

Diplomarbeit

**Häufige primär systemische Vaskulitiden im
Kindes- und Jugendalter**

eingereicht von

Dominik Steindorfer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Siegfried Gallistl

Graz, 28.03.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.03.2015

Dominik Steindorfer eh

Danksagungen

Ich möchte mich vor allem bei meinen Eltern bedanken, die mich immer tatkräftig unterstützt haben, ohne sie wäre mein Studium und auch diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Des Weiteren geht ein herzliches Dankeschön an alle Freunde, Studienkollegen und Kolleginnen. Hervorheben möchte ich Philipp Horak und Ing. Markus Zoppoth, die immer für mich ein offenes Ohr hatten.

Ich danke meinen Betreuer, ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Siegfried Gallistl für seine Unterstützung bei dieser Arbeit. Er stand mir mit Rat und Tat zur Seite und ist ein großes Vorbild für mich.

Zusammenfassung

Eine Vaskulitis ist eine Entzündung der Blutgefäße, die durch zahlreiche Erkrankungen entstehen kann. Diese Gruppe von Krankheitsentitäten kommt insgesamt selten bei Kindern und Jugendlichen vor. Jedoch können sie große Auswirkungen auf die jungen Patienten haben. Es gibt große Unterschiede zwischen den einzelnen Erkrankungen. Um diese klassifizieren zu können, werden sie nach ihrem Befallsmuster eingeteilt. Hierfür sind die Art der Gefäße und der Gefäßdurchmesser ausschlaggebend. Zusätzlich unterscheidet man zwischen ANCA-assoziierten und nicht ANCA-assoziierten Vaskulitiden.

Die häufigsten primär systemischen Gefäßentzündungen im Kindesalter sind die Henoch-Schönlein Purpura und das Kawasaki-Syndrom. Während die Henoch-Schönlein Purpura meist eine harmlose selbstlimitierende Erkrankung ist, kann das Kawasaki-Syndrom zu dauerhafter Schädigung der Herzkranzgefäße führen.

Bei der Henoch-Schönlein Purpura imponiert der Patient mit Hautblutungen die mit diffusen Bauchschmerz, Arthralgie, Hämaturie oder Proteinurie begleitet werden können. Sie tritt meist um das 6. Lebensjahr auf. Als Therapie verwendet man bei Bedarf Kortison, welches die Begleitumstände verbessert, allerdings die Nierenbeteiligung nicht reduzieren kann und somit die Prognose unverändert bleibt.

Das Kawasaki-Syndrom betrifft hauptsächlich die kleinen und mittelgroßen Gefäße. Der Ausbruch der Krankheit ist meist im ersten und zweiten Lebensjahr. Die Patienten imponieren durch Lymphknotenschwellungen, hohes Fieber, polymorphes Exanthem und bilateraler Gefäßinjektion. Ab dem vierten Tag bilden sich Erytheme und Ödeme an Fußsohlen und Handflächen. Die Lippen verfärben sich feuerrot und werden rissig. Die Entzündungsparameter sind erhöht. Die Therapie der Wahl sind intravenöse Immunglobuline kombiniert mit Acetylsalicylsäure. Es gilt zu vermeiden, dass sich koronare Aneurysmen ausbilden. Auffällig ist die hohe Inzidenz in Japan die 40-mal höher ist als in Schweden.

Abstract

Vasculitis is an inflammation of blood vessels. A big field of different diseases can cause Vasculitis. It is all in all a rare occurrence in childhood, but it has a high impact for young patients. There is a huge difference between all these entities. Experts classify them by their infestation pattern. The kind of vessel and their diameter are crucial. Another option is to categorize them by the ANCA-Level.

The most common primary systemic vasculitis are Henoch-Schönlein Purpura (HSP) and Kawasaki-Disease (KD). HSP is often a harmless self-limited disease. KD in contrast can lead to serious complications like coronary aneurysms.

Patients with HSP have typical skin lesions. Further co-existing symptoms are tummy pain, arthralgia, haematuria and proteinuria. It occurs in most cases around their sixth year. The therapy if needed is cortisone, which improves the symptoms but can't improve the prognosis.

KD concerns small and middle-sized blood-vessels. The disease occurs most in infancy. Patients get high fever, lymphadenopathy and exanthema. Characteristically are erythema and edema at the sole of the foot and palm. Inflammation values are increased. Therapy of choice is intravenous immunoglobulins combined with acetylsalicylic acid. The prognosis is related to the development of coronary aneurysms. There is a dramatic difference in incidences between countries. For example Japan has a forty-time higher incidence than Sweden.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	12
2 Material und Methoden	13
3 Ergebnisse	14
3.1 Vaskulitis	14
3.1.1 Definition	14
3.1.2 Ätiologie	14
3.1.3 Einteilung	14
3.1.4 Epidemiologie	17
3.1.5 Immunpathogenese	20
3.2 Purpura Schönlein-Henoch	21
3.2.1 Definition	21
3.2.2 Ätiologie	22
3.2.3 Pathogenese	23
3.2.4 Epidemiologie	24
3.2.5 Klinik	26
3.2.6 Diagnostik	30
3.2.7 Therapie	33
3.2.8 Prognose	35
3.3 Kawasaki-Syndrom	36
3.3.1 Definition	36
3.3.2 Ätiologie	37
3.3.3 Pathogenese	38
3.3.4 Epidemiologie	40
3.3.5 Klinik	43
3.3.6 Diagnostik	45

3.3.7	Therapie	52
3.3.8	Prognose	56
4	Diskussion.....	59

Glossar und Abkürzungen

AAV	ANCA-associated vasculitis
AGA	allergic granulomatous angiitis
ALT	alanine transaminase
AN	aneurysm
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody,
Zusatz: c- oder p-	cytoplasmic, perinuclear
ASA	acetylsalicylic acid
BD / BHD	Behcet disease
BSG	Blutkörperniedrigungsgeschwindigkeit Synonym: ESR
CHCC2012	Chapel Hill Consensus Conference
CLA	cutaneous leucocytoclastic angiitis
CRP	C-reaktives Protein
CS	cortisone
CSS	Churg-Strauss syndrom
EGPA	eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)
EMP	endothelial micro-particel
ESR	Erythrozytensedimentationsrate, Synonym: BSG
EULAR	European league against rheumatism
FGF23	fibroblast growth factor
GCA	giant cell arteriitis
GGT	gamma-glutamyl transferase
GIS	gastrointestinal system
GPA	granulomatosis with polyangiitis (Wegener)
HSP	Henoch-Schönlein purpura
IgAV	IgA-vasculitis
IMT	intima-media thickness
ITPKC	inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C
ANC	absolute neutrophil count
IVIG	intravenous immunoglobulins
KD	Kawasaki disease
LAD	left anterior descending coronary artery

LM	light microscopy
LVV	large vessel vasculitis
MeSH	medical Subject Headings
MPA	microscopic polyangiitis
NSAIDS	non-steroidal anti-inflammatory drug
PAN	polyarteriitis nodosa
PAS	periodic acid-Schiff reaction, Färbung
PN	polyarteriitis nodosa
PReS	Paediatric Rheumatology European Society
RA	rheumatoid arthritis
RCA	right coronary artery
SLE	systemic lupus erythematosus
SM	syphilitic mesoaortitis
SVV	small vessel vasculitis
TAK	Takayasu arteriitis
UC	unclassified vasculitis
UV	unknown vasculitis
VEGF	vascular endothelial growth factor
WBC	white blood cell
WG	granulomatosis with polyangiitis, (Morbus Wegener)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Befallmuster (1)	14
Abbildung 2 Gefäßgröße (3).....	15
Abbildung 3 Autopsie (8)	19
Abbildung 4 HSP Symptome (10).....	21
Abbildung 5 IgA1 (14).....	23
Abbildung 6 HSP Epidemiologie (15)	24
Abbildung 7 M:F-Verteilung (16).....	25
Abbildung 8 cerebrale Vaskulitis 1 (19)	27
Abbildung 9 cerebrale Vaskulitis 2 (20)	27
Abbildung 10 Alter (22).....	29
Abbildung 11 HSP Symptome (17).....	29
Abbildung 12 Renale Biopsie (24).....	32
Abbildung 13 Kortison-Therapie 1 (25).....	33
Abbildung 14 Kortison-Therapie 2 (25).....	33
Abbildung 15 Kortison-Therapie 3 (26).....	34
Abbildung 16 ITPKC-Signalweg (38).....	37
Abbildung 17 Computerunterstützte Ursachenforschung (39).....	38
Abbildung 18 KD Epidemiologie Japan 1 (41).....	40
Abbildung 19 KD Epidemiologie Japan 2 (41).....	40
Abbildung 20 KD Epidemiologie Japan 3 (41).....	41
Abbildung 21 KD Epidemiologie Australien (43).....	41
Abbildung 22 KD Epidemiologie Nordhalbkugel (42).....	42
Abbildung 23 Saisonale Verteilung (45)	42
Abbildung 24 KD Symptome 1 (34).....	44
Abbildung 25 KD Symptome 2 (2).....	44
Abbildung 26 Laborwerte 1 (48)	45
Abbildung 27 Laborwerte 2 (48)	46
Abbildung 28 Laborwerte 3 (48)	46
Abbildung 29 Laborwerte 4 (49)	47
Abbildung 30 Laborwerte 5 (50)	47
Abbildung 31 Radiologie Aneurysma (51)	49
Abbildung 32 Intimaverdickung 1 (53).....	50

Abbildung 33 Intimaverdickung 2 (53).....	51
Abbildung 34 Prognose 1 (62).....	56
Abbildung 35 Prognose 2 (63).....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 ANCA (4)	15
Tabelle 2 CHCC 2012 (3)	16
Tabelle 3 Klassifikation Kinder (4)	16
Tabelle 4 Vaskulitiden Bevölkerung Deutschland 1 (5)	17
Tabelle 5 Vaskulitiden Bevölkerung Deutschland 2 (6)	18
Tabelle 6 Inzidenz England-Spanien (7)	19
Tabelle 7 Symptome 1 (10)	21
Tabelle 8 Genotyp 1 (13)	22
Tabelle 9 Genotyp 2 (13)	22
Tabelle 10 Symptome 2 (22)	26
Tabelle 11 M:F-Verteilung (21)	28
Tabelle 12 Organbeteiligung (22)	28
Tabelle 13 Zeitpunkt der Nierenbeteiligung (22)	29
Tabelle 14 Laborwerte (18)	30
Tabelle 15 Pathologie (21)	31
Tabelle 16 ISKDC (23)	31
Tabelle 17 Triptolide 1 (31)	35
Tabelle 18 Triptolide 2 (31)	35
Tabelle 19 Genpolymorphismen (38)	37
Tabelle 20 FGF23 (40)	39
Tabelle 21 KD : iKD (46)	43
Tabelle 22 Radiologie Aneurysma (51)	48
Tabelle 23 Intimaverdickung (53)	51
Tabelle 24 Metaanalyse-Therapie 1 (54)	52
Tabelle 25 Metaanalyse-Therapie 2 (54)	52
Tabelle 26 Dalteparin (57)	53
Tabelle 27 Infliximab (58)	54
Tabelle 28 Risikofaktoren IVIG-Resistenz (60)	55
Tabelle 29 Prognosefaktor (65)	57
Tabelle 30 Hepatobiliäre Risikofaktoren (66)	58
Tabelle 31 FGF23 (40)	60

1 Einleitung

Primär systemische Gefäßentzündungen können sich mit vielen verschiedenen Symptomen präsentieren. So können Nasenbluten, Atemnot oder Hautausschlag durchaus Leitsymptome von bestimmten Vaskulitiden sein. Oft wird dieses heterogene Feld von Krankheiten vom Mediziner und Medizinerinnen zunächst nicht bedacht, da diese nicht zu den alltäglichen Erkrankungen zählen. Je nach Entität, kann das zu späte Diagnostizieren, fatale Auswirkungen für die Patienten haben. Einige Vaskulitiden bilden sich in einem bestimmten Altersbereich erst aus. Aufgrund dessen kam es zu dieser Themenwahl.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die häufigsten Erscheinungsformen von primären Vaskulitiden in der Pädiatrie durch eine Literaturrecherche zu erkennen und anschließend detailliert zu analysieren. Dabei werden neue Erkenntnisse aus Studien, Bücher und medizinischen Magazinen miteinbezogen. Es wird besonders auf die Diagnostik und Therapie eingegangen. Des Weiteren werden mögliche Ursachen genannt und die Prognose beleuchtet.

2 Material und Methoden

Diese Diplomarbeit ist eine Literaturrecherche, mit dem Ziel Leser und Leserinnen einen guten Überblick über häufige Vaskulitiden in der Pädiatrie zu geben.

Als Informationsquellen wurden Fachbücher, Leitlinien, medizinische Fachzeitschriften, einige Reviews und zum größten Teil Studien verwendet. Es wurde versucht aktuelle Studien zu bevorzugen, um den aktuellen Wissenstand darzulegen. Gesucht wurde überwiegend über den Universitätszugang auf pubmed.gov. Es wurde mit MeSH-Terms gearbeitet.

zum Beispiel: "Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/drug therapy"[Mesh]

Zusätzlich wurden noch Spezifikationen wie „free full text“ oder „birth-18“ verwendet um die Suche effektiv einzuschränken. Gegebenenfalls wurden auch AND oder OR Operationen durchgeführt.

Als Zitierprogramm wurde RefWorks verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Vaskulitis

3.1.1 Definition

Eine Vaskulitis ist eine Entzündung der Gefäße.(1)

3.1.2 Ätiologie

Es gibt sehr viele Ursachen. Medikamente, Erreger wie Viren oder Bakterien und auch autoimmunologische Mechanismen können eine Entzündung an den Gefäßen hervorrufen. Der Pathomechanismus und die Ursache sind bei zahlreichen Entitäten noch nicht geklärt.(1,2)

3.1.3 Einteilung

Vaskulitiden können je nach Gefäßart weiter in Arteriitis, Phlebitis, Kapillaritis und Lymphangiitis unterteilt werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der Gefäßdurchmesser und die zugrundeliegende Histologie.(1)

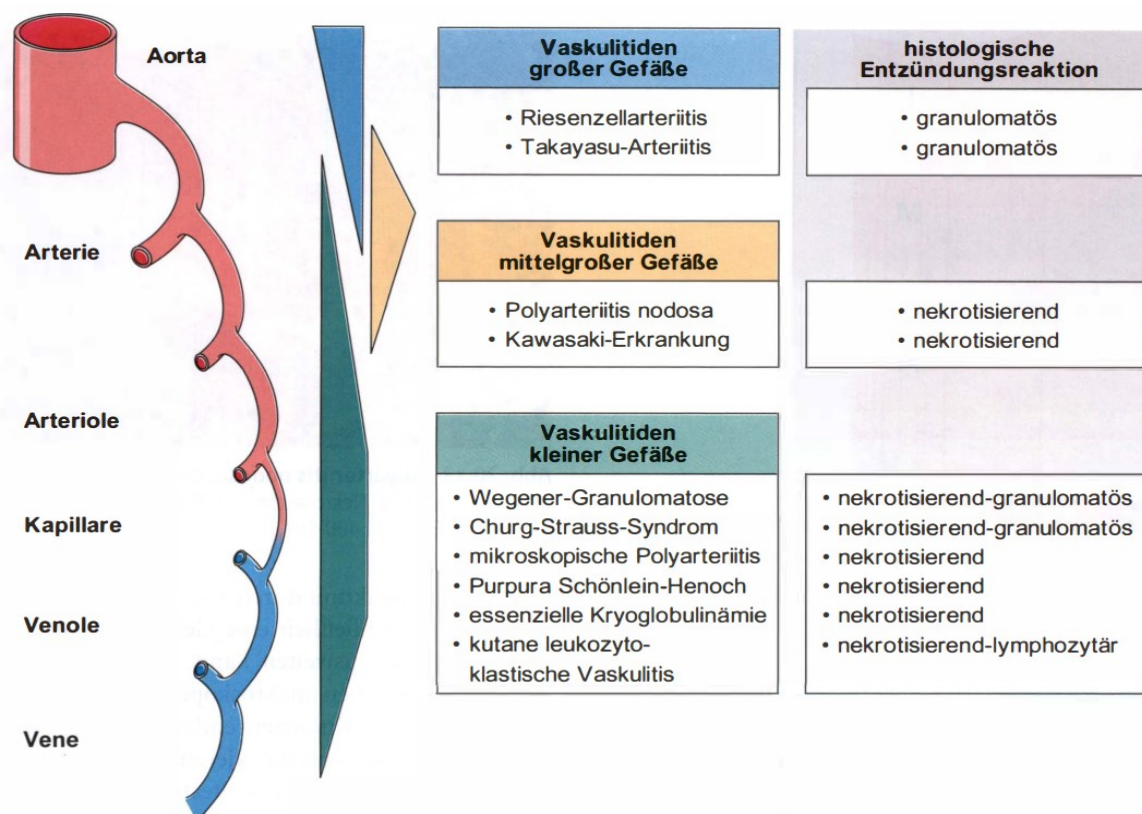


Abbildung 1 Befallmuster(1)

Eine weitere Unterscheidung wird vorgenommen, indem man zwischen primären und sekundären Vaskulitiden differenziert. Von einer primären Vaskulitis spricht man, wenn die Entzündung zuerst in den Gefäßen entstanden ist. Bildet sich die Vaskulitis hingegen als Folge einer anderen systemischen Erkrankung, bezeichnet man diese als sekundäre Vaskulitis.(1,3) Des Weiteren kann die Entzündung lokal begrenzt oder systemisch sein. In der Klinik unterteilt man die Krankheitsbilder in ANCA-assoziierte Vaskulitiden und nicht-ANCA-assoziierte Vaskulitiden.(4)

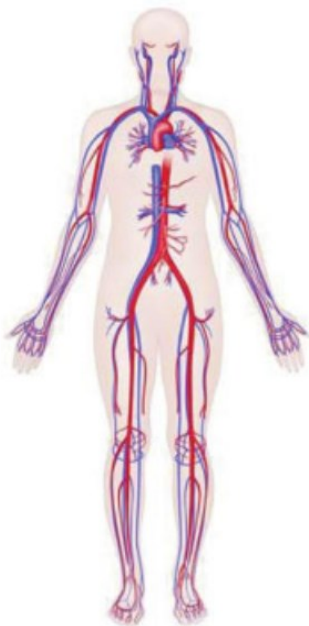
Vaskulitis kleiner Gefäße

1. Wegenersche Granulomatose	} ANCA-assoziierte Vaskulitiden der kleinen Gefäße
2. Churg-Strauss-Syndrom	
3. Mikroskopische Panarteriitis	
4. Schönlein-Henoch-Purpura	} Nicht-ANCA-assoziierte Vaskulitiden der kleinen Gefäße
5. Vaskulitis bei essenzieller Kryoglobulinämie	
6. Kutane leukozytoklastische Angiitis	

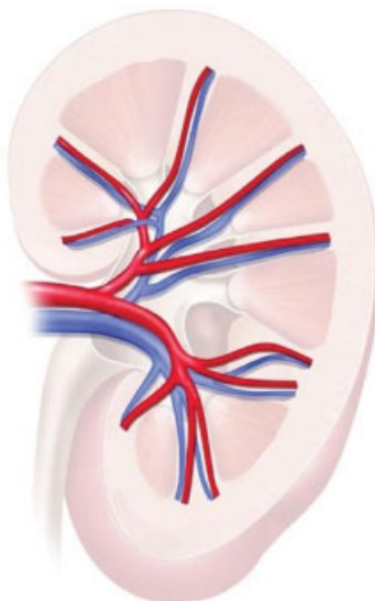
Tabelle 1 ANCA(4)

Als mittelgroße Gefäße werden die zu den inneren-Organen-ziehende Gefäße bezeichnet. Die Niere hat somit mittelgroße Gefäße sowie kleine intraparenchymatöse Gefäße.(3)

A Large Vessels



B Medium Vessels



C Small Vessels

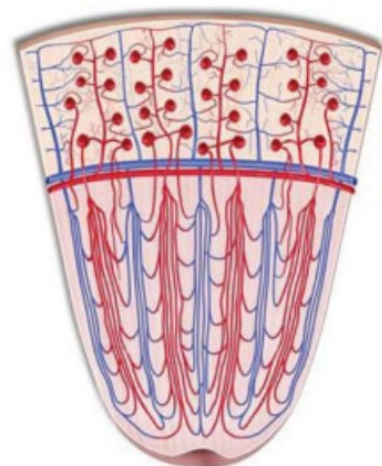


Abbildung 2 Gefäßgröße(3)

Aufgrund der Schwierigkeit eine passende einheitliche Klassifikation zu erstellen, gibt es einige Lösungsversuche. Die bekannteste Einteilung ist die Chapel-Hill-Klassifikation vom Journal of the American College of Rheumatology. Die neueste Version ist aus dem Jahr 2012. (Chapel Hill Consensus Conference, CHCC2012) Bei dieser Kategorisierung wurden an erste Stelle die Art und der Durchmesser des befallenen Gefäßes berücksichtigt. Danach wurden Ursachen berücksichtigt. Man sollte sich im Klaren sein, dass die Entitäten sich nicht immer an diese Einteilungen halten. So können groß-gefäß Vaskulitiden auch kleine Gefäße mitbefallen. Diese Klassifikation wurde bis zum Jahre 2006 bei Erwachsenen und Kindern verwendet.(3)

Table 2. Names for vasculitides adopted by the 2012 International Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitides

Large vessel vasculitis (LVV) Takayasu arteritis (TAK) Giant cell arteritis (GCA)	Variable vessel vasculitis (VVV) Behçet’s disease (BD) Cogan’s syndrome (CS)
Medium vessel vasculitis (MVV) Polyarteritis nodosa (PAN) Kawasaki disease (KD)	Single-organ vasculitis (SOV) Cutaneous leukocytoclastic angiitis Cutaneous arteritis Primary central nervous system vasculitis Isolated aortitis Others
Small vessel vasculitis (SVV) Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)–associated vasculitis (AAV) Microscopic polyangiitis (MPA) Granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s) (GPA) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Immune complex SVV Anti–glomerular basement membrane (anti-GBM) disease Cryoglobulinemic vasculitis (CV) IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV) Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)	Vasculitis associated with systemic disease Lupus vasculitis Rheumatoid vasculitis Sarcoid vasculitis Others Vasculitis associated with probable etiology Hepatitis C virus–associated cryoglobulinemic vasculitis Hepatitis B virus–associated vasculitis Syphilis-associated aortitis Drug-associated immune complex vasculitis Drug-associated ANCA-associated vasculitis Cancer-associated vasculitis Others

