

Diplomarbeit

Vaskulitiden in der Pädiatrie

eingereicht von

Johannes Leicht

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz,

Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

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

Graz, 11.10.2019

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 11.10.2019

Leicht Johannes eh

Danksagungen

Hiermit möchte ich rechtherzlich bei meinen Eltern bedanken, die mich einerseits finanziell, andererseits auch durchgehend emotional unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gebührt meiner Freundin die mich sehr für das wissenschaftliche Arbeiten und Recherchieren von Literatur begeistern konnte.

Ich konnte mit der Fertigstellung dieser Arbeit erste Erfahrungen im wissenschaftlichen Arbeiten sammeln und möchte mich daher bei meinem Betreuer Herrn Univ. Prof. Dr. Siegfried Gallistl bedanken, der mir nicht nur beim finden meines Diplomarbeitsthemas geholfen hat, sondern auch eine unkomplizierte und rasche Abwicklung der Formalitäten gewährleistet hat.

Zu guter Letzt möchte ich noch allen meinen Studienkolleginnen und Studienkollegen danken, die mir in allen Studienabschnitten beistanden.

Zusammenfassung

Primäre systemische Vaskulitiden sind, ausgenommen von der Purpura Henoch-Schönlein und dem Kawasaki Syndrom, ausgesprochen seltene Erkrankungen. Die Ätiopathogenese dieser Krankheiten ist bis dato noch nicht vollständig geklärt. Dennoch nimmt man an das Umweltfaktoren, vorwiegend infektiöse Faktoren, eine große Rolle für den Entzündungsprozess spielen. Die jeweilige Symptomatik resultiert aus den betroffenen Gefäßen bzw. Organen. Obwohl es für die meisten Formen spezifische und sensitive Diagnosekriterien gibt, weicht der Krankheitsverlauf in manchen Fällen von der typischen Klinik ab. Bei den häufigeren Formen haben sich etablierte Therapieschemata durchgesetzt. Bei selteneren Formen basiert die Therapie auf eine unzureichende Datenlage und unter anderem auch auf Studien Erwachsener. Aufgrund dieser zuvor genannten Punkte stellt das Management dieser Erkrankungen eine große Herausforderung dar und sollte durch entsprechende Zentren und ExpertInnen erfolgen. Diese Diplomarbeit widmet sich der zeitgemäßen Darstellung der relevantesten Informationen zu den einzelnen Formen der Vaskulitis im Kindesalter.

Abstract

Primary systemic vasculitides except of Purpura Henoch-Schönlein and Kawasaki syndrome, are extremely rare diseases. The etiopathogenesis of vasculitides is yet not fully understood. Though it seems plausible that environmental factors, mainly infectious factors, play a big role in the process of inflammation. The appearance of symptoms is related to the vessels and organs involved. Despite the existing of diagnostic criteria with high specificity and sensitivity, the disease course may differ from the typical common symptoms. There are established therapy schemes for the more common diseases, like Henoch-Schönlein Purpura and Kawasaki syndrome, but there is a lack of sufficient data for rare vasculitis types. Therefore the therapy for rare syndromes depends mainly on adult studies. Because of the issues mentioned before the management of these diseases features a big challenge and should be administered by specialized centres and experts. This thesis delivers a state-of-the-art depiction of the most relevant information about the types of childhood-onset vasculitis.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	11
2 Methodik.....	12
3 Allgemeines über Vaskulitis.....	12
3.1 Definition	12
3.2 Epidemiologie	12
3.3 Ätiopathogenese.....	13
3.4 Klinik & Diagnostik.....	13
3.5 Therapie & Prognose	14
4 Einteilung der Vaskulitiden	15
4.1 Vaskulitis großer Gefäße	16
4.2 Vaskulitis mittelgroßer Gefäße	16
4.3 Vaskulitis kleiner Gefäße.....	16
4.3.1 ANCA-positive Vaskulitiden	16
4.3.2 Immunkomplex-Vaskulitiden.....	17
4.4 Vaskulitis variabler Gefäßgröße	17
5 Purpura Schönlein-Henoch.....	17
5.1 Definition	17
5.2 Epidemiologie	17
5.3 Ätiopathogenese.....	17
5.4 Klinik	18
5.5 Diagnostik	20
5.6 Therapie	21
5.7 Prognose.....	22
6 Kawasaki Syndrom.....	23
6.1 Definition	23
6.2 Epidemiologie	23
6.3 Ätiologie	24
6.4 Pathogenese	25
6.5 Klinik	25
6.6 Diagnostik.....	26
6.7 Therapie	28
6.8 Prognose.....	30
7 Takayasu Arteriitis	31
7.1 Definition	31
7.2 Epidemiologie	31
7.3 Ätiopathogenese.....	31
7.4 Klinik	32
7.5 Diagnostik	32
7.6 Therapie	34
7.7 Prognose.....	35
8 Polyarteriitis nodosa	35

8.1	Definition	35
8.2	Epidemiologie	35
8.3	Ätiopathogenese.....	36
8.4	Klinik	36
8.5	Diagnostik.....	37
8.6	Therapie & Prognose	38
9	ANCA-Kleingefäßvaskulitiden	39
9.1	Definition	39
9.2	Epidemiologie	39
9.3	Ätiopathogenese.....	40
9.4	Klinik	40
9.5	Diagnostik.....	41
9.6	Therapie	43
9.7	Prognose.....	45
10	Mb. Behçet	46
10.1	Definition	46
10.2	Epidemiologie	46
10.3	Ätiopathogenese	46
10.4	Klinik & Diagnostik.....	47
10.5	Therapie & Prognose.....	48
11	Diskussion	49
12	Literaturverzeichnis	50

Glossar und Abkürzungen

ADA2	Adenosin Deaminase-2
AK	Antikörper
ANCA	anti-neutrophiler zytoplasmatische Antikörper
ASLO	Antistreptolysin-O
ASS	Acetylsalicylsäure
AZT	Azathioprin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CASP3	Caspase-3
CECR1	Cat eye syndrome chromosome region candidate 1
CK	Kreatin-Kinase
CMV	Zytomegalie-virus
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer Tomographie
CTA	computertomographische Angiographie
CYC	Cyclophosphamid
d.h.	das heißt
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drug
ECP	eosinophiles kationisches Protein
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EUVAS	European vasculitis study group
FCGR2A	Fc- γ -Rezeptor IIa
FKDS	Farbkodierte Dopplersonographie
g / kg	Gramm pro Kilogramm Körpergewicht
GBM	glomeruläre Basalmembran
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Ggf.	gegebenenfalls
GGT	γ -Glutamyltransferasen
GI	gastrointestinal
Hb	Hämoglobin
HLA	humane Leukozytenantigen
HSP	Henoch-Schönlein Purpura
i.e.L.	in erster Linie
i.v.	intravenös
IE	internationale Einheiten
IgA	Immunglobulin-A
IL-17	Interleukin - 17
IL-23	Interleukin - 23
IL-6	Interleukin – 6
ITPKC	Inositol-Trisphosphat-3-Kinase
IVIG	intravenöse Immunglobuline
KCNN2	Kalziumaktivierte Kaliumkanäle Subfamilie-N Gruppe-2
KS	Kawasaki Syndrom
LDH	Laktatdehydrogenase
LJ	Lebensjahr
LK	Lymphknoten
Mb.	Morbus
MMP-9	Matrix Metalloproteinase-9

MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MRA	Magnetresonanzangiographie
MTX	Methotrexat
Na	Natrium
NINS	Niereninsuffizienz
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
p.d.	per diem
PAN	Polyarteriitis nodosa
PEDBD	Pediatric Behcet disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PNS	peripheres Nervensystem
PPI	Protonenpumpenhemmer
PR3	Proteinase 3
s.c.	subkutan
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (=Schwartz-Bartter-Syndrom)
SiO ₂	Siliciumdioxid
St.p.	status post
TA	Takayasu Arteriitis
Tbc	Tuberkulose
TGF- β	transforming growth factor β
TH17	T-Helfer 17
Th17/T-reg	T-Helferzelle 17 / regulatorische T-Zellen
TNF- α	Tumornekrosefaktor Alpha
UE	untere Extremität
v.a.	vor allem
VEGF	vascular endothelial growth factor
vWF	von-Willebrand-Faktor
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Palpable Purpura der unteren Extremität ¹⁴	18
Abbildung 2 Inzidenz Kawasaki Syndrom laut Watts (2018) ⁸	24
Abbildung 3: typische Klinik des KS ⁶⁹	25
Abbildung 4 MRA Angiographie ¹⁰	33
Abbildung 5: CT bei GPA in 9-jähriger Patientin ¹⁰ :	42
Abbildung 6: CT bei GPA/EGPA ¹⁰ :	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Klassifikationskriterien der pädiatrischen Vaskulitiden ^{9,21}	15
Tabelle 2. Klassifikationskriterien d. eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis ¹⁹	16

