

Vaskulitické neuropatie

Ladislav Gurčík

Neurologické oddelenie VNSP, Levoča

V prehľadovej práci sa autor venuje problematike zriedkavo sa vyskytujúcich neuropatií, vznikajúcich následkom zápalového postihnutia nutrientných a epineurálnych ciev periférnych nervov, nervových plexov a koreňov. Podáva najnovšiu klasifikáciu, podrobne rozoberá patogenézu, klinický obraz, diagnostické, terapeutické možnosti a prognozu ochorenia.

Kľúčové slová: vaskulitída, systémová a nesystémová vaskulitická neuropatia

Vasculitic neuropathies

In the review study the author deals with the rare occurrence of neuropathies resulting from inflammation of nutrient and epineural vessels of peripheral nerves, plexus and roots. The author presents the latest classification, he analyses pathogenesis, clinical image, diagnostic and therapeutic alternatives and ailment prognosis in detail.

Keywords: vasculitis, systemic and non-systemic vasculitic neuropathy

Neurológia 2019; 14 (3): 129-136

Úvod

Vaskulitické neuropatie predstavujú heterogénnu skupinu ochorení postihujúcich periférne nervy buď na podklade systémovej alebo nesystémovej vaskulitídy. Už z názvu ochorenia vyplýva, že **vaskulitídy vo všeobecnosti zapríčiňujú inflamatórne poškodenie cievnej steny. Systémová vaskulitída** sa môže vyskytovať ako primárne ochorenie alebo ako sekundárna komplikácia iných autoimunitných alebo infekčných ochorení (**obrázok 1**). **Primárne systémové vaskulitídy** postihujú primárne cievnu stenu, kde možno dokázať depozity imunokomplexov, rôzne protilátky proti tkanivovým komponentom a cytokíny. **Sekundárne systémové vaskulitídy** sprevádzajú iné systémové imunopatologické stavy, napríklad systémový lupus erythematosus, reumatoidnú artritídu, sarkoidózu a iné. **Nesystémové vaskulitídy** postihujú iba periférne nervy a nazývajú sa aj izolované alebo lokalizované vaskulitídy periférneho nervového systému. Pri vaskulitídach na podklade neimunopatogénnych mechanizmov – niekedy sa označujú tiež ako **sekundárne nesystémové vaskulitídy** – môže ísť o priamu bakteriálnu alebo tumoróznou infiltráciu cievnej steny. Vaskulitídy môžu vzniknúť aj u pacientov s karcinómom ako paraneoplastický prejav, pri hepatitíde C, B či HIV infekcii. Pri niektorých systémových vaskulitídach, špeciálne pri vaskulitídach veľkých ciev, sa neuropatia vyskytuje zriedkavo, pri iných patrí neuropatia medzi diagnostické kritériá⁽¹⁾. **Charakteristická črta všetkých vaskulitických neuropatií je zápal nutrientných a epineurálnych artérií, vedúci k ich trombóze s následným ischemickým poškodením periférnych nervov.**

Klasifikácia vaskulitíd

Vaskulitídy možno deliť podľa viacerých kritérií – podľa veľkosti postihnutých ciev, prítomnosti protilátok proti cytoplazme neutrofilov alebo podľa pôvodu⁽²⁾. V roku 2010 publikovala Peripheral Nerve Society (PNS) guideline group konsenzus odporúčaní pre klasifikáciu, diagnostiku a liečbu nesystémových vaskulitických neuropatií (NSVN) a v roku 2015 vytvorila pracovná skupina Brighton Collaboration Vasculitic

Peripheral Neuropathy nové diagnostické kritériá pre vaskulitické neuropatie^(3,4). **Poslednú novelizáciu klasifikácie vaskulitíd asociovaných s neuropatiou** vykonala PNS guideline group v roku 2017⁽⁵⁾:

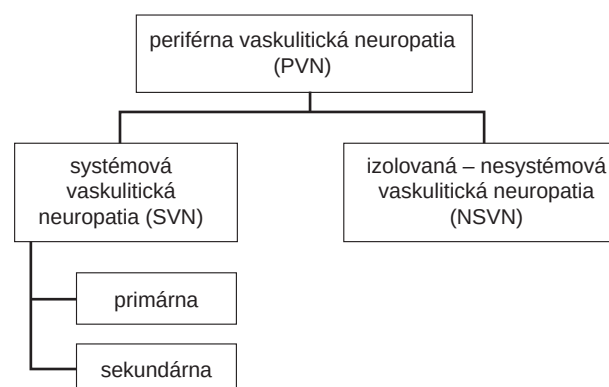
A – Primárna systémová vaskulitída

- Vaskulitída malých ciev** – mikroskopická polyangiitída, eozinofilná granulomatóza s polyangiitídou (Churgov-Strausovej syndróm), granulomatóza s polyangiitídou (GPA – Wegenerova), esenciálna zmiešaná kryoglobulinémia (non hepatitis C), IgA vaskulitída (Henochova-Schönleinova purpura), hypokomplementová urtikariálna vaskulitída (prvé tri zvyčajne ANCA pozitívne)
- Vaskulitída stredne veľkých ciev** – polyarteritis nodosa
- Vaskulitída veľkých ciev** – obrovskobunková arteritída

B – Vaskulitídy asociované so systémovými ochoreniami

- Ochorenia spojiva** – reumatoidná artritída (RA), systémový lupus erythematosus (SLE), systémová skleróza (SSc), Sjögrenov syndróm, overlap syndrómy

Obrázok 1. Diagnostická klasifikácia periférnej vaskulitickej neuropatie, podľa⁽²⁶⁾



2. Sarkoidóza
3. Behçetova choroba
4. Dermatomyozitída
5. Zápalové ochorenia čriev

C – Vaskulitídy asociované s pravdepodobnou etiológiou

1. Infekcie (hepatitída B a C, HIV, cytomegalovírus, lepra, borelióza, HTL vírus 1, parvovírus B19 a iné)
2. Lieky
3. Malignity
4. Vakcinácie

D – Izolované vaskulitídy periférneho nervového systému

1. Nesystémová vaskulitická neuropatia – Wartenbergova migrujúca vaskulitída, pooperačná inflamatórna neuropatia
2. Neuralgická amyotrofia
3. Bolesťová diabetická radikuloplexus neuropatia DRPLN – predominantne lumbosakrálna, thorakálna alebo cervikálna
4. Nebolesťová diabetická radikuloplexus neuropatia
5. Nesystémová kožná alebo neuropatická vaskulitída – kožná polyarteritis nodosa, iné

Ďalšia klasifikácia vaskulitíd je laboratórna – podľa prítomnosti protilátok proti cytoplazmatickým enzýmom neutrofilov (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA), ktorá delí vaskulitídy na ANCA pozitívne a negatívne. Hlavný klinický význam majú ANCA protilátky s antigénovou špecifickosťou proti serínovej proteináze 3 (PR3) a myeloperoxidáze (MPO). ANCA protilátky tvoria heterogénnu skupinu protilátok a podľa metódy nepriamej imunofluorescencie sa delia na cytoplazmatické a perinukleárne. Protilátky proti PR3 vytvárajú cytoplazmatický – cANCA fluorescenčný obraz, protilátky proti MPO vytvárajú perinukleárny – pANCA obraz. Pod obrazom pANCA sa môžu javiť tiež protilátky proti laktoferínu, elastáze, baktericídnej permeabilite zvyšujúcemu faktoru (bactericidal permeability increasing factor, BPI), katepsínu G, lyzozómu a glukuronidáze. Môže sa objaviť aj atypická fluorescencia, ktorá sa označuje ako tzv. aANCA. Niekedy sa vaskulitídy klasifikujú aj podľa charakteru infiltrátu – buď neutrofilného, alebo mononukleárneho⁽²⁾.

