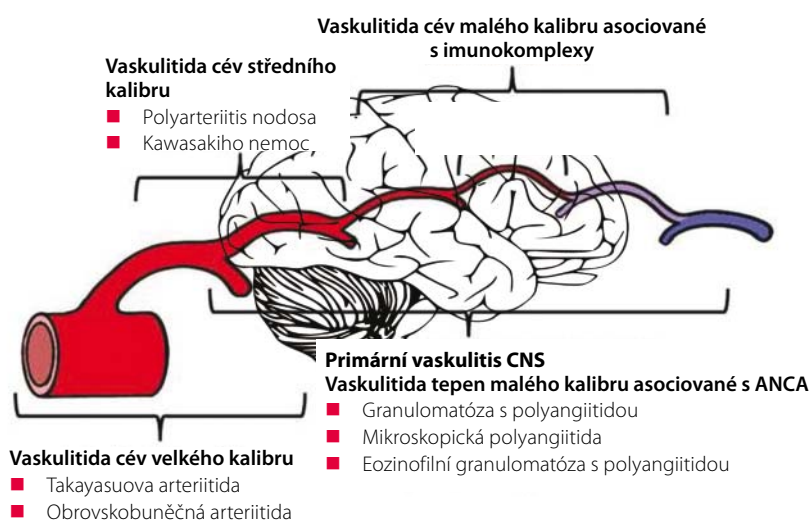
Vaskulitidy můžeme nejprve rozdělit na infekční a neinfekční. Současná nomenklatura vaskulitid (Chapel Hill Consensus) z roku 2012 třídí vaskulitidy podle kalibru postižených tepen jako hlavního kritéria, které je doplněné pozitivitou některých biomarkerů (ANCA, imunokomplexy), orgánovou lokalizací postižení nebo výskytem pravděpodobné příčiny (Jennette et al., 2013) (obrázek 1).

Cévy jsou podle kalibru arbitrárně děleny na velké (aorta a její hlavní větve a analogické žíly), střední (hlavní arterie a větve jednotlivých orgánů s jejich počátečními větvemi) a malé tepny (intraparenchymové arterie, arterioly, kapiláry, venuly a větve) (Jennette et al., 2013). CNS tak může být postiženo vaskulitidou velkých tepen (aorta, a. subclavia, truncus brachiocephalicus, karotické tepny), středních tepen (tepny Willisova okruhu, hlavní tepny mozkového kmene) i malých tepen (terminální větve hlavních tepen, perforátory, arterioly, kapiláry) nebo jejich analogických žil. Detailní klasifikace je uvedena v tabulce 1.

## Celkové klinické příznaky vaskulitid

Vaskulitida by měla být diferenciálně diagnosticky zvažována u všech pacientů s postižením CNS v kombinaci s celkovými příznaky. Typickými nespecifickými celkovými příznaky jsou únava, horečky, pocení, nechutenství a váhový úbytek, artralgie, celková slabost, nově vzniklá hypertenze, abdominální bolesti, renální insuficience – iniciálně subklinická albuminurie.

**Obrázek 1.** Schematické rozdělení vaskulitid podle postiženého kalibru cév (upraveno podle Jennette et al., 2013)



Pro diagnózu vaskulitidy jsou typické některé jednotky, které by mohly náš diferenciálně diagnostický postup urychlit: mononeuritis multiplex, současné postižení plic a ledvin (hemoptýza s renální insuficiencí) nebo nově vzniklé atypické kožní vaskulitické projevy. Kožní projevy mohou být velmi pestré – hmatná purpura (zánětlivá purpura zjistitelná i pohmatem), podkožní noduly, ulcerace, gangréna prstů, livedo reticularis nebo urtika.

### Klinické projevy vaskulitid specifické pro CNS

I přes individuálně rozmanité projevy vaskulitid CNS lze vymezit tři základní klinické obrazy, které vycházejí zejména z kalibru postižených tepen (Scolding et al., 1997):

- „**akutní teritoriální infarkt**“ – postižení velkých tepen s typickým obrazem podle postiženého povodí, ale často s doprovodnými atypickými příznaky v předchorobí (cefalea, encefalopatie nebo epileptické záchvaty)
- „**atypická roztroušená skleróza (MS-plus)**“ při postižení malých tepen s relabujícím remitujícím průběhem a kombinací projevů typických pro RS (optická neuritida, kmenové projevy) s projevy netypickými (epileptické záchvaty, bolesti hlavy, epizody akutní encefalopatie nebo hemisferální stroke-like epizody)
- „**akutní encefalopatie**“ často začínající jako akutní amentní stav s progredující poruchou vědomí až do obrazu komatu