1 Einleitung

Primäre Vaskulitiden im Kindesalter sind eine komplexe, heterogene und dadurch herausfordernde Gruppe von Krankheiten, die jedwedes Organsystem betreffen können und die nicht nur aber doch im vergrößerten Maße bei verspäteter Diagnose, zu einer signifikanten Morbidität- sowie Mortalitätssteigerung führen können. Sie sind dadurch charakterisiert, dass es zu einer Entzündung von Blutgefäßen kommt. Obwohl bei allen Vaskulitiden eine Gefäßentzündung vorkommt, unterscheiden sie sich stark in ihrer Symptomatik, die maßgeblich davon abhängig ist, welche Gefäßkaliber involviert sind.¹⁻⁶ Durch ihr seltenes Vorkommen wird es erschwert eine Expertise im Management dieser Krankheiten zu erlangen, daher ist es notwendig sie in spezialisierten Zentren zu behandeln.⁷

Für die Diagnose bestimmter Vaskulitisformen gibt es mehrere Versionen von Klassifikationskriterien mit dem Versuch der Maximierung der Spezifität und Sensitivität, wobei die Erstellung dieser eine Herkulesaufgabe darstellt aufgrund ihrer, wie schon zuvor erwähnten Diversität der Manifestation, insbesondere der ein und derselben Krankheit.⁸

Hierbei sei angemerkt, dass sich diese Arbeit nicht der Darstellung verschiedener Kriterien widmet, da es auch den Rahmen bei weitem sprengen würde, sondern jene der einzelnen Vaskulitiden benutzt die zeitgemäß und für die pädiatrische Patientengruppe am besten geeignet erscheinen.

Obwohl die meisten Formen von primärer Vaskulitis häufiger bei Erwachsenen vorkommen, gibt es Typen, wie die Henoch-Schönlein Purpura oder das Kawasaki Syndrom, die vorwiegend Kinder betreffen.^{1,6,9} Nichts desto trotz stellen auch die häufiger Vorkommenden eine Crux dar, da es eine beachtliche Überlappung ihrer Symptome mit sekundären Ursachen, wie infektiöse, maligne, inflammatorische, thromboembolische Geschehen und Bindegewebserkrankungen, gibt.¹⁰

Vaskulitiden werden anhand der betroffenen Gefäße eingeteilt.

Diese Einteilung umfasst Vaskulitiden der a) kleinen, b) mittleren, c) großen Gefäße, d) Vaskulitis eines Organs, sowie e) mit systemischer Krankheit assoziierte Vaskulitis (sekundär) und f) Vaskulitis mit anderer möglicher Ätiologie (Medikamente, Hepatitis-Virus, Krebs).^{5,7-9,11}

Vaskulitiden der Gruppe e) und f) werden in dieser Arbeit nicht weiter thematisiert.

2 Methodik

Als Methode wurde die Literaturrecherche gewählt. Recherchiert wurde mit der medizinischen Datenbank Pubmed. Dabei wurde der Aktualität und Plausibilität der Literatur besondere Priorität gewidmet. Häufigere pädiatrische Krankheiten wurden dementsprechend in größerem Umfang thematisiert und vice versa ist der verfasste Inhalt über seltene bzw. nicht bei Kindern vorkommende Vaskulitiden kleiner oder sie werden auch nur einmalig erwähnt. Es wurde darauf geachtet die Epidemiologischen Daten in Vergleichbaren Quotienten mit Nennern à 100.000 anzugeben. Nach Möglichkeit wurde versucht Eponyme zu vermeiden, dennoch wurden sie der Vollständigkeit halber in den jeweiligen Definitionen angeführt.

3 Allgemeines über Vaskulitis

3.1 Definition

Eine Vaskulitis ist eine Entzündung von blutführenden Gefäßen, die als Resultat von Stenosierung, Okklusion oder Ruptur zu Gewebsschädigungen führen kann^{6,9}

Die Entzündung kann primär oder auch sekundär in Begleitung mit einer systemischen Erkrankung entstehen.⁹

Als Periarteriitis bezeichnet man eine begrenzte Inflammation der Tunica adventitia.⁹

3.2 Epidemiologie

Sie tritt selten mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 20-50/100.000 bei den unter 18-Jährigen auf, wobei die Inzidenz, einzelner Formen, je nach Ethnie und Region variieren kann.^{1-3,6,9,12,13} Fast die Hälfte der Inzidenz wird entweder durch die Henoch-Schönlein Purpura (HSP) und ein Viertel durch das Kawasaki Syndrom (KS) ausgemacht. Speziell das KS ist weitaus häufiger in Asien bzw. bei orientalischer Bevölkerung. Des Weiteren gibt es je nach Vaskulitisform eine Häufung der Inzidenz in gewissen Altersgruppen, wobei einerseits Vaskulitiden häufiger bei Erwachsenen auftreten, kommt andererseits das KS ausschließlich bei Kindern und HSP hauptsächlich bei Kindern vor. Die Riesenzellerarteriitis hingegen kommt ausschließlich bei Erwachsenen, vorwiegend ab dem 50 LJ vor.^{2,6,9,12,13}

3.3 Ätiopathogenese

Die Ätiologie der meisten Vaskulitiden ist unklar, jedoch nimmt man an dass bestimmte Faktoren (v.a. infektiöse) eine Entzündung triggern.^{6,14}

Vaskulitiden führen zur Inflammation von blutführenden Gefäßen, wodurch eine Okklusion, Stenose oder ein Aneurysma resultiert, diese Veränderungen wiederum führen zu ischämisch oder hämorrhagisch bedingten Schädigungen.⁷

3.4 Klinik & Diagnostik

Bei allen pädiatrischen PatientInnen mit Anamnese systemischer Entzündung unklarer Ätiologie sollte an die Diagnose Systemische Vaskulitis gedacht werden und eine Kinderreumatologin/ein Kinderreumatologe zugezogen werden, im Besonderen wenn es eine Organbeteiligung gibt.^{2,15} Weiters sollte bei Gewichtsverlust, Müdigkeit, Hautläsionen, Myalgie unklarer Genese, Arthritis oder Arthralgie, Hypertonie und Weichteilödemen eine Vaskulitis als Verdachtsdiagnose bzw. Differentialdiagnose in Betracht kommen.⁹ Klinische Manifestationen treten in Abhängigkeit von den betroffenen Organen und Gefäßen, sowie von der Krankheitsschwere auf.^{6,9,16}

Im Allgemeinen treten ein Fieber unklarer Genese, vaskulitisches Exanthem, PNS- oder ZNS-Beteiligung, Arthritis, Myalgie, Serositis, Lungen-, GI-, Nierenerkrankung, Stenosen und Aneurysmen auf.¹⁵

Bei Involvierung der großen Gefäße zeigen sich fehlende Pulse, Strömungsgeräusche über der Aorta, Hypertonie, Blutdruckdifferenzen der Extremitäten, Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie. Wenn Gefäße mittlerer Größe betroffen sind zeigt sich folgende Symptomatik: Hypertonie, Bauch- und Brustschmerzen, Claudicatio, Hautveränderungen, Gangrän, fokale Ausfälle, Orchitis und Neuropathie. Beim Befall kleiner Gefäße kommen Purpura, oberflächliche Ulzera, Schleimhautulzera, Nierenlungensyndrome, HNO-Erkrankungen und Asthma vor.²

Obwohl Vaskulitiden bei Erwachsenen und Kindern sich ähnlich in Hinblick auf die Bandbreite ihrer Manifestationen präsentieren können, unterscheiden sie sich jedoch maßgeblich an deren Frequenz. Daher wäre es nicht sinnvoll die dieselben Diagnosekriterien für pädiatrische und nicht pädiatrische PatientInnen zu benutzen.¹⁷

Wenn Vaskulitis als eine Verdachtsdiagnose erwogen wird, ist die Diagnose oft schwierig und die möglichen Differentialdiagnosen breit gefächert. Die Diagnosefindung eines spezifischen Vaskulitis-Syndroms sollte mittels Histologie, Bildgebung und ANCA-Bestimmung erfolgen.¹⁵

In den einzelnen Kapiteln der jeweiligen Krankheit wird die Klinik & Diagnostik der Vaskulitis detaillierter beschrieben, jedoch gibt es eine generelle Empfehlung für Diagnostik bei Verdacht auf eine seltene Vaskulitis, wobei die Bildgebung oft eine Schlüsselrolle einnimmt und letztendlich stellt die Biopsie den Goldstandard dar, wobei die zu biopsierende Läsion bestenfalls jünger als 48 Stunden sein sollte.^{7,10,14,15,18} Dabei sind HSP und das KS eine Ausnahme, da sie im eigentlichen eine klinische Diagnose sind.²