Tabelle 2 CHCC 2012(3)

Table 2 New classification of childhood vasculitis
I Predominantly large vessel vasculitis ● Takayasu arteritis
II Predominantly medium sized vessel vasculitis ● Childhood polyarteritis nodosa ● Cutaneous polyarteritis ● Kawasaki disease
III Predominantly small vessels vasculitis (A) GRANULOMATOUS ● Wegener’s granulomatosis ● Churg-Strauss syndrome (B) NON-GRANULOMATOUS ● Microscopic polyangiitis ● Henoch-Schönlein purpura ● Isolated cutaneous leukocytoclastic vasculitis ● Hypocomplementemic urticarial vasculitis
IV Other vasculitides ● Behçet disease ● Vasculitis secondary to infection (including hepatitis B associated polyarteritis nodosa), malignancies, and drugs, including hypersensitivity vasculitis ● Vasculitis associated with connective tissue diseases ● Isolated vasculitis of the central nervous system ● Cogan syndrome ● Unclassified

Tabelle 3 Klassifikation Kinder(4)

Da bei Kindern die Ursachen, Klinik, und die Prognose bei bestimmten Vaskulitiden sich stark von der Erwachsenenform unterscheidet, wurden 2006 eigene Kriterien von der PReS nur für Kinder getroffen. Dabei darf man diese Klassifikation als eine Abwandlung von der CHCC1994 verstehen. So wurde zum Beispiel bei der Wegener Granulomatose die Luftröhrenstenose als Kriterium für die Diagnosestellung miteinbezogen, da diese gehäuft bei Kindern vorkommt.(9,67)

3.1.4 Epidemiologie

In Deutschland erkrankten jährlich 216 pro Million Einwohner/In an einer primären Vaskulitis über alle Altersgruppen hinweg. Frauen erkrankten rund doppelt so oft wie Männer. Menschen über 50 Jahre haben ein fünffach höheres Risiko zu erkranken. Auffällig ist auch, dass Menschen die in der Stadt leben öfter eine Vaskulitis entwickeln. Die häufigste Form ist die Riesenzellerarteriitis, gefolgt von der Wegener-Granulomatose.(5)

TABLE 2. Prevalence of PSV (cases per 1 000 000 inhabitants) in northern and southern Germany in the calendar year 1994

	North		South	
	City: Lübeck	Rural region: Segeberg	City: Freiburg	Rural region: Breisgau
All PSV	290 (218–362) ^a	216 (173–259) 146 (97–196) ^a	222 (156–287)	195 (153–236) 171 (117–225)
GCA	138 (89–188) ^a	87 (59–114) 39 (13–64) ^a	121 (72–169) ^b	94 (65–123) 70 (36–105) ^b
Population ≥ 50 yr	355 (228–482) ^a	240 (164–315) 115 (40–190) ^a	395 (237–553) ^b	300 (207–393) 220 (112–328) ^b
Male ≥ 50 yr	86 (68–104)	84 (66–102)	82 (64–100)	125 (103–137)
Female ≥ 50 yr	545 (499–591) ^a	141 (118–164) ^a	602 (554–650) ^b	296 (8262–330) ^b
WG	55 (24–86)	58 (36–80) 60 (29–92)	50 (19–82)	42 (23–62) 35 (11–59)
MPA	18 (0–36)	9 (0–18) 0	0	0 0
CSS	14 (0–29)	7 (0–14) 0	5 (0–15)	2 (0–7) 0
HSP	37 (11–62)	18 (6–30) 0	35 (9–61)	33 (16–50) 31 (8–53)
CLA	9 (0–22)	9 (0–18) 9 (0–20)	5 (0–15)	9 (0–19) 13 (0–28)
PAN	5 (0–14)	9 (0–18) 13 (0–27)	5 (0–15)	2 (0–7) 0
UV	14 (0–29)	20 (7–33) 26 (5–46)	0	12 (1–22) 22 (3–41)

^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$ (between city and the respective rural region).

Tabelle 4 Vaskulitiden Bevölkerung Deutschland 1(5)

Es konnte kein Unterschied zwischen Süd- und Norddeutschland bezüglich Inzidenz aufgezeigt werden.(6)

TABLE 2. Characteristics of patients with PSV diagnosed in 1998 and 1999 in north and south Germany

Type of PSV	1998								1999							
	North				South				North				South			
			Age (yr)				Age (yr)				Age (yr)				Age (yr)	
	n	M/F	Median	Range	n	M/F	Median	Range	n	M/F	Median	Range	n	M/F	Median	Range
GCA	45	11/34	71	52–89	22	7/15	72	56–88	25	8/17	74	61–85	22	5/17	71	57–83
CLA	26	12/14	66	17–89	22	9/13	61	21–88	22	7/15	50	9–96	15	9/6	49	4–75
WG	21	9/12	61	25–79	12	9/3	58	37–80	17	11/6	62	23–87	11	5/6	60	18–82
CSS	0				1	0/1	56		2	0/2	60	59–62	3	3/0	43	27–68
MPA	8	5/3	67	57–80	4	3/1	57	29–76	8	4/4	66	55–79	3	3/0	65	46–78
HSP	20	17/3	13	4–80	26	17/9	15	1–74	28	11/15	8	3–82	14	8/6	10	2–55
PAN	3	0/3	67	66–80	4	2/2	59.5	24–86	4	3/1	57	30–80	0			
TA	2	0/2	44	44–45	1	0/1	54		2	0/2			1	0/1	34	
Kawasaki syndrome	1	1/0	6		2	1/1	1.5	1–2	2	1/1	4	3–6	3	1/2	2	1–2
UV	25	11/14	64	27–96	9	2/7	51	5–77	23	10/12	62	31–80	14	5/9	59	19–84
Overall	151	66/85			103	50/53			133	55/75 ^a			86	39/47		

UV, unclassified vasculitis.

^aInformation about gender is missing for three cases (two of HSP and one of UV) in 1999.

Tabelle 5 Vaskulitiden Bevölkerung Deutschland 2(6)

Aus Tabelle 5 lassen sich die wichtigen Vaskulitiden im Kindes und Jugendalter ablesen. Dazu zählen die Henoch-Schönlein Purpura und das Kawasaki Syndrom. Einzelfälle von kutaner leukozytoklastische Angiitis, Wegener Granulomatose und auch Granulomatose mit Polyangiitis sind ebenfalls beschrieben. An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass die kutaner leukozytoklastische Angiitis eine nicht-systemische Entzündung der Hautgefäße ist und somit nicht näher erwähnt wird.(4)

Bei einer weiteren Studie, bei der die Inzidenz in Norwich (England) und Lugo (Spanien) von primären systemischen Vaskulitiden verglichen wurde, konnte man keinen Unterschied feststellen. Als man die Gesamtinzidenz dann auf die einzelnen Entitäten aufschlüsselte, ergab sich in Norwich eine doppelt so hohe Inzidenz für die Wegener Granulomatose als in Lugo.(7)

Table 1 Incidence of primary systemic vasculitis in Norwich and Lugo.

	No	Norwich annual incidence/ million (95% CI)	No	Lugo annual incidence/ million (95% CI)
Wegener's granulomatosis	48	10.6 (7.8 to14.0)	11	4.9 (2.4 to8.8)
Male	25	11.4 (7.4 to16.8)	4	3.6 (1.0 to9.3)
Female	23	9.8 (6.2 to14.7)	7	6.1 (2.4 to12.6)
Churg-Strauss syndrome	14	3.1 (1.7 to5.2)	2	0.9 (0.1 to3.2)
Male	9	4.1 (1.9 to7.7)	1	0.9 (0.0 to5.1)
Female	5	2.1 (0.7 to5.0)	1	0.9 (0.0 to4.9)
Microscopic polyangiitis	38	8.4 (5.9 to11.5)	26	11.6 (7.6 to17.0)
Male	25	11.4 (7.4 to16.8)	15	13.7 (7.6 to22.5)
Female	13	5.5 (2.9 to9.5)	11	9.6 (4.8 to17.2)
Polyarteritis nodosa	44	9.7 (7.0 to13.0)	14	6.2 (3.4 to10.5)
Male	27	12.3 (8.1 to17.8)	7	6.4 (2.5 to13.1)
Female	17	7.2 (4.2 to11.6)	7	6.1 (2.4 to12.6)
Total	86	18.9 (15.1to23.4)	41	18.3 (13.1to24.8)
Male	52	23.7 (17.6to34.1)	21	19.1 (11.8to29.2)
Female	34	14.5 (10.1to20.2)	20	17.4 (10.6to27.0)

Tabelle 6 Inzidenz England-Spanien(7)

In Japan konnte in einer Autopsie-Studie, welche Daten aus 50 Jahre beinhaltet, gezeigt werden, dass sogar die Polyarteriitis nodosa und Takayasu-Arteriitis vor dem vollendeten 15. Lebensjahr vorkommen können, auch wenn diese Fälle als Raritäten gelten. Bei dieser Studie wurden ca. 1,3 Millionen Leichen untersucht.(8)

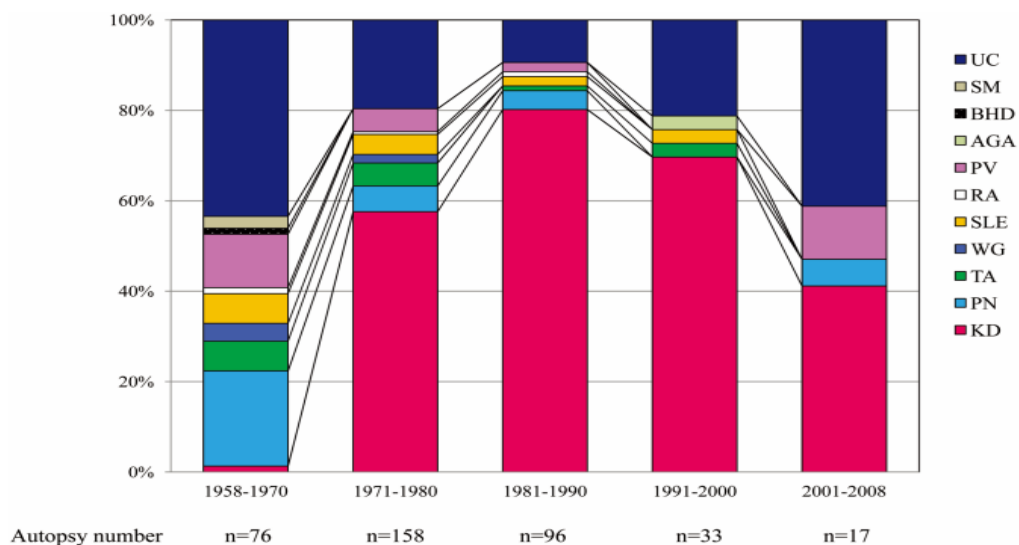


Figure 1. Comparison of the ratio of vasculitis autopsy cases of each disease per approximate decade. The 24 patients who were suspected of having KD as a result of reevaluation in the present study are not included in the KD group. KD, Kawasaki disease; PN, polyarteritis nodosa; TA, Takayasu arteritis; WG, Wegener's granulomatosis; SLE, systemic lupus erythematosus; RA, rheumatoid arthritis; PV, purpuric vasculitis; AGA, allergic granulomatous angiitis; BHD, vascular Behçet's disease; SM, syphilitic mesoarteritis; UC, unclassified vasculitis.

Abbildung 3 Autopsie(8)

3.1.5 Immunpathogenese

Primäre systemische Vaskulitiden können nach der zugrunde liegenden Immunreaktion klassifiziert werden. Manchmal kann auch eine Mischung der unterschiedlichen Immunreaktionen vorliegen.

1. Die Typ-I-Reaktion ist eine IgE-vermittelte Entzündung. Diese findet man bei der allergischen Angiitis wie zum Beispiel beim Churg-Strauss-Syndrom. Dieses Krankheitsbild befällt die kleinen Blutgefäße und bildet dort eine granulomatös-nekrotische Entzündung. Außerdem sind meist die eosinophilen Granulozyten erhöht.
2. Die Typ-II-Reaktion ist eine Antikörper-vermittelte Entzündung. Bekannte Vertreter sind, das Goodpasture-Syndrom und die Gruppe der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Beim Goodpasture-Syndrom werden Autoantikörper gegen das Kollagen der Kapillare in der Lunge und Nierenglomeruli gebildet. ANCA steht für antineutrophile zytoplasmatische Antikörper. Es ist eine Gruppe von verschiedenen Antikörper die unterschiedliche Antigene im neutrophilen Granulozyt als Ziele haben. Man unterscheidet c-ANCA (zytoplasmatisch) von p-ANCA. (perinukleär) c-ANCA hat eine hohe Spezifität von 90% für die Wegener Granulomatose, aber eine niedrige Sensitivität von 30%-60%. p-ANCA ist wichtig um eine mikroskopische Polyarteriitis festzustellen. Allerdings kommt es bei anderen autoimmunologischen Erkrankungen ebenfalls zu einem Anstieg des p-ANCAs. Oft korreliert der ANCA-Titer mit der Aktivität der Erkrankung.
3. Bei der Typ-III-Reaktion kommt es zur Bildung von Immunkomplexen aus Antigenen und Antikörper, die sich an die Gefäßwand anlagern. Vertreter dieser Art sind die Polyarteriitis nodosa, Schönlein-Henoch-Purpura sowie die essenzielle Kryoglobulinämie.
4. Die Typ-IV-Reaktion ist eine T-Lymphozyt-vermittelte Immunreaktion, welche auch bei der Riesenzellarteriitis vorkommt. Bei den Überempfindlichkeitsreaktionen I-III kommt es zu einer nekrotisierenden Vaskulitis. Bei Typ-IV entwickelt sich eine granulomatöse Entzündung mit Gefahr eines Gefäßverschlusses.(1)

3.2 Purpura Schönlein-Henoch

3.2.1 Definition

Eine Purpura Schönlein-Henoch-Erkrankung liegt vor, wenn der Patient eine tastbare Purpura hat und mindestens ein Nebenkriterium erfüllt wird. Als Purpura bezeichnet man Hautblutungen, die unterschiedlich ausgeprägt sein können. Als Nebenkriterium gelten: (9,10)

- diffuser Bauchschmerz
- Biopsie, welche IgA-lastig ist
- akute Arthritis oder Arthralgie
- Nierenbeteiligung (Hämaturie / Proteinurie)

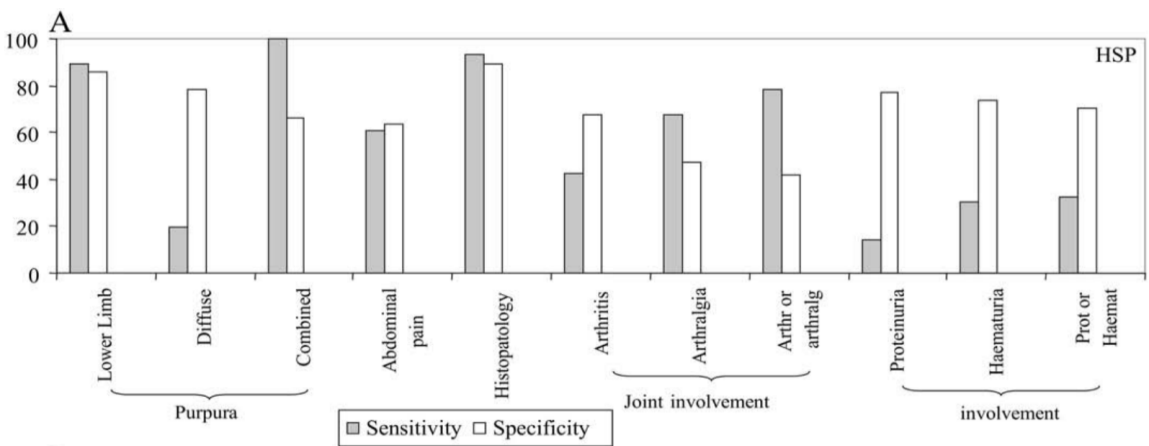


Abbildung 4 HSP Symptome(10)

Table 1 Final EULAR/PRINTO/PRES HSP criteria (with glossary) and classification definition (sample 973)

Criterion	Glossary	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC (%)
Purpura (mandatory criterion)	Purpura (commonly palpable and in crops) or petechiae, with lower limb predominance, * not related to thrombocytopenia	89	86	87.5
1. Abdominal pain	Diffuse abdominal colicky pain with acute onset assessed by history and physical examination. May include intussusception and gastrointestinal bleeding	61	64	62.2
2. Histopathology	Typically leucocytoclastic vasculitis with predominant IgA deposit or proliferative glomerulonephritis with predominant IgA deposit	93	89	91.1
3. Arthritis or arthralgias	Arthritis of acute onset defined as joint swelling or joint pain with limitation on motion Arthralgia of acute onset defined as joint pain without joint swelling or limitation on motion	78	42	59.9
4. Renal involvement	Proteinuria >0.3 g/24 h or >30 mmol/mg of urine albumin/creatinine ratio on a spot morning sample Haematuria or red blood cell casts: >5 red blood cells/high power field or red blood cells casts in the urinary sediment or ≥2+ on dipstick	33	70	51.4
HSP EULAR/PRINTO/PRES Ankara 2008 classification definition: κ 0.90 (95% CI 0.84 to 0.96)	Purpura or petechiae (mandatory) with lower limb predominance* and at least one of the four following criteria: Abdominal pain Histopathology Arthritis or arthralgia Renal involvement	100	87	93.5

*For purpura with atypical distribution a demonstration of an IgA deposit in a biopsy is required.

Tabelle 7 Symptome 1(10)

3.2.2 Ätiologie

Oft entwickelt sich die Krankheit im Zusammenhang mit einer voraus gegangener Infektion. Mycoplasma pneumonia und Influenza-Viren spielen dabei eine nach derzeitigen Stand, entscheidende Rolle.(4,11)

Es konnte keine erhöhte Inzidenz bei Meningokokken-geimpften Menschen festgestellt werden.(12)

Patienten mit dem VEGF-634 CC-Genotyp bilden öfter eine Nephritis im Rahmen einer HSP aus.(13)

Table 1 Genotype and allele frequencies of the VEGF-634G/ C polymorphism [n (%)]

Group	n	Genotype frequency			Allele frequency	
		CC	CG	GG	C	G
Control	50	5 (10)	25 (50)	20 (40)	35 (35)	65 (65)
HSP without nephritis	50	5 (10)	23 (46)	22 (44)	33 (33)	67 (67)
HSPN	50	16 (32) ^a	24 (48)	10 (20)	56 (56) ^a	44 (44)

a: $P < 0.01$, vs the control and the HSP without nephritis groups.

Tabelle 8 Genotyp 1(13)

Ebenso ist der VEGF-Wert im Blutplasma erhöht.(13)

Table 3 Plasma VEGF levels ($\bar{x} \pm s$)

Genotype	n	VEGF (pg/mL)
GG	52	101. 5 $\pm$ 26. 5
CG	72	145. 2 $\pm$ 48. 3
CC	26	180. 5 $\pm$ 40. 7 ^a

a: $P < 0.05$, vs the GG and CG genotype groups.

Tabelle 9 Genotyp 2(13)

3.2.3 Pathogenese

Es handelt sich um eine Typ-III-Reaktion. Dabei lagern sich IgA-Immunkomplexe subendothelial in kleinen Gefäßen ab. Anschließend wird das Komplementsystem aktiviert.(4)

Es gibt einige Erkrankungen wie das Multiple Myelom, die diesen Wert ebenfalls erhöhen. Es gibt Hinweise, dass ein Subtyp IgA1, eine zentrale Rolle spielen könnte. Jedoch bedarf es hier noch genaueren Forschungen, um dies zu bestätigen.(14)

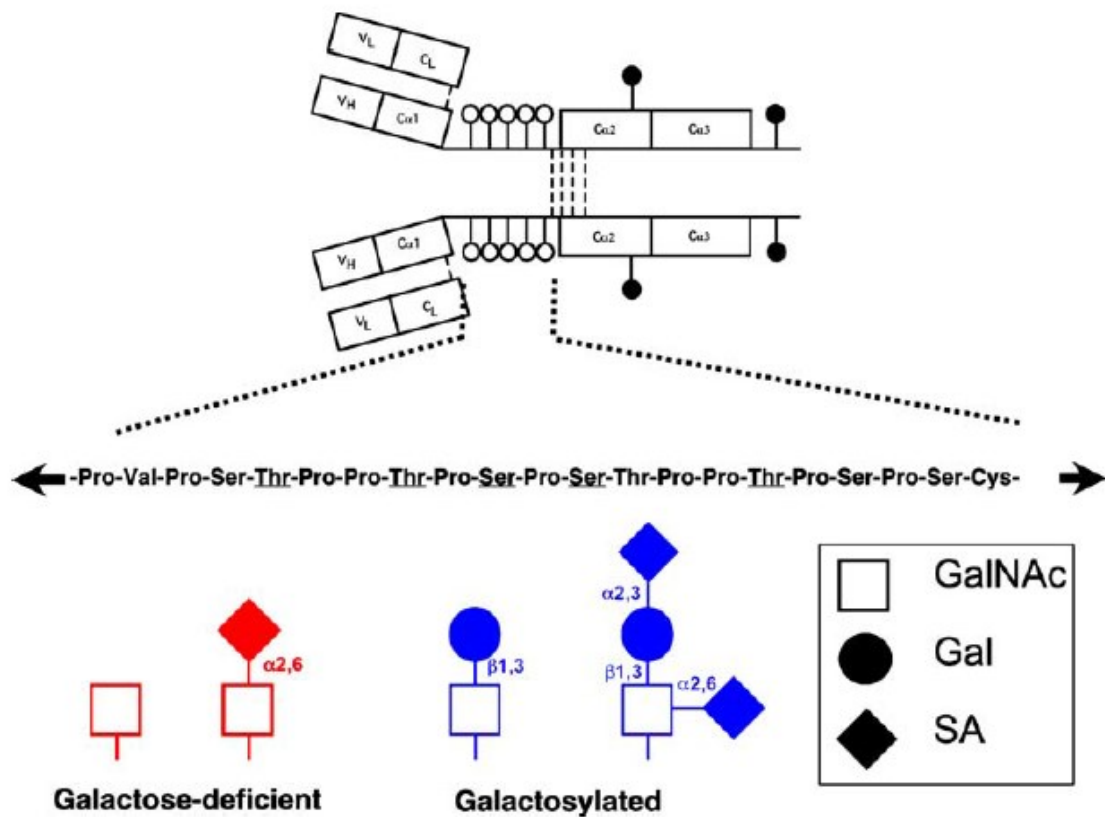


Abbildung 5 IgA1(14)

3.2.4 Epidemiologie

HSP hat eine Inzidenz von 13 pro 100 000 Kinder. Meistens tritt sie um das 6 Lebensjahr auf. Buben sind geringfügig häufiger betroffen als Mädchen. Dies gilt vor allem vor dem 10. Lebensjahr. Im Herbst und Winter erkranken mehr Kinder als im Frühling oder Sommer.(15)

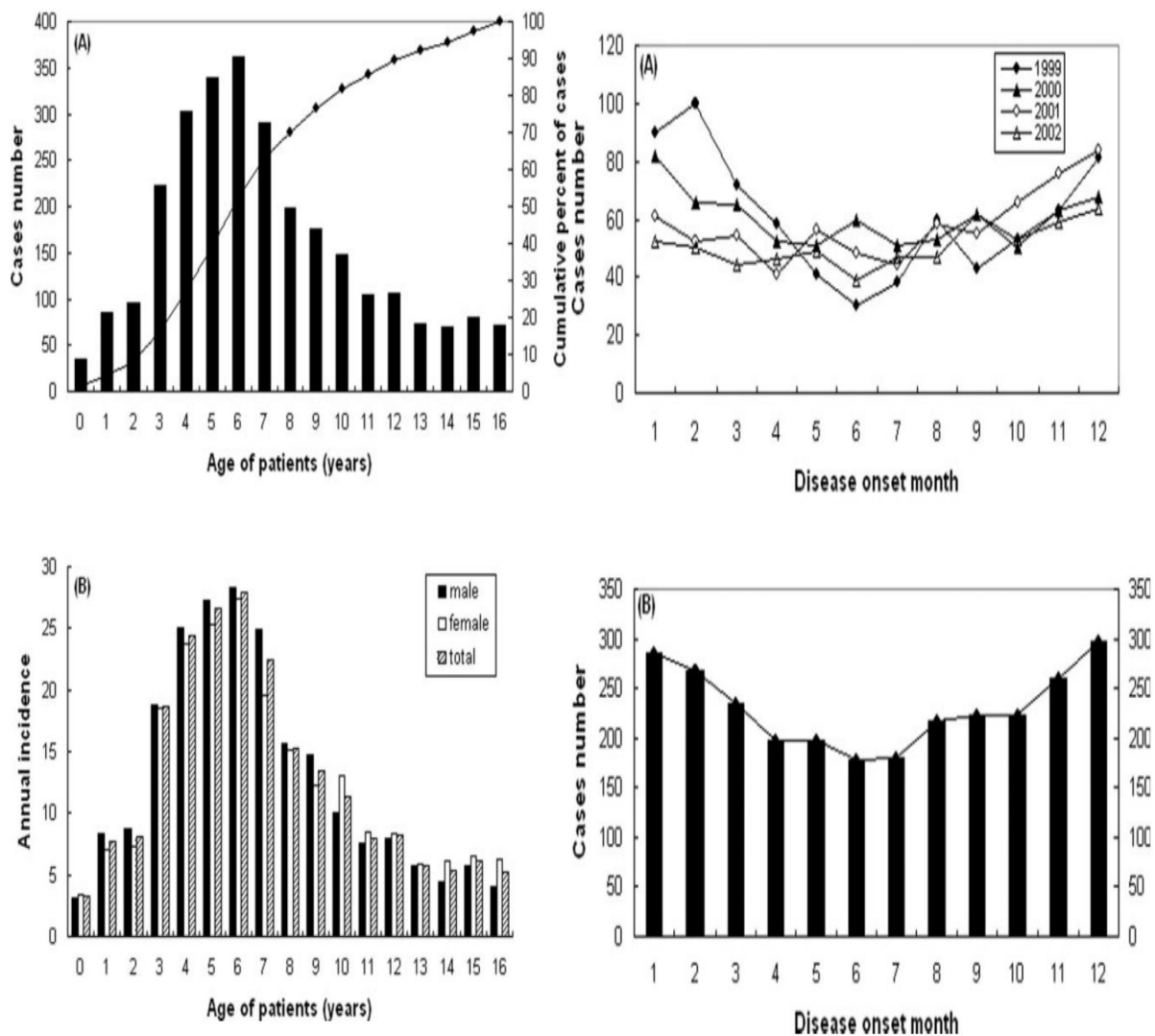


Abbildung 6 HSP Epidemiologie(15)

Die Annahme, dass Buben öfters betroffen sind, konnte wenn auch in anderem Verhältnis als in der vorigen Studie, bestätigt werden. In Abbildung 7 wird der Zusammenhang dargestellt.(16)

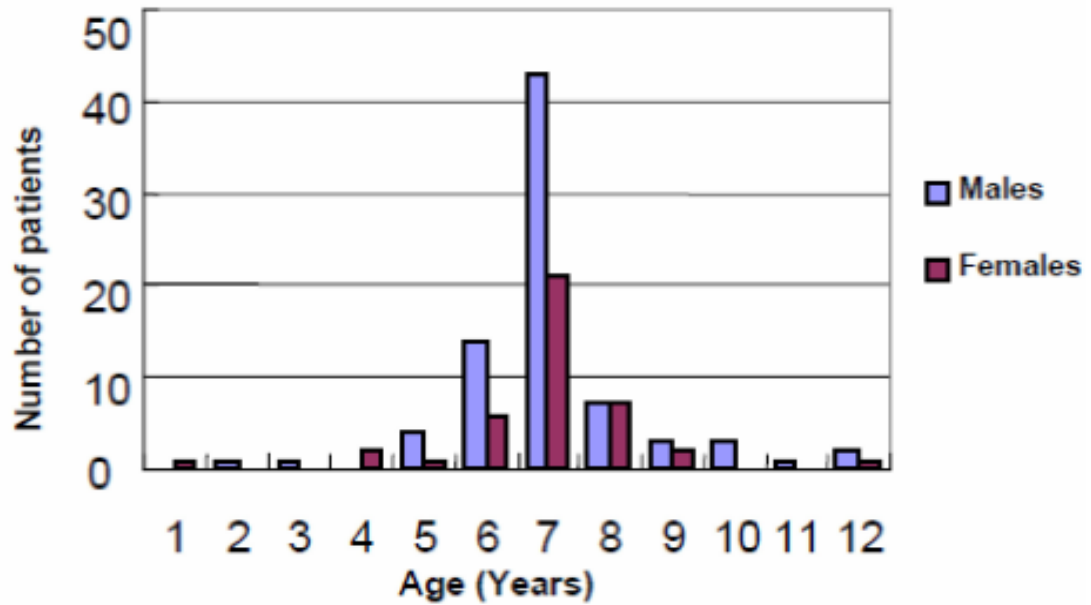


Figure 1: Age and gender distribution of 120 HSP patients

Abbildung 7 M:F-Verteilung(16)

3.2.5 Klinik

Die HSP verläuft schubweise und bildet hauptsächlich streckseitig und am Gesäß makulöse und papulöse Hautveränderungen sowie Petechien. Die Patienten entwickeln Fieber und scheinen schwer krank zu sein. Es kann zum Gelenksbefall kommen. Dies äußert sich in Schmerzen und Bewegungseinschränkung. Folge ist, dass die Kinder nicht mehr laufen wollen. Es kann zu Magen-Darm-Einblutungen kommen sowie zu einer Invagination. Der Bauchschmerz wird oft als kolikartig beschrieben. Es bildet sich in einem Drittel der Patienten eine Glomerulonephritis, die mit Makrohämaturie oder Mikrohämaturie einhergeht. In seltenen Fällen kommt es zum Befall von Hirngefäßen. Die Folgen davon können Paresen, Krämpfe, Verhaltensstörungen oder Bewusstseins Einschränkungen sein. Das Finkelstein Seidlmayer-Syndrom ist eine besondere Ausprägung, bei der es zu schmerzhaften Ödemen und Hautblutungen im Gesicht oder Extremitäten kommt. Selten liegt auch ein Bluthochdruck vor. (4,17-20)

Table 1. Classification of Patients With Henoch-Schonlein Purpura by Multisystem Involvement*

System involvement	Number (%)
Skin	17 (15.9)
Skin and GIS	7 (6.5)
Skin and joints	34 (31.7)
Skin and kidneys	4 (3.7)
Skin, joint, and GIS	21 (19.6)
Skin, GIS, and kidneys	7 (6.5)
Skin, joints, and kidneys	8 (7.5)
Skin, GIS, joints, and kidneys	9 (8.4)

*GIS indicates gastrointestinal system

Tabelle 10 Symptome 2(22)

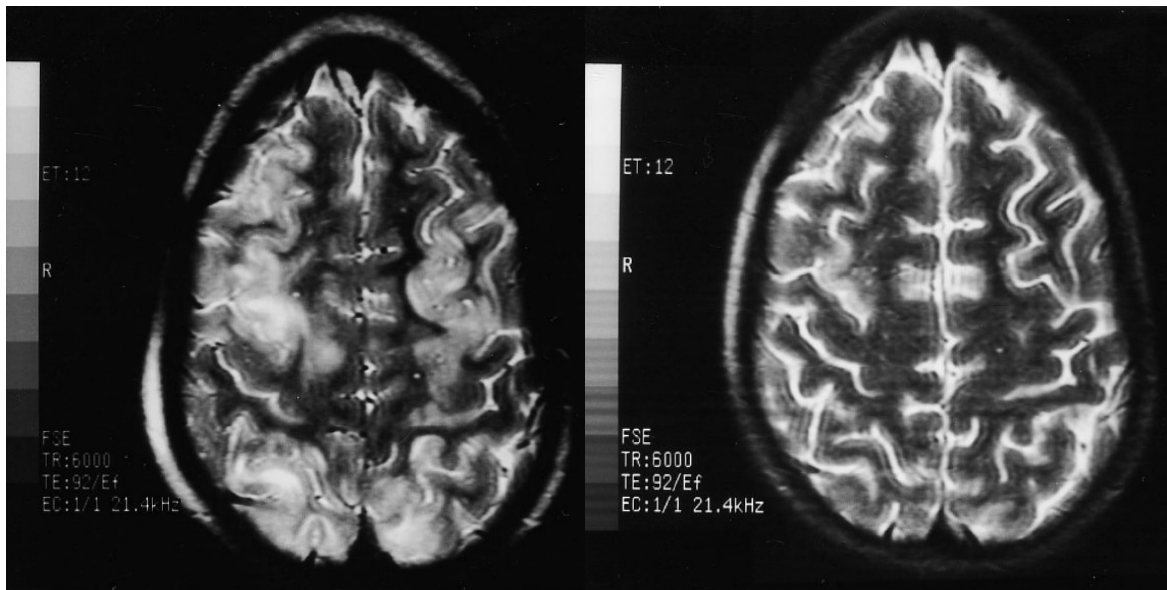


Abbildung 8 cerebrale Vaskulitis 1(19)

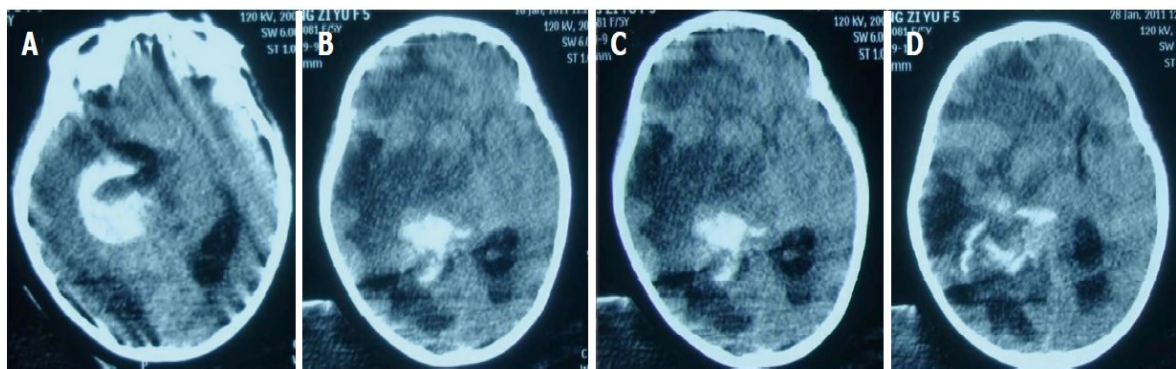


Figure 4 Cerebral computed tomography demonstrated subarachnoid hemorrhage, right thalamic and intraventricular hemorrhage, and multiple ischemic changes in the left cerebellar hemisphere and bilateral cerebral hemispheres. A: Right thalamic hemorrhage ruptured into the ventricle; B-D: Thalamic hemorrhage complicated with subarachnoid hemorrhage, cerebral hemispheres multiple focal ischemia.

Abbildung 9 cerebrale Vaskulitis 2(20)

Bei einer anderen Studie ist die Niere nur in 26% der Fälle beteiligt. Zudem konnte sie belegen, dass ältere Kinder häufiger eine Nephritis aufweisen.(21)

Table 1. Clinical and Demographic Characteristics of Study Population

Characteristic	Nephritis	No Nephritis	<i>P</i>
Number of patients	41	64	...
Age, y	87.4 ± 30.9	63.7 ± 31.7	< .001
Gender			
Male	23 (56.1)	38 (59.3)	.74
Female	18 (43.9)	26 (40.6)	
Joint involvement	37 (90.2)	56 (87.5)	.66
Abdominal pain	33 (80.0)	44 (68.0)	.18

Tabelle 11 M:F-Verteilung(21)

Bei gegebener Nierenbeteiligung ist die Wahrscheinlichkeit erhöht dass auch das Skrotum befallen wird, im Vergleich zur Gruppe die keine Nierenbeteiligung besitzen. Die Fallzahl dabei ist äußerst niedrig.(22)

Table 2. Other Systems Involvements in Patients With Henoch-Schonlein Purpura With and Without Renal Involvement

Other Involved Systems	Renal Involvement		<i>P</i>
	Yes (%)	No (%)	
Gastrointestinal system	15 (53.6)	29 (36.7)	.70
Joints	15 (53.6)	57 (72.2)	.10
Scrotums	3 (10.7)	0	.02

Tabelle 12 Organbeteiligung(22)

In den meisten Fällen (85,7%) entwickelt sich eine Nierenbeteiligung im ersten Monat.(22)

Table 3. Classification of Patients With Henoch-Schonlein Purpura by the Time of Renal Involvement

Time of Renal Involvement	Number (%)
At diagnosis	6 (21.4)
At 1 months	18 (64.3)
At 1 to 3 months	3 (10.7)
At 4 to 6 months	1 (3.6)

Tabelle 13 Zeitpunkt der Nierenbeteiligung(22)

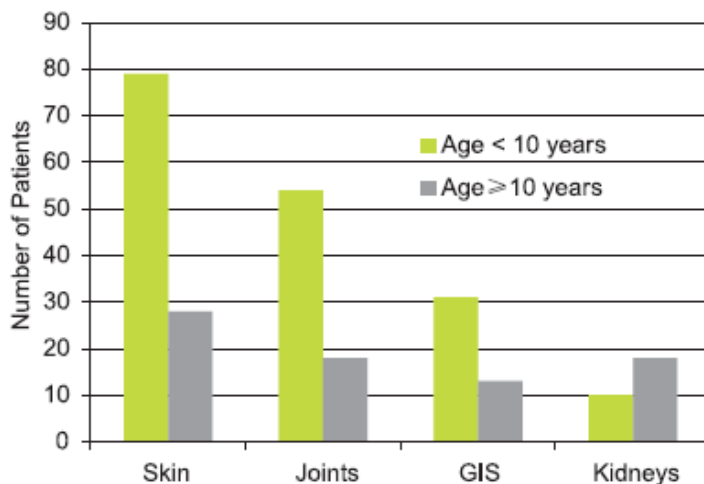


Figure 1. Comparison of different manifestations of Henoch-Schonlein purpura between different age groups.

Im linken Diagramm kann man erkennen, dass ältere Patienten eine wesentlich höhere Nierenbeteiligung aufweisen. (22)

Abbildung 10 Alter(22)

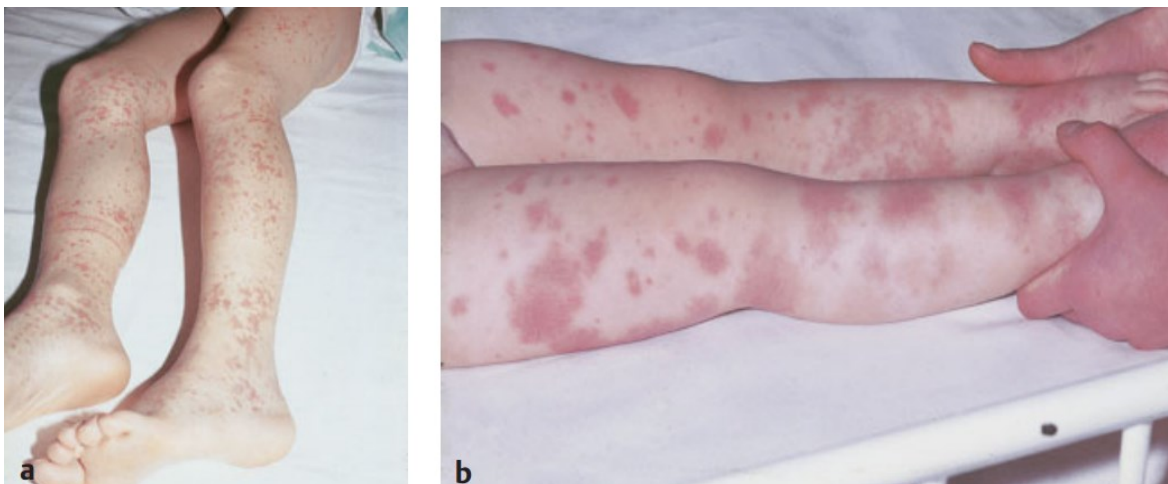


Abbildung 11 HSP Symptome(17)

3.2.6 Diagnostik

CRP oder BSG sind nur bei einem Drittel der Betroffenen erhöht. Jeder zweite Patient und jede zweite Patientin hat entweder einen oder beide dieser Entzündungswerte erhöht.(18)

Der IgA-Wert und anfangs auch der Komplementspiegel sind oft erhöht.(4)

	HSP (N= 827)
Laboratory	
IF ANCA	15 (2)
MPO ANCA (or pANCA)	13 (2)
PR3 ANCA (or cANCA)	14 (2)
<i>ANCA IF or PR3 combined</i>	17 (2)
<i>Any ANCA</i>	17 (2)
ESR >20 mm/1 st h	294 (36)
CRP >0.46 mg/dl	294 (36)
<i>ESR or CRP elevation combined</i>	430 (52)
Proteinuria >0.3 g/24 h	118 (14)
Haematuria or red blood cell casts (RBC)/hpf	250 (30)
<i>Proteinuria/haematuria/RBC casts combined</i>	269 (33)
Abnormal GFR (<50 normal)	31 (4)
<i>Impaired renal function (proteinuria/haematuria/abnormal GFR combined)</i>	274 (33)
Hypertension	46 (6)
Biopsy reports*	
IgA deposit	83/89 (93)
Vessel wall granulocytes	11/12 (92)

Tabelle 14 Laborwerte(18)

Bei Hämaturie oder Proteinurie kann eine Nieren-Biopsie gerechtfertigt sein, um eine sichere Diagnose zu gewährleisten und es zu einer intensiveren Therapie kommen kann. Am häufigsten findet man eine mesangiale Proliferation sowie eine Bindegewebsvermehrung. Je stärker das Leitsymptom ausgeprägt ist, desto höher ist auch der pathologische Grad der Läsion.(21)

Table 2. Frequency of Pathologic Findings in Henoch-Schonlein Nephritis

Pathologic Finding	Number (%)
Matrix expansion	17 (100)
Mesangial proliferation	17 (100)
Endocapillary proliferation	11 (64.7)
Crescent	10 (58.8)
Inflammation	9 (52.9)
Sclerosis	9 (52.9)
Necrosis	7 (41.2)
Tubular atrophy	5 (29.4)
Interstitial edema	3 (17.6)

Tabelle 15 Pathologie(21)

Es konnte ein Zusammenhang zwischen dem klinischen Schweregrad der Nierenbeteiligung und der morphologischen Veränderungen der Nieren bewiesen werden.(23)

Table 2. Correlation of International Study of Kidney Disease in Childhood (ISKDC) Pathologic Grade With Clinical Features at Admission in 45 Children With Henoch-Schonlein Nephritis*

ISKDC Classification	Minor Urinary Abnormalities	Nephrotic Syndrome	Nephritic Syndrome	Nephritic- Nephrotic Syndrome	Total
Grade I	5 (11.1)	0	0	0	5 (11.1)
Grade II	7 (15.6)	8 (17.8)	0	0	15 (33.3)
Grade III	0	9 (20.0)	1 (2.2)	0	10 (22.2)
Grade IV	0	0	2 (4.4)	6 (13.3)	8 (17.8)
Grade V	0	0	4 (8.9)	3 (6.7)	7 (15.6)

*Values in parentheses are percents in proportion to all the 45 children.

Tabelle 16 ISKDC(23)

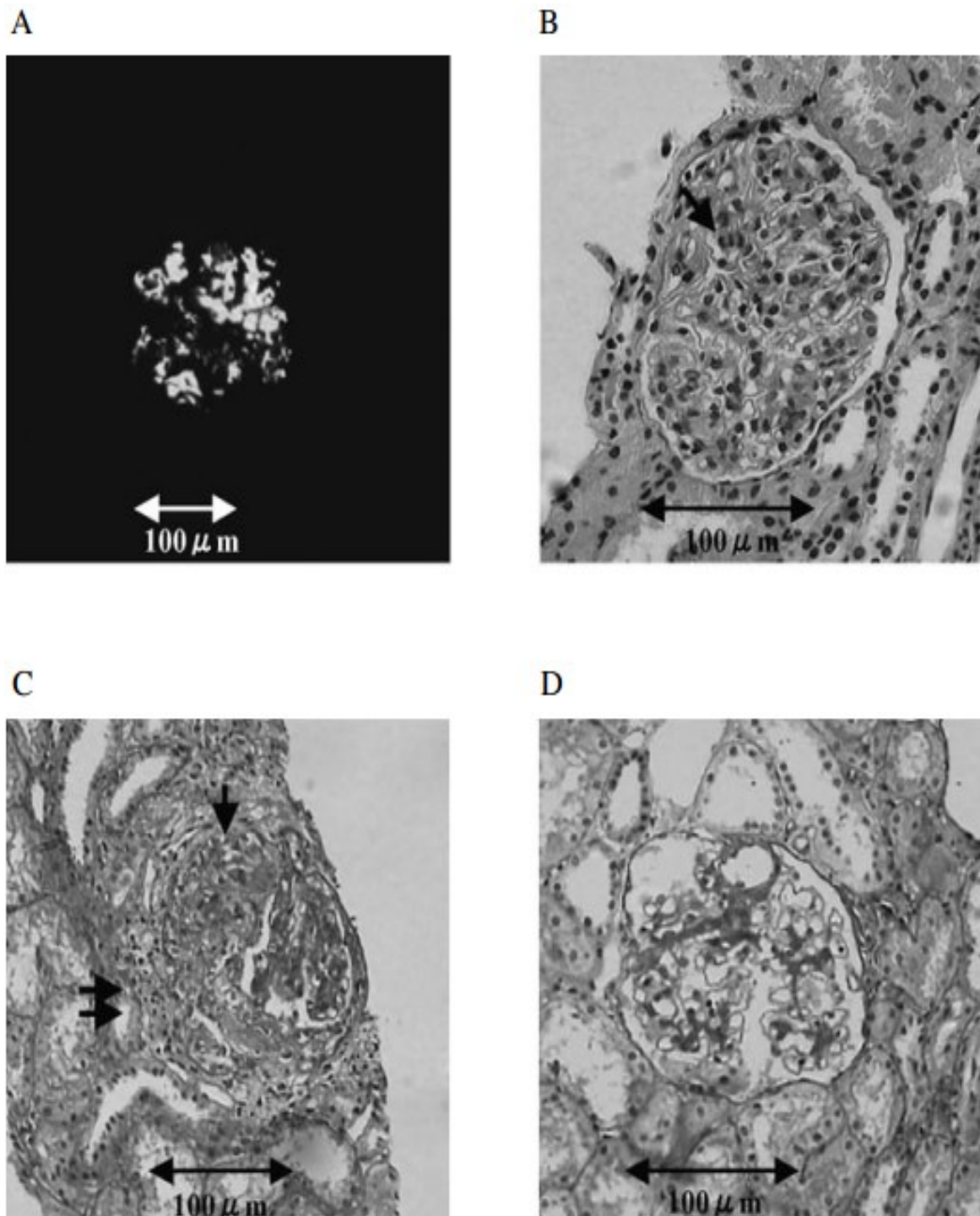


Fig. 1. Pathological findings in renal biopsy.

A: On IF microscopic examination in first renal biopsy, IgA deposits were found in the mesangial region. $\times 400$.

B: LM revealed mesangial cell proliferation (single arrow) and moderate mesangial matrix accumulation in first renal biopsy. PAS stain $\times 400$.

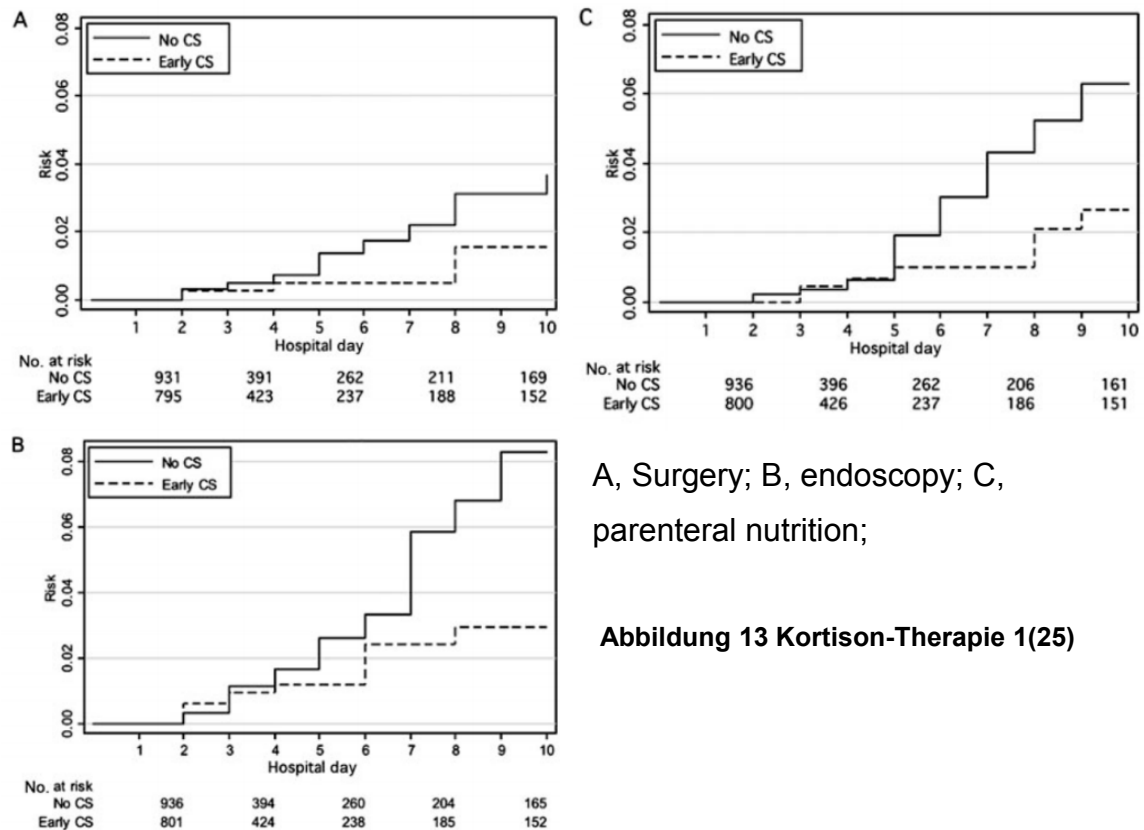
C: LM revealed mesangial cell proliferation, mesangial matrix accumulation and fibro-cellular crescent formation (single arrow) and inflammatory infiltration (double arrows) in third renal biopsy. PAS stain $\times 400$.

D: LM revealed slightly mesangial matrix accumulation and no mesangial proliferation in fourth renal biopsy. PAS stain $\times 200$.

Abbildung 12 Renale Biopsie(24)

3.2.7 Therapie

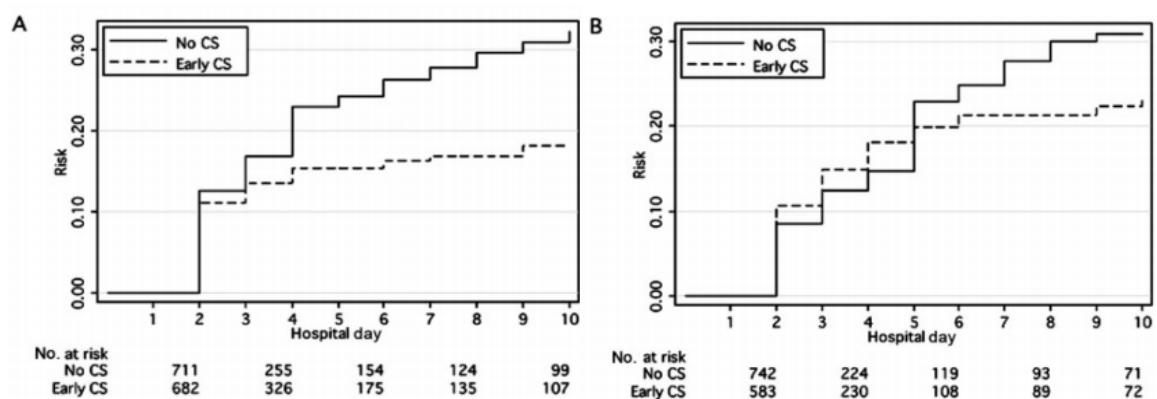
Es konnte gezeigt werden, dass eine frühe Kortison-Gabe, den Verlauf wesentlich beeinflussen kann. Die Anzahl an Operationen, notwendigen Endoskopien und parenterale Ernährungen konnten erfolgreich reduziert werden.(25)



A, Surgery; B, endoscopy; C, parenteral nutrition;

Abbildung 13 Kortison-Therapie 1(25)

Durch die Gabe von Kortison konnte auch der Bedarf von Opiaten und NSAIDs verkleinert werden.(25)



A NSAID B Opiate

Abbildung 14 Kortison-Therapie 2(25)

Die Blutdruckproblematik konnte damit nicht verbessert werden.(25)

In einer groß angelegten randomisierten, doppelblinden und plazebo-kontrollierten Studie stellte man fest, dass Glukokortikoide keinen Einfluss auf die Nephropathie haben. Dabei wurden über 12 Monate die Proteinurie aufgezeichnet und als Messwert verwendet.(26)

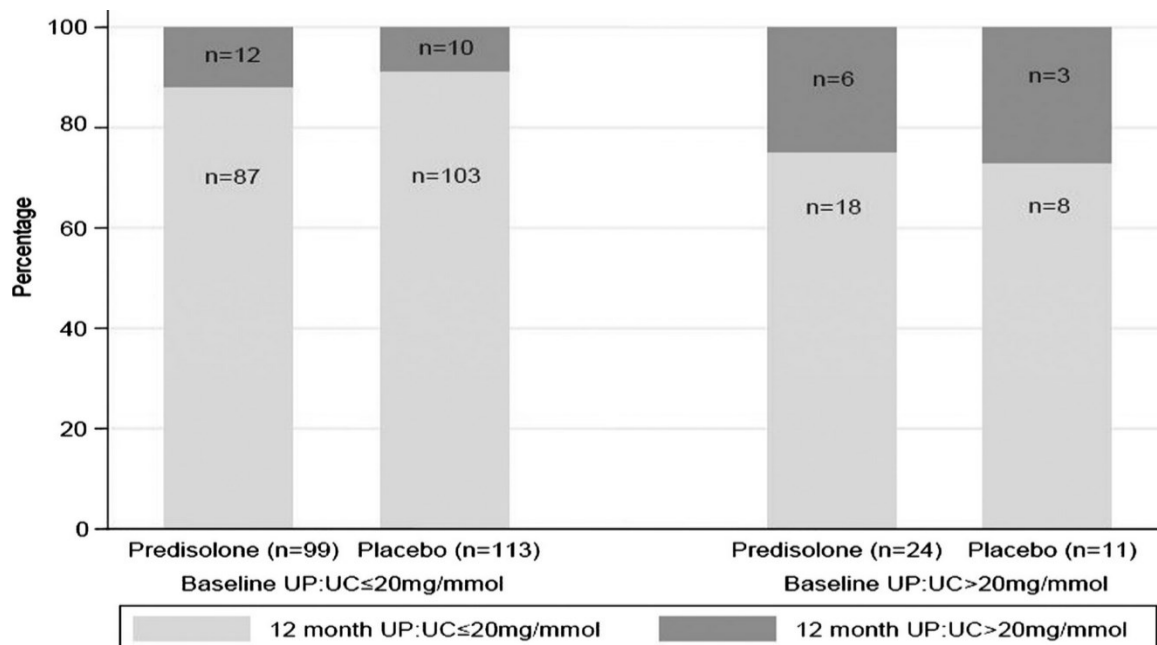


Abbildung 15 Kortison-Therapie 3(26)

Es gibt einzelne Fallbeispiele bei denen die Patienten nach einigen Rezidiven, welche mit Glukokortikoide therapiert wurden, erfolgreich mittels Cholchizin und Aspirin dauerhaft geheilt wurden.(27)

Bei einem Case-Report wurde beim Patient eine Tonsillektomie durchgeführt, zusätzlich wurde dieser mit Methylprednisolon behandelt. Der Patient litt an wiederkehrenden Episoden von HSP und einer dauerhaften Nephropathie. Drei Jahre danach wurden bei ihm weder Rezidiv noch Proteinurie festgestellt.(24)

Im Jahr 2011 wurde eine Studie mit ähnlichen Design veröffentlicht, die den Sachverhalt bestätigt. Sie kommt zu dem Schluss, dass bei schwerer Nierenbeteiligung die Tonsillektomie gerechtfertigt ist.(28) Gegebenenfalls kann es auch zu einer Nierentransplantation kommen.(29)

Dapsone hat einen positiven Einfluss auf die Hautveränderung, kann jedoch nicht die Nephritis günstig beeinflussen.(30)

Triptolide kann die Langzeitprognose nicht günstig verändern.(31)

TABLE 3: Long-term prognosis in different groups with moderately severe Henoch-Schönlein purpura nephritis.

Group	Cases	Follow-up times (months)	A	B	C	D
Treatment	42	40.76 ± 19.18	29 (69%)	9 (21%)	2 (5%)	2 (5%)
Control	14	38.14 ± 22.51	8 (57.1%)	2 (14.3%)	2 (14.3%)	2 (14.3%)

$\chi^2 = 3.111, P = 0.097$. (A) Normal and minor urinary abnormalities (including healthy patients without urinary abnormalities and those with microalbuminuria (UA/C 2.5–25 mg/mmol) with or without hematuria); (B) persistent mild proteinuria and GFR ≥ 90 mL/min/1.73 m² (two standard deviations below the mean value of controls) with or without hematuria; (C) active renal disease (hypertension with mean arterial pressure (MAP) >95th percentile and/or UA/C ≥ 200 mg/mmol and/or GFR 60–90 mL/min/1.73 m²) with or without hematuria; (D) chronic renal failure (CRF) (GFR ≤ 60 mL/min/1.73 m²) or end-stage renal disease (ESRD, requiring dialysis and/or renal transplantation).

Tabelle 17 Triptolide 1(31)

Es wurde lediglich eine kurzzeitige Verbesserung der Symptome festgestellt.(31)

TABLE 2: The short-term response in different groups with moderately severe Henoch-Schönlein purpura nephritis.

Group	Cases	Complete remission	Partial remission	No response	Total remission rate
Treatment	42	14 (33%)	26 (62%)	2 (5%)	95%
Control	14	5 (36%)	5 (36%)	4 (28%)	72%

$\chi^2 = 6.222, P = 0.029$.

Tabelle 18 Triptolide 2(31)

3.2.8 Prognose

In den meisten Fällen ist die Henoch-Schönlein Purpura eine selbstlimitierende Erkrankung.(32) Die Prognose ist von der Nierenbeteiligung abhängig, in seltenen Fällen kommt es zu einer Niereninsuffizienz.(17)

Von allen Kindern, die eine Nephritis entwickelt haben, erreichen 7% das Endstadium der Niereninsuffizienz. Die 5-Jahre-Überlebensrate ist sehr hoch, in diesem Fall mit 57 Kindern sogar 100%.(33)

3.3 Kawasaki-Syndrom

3.3.1 Definition

Es handelt sich hier um eine Erkrankung, welche primär mittelgroße und kleine Gefäße befällt. Betroffen sind Kinder und Säuglinge. Während des Krankheitsprozesses kann es zu Lymphknotenschwellungen kommen. Daher wird diese Krankheit auch mukokutanes Lymphknotensyndrom genannt.(2,3)

Klassifikationskriterien sind Fieber über mindestens fünf Tage und vier von fünf Nebenbedingungen. Dazu zählen:

- Veränderungen, der peripheren Extremitäten oder perianale Umgebung
- polymorphes Exanthem
- bilaterale konjunktivale Gefäßinjektion
- Veränderungen in der Mundhöhle oder Lippen
- zervikale Lymphadenopathie

Wenn die Koronararterien mitbetroffen sind, reichen weniger als vier Nebenkriterien, wie viele genau ist nicht festgelegt.(9)

Dies wird als inkomplettes Kawasaki-Syndrom bezeichnet.(34)

3.3.2 Ätiologie

Eindeutige Ursachen sind unbekannt. Infektionen können mögliche Trigger sein.(35,36) Möglicherweise resultiert die Krankheit aus einer Störung der zellulären Immunantwort.(2,4) So stehen auch einige Genpolymorphismen im Verdacht die Krankheit zu begünstigen.(37)

Table 1. Genes associated with susceptibility or coronary artery lesion (CAL) formation in KD.

Gene	Abbreviation	Locus	Phenotypes	Reference
C-reactive protein	CRP	1q21-q23	Susceptibility	Cheung ^[59]
Tissue inhibitor of metalloproteinase 4	TIMP4	3p25	CAL	Ban ^[60]
C-C chemokine receptor 5	CCR5	3p21	Susceptibility	Jhang ^[58]
Angiotensin-II type-1 receptor	AGTR1	3q21-q25	CAL	Fukazawa ^[45]
Vascular endothelial growth factor receptor 2	VEGFR2	4q12	CAL	Kariyazono ^[46]
Interleukin-4	IL-4	5q31.1	Susceptibility	Burns ^[26]
CD14 antigen	CD14	5q31.1	CAL	Nishimura ^[47]
Vascular endothelial growth factor A	VEGFA	6p12	Susceptibility	Hsueh ^[48]
			CAL	Kariyazono ^[46]
Lymphotoxin-alpha	LTA	6p21.3	Susceptibility	Quasney ^[49]
Tumor necrosis factor-alpha	TNF-α	6p21.3	CAL	Quasney ^[49]
Interleukin-18	IL-18	11q22.3-q22.3	Susceptibility	Hsueh ^[51]
Matrix metalloproteinase-3	MMP3	11q22.3	CAL	Park ^[52]
Matrix metalloproteinase-13	MMP13	11q22.3	CAL	Ikeda ^[53]
Angiotensin-1 converting enzyme	ACE	17q23	Susceptibility	Wu ^[54]
				Shim ^[55]
			CAL	Fukazawa ^[45]
Tissue inhibitor of metalloproteinase 2	TIMP2	17q25	CAL	Furuno ^[56]
Macrophage migration inhibitory factor	MIF	22q11.2	CAL	Simonini ^[57]
CD40 ligand	CD40L	Xq26	CAL	Onouchi ^[53]

Tabelle 19 Genpolymorphismen(38)

Der ITPKC-Signalweg (Inositol-1, 4, 5-Trisphosphate 3-Kinase C) scheint ein Puzzlestück bei der Pathogenese zu sein. Dieser reguliert die T-Zell-Aktivierung und moduliert Ca-Kanäle.(38)

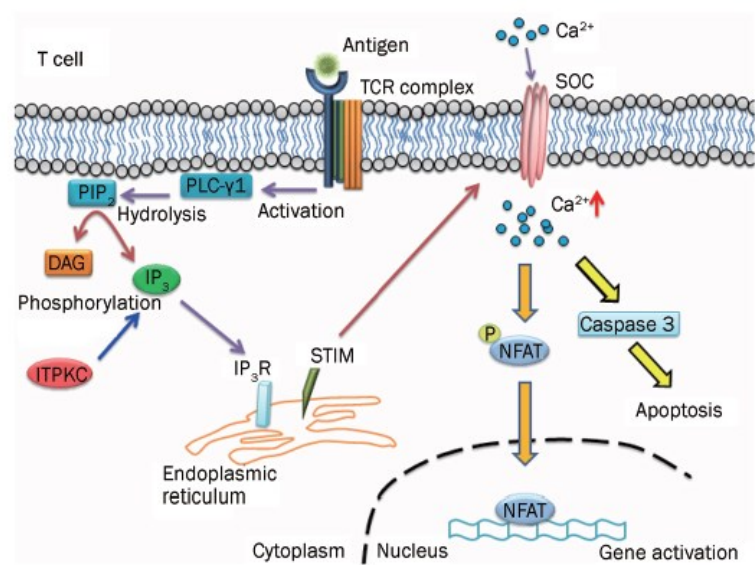


Figure 1. Model depicting the cellular pathways of ITPKC in T cells.

Abbildung 16 ITPKC-Signalweg(38)

Die Pathogenese ist ebenfalls unbekannt. Mit Hilfe moderner Rechner und komplexer Mathematik versucht man der Ursache und der Pathogenese auf die Schliche zu kommen. Diesbezüglich zeigt die Abbildung 17 eine Vernetzung von erhobenen Daten. (39)



Das Gen FGF23, (fibroblast growth factor) welches signifikant gehäuft bei männlichen KD-Patienten vorkommt, führt vermehrt zu koronaren Dilatationen. Über die Analyse über koronare Aneurysma und Dilatationen wird im Diskussions-Abschnitt eingegangen. Die FGF23-Serumwerte sind ebenfalls erhöht.(40)

Table 1 Univariate statistical analysis with demographic/laboratory variables and cardiac abnormalities in comparison with the *FGF23* gene polymorphism in the cohort of 84 children with Kawasaki syndrome recruited for this study

Variable	<i>FGF23</i> wild gene	<i>FGF23</i> polymorphism	<i>p</i> value
Sex (M/F)	40/20 (66.7%-33.3%)	22/2 (91.7%-8.3%)	0.03
Age of onset (in months)	24.5 [13.2-49.5]	36 [16.7-58.0]	0.39
Fever duration (in days)	8.7 ± 4.0	9.3 ± 3.8	0.75
Laboratory data			
Serum FGF23	10.7 ± 13.5	41.4 ± 53.9	0.01
ESR at onset (mm/1 h)	83.3 ± 22.7	83.5 ± 19.4	0.44
CRP at onset (mg/L)	14.0 ± 15.8	17.3 ± 16.9	0.52
Hb at onset (g/L)	10.6 ± 1.1	10.2 ± 0.9	0.48
Platelet count at onset (×10 ⁹ /L)	450.8 ± 142.1	433.0 ± 124.1	0.86
Fibrinogen at onset (mg/dl)	672.33 ± 216.6	732.6 ± 162.3	0.27
Total cholesterol (mg/dl)	162.2 ± 34.0	171.8 ± 22.3	0.13
HDL cholesterol (mg/dl)	39.5 ± 14.6	39.6 ± 12.5	0.59
LDL cholesterol (mg/dl)	103.7 ± 39.7	105.6 ± 29.6	0.44
Triglycerides (mg/dl)	86.5 ± 58.1	89.7 ± 76.4	0.65
Cardiac abnormalities			
Coronary dilatations (present/absent)	6/54 (10.0%/90.0%)	7/17 (29.2%/70.8%)	0.03
Coronary aneurysms (present/absent)	2/58 (3.3%/96.7%)	1/23 (4.2%/95.8%)	0.64
Coronary aneurysms or dilatations (present/absent)	7/53 (11.7%/88.3%)	7/17 (29.2%/70.8%)	0.05
Pericardial effusion (present/absent)	7/53 (11.7%/88.3%)	4/20 (16.7%/83.3%)	0.54
Any cardiac involvement (present/absent)	14/46 (23.3%/76.7%)	10/14 (41.7%/58.3%)	0.09

All parametric data are expressed as mean ± SD. Age of onset is expressed as median [quartiles]. Categorical variables are expressed as raw numbers (%).

Tabelle 20 FGF23(40)

3.3.4 Epidemiologie

Offensichtlich gibt es hinsichtlich der Inzidenz große Unterschiede.

In Japan erkrankten 217 pro 100 000 Kinder. Im Winter erkrankten mehr Menschen als im Sommer. Das typische Alter liegt zwischen 9-11 Monaten. Männliche Kinder und Säuglinge erkrankten häufiger.(41)

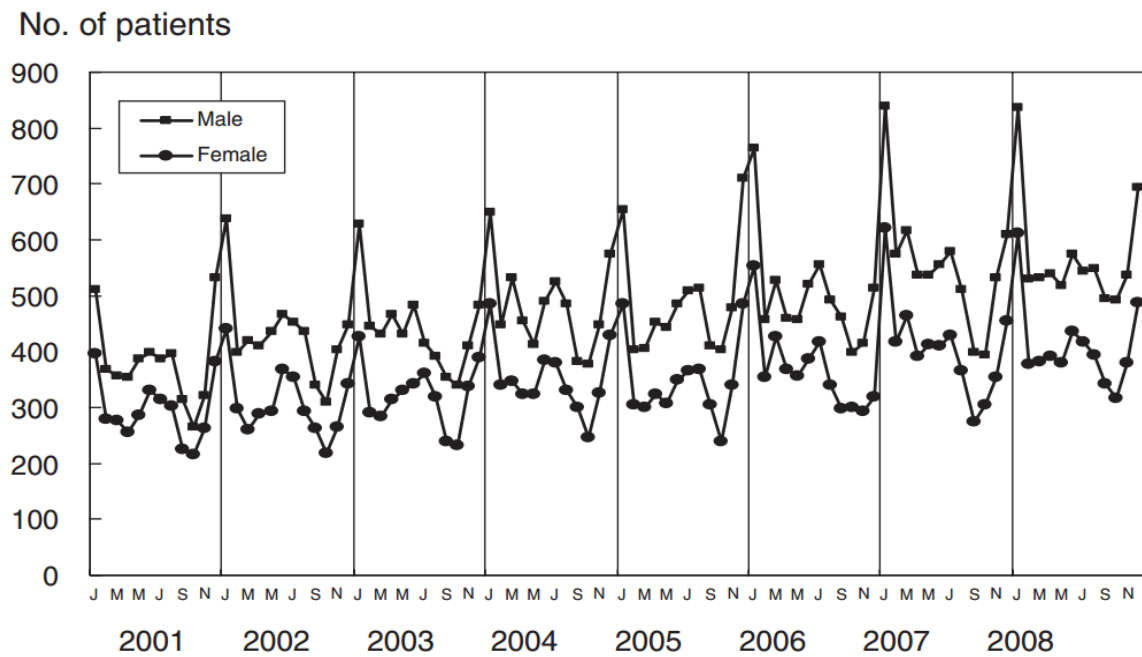


Abbildung 18 KD Epidemiologie Japan 1(41)

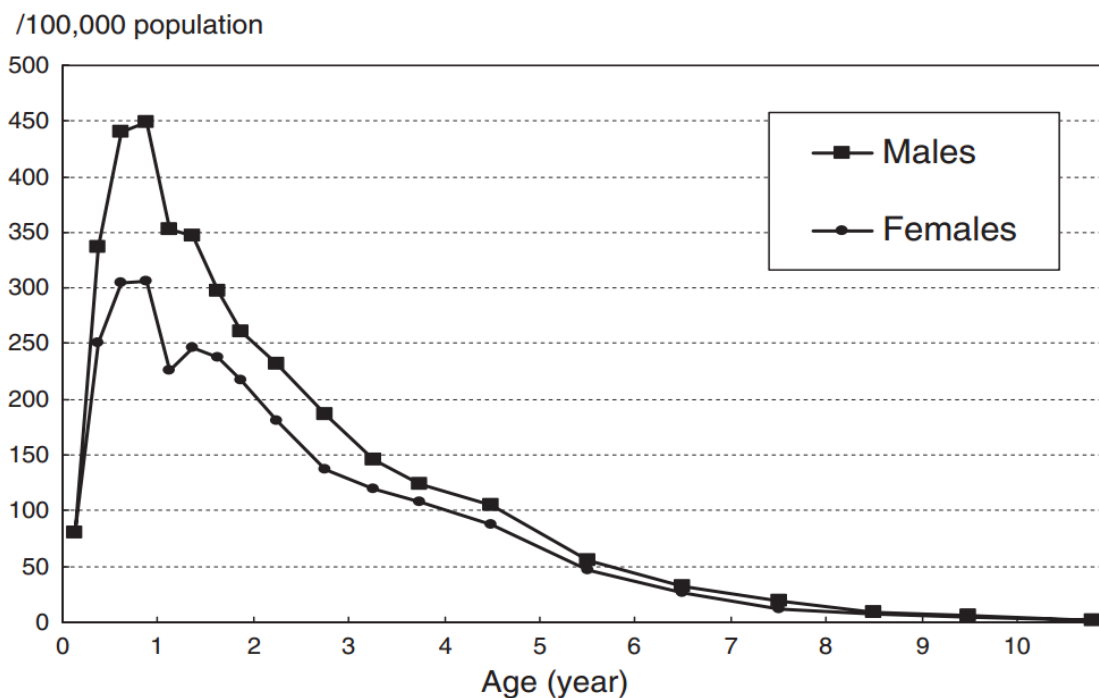


Abbildung 19 KD Epidemiologie Japan 2(41)

Wie auf den nachfolgenden Diagramm (Abbildung 20) zu sehen, gab es in den Jahren 1982 und 1986 zwei große Erhöhungen bei den japanischen Inzidenzzahlen. Die Ursache dafür konnte nicht geklärt werden. Weiters beobachtet man einen nahezu linearen Anstieg der Inzidenz bis zum Jahr 2008.(41)

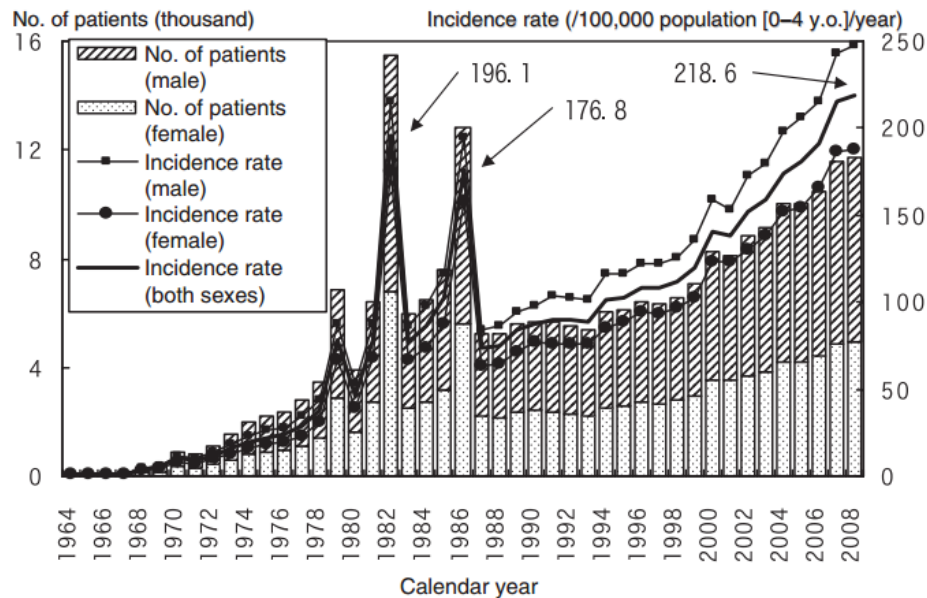


Figure 1. The number of patients with Kawasaki disease and incidence rate in Japan, by calendar year.

Abbildung 20 KD Epidemiologie Japan 3(41)

In Norwegen, Schweden und Finnland liegt die Inzidenz zwischen 5 -11 pro 100 000 Kinder.(42)

In Australien ist die Inzidenz ebenfalls im Zunehmen. Der höchste Wert war 2005 mit 15 Erkrankungen pro 100 000 Kinder.(43)

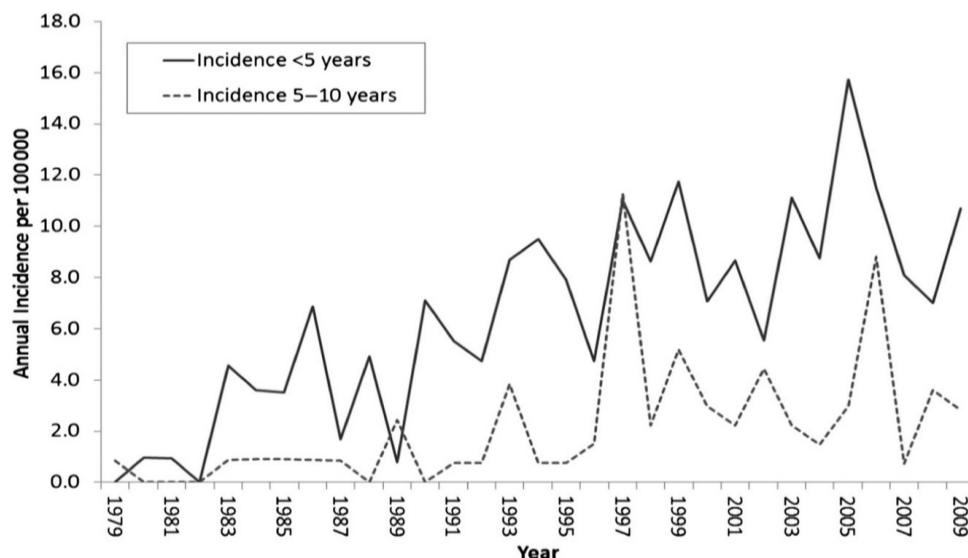


Abbildung 21 KD Epidemiologie Australien(43)

In einer weiteren Studie wurde die Inzidenz weltweit verglichen. Wie man hier sehen kann, liegen die Werte höher in Länder der Nordhemisphäre.(43,44)

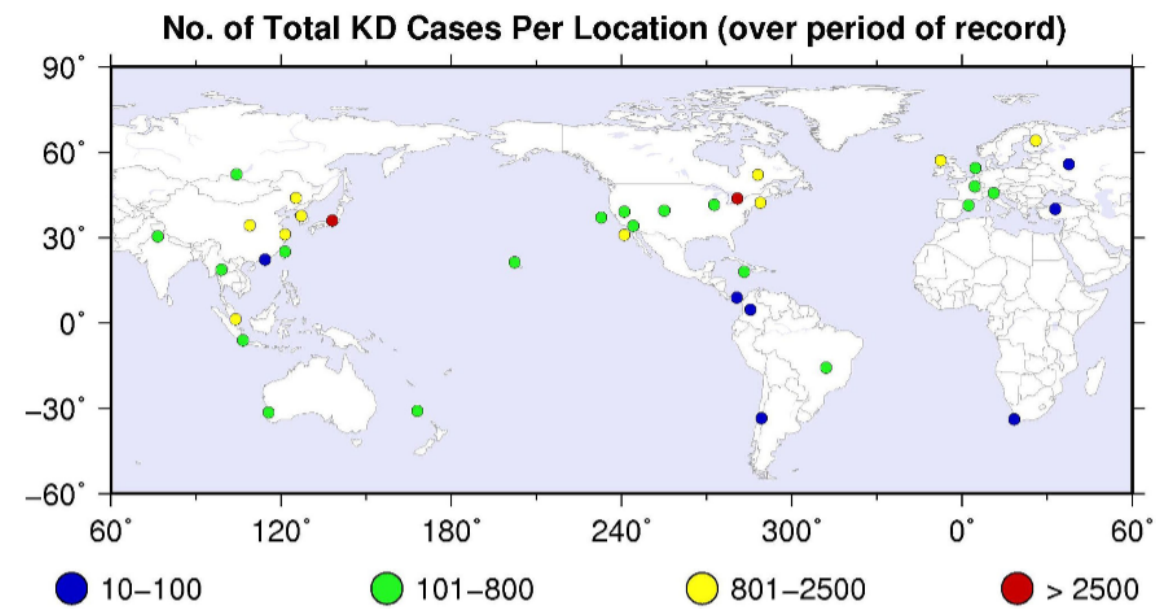


Figure 1. Distribution of KD time series across the globe. Colors indicate number of cases reported in the entire time series from each location.
doi: 10.1371/journal.pone.0074529.g001

Abbildung 22 KD Epidemiologie Nordhalbkugel(42)

In Europa, Nord.- und Mittelamerika erkrankten die meisten Patienten in der Winterzeit.(45)

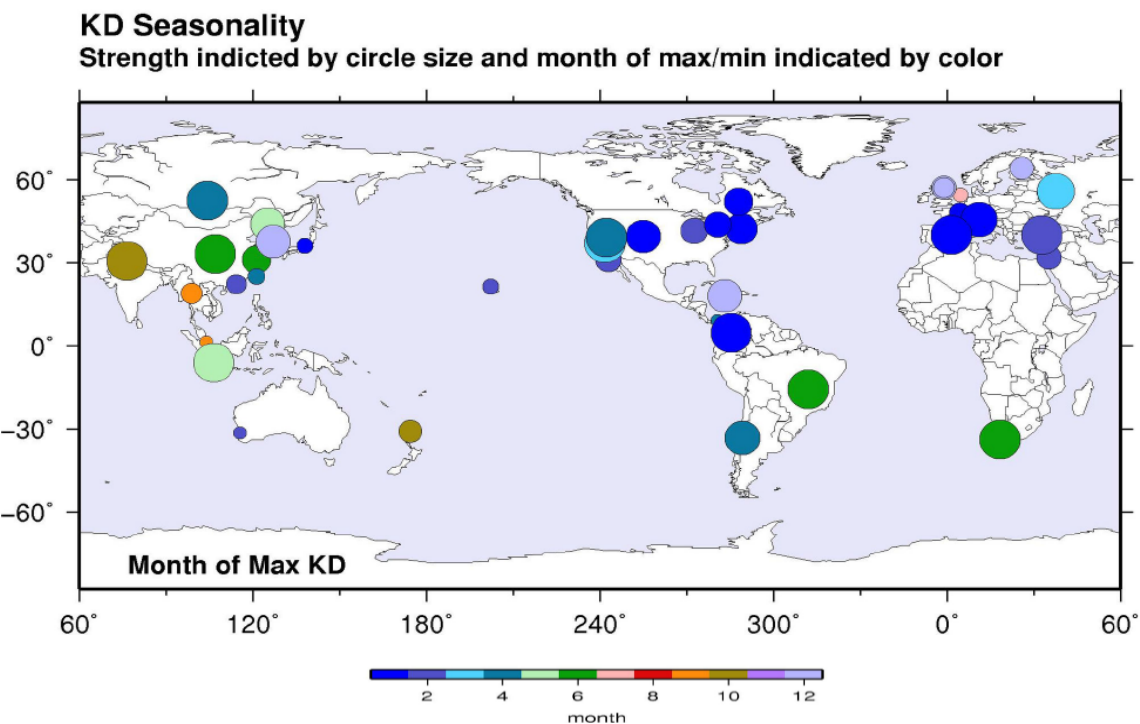


Abbildung 23 Saisonale Verteilung(45)

3.3.5 Klinik

Der Patient hat in der Akutphase hohes Fieber von 40°C oder höher. Es spricht nicht auf Antibiotika an. Das Fieber hält mindestens 5 Tage an. Die zervikalen Lymphknoten schwellen oft unilateral an. Außerdem bildet sich ein stammbetontes Exanthem aus. Ab den vierten Tag bilden sich Erytheme und Ödeme an Fußsohlen und Handflächen aus. Begleitet wird es von einer bilateralen konjunktivalen Gefäßinjektion. Die Lippen verfärben sich feuerrot und werden rissig. Zusätzlich bildet sich eine Erdbeerzunge und Stomatitis aus. Es kann zu Hepato.- oder Splenomegalie sowie Arthralgien und Arthritis kommen. In der letzten Phase, welche ab den 10. Tag beginnen kann, schuppt sich die Haut an Zehen und Fingern.(2,4,34,46)

Table 3 Clinical symptoms and signs: differences between the KD and non-KD groups

Clinical criteria	KD (n = 96)	Non-KD (n = 18)	p-value
Mucositis	92 (95.8%)	7 (38.9%)	< 0.001*
Rash	82 (85.4%)	11 (61.1%)	0.015*
Eye	77 (80.2%)	6 (33.3%)	< 0.001*
Edema	62 (64.6%)	5 (27.9%)	0.004*
Lymphadenopathy	40 (41.7%)	3 (16.7%)	0.009*

* Signifies statistical significance

Table 4 Clinical symptoms and signs: differences between the incomplete KD (iKD) and non-KD groups

Clinical criteria	iKD (n = 26)	Non-KD (n = 18)	p-value
Mucositis	23 (88.5%)	7 (38.9%)	0.001*
Rash	15 (57.6%)	11 (61.1%)	0.712
Eye	12 (46.2%)	6 (33.3%)	0.456
Edema	8 (30.8%)	5 (27.8%)	0.893
Lymphadenopathy	7 (26.9%)	3 (16.7%)	0.464

* Signifies statistical significance

Tabelle 21 KD : iKD(46)



Fig. 1. (A) Bilateral, non-exudative conjunctival injection with perilimbal sparing. (B) Strawberry tongue and bright red, swollen lips with vertical cracking and bleeding. (C) Erythematous rash involving perineum. (D) Erythema of the palms, which is often accompanied by painful, brawny edema of the dorsa of the hands. (E) Erythema of the soles, and swelling dorsa of the feet. (F) Desquamation of the fingers. (G) Erythema and induration at the site of a previous vaccination with Bacille Calmette-Gurin (BCG). (H) Perianal erythematous desquamation.

Abbildung 24 KD Symptome 1(34)



a Unspezifisches polymorphes Exanthem an Stamm und Extremitäten.



b Palmarerythem.



c Konjunktivitis.



d Deutliche Rötung und Schwellung der Mundschleimhäute.



e Grobalamelläre Schuppung der Fingerkuppen.

Abbildung 25 KD Symptome 2(2)

Einige Tage bevor die Diagnose gestellt wird, imponieren die Kinder noch mit relativ uncharakteristischen Symptomen.(47)

Hier, eine Auflistung:

Gereiztheit (50%), Erbrechen (44%), verminderte Nahrungsaufnahme (37%),

Husten (28%), Durchfall (26%), Schnupfen (19%),

allgemeine Schwäche (19%), Bauchschmerzen (18%), Gelenkschmerzen (15%),

3.3.6 Diagnostik

In einer Studie wurden die Laborwerte von 380 Patienten über 20 Tage verarbeitet und analysiert. Dabei ist als erster Tag, der Beginn des Fiebers definiert worden. Die Werte der Patienten wurden in drei zeitliche Abschnitte eingeteilt. Diese lauten akut, subakut und genesend. Diese unterliegen genauer Bestimmungen. Akut ist als Zeitbereich zwischen zweiten und zehnten Tag und bevor es zu einer Gabe von intravenösen Immunglobulinen kam, definiert. In der akuten Phase sind vor allem die Leukozyten stark erhöht, dies trifft insbesondere für die neutrophilen Granulozyten zu. Entzündungswerte wie BSG und C-reaktives Protein sind ebenfalls beträchtlich hoch.(48)

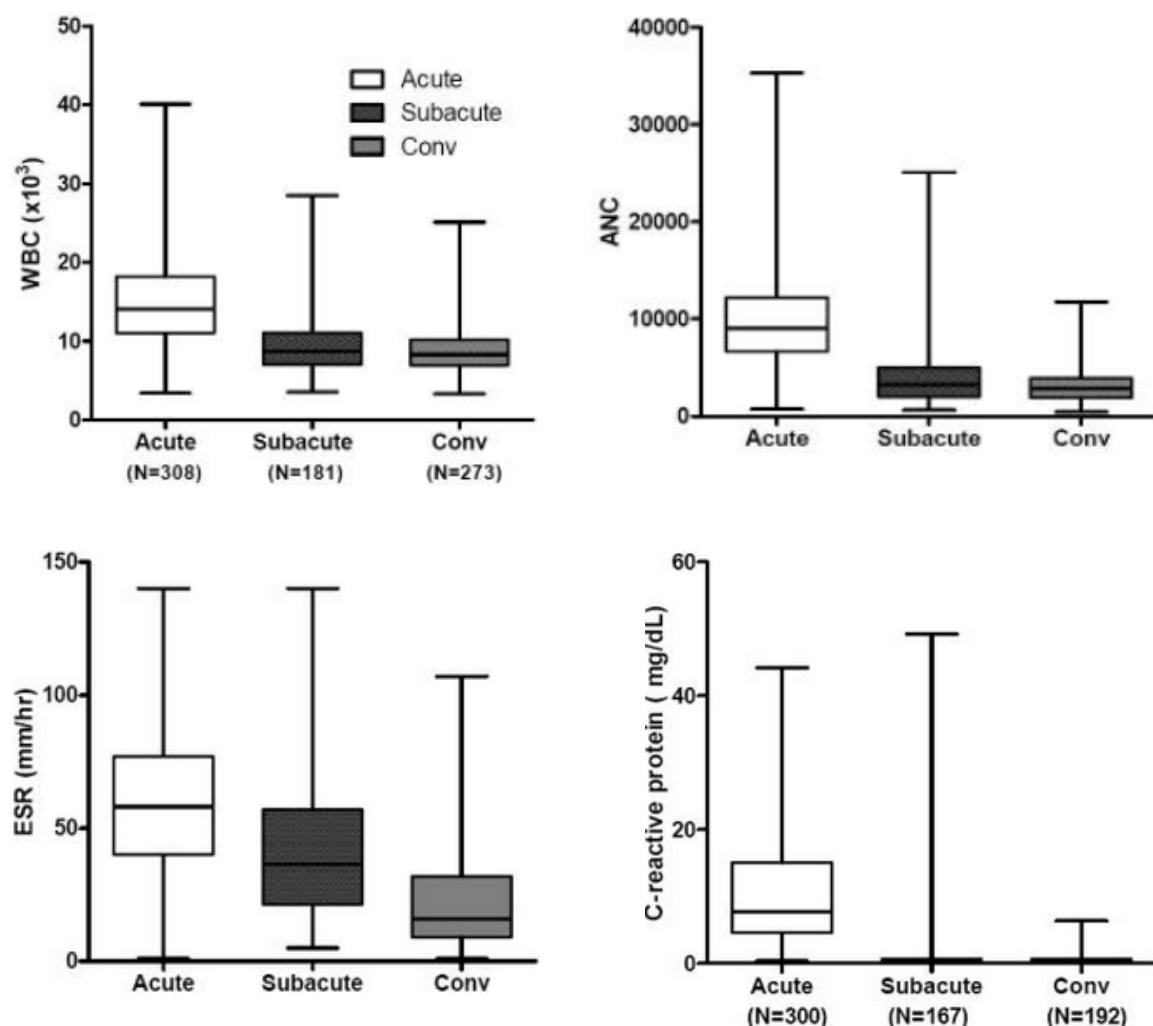


Abbildung 26 Laborwerte 1(48)

Es kann auch zu einem Anstieg von GGT und ALT kommen.(48)

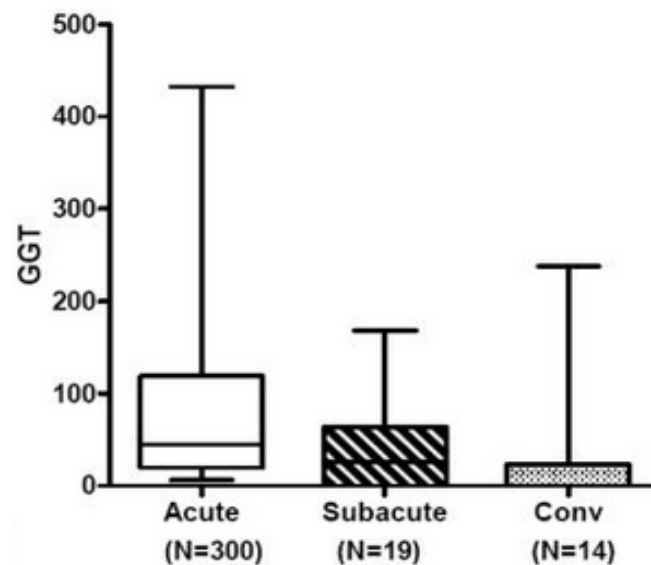


Abbildung 27 Laborwerte 2(48)

Es gab eine höhere Anzahl an normochromen, normozytären Anämien und normochromen, mikrozytären Anämien. Die Hämoglobin-Werte wurden in Relation zu dem Alter der Patienten analysiert. Bemerkenswert ist der Anstieg der Thrombozyten während der Subakuten-Phase.(48)

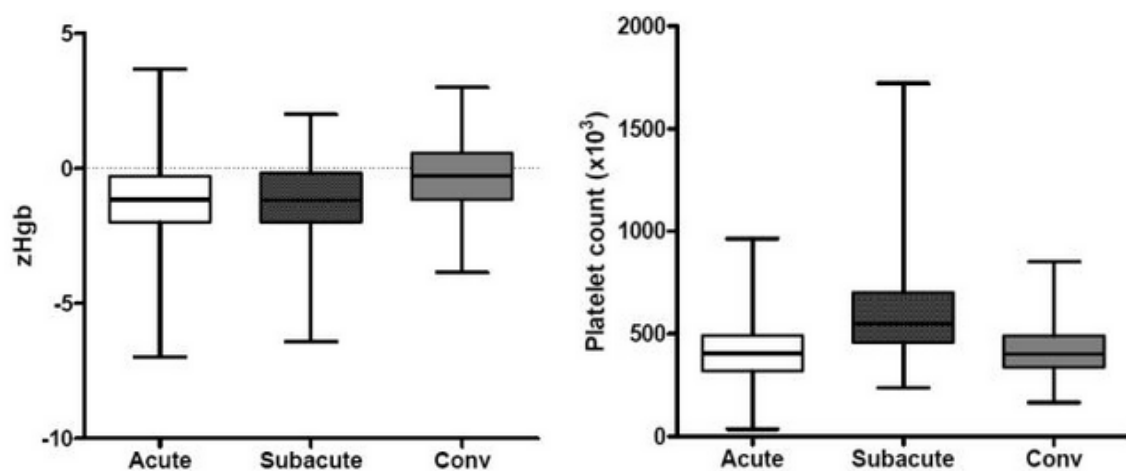


Abbildung 28 Laborwerte 3(48)

Procalcitonin ist beim kompletten Kawasaki-Syndrom signifikant höher als beim Inkompletten und der Kontrollgruppe. Dies gilt lediglich für die Akutphase der Erkrankung.(49)

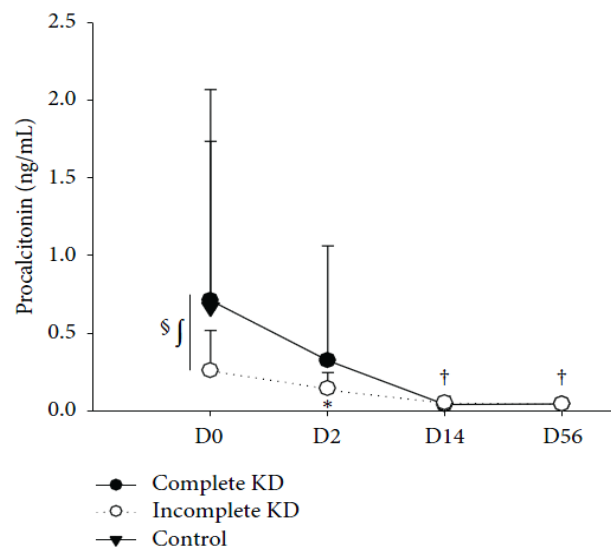


Abbildung 29 Laborwerte 4(49)

Der sogenannte EMP-Wert (endothelial micro-particel) könnte ein diagnostisch relevanter Parameter zur Unterscheidung von Vaskulitiden wie das Kawasaki-Syndrom von febrilen Infektionserkrankungen sein. In der nachfolgenden Übersicht der Ergebnisse besteht die Kontrollgruppe aus Patienten mit fieberbehafteten Krankheiten. Weiters fällt auf, dass auch IL-6 sowie TNF- α erhöht sind. EMPs entstehen bei der Zerstörung von Endothel-Zellen. IL-6 und TNF- α sind immunmodulatorisch wirksam.(50)

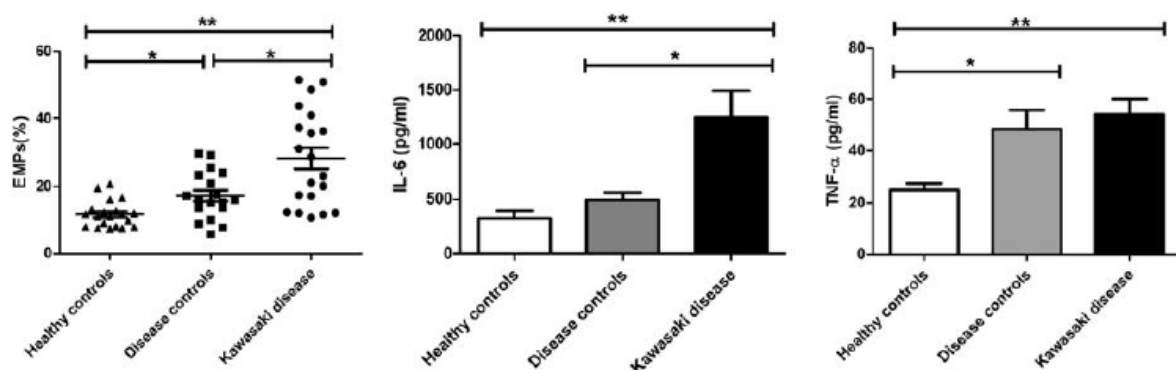


FIG. 1 Levels of EMPs, IL-6 and TNF- α in Kawasaki disease, Disease controls and Healthy controls * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

Abbildung 30 Laborwerte 5(50)

Für die Diagnostik von Herzkranzaneurysmen ist die Echokardiografie das erste Mittel der Wahl. Gegebenenfalls kann man auch eine koronare Angiographie durchführen.(51,52)

Coronary artery	No of segments with aneurysm	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Predictive value	
				Positive	Negative
Right	39	95	99	0.96	0.99
Left main trunk	12	100	100	1.0	1.0
Left anterior descending	27	96	99	0.96	0.96
Left circumflex	9	89	100	1.0	1.0
Overall results	87	95	99	0.98	0.98

(Als Referenz wurde hier die koronare Angiographie verwendet.)

Table 3 Sensitivity, specificity, and predictive value of cross sectional echocardiography in detecting obstructive coronary lesions

Coronary artery	Obstructive lesions				Sensitivity (%)	Specificity (%)	Predictive value	
	n	Local	Seg	Occlu			Positive	Negative
Right coronary	13	6	5	2	85	98	0.79	0.99
Left anterior descending	15	7	3	5	80	97	0.80	0.97

Local, localised stenosis; Occlu, occlusion; Seg, segmental stenosis.

Tabelle 22 Radiologie Aneurysma(51)

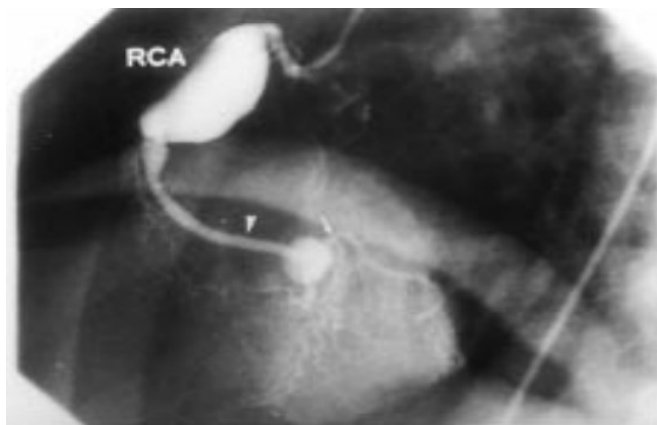


Figure 1 Upper panel: selective right coronary angiogram showing a fusiform aneurysm at the proximal to mid portions of the right coronary artery (segments 1 and 2) and a saccular aneurysm of the distal portion (segment 3) in a one year old boy. Lower panels: cross sectional echocardiograms from the same patient, showing good correspondence with the angiogram. The left and right images were obtained from modified subcostal views and the middle image from a modified apical view. AN, aneurysm; RCA, right coronary artery.

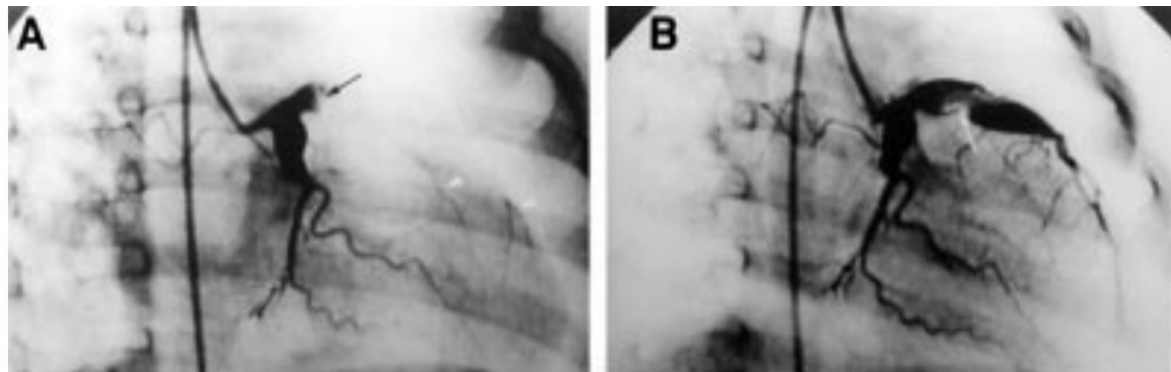


Figure 4 Upper panels: selective left coronary angiograms before and after intracoronary thrombolytic treatment in a one year old boy, showing partial thrombolysis within the aneurysm of the proximal left anterior descending coronary artery (LAD). Lower panels: serial cross sectional echocardiograms from the same patient. The left and middle panels show images before and one hour after intracoronary thrombolytic treatment. The right panel is the echocardiogram done one day after thrombolytic treatment.

Abbildung 31 Radiologie Aneurysma(51)

Weitere Auffälligkeiten können Kardiomegalie, Klappeninsuffizienz oder verminderte Kontraktilität sein. Beim Auskultieren kann man auf einen Galopprrhythmus stoßen, die Herzgeräusche können entfernt wirken. Im EKG liegt manchmal eine Arrhythmie vor, die Q-Welle kann verlängert sein und es gibt Veränderungen beim QT-Intervall.(52)

Die Intimamediaverdickung der Karotiden kann im akuten Stadium ebenfalls als diagnostisches Kriterium herangezogen werden. In dieser Studie wurde eine Kontrollgruppe verwendet. Die Patienten in der Kontrollgruppe hatten eine Krankheit mit ähnlichen Symptomen wie zum Beispiel eine Pneumokokken-Pneumonie.(53)

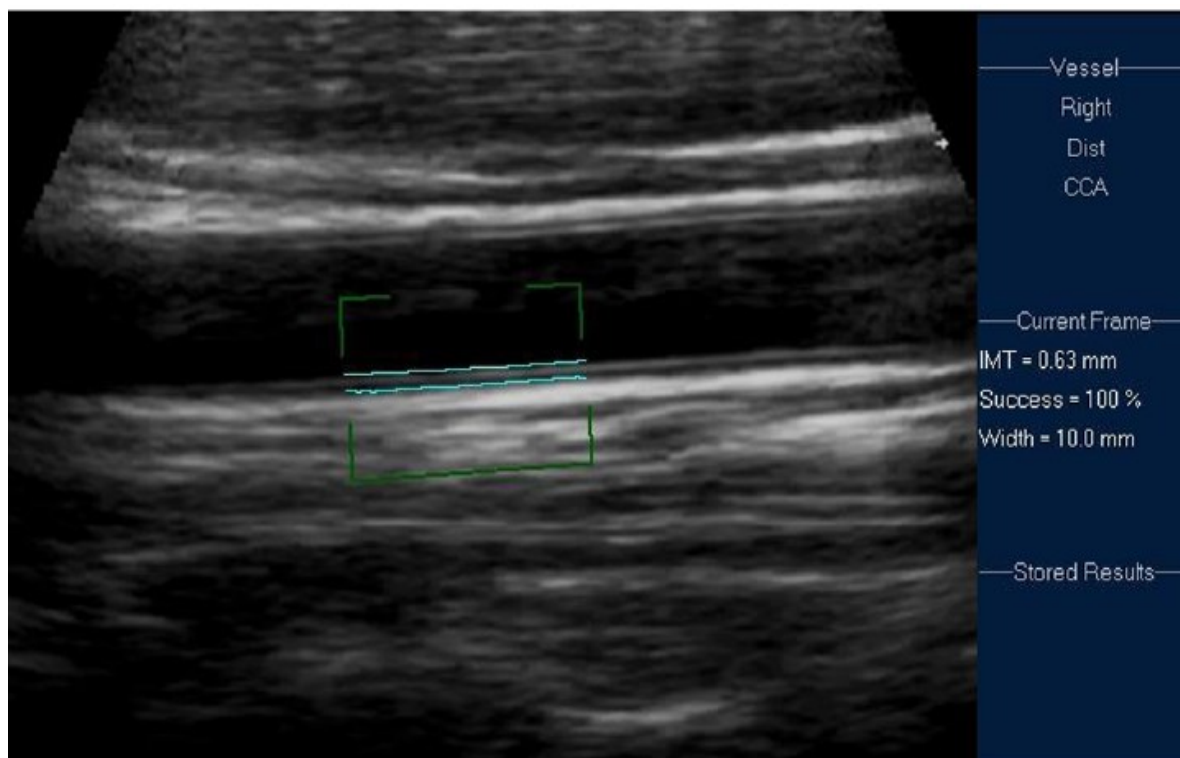


Abbildung 32 Intimaverdickung 1(53)

Characteristic	Patients with KD (n = 21)	Controls (n = 14)	p value
LCA (mm)	2.79 ± 0.77	2.51 ± 0.56	0.35
z-score >2 or < -2	52.4% (n = 11)	7.1% (n = 1)	0.01
LAD (mm)	2.30 ± 0.90	1.90 ± 0.35	0.40
z-score >2 or < -2	47.6% (n = 10)	0	0.00
LCX (mm)	1.64 ± 0.63	1.45 ± 0.17	0.57
z-score >2 or < -2	9.5% (n = 2)	0	0.51
RCA (mm)	2.57 ± 1.24	2.17 ± 0.54	0.59
z-score >2 or < -2	17.1% (n = 6)	0	0.06
LVEF (%)	65 ± 7	65 ± 6	0.96
Total WBC (×1000/mm ³)	16.12 ± 7.01	15.13 ± 6.95	0.69
Platelets (×1000/mm ³)	487.5 ± 198.0	352.5 ± 161.1	0.01
CRP (mg/L)	110.4 ± 91.5	148.6 ± 89.6	0.17
IMT (mm)	0.550 ± 0.08	0.483 ± 0.05	0.01

Tabelle 23 Intimaverdickung (53)

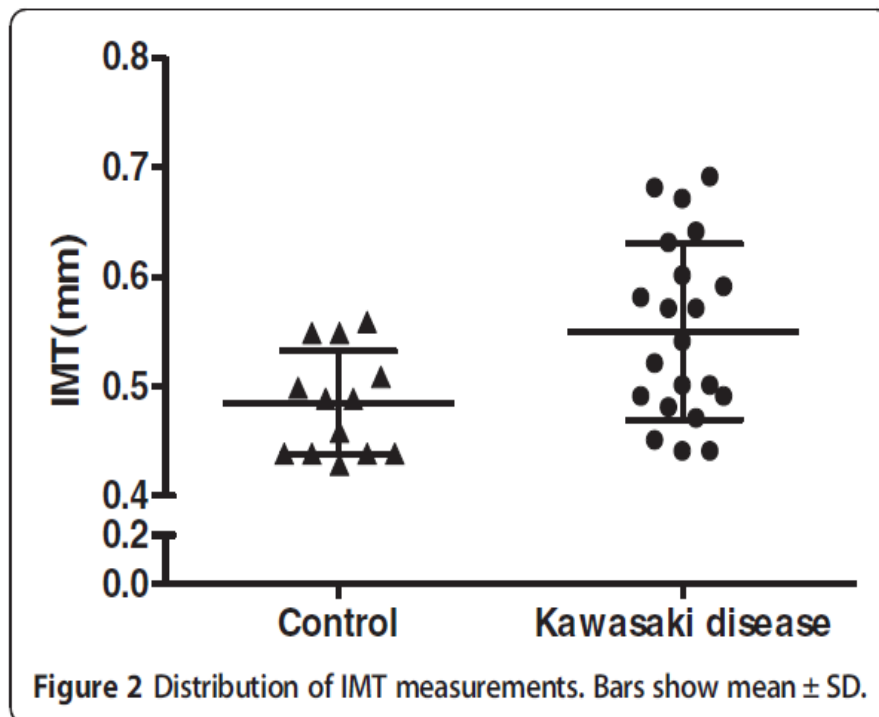


Abbildung 33 Intimaverdickung 2(53)

3.3.7 Therapie

In einer groß angelegten Metaanalyse kommt man zu dem Schluss, dass Acetylsalicylsäure kombiniert mit intravenösen Immunglobulinen, die beste Behandlung zur Vermeidung von koronaren Aneurysmen sind.(54)

Authors	Study Design	No. of Patients in Each Study and Treatment Subgroups					IVIIG Dose	Incidence of CAA Reported for Each Subgroup			
		No. of patients	ASA	IVIIG and ASA	IVIIG and Low ASA	IVIIG and High ASA		ASA at 30 d	ASA at 60 d*	IVIIG/ASA at 30 d	IVIIG/ASA at 60 d*
Hwang et al ¹⁴⁴	Prospective	50	43	7			0.2 g/kg × 5 d	19 (44.2%)	7 (16.3%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)
Furosho et al ¹⁷	Prospective	49		49	49		0.4 g/kg × 5 d			24 (49%)	9 (18.4%)
		85	45	40	40		0.4 g/kg × 5 d	19 (42.2%)	14 (31.1%)	6 (15%)	3 (7.5%)
		92		92	92		0.2 g/kg × 5 d			18 (19.6%)	3 (9.8%)
		53		53	53		0.4 g/kg × 5 d			11 (20.8%)	6 (11.3%)
		98	49	49	49		0.2 g/kg × 5 d	19 (38.7%)	9 (19.1%)	9 (18.4%)	5 (10.2%)
Harada et al ¹⁸	Prospective	53		53	53		0.1 g/kg × 5 d			10 (18.9%)	4 (7.8%)
		213	74	139	139		0.1 g/kg × 5 d	15 (20.2%)	11 (14.9%)	31 (22.3%)	24 (14.5%)
		266	95	171	171		0.1 g/kg × 5 d	21 (31.5%)	20 (22.2%)	17 (9.9%)	15 (8.8%)
		117		117	117		0.1 g/kg × 5 d			14 (11.7%)	12 (10.1%)
		114		114	114		0.4 g/kg × 5 d			7 (6.1%)	4 (3.4%)
Chung et al ¹⁹	Prospective	75	75					19 (25.3%)			
Chung KJ ²⁰	Prospective	44	44					7 (15.9%)			
Daniels et al ²¹	Retrospective	77	77					9 (11.6%)			
Engle MA ¹⁵	Prospective	32		32	32		1 g/kg × 1 d			0 (0.0%)	0 (0.0%)
Lee BW ²²	Retrospective	37	37					10 (27.0%)			
Villian E ²³	Prospective	12		12	12		2 g/kg × 1 d			0 (0.0%)	0 (0.0%)
Fournier et al ¹³⁴	Prospective	106	106					7 (6.4%)			
Takahashi et al ²⁴	Prospective	186	186					34 (18.3%)			
Kryzer et al ²⁵	Retrospective	69	28	41		41	0.4 g/kg × 4 d	8 (28.5%)		5 (12.2%)	
Cullen et al ²⁶	Retrospective	11	11					3 (27.2%)			
Meade et al ²⁷	Retrospective	25	25					4 (16%)			
Nagashima et al ²⁸	Prospective	136	67	69		69	0.4 g/kg × 3 d	21 (31.3%)		9 (13%)	
Barron KS ²⁹	Prospective	22		22		22	1 g/kg × 1 d			2 (9.1%)	2 (9.1%)
Akagi et al ³⁰	Retrospective	493	322	171		171	0.4 g/kg × 4 d	48 (14.9%)		23 (13.4%)	
Beitzke and Zobel ¹⁶⁴	Prospective	31		31		31	0.4 g/kg × 4 d			10 (32%)	
Newburger et al ⁵	Prospective	168	84	74		74	0.4 g/kg × 4 d	15 (20%)	11 (14.6%)	5 (6.7%)	2 (2.6%)
Newburger et al ⁶	Prospective	252		252		252	0.4 g/kg × 5 d			14 (5.5%)	10 (3.9%)
	Prospective	254		254		254	2 g/kg × 1 d			6 (2.3%)	6 (2.3%)
Colloridi et al ³¹	Prospective	18		18		18	0.4 g/kg × 5 d			2 (10.5%)	2 (10.5%)
Ichida et al ³²	Retrospective	105	105					26 (24.8%)			
Ogino et al ³³	Prospective	113	51	62	62		0.4 g/kg × 4 d	17 (33.3%)	1 (1.9%)	11 (17.7%)	
Schaad et al ³⁴	Prospective	32	23	9		9	0.4 g/kg × 4 d	3 (13%)		0 (0.0%)	

Tabelle 24 Metaanalyse-Therapie 1(54)

Heutzutage ist die Kombination von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen mit Aspirin die Therapie der Wahl.(54)

Treatment	30 d			60 d		
	Patients	CAA	95% CI	Patients	CAA	95% CI
ASA	1432	0.228	0.206 < p < 0.250	426	0.171	0.136 < p < 0.207
Low IVIG	643	0.173	0.143 < p < 0.202	638	0.111	0.087 < p < 0.136
High IVIG	905	0.103	0.083 < p < 0.123	616	0.044	0.028 < p < 0.060
Single IVIG and ASA	266	0.023	0.005 < p < 0.042	251	0.024	0.005 < p < 0.042
High IVIG and low ASA	269	0.130	0.090 < p < 0.170	269	0.048	0.023 < p < 0.074
High IVIG and high ASA	636	0.091	0.069 < p < 0.114	347	0.040	0.020 < p < 0.061

Tabelle 25 Metaanalyse-Therapie 2(54)

Der Einsatz von Glukokortikoiden ist nach wie vor umstritten.(55)

Bei Versagen der Standardtherapie ist eine Plasmapharese möglich. Dabei sollte sie so früh wie möglich durchgeführt werden.(56)

Eine Studie aus Japan konnte zeigen, dass Dalteparin, ein niedermolekulares Heparin als eine adjuvante Therapie, zu einer Reduktion von koronaren Läsionen sowie einer verminderten Anzahl an IVIG-resistenten Patienten führt. Die Studie wurde in zwei zeitlich getrennten Kohorten durchgeführt.(57)

Table 3 Comparison between the 19th Nationwide survey and the first cohort

	19th Nationwide survey n; %	First cohort group n; %	p-value	Odds ratio	95% CI
Total	20,475; 100.0	126; 100		(crude)	
Initial IVIG therapy	17,613; 86.0	101; 80.2	0.06	0.91	0.53–1.57
			0.38*	1.07*	0.88 – 1.30*
Acute phase CAL	2,446; 11.9	6; 4.8	< 0.01	2.71	1.19– 6.17
Cardiac sequelae	772; 3.8	0; 0	< 0.05	0	‡NA
Additional IVIG therapy	2,860; 14.0	9; 7.1	0.03	2.08	1.06–4.13

CI: confidence interval; CAL: coronary artery lesions.