### Postižení CNS v rámci jednotlivých vybraných vaskulitid

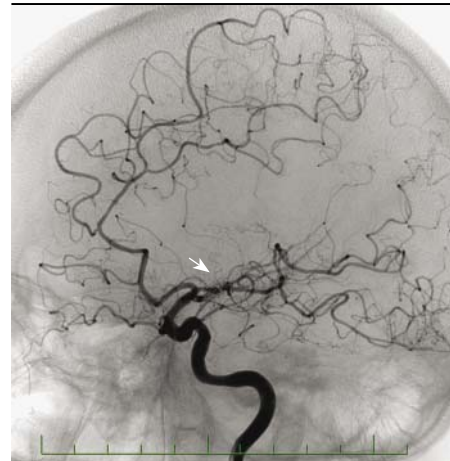
**Primární vaskulitida CNS (PCNSV)** je jednou z nejobtížněji stanovitelných diagnóz v neu-

rologii, vyžaduje rozsáhlý panel pomocných vyšetření včetně biopsie mozku a často zůstává jen diagnózou „per exclusionem“. Aktuálně jsou stále používaná kritéria publikovaná v roce 1988 (Calabrese et Malek, 1988) (tabulka 1). V největší publikované sérii 163 pacientů z Mayo Clinic byly nejčastější první příznaky pacientů s PCNSV následující: bolest hlavy 60%, kognitivní deficit 54%, hemiparéza 41%, perzistující neurologický ložiskový nálezn nebo ischemická CMP 41%, TIA 26%, afázie 25%, ataxie 19%, epileptický záchvat 20%. Celkové příznaky (únava, artralgie, úbytek váhy nebo teploty) se vyskytovaly na rozdíl od systémových vaskulitid u méně než 10% pacientů. Imunologický screening (RF, ANA, ANCA, ENA, LA a komplement) byl v normě, sedimentace byla zvýšená u 18% a CRP u 33% pacientů. V souboru z Mayo byla diagnóza PCNSV potvrzena digitální subtrakční angiografií (DSA) bez provedení biopsie u 50%, DSA s negativní biopsií u 14%, pozitivní DSA i biopsií u 5%, pozitivní biopsií s negativní DSA u 10% a jenom pozitivní biopsií bez provedení DSA u 21% pacientů. Způsob potvrzení diagnózy tj. biopsií nebo angiografií – vyplývá z kalibru majoritně postižených cév: postižení malých tepen lze prokázat pouze biopsticky, naopak postižení velkých cév je prokazatelné angiograficky (a biopsie velkých mozkových tepen by vedla k ohrožení pacienta). Obraz PCNSV se pak i klinicky dá rozdělit na dvě podskupiny – formy onemocnění: „malotepenná“ a „velkotepenná“ PCNSV. Malotepenná varianta je v úvodu charakteristická kognitivním deficitem (67%), zvýšenou bílkovinou (94%) a leukocyty (70%) v likvoru – medián počtu leukocytů byl 16 (0–535) buněk/ $\mu$ l, medián koncentrace celkové bílkoviny 980

(290–10340) mg/l. Při zobrazení MR pozorujeme syćení plen na MR po podání kontrastu (74%), menší počet mozkových ischemií na MR (34%). Tato varianta má lepší prognózu a nižší mortalitu. Velkotepenná varianta má častěji jako první příznak akutní iktus s perzistujícím ložiskovým nálezem (51%) s MR prokázanou ischemií (66%), méně často vyšší bílkovinu (70%) a leukocyty (40%) v likvoru – medián počtu leukocytů byl 4 (1–615) buněk/ $\mu$ l, medián koncentrace celkové bílkoviny 560 (150–2420) mg/l. Celkově má tato varianta horší prognózu a vyšší mortalitu (Salvarani et al., 2015).

**Takayasuova arteriitida (TA)** postihuje nejčastěji aortu a její hlavní větve včetně karotid a méně často i intrakraniální tepny. Zánět postihuje tunica media, destruuje elastické lamely, tepny tak nejdříve ztrácí svou elasticitu a postupně se koncentricky zužují, až uzavírají. Typické první projevy TA jsou nespecifické (horéčky, noční pocení, artralgie), po nich následují s odstupem měsíců až let ischemické příznaky z postižení jednotlivých větví aorty. V největší japonské studii byly příznaky při první návštěvě lékaře vedoucí k diagnóze TA následující: 1) projevy končetinové ischemie – pocit chladu, klaudikace, vymizení pulzu – 72% pacientů; 2) nespecifické systémové – 67% pacientů; 3) neurologické – vertigo, bolesti hlavy, synkopa – 65% pacientů (Koide, 1992). CMP může být příčinou úmrtí pacientů s TA, nejméně polovina CMP je hemoragických pro vyšší výskyt renovaskulární hypertenze (intracerebrální hemoragie) i aneuryzmat intrakraniálních tepen (subarachnoidální krvácení). Často je udáván subklaviálního steal fenomén – retrográdní tok z vertebrobazilárního povodí do a. subclavia, závažnější jsou však hemodynamické a embo-