Die Laboruntersuchung neben dem Blutbild, Blutaussstrich, Gerinnung, Thrombophilie-screening bei Ischämiezeichen an Finger bzw. Haut, BSG, CRP, GFR, LDH, CK, Leberfunktionsparameter, Urinanalyse, Thorax-Röntgen, EKG, Echokardiografie, Abdomensonografie, VZV-AK, Antistreptolysin-O Titer, auch C3/C4-Komplement, eine RF, ANA und ANCA-Testung enthalten.^{14,15}

Im Weiteren kommen unzählige auszuschließende Differentialdiagnosen in Betracht: Infektionserkrankungen, maligne Tumore, Vaskulopathien, sowie andere Systemerkrankungen.¹⁹ Bei seltenen Vaskulitiden mangelt es an zuverlässigen Krankheitsaktivitäts-Scores, die wichtig für die Evaluation des Therapieerfolges wären.¹³ Der Birmingham Activity Score (BVAS) wird bei ANCA-positiven Vaskulitiden empfohlen, wobei eine modifizierte Version in der Pädiatrie, der so genannte PVAS, angewendet wird. Dieses Akronym ist ein klinischer Index der 64 Manifestationen inkludiert und der Name leitet sich von „pediatric vasculitis activity score“ her.^{1,13}

Weiters kann die PET mit 18-Fluorodesoxyglucose Hinweise für die Krankheitsaktivität und somit auch für das Therapieansprechen liefern.^{2,10}

3.5 Therapie & Prognose

Besonders für die Behandlung seltener Vaskulitiden wurden Therapieschemen aus Studien erwachsener PatientInnen adaptiert, da es leider an evidenzbasierten Studien, angesichts der Seltenheit der Krankheiten, mangelt.^{1,6,15} Abgesehen von KS und HSP bestand die Therapie bisher meist aus Hochdosis-Kortikosteroiden, Cyclophosphamid und Plasmapherese. Cyclophosphamid weist eine hohe Toxizität auf, mit Risiken der Infertilität und erhöhter Rate für Malignität. Daher werden zunehmend alternative Wirkstoffe eingesetzt und bei Therapie wird bei postpubertären Patienten eine Kryokonservierung von Spermien durchgeführt.¹⁵ Weitere Aspekte neben der Immunsuppression sind die Thrombozytenaggregationshemmung, die Antibiotika- und Osteoporoseprophylaxe, sowie der Einsatz von PPI.¹⁵ In der Pädiatrie sind primäre systemische Vaskulitiden seltene,

schwere Erkrankungen, die wenn sie zu spät erkannt bzw. diagnostiziert werden eine schlechte Prognose vorweisen.^{15,20}

4 Einteilung der Vaskulitiden

Die Klassifikation der Vaskulitiden durch die CHCC wurde letztmalig 2012 revidiert. Ziel der CHCC war es nicht eine Diagnosehilfe zu bieten, sondern einen Konsens für Namen der Vaskulitiden mit passender Definition zu finden.^{8,11}

Die Einteilung der Vaskulitiden im Kindesalter mitsamt Klassifikationskriterien erfolgte 2008 anhand der Größe der betroffenen Gefäße in Vaskulitiden großer, mittlerer und kleiner Gefäße, wobei letztere noch in granulomatös und nicht granulomatös unterteilt wird. Daneben wird noch eine Gruppe variabler Gefäßgröße unterschieden, die keine prädominierendes Kaliber besitzt.^{5,6,19,21} Dabei ist anzumerken dass es eine gewisse Überlappung der Gefäßgrößen bei den einzelnen Formen geben kann.⁸

Tabelle 1. Klassifikationskriterien der pädiatrischen Vaskulitiden ^{9,21}	
Henoch-Schönlein Purpura	Kawasaki Syndrom
HK + 1 NK	HK + 4 NK
Purpura/Petechien, mit Betonung an UE	Fieber
Bauchschmerzen	nicht eitrig Konjunktivitis
Positive Histologie (IgA-Akkumulation)	Schleimhautveränderungen
Arthritis / Arthralgie	tastbare zervikale LK
Nierenbeteiligung	Exanthem
	Veränderungen an den Extremitäten
Takayasu Arteriitis	Polyarteriitis Nodosa
2 HK + 1 NK	1 HK + 1 NK
Aneurysma der Aorta oder ihrer Hauptäste	pathologische Histologie
Aneurysma/Dilatation der Pulmonalarterie	pathologische Angiographie
Pulsverlust oder Claudicatio	Hautbeteiligung
Blutdruckdifferenz in 4 Extremitäten	Myalgie / Verspannungen
Strömungsgeräusch	Hypertonie
Hypertonie	periphere Neuropathie
Erhöhung von Akutphaseproteinen	Nierenbeteiligung
Granulomatöse Polyangiitis	Primäre Vaskulitis des ZNS
3 Kriterien	3 Kriterien
Histologie (granulomatöse Entzündung)	Erworbene neuropsychiatrische Symptome
Beteiligung der oberen Atemwege	Histologie oder Angiographie die auf
Laryngotracheobronchiale Obstruktion	zerebrale Vaskulitis hinweist
Lungenbeteiligung	Fehlen von systemischer Vaskulitis oder
ANCA	anderer Erkrankung, welche diese
Nierenbeteiligung	Pathologie im ZNS bewirken könnte
HK = Hauptkriterium; NK = Nebenkriterium	

Da hier noch die Kriterien der EGPA fehlten wurden die Kriterien vom „American College of Rheumatology“ übernommen.¹⁹

Tabelle 2. Klassifikationskriterien d. eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis¹⁹	
EGPA	
4 Kriterien	
Asthma	Eosinophilie > 10%
Poly- oder Mononeuropathie	Pulmonale Infiltrate (nicht fixiert)
Extravaskuläre eosinophile Infiltrate mit Hautbeteiligung*	Paranasale Sinusauffälligkeiten

*Diese umfassen: Livedo reticularis, schmerzhafte subkutane noduläre Läsionen, vaskulitische Hautläsionen und oberflächliche oder tiefe Hautinfarkte.¹⁹

4.1 Vaskulitis großer Gefäße

Großgefäßvaskulitiden betreffen vornehmlich die Aorta und ihre Abgänge.^{8,22}

Diese Gruppe umfasst die Riesenzellerarteriitis und die Takayasu Arteriitis. Die Riesenzellerarteriitis, früher Mb. Horton, genannt wird in dieser Arbeit nicht näher beschrieben, da sie nur bei älteren PatientInnen vorkommt.^{5,9}

4.2 Vaskulitis mittelgroßer Gefäße

Vaskulitiden die prädominierend die mittelgroßen Gefäße betreffen sind das Kawasaki Syndrom und die Polyarteriitis nodosa. Dabei sind vorwiegend Viszeralarterien oder ihre Äste betroffen. In weiterer Folge entstehen häufig Aneurysmen und Stenosen.^{5,11}

4.3 Vaskulitis kleiner Gefäße

Dabei handelt es sich um Vaskulitiden, die vorwiegend kleine Gefäße betreffen, d.h. kleine parenchymale Arterien, Arteriolen, Kapillaren und Venolen. Mittelgroße Gefäße und unter Umständen auch große Gefäße können mitbetroffen sein.^{8,10,11}

4.3.1 ANCA-positive Vaskulitiden

Sie sind nekrotisierende Kleingefäßvaskulitiden mit wenig oder keiner Immunablagerung, bei denen anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper, kurz ANCA, vorkommen.

Dabei handelt es sich entweder um MPO-ANCA, die p-ANCA genannt werden, oder PR3-ANCA, so genannte c-ANCA, die beide mittels ELISA bestimmt werden.^{2,11,23–25}

Bei negativer ANCA-Serologie und zutreffen jeweiliger Diagnosekriterien kann der Terminus seronegative ANCA-Vaskulitis, Analog dem Terminus „seronegative rheumatoide Arthritis“, in Betracht kommen.¹¹

Es gibt 3 Hauptvertreter: granulomatöse Polyangiitis, eosinophile granulomatöse Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis.^{9,23,24,26}

4.3.2 Immunkomplex-Vaskulitiden

Diese Klasse beinhaltet die Purpura Schönlein-Henoch, die Anti-GBM-Krankheit, früher Goodpasture-Syndrom genannt, die kryoglobulinämische Vaskulitis, und die hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis.⁹

4.4 Vaskulitis variabler Gefäßgröße

Diese Gruppe umfasst 2 Vertreter: Morbus Behçet und die Cogan-Syndrom-Vaskulitis. Nur Mb. Behçet besitzt für diese Arbeit Relevanz, da dieses im Kindesalter auftritt.^{1,9}

5 Purpura Schönlein-Henoch

5.1 Definition

Die Henoch-Schönlein Purpura ist eine nicht-granulomatöse Immunkomplex-Vaskulitis der kleinen Gefäße, bei der ohne Bestehen einer Thrombozytopenie, obligatorisch eine Purpura, auftritt.^{8,10,21,27,28}

Der neue Name für HSP lautet IgA Vaskulitis.^{8,20,29}

5.2 Epidemiologie

HSP ist die häufigste pädiatrische Vaskulitis mit einer Inzidenz von 3-27 pro 100.000 oder sogar noch höher.^{1,3,5,8,9,14,19,28,30-36} In Großbritannien wird eine Inzidenz von 20,4, in Frankreich von 18,6, im mittleren Osten 6,7-12,9 und in Asien von 4,9, laut Chen et al (2014) sogar 70 beschrieben.^{1,8,27,29,34,37-39} Die meisten PatientInnen sind im Alter zwischen 2-11 Jahren.^{6,8,9,14,19,28} 75% der PatientInnen sind jünger als 8 Jahre und 90% jünger als 10 Jahre. Ein wenig häufiger erkranken Knaben, im Verhältnis zwischen 1,5-2 zu 1. Eine erhöhte Inzidenz kommt im Herbst sowie in den Wintermonaten vor, im Umkehrschluss findet sich ein Inzidenztief im Sommer.^{6,8,9,14,18,28,30,40} Kinder afrikanischer Herkunft erkranken seltener.^{28,33,41,42}

5.3 Ätiopathogenese

Faktoren, die zum Ausbruch der Krankheit führen, sind nach wie vor unbekannt, jedoch ist in der Mehrzahl der Fällen eine Infektion der oberen Atemwege in der Vorgeschichte zu finden.^{8,9,14,33,37,40,43,44}

Daneben wurde nicht nur über die Rolle von Infektionen sondern auch von Impfungen, Medikamente, Insektenstiche für die Krankheitsentstehung diskutiert.^{1,16,18,28,30,43} Als Infektiöse Faktoren wurden Beta-hämolisierende Streptokokken, Bartonella henselae, Parvovirus B19, Staphylococcus aureus, Helicobacter pylori, Haemophilus parainfluenza beschrieben.^{18,27,28,45-48}

Wahrscheinlich ist dass, IgA eine zentrale Rolle in der Pathogenese spielt, da sich bei Biopsien subendotheliale IgA Immunkomplexablagerungen (hauptsächlich IgA1) vorfinden, sowie erhöhte IgA Serumwerte sich während der Akutphase vorfinden.^{14,19,27,28,30,33,37}

Durch die Aktivierung des Komplementsystems wird eine vermehrte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, die zur Inflammation und damit Schädigung der Gefäße in Haut, Darm und Glomerula führt, induziert.^{18,19,33,37,40,49}

Die HLA Typen HLA-B35 und HLA-A11 sind mit einem erhöhtem Risiko für die Krankheit assoziiert, wobei HLA-DRB1*07 protektiv wirke und bei HLA-B35 Rezidive häufiger seien.^{28,29,50}

5.4 Klinik

Der Krankheit kann akut oder auch schleichend beginnen. Sie zeigt einen variablen Verlauf, ohne Auftreten von spezifischen Laborveränderungen, wobei prinzipiell ein Drittel nur über 2 Wochen Symptome zeigen, ein weiteres Drittel bis zu einem Monat und der Rest Rezidive innerhalb von 4 Monaten zeigt.^{6,14,15,20,45} Kennzeichnend ist die Purpura, meist zusammen mit Arthralgie bzw. Arthritis, abdominalen Schmerzen, subkutanem Ödem Hämaturie oder Proteinurie.^{6,18,40,43,51}



Abbildung 1: Palpable Purpura der unteren Extremität¹⁴
Bild A zeigt eine ulzerative, nekrotische Form und Bild B weist eine bullöse Form auf

Die Purpura kann überall auftreten aber ist klassisch auf den Streckseiten der unteren Extremitäten oder am Gesäß zu finden und im Gegensatz zu den Erwachsenen häufig auch am Gesicht oder an den Ohren. Sie ist nicht wegdrückbar, kann auch nekrotisch sein und tritt in Gruppen auf, die zwischen 3 und 10 Tagen bestehen bleiben.^{6,9,14,28,30,45,46,52} Seltener ist die Purpura ulzerativ, hämorrhagisch oder bullös, denen eine Korrelation mit erhöhter Komplikationsrate zugesprochen wird wie z.B. GI-Beteiligung.¹⁴

Hypertonie kann initial oder in der Remission auftreten.^{9,53} Gastrointestinale Komplikationen treten kurzfristig und renale Komplikationen langfristig auf.^{20,37,51,54}

Die Gelenksbeteiligung manifestiert sich meist an den unteren Extremitäten als akute symmetrische Oligo- oder Polyarthrit der großen Gelenke.^{9,14,18,30,55}

Eine Hämaturie, die häufigste Manifestation der Nierenbeteiligung, entwickelt sich meist in den ersten 4-6 Wochen. Seltener, nämlich bei schwerer Nierenbeteiligung, folgt eine reduzierte Nierenfunktion und eine progressive Glomerulonephritis.^{9,14,19,37,38,51} In der Literatur schwankt die Angabe für die Wahrscheinlichkeit einer Nierenbeteiligung zwischen 20-80%.^{6,18,32,37,38,40,51,54} Ödeme treten am Skalp, bei Gelenken, seltener an den Genitalen auf.^{9,14}

Die häufigsten GI-Beschwerden sind Bauchschmerzen sowie Brechreiz. Schwere Komplikationen wie massive Blutung, Invagination, Perforationen des Ileums, Aszites, Orchitis, Ureteritis und Pankreatitis, wurden nur selten beobachtet.^{6,14,27,30,40}

Selten entwickelt sich eine neurologische Symptomatik, die bei schwerem Krankheitsverlauf auftreten kann, als Folge von ZNS-Schädigungen, entweder durch direkte Effekte der Vaskulitis, hypertensive Enzephalopathie, oder indirekt durch die systemische Inflammation, wobei die Symptome häufig milde sind, wie z.B. Cephalaea, daher nur sehr selten gravierend sind.^{9,16,18,30,53} Weitere mögliche Manifestationen sind Wesensveränderungen, Epilepsie, wobei dort oft eine Hyponatriämie mitbeteiligt sei, fokale Ausfälle wie Aphasie, Hemi- oder Paraparese, kortikale Blindheit, Ataxie, Chorea, Nystagmus, Dysarthrie, Hemianästhesie, Mononeuropathie und unter anderem auch das Guillain-Barré-Syndrom.³⁰

Die Häufigkeit von neurologischen Symptomen werde laut Bérubé et al. (2014) jedoch unterschätzt. So würde sich eine von 14 Patientinnen /einer von 14 Patienten mit einer entsprechenden Symptomatik präsentieren und wiederum 20% davon erleiden ein persistierendes Defizit.³⁰ Daher jede 70. Patientin /jeder 70. Patient.

In bis zu 70% der PatientInnen findet sich eine Hypertrophie des Peyer-Plaques. Sekundär kann dies selten zu einer Intussuszeption führen.^{10,53}

Sehr selten kann sich eine pulmonale Hämorrhagie entwickeln und diese in weiterer Folge zu einem fatalen Ausgang führen.^{45,53}

5.5 Diagnostik

Um eine HSP zu diagnostizieren ist das Vorliegen des Hauptkriteriums, der palpablen Purpura, mit Betonung der unteren Extremitäten, sowie eine der Vier folgenden Nebenkriterien obligat: (I) diffuse abdominelle Schmerzen, (II) eine bestätigende Biopsie, (III) Arthritis und (IV) Nierenbeteiligung in Form von Hämaturie oder Proteinurie.^{1,6,18,29,31,56}

Die frühe Diagnose von Komplikationen des GI-Traktes ist wichtig für die Prognose. Abdomensonografie erweist sich als sensitiv bei intramuralen Blutungen.^{6,40,53} Es empfiehlt sich die Überprüfung auf okkultes Blut mittels Guajak-Test.⁶ Weiters könnten erhöhte D-Dimere einen Hinweis auf eine GI-Beteiligung liefern.⁵⁷ Bei Auftreten eines nephrotischen Syndroms, das histologischer Auffälligkeit eine Therapie mit ACE-Hemmern oder AT erforderlich macht, kann es hilfreich sein eine Biopsie durchzuführen, jedoch bei isolierter Mikrohämaturie und/oder geringgradiger Proteinurie kann man histologisch generell nur minimale glomeruläre Veränderungen feststellen.^{6,19,40}

Aufgrund der höheren Chronifizierungsrate bei Nierenbeteiligung, sollte die Nierenfunktion eng überwacht werden.¹⁶ Jene PatientInnen mit nur geringer Nierenfunktionseinschränkung sind primär zu beobachten.²⁰

Bei PatientInnen mit schwerer oder persistierender Proteinurie und/oder niedriger GFR, sollte eine Nephrologin/ein Nephrologe zugezogen werden und eine Nierenbiopsie wird empfohlen.²⁰

Eine Bildgebung führt oft nur zu spärlichen und unspezifischen Befunden, die nicht wesentlich zur Diagnosestellung sind. Verfahren der Wahl ist hier die Sonographie, die kleine mesenteriale Lymphknoten, Darmwand-verdickungen oder Intraperitoneale Flüssigkeit darstellen lässt. Imaging spielt weniger eine Rolle für die Diagnose als für die Evaluierung möglicher Komplikationen wie Pankreatitis, Darmperforationen, Gallengangsnekrose und alveolärer Hämorrhagie.^{10,40,58}

Der Blutdruck sollte regelmäßig bis 2 Jahre nach Remission und der Urin über 6 Monate, in denen die meisten Nephritiden auftreten, kontrolliert werden.^{19,27,40,59} Von einigen Autoren wurde auch eine lebenslange jährliche RR- und Urinkontrolle vorgeschlagen.²⁷

Bei Persistenz von Proteinurie und schwerer Nierenbeteiligung ist eine Metaphylaxe auch bei Remission über mindestens 5 Jahre angezeigt.^{19,40}

Differentialdiagnostisch sollte an eine Meningokokkämie, infektiöse Endokarditis, idiopathische thrombozytopenische Purpura, disseminierte intravasale Koagulopathie und bei rezidivierenden HSP Schüben an das familiäre Mittelmeerfieber gedacht werden, insbesondere bei ethnischen Wurzeln im Mittelmeerraum oder im nahen Osten.^{9,16,30}

Darüber hinaus ist an die Urtikarielle Vaskulitis, sowie andere Vaskulitiden und an das akute hämorrhagische Ödem (syn. Morbus Finkelstein, Kokardenpurpura Seidlmayer) des Kleinkindalters, sowie bei betroffenem Skrotum an eine Hodentorsion, zu denken.^{28,30,45,55}

5.6 Therapie

Für HSP gibt es keine Standardtherapie. Sie wird symptomatisch therapiert und oft ist ein abwartendes Offenhalten angebracht.^{5,18,20,53,55} Arthritis und Myalgien werden suffizient mit NSAR und Hautläsionen mit Glukokortikoiden peroral als Stoßtherapie behandelt.^{6,20,53} Darüber hinaus ist eine Vermeidung von einschnürender Kleidung, eine körperliche Schonung oder sogar insbesondere bei ausgeprägter Organbeteiligung eine Immobilisation, empfehlenswert.^{19,27,52,55} Im Falle des Auftretens einer Invagination muss chirurgisch interveniert werden. Eine präemptive Steroidtherapie zeigt keine Reduktion der Nierenbeteiligung. Bei geringer Nierenbeteiligung ist auch keine Steroidtherapie indiziert. Hingegen bei Proteinurie, nephrotischen Charakters, ist sie, aufgrund des höheren Risikos für Entwicklung von chronischer NINS, indiziert.^{1,5,6,19,20,31,32,53,60,61}

Dabei wird initial mit einer i.v. Stoßtherapie mit Methylprednisolon begonnen, danach oral über 3-6 Monate.^{20,53} Die Rezidivrate wird jedoch nicht durch eine Steroidtherapie gesenkt.^{31,62} In den schwersten Fällen wird in Kombination mit Cyclophosphamid therapiert. Alternativ können folgende Immunsuppressiva verwendet werden: Azathioprin, Mycophenolat Mofetil. Zusätzlich kommen noch Antihypertonika v.a. ACE-Hemmer zum Einsatz.^{18,20,28,37,60,63}

So empfiehlt die KDIGO laut ihren Leitlinien eine Therapie mit ebendiesen bei Proteinurie $>0.5\text{-}1\text{g/d pro } 1.73\text{m}^2$. Falls nach dem Therapieversuch weiters eine Proteinurie über 1g/d bei einer GFR über 50 besteht, soll über 6 Monate mit Steroiden therapiert werden.^{37,64}

Ebenso bei schwerer GI-Beteiligung werden Glukokortikoide, wie Prednison $1\text{-}2\text{mg/kg}$ p.d. über 1 Woche gefolgt von einer Ausschleichphase über 1-2 Wochen, eingesetzt, die

prompt zu einer Besserung der abdominellen Schmerzen führen, sowie das Risiko für Invaginationen senken.^{5,9,19,31,61}

Der Vollständigkeit halber seien noch eine mögliche Tonsillektomie, Plasmapherese, RTX sowie Dapson genannt, das sich als effektiv in der Therapie gegen chronische Purpura erwiesen hat.^{18,28,37,63–66}

5.7 Prognose

HSP ist meist eine gutartige und selbstlimitierende Erkrankung, wobei die Prognose für PatientInnen < 8LJ besser und im Umkehrschluss in der Adoleszenz schlechter ausfällt. Eine Remission von 1/3 des Patientengutes wird innerhalb des ersten Monats erreicht. Rezidiven, die häufig in den ersten 4 Monaten auftreten, verlaufen meist ähnlich wie der Erstverlauf aber milder. Die Nierenbeteiligung und GI-Symptomatik bestimmen maßgeblich die Prognose und ist der Hauptgrund für resultierende Morbidität und Mortalität der Krankheit. Das Risiko, bei Beteiligung der Nieren, welches häufiger bei Kindern älter als 4 Jahren, persistierender Purpura und schwerer abdomineller Symptomatik auftritt, zur Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz beträgt 5%, beim nephritischen Syndrom 10-20%, jedoch bei gleichzeitiger nephrotischer Komponente beträgt es 19-33%.^{6,9,16,19,27}

Auch die Nierenbiopsie hat einen Aussagewert im Hinblick auf die Prognose. So wird laut der ISKDC in 6 Klassen eingeteilt. Mit Limitationen ist bis einschließlich Klasse 2 eine bessere Prognose zu erwarten.^{27,54,63,67}

Als indikative Faktoren für einen erforderlichen verlängerten Krankenhausaufenthalt gelten Bauchschmerzen, Fieber, CRP über 45 mg/dl, Patientenalter über 6 Jahre.^{16,51}

Eine erhöhte Rezidivrate tritt wiederum bei verlängertem Krankenhausaufenthalt bzw. verlängerter Krankheitsdauer und bei Gelenkbeteiligung auf.⁵⁰

Es wurde berichtet, dass HSP verantwortlich für 1.6-3% der Fälle von Nierenversagen bei Kindern in Großbritannien ist. Darüber hinaus gebe es Jahre nach Abklingen der Krankheit eine erhöhte Inzidenz für Hypertonie und Präeklampsie.²⁷ Persistierende Purpura, geringe Faktor-XIII Aktivität, Auftreten von Ulzerationen und Nekrosen ist mit einer schlechteren Prognose und erhöhter Wahrscheinlichkeit für Nierenbeteiligung verbunden.²⁸

Einige Studien belegen die Korrelation von erhöhtem Auftreten von NINS bei Nierenbeteiligung, jedoch sind weitere Studien vonnöten um die genauen Prädiktoren, die sich negativ auf die Prognose der Nierenfunktion auswirken, festzustellen. So wird ein

Risiko bis zu 5% ein Nierenversagen zu entwickeln, bei PatientInnen mit Hämaturie und/oder minimaler Proteinurie beschrieben.^{6,30,59}

Noch Jahre nach Abklingen der Krankheit kann eine Nephritis auftreten. So kann beispielsweise im Rahmen einer Gravidität oder Transplantation eine Nephritis reaktiviert werden.^{9,19,38,59}

Die meisten neurologischen Symptome klingen bei Remission ab, aber selten bleiben Defizite bestehen wie Gesichtsfeldausfälle, Sprachstörungen und fokale Ausfälle.³⁰

6 Kawasaki Syndrom

6.1 Definition

Das Kawasaki Syndrom ist eine akute fieberhafte Vaskulitis, der mittleren und kleinen Gefäße, hauptsächlich der Koronararterien, welches v.a. im Alter zwischen 6 Monaten bis zum 5ten Lebensjahr auftritt.^{6,19,28,68,69} Neben dem klassischen KS, gibt es noch das inkomplette und atypische KS, welches nicht genau den unten angeführten Kriterien entspricht.^{6,70,71}

Der Verlauf der Erkrankung wird in 3 Phasen eingeteilt: die akute Phase, die subakute Phase und die rekonvaleszente Phase.^{9,68,72-74}