‡NA, unable to be calculated because the number contained "0."

*Adjusted odds ratio for dosage of initial IVIG therapy in both groups was obtained using the Mantel-Haenszel method adjusted for various initial dosages of intravenous immunoglobulin (2 g/kg, 1 g/kg, 400 mg/kg, or various dosages of IVIG). Adjusted odds ratio for acute-phase CAL, cardiac sequelae, and additional IVIG therapy were not analyzed because there were no descriptions of dosages of various initial IVIG in the nationwide surveys.

Table 4 Comparison between the 21st Nationwide survey and the second cohort

	21st Nationwide survey n; %	Second cohort group n; %	p-value	Odds ratio	95% CI
Total	23,730; 100.0	112; 100.0		(crude)	
Initial IVIG therapy	21,247; 89.5	104; 92.9	0.24	0.46	0.23–0.95
			0.31*	1.20*	0.86–1.69*
Acute phase CAL	2,044; 8.6	3; 2.7	0.03	3.43	1.09–10.79
Cardiac sequelae	696; 2.9	1; 0.9	0.32	3.35	0.47–24.06
Additional IVIG therapy	4,049; 17.1	10; 8.9	0.02	2.10	1.10–4.02
Resistance for IVIG therapy	3,532; 14.9	4; 3.6	< 0.001	5.16	1.09–14.00

*Adjusted odds ratio for dosage of initial IVIG therapy in both groups was obtained using the Mantel-Haenszel method adjusted for various initial dosages of intravenous immunoglobulin (2 g/kg, 1 g/kg, 400 mg/kg, or various dosages of IVIG). Adjusted odds ratio for acute-phase CAL, cardiac sequelae, and additional IVIG therapy were not analyzed because there were no descriptions of dosages of various initial IVIG in the nationwide surveys.

Tabelle 26 Dalteparin(57)

Infliximab, ein TNF- α -Blocker konnte in einer randomisierten, doppelblinden placebo-kontrollierten Studie als Primärtherapie lediglich das Fieber in der Anfangsphase senken. Die koronaren Läsionen konnten nicht verringert werden. Man beachte, dass der p-Wert nach zwei Wochen nicht aber nach fünf Wochen signifikant ist.(58)

	Infliximab	Placebo	p value
Proximal left anterior descending artery Z score			
Change at week 2*	-0.61 (-0.81 to 0.40)	-0.31 (-0.51 to 0.11)	0.045
Change at week 5*	-0.8 (-1.03 to -0.57)	-0.51 (-0.73 to -0.28)	0.074
Proximal right coronary artery Z score			
Change at week 2*	-0.29 (-0.49 to 0.09)	-0.22 (-0.41 to 0.02)	0.59
Change at week 5*	-0.53 (-0.77 to -0.30)	-0.29 (-0.52 to -0.05)	0.14
Z _{max} †	1.8 (1.5 to 2.0)	1.8 (1.5 to 2.1)	0.87
*Values are reported as mean change (95% CI) from baseline to week 2 and week 5, estimated from the mixed-model repeated measures model. †Z _{max} =largest of the masked, single-observer, echocardiographic measurements of the internal diameter normalised for body surface area of the proximal right coronary artery and left anterior descending artery at weeks 2 and 5 after treatment; values are reported as mean (95% CI) from the multiple linear regression model.			
Table 4: Change from baseline in coronary artery outcomes at weeks 2 and 5 and Z_{max} for the study population by treatment group			

Tabelle 27 Infliximab(58)

Da TNF- α beim akuten KD-Syndrom erhöht ist, wurde versucht mittels Etanercept, ein weiterer TNF- α -Blocker den langzeitigen Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen, jedoch ohne Erfolg.(59)

Das männliche Geschlecht und niedriges Albumin konnten als Risikofaktoren für IVIG-Resistenz identifiziert werden.(60)

Predictor	Odds Ratio	95% Confidence Interval	p-value
Model 1[*] All Subjects (N=180), c-statistic=0.77			
Male sex	3.17	1.04, 10.75	0.04
Neutrophils≥80%	3.52	1.05, 11.85	0.04
Albumin, g/dL	0.21	0.08, 0.53	0.001
Model 2[†] No Steroid Therapy (N=72), c-statistic=0.83			
Male sex	13.3	1.30, 143	0.03
Albumin, g/dL	0.20	0.05, 0.78	0.02
AST, IU/L	2.24 [‡]	0.97, 5.16	0.06

*

Tabelle 28 Risikofaktoren IVIG-Resistenz(60)

3.3.8 Prognose

Es konnte gezeigt werden, dass die Prognose stark davon abhängt, wie schnell eine Therapie begonnen wurde. Ob es sich um ein komplettes oder inkomplettes Kawasaki-Syndrom handelt, ist hier nicht relevant.(61)

Die Beteiligung der Herzkranzarterien ist mitbestimmend für die Prognose der Patienten und Patientinnen. Etwa die Hälfte der Aneurysmen bildet sich wieder zurück. Einige persistieren ohne eine Stenose auszubilden. Die schlechteste Prognose haben die Patienten die eine Stenose, aus dem Aneurysma heraus entwickeln. Diese führen oft zu einem Herzinfarkt.(2,62)

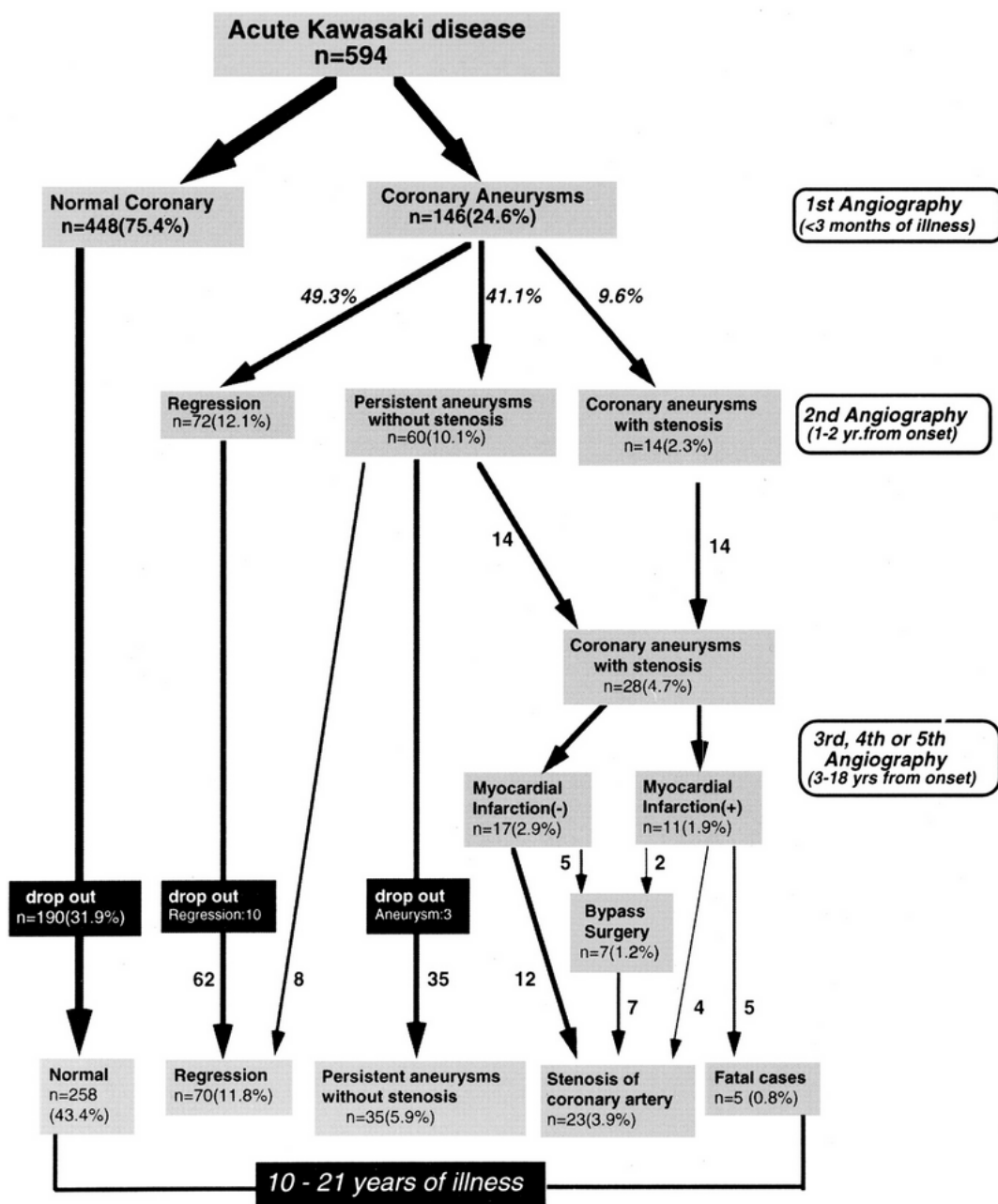


Abbildung 34 Prognose 1(62)

Die Langzeitprognose für Patienten mit großen Aneurysma an den Herzkranzarterien wird als gut bezeichnet. Jedoch ist dies nur mit Hilfe von moderner Operationsmethoden möglich.(63) Zu diesen zählen Stents, Bypässe und sogar Herztransplantationen.(64)

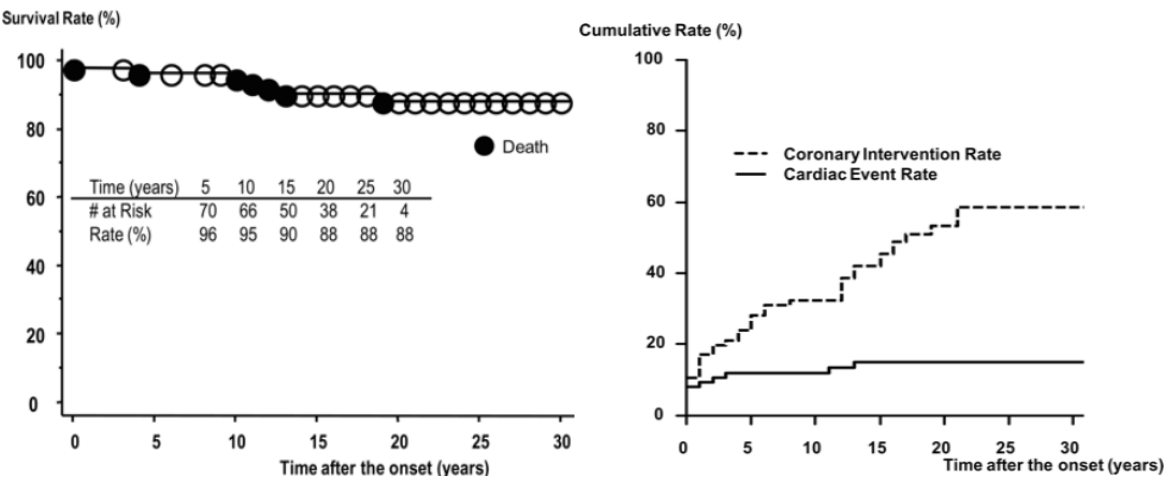


Abbildung 35 Prognose 2(63)

Es wurde versucht einen aussagekräftigen Laborwert zu finden, der Auskunft über die Wahrscheinlichkeit kardialer Folgen gibt. Es wurde bei dieser Studie kein Parameter gefunden.(65)

Parameter	Complications (n = 10)	No complications (n = 28)	P
C-reactive protein [mg/L]	71.1 (30.0–140.0)*	65.5 (30.5–17.5)*	0.82
White blood cells [10 ³ /μL]	17.8 ± 6.8	16.8 ± 8.1	0.75
GPT [U/L]	30.0 (28.0–37.0)*	51,5 (20.5–124.5)*	0.26
GOT [U/L]	40.0 (31.0–56.0)*	43.5 (28.0–106.5)*	0.55
Platelets [K/μL]	809.6 ± 310.4	696.4 ± 224.4	0.22
Albumin [g/L]	34.4 ± 6.0	35.7 ± 8.1	0.66
Sodium [mmol/L]	135.1 ± 1.6	135.5 ± 3.5	0.72
Lactate dehydrogenase [U/L]	211.0 (191.0–270.0)*	254.0 (213.0–305.0)*	0.29
Cholesterol [mg/dL]	156.9 ± 31.9	169.7 ± 53.5	0.56
Triglycerides [mg/dL]	143.0 (8.0–232.0)*	149.0 (126.0–211.0)*	0.68
HDL-C [mg/dL]	31.9 ± 12.1	24.6 ± 8.3	0.10

*Median (lower quartile–upper quartile); GPT — glutamate pyruvate transaminase; GOT — glutamate oxaloacetate transaminase; HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol

Tabelle 29 Prognosefaktor(65)

Hyperbilirubinemia und eine Auftreibung der Gallenblase im Akutstadium werden in der Literatur als mögliche Risikofaktoren für koronare Aneurysmen gehandelt.(66)

Table 5 Sonographic and clinical factors for coronary artery complications in children with Kawasaki disease

Variables	Normal coronary artery (n = 43)	Abnormal coronary artery (n = 24)	P value	OR (95% CI)
<i>Sonographic factors</i>				
Abnormal GB	10 (23.3%)	14 (58.3%)	0.007*	4.620 (1.574 ~ 13.558)
GB distension	6 (14.0%)	13 (54.2%)	0.001*	7.288 (2.243 ~ 23.681)
GB wall thickness	4 (9.3%)	2 (8.3%)	1.000	0.886 (0.150 ~ 5.235)
GB sludge	2 (4.7%)	0 (0%)	0.533	0.953 (0.893 ~ 1.019)
Abnormal liver	9 (21.4%)	4 (16.7%)	0.755	0.733 (0.199 ~ 2.697)
<i>Clinical factors</i>				
Typical Kawasaki disease	22(51.2%)	17(70.8%)	0.132	0.186 (0.011 ~ 3.081)
Fever ≥ 5 days	39(90.7%)	22(91.7%)	1.000	0.241 (0.012 ~ 4.910)
Dysmorphic skin rash	36(83.7%)	22(91.7%)	0.472	1.711 (0.241 ~ 12.164)
Oral mucosal change	32(74.4%)	20(83.3%)	0.545	0.832 (0.145 ~ 4.768)
Conjunctivitis	37(86.0%)	19(79.2%)	0.505	0.144 (0.012 ~ 1.725)
Cervical lymphadenopathy	27(62.8%)	20(83.3%)	0.099	2.504 (0.558 ~ 11.225)
Peripheral extremity change	20(46.5%)	14(58.3%)	0.447	1.498 (0.444 ~ 5.055)
IVIG resistance	10 (24.4%)	7 (30.4%)	0.769	1.356 (0.434 ~ 4.236)
Hyperbilirubinemia	19 (44.2%)	19 (79.2%)	0.009*	4.800 (1.513 ~ 15.227)

*p < 0.05.

CI, confidence interval; GB, gallbladder, IVIG, intravenous immunoglobulin; OR, odds ratio.

Tabelle 30 Hepatobiliäre Risikofaktoren(66)

4 Diskussion

Es gibt viele verschiedene Formen von Vaskulitiden. Diese unterscheiden sich nicht nur durch verschiedene Symptome und Befallsmuster, sondern auch durch die Tatsache, dass sie in verschiedenen Altersstufen auftreten.

Die Henoch-Schönlein Purpura und das Kawasaki-Syndrom sind eindeutig die häufigsten Vaskulitiden im Kindesalter. Während die HSP um das 6. Lebensjahr auftritt, sind die meisten Patienten mit Kawasaki im Säuglingsalter. Bei beiden wurden Infektionserkrankungen als mögliche Trigger erkannt. Eindeutige Zusammenhänge wurden keine festgestellt. Möglicherweise müssen mehrere Kriterien zusammenspielen, damit es zu einem Ausbruch dieser Krankheiten kommt.

Fest zu halten ist, dass die Kinder in Japan vierzigmal häufiger an dem Kawasaki-Syndrom erkranken als in den skandinavischen Ländern. Dabei es ist wichtig zu beachten, dass die Sensitivität des Gesundheitssystems vergleichbar ist, da es sonst zu einer Verzerrung der Datenlage kommt. Die steigende Inzidenz in Japan könnte durch eine verbesserte medizinische Diagnostik sowie durch Veränderung der Definitionskriterien herbeigeführt worden sein. Umweltbelastungen sind sicherlich auch ein möglicher Grund dafür.

Interessant ist der Einsatz von Computern, um auf mögliche Ursachen zu schließen. Zum einen glaube ich, dass dies bei komplexen Problemen durchaus von Vorteil sein kann. Allerdings muss man sich im Klaren sein, dass das Ergebnis oft keine medizinische Relevanz besitzen wird, da man außer aufwendige Verschaltungsbilder, nichts aus dem Ganzen abgewinnen kann. Außerdem ist damit die Pathogenese noch immer unbekannt.

Aufgefallen ist mir bei der folgenden Studie, dass aus einem signifikanten Wert, kombiniert mit einem insignifikanten Wert, ein neuer signifikanter Wert entstehen kann.

Hier zu sehen: „Coronary dilatations“ hat einen p-Wert von 0.03 und ist signifikant. „Coronary aneurysms“ hat einen p-Wert von 0.64 und ist eindeutig nicht signifikant. Anschließend werden die Fallzahlen addiert und man erhält einen p-Wert von 0.05, welcher gerade wieder signifikant ist. Ich möchte hier dem Autor keine bösen Absichten unterstellen, aber meiner Meinung nach wurde hier ein verhinderbarer Fehler begangen. Liest man nur die Zeile mit „Coronary aneurysms or dilatations“ so entsteht der Eindruck, dass beide signifikant erhöht sind. Natürlich ist eine Dilatation nicht so gravierend einzustufen wie ein Aneurysma, daher wurde die Wichtigkeit dieser Studie künstlich erhöht.

Cardiac abnormalities

Coronary dilatations	6/54	7/17	0.03
(present/absent)	(10.0%/90.0%)	(29.2%/70.8%)	
Coronary aneurysms	2/58	1/23	0.64
(present/absent)	(3.3%/96.7%)	(4.2%/95.8%)	
Coronary aneurysms or dilatations	7/53	7/17	0.05
(present/absent)	(11.7%/88.3%)	(29.2%/70.8%)	
Pericardial effusion	7/53	4/20	0.54
(present/absent)	(11.7%/88.3%)	(16.7%/83.3%)	
Any cardiac involvement	14/46	10/14	0.09
(present/absent)	(23.3%/76.7%)	(41.7%/58.3%)	

All parametric data are expressed as mean $\pm$ SD. Age of onset is expressed as median [quartiles]. Categorical variables are expressed as raw numbers (%).

Tabelle 31 FGF23(40)

Interessant bei der HSP ist der Aspekt, dass im Sommer weniger Kinder erkranken als in den Wintermonaten. Dies ist ein weiteres Indiz für die Infektionsthese. Wichtig als behandelnder Arzt ist auf die Beteiligung der Nieren zu achten, da meist davon die Prognose abhängig ist.

Bei radiologischen Studien spielt der/die untersuchende Radiologe/in mit seiner / ihrer Erfahrung eine wesentliche Rolle in der Auswertung der Bilder. Dies lässt sich schwerer zu objektivieren, als zum Beispiel Laborwerte. Zusätzlich kann auch die verwendete Technik, speziell hier die Untersuchungsmaschine eine Datenlage enorm verändern.

Literaturverzeichnis

- (1) Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, et al. Vaskulitis. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, editors. Pathologie. 5. ed.: Elsevier Urban & Fischer München; 2012. p. 407-413.
- (2) Sitzmann CF, Bartmann P, Bauer C-, et al. Systemische Vaskulitissyndrome. In: Sitzmann CF, editor. Duale Reihe Pädiatrie. 3rd ed.: Georg Thieme Verlag; 2006. p. 570-573.
- (3) JC J, FAU FR, FAU BP, Basu N FAU - Cid, M C, FAU CM, Ferrario F FAU - Flores-Suarez, L F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. (SO: Arthritis Rheum. 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.; 1529-0131; 0004-3591).
- (4) Gerd H, Erdmann E, Gross R, et al. Vaskulitiden. In: Gerd H, editor. Innere Medizin; 2013. p. 681-690.
- (5) Reinhold-Keller E, Zeidler A FAU - Gutfleisch, J, Gutfleisch J FAU - Peter, H H, FAU PH, FAU RH, WL G. Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. (SO: Rheumatology (Oxford). 2000 Dec;39(12):1396-402.; 1462-0324; 1462-0324).
- (6) Reinhold-Keller E, Herlyn K FAU - Wagner-Bastmeyer, R, Wagner-Bastmeyer R, Gutfleisch J FAU - Peter, H H, FAU PH, FAU RH, et al. No difference in the incidences of vasculitides between north and south Germany: first results of the German vasculitis register. (SO: Rheumatology (Oxford). 2002 May;41(5):540-9.; 1462-0324; 1462-0324).
- (7) RA W, Gonzalez-Gay MA, FAU LS, Garcia-Porrúa C, Bentham G FAU - Scott, D G, DG S. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. (SO: Ann Rheum Dis. 2001 Feb;60(2):170-2.; 0003-4967; 0003-4967).
- (8) K T, Oharaseki T FAU - Yokouchi, Yuki, Yokouchi Y FAU - Yamada, Hitomi, Yamada H FAU - Shibuya, Kazutoshi, Shibuya K FAU - Naoe, Shiro, S N. A half-century of autopsy results--incidence of pediatric vasculitis syndromes, especially Kawasaki disease. (SO: Circ J. 2012;76(4):964-70. Epub 2012 Feb 7.; 1347-4820; 1346-9843).
- (9) S O, Ruperto N FAU - Dillon, M J, FAU DM, Bagga A FAU - Barron, K, Barron K FAU - Davin, J C, FAU DJ, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. (SO: Ann Rheum Dis. 2006 Jul;65(7):936-41. Epub 2005 Dec 1.; 0003-4967; 0003-4967).
- (10) S O, Pistorio A FAU - Iusan, Silvia M, FAU IS, Bakkaloglu A FAU - Herlin, Troels, Herlin T FAU - Brik, Riva, Brik R FAU - Buoncompagni, Antonella, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu

arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. (SO: Ann Rheum Dis. 2010 May;69(5):798-806. doi: 10.1136/ard.2009.116657.; 1468-2060; 0003-4967).

(11) P Y, Moustaki M FAU - Voutsioti, A, Voutsioti A FAU - Sharifi, F, Sharifi F FAU - Karpathios, T, T K. Association of Mycoplasma pneumoniae infection with Henoch-Schonlein purpura. (SO: Prague Med Rep. 2013;114(3):177-9.; 1214-6994; 1214-6994).

(12) MJ G, FAU NJ, FAU BE, FAU MJ, J B. Henoch-Scholein purpura and polysaccharide meningococcal vaccine. (SO: Pediatrics. 2010 Aug;126(2):e325-9. doi: 10.1542/peds.2009-3195. Epub 2010 Jul 12.; 1098-4275; 0031-4005).

(13) HS Z, FAU XX, FAU CY, XP L. Gene polymorphism of vascular endothelial growth factor in children with Henoch-Schonlein purpura nephritis. (SO: Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2009 Jun;11(6):417-21.; 1008-8830; 1008-8830).

(14) KK L, Suzuki H FAU - Novak, Jan, Novak J FAU - Wyatt, Robert J, RJ W. Pathogenesis of Henoch-Schonlein purpura nephritis. (SO: Pediatr Nephrol. 2010 Jan;25(1):19-26. doi: 10.1007/s00467-009-1230-x. Epub 2009 Jun 13.; 1432-198; 0931-041).

(15) YH Y, FAU HC, FAU HC, FAU WL, FAU CY, FAU LY, et al. A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schonlein purpura in Taiwan. (SO: Rheumatology (Oxford). 2005 May;44(5):618-22. Epub 2005 Jan 25.; 1462-0324; 1462-0324).

(16) O C, FAU ZX, Ren P FAU - Wang, Y B, FAU WY, FAU SR, DE W. Henoch Schonlein Purpura in children: clinical analysis of 120 cases. (SO: Afr Health Sci. 2013 Mar;13(1):94-9. doi: 10.4314/ahs.v13i1.26.; 1729-0503; 1680-6905).

(17) Sitzmann CF, Bartmann P, Bauer C-, et a. Hämatologische und onkologische Erkrankung im Kindesalter. In: Sitzmann CF, editor. Duale Reihe Pädiatrie. 3rd ed.: Georg Thieme Verlag; 2006. p. 478-479.

(18) N R, Ozen S FAU - Pistorio, Angela, Pistorio A FAU - Dolezalova, Pavla, Dolezalova P FAU - Brogan, Paul, Brogan P FAU - Cabral, David A, FAU CD, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. (SO: Ann Rheum Dis. 2010 May;69(5):790-7. doi: 10.1136/ard.2009.116624. Epub 2010 Apr 13.; 1468-2060; 0003-4967).

(19) SA B, Ekim M FAU - Tumer, N, Tumer N FAU - Deda, G, Deda G FAU - Erden, I, Erden I FAU - Erdem, T, T E. Cerebral vasculitis in Henoch-Schonlein purpura. (SO: Nephrol Dial Transplant. 2000 Feb;15(2):246-8.; 0931-0509; 0931-0509).

(20) HL W, FAU LH, Chen Q FAU - Gao, Yang, Gao Y FAU - Yu, Kai-Jiang, KJ Y. Henoch-Schonlein purpura with intestinal perforation and cerebral hemorrhage: a case report. (SO: World J Gastroenterol. 2013 Apr 28;19(16):2574-7. doi: 10.3748/wjg.v19.i16.2574.; 2219-2840; 1007-9327).

- (21) A N, Mehrazma M FAU - Lahouti, Arash, A L. Clinicopathologic correlations in Henoch-Schonlein nephritis. (SO: Iran J Kidney Dis. 2012 Nov;6(6):437-40.; 1735-8604; 1735-8582).
- (22) Y T, FAU IF, FAU DD, AT E. Clinical features of children with Henoch-Schonlein purpura: risk factors associated with renal involvement. (SO: Iran J Kidney Dis. 2012 Jul;6(4):269-74.; 1735-8604; 1735-8582).
- (23) F A. Childhood Henoch-Schonlein nephritis: a multivariate analysis of clinical features and renal morphology at disease onset. (SO: Iran J Kidney Dis. 2009 Jan;3(1):17-21.; 1735-8582; 1735-8582).
- (24) Y K, Suyama K FAU - Matsumoto, Ayumi, Matsumoto A FAU - Takano, Kei, Takano K FAU - Hashimoto, Koichi, Hashimoto K FAU - Suzuki, Sigeo, Suzuki S FAU - Suzuki, Junzo, et al. Efficacy of tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy for a child with Henoch-Schoenlein purpura nephritis. (SO: Tohoku J Exp Med. 2007 Mar;211(3):291-5.; 0040-8727; 0040-8727).
- (25) PF W, FAU KA, Localio R FAU - Hall, Matt, Hall M FAU - Hexem, Kari, Hexem K FAU - Burnham, Jon M, FAU BJ, et al. Corticosteroids may improve clinical outcomes during hospitalization for Henoch-Schonlein purpura. (SO: Pediatrics. 2010 Oct;126(4):674-81. doi: 10.1542/peds.2009-3348. Epub 2010 Sep 20.; 1098-4275; 0031-4005).
- (26) J D, Smith G FAU - Llewelyn-Edwards, Anne, Llewelyn-Edwards A, Bayliss K FAU - Pike, Katie, Pike K FAU - Tizard, Jane, J T. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schonlein Purpura (HSP). (SO: Arch Dis Child. 2013 Oct;98(10):756-63. doi: 10.1136/archdischild-2013-303642. Epub 2013 Jul 11.; 1468-2044; 0003-9888).
- (27) S P, JH P. Successful treatment of chronic Henoch-Schonlein purpura with colchicine and aspirin. (SO: Isr Med Assoc J. 2000 Jun;2(6):482-3.; 1565-1088).
- (28) H K, Sawanobori E FAU - Kobayashi, Anna, Kobayashi A FAU - Matsushita, Kyoko, Matsushita K FAU - Sugita, Kanji, Sugita K FAU - Higashida, Kosuke, K H. Early treatment with methylprednisolone pulse therapy combined with tonsillectomy for heavy proteinuric henoch-schonlein purpura nephritis in children. (SO: Nephron Extra. 2011 Jan;1(1):101-11. doi: 10.1159/000333010. Epub 2011 Oct 14.; 1664-5529).
- (29) N K, Mourad G FAU - Thervet, Eric, Thervet E FAU - Peeters, Patrick, Peeters P FAU - Hourmant, Maryvonne, Hourmant M FAU - Vanrenterghem, Yves, Vanrenterghem Y FAU - De Meyer, Martine, et al. Recurrence and graft loss after kidney transplantation for henoch-schonlein purpura nephritis: a multicenter analysis. (SO: Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Jul;6(7):1768-72. doi: 10.2215/CJN.00520111.; 1555-905; 1555-9041).
- (30) FAU SJ, FAU LJ, KS C. Dapsone therapy for Henoch-Schonlein purpura. (SO: Arch Dis Child. 2006 Aug;91(8):714.; 1468-2044; 0003-9888).

- (31) L W, J M, X J, H F, H S, J W, et al. Efficacy of triptolide for children with moderately severe Henoch-Schonlein purpura nephritis presenting with nephrotic range proteinuria: a prospective and controlled study in China. (SO: Biomed Res Int. 2013;2013:292865. doi: 10.1155/2013/292865. Epub 2013 Dec 18.; 2314-6141).
- (32) EJ T. Henoch-Schonlein purpura. (SO: Arch Dis Child. 1999 Apr;80(4):380-3.; 1468-2044; 0003-9888).
- (33) R C, Mazzucco G FAU - Cagnoli, L, Cagnoli L FAU - Lupo, A, Lupo A FAU - Schena, F P, FP S. Long-term prognosis of Henoch-Schonlein nephritis in adults and children. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schonlein purpura. (SO: Nephrol Dial Transplant. 1997 Nov;12(11):2277-83.; 0931-0509; 0931-0509).
- (34) DS K. Kawasaki disease. (SO: Yonsei Med J. 2006 Dec 31;47(6):759-72.; 0513-5796; 0513-5796).
- (35) P J, FAU KA, Mejias A FAU - Ramilo, Octavio, Ramilo O FAU - Leber, Amy, A L. Human adenovirus infection in Kawasaki disease: a confounding bystander? (SO: Clin Infect Dis. 2013 Jan;56(1):58-64. doi: 10.1093/cid/cis807. Epub 2012 Sep 25.; 1537-6591; 1058-4838).
- (36) AH R, FAU BS, FAU SS, FAU RK, FAU TM, FAU PE, et al. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a "new" virus associated with Kawasaki disease. (SO: J Infect Dis. 2011 Apr 1;203(7):1021-30. doi: 10.1093/infdis/jiq136.; 1537-6613; 0022-1899).
- (37) Y O. Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know. (SO: Circ J. 2012;76(7):1581-6. Epub 2012 Jun 7.; 1347-4820; 1346-9843).
- (38) HC K, WC C. Genetic polymorphisms in Kawasaki disease. (SO: Acta Pharmacol Sin. 2011 Oct;32(10):1193-8. doi: 10.1038/aps.2011.93. Epub 2011 Sep 5.; 1745-7254; 1671-4083).
- (39) YW L, Wang J FAU - Sun, Ling, Sun L FAU - Zhang, Jian-min, FAU ZJ, Cao L FAU - Ding, Yue-yue, FAU DY, et al. Understanding the pathogenesis of Kawasaki disease by network and pathway analysis. (SO: Comput Math Methods Med. 2013;2013:989307. doi: 10.1155/2013/989307. Epub 2013 Mar 6.; 1748-6718; 1748-670).
- (40) F F, Rigante D FAU - Masi, Laura, Masi L FAU - Covino, Marcello, Covino M FAU - Franceschelli, Francesco, Franceschelli F FAU - Leoncini, Gigliola, Leoncini G FAU - Tarantino, Giusyda, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) gene polymorphism in children with Kawasaki syndrome (KS) and susceptibility to cardiac abnormalities. (SO: Ital J Pediatr. 2013 Oct 29;39:69. doi: 10.1186/1824-7288-39-69.; 1824-7288; 1720-8424).
- (41) Y N, Yashiro M FAU - Uehara, Ritei, Uehara R FAU - Sadakane, Atsuko, Sadakane A FAU - Chihara, Izumi, Chihara I FAU - Aoyama, Yasuko, Aoyama Y FAU - Kotani, Kazuhiko, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in

Japan: results of the 2007-2008 nationwide survey. (SO: J Epidemiol. 2010;20(4):302-7. Epub 2010 Jun 5.; 1349-9092; 0917-5040).

(42) E S, FAU GE, Farstad T FAU - Schiller, Bodil, Schiller B FAU - Nakamura, Yosikazu, Nakamura Y FAU - Yashiro, Mayumi, Yashiro M FAU - Uehara, Ritei, et al. Incidence of Kawasaki disease in northern European countries. (SO: Pediatr Int. 2012 Dec;54(6):770-2. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03692.x. Epub 2012 Oct 8.; 1442-200).

(43) J S, Yim D FAU - Itotoh, Benedicta, Itotoh B FAU - Payne, Ruth, Payne R FAU - Maslin, Katie, Maslin K FAU - Jape, Gayatri, Jape G FAU - Ramsay, James, et al. The epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Australia. (SO: Pediatrics. 2014 Apr;133(4):e1009-14. doi: 10.1542/peds.2013-2936. Epub 2014 Mar 31.; 1098-4275; 0031-4005).

(44) JC B, Herzog L FAU - Fabri, Olivia, Fabri O FAU - Tremoulet, Adriana H, FAU TA, Rodo X FAU - Uehara, Ritei, Uehara R FAU - Burgner, David, et al. Seasonality of Kawasaki disease: a global perspective. (SO: PLoS One. 2013 Sep 18;8(9):e74529. doi: 10.1371/journal.pone.0074529. eCollection 2013.; 1932-6203; 1932-6203).

(45) JC B, Herzog L FAU - Fabri, Olivia, Fabri O FAU - Tremoulet, Adriana H, FAU TA, Rodo X FAU - Uehara, Ritei, Uehara R FAU - Burgner, David, et al. Seasonality of Kawasaki disease: a global perspective. (SO: PLoS One. 2013 Sep 18;8(9):e74529. doi: 10.1371/journal.pone.0074529. eCollection 2013.; 1932-6203; 1932-6203).

(46) K C, Durongpisitkul K FAU - Atta, Thitiya, Atta T FAU - Soongswang, Jarupim, Soongswang J FAU - Laohaprasitiporn, Duangmanee, Laohaprasitiporn D FAU - Nana, Apichart, A N. Clinical manifestations of Kawasaki disease: what are the significant parameters? (SO: Asian Pac J Allergy Immunol. 2009 Jun-Sep;27(2-3):131-6.; 0125-877; 0125-877).

(47) AL B, Lu M FAU - Minich, L LuAnn, FAU ML, FAU AA, FAU KG, Korsin R FAU - Lambert, Linda, et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. (SO: J Pediatr. 2009 Apr;154(4):592-595.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.10.006. Epub 2008 Nov 28.; 1097-6833; 0022-3476).

(48) AH T, Jain S FAU - Chandrasekar, Divya, Chandrasekar D FAU - Sun, Xiaoying, Sun X FAU - Sato, Yuichiro, Sato Y FAU - Burns, Jane C, JC B. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. (SO: Pediatr Infect Dis J. 2011 Dec;30(12):1022-6. doi: 10.1097/INF.0b013e31822d4f56.; 1532-0987; 0891-3668).

(49) HJ C, FAU CY, FAU SE, FAU CY, JS M. Procalcitonin levels in patients with complete and incomplete Kawasaki disease. (SO: Dis Markers. 2013;35(5):505-11. doi: 10.1155/2013/265051. Epub 2013 Oct 10.; 1875-8630; 0278-0240).

(50) Z T, Yuan Y FAU - Chen, Sun, Chen S FAU - Chen, Yi, Chen Y FAU - Chen, Tong-Xin, TX C. Plasma Endothelial Microparticles, TNF-a and IL-6 in Kawasaki

Disease. (SO: Indian Pediatr. 2013 May 8;50(5):501-3. Epub 2012 Nov 5.; 0974-7559; 0019-6061).

(51) S H, Misawa H FAU - Takeda, N, Takeda N FAU - Horiguchi, Y, Horiguchi Y FAU - Fujino, N, Fujino N FAU - Ogawa, N, Ogawa N FAU - Hirota, H, et al. Transthoracic ultrasonic visualisation of coronary aneurysm, stenosis, and occlusion in Kawasaki disease. (SO: Heart. 2000 Apr;83(4):400-5.; 1468-201; 1355-6037).

(52) Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. (SO: Circulation. 2001 Jan 16;103(2):335-6.; 0009-7322; 0009-7322;).

(53) FAU WT, FAU KH, FAU TY, FAU LK, FAU KH, SJ C. Common carotid artery intima-media thickness is useful for diagnosis of the acute stage of Kawasaki disease. (SO: BMC Pediatr. 2014 Apr 10;14:98. doi: 10.1186/1471-2431-14-98.; 1471-2431; 1471-2431).

(54) K D, FAU GV, FAU PJ, CF M. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. (SO: Pediatrics. 1995 Dec;96(6):1057-61.; 0031-4005; 0031-4005).

(55) BH Z, FAU LH, Sun L FAU - Zhang, Jian-Min, FAU ZJ, Cao L FAU - Jia, Hong-Liang, FAU JH, et al. A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease. (SO: Eur J Pediatr. 2012 Mar;171(3):571-8. doi: 10.1007/s00431-011-1585-4. Epub 2011 Nov 5.; 1432-1076; 0340-6199).

(56) T H, Mori M FAU - Nishizawa, Takashi, Nishizawa T FAU - Nakamura, Tomoko, Nakamura T FAU - Imagawa, Tomoyuki, Imagawa T FAU - Iwamoto, Mari, Iwamoto M FAU - Yokota, Shumpei, et al. Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease. (SO: Pediatr Int. 2012 Feb;54(1):99-103. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03487.x. Epub 2011 Dec 22.; 1442-200).

(57) Y I, Saito K FAU - Hasegawa, Maki, Hasegawa M FAU - Hayashi, Rika, Hayashi R FAU - Nakamura, Takahiro, Nakamura T FAU - Abe, Osamu, Abe O FAU - Ishikawa, Teruaki, et al. Effect of dalteparin, a low-molecular-weight heparin, as adjunctive therapy in patients with Kawasaki disease: a retrospective study. (SO: BMC Pediatr. 2014 Jan 30;14:27. doi: 10.1186/1471-2431-14-27.; 1471-2431; 1471-2431).

(58) AH T, S J, P J, Jimenez-Fernandez S, JM P, X S, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. (SO: Lancet. 2014 May 17;383(9930):1731-8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62298-9. Epub 2014 Feb 24.; 1474-547; 0140-6736).

(59) NF C, FAU OA, FAU SD, MA P. Prospective open-label trial of etanercept as adjunctive therapy for kawasaki disease. (SO: J Pediatr. 2010 Dec;157(6):960-966.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.06.014. Epub 2010 Jul 27.; 1097-6833; 0022-3476).

- (60) LA S, FAU ML, FAU MB, FAU LJ, Mason W FAU - Colan, Steven D, FAU CS, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. (SO: J Pediatr. 2011 May;158(5):831-835.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.10.031. Epub 2010 Dec 18.; 1097-6833; 0022-3476).
- (61) Berdej-Szczot E, Firek-Pedras M, Szydlowski L FAU - Krzystolik-Ladzinska, Joanna, Krzystolik-Ladzinska J, Klimek K FAU - Malecka-Tendera, Ewa, Malecka-Tendera E. Analysis of risk factors and prospective evaluation of cardiovascular complications of Kawasaki disease in children: a single centre study. (SO: Kardiol Pol. 2013;71(12):1279-86. doi: 10.5603/KP.a2013.0180. Epub 2013 Aug 30.; 0022-9032; 0022-9032).
- (62) H K, Sugimura T FAU - Akagi, T, Akagi T FAU - Sato, N, Sato N FAU - Hashino, K, Hashino K FAU - Maeno, Y, Maeno Y FAU - Kazue, T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. (SO: Circulation. 1996 Sep 15;94(6):1379-85.; 0009-7322; 0009-7322).
- (63) K S, Iemura M FAU - Nishiono, Hiroshi, Nishiono H FAU - Teramachi, Yozo, Teramachi Y FAU - Koteda, Yusuke, Koteda Y FAU - Kishimoto, Shintaro, Kishimoto S FAU - Kudo, Yoshiyuki, et al. Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease complicated by giant coronary aneurysms: a single-institution experience. (SO: Circulation. 2011 May 3;123(17):1836-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.978213. Epub 2011 Apr 18.; 1524-4539; 0009-7322).
- (64) SM Y. Cardiac surgical procedures for the coronary sequelae of Kawasaki disease. (SO: Libyan J Med. 2012;7:19796. doi: 10.3402/ljm.v7i0.19796. Epub 2012 Dec 3.; 1819-6357; 1819-6357).
- (65) Berdej-Szczot E, Firek-Pedras M, Szydlowski L FAU - Krzystolik-Ladzinska, Joanna, Krzystolik-Ladzinska J, Klimek K FAU - Malecka-Tendera, Ewa, Malecka-Tendera E. Analysis of risk factors and prospective evaluation of cardiovascular complications of Kawasaki disease in children: a single centre study. (SO: Kardiol Pol. 2013;71(12):1279-86. doi: 10.5603/KP.a2013.0180. Epub 2013 Aug 30.; 0022-9032; 0022-9032).
- (66) FAU YD, FAU KJ, FAU CE, FAU CJ, HR Y. Hepatobiliary risk factors for clinical outcome of Kawasaki disease in children. (SO: BMC Pediatr. 2014 Feb 18;14:51. doi: 10.1186/1471-2431-14-51.; 1471-2431; 1471-2431).
- (67) VM B, Shah V FAU - Dillon, Michael J, MJ D. Clinical features in 17 paediatric patients with Wegener granulomatosis. (SO: Pediatr Nephrol. 2002 Sep;17(9):754-61. Epub 2002 Aug 8.; 0931-041; 0931-041).