**Obrázek 2.** Digitální subtrakční angiografie pacientky s potvrzenou primární vaskulitidou CNS, velkotepennou formou. Postižení a. cerebri media v úsecích M1 až M3, označeno šipkou. Snímky z archivu KZM 2. LF UK a FN Motol, Praha



**Tabulka 1.** Klasifikace vaskulitid podle konsensu z Chapell Hill 2012 doplněná o diagnostická kritéria podle American College of Rheumatology (ACR), pokud není uvedeno jinak (SLICC, EULAR); publikované rozmezí podílu počtu pacientů s postižením CNS a odhadovaná roční incidence na 1 000 000 populace

Vaskulitida (starší název)	Diagnostická kritéria	CNS postižení (% všech pacientů)	Incidence na 1 mil.
<b>Cév velkého kalibru</b>			
Takayasuova arteriitida	<b>Minimálně splňuje 3/6:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ věk ≤40 let</li> <li>■ klaudikace končetin</li> <li>■ snížená pulzace na jedné nebo obou a. brachialis</li> <li>■ rozdíl min. 10 mmHg v systolickém TK mezi pažemi</li> <li>■ šelest a. subclavia nebo větví abdominální aorty</li> <li>■ angiografické zúžení nebo okluze aorty, jejích odstupujících větví nebo velkých končetinových tepen bez jasné příčiny</li> </ul>	10–20%	1,2 (Švédsko) 2,6 (USA)
Obrovskobuněčná arteriitida (Hortonova temporální arteriitida)	<b>Minimálně splňuje 3/5:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ věk ≥50 let</li> <li>■ nově vzniklá hemikranie</li> <li>■ palpační bolestivost nebo snížená pulzace a. temporalis</li> <li>■ sedimentace nad 50 mm/h</li> <li>■ biopsie nekrotizující arteriitis s predominancí mononukleárů nebo granulomatózní proces s vícejadernými obrovskými buňkami</li> </ul>	3–7%	109 (nad 50 let, Francie), 178 (nad 50 let, USA)
<b>Cév středního kalibru</b>			
Polyarteriitis nodosa	<b>Minimálně splňuje 3/10:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ztráta váhy &gt;4 kg</li> <li>■ livedo reticularis</li> <li>■ testikulární bolest nebo palpační bolestivost</li> <li>■ myalgie (mimo ramena a kyčle), slabost nebo polyneuropatie</li> <li>■ mononeuropatie multiplex/polyneuropatie</li> <li>■ nově vzniklá hypertenze &gt;90 mmHg diastoly</li> <li>■ zvýšená urea (&gt;14,3 mmol/l) nebo kreatinin (&gt;132 umol/l)</li> <li>■ průkaz HBV (hepatitis-B)</li> <li>■ angiografické abnormality</li> <li>■ biopsie tepny středního/malého kalibru s polymorfonukleáry</li> </ul>	5–12%	1,6–18
Kawasakiho nemoc	<b>Horečka trvající více než 5 dnů bez jasné příčiny a minimálně splňuje 4/5:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ bilaterální nárůst spojivek</li> <li>■ změny ústní sliznice (otok a fisury rtů, hltanu nebo jahodový jazyk)</li> <li>■ změny končetin – erytém nebo otok dlaní a plosk (akutně) periunguální deskvamace (chronicky)</li> <li>■ polymorfní enantém trupu, třísel</li> <li>■ krční lymfadenopatie (nejméně jedna uzlina &gt;1,5 cm)</li> </ul>	Vzácně, <1 %	80–120 (děti do 5 let, indoevropská rasa) <5 (dospělí)
<b>Cév malého kalibru – ANCA asociované</b>			
Granulomatóza s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza)	<b>Pozitivita c-ANCA (proti proteináze 3) nebo splňuje nejméně 2/4:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ záněty úst, nosu a vedlejších nosních dutin (bolestivé i nebolestivé ulcerace sliznic, purulentní nebo hemoragická rýma)</li> <li>■ abnormality rtg plic – noduly, infiltrace nebo kavity</li> <li>■ hematurie, krev v močovém sedimentu</li> <li>■ granulomatózní zánět v biopsii tepny a perivaskulárně</li> </ul>	10%	3–14 (Evropa)
Mikroskopická polyangiitida	Identické jako granulomatóza s polyangiitidou mimo postižení plic (včetně positivity c-ANCA)	8–29%	3,6–10 (UK, USA)
Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (Churg-Straussův syndrom)	<b>Minimálně splňuje 4/6:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ astma bronchiální</li> <li>■ KO – eozinofilie &gt;10%</li> <li>■ mononeuritis multiplex, polyneuropatie nebo mononeuropatie</li> <li>■ migrující nebo tranzitní plicní zastínění na rtg</li> <li>■ abnormality vedlejších nosních dutin</li> <li>■ biopsie tepny s akumulací eozinofilů extravaskulárně</li> </ul>	9–11%	26 (Evropa)
<b>Cév malého kalibru – asociované s imunokomplexy</b>			
IgA vaskulitida (Henoch-Schönleino-va purpura)	<b>Minimálně splňuje 2/4:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ hmatná purpura</li> <li>■ věk ≤20 let</li> <li>■ akutní bolesti břicha</li> <li>■ biopsie s granulocyty ve stěně malých arteriol a/nebo venul</li> </ul>	< 5%	100 (ČR) u dětí do 17 let věku
<b>S postižením tepen různého kalibru</b>			
Behçetova nemoc	<b>Dosáhne ≥4 body:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ nitrooční zánět – uveitida, vitritida (2 b.)</li> <li>■ aftózní stomatitida (2 b.)</li> <li>■ genitální ulcerace (2 b.)</li> <li>■ kožní léze – pseudofolikulitida, erythema nodosum (1 b.)</li> </ul>	< 10%	24 (Francie)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ postižení CNS (1 b.)</li> <li>■ vaskulární postižení – stenotizující, trombozy/flebitidy (1 b.)</li> <li>■ pozitivní test patergie (1 b.)</li> </ul>		
Coganův syndrom	Současné postižení oční (intersticiální keratitida) a vnitřního ucha (vestibulární dysfunkce – rekurentní vertiga se ztrátou sluchu) + systémová vaskulitis	20%	<1 cca 200+ případů
<b>Orgánová (single-organ vaskulitida)</b>			
Primární vaskulitida CNS (Primární angiitida CNS, Izolovaná angiitida CNS, Idiopatická vaskulitida malých leptomeningeálních a parenchymálních cév)	<b>Calabrese, Malek:</b> Získaný neurologický deficit (recentní nebo přítomný) nevysvětlitelný jinou příčinou a současně: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ průkaz vaskulitidy angiograficky nebo biopsií mozku</li> <li>■ bez systémové vaskulitidy nebo jiné známé příčiny vysvětlující angiograficky nebo bioptický nález</li> </ul>	100%	2,4 (USA)
<b>Asociované se systémovým onemocněním</b>			
Lupusová vaskulitida	<b>SLICC kritéria 2012 SLE:</b> <b>Minimálně splňuje</b> 4/17, včetně min. 1 laboratorního nebo bioptický průkaz lupusové nefritidy: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ akutní kožní lupus</li> <li>■ chronický kožní lupus</li> <li>■ nejizvící alopecie</li> <li>■ ulcerace sliznic úst, nosu</li> <li>■ postižení kloubů</li> <li>■ pleuritida, perikarditida</li> <li>■ renální – proteinurie</li> <li>■ neurologické – epilepsie, psychóza, mononeuritis multiplex, myelitis, periferní neuropatie, akutní zmatenost</li> <li>■ hemolytická anémie</li> <li>■ leukopénie nebo lymfopenie</li> <li>■ trombocytopenie</li> <li>■ ANA+</li> <li>■ ANti-dsDNA+</li> <li>■ Anti-Sm+</li> <li>■ antifosfolipodové protilátky+</li> <li>■ nízký komplement (C3, C4 nebo CH50)</li> <li>■ přímý Coombsův test</li> </ul>	NeuroLupus 10–80% CMP 19%	SLE: 10–250 (Evropa)
Revmatoidní vaskulitida	<b>Nejméně 1 oteklý kloub + ≥6 bodů:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ trvání symptomů &lt;6 týdnů (0 b.), &gt;6 týdnů (1 b.)</li> <li>■ distribuce kloubního postižení – 1 velký (0 b.), 2–10 velkých (1 b.), 1–3 malé, s anebo bez velkých (2 b.), 4–10 malých, s anebo bez velkých (4 b.), &gt;10 kloubů, min. 1 malý (5 b.)</li> <li>■ serologie: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ RF- a CCP- (0 b.)</li> <li>■ RF+ do 3x normy nebo CCP+ (2 b.)</li> <li>■ RF+ nad 3x norma nebo CCP+ (3 b.)</li> </ul> </li> <li>■ sedimentace nebo CRP – normální (0 b.), zvýšené (1 b.)</li> </ul>		

lizační CMP při aortální regurgitaci, koarktaci aorty a srdečním selhání (Ringleb et al., 2005).

**Obrovskobuněčná arteritida (GCA, giant cell arteritis)** je nejčastější systémovou vaskulitidou – celoživotní prevalence se pohybuje kolem 0,5 % mužské a 1 % ženské populace. Prakticky nikdy se nevyskytuje před 50. rokem života, maximum pacientů je ve věku 70 až 80 let. Klasické příznaky Hortonovy temporální arteriitidy jsou z postižení a. temporalis – bolest hlavy s palpační citlivostí, klaudikace žvýkačích svalů) a doprovází je polymyalgie a zvýšená sedimentace. Prvními a nejčastěji postiženými tepnami jsou kranální tepny s vysokou elasticitou – a. temporalis, a. ophtalmica a větve a. vertebralis. Novější název (GCA) více vystihuje systémový charakter této nemoci – časté je postižení mezenterických tepen (abdominální bolesti), a. femoralis a subclavia (Raynaudův fenomén, klaudikace

končetin) a aortálního oblouku (diskce jako příčina pozdní mortality). Závažnou komplikací asi 20 % pacientů s GCA je trvalé postižení zraku. Podkladem je asi v 80 % případů okluze a. ciliaris posterior, větve a. ophtalmica s ischemickou neuropatií n. opticus (AION, anterior ischemic optic neuropathy). Postižení při GCA sice tvoří jen 5 % všech případů AION, ale je většinou ireverzibilní, oproti mnohem častějšímu AION aterosklerotické etiologie. Naprosto zásadní pro prognózu pacientů je proto zahájení léčby kortikoidy co nejdříve po vzniku poruchy vizu. Ischemická CMP je spíše vzácnou komplikací pacientů s GCA (3–7 %), etiologicky jde o arteriálně-arteriální embolizaci na podkladě stenóz s nasedajícími tromby v kombinaci s protrombotickým stavem.

**Polyarteriitis nodosa (PAN)** postihuje CNS – nejčastěji ischemickou CMP – jen asi u 5 až 12 %

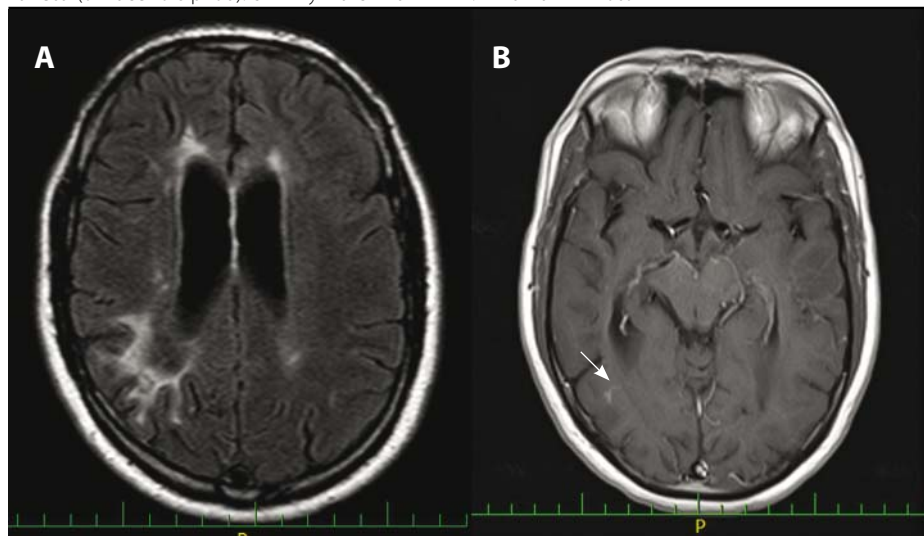
pacientů, oproti tomu mononeuritis multiplex se vyskytuje u 70 % pacientů s PAN. Ischemická CMP je spíše pozdní komplikací choroby, typicky s odstupem 1–2 let od diagnózy, etiologicky jde častěji o protrombotický stav při základním onemocnění a při léčbě kortikoidy.

**Granulomatóza s polyangiitidou (GPA, dříve Wegenerova granulomatóza)** vede k postižení nervového systému asi u třetiny pacientů. Mnohem častější je postižení periferního nervového systému – mononeuritis multiplex (17 %) nebo kranální neuropatie – nejčastěji n. II, VI, VII (7 %). Postižení CNS je relativně vzácné a projevuje se epilepsií (3 %), ischemickou CMP (3 %) a cerebritidou (1,5 %) (Nishino et al., 1993).

**Mikroskopická polyangiitida (MPA)** tvoří s GPA klinické kontinuum. Pacient je většinou klasifikován jako MPA, pokud má průkaz postižení horních dýchacích cest a nosu, nekrotizující



**Obrázek 3.** Magnetická rezonance pacienta s biopticky potvrzenou primární vaskulitidou CNS, malotepennou formou. A) Sekvence FLAIR s markantním postižením kortiko-subkortikálně a periventrikulárně. B) Snímky identického pacienta s podáním gadoliniové kontrastní látky, kde pouze část změn patrných na FLAIR sekvenci vykazuje poruchu hematoencefalické bariéry a tedy současnou aktivitu zánětu (označeno šipkou). Snímky z archivu KZM 2. LF UK a FN Motol



vaskulitidu v biopsii, ale nemá průkaz granulomatózy nutný pro diagnózu GPA. Postižení CNS je u pacientů s MPA udáváné v širokém rozpětí od 8 do 29% a zahrnuje bolesti hlavy, epilepsii a hlavně CMP. Ty jsou ve srovnání s GPA častěji hemoragické než ischemické. Ischemické ikty u publikovaných kazuistik byly spíše lakunární – s často popisovanou hemoragickou transformací.

**Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (Syndrom Churga a Strausové, EGPA)** typicky probíhá ve třech fázích – první prodromální (alergická) v 2. až 3. dekádě, charakterizovaná astmatem, atopickými projevy; druhá je eozinofilní fáze – zvýšené hodnoty eozinofilů v KO + eozinofilní infiltrace plic (rtg nález + astma bronchiale) a GIT. V této fázi je diagnostikováno asi 40% pacientů, astma je nejčastějším příznakem (90%) pacientů s EGPA. Třetí je vaskulitická fáze, typicky v 3. až 4. dekádě, doprovázená typickými celkovými nespecifickými příznaky (horečky, hubnutí, únava) a závažnými vaskulitickými projevy, z nichž nejnebezpečnější jsou kardiální: srdeční selhání při kardiomyopatii, chlopní vady (mitrální a aortální regurgitace), intrakardiální nástěnné tromby a poruchy srdečního rytmu. K riziku vzniku CMP pak přispívá i renální postižení s hypertenzí. Výsledkem pak může být kardioembolizační CMP. Vzácněji jsou pozorovány intracerebrální hemoragie při nekontrolované hypertenzi.

### Vaskulitidy asociované se systémovým onemocněním pojiva

Neurologické a psychiatrické projevy jsou udávány literárně u 10 až 80% pacientů se systémovým lupus erythematosus (SLE). Celkem je po-

psáno 17 klinických obrazů postižení nervového systému – od extrapyramidových po kognitivní deficity. Lupusová vaskulitida je spíše vzácnou příčinou, etiologicky jsou častější jiné autoimunitní mechanismy, sekundární poškození při selhání jiných orgánů (např. renální insuficience) nebo komplikace léčby. Ischemická CMP je nejčastěji u SLE na podkladě protrombotického stavu. Obdobná je situace u vaskulitidy při revmatoidní artritidě, která je relativně ještě vzácnější. Vzácná je CNS vaskulitida při sarkoidóze.

### Infekční vaskulitidy a jiná etiologie

V diagnostice CNS vaskulitidy je nezbytné vyloučit infekci následujícími agens, která mohou mít obdobný zobrazovací i klinický nález: Lymeská borelióza, neurosyfilis, HIV, bazilární meningitis při tuberkulóze, hepatitida B a C, herpetické viry – zejména VZV a CMV, cysticerkóza a mykotické infekce. Pro průkaz infekční vaskulitidy je pak nutný současný průkaz floridní infekce (podle serologického a likvorologického vyšetření) a postižení cév (angiografie, biopsie). Popsány jsou i vaskulitidy polékové asociované s ANCA nebo s imunokomplexy, dále vaskulitidy sdružené s nádorovým onemocněním.

### Praktický postup při vyšetření pacienta s CMP se zvažovanou diagnózou vaskulitidy

Většina pacientů s vaskulitidou je našťástí již diagnostikována a sledována v momentě prvních neurologických projevů. Postižení CNS a zejména ischemická CMP jsou většinou pozdním projevem systémových vaskulitid, existují však stále pacienti, kde postižení CNS může být první manifestací.

Postup vyšetření pacienta vedoucí k diagnóze vaskulitidy lze rozdělit podle dvou základních klinických manifestací – obraz ischemické CMP a obraz encefalopatie, akutní nebo chronické (MS-like). Při průkazu jasné příčiny ischemické CMP, např. difúzní aterosklerotické postižení velkých tepen, zdroj kardioembolizace apod., není iniciálně vyšetření na vaskulitidu nutné. Jiná je situace u pacientů s kryptogenní etiologií CMP, která zahrnuje asi 30% ischemických CMP celkově a až 50% u pacientů ve věku pod 50 let. Možnou etiologii u starších pacientů (nad 60 let věku) s kryptogenní CMP představuje paroxyzmální fibrilace síní nebo aterosklerotická aorty, u mladších pacientů (pod 50 let věku) je majoritní příčinou nejspíše paradoxní embolizace z venózního zdroje pravo-levým zkratem – nejčastěji foramen ovale patens. Všichni pacienti s kryptogenní CMP by proto měli mít monitorovaný srdeční rytmus nejméně po dobu 30 dnů, jícnovou echokardiografii a vyšetření zkratu pravo-levého zkratu (lépe TCD pro jeho vyšší senzitivitu). Pokud jsou tato vyšetření negativní, pak je jisté na místě důkladné vyšetření na další etiologie včetně screeningu vaskulitid. Nejvyšší podezření na vaskulitidu bychom měli mít u mladších pacientů, u kterých dojde k časně recidivě CMP i přes užívání standardní preventivní léčby.

### Vyšetření mozkových tepen

V první fázi by měla být provedena CT angiografie tepen od aortálního oblouku distálně. Pro aterosklerotické postižení svědčí přítomnost stenóz v typických lokalizacích (karotický bulb a sifon, proximální a distální intrakraniální a. vertebralis, M1 úsek a. cerebri media), která je takřka vždy provázena kalcifikacemi. Atypické lokalizace stenóz a zejména vícečetné intrakraniální stenózy bez kalcifikací (typický obraz korálků na niti) a bez současného postižení extrakraniálně by měly vést k doplnění digitální subtrakční angiografie (DSA), která prokáže postižení tepen velkého a středního kalibru (obrázek 2). TCD je další screeningovou modalitou, která může postižení malých tepen (včetně DSA negativních) prokázat pomocí zvýšeného rezistenčního indexu. MR a MR angiografie jsou vhodným doplňkem při postižení extrakraniálních tepen, kdy je s výhodou zobrazení cévní stěny – např. v diferenciativní diagnostice disekce × fibromuskulární dysplazie × Takayasuova arteriitida.

### Vyšetření mozku parenchymu

V rámci etiologického vyšetření CMP je nezbytná MR mozku. U velkotepenných vaskulitid může prokázat vícečetná ischemická ložiska – spíše teritoriálního nebo embolizačního typu

– typicky klínovitá kortiko-subkortikální. Druhou možností je nemoc malých a perforujících tepen, kdy jsou ložiska lakunární: arbitrárně do 15 mm a v typické lokalizaci (periventrikulárně, lobárně subkortikálně, v pontu). U nemoci malých tepen pak může v diferenciální diagnóze pomoci jejich distribuce, která je u vaskulitid CNS nepravidelnější než u hereditárních (CADASIL, amyloidóza) či sekundárních vaskulopatií (hypertonická fibrilopohyalinóza, diabetes, ateroskleróza). Přítomnost aktivních ložisek vaskulitidy ozřejmí syčení po podání kontrastní látky (obrázek 3). Průkaz depozit hemosiderinu (microbleeds) je sice typičtější pro amyloidovou angiopatii, ale i část pacientů s vaskulitidou může mít tento nález.

### Laboratorní screening a další vyšetření

Laboratorní screening by měl vždy zahrnovat sedimentaci, CRP, KO s diferenciálem (eosinofilie, počty leukocytů), základní imunologický screening (ANA, ANCA, anti-dsDNA, anti-Sm, ENA, RF, AECA, hladina složek komplementu – C3, C4, CH50), základní infekční screening (zejména Lymeské boreliózy, herpetických virů, HIV, syfilis). Vždy je nutné doplnit základní likvorologické vyšetření s cíleným vyloučením jiných možných příčin včetně panelu protilátek autoimunitních a paraneoplastických encefalitid. Je nutné cíleně pátrat po subklinických extracerebrálních projevech systémových onemocnění – sběr moči na mikroalbuminurii, EMG na průkaz neuropatie – zejména mononeuritis multiplex, oční vyšetření včetně očního pozadí. Je nutné doplnit vyšetření CT hrudníku a břicha (lymfadenopatie, sarkoidóza, malignita) nebo celotělový PET (vaskulitické projevy extrakraniální, malignita). V individuálních případech cíleně indikujeme základní metabolický screening – včetně zhodnocení mitochondriálního metabolismu (láktát, pyruvát, zátěžové testování).

### Biopsie mozku

K biopsii mozku se přistupuje až po vyloučení možnosti bioprovat z jiného přístupnějšího místa (kůže, periferní nerv, sval, plíce atp.). Mnohem výtěžnější je biopsie mozku otevřená s resekci bločku mozkové tkáně včetně části plen, než biopsie jehlová (stereotakticky navigovaná). V americkém registru 79 pacientů s podezřením na vaskulitidu byla získána definitivní patologická diagnóza u 52 % pacientů s otevřenou biopsií oproti pouhým 18 % při použití jehlové biopsie (Torres, Loomis et Messe, 2015).

### Léčba

V akutní fázi vaskulitidy většinou dobře reagují na **imunosupresivní léčbu**. Klinickým problémem zůstává kontrola dosažené remise a celkové aktivity onemocnění, která musí být vždy individuálně a opakovaně posouzena. Dlouhodobé užívání kortikoidů a dalších imunosupresiv často ohrožuje pacienta komplikacemi závažnějšími než samo základní onemocnění. Naprostá většina vaskulitid je iniciálně zaléčena pulzem metylprednisolonu i.v. do celkové dávky 3 g, následovaným p.o. prednisonem 1 mg/kg denně s postupným snižováním na dávku udržovací (5–10 mg/denně) během jednoho až dvou měsíců nebo po dosažení remise onemocnění. U pacientů, kteří dostatečně nereagují na léčbu kortikoidy, jsou jako léky 2. linie nejčastěji podávány azathioprin, mykofenolát, metotrexát nebo cyklofosamid (p.o. nebo měsíční pulzy v kombinaci s metylprednisolonem). Jako 3. linie léčby jsou podle diagnózy používány nové monoklonální protilátky – např. tocilizumab (protilátka proti receptoru pro interleukin 6) nebo rituximab (protilátka proti antigen CD20 B-lymfocytů). Imunosupresivní léčbu je u vaskulitid vždy nutné doplnit o **léčbu antiagregační** (ASA, clopidogrel), v případě prokázané trombózy nebo positivity antifosfolipidových protilátek je indikována **antikoagulační léčba** warfarinem (nová perorální antikoagulační léčba nebyla v této indikaci klinicky testována). Na místě je agresivní **korekce dalších vaskulárních rizik** – podávání statinů ve vysoké dávce, antihypertenziv a léčba diabetu. Velmi důležitá jsou **režimová opatření** – dostatečná hydratace, vyvarovat se náhlých poklesů krevního tlaku – důsledná rehydratace při průjmech nebo zvracení, šetrná anestezie při nutných operačních zákrocích.

Závěrem je nutné uvést, že vaskulitida je i u mladších pacientů relativně vzácnou příčinou ischemické CMP a že je na ní nejspíše pomýšleno mnohem častěji, než ji lze prokázat. V analýze finského registru 1 008 pacientů s ischemickou CMP do 50 let věku bylo celkem prokázáno jen 17 pacientů s potvrzenou vaskulitidou – 12 PVCNS, 1 GPA, 1 se Sjogrenovým syndromem, 1 s ulcerózní kolitidou, 1 s možnou Lymeskou boreliózou a 1 s neurčenou vaskulitidou (Putala et al., 2009). U pacientů starších je pak vaskulitida ještě relativně násobně méně častá. Nicméně vzhledem ke zcela odlišné léčbě s dobrou šancí na zlepšení prognózy postižených pacientů je nutné na diagnózu vaskulitidy při postižení CNS vždy pomyslet.

### Literatura

1. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)*. 1988; 67: 20–39.
2. Daniels LB, Tjajadi MS, Walford HH, Jimenez-Fernandez S, Trofimenko V, Fick, Jr DB, Phan HA, Linz PE, Nayak K, Kahn AM, Burns JC, Gordon JB. Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation* 2012; 125: 2447–2453.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CGM, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DGI, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11.
4. Koide K. Aortitis syndrome. *Nihon Rinsho* 1992; 50: 343–353.
5. Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol*. 1993; 33: 4–9.
6. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae S, Hanly JG, Sanchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven R, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Sam Lim S, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks Jr. AG, Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin Jr. G, Magder LS. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677–2686.
7. Putala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Hapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke. The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke* 2009; 40: 1195–1203.
8. Ringleb PA, Strittmatter EI, Loewer M, Hartmann M, Fiebich JB, Lichy C, Weber R, Jacobi C, Amendt K, Schwanninger M. Cerebrovascular manifestations of Takayasu arteritis in Europe. *Rheumatology* 2005; 44: 1012–1015.
9. Salvarani C, Brown RD, Christianson T, Miller DV, Giannini C, Huston J III, Hunder GG. An Update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e738.
10. Scolding NJ, Jayne DR, Zajicek JP, Meyer PAR, Wraight EP, Lockwood CM. The syndrome of cerebral vasculitis: recognition, diagnosis and management. *Quarterly Journal of Medicine* 1997; 90: 61–73.
11. Torres J, Loomis C, Messe S. Yield and safety of brain biopsy in patients with suspected CNS vasculitis. *Neurology* 2015; 84: Supplement S30.003.

Článek doručen redakci: 3. 8. 2015  
Článek přijat k publikaci: 26. 10. 2015

**MUDr. Aleš Tomek, Ph.D., FESO**  
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
ales.tomek@fnmotol.cz