Typy vaskulitických neuropatií

Vaskulitická neuropatia sa objavuje hlavne pri vaskulitídach malých a stredne veľkých ciev. Z vaskulitíd malých ciev sa vaskulitická neuropatia vyskytuje pri **Churgovom-Straussovej syndróme** s pozitívou pANCA a eozinofíliou v diferenciálnom krvnom obraze. Postihnutie periférneho nervového systému možno pri tejto diagnóze pozorovať až u 75 % pacientov vo forme multifokálnej neuropatie, menej často čisto senzorickej alebo senzomotorickej polyneuropatie axonálneho typu. **Granulomatóza s polyangiitídou** je cANCA asociovaná nekrotizujúca vaskulitída malých ciev, pri ktorej sa neuropatické prejavy vyskytujú približne u jednej štvrtiny pacientov vo forme multifokálnej alebo kraniálnej neuropatie. **Mikroskopická polyangiitída** (MPA) je ďalšou nekrotizujúcou vaskulitídou malých ciev s postihnutím periférnych nervov charakteru multifokálnej neuropatie, ktorá sa vyskytuje približne u jednej tretiny pacientov⁽⁶⁾. Hlavným predstaviteľom vaskulitíd stredne veľkých ciev je **polyarteritis nodosa**, v etiopatogenéze ktorej zohráva

podstatnú úlohu infekcia vírusom hepatitídy B, menej často vírusom hepatitídy C, HIV či parvovírusom. Pri polyarteritis nodosa sa vaskulitická neuropatia vyskytuje zriedkavo, najčastejšie vo forme multifokálnej neuropatie. **Sekundárne systémové vaskulitídy** predstavujú heterogénnu skupinu vrátane vaskulitídy asociovej s autoimunitnými chorobami spojiva, infekčnými ochoreniami, malignitami, užívaním liekov či očkovaním (proti influenze). Pozorujú sa pri systémovom lupus erythematosus (SLE), systémovej skleróze, Sjögrenovom syndróme, reumatoidnej artritíde či ako paraneoplastický prejav. Okolo 20 % SLE pacientov má neuropatiu, ktorá môže byť symetrická distálna alebo vo forme multifokálnej neuropatie⁽⁷⁾. Neurofyziologické štúdie vykazujú axonálny typ postihnutia v 70–80 % a prevažne demyelinizačný typ v 20 %⁽⁸⁾. Tretina pacientov má postihnutie autonómneho nervového systému⁽⁹⁾. Polyneuropatia pri **systémovej skleróze (SSc)** sa vyskytuje u vyše 30 % pacientov, ide prevažne o senzitívnu hrubo vláknovú aj tenko vláknovú dysfunkciu⁽⁷⁾. Zaujímavosťou je, že takisto porucha motility čriev je u tohto ochorenia zapríčinená autonómnu neuropatiou gastrointestinálneho traktu⁽¹⁰⁾. U pacientov so **Sjögrenovým syndrómom** môže byť neuropatia prítomná až u polovice pacientov, ale iba malá časť z nich je spôsobená vaskulitídou. V klinickom obraze býva symetrická aj asymetrická neuropatia, neuropatia tenkých nervových vlákien, neuralgia trojklaného nervu či autonómna neuropatia⁽¹¹⁾. Neuropatia sa objavuje približne u 15–50 % pacientov s **reumatoidnou artritídou (RA)**, má však charakter nonvaskulitickej neuropatie s obrazom distálnej symetrickej senzomotorickej polyneuropatie, úžinovej neuropatie a liekmi indukovanej polyneuropatie⁽¹²⁾. **Paraneoplastická polyneuropatia** je asociovaná s hyperproteínorachiou v likvore a zrýchlenou sedimentáciou erytrocytov. Väčšina pacientov s paraneoplastickou vaskulitickou neuropatiou klinicky vykazuje obraz multifokálnej neuropatie alebo asymetrickej polyneuropatie. Laboratórne je pri paraneoplastickej vaskulitickej neuropatii prítomná pozitívita antineuronálnych autoprotilátok, hlavne anti-Hu. Pozitívita anti-HU protilátok má vysokú špecifickosť pre paraneoplastickú etiológiu a viac ako 90 % anti-Hu pozitívnych pacientov má malobunkový karcinóm pľúc. V kontraste s väčšinou paraneoplastických neuropatií, vaskulitické neuropatie dobre reagujú na kombinovanú imunopresívnu liečbu kortikosteroidmi a cyklofosamidom. Pri **sarkoidóze** boli fenotypicky popísané multifokálna neuropatia a CIDP-like klinické obrazy⁽¹³⁾. Väčšina neuropatií dobre reaguje na terapiu kortikosteroidmi a (pri CIDP typoch) intravenóznym imunoglobulínom. **Liekmi indukovaná vaskulitída** bola pozorovaná pri užívaní rôznych liekov. Napríklad naproxén môže indukovať leukoklastickú vaskulitídu vrátane neuropatie⁽¹⁴⁾. ATB minocyklín indukuje nesystémovú vaskulitickú neuropatiu, propylthiouracil ANCA-pozitívne vaskulitídy vrátane neuropatií⁽¹⁵⁾. Ďalšie lieky a látky, ktoré môžu potenciálne spôsobiť vaskulitídu, sú penicilín, kokaín, heroín či fenytoín. Príznačné pre ne je, že po vysadení vyvolávajúceho agens dochádza k zmierneniu alebo vymiznutiu príznakov vaskulitídy⁽¹⁴⁾.

Vaskulitická neuropatia sa môže objaviť samostatne, bez príznakov postihnutia iných orgánov, bez prítomnosti systémového ochorenia a vtedy sa nazýva **izolovaná vaskulitída periférneho nervového systému alebo nesystémová vaskulitická neuropatia (NSVN)**. Tento typ neuropatie sa často vyvinie subakútne a minimálne u jednej tretiny pacientov má progresívny priebeh. Pri NSVN sa pozoruje bolesťová asymetrická axonálna

neuropatia, často asociovaná so zneschopňujúcou parézou svalov. Boli identifikované tri vzory postihnutia pri NSVN – multifokálna neuropatia, distálna symetrická neuropatia a prekrývajúca multifokálna neuropatia – asymetrická polyneuropatia. Neurofyziologické vyšetrenie odhalí axonálnu motorickú alebo senzomotorickú neuropatiu. Liečené NSVN sa rozširujú na iné orgány zriedkavo, ale 30 % pacientov môže mať relapsy⁽⁵⁾.

Diabetická a nediabetická lumbosakrálna radikuloplexus neuropatia – bolestivá afekcia, postihujúca nervové korene, lumbosakrálny plexus a periférne nervy dolnej končatiny, sa môže objaviť pri diabete – diabetická lumbosakrálna radikuloplexus neuropatia (DLRPN). Existuje však aj nediabetická lumbosakrálna radikuloplexus neuropatia (LRPN), ktorej podstatou je tiež mikrovaskulitída postihnutých koreňov, plexov a nervov. Zaujímavé je, že DLRPN nie je asociovaná s dekompenzáciou alebo zhoršením stupňa diabetu, ale často postihuje pacientov so stabilizovaným ochorením. Priebeh je obyčajne monofázický, typicky sa vyvíja akútne alebo subakútne a vykazuje asymetrickú, prevažne proximálnu distribúciu postihnutia nervov, plexov a /alebo koreňov dolných končatín. Pri histologickom vyšetrení býva prítomná ischemia nervu na podklade mikrovaskulitídy⁽¹⁶⁾.

Postchirurgická inflamatórna neuropatia je zriedkavá, akútna, fokálna alebo multifokálna axonálna neuropatia so vznikom do 30 dní po chirurgickom výkone, bez traumatického poškodenia postihnutých nervov⁽¹⁷⁾. Postihuje nervy vzdialené od operačného poľa. Takmer všetci pacienti majú kombinovaný senzorio-motorický deficit a intenzívne bolesti. Charakteristickým vzorcom postihnutia je difúzna, unilaterálna alebo bilaterálna lumbosakrálna radikuloplexus neuropatia a mononeuropatia n. ischiadicus. V EMG možno pozorovať axonálny typ postihnutia, v likvore u 63 % pacientov hyperproteínorachiu, na MRI T2 hyperintenzity v koreňoch, plexoch a/alebo periférnych nervoch. Bioptickým vyšetrením sa odhalí epineurálna perivaskulárna inflamácia, mikrovaskulitída, akútna axonálna degenerácia s asymetrickou axonálnou stratou, fokálnou perineurálnou atrofiou a depozitami hemosiderínu⁽⁵⁾.

Neuralgická amyotrofia, akútna neuropatia brachiálneho plexu, je charakterizovaná akútne alebo subakútne začínajúcou bolesťou v oblasti ramena a pleca, po ktorej nasleduje fokálna alebo multifokálna slabosť proximálnych svalov hornej končatiny. Etiológia je vo väčšine prípadov idiopatická, ale existuje aj autozomálne dominantná hereditárna forma, ktorá je obyčajne asociovaná s prítomnosťou SEPT9 génu⁽¹⁸⁾. Klinickým a EMG vyšetrením sa zistí multifokálna neuropatia prevažne nervov hornej časti plexus brachialis – n. thoracicus longus, suprascapularis, axillaris, musculocutaneus, dorsalis scapulae a n. interosseus anterior a posterior. Takmer u všetkých pacientov je prítomná intenzívna bolesť, ktorá trvá priemerne 3 týždne. Poruchu citlivosti udáva približne 80 % pacientov. V priebehu 4 týždňov od objavenia príznakov sa zvyčajne pridruží svalová slabosť, ktorá trvá mnoho mesiacov. Nervy mimo brachiálneho plexu sú postihnuté u 56 % pacientov s hereditárnou neuralgickou amyotrofiou a iba u 17 % pacientov s idiopatickou neuralgickou amyotrofiou⁽⁵⁾. Úprava býva veľmi pomalá, často neúplná a trvá mesiace až roky⁽¹⁹⁾.

Nesystémová kožná/nervová vaskulitída – kožná polyarteritis nodosa je nekrotizujúca nesystémová mikrovaskulitída kože a nervov, prejavujúca sa bolestivými kožnými nodulmi, livedo racemosa, defektmi, bielou atrofiou, purpurou, indurovanými plakmi a nekrózami⁽¹⁹⁾. Postihuje predovšetkým dolné

končatiny, menej často horné končatiny a trup⁽⁵⁾. Pacienti mávajú myalgie, artralgie, horúčky, zrýchlenú sedimentáciu erytrocytov, ale negatívne titre ANCA-protilátok. U 40–45 % pacientov sa hlavne na dolných končatinách vyvinie multifokálna neuropatia alebo zriedkavejšie difúzna polyneuropatia. Podobne ako je to pri polyarteritis nodosa, aj u pacientov s inými formami NSVN býva postihnutie dolných končatín asociované s prejavmi kožnej vaskulitídy alebo perivaskulárnymi inflamáciami podkožia⁽²⁰⁾. Z uvedeného vyplýva, že NSVN sa môže považovať za prevažne dolnokončatinovú mikrovaskulitídu s postihnutím periférnych nervov a príležitostne so subklinickým postihnutím kože a svalov⁽⁵⁾.

Incidencia

Frekvencia výskytu vaskulitických neuropatií nie je príliš častá, **ročná incidencia** sa odhaduje na 6–12 prípadov na 1 milión obyvateľov^(2,21). Ochorenie začína obyčajne po 50. roku života a častejšie postihuje mužské pohlavie.

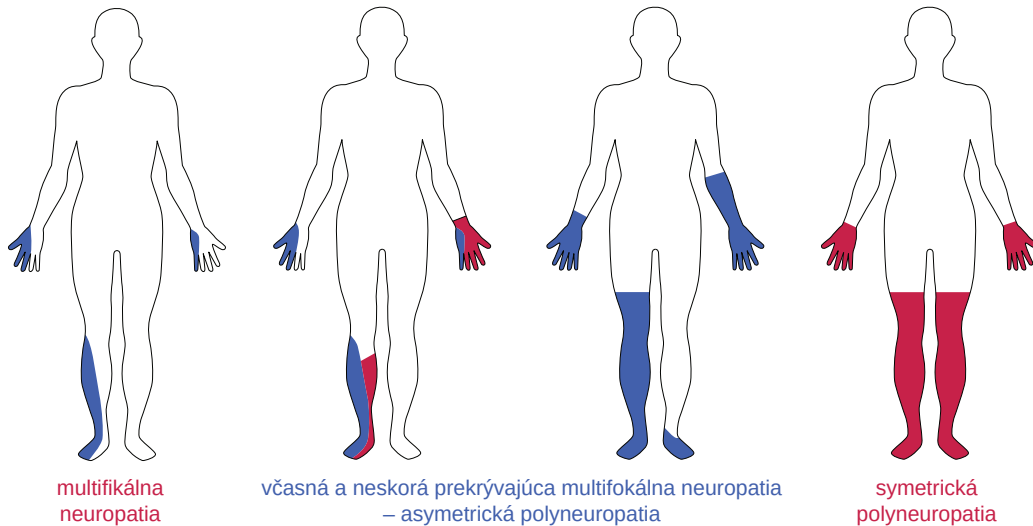
Patogenéza vaskulitických neuropatií

Podstatnou patofyziologickou črtou vaskulitickej neuropatie je inflamácia cievnej steny nutričných a epineurálnych artérií s ich trombotizáciou a následným ischemickým poškodením periférnych nervov. **Primárne systémové vaskulitídy** postihujú zápalovým procesom primárne cievnu stenu, v ktorej možno nájsť depozity imunokomplexov, protilátky proti tkanivovým komponentom a cytokíny. Navyše, prítomná býva transmuralná infiltrácia cievnej steny zápalovými bunkami. Z ischemických infarktov, spôsobených inflamatórnou oklúziou krvných ciev, rezultuje valeriánska degenerácia nervov. Je dôležité pripomenúť, že periférne nervy nemajú dostatočne vyvinutú kolaterálnu cirkuláciu. Najrizikovejšou lokalitou je oblasť medzi strednou a proximálnou časťou nervu, niektoré nervy môžu byť postihnuté vaskulitickým procesom difúzne⁽²²⁾. Bolesť pri vaskulitických neuropatiách bývajú následkom zvýšenej expresie nervového rastového faktora (neuronal growth factor, NGF) v poškodených nervoch⁽²³⁾. **Sekundárne systémové vaskulitídy** sprevádzajú iné ochorenia spojiva, napríklad SLE alebo RA. **Sekundárne nesystémové vaskulitídy** nemajú imunopatogénne mechanizmy, sú podmienené priamou mikrobiálnou alebo tumoróznou infiltráciou cievnej steny periférnych nervov⁽²⁴⁾.

Klinický obraz

Pre klinický obraz sú príznačné **celkové nešpecifické príznaky** vo forme malátnosti, cefaley, anorexie, únavy, prolongovaných subfebrilít, artralgií či myalgií. Uvedené symptómy bývajú rezistentné na liečbu analgetikami aj antibiotikami. Klinické ťažkosti sú sprevádzané laboratórnymi abnormalitami, ako je elevácia CRP, FW, cirkulujúcich imunokomplexov, imunoglobulínov, znížená hladina hemoglobínu, pozitivita niektorých auto-protilátok, niekedy leukocytóza.

Príznaky vaskulitickej neuropatie sa takmer u všetkých pacientov vyvíjajú akútne alebo subakútne, chronický vývoj počas rokov sa môže objaviť len v raritných prípadoch. U viac ako 80 % pacientov je od začiatku ochorenia prítomná difúzna **neuropatická bolesť**, ktorá býva po niekoľkých dňoch nasledovaná hlbokou pálivou bolesťou alebo parestéziami sústredenými v distribúciu postihnutých nervov. Väčšina pacientov udáva okrem bolesti aj **poruchu citlivosti a svalovú slabosť**. Porucha citlivosti postihuje hrubo- aj tenko vláknové modality

Obrázok 2. Anatomické vzory postihnutia pri vaskulitických neuropatiách, podľa⁽⁵⁾

citlivosti. Približne 15 % pacientov má čisto alebo predominantne vyjadrené senzitivné symptómy⁽⁵⁾. **Pokiaľ ide o distribúciu príznakov, ochorenie sa prezentuje v troch vzorcoch – ako multifokálna neuropatia, distálna symetrická polyneuropatia alebo ako prekrývajúca, konfluentná multifokálna neuropatia (asymetrická polyneuropatia) (obrázok 2).** Viac ako **60 % pacientov má v klinickom obraze multifokálnu neuropatiu.** Podľa kritérií klinickej definície multifokálnej neuropatie sa pri vyšetrení svalovej sily vyžaduje diferencia ≥ 1 stupeň sily medzi homológnyimi svalmi oboch končatín meranej podľa the Medical Research Council grading system (0–5). Ďalej sa vyžaduje reflexologická diferencia ≥ 1 stupeň homológnych šlachových reflexov meraných 0–4 grading systémom (0 absencia; 1 redukovaný; 2 normálny; 3 zvýšený; 4 klonus). Pri vyšetrení senzitivity je potrebná medzistranová diferencia ≥ 50 % percipovanej intenzity akejkoľvek senzorickej modality⁽²⁵⁾. Preferenčne sú pri **vaskulitickej neuropatii postihnuté distálne partie dolných končatín.** Vo všeobecnosti majú pacienti asymetrickú senzomotorickú symptomatológiu prejavujúcu sa iniciálne bolesťami a parestéziami, ktoré sú nasledované akútnou svalovou slabosťou v distribúcii postihnutých periférnych nervov. Zriedkavo, hlavne na začiatku ochorenia, je prítomné izolované postihnutie jedného nervu, prípadne jedného fascikla. Podľa frekvencie postihnutia jednotlivých periférnych nervov je na prvom mieste n. peroneus alebo peroneálna porcia n. ischiadicus (u 91 % pacientov), nasleduje n. suralis (84 %), n. tibialis alebo tibiálna porcia n. ischiadicus (61 %), n. ulnaris (58 %), n. femoralis (53 %), n. gluteus superior (42 %), n. medianus (41 %), n. radialis (33 %), n. axillaris (33 %) a n. musculocutaneus (26 %)^(5, 21, 26). **Nie je raritou ani postihnutie hlavových nervov (cca v 6 %), hlavne n. facialis, príležitostne tiež n. oculomotorius, n. abducens a n. vagus.** Približne u desiatiny pacientov sa môže objaviť aj **lumbosakrálna plexopatia**, naproti tomu obraz lézie kaudy so sfinkterovými poruchami sa nevyskytuje. **Druhým najčastejším klinickým obrazom po multifokálnej neuropatii je distálna symetrická polyneuropatia**, ktorú možno pozorovať u menej ako jednej tretiny pacientov s vaskulitickou neuropatiou. Postihnutie periférnych nervov je v tomto prípade sumáciou difúzneho poškodenia s akcentom distálne na dolných končatinách. Najmenej frekventná forma vaskulitickej neuropatie je

konfluentná alebo asymetrická polyneuropatia. V malom percente prípadov sa môže pozorovať aj čistá senzitivná neuropatia s dermatómovou bolesťou a hypestéziou. **U pacientov so senzitivnou symptomatológiou sú známky neuropatie tenkých nervových vlákien, dominuje však poškodenie hrubých senzitivných vlákien**, čo koreluje s klinickým obrazom asymetricky zníženej propriocepcie, vibračnej citlivosti a hypo- až areflexie šlachovookosticových reflexov. Čisto motorické postihnutie sa na rozdiel od autoimunitných neuropatií pri tejto diagnóze skoro vôbec nevyskytuje. Vylučujúcim klinickým obrazom vaskulitickej neuropatie je symetrická, motorická polyneuropatia bez bolestivých prejavov, prítomnosť ostrej hranice porušenej citlivosti alebo sfinkterových porúch.

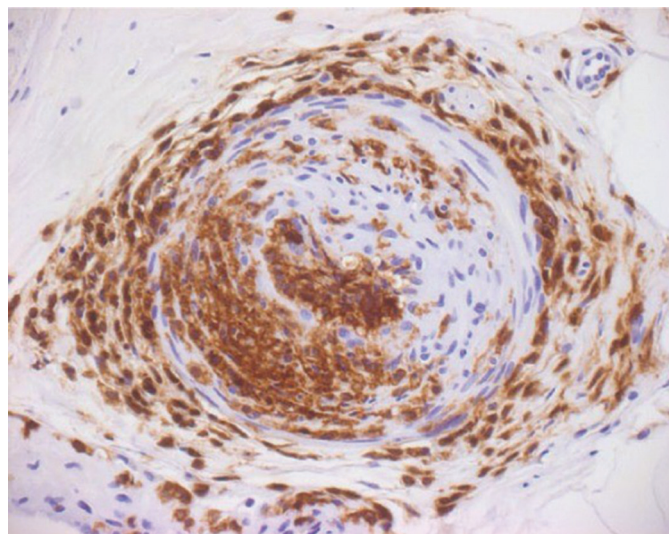
Diagnostika

Keďže klinické a histopatologické črty systémovej (SVN) a nesystémovej (NSVN) vaskulitickej neuropatie bývajú veľmi podobné, aj diagnostické postupy sa navzájom prekrývajú. **NSVN však môže mať aj normálne laboratórne parametre**, kým pri **SVN** pozorujeme zrýchlenú sedimentáciu, niekedy leukocytózu, eleváciu antinukleárných protilátkových ANA titrov, eleváciu CRP, reumatoidného faktora, antineutrofilných cytoplazmatických protilátok pANCA a cANCA, komplementu, kryoglobulínov, HBsAG, HBC antigénov, $\beta 2$ mikroglobulínu, vaskulárneho endotelialného rastového faktora (VEGF), či iných markerov^(21,26). U pacientov s podozrením na vaskulitickú neuropatiu treba vyšetriť krvný obraz, pretože u viac ako 30 % postihnutých je prítomná anémia. Vhodná je analýza séra za účelom vylúčenia iných bežných príčin polyneuropatie, vrátane glykovaného hemoglobínu HbA1c, stanovenie hladiny hepatálnych enzýmov, renálnych parametrov, hladiny glykémie nalačno, tyreoidálnych hormónov, B₁₂, folátov, paraproteínu, imunofixácie s kvantitatívnym stanovením imunoglobulínov či vyšetrenie suchej kvapky krvi na TTR-familiárnu amyloidovú polyneuropatiu (**tabuľka 1**). U pacientov s vaskulitickou neuropatiou býva likvorový nález normálny, nie je prítomná pleocytóza a proteínorachia nezvykne presiahnuť 1 g/l.

PNS guideline group sa pokúsila vytvoriť diferenciálno-diagnostické kritériá medzi SVN a NSVN. Podrobné analýzy však odhalili, že v súčasnosti sú známe iba dve črty s vyše 95 %

Tabuľka 1. Laboratórne vyšetrenia pri suspektnej vaskulitickej neuropatii⁽²¹⁾

Základný skrining pre polyneuropatie	Suspektná vaskulitída
Rýchlosť sedimentácie	ANA protilátky
CRP	cANCA a pANCA protilátky
Hepatické parametre	β2 mikroglobulín
Renálne parametre	Vaskulárny endoteliálny rastový faktor VEGF
Protilátky proti gliadínu a transglutamináze	Reumatoidný faktor, anti CCP protilátky
Elektrolyty	Anti fosfolipidové protilátky
Glykémia nalačno 2 po sebe idúce dni	Kryoglobulíny
Kreatínkináza	HIV sérológia
Imunofixácia sérových proteínov	Uroanalýza – mikroalbuminúria
Sérológia hepatitídy B a C	Analýza likvoru
Hormóny štítnej žľazy	Angiotenzín konvertujúci enzým
Foláty, vitamín B ₁₂	Solubilný interleukín-2 receptor
Antiboreliové protilátky	Antineuronálne protilátky
Protilátky proti gangliozidom	Hladina komplementu C3,4

Obrázok 3. Imunohistochemické vyšetrenie pri vaskulitíde periférneho nervu. Epineurálna cieva s extenzívnym lymfocytárnym infiltrátom a subtotálnou stenózou, podľa⁽²¹⁾**Tabuľka 2. Definícia vaskulitickej neuropatie podľa Brighton Collaboration case definition 2015^(4,5)**

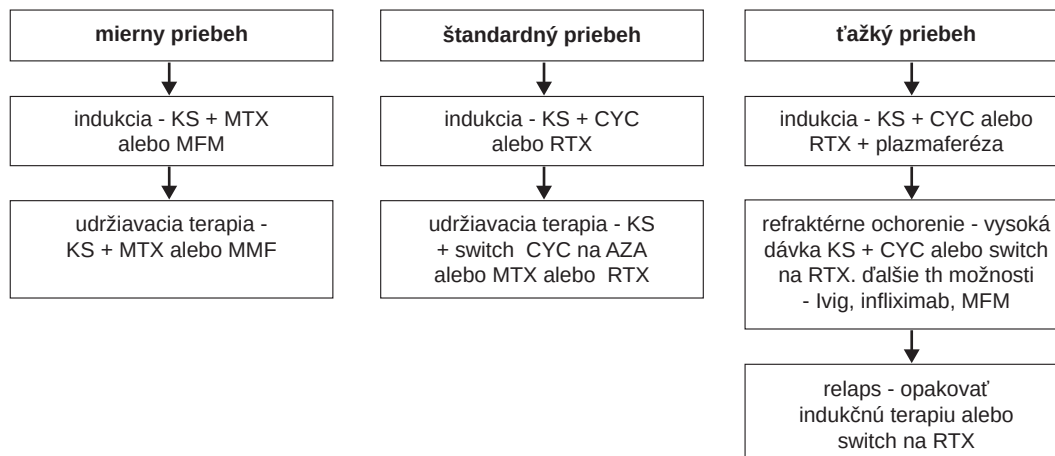
Úroveň 1 (zlatý štandard)	Biopsia periférnych nervov spĺňa histopatologické kritériá pre definitívnu diagnózu vaskulitickej neuropatie
Úroveň 2	Biopický nález z periférneho nervu spĺňa kritériá pre histopatologicky pravdepodobnú diagnózu vaskulitickej neuropatie a klinické symptómy charakteristické pre vaskulitickú neuropatiu*
Úroveň 3 (minimálne akceptovateľný dôkaz)	Biopsia periférneho nervu alebo svalu nebola realizovaná alebo nespĺňa kritériá pre definitívnu alebo pravdepodobnú diagnózu vaskulitídy a klinické symptómy charakteristické pre vaskulitickú neuropatiu* *klinické príznaky multifokálnej alebo asymetrickej neuropatie postihujúcej senzitivne alebo senzitivne aj motorické nervy, bolestivej, lokalizovanej predominantne na dolných končatinách, prezentovanej jedným alebo viacerými akútnymi atakmi + EMG dôkaz multifokálnej axonálnej neuropatie

špecifickosťou charakteristické pre SVN – ANCA pozitivita a FW nad 100 mm/h, ktoré boli konzekventne prijaté za exklúzne kritériá pre NSVN⁽⁵⁾.

Zlatým štandardom pre diagnostiku vaskulitickej neuropatie je nervová a svalová biopsia (obrázok 3). Diagnóza definitívnej vaskulitickej neuropatie podľa PNS guideline group vyžaduje prítomnosť zápalového infiltrátu v cievnej stene a súčasne známky jej poškodenia. Histopatologický dôkaz definitívnej vaskulitickej neuropatie umožňuje stanoviť diagnózu nezávisle na klinickom obraze (tabuľka 2). Kritériá pre pravdepodobnú vaskulitickú neuropatiu zahŕňajú axonálne poškodenie periférnych nervov súčasne s perivaskulárnym infiltrátom a poškodením cievnej steny alebo axonálne poškodenie periférnych nervov s perivaskulárnym infiltrátom sprevádzaným jedným z piatich histopatologických prediktorov vaskulitickej neuropatie (depozity komplementu, IgM alebo fibrinogénu; depozity hemosiderínu; asymetrická strata nervových vlákien; aktívna axonálna degenerácia; nekrotické a reparačné zmeny svalových vlákien pri svalovej biopsii). Pacienti môžu mať diagnózu aj klinicky pravdepodobnú vaskulitickú neuropatiu bez histopatologického dôkazu v prípade klinicky zjavnej multifokálnej neuropatie podporenej EMG vyšetrením a laboratórnymi nálezmij^(3,4,5,21,26). Nervová biopsia by sa mala zvažovať u všetkých pacientov s progresívnou axonálnou neuropatiou bez ohľadu na

symetriu postihnutia. Na biopický vyšetrenie je vhodný senzitivný nerv s klinickými aj elektrofyziologickými známkami poškodenia, najvhodnejšie n. suralis alebo n. peroneus superficialis. Na základe údajov z viacerých štúdií, senzitivita biopsie n. suralis alebo n. peroneus superficialis je pre definitívnu diagnózu NSVN približne 50 %⁽²⁷⁾. Prínosom môže byť konkomitantná svalová biopsia musculus peroneus brevis, metaanalýzy uvádzajú pri jej realizácii zvýšenie diagnostickej istoty vaskulitickej neuropatie o 15 %⁽⁴⁾.

Základnou diagnostickou modalitou na potvrdenie diagnózy všetkých neuropatií, vrátane vaskulitickej, je EMG vyšetrenie. Pri vaskulitickej neuropatii sa **v EMG náleze zistuje obraz multifokálnej neuropatie s predominantným axonálnym poškodením. Predilekčne bývajú postihnuté nervy dolných končatín, konkrétne n. peroneus a n. suralis⁽⁶⁾**. Môže sa vyskytnúť aj sekundárny kondukčný blok následkom fokálnej neurogénnej lézie zapríčinennej vaskulárnym infarktom. Na identifikáciu významnej asymetrie pomáha medzistranová amplitúdová asymetria ≥50 %, ktorá je arbitrárnou hranicou pri kondukčných štúdiách motorických aj senzitivných nervov. Dôkazy naznačujú, že cut-off hranica by mohla byť vyššia pri motorických vláknach n. ulnaris a nižšia pri peroneálnych motorických nervových vláknach a surálnych nervoch⁽²⁹⁾. Okrem medzistranovej asymetrie amplitúd je pre multifokálnu neuropatiu významným atribútom

Obrázok 4. Algoritmus imunosupresívnej terapie ANCA – asociovaných vaskulitíd, voľne podľa⁽³⁶⁾

KS – kortikosteroidy; CYC – cyklofosfamid; MTX – metotrexát; MFM – mykofenolát mofetil; RTX – rituximab; AZA – azatioprin

non-length dependencia s amplitúdovými rozdielmi medzi nervami rovnakej dĺžky. Ihlová EMG môže demonštrovať aktívnu a/alebo chronickú denervačnú aktivitu v distribúcii postihnutých nervov či nápadné medzistranové rozdiely medzi končatinami v závažnosti ich postihnutia. Amplitúda a trvanie akčných potenciálov motorických jednotiek ukazuje na závažnosť a trvanie axonálneho poškodenia a taktiež prítomnosť reinerivačných zmien. Náborové krivky pomáhajú kvantifikovať rozsah funkčnej axonálnej straty⁽²⁶⁾.

U pacientov s vaskulitickou neuropatiou bola pri **neurosonologických vyšetreniach** zistená zreteľne zväčšená cross-sekčná area nervus suralis a longitudinálny diameter n. peroneus superficialis v porovnaní so zdravými kontrolami. Je dôležité podčiarknuť, že zhrubnutie nervov odhalené pri ultrazvukovom vyšetrení, môže lokalizovať miesto biopsie a pri long-term monitoringu hodnotiť efekt terapie⁽³⁰⁾.

Priebeh a prognóza

Vaskulitická neuropatia má približne u troch štvrtín pacientov akútny alebo subakútny relaps-remitujúci priebeh s minimálne jedným atakom, u jednej štvrtiny prebieha ako progresívna či atakovito-progredujúca neuropatia⁽²⁶⁾. Monitoring aktivity ochorenia spočíva v neurologickom vyšetrení (sila, senzitivita, reflexy) a vyšetrení funkčnej schopnosti. V súčasnosti ešte nepoznáme biomarkery aktivity ochorenia. Po úprave nervovej ischémie sa bolesť niekedy zhorší, preto vyšetrenie intenzity bolesti nie je vhodným meradlom aktivity ochorenia. Klinické zlepšovanie môže trvať aj pri správnej liečbe niekoľko mesiacov vzhľadom na pomalú rýchlosť regenerácie periférnych nervov. Detailná analýza údajov kohorty pacientov s NSVN uvádza, že relapsy sa objavili u 18–39 % pacientov po 6–47 mesiacoch od začiatku liečby. Riziko relapsov je pri SVN vyššie, varíruje v rozmedzí 11–60 %⁽³¹⁾. Na spresnenie treba uviesť, že pacienti, u ktorých sa relapsy vyskytli, užívali buď prednizón v monoterapii, buď mali predčasne redukovanú alebo predčasne ukončenú liečbu. Na druhej strane, u pacientov užívajúcich kortikosteroidy v kombinácii s cyklofosfamidom, sa relapsy ochorenia vyskytovať nezvyknú⁽⁵⁾. Hoci správna liečba vedie k zlepšeniu stavu u vysokého percenta pacientov, určitý stupeň disability pretrváva u väčšiny pacientov aj po 2 rokoch trvania ochorenia⁽²⁶⁾. Analýza súboru pacientov s vaskulitickou neuropatiou z posledných

rokov uvádza, že po liečbe je 55 % pacientov bez následkov, alebo sú prítomné mierne reziduálne príznaky, 30 % má mierne obmedzenie a 15 % pacientov vyžaduje asistenciu pri chôdzi alebo iných bežných denných aktivitách⁽⁵⁾.

Terapia vaskulitíd

Zavedenie kortikosteroidov (KS) v kombinácii s cyklofosfamidom (CYC) do terapie vaskulitíd v 50. rokoch minulého storočia výrazne zmenilo kvalitu života a dĺžku prežívania pacientov z jednoročného prežitia u 10–15 % na päťročné u 85–90 %⁽³⁾. Od začiatku liečby je potrebný agresívny prístup, pretože prognóza neliečenej vaskulitídy je zlá.

Moderná terapia vaskulitickej neuropatie by sa mala riadiť odporúčaniami PNS guideline group z roku 2010, ktoré boli updatované v roku 2017 a v roku 2018 modifikované na základe konsenzu 4 reumatologických spoločností (európskej, britskej, kanadskej a brazílskej)^(3,5,32,33,34,35). Dôležité odporúčania na liečbu vaskulitickej neuropatie sú zhrnuté na **obrázku 4**. Liečba sa vo všeobecnosti delí na iniciálnu a udržiavaciu. **V iniciálnej fáze liečby** je indikovaná kombinácia kortikosteroid (KS) + cyklofosfamid (CYC) alebo pri miernom priebehu KS + metotrexát (MTX). Z KS sa preferuje prednizón v dávke 1,0 mg/kg pozvoľne znižovaný počas 6 mesiacov na 10 mg denne, pokiaľ nie je prítomná rýchlo progredujúca neuropatia, t.j. nový deficit počas 4 týždňov. Pri ťažkom priebehu sa odporúča v úvode parenterálny KS – infúzia metylprednizolónu 1 g denne počas 3–5 dní. Pri ťažkom priebehu vaskulitickej neuropatie sa z imunosupresív preferuje intravenózný CYC, podávaný v dávke 0,6 g/m² alebo 15 mg/kg každé 2 týždne v troch dávkach, nasledované dávkou 0,7 g/m² každé 3 týždne v 3–6 dávkach (dávka môže byť redukovaná u seniorov a u pacientov s renálnou insuficienciou). Canadian Vasculitis Research Network (CanVasc) vo svojich výskumoch poukazuje na potencionálne nižšie riziko relapsov pri dlhodobom sledovaní u pacientov liečených orálnym CYC v porovnaní s parenterálne podávaným. Štandardné dávkovanie orálneho CYC je 2 mg/kg denne (max 200 mg/deň)⁽³⁵⁾. U pacientov, ktorí majú závažný priebeh ochorenia a nereagujú na liečbu CYC, je liekom voľby RTX, IVIg alebo plazmaferéza. RTX sa podáva v dávke 375 mg/m² raz týždenne počas 4 týždňov, udržiavacia dávka je 500 mg každých 6 mesiacov počas 18–24 mesiacov. Po dosiahnutí remisie – zlepšenia

v najmenej jednom meranom parametri a neprítomnosti zhoršenia v žiadnom parametri počas 6 mesiacov – nastáva **fáza udržiavacej liečby**. V tejto fáze pokračuje liečba prednizónom v dávke 5–7,5 mg denne počas 18 mesiacov spolu s udržiavacou imunosupresívnou terapiou azatioprínom (AZA) v dávke 1,0–2,0 mg/kg denne, metotrexátom (MTX) 20–25 mg týždenne alebo mykofenolát mofetilom (MFM) 2x1 g denne počas 18–24 mesiacov. Pretože u pacientov s PR3-ANCA pozitivitou je riziko relapsu vyššie, odporúča sa u nich užívať udržiavaciu terapiu počas 3–5 rokov⁽³⁵⁾. U pacientov užívajúcich CYC sa odporúča pravidelná analýza moču za účelom vylúčenia perzistujúcej hematúrie, u pacientov užívajúcich RTX je potrebné pred každou kúrou vyšetriť hladinu imunoglobulínov na vylúčenie hypoimmunoglobulinémie. Počas liečby CYC sú potrebné pravidelné kontroly krvného obrazu, mineralogramu, renálnych a hepatálnych parametrov, pacienti majú byť primerane hydratovaní a v prípade potreby sú indikované antiemetiká. Pri dlhodobom užívaní parenterálneho alebo perorálneho CYC sa odporúča podávať Mesna na prevenciu hemoragickej cystitídy. Je dôležité pripomenúť potrebu profylaxie proti Pneumocystis jirovecii u pacientov užívajúcich kombinovanú terapiu KS + CYC, kedy je v prípade lymfopénie indikovaná profylaktická liečba trimetoprim/sulfametoxazolom v dávke 480 mg 1 tbl. denne alebo 2 tbl. 3x týždenne počas 3 mesiacov po vysadení CYC. Alternatívou môžu byť inhalačné prípravky pentamidín alebo dapson. Pri pretrvávajúcej elevovanej telesnej teplote alebo FW sa odporúča indometacín 100 mg denne. U mladých ľudí v reprodukčnom veku vzhľadom na potrebu protekcie pohlavných buniek Európska liga proti reumatizmu (EULAR) odporúča do prvej línie RTX pred CYC⁽³⁵⁾. Podľa viacerých reumatologických spoločností je liečba **intravenóznym imunoglobulínom** indikovaná u pacientov s perzistujúcim ochorením komplikovaným infekciou, pri nedostatočnom efekte KS + CYC a pri kontraindikácii CYC alebo RTX. **Plazmaferéza** sa odporúča pri ťažkom priebehu vaskulitíd s progredujúcou glomerulonefritídou s renálnym

zlyhávaním a pri ťažkej difúznej alveolárnej hemorágii⁽³⁵⁾. Na kontrolu efektivity liečby systémovej vaskulitickej neuropatie je možné využiť laboratórne parametre, ako sú FW či CRP. Pri dobrom efekte terapie – klinickom aj laboratórnom – možno indukčné terapeutické dávky postupne redukovať na udržiavacie dávky. U pacientov s kontinuálnou remisiou pri udržiavacej liečbe v trvaní viac ako rok je indikované postupné vysadenie liečby KS. Po vysadení KS sa môže po 6 mesiacoch pristúpiť k postupnému vysadzovaniu konkomitantnej imunosupresívnej medikácie.

Záver

Práca rozoberá problematiku vaskulitických neuropatií od etiopatogenézy, cez klasifikáciu, diagnostiku, klinický obraz, prognózu a liečbu podľa najnovších odporúčaní. Frekvencia výskytu ochorenia nie je vysoká napriek skutočnosti, že vaskulitická neuropatia môže sprevádzať mnohé systémové ochorenia a takisto sa môže vyskytovať ako izolované postihnutie periférnych nervov. Vaskulitické neuropatie zapríčínajú prevažne vaskulitídy malých a stredne veľkých ciev. V mnohých prípadoch vaskulitídy okrem neuropatií spôsobujú multiorgánové poškodenie, pretože postihujú aj parenchýmové orgány, hlavne obličky a pľúca. Pri postihnutí periférnych nervov sú prítomné intenzívne bolesti a paretické prejavy. Dôležitá je včasná a agresívna kombinovaná imunosupresívna terapia vaskulitických neuropatií na zvládnutie ochorenia a zabránenie vzniku trvalých následkov.

Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: nemám potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ladislav Gurčík PhD.
Neurologické oddelenie VNSP Levoča, člen skupiny AgeL
Probstnerova cesta 2/3082, 054 01 Levoča
e-mail: lacigur@yahoo.com

Literatúra

- Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1744-1750.
- Ambler Z. Poruchy periférnych nervů. Triton 2013; s. 467.
- Collins MP et al. Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 176-184.
- Hadden RD et al. Vasculitic peripheral neuropathy: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine* 2017; 35: 1567-1578.
- Collins MP, Hadden RD. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nature Reviews Neurology* 2017; 13: 302-316.
- Suppiah R, Hadden R, Batra R, Arden N, Collin M, Guillemin L et al. Peripheral neuropathy in ANCA-associated vasculitis: outcomes from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 2214-2222.
- Collins M, Periquet M. Isolated Vasculitis of the Peripheral Nervous System. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: S118-130.
- Florica B, Aghdassi E, Su J, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR. Peripheral neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41(2): 203-11.
- Rafai M, Fadel H, Boulaajaj F, Gam I, El Moutawakkil B, Karkouri M et al. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus with epineural vasculitis and antiphospholipid antibodies. *Rev Neurol* 2007; 163: 103-106.
- Di Ciaula A, Covelli M, Berardino M, Wang D, Lapadula G, Palasciano G et al. Gastrointestinal symptoms and motility disorders in patients with systemic scleroderma. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 7.

- Birnbaum J. Peripheral nervous system manifestations of Sjogren syndrome: clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis, and therapeutic strategies. *Neurologist* 2010; 16: 287-297.
- Schaublin G, Michel C, Dyck P, Burns T. An update on the classification and treatment of vasculitic neuropathy. *Lancet Neurol* 2005; 4: 853-865.
- Vital A, Lagueny A, Ferrer X, Louisset P, Canron M, Vital C. Sarcoid neuropathy: clinico-pathological study of 4 new cases and review of the literature. *Clin Neuropathol* 2008; 27: 96-105.
- Schapira D, Balbir-Gurman A, Nahir A. Naproxen-induced leukocytoclastic vasculitis. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 242-244.
- Frigui M, Kechaou M, Haddouk S, Masmoudi A, Kaddour N, Masmoudi H et al. Benzylthiouracil induced ANCA-positive vasculitis: study of three cases and review of the literature. *Ann Endocrinol* 2008; 69: 517-522.
- Dyck P, Norell J, Dyck P. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology* 1999; 53: 2113-2121.
- Staff NP et al. Post-surgical inflammatory neuropathy. *Brain* 2010; 133, 2866-2880.
- Van Eijk JJ, Groothuis JT, Van Alfen N. Neuralgic amyotrophy: an update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Muscle Nerve* 2016; 53: 337-350.
- Criado PR, Marques GF, Morita TC, de Carvalho JF. Epidemiological, clinical and laboratory profiles of cutaneous polyarteritis nodosa patients: report of 22 cases and literature review. *Autoimmun* 2016; Rev 15: 558-563.
- Uceyler N, Devigili G, Toyka KV, Sommer C. Skin biopsy as an additional diagnostic tool in non-systemic vasculitic neuropathy. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 109-116.
- Blaes F. Diagnosis and therapeutic options for peripheral vasculitic neuropathy. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2015; 7(2): 45-55.

22. Morozumi S, Koike H, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M et al. Spatial distribution of nerve fiber pathology and vasculitis in microscopic polyangiitis-associated neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011; 70: 340-348.
23. Yamamoto M, Ito Y, Mitsuma N, Hattori N, Sobue G. Pain-related differential expression of NGF, GDNF, IL-6, and their receptors in human vasculitic neuropathies. *Intern Med* 2003; 42: 1100-1103.
24. Špalek P, Špaleková M, Buran I. Infekčné vaskulitídy. *Neurológia* 2007; 2 (Supl. 2): 39.
25. Vanhoutte EK et al. Modifying the Medical Research Council grading system through Rasch analysis. *Brain* 2012; 135: 1639-1649.
26. Mehdi A, Said RB, Talavera F, Lorenzo F. Vasculitic neuropathy. *Medscape* 2015; 1-10.
27. Mathew L, Talbot K, Love S, Puvanarajah S, Donaghy M. Treatment of vasculitic peripheral neuropathy: a retrospective analysis of outcome. *QJM* 2007; 100: 41-51.
28. Vrancken AF, Gathier CS, Cats EA, Notermans NC, Collins MP. The additional yield of combined nerve/muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Eur J Neuro* 2011; 18: 49-58.
29. Buschbacher RM, Kumbhare DA, Robinson LR. *Buschbacher's Manual of Nerve Conduction Studies*. Demos Medical Publishing 2016.
30. Uceyler N, Schafer KA, Mackenrodt D, Sommer C, Mullges W. High-resolution ultrasonography of the superficial peroneal motor and sural sensory nerves may be a non-invasive approach to the diagnosis of vasculitic neuropathy. *Front Neurol* 2016; 7: 48.
31. Jayne D. Evidence-based treatment of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(6): 585-95.
32. Pagnoux C, Guillevin L. French Vasculitis Study Group & MAINRITSAN investigators. Rituximab or azathioprine maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2015; 372: 386-387.
33. Ntatsaki E et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 2306-2309.
34. Yates M et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1583-1594.
35. Geetha D, Jin Q, Scott J, Hruskova Z, Hanouneh M, Little MA, Tesar V, Seo P, Jayne D, Pagnoux Ch. Comparisons of Guidelines and Recommendations on Managing Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep* 2018; Sep 3(5): 1039-1049.
36. Schönemarck U et al. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 25-36.