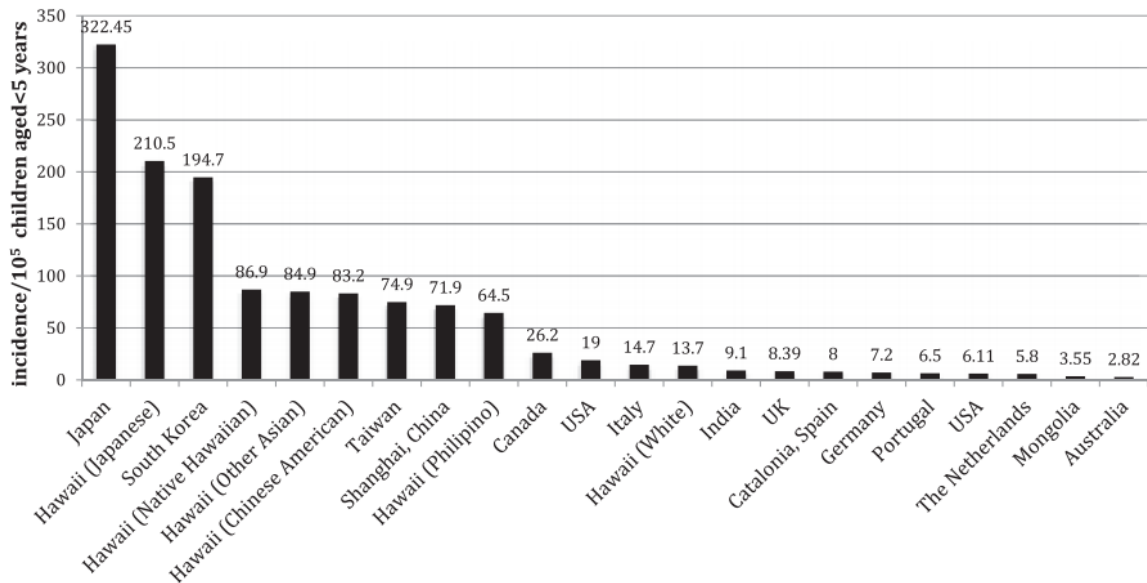
Das KS wurde unter anderem auch als mukokutanes Lymphknotensyndrom bezeichnet.^{5,11,72,75,76}

Die beim KS entstehenden Aneurysmen werden nach ihrer Größe in 3 Gruppen unterteilt: Von kleinen Aneurysmen spricht man bis 4 mm, von mittleren zwischen 4-8mm und um große Aneurysmen handelt es sich bei Größe über 8mm.⁷⁷

6.2 Epidemiologie

Die weltweit auftretende Krankheit ist am häufigsten in Japan und häufiger in Asien bzw. bei asiatischer Bevölkerung.^{6,8,9,28,35} Die Inzidenz in Japan beträgt 135-200 pro 100.000.⁶ Laut der Angabe von Barut et al. (2015) 239.6, laut Mossberg et al (2018) 265, laut Özen et al 2018 sogar 360.^{1,3,9} Laut Watts (2018) betrug sie im Jahre 2012 243.1 und es wird eine generelle Tendenz zum Anstieg der Inzidenz in Japan beschrieben, jedoch nicht in den USA, Australien und Europa, wo die Steigung ein Plateau erreicht hat.^{8,78} Laut einer anderen Angabe (Khubchandani et al. 2010) beträgt die Inzidenz bei japanischen Kindern in den USA 75-125.² Im Kaukasus beträgt sie 9-17, in Großbritannien 8.1 und in den USA 17-20,⁸ .^{1,6,27,28} Weiters beträgt sie, entsprechend der Nähe zu Asian, in Finnland 7.2-11.4, in Schweden 6.2-7.4, in Norwegen 5.4 und in Dänemark 4.9.^{9,79} In Deutschland beträgt die Inzidenz 6.4-7.2.⁸⁰

Abbildung 2 Inzidenz Kawasaki Syndrom laut Watts (2018)⁸



Ungefähr 85% der PatientInnen sind jünger als 5 Jahre und die Krankheit tritt seltener bei Säuglingen unter 3 Monaten auf.²⁷ Das KS tritt weltweit mit einer saisonalen Häufung auf. Jedoch scheint dies für tropische Gebiete wie Hawaii nicht zuzutreffen. So treten in den USA und Europa mehr Fälle in den Wintermonaten auf, in Japan hingegen vermehrt im Januar und Juli.^{3,27,68,72,81,82}

Das Verhältnis von Jungen zu Mädchen wird je nach Quelle als 1.25 bis 1.8 angegeben.^{6,8,28,68}

Darüber hinaus wurde eine erhöhte Inzidenz bei positiver Familienanamnese in Japan beschrieben. Ein bis zu 10-faches Risiko gilt für Geschwister und ein 2-fach erhöhtes Risiko bei Kindern von KS Erkrankten.^{72,83–85}

Sie ist nach HSP die zweithäufigste Vaskulitis und bei Kleinkindern die häufigste.^{16,19}

In Industriestaaten wie den USA ist das KS eines der häufigsten Ursachen für erworbene Herzkrankheiten.^{3,5,6,9,68,72,86}

6.3 Ätiologie

Die genaue Ursache vom KS ist unbekannt. Die saisonale Häufung klinischer Fälle, der akute Beginn, steigende Inzidenzzahlen mancher Regionen und das als epidemisch beschriebene Auftreten, lässt an infektiöse Trigger denken, die sich unter Umständen über windbeförderte Aerosole verbreiten könnten.^{8,9,16,28,68,72,87,88}

Die gemeinsame Neigung zur Bildung von Aneurysmata, verschiedener Ethnien, soll auf bestimmte Typen von HLA und Polymorphismen zurückzuführen zu sein.^{6,9,72,89}

Obwohl viele genetische Faktoren hypothetisch in Frage kommen, ist keine dieser ein definitiver Trigger.^{9,89}

6.4 Pathogenese

Gefolgt von der Entzündung in den Koronararterien werden VEGF, MMP-9, TNF- α und andere Proinflammatorische Zytokine ausgeschüttet. Diese Immunreaktion schädigt die Tunica Intima, die Membranae elasticae interna et externa fragmentieren und es kommt zur Ballonierung.⁹ Weiters sei genannt das TLR-Signalwege eine mögliche Rolle in der Pathogenese haben.¹⁶ Einzelnukleotid-Polymorphismen von ITPKC, CASP3, TGF- β , B-Lymphozyten Tyrosinkinase, FCGR2A, KCNN2 Genen zusammen mit einer Dysbalance von Th17/T-reg wurden als Faktoren für eine erhöhte Anfälligkeit für IVIG-Resistenz, bzw. in Folge für die Entstehung von Aneurysmen, benannt.^{28,72,90-93}

6.5 Klinik

Die ersten 1-2 Wochen ab Beginn des Fiebers bezeichnet man als akute Phase. Daraufhin beginnt die ebenso 1-2 Wochen andauernde subakute Phase. Schließlich folgt die so genannte rekonvaleszente Phase die nach 6-8 Wochen endet.^{9,68}



In der akuten Phase zeigt sich charakteristisch ein Fieber, zwischen 39-40 C°, welches sich weder durch Antibiotika noch durch Antipyretika senken lässt.^{9,28,72} Daneben zeigen sich Symptome wie einseitige oder beidseitig konjunktivale Injektionen, aphthöse Stomatitis, Erythem auf der Mundschleimhaut.^{9,72} Spezifisch sind rissige, eventuell auch blutende, Lippen.⁹ Weiters auffällig ist ein stammbetontes morbilliformes oder scarlatiniformes Exanthem, sowie Hautveränderungen an den Händen und Füßen, welche als Weichteilödem anmutend beginnen und später von akral aus zu schuppen beginnen.^{9,16,73} Bilaterale geschwollene Handflächen und Fußsolen sind ein typisches Bild.⁹ In der akuten Phase zeigt sich eine meist beidseitige, oder auch seltener einseitige, zervikale Lymphadenopathie.⁹

Abbildung 3: typische Klinik des KS⁶⁹

A: beidseitig konjunktivale Injektionen, B: Erdbeerzunge, C: rissige Lippen, D: LK-Vergrößerung, E: Erythem, F: Ödem und Erythem, G: Desquamatio

Typische Schleimhautveränderungen und Lymphadenopathie fehlen bei Säuglingen jünger als 6 Monaten.^{9,94,95} Weitere gelegentliche Symptome sind: Unruhe, Diarrhö, Gallengangsentzündung, Hepatitis, Gallenblasenhydrops, Ikterus, Pankreatitis, Petechien, aseptische Meningitis, Uveitis anterior, Arthralgie, Arthritis, Atemwegsbeteiligung, Otitis media, Tympanitis, Urethritis, Cheilitis, Ataxie, Meatitis, und Fazialisparese.^{9,16,27,28,71,72} Diese zuvor genannten unspezifischen Symptome können die rechtzeitige Diagnose erschweren, besonders wenn die klassischen Kriterien fehlen.⁹⁶⁻⁹⁹

In der subakuten Phase lösen sich Symptome wie Fieber, Lymphadenopathie und Erytheme auf. Typisch für diese Phase ist eine Thrombozytose und Desquamation der Finger. Weiters trägt diese Phase das höchste Risiko für Mortalität bei PatientInnen mit Aneurysma, welches sich meistens in dieser und der rekonvaleszenten Phase bildet, mit sich.^{68,72}

Nach Abklingen dieser Symptome beginnt die rekonvaleszente Phase, die wiederum mit Normalisierung der BSG endet.⁶⁸

Neben der Koronarbeteiligung, die bis zu Jahrzehnte später zu Stenosierung der Arterien und damit zu einem Herzinfarkt führen kann, wurden auch Arrhythmien, Peri- und Myokarditis beobachtet.^{9,27,68,100} Abgesehen von den Herzkranzgefäßen können seltener der Truncus coeliacus, A. mesenterica, A. axillaris, A. iliaca communis, A. renalis, A. subclavia und A. femoralis betroffen sein.^{10,28,72}

Seltene Komplikationen sind Araneurysmaruptur, Makrophagenaktivierungs-syndrom, und SIADH.^{27,68}

6.6 Diagnostik

Die Kriterien für die Diagnosestellung sind seit 5 Tage bestehendes Fieber und mindestens 4 von 5 der im Folgenden genannten Symptomen: A) polymorphes Exanthem, B) beidseitige nicht eitrig Konjunktivitis, C) Veränderung in der Mundhöhle und Lippen, D) Erythem oder Blutung E) zervikale Lymphadenopathie.^{1,5,6,10,28,68}

Zu beachten ist dass, klinische Symptome nicht immer gemeinsam auftreten, daher ist die genaue Anamneseerhebung essentiell.^{72,101-103} Als inkomplettes KS, welches gehäuft bei Säuglingen vorkommt, bezeichnet man das Vorhandensein von Aneurysmen bei bestehendem Fieber und 2 oder 3 der genannten Symptome.^{6,10,16,19,70}

Die inkomplette Form tritt in 15-20% auf.¹⁰⁴

Laut Leitlinien der AHA soll bei Säuglingen jünger als 6 Monaten die ein seit 7 Tagen bestehendes Fieber, sowie auffällige Laborparameter und das Vorkommen von 2 der oben genannten Kriterien aufweisen, zur Abklärung eines möglichen inkompletten KS eine Echokardiographie durchgeführt werden.^{9,68,72,75,105} Abgesehen davon treten noch manchmal Arthritis, Pneumonie, Uveitis, Meningitis und Otitis auf.^{5,6}

Das so genannte atypische KS zeigt sich oft mit hohem Fieber und Symptomatik, die aber nicht in den oben genannten Kriterien entsprechen, wie Niereninsuffizienz, Lungen- und GI-Beteiligung.^{5,6,72} Es sind jedoch auch Fälle von atypischem KS ohne Fieber beschrieben.¹⁰⁶

Es gibt keine spezifischen Laborveränderungen. Anämie, Leukozytose, erhöhte Transaminasen, GGT-Erhöhung, Hypoalbuminämie, Hyponatriämie und sterile Pyurie wurden beobachtet.^{6,9}

Die Echokardiographie ist der Goldstandart zur Evaluation der Koronararterien in der akuten Phase.^{6,10,107-109} Dadurch können Myo- und Perikarditis diagnostiziert, die periluminale Echogenität beurteilt und in der subakuten und rekonvaleszenten Phase Koronaraneurysmen und Dilatationen detektiert werden. Besonders bei älteren PatientInnen kann ein zusätzliches Herz-MRI vorher unerkannte Läsionen, wie Ischämien, Entzündungen und Infarkte entdecken. In besonders herausfordernden Fällen kann eine konventionelle DSA Koronarangiographie notwendig werden. Mehrschicht-Spiral-CT eignet sich zwar gut zur Detektion von Läsionen der Koronararterien, jedoch ist sie nur begrenzt aussagekräftig und strahlungsintensiv.^{10,86,107,110}

Eine PET liefert nur limitierte Aussagen über eine Entzündung der Koronararterienwand wegen des Glukoseverbrauchs des Myokards.¹⁰ Ein Belastungs-EKG erweist sich als nicht sensitiv.¹¹¹

CRP und Thrombozytenzahl sollten in 2 wöchentlichem Abstand bis zur Normalisierung kontrolliert werden. Eine Echokardiographie sollte im Abstand von 6-8 Wochen erfolgen.¹⁹ Anzumerken ist dass, nach einmal erfolgter IVIG-Gabe BSG keine verlässlichen Werte mehr liefert und man sich auf bezüglich Entzündungsmarker auf CRP Werte fokussieren sollte.⁶⁸

Bei erkrankten Kindern die eine BCG Impfung erhalten tritt in 49.8% der Fälle eine lokale Impfreaktion auf.⁹ Es wurde diskutiert diese Einstichstellenreaktion für diagnostische Zwecke einzusetzen, die auch Hinweise auf die Schwere des Verlaufes schließen lassen könnte, da man eine Korrelation zwischen verstärkter Lokalreaktion und Krankheitsschwere gefunden hat.^{16,72}

Der Labormarker NT-proBNP, der von ventrikulären Kardiomyozyten produziert wird, könnte möglicherweise in Zukunft nützlich für die Diagnose von KS sein, oder auch als ein Indikator für IVIG-Resistenz dienen.^{112–116}

Differentialdiagnostisch zu einem inkompletten KS kommt die systemische juvenile Arthritis in Frage, worauf erhöhte Werte von IL-18 hindeuten können.¹⁶

Weiters kommen differentialdiagnostisch Streptokokken- und Staphylokokkeninfektionen in Frage.⁷³ Nicht nur bei der systemischen juvenilen Arthritis, sondern auch bei PAN, GPA und MPA können Koronararterienaneurysmen auftreten.¹⁶

6.7 Therapie

Empfohlen wird die Therapie mit IVIG in der Dosis von 2g / kg (maximal 40g) per Infusion über 10-12 Stunden, sowie mit ASS in der Dosis von 30-50mg / kg, welche besser verträglich als die der früher empfohlene Dosis von 50-80mg ist, aufgeteilt auf 4 tägliche Verabreichungen in den ersten 10 Tagen, idealerweise sogar innerhalb der ersten 7 Tage nach Krankheitsbeginn.^{1,5,6,9,20,96} Während der Behandlung sinkt das Fieber schnell und klinische Symptome klingen ab.^{9,68}

Nachdem 48-72h lang kein Fieber besteht erfolgt die Dosisreduktion auf 3-5mg / kg von ASS einmal täglich.^{5,6,19,20,68}

Die Therapie mit ASS sollte bei fehlender Koronarbeteiligung laut Empfehlungen der AHA 6-8 Wochen fortgeführt werden, hingegen laut Barut et al 2015 sogar für 1 Jahr und bei deren Mitbeteiligung lebenslang erfolgen.^{9,68}

Bei Aneurysmen größer als 8mm zeigte die Kombinationstherapie von OAK und ASS eine Risikoreduktion für Herzinfarkte, daher ist sie in diesem Fall empfehlenswert.^{6,19,72}

Die Persistenz des Fiebers länger als 36h nach erfolgter IVIG Infusion bedeutet ein Nichtansprechen der Therapie, das in bis zu 20% der Fälle auftritt und ohne zusätzliche Therapie ein erhöhtes Risiko für die Aneurysmabildung mit sich bringt. Obwohl es keine Leitlinien für therapierefraktäre PatientInnen gibt, wird eine zweite Gabe von IVIG empfohlen.^{5,6,16,19,27,28,68,117}

Der Kobayashi-Score, der leider nicht für die westlichen Ethnien geeignet ist, liefert einen bei einem Score von >4 einen Indikator für ein erhöhtes Risiko einer IVIG-Resistenz und bei >7 ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Koronararterienaneurysmen. So sollen bei erhöhtem Risiko bei erstmaliger IVIG Gabe zusätzlich Glukokortikoide verabreicht werden.^{1,5,68,118–122} Darüber hinaus gibt es noch den Egami-Score mit einer Spezifität und Sensitivität von annähernd 80% in der japanischen Bevölkerung, der bei größer gleich 3

ein erhöhtes Risiko für IVIG aufzeigt. Der Egami-Score setzt sich aus folgende Faktoren zusammen: Patientenalter, Krankheitsdauer in Tagen, Thrombozytenzahl, CRP und ALT.^{117,123} Daneben gibt es noch den Sano-Score der den beiden anderen in Hinblick auf Sensitivität und Spezifität unterlegen ist.¹²³

Nichtsdestotrotz wurde noch kein Algorithmus entwickelt um die IVIG Resistenz verlässlich vorherzusagen.^{112,123,124}

Laut Deschner et al (2015) und Sag et al (2017) ist zusätzlich zur zweiten IVIG Gabe Prednisolon 2mg/kg pro Tag eine zusätzliche Therapieoption.^{5,19}

Als Alternative bei Nichtansprechbarkeit gelten Stoßtherapie mit Methylprednisolone 1x täglich i.v. 20-30mg/kg für 3 Tage oder auch TNF- α -Inhibitoren, wie Infliximab in der Dosierung von 5mg/kg.^{5,6,16,19,28,68} Infliximab reduziert jedoch nicht das auftreten einer Therapieresistenz.¹²⁵

Es ist jedoch anzumerken, dass in der japanischen RAISE Studie die Überlegenheit von einer niedrig dosierten Langzeittherapie mit Prednisolon gegenüber der Hochdosisstoßtherapie mit Methylprednisolon ausgesprochen wurde. Im Übrigen wurde gezeigt, dass eine initiale Kombinationstherapie von IVIG und Glukokortikoiden, die Bildung für Koronararterienaneurysmen senkt, jedoch gibt es keine klare Empfehlung wann und mit welcher Dosis diese Kombination benutzt werden sollte.²⁰ Bei wiederholter IVIG Gabe sprechen 3-4% der PatientInnen nicht auf die Therapie an an.⁹¹⁶ Als weitere alternative Pharmaka werden exemplarisch Calcineurininhibitoren, Rituximab, Cyclophosphamid oder Anakinra genannt.^{5,9,16,68,110} Hierbei ist auf den Mangel an Daten bezüglich der Therapie mit diesen Pharmaka hinzuweisen.¹²⁶ Eventuell könnte sich eine Therapie mit Statinen günstig auf die Entwicklung von Aneurysmen auswirken.¹²⁷

Von einer Therapie mit MTX, dem in einigen Fallberichten Potential zugesprochen wurde, wird seitens der AHA wegen des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses abgeraten.^{68,72}

In einigen Fällen von zweimalig frustraner IVIG-Infusion wurde erfolgreich eine Plasmapherese eingesetzt. Die Dauer der Behandlung, die individuell angepasst wird, soll in etwa 3-4 Tage andauern.⁷²

Risikofaktoren für das Nichtansprechen sind: männliches Geschlecht, Alter unter 1 Jahr, Therapiebeginn in der subakuten Phase, Thrombozytopenie, niedriges Albumin, niedriges Hb, niedrige Na-Werte. Darüber hinaus persistierende hohe CRP-Werte und niedriges Albumin die nach IVIG-Infusion noch bestehen.^{9,68,128}

Nach Entlassung der PatientInnen sollten diese nach 4-6 Wochen beim Kardiologen vorgestellt werden. Bei Vorliegen eines Aneurysmas sind halbjährliche Kontrollen

notwendig und die Therapie mit ASS soll solange das Aneurysma besteht fortgeführt werden, bzw. bei einem Aneurysma größer 8mm (Z score >10) wird eine Antikoagulation mit einem Ziel INR zwischen 2-2,5 empfohlen und ASS soll lebenslang genommen werden.^{1,5,68,129} Falls nur eine Dilatation und noch kein Aneurysma vorliegt sollte stattdessen eine Duale Plättchen-hemmung erfolgen.^{5,68} Bei Auftreten von Ischämie sollte eine Koronarangioplastie oder eine Revaskularisierung erwogen werden.¹²³

6.8 Prognose

Obwohl das KS zwar eine selbstlimitierende Erkrankung ist, erleiden bis zu 25% der unbehandelten PatientInnen ein Koronararterienaneurysma. Bei Behandlung nur zu 3-5% ein Aneurysma oder eine Dilatation.^{6,10,19,28,68,72,130} Bis zu 1% der PatientInnen entwickeln ein großes Aneurysma (>8mm).^{91,111,131}

Die Prognose verschlechtert sich ebenso bei verspäteter Diagnose, da die Folgen während subakuten Phase und auch danach entstehen, wenn noch nicht mit der Therapie begonnen wurde.^{1,9,28,68} Als wichtigster Prädiktor für die Langzeitprognose gilt der Schweregrad der Gefäßbeteiligung 1 Monat nach dem Krankheitsbeginn.⁵

Das Risiko für Koronarbeteiligung wird durch folgende Faktoren erhöht: männliches Geschlecht, junges Alter, langes Fieber, verspätete Diagnose, Persistenz des Fiebers nach Therapie, niedrige Hb-Werte, Leukozytose, erhöhte Akutphaseproteine, Thrombozytopenie, niedrige Albuminwerte.^{8,110,117,132,133} Junges Alter gilt als ungünstiger Prognosefaktor aufgrund der häufigeren inkompletten oder atypischen Verlaufsform.^{16,72,134}

Die in der Akutphase, auch bei Fehlen von Dilatation der Koronararterien, erhöhte Dicke der Tunica Intima soll mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse korrelieren.⁹

Weiters spielt auch die Ethnie eine Rolle für die Prognose.⁹ Fusiforme Aneurysmen, sowie kleinere Aneurysmen haben eine bessere Prognose.^{27,71,77,111,135}

Rezidive treten in 2-4% der Fälle auf.^{28,68}

Akute Mortalität tritt hauptsächlich in den ersten 15-45 Tagen. Myokardinfarkte traten zuvor in 1-2% auf und wurde durch Disease-Awareness auf unter 1% gesenkt.^{2,68} Laut Lakdawala et al. (2017) beträgt das Mortalitätsrisiko 0.01%-0.2%.²⁸

Als mögliche Langzeitfolge wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie beschrieben.¹³⁶ Für eine genauere Kenntnis der nicht zu außer Achtung zu lassenden psychosozialen Konsequenzen für PatientInnen und deren Familien bedarf es

weiterer Studien.¹³⁷ Auch wurde über kognitive Defizite berichtet, deren erhöhtes Auftreten seitens kontroverser Studien fraglich ist.¹³⁸

7 Takayasu Arteriitis

7.1 Definition

Die Takayasu Arteriitis ist eine chronische granulomatöse Vaskulitis, unklarer Ätiologie, der großen Arterien, die häufig die Aorta, ihre Hauptäste und die Lungenarterien betrifft.
10,16,19,139,140

Je nach betroffenem Gefäß wird die TA in 5 Typen eingeteilt:

Bei Typ I sind supra-aortale Arterien, bei Typ IIa sind nur Aorta ascendens oder der Arcus Aortae, bei Typ IIb sind Aorta descendens mit oder ohne den Arcus Aortae oder proximale Anteile, bei Typ III sind der Arcus Aortae, seine Äste und zusätzlich A. thoracica, Aorta abdominalis oder Aa. renales, bei Typ IV ist nur Aorta abdominalis, oder die Aa. renales betroffen und bei Typ V handelt es sich um eine Mischform der anderen Typen oder um eine generalisierte Involvierung.^{10,139,141}

7.2 Epidemiologie

Am häufigsten wird die Erkrankung bei jungen Frauen beobachtet, besonders bei japanischer Abstammung. Die Inzidenz in Kaukasien beträgt 0.12-0.26 /100.000 in Europa 0.1-0.2, in Nordamerika 0.26 und im Süden von Schweden 0.7.^{3,5,8,19,20,139} In der asiatischen Bevölkerung ist die Prävalenz bis zu 100-fach häufiger und es besteht ein Altersgipfel in der dritten und vierten Dekade.^{9,16,19} Ein häufigeres Vorkommen beim weiblichen Geschlecht wird beschrieben. Leider gelten die hier angeführten Inzidenzen für das gesamte Patientenkollektiv und es finden sich keine Inzidenzen der Erkrankung im Kindesalter.^{3,5,21,139}

Obwohl sie nur selten bei PatientInnen unter 16 Jahren auftritt, gilt sie, je nach Angabe, als die dritthäufigste pädiatrische Vaskulitis und ist der einzige Vertreter der Gruppe der Großgefäßvaskulitiden.^{5,9,16,142} Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 11 Jahren.¹

TA gilt als die häufigste renovaskuläre Ursache für Hypertonie bei Kindern in Asien.⁵

7.3 Ätiopathogenese

Über einen Zusammenhang einer Tuberkuloseinfektion und TA, in gewissen Regionen wird diskutiert.^{9,143,144}

Des Weiteren wurde eine Assoziation mit HLA untersucht.^{6,8,141,143,144}

Nichts desto trotz bleibt die Ursache der Entzündung unbekannt.^{6,16,140,143}

Auf die Gefäßwandentzündung folgt eine konzentrische Wandverdickung, Fibrosierung mit konsequenter Stenose, oder seltener Aneurysmabildung mit dem Risiko zur Entwicklung muraler Thrombosen. Am Ort der Entzündung werden große Mengen von IL-6 produziert, das mit den initial häufig vorkommenden Symptomen wie Fieber, Unwohlsein, Myalgie und Gewichtsverlust korreliert.⁹ Laminae muscularis et elastica werden durch narbiges Bindegewebe ersetzt.¹⁹ In die Lamina adventitia infiltrieren Granulozyten und es finden sich dort B-Zellen, T-Zellen und dendritische Zellen vor.¹⁹

7.4 Klinik

Initial zeigt sich in der akuten inflammatorischen Phase eine floride Gefäßentzündung, mitsamt konstitutionelle Symptome wie Fieber, Inappetenz, Gewichtsverlust und Nachtschweiß, welche gefolgt ist, von einer späteren fibrotisch-stenotischen Phase die keine erhöhten Akutphaseproteine aufweist und zu einer konzentrischen Wandverdickung, Fibrosierung mit konsequenter Stenose, oder seltener zur Aneurysmabildung mit dem Risiko zur Entwicