

# MENINGITIDA – ARTERITIDA ODPOVÍDAJÍCÍ NA PODÁVÁNÍ KORTIKOSTEROIDŮ

## STEROID RESPONSIVE MENINGITIS – ARTERITIS

LEOPOLD ŠARŠON, DARINA ŠARŠONOVÁ

*Veterinární ordinace, Blansko*

### SOUHRN

Náš článek popisuje SRMA (meningitida-arteritida odpovídající na podávání kortikosteroidů) – mnohdy nedagnostikované onemocnění projevující se nekrotizující vaskulitidou míšních plen, nadvarlat, thymu a koronárních arterií. Onemocnění se dále projevuje horečkou, bolestí, hyperestézií, nechutenstvím, ztrátou hmotnosti, erozemi a vředy na sliznici dutiny ústní. Onemocnění neodpovídá na léčbu antibiotiky a nesteroidními antiflogistiky, odpovídá však na imunosupresivní terapii, má neznámou etiologii, objevuje se u mladých psů plemene bígl, bernský salašnický pes, boxer, německý krátkosrstý ohař, ale i jiných plemen a kříženců. Je pro ně typická pleocytóza a zvýšené množství IgA v mozkomíšním moku. V závěru článku prezentujeme několik našich postřehů hlavně o diagnostice tohoto onemocnění.

*Klíčová slova:* psi, horečka, bolest, vaskulitida, imunosupresiva

### SUMMARY

The goal of our article is to inform of often undiagnosed disease SRMA (steroid responsive meningitis-arteritis) characterised by necrotising vasculitis of leptomeninges, epididymis, thymus and coronar arteries. There are fever, pain, hyperesthesia, inappetence (sometimes anorrexia), weight loss, erosions (sometimes ulcerations) of mucosa of oral cavity in affected animals. There is no answer to antibiotics and non-steroidal antiinflammatory drugs administration but there is good answer to immunosuppressive (corticosteroids or azathioprine) therapy in this disease. The etiology of this disease is still unknown and this disease affects especially young Beagles, Bernese mountain dogs, Boxers, German short-haired Pointers, occasionally dogs of other breeds and crossbreeds. There are characteristic pleocytosis and elevated IgA antibodies levels in cerebrospinal fluid in this disease. We present some our perceptions mainly about the diagnostics of this disease from our practice in the end of the article.

*Key words:* dogs, fever, pain, vasculitis, immunosuppressives

### Nomenklatura

SRMA postihuje hlavně bígly, bernské salašnické psy, boxery, německé krátkosrsté ohaře, sporadicky se může vyskytnout i u jiných plemen psů včetně kříženců. Název onemocnění má mnoho synonym. U bíglů se používá nekrotizující vaskulitida (polyarteritida, panarteritida) (Scott-Moncrieff et al. 1992, Suter 1996, Toman 2001), beagle pain syndrome (Hayes et al. 1989), canine juvenile polyarteritis syndrome, (Felsburg et al. 1992, Scott-Moncrieff 1992, Snyder et al. 1995) a primární periarteritida (Spencer a Greaves 1987). U jiných plemen psů se lze setkat s označením nekrotizující vaskulitida (Scott-Moncrieff et al. 1992, Suter 1996, Toman 2001), kortikosteroid responzivní meningitida (Meric 1992, Vite 2005a), aseptická suppurativní meningitida (Vite 2005a), kortikosteroid responzivní meningomyelitida (Vite 2005a). Velké množství názvů, které popisují jednak dominující klinické příznaky (bolestivost, zlepšení po medikaci kortikosteroidy) jednak histopatologické změny (poškození míšních plen a krevních cév), svědčí o nedostatku znalostí o etiopatogenezi tohoto onemocnění (Vite 2005a). Tato polyarteritida byla nejčastěji zkoumána patologií zabývajícími se hodnocením toxikologických studií při preklinickém testování léků na laboratorních psech (především bíglech) (Albassam et al. 1989, Hayes et al. 1989, Son 2004).

### Klinické příznaky

Jedná se o zřídka se vyskytující multisystemickou nekrotizující vaskulitidu (polyarteritidu) a perivaskulitidu u mladých psů (poškození jsou většinou psi mezi 8.–18. měsícem věku, onemocnění se však může objevit kdykoliv mezi 4. měsícem a 7. rokem stáří psa). Projevuje se rekurentními epizodami akutního nástupu horečky (> 40 °C), anorexií, lézemi na sliznicích dutiny ústní a ztrátou hmotnosti, hyperestézií, cervikální rigiditou, bolestivostí krku a bolestivostí při otevírání mordy. U postižených psů je pozorován plíživý krok, nahrbený postoj, nebo postoj s vyklenutým hřbetem a ventroflexí hlavy. Tyto příznaky mohou přetrvávat delší dobu bez přestání, nebo se častěji vyskytují s periodami exacerbace a remise. Dále byla pozorována progresivní bilaterální atrofie temporální a krční svaloviny, slepota.

Některí dlouhodobě nemocní psi mohou vykazovat příznaky poškození centrálního nervového systému (např. ataxie, paréza, tetraparéza nebo paraplegie).

Některé studie uvádějí vyšší výskyt onemocnění u psů než u fen, jiné studie však pohlavní predispozici neuvádějí (Albassam et al. 1989, Cizinauskas et al. 2000, Felsburg et al. 1992, Hayes et al. 1989, Meric 1992, Randel a Hurvitz 1983, Scott-Moncrieff et al. 1992, Snyder et al. 1995, Spencer a Greaves 1987, Suter 1996, Toman 2001, Vite 2005a, Son 2004).

### Laboratorní nález

#### Patognomický laboratorní nález pro SRMA

KREV

#### Neutrofilie s posunem doleva, zvýšené množství IgA

- referenční hodnota množství neutrofilů v krvi: neutrofilní tyčky: 0–0.3 x 10<sup>9</sup>/l, neutrofilní segmenty: 3.0 – 11.4 x 10<sup>9</sup>/l,
- referenční hodnota IgA v krevním séru (stanoveno metodou ELISA): 10.9–100 µg/ml (Cizinauskas et al. 2000).

#### MOZKOMÍŠNÍ MOK

#### Zvýšené množství IgA a pleocytóza (= zvýšený počet buněk), vyšší obsah proteinů

- referenční hodnota IgA v mozkomíšním moku (stanoveno metodou ELISA): 0–0.2 µg/ml (Cizinauskas et al. 2000),
- referenční hodnota množství leukocytů v mozkomíšním moku: 0–3 leukocyty/µl (Cizinauskas et al. 2000).

U akutní formy onemocnění byla pozorována v mozkomíšním moku polymorfonukleární pleocytóza (zvýšený počet polymorfonukleárních, obzvláště neutrofilů). U chronické formy byla pozorována v mozkomíšním moku smíšená leukocytární populace nebo populace mononukleárních.

U obou forem onemocnění vykazovala většina postižených psů zvýšené hladiny IgA v mozkomíšním moku a krevním séru, pravděpodobně jako výsledek poruch regulace imunitního systému. Zdá se, že tento nález je relativně specifický pro toto onemocnění (slouží pro potvrzení diagnózy SRMA) a neprovází jiná zánětlivá nebo infekční onemocnění centrálního nervového systému (může však být pozorován u pacientů s lymfomem, myelomem nebo histiocytózou).

#### Další nálezy při SRMA

KREV

Objevuje se trombocytóza, neregenerativní anémie, hyperfibrinogémie, hypoalbuminémie, v některých případech zvýšené množství  $\alpha_2$ -globulinů. Hemoglobin a hematokrit jsou obvykle mírně sníženy, v několika případech byly popsány vyšší hodnoty revmatoidního faktoru. Hladina celkového T4 je v normě, svalové enzymy rovněž, ANA (antinuclear antibodies = protilátky proti jaderným antigenům buněk) negativní.

Dále bylo popsáno zvýšení počtu periferních B-lymfocytů a snížení počtu periferních T-lymfocytů, výrazná suprese blastogenní odpovědi na mitogenní stimulaci, neschopnost vytvářet plazmatické buňky po polyklonální aktivaci. Pozitivní může být i přítomnost antineutrofilních cytoplazmatických protilátek (ANCA = antineutrofilic cytoplasmatic antibodies) a důkaz aktivace monocytů/makrofágů.

Současné studie naznačují, že transformační růstový faktor TGF- $\beta$ 1 nemá souvislost s produkcí IgA a že antineutrofilní cytoplazmatické protilátky v séru nejsou specifické pro SRMA.

#### MOZKOMÍŠNÍ MOK A CENTRÁLNÍ NERVOVÝ SYSTÉM

Vedle zmíněného nárůstu IgA byly dále popsány zvýšené hodnoty IgG a/nebo IgM v mozkomíšním moku a bylo zjištěno, že v centrálním nervovém systému dochází

k tvorbě chemotaktických faktorů (včetně interleukinu 8). Zdá se, že intenzita produkce chemotaktických faktorů koreluje s hladinami IgA v mozkomíšním moku, což předpokládá příčinné spojení, nebo odráží závažnost zánětlivého onemocnění (Albassam et al. 1989, Felsburg et al. 1992, Hayes et al. 1989, Randel a Hurvitz 1983, Scott-Moncrieff et al. 1992, Snyder et al. 1995, Spencer a Greaves 1987, Vite 2005a, Son 2004).

#### Patologicko-anatomický nález

Léze se vyskytují v malých až velkých krevních cévách, makroskopicky většinou bývají pozorovány subarachnoidální krváceniny v rozsahu celé míchy a mozkového kmene. Postižena často bývají i nadvarlata, tymus, srdce (koronární artérie), léze byly objeveny i v krčních mízních uzlinách, žlučníku, plicích a štítné žláze. U zvířat s příznaky postižení centrálního nervového systému (například ataxie, paréza tetraparéza nebo paraplegie) se mohou objevit pod měkkou plenou lokalizované degenerativní změny nervových vláken (charakterizované segmentací myelinu mající za následek atrofii a destrukci axonů). Dále se mohou objevit degenerativní změny nervových kořenů a zřídka infarkty míchy nebo komprese míchy, které vznikly sekundárně okluzí nebo rupturou a následným krvácením z onemocněním oslabených stěn cév. Při přechodu onemocnění do chronicity jeví měkké pleny sklon k zesílení s ložiskovou mineralizací, ale s mírnější zánětlivou infiltrací.

Při exacerbaci mají léze vzhled od histiocyto-lymfocytární (těžká lymfoplazmocytní a střední histiocytární) periarteriální infiltrace s malým množstvím neutrofilů (v některých případech však neutrofilů převažují) až po transmuralní arteritidu doprovázenou fibrinoidní nekrotizací tunica media a vaskulární trombózou s proliferací intimy. Běžně se vyskytuje masivní akumulace zánětlivých buněk (neutrofilů a mononukleárních) v médiu, perivaskulárně a zasahuje i do okolních měkkých tkání. S přechodem do chronicity dochází k organizaci a rekanalizaci trombů. Při remisi dochází k fibróze intimy a medie, ruptuře elastických lamin a mírné perivaskulitidě.

Okluze cév způsobená zánětlivým procesem nebo tromby může být příčinou ischemie těmito cévami krvené tkáně, která může mít za následek až ischemickou nekrotizaci takto postižené tkáně. Vyhojení postižené cévní stěny vazivovou jizvou může mít za následek tvorbu stenóz. Náhrada poškozených vrstev cévní stěny kolagenním vazivem nemusí vydržet tlakové poměry v arteriálním krevním řečišti a může dojít k jejich ruptuře s tvorbou aneurysmat, popřípadě s možností ruptury aneurysmatu.

V některých případech může být meningeální fibróza příčinou obstrukce toku mozkomíšního moku s následnou tvorbou hydrocefalu. Systémová vaskulitida bývá obvykle doprovázena rozsáhlým vyplavením zánětlivých mediátorů způsobujících systémové příznaky (horečka, nevolnost, ale i abnormální výsledky laboratorních testů).

U bíglů je možné v leptomeninx, v adventicii, médiu nebo intimě postižených cév pozorovat množství buněk obsahujících IgG a/nebo IgM. Bylo prokázáno, že se v meningeálních lézích vyskytovaly B- a T-lymfocyty, zatímco okolo zanícených arterií byly nalézány jen T-lymfocyty. V některých případech u bíglů s opakovanými akutními epizodami se může vyvinout lymfocytární

thyroiditida a amyloidóza sleziny, jater a ledvin (Albassam et al. 1989, Cizinauskas et al. 2000, Felsburg et al. 1992, Hayes et al. 1989, Randel a Hurvitz 1983, Scott-Moncrieff et al. 1992, Snyder et al. 1995, Spencer a Greaves 1987, Vite 2005a, Son 2004).

Je zajímavé že, popsané imunoregulativní abnormality se podobají akutní fázi Kawasakiho choroby u dětí. Kawasakiho choroba je akutní „self limited“ většinou nerekurentní vaskulitida postihující v 76 % případů děti do 5 let, asi u 15–25 % neléčených dětí se vyvine aneurizma, stenóza nebo ektázie koronárních arterií, což může vést k náhlé smrti, infarktu myokardu nebo ischemické chorobě srdeční (American Heart Association 2004, Felsburg et al. 1992).

### Etiopatogeneze

Podrobná patogeneze a etiologie tohoto onemocnění není dosud známa, ačkoliv u některých nemocných psů byly nalezeny aktivované T-lymfocyty, to znamená, že tyto buňky měly někdy v minulosti kontakt s (neidentifikovaným) antigenem, což umožňuje spekulace nad vlivem parazitární invaze nebo bakteriální infekce na vznik onemocnění.

Toto onemocnění má rysy imunitně zprostředkované vaskulitidy, a i když ve většině studií nebyla pozorována depozita imunoglobulinů v krevních cévách, v jednom chronickém případě byla nalezena ložisková depozita IgA v cévní stěně. V některých skupinách psů zařazených do studií byl pozorován vyšší výskyt tohoto onemocnění než ve skupinách jiných, což by mohlo svědčit pro to, že některé linie psů jsou k onemocnění vnímavější než linie jiné, a tak ukazovat na genetickou predispozici k onemocnění (Albassam et al. 1989, Felsburg et al. 1992, Hayes et al. 1989, Randel a Hurvitz 1983, Scott-Moncrieff et al. 1992, Snyder et al. 1995, Spencer a Greaves 1987, Vite 2005a, Son 2004).

### Diferenciální diagnostika

Z hlediska diferenciálně diagnostického je nutné odlišit bakteriální meningitidu (cytologie a bakteriologická kultivace mozkomíšního moku, sérologie), granulomatózní meningoencefalitidu (GME) (O'Neil et al. 2006, Vite 2005b) a nekrotizující meningoencefalitidu (NME). NME zahrnuje dvě nozologické jednotky: pyogranulomatózní meningoencefalitidu ohařů a encefalitidu mopsů, maltézských pinčů, pekinézů a jorkšírských teriérů (Vite, 2005b). U obou onemocnění se vyskytuje v mozkomíšním moku pleocytóza a zmnožení proteinu, ale neobjevuje se zvýšené množství IgA.

Dále je třeba uvažovat o diskospondylitidě (rentgenové vyšetření), spinálních tumorech (rentgenové vyšetření postiženého úseku páteře, cytologie a biochemie mozkomíšního moku), problémech s meziobratlovou ploténkou v krčním úseku páteře (rentgenové vyšetření – myelografie) a vazodilatátory vyvolaném cévním poškození (důkladná anamnéza) – většinou jde o vaskulitidu pravých koronárních arterií spojenou s krvácením (Kerns et al. 2002, Spencer a Greaves 1987, Son 2004).

### Terapie

1) **INDUKČNÍ FÁZE** – jejím účelem je dosáhnout remise – prednison (popřípadě prednisolon) v imunosupresivní dávce (2–4 mg/kg hmotnosti a den)

2) **UDRŽOVACÍ FÁZE** – má za účel remisi co nejdéle udržet – postupně se snižuje dávka prednisonu (popřípadě prednisolonu) až na 0.25–0.5 mg/kg hmotnosti obden (Scott-Moncrieff et al. 1992, Vite 2005a)

Jiný protokol (Cizinauskas et al. 2000) doporučuje 2 dny podávat prednisolon v dávce 4 mg/kg, potom 2 týdny 2 mg/kg, potom 1 měsíc 1 mg/kg a podle výsledků kontrolních vyšetření dále dávku postupně snižovat až na 0.5 mg/kg obden. U některých případů je možné použít i další imunosupresiva – například azathioprin (Cizinauskas et al. 2000) v dávce 1.5 mg/kg hmotnosti per os nebo imunosupresivní purinový analog mycophenolat mofetil (Cizinauskas et al. 2000) v dávce 20 mg/kg. Obě dvě imunosupresiva byla podávána v kombinaci s kortikosteroidy (střídá se obden kortikosteroid a obden azathioprin nebo mycophenolat mofetil ve výše uvedených dávkách) s postupným vysazováním kortikosteroidů.

O dalších imunosupresivech jako je cyklofosamid (dávka pro psa je 1.5–2.5 mg/kg hmotnosti per os podávat 4 dny, potom 3 dny pauza, terapie by však neměla trvat déle než 5 měsíců) (Toman 2001), nebo cyklosporin (dávka pro psa je 5–27 mg/kg 1× denně per os) (Rybníček et al. 2000) anebo cytarabinóza v souvislosti s léčbou SRMA literární údaje chybí.

Je nutné upozornit na fakt, že účinek azathioprinu nastupuje za 14 dní až 4 týdny od započetí medikace. Stejně tak je nutné počítat s možností suprese činnosti kostní dřene a následným rozvojem leukopénie a trombocytopenie při terapii azathioprinem. Z tohoto důvodu je nutné pravidelně (jedenkrát za 14 dní až jedenkrát za 4 týdny) kontrolovat počet leukocytů a trombocytů u léčeného psa a léčbu přerušit, pokud je počet leukocytů nižší než  $5 \times 10^9/l$  nebo pokud je počet trombocytů nižší než  $50 \times 10^9/l$  (Toman 2001).

Při dlouhodobém podávání vyšších dávek glukokortikoidů dochází k atrofii kůry nadledvin. Ta potom při náhlém vysazení glukokortikoidů není schopna produkce dostatečného množství kortizolu při zátěži, což může vést k život ohrožujícímu stavu. Jako nežádoucí účinky glukokortikoidů jsou uváděny: iatrogenní hyperadrenokorticismus, rozvoj pyodermie, zvýšení plazmatické koncentrace glukózy, zvýšení plazmatické koncentrace cholesterolu, zvýšení aktivity alaninaminotransferázy, výrazné zvýšení aktivity alkalické fosfatázy, snížení plazmatické koncentrace celkového T4, nízká hustota moči, snížená odolnost k infekcím, zpomalené hojení ran (kvůli snížené syntéze kolagenu), svalová slabost, nervozita, neklid, osteoporotické změny. Zvýšením viskozity pankreatického sekretu s následným zvýšením tlaku ve vývodném systému pankreatu a poškozením parenchymu pankreatu a uvolněním pankreatických proteáz mohou glukokortikoidy vyvolat akutní pankreatitidu. Snížením tvorby hlenu v trávicím traktu, snížením obnovy epiteliálních buněk v trávicím traktu, stimulací uvolnění gastrinu a stimulací tvorby kyseliny chlorovodíkové v žaludku mohou glukokortikoidy vést k tvorbě erozí a ulcerací v trávicím traktu (Kolevská 2001, Magne a Twedt 1996). Při podávání glukokortikoidů v dávkách vyšších než 0.5 mg/kg obden je nutné současně podávat blokátory histaminových H2 receptorů jako ochranu žaludeční sliznice před ulcerací (Kolevská 2001).



**Obr. č. 1:** Ilustrační fotografie lézí na sliznici jazyka (vlevo) a na sliznici tvrdého patra (vpravo)

V jedné ze studií zabývajícím se vlivem dlouhodobé terapie prednisolonem u pacientů se SRMA (Cizinauskas et al. 2000) byly popisovány jen mírné vedlejší účinky (polyurie/polydipsie, polyfágie, zvýšení hmotnosti léčeného zvířete, změny v krevním obraze a biochemických ukazatelích), které však po ukončení terapie kortikosteroidy odezněly, pokud nedošlo k exacerbaci nebo relapsu onemocnění a tím pádem k nutnosti opětovné léčby kortikosteroidy. Překvapivě nebyla v této studii dlouhodobá terapie prednisolonem u pacientů se SRMA rizikovým faktorem pro rozvoj GIT krvácení/ulcerací a/nebo pro rozvoj pankreatitidy. Lymfopenie byla pozorována převážně při relapsu onemocnění.

Ve většině případů dojde do 2 týdnů po vysazení imunosupresivní terapie k exacerbaci onemocnění, u několika málo případů je popisován spontánní ústup klinických příznaků (mladí psi jakoby z tohoto onemocnění „vyrostli“), rovněž je vzácně popisována možnost imunosupresivní terapii postupně ukončit. Zvýšené hodnoty IgA v krevním séru a mozkomíšním moku během imunosupresivní terapie neklesají k normálu a zůstávají stále mírně zvýšené (Cizinauskas et al. 2000).

Citlivým indikátorem úspěšnosti léčby je monitorování počtu buněk v mozkomíšním moku při kontrolních vyšetřeních, neboť během imunosupresivní terapie dochází ke snížení počtu leukocytů (nejvýraznější je snížení ihned po zahájení terapie), což se vysvětluje tím, že terapie kortikosteroidy tlumí infiltraci neutrofilů do centrálního nervového systému (= inhibice zánětlivého procesu), a proto asi dochází ke zlepšení klinického stavu u pacientů s tímto onemocněním (Cizinauskas et al. 2000). Při relapsu onemocnění vždy dojde ke zvýšení počtu leuko-

cytů v mozkomíšním moku a měla by být zdvojnásobena v této době podávaná dávka kortikosteroidů. Kontrolní vyšetření by měla být prováděna za 1–3 měsíce a měla by sestávat z klinického vyšetření, vyšetření parametrů krevního obrazu, biochemických parametrů krve, vyšetření mozkomíšního moku (Cizinauskas et al. 2000).

Při neúspěchu běžné imunosupresivní léčby se používají v humánní medicíně i tzv. biologicky aktivní látky (anti-TNF léky), kolchicin a talidomid.

Akity-inu, bernští salašníčtí psi a jiná plemena s imunitně podmíněnou polyartritidou mohou vykazovat podobné klinické příznaky jako zvířata se SRMA a kromě imunitně podmíněné polyartritidy mohou mít i konkurenční meningitidu (Vite 2005a). Starší psi s vysokými hladinami IgA v mozkomíšním moku mají častější relapsy SRMA, vyžadují delší léčbu a mají horší prognózu.

### Závěr

Podezření na SRMA bychom měli vyslovit, jestliže se u štěněte nebo mladého psa objeví horečka zároveň s hyperestézií/bolestivostí (popřípadě i s nechutenstvím a/nebo lézemi v dutině ústní a/nebo cervikální lymfadenopatií), při rutinním hematologickém a biochemickém vyšetření krve pozorujeme kromě neutrofilie s posunem doleva pouze nespecifické změny a podání antibiotik popřípadě podání antibiotik v kombinaci s nesteroidními antiflogistiky nevede k vyřešení výše uvedených stavů. Definitivní diagnózu potom určíme, po vyloučení možných diferenciálních diagnóz, na základě pleocytózy pozorované v mozkomíšním moku a na základě zvýšeného množství IgA protilátek v mozkomíšním moku.

Stanovení množství IgA protilátek u psů v humánní laboratoři může poskytnout zkreslený výsledek. Jediným veterinárním pracovištěm v České republice, kde je možno IgA protilátky v mozkomíšním moku stanovit (dle našeho šetření) je Výzkumný ústav veterinárního lékařství v Brně.

Vzhledem k referenčním hodnotám IgA protilátek v mozkomíšním moku (0–0.2 ug/ml) nedoporučujeme ke stanovení IgA protilátek v mozkomíšním moku metodu radiální imunodifuze (citlivost této metody je 25–200 mg IgA/ml vzorku), ale doporučujeme metodu ELISA (citlivost této metody je 15.6–1000 ng IgA/ml vzorku).

MVDr. Leopold Šaršon  
Veterinární ordinace  
Sadová 149/2  
678 01 Blansko

**Literatura**

- Albassam MA, Houston BJ, Greaves P, Barsoum N. Polyarteritis in a beagle. *J Am Vet Med Assoc* 194:1595–7, 1989.
- American Heart Association. Diagnosis, treatment and long term management of Kawasaki Disease. *Circulation* 110:2747–71, 2004.
- Cizinauskas S, Jaggy A, Tipold A. Long-term treatment of dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis: clinical, laboratory and therapeutic results. *J Small Anim Pract* 41:295–301, 2000.
- Felsburg PJ, HogenEsch H, Somberg RL, Snyder PW, Glickman LT. Immunologic abnormalities in canine juvenile polyarteritis syndrome: a naturally occurring animal model of Kawasaki disease. *Clin Immunol Immunopathol* 65:110–8, 1992.
- Hayes TJ, Roberts GK, Halliwell WH. An idiopathic febrile necrotizing arteritis syndrome in the dog: beagle pain syndrome. *Toxicol Pathol* 17:129–37, 1989.
- Kerns W, Schwartz L et al. Drug-Induced Vascular Injury-A Search for Biomarkers. VEWG Report to NCSS 2002.
- Kolevská J. Využití kortikosteroidů v klinické praxi malých zvířat. In: Česká asociace veterinárních lékařů malých zvířat (ed). Sborník z odborného semináře farmakoterapie a její negativní vlivy. Noviko Brno 2001:10–20.
- Magne ML, Twedt DC. Diseases of the Stomach-Gastric Ulceration. In: Tams Todd R (ed). *Handbook of Small Animal Gastroenterology*. W.B.Saunders Philadelphia 1996:230.
- Meric S M. Encephalitis/Myelitis/Meningitis-Steroid Responsive Suppurative Meningitis, Meningeal Vasculitis. In: Nelson RW, Couto GC (eds). *Essentials of small animal internal medicine*. Mosby Year Book, St.Louis 1992:769–70.
- O'Neill EJ, Merrett D, Jones B. Granulomatózní meningoencefalomyelitida u psů. *Veterinární lékař* 4:17–22, 2006.
- Randel MG, Hurvitz AI. Immune-mediated vasculitis in five dogs. *J Am Vet Med Assoc* 183: 207–11, 1983.
- Rybníček J, Svoboda M, Svobodová V, Rybníkář A, Benák J, Konvalinová J. Komplex pemfigu. In: Svoboda M, Senior DF, Doubek J, Klimeš J (eds). *Nemoci psa a kočky – 1. díl*. Noviko Brno 2000:467.
- Scott-Moncrieff JC, Snyder PW, Glickman LT, Davis EL, Felsburg PJ. Systemic necrotizing vasculitis in nine young beagles. *J Am Vet Med Assoc* 201:1553–8, 1992.
- Snyder PW, Kazacos EA, Scott-Moncrieff JC, HogenEsch H, Carlton WW, Glickman LT, Felsburg PJ. Pathologic features of naturally occurring juvenile polyarteritis in beagle dogs. *Vet Pathol* 32: 337–45, 1995.
- Son WC. Idiopathic canine polyarteritis in control beagle dogs from toxicity studies. *J Vet Sci* 5:147–50, 2004.
- Spencer A, Greaves P. Periarthritis in a beagle colony. *J Comp Pathol* 97:121–8, 1987.
- Suter P. Vaskulitidy, zápaly ciev. In: Niemand HG, Suter PF (eds). *Klinická praxe u psů/prax u psov*. Hajko&Hajková Bratislava 1996:407–8.
- Toman M. Vaskulitidy-polyarteritida mladých psů. In: Svoboda M, Senior DF, Doubek J, Klimeš J (eds). *Nemoci psa a kočky – 2. díl*. Noviko Brno 2001:1795.
- Vite CH. Inflammatory Diseases of the Central Nervous System – Steroid Responsive Meningitis-Arteritis. In: Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment. International Veterinary Information Service York 2005a.
- Vite CH. Inflammatory Diseases of the Central Nervous System – Pyo-granulomatous Meningoencephalomyelitis. In: Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment. International Veterinary Information Service York 2005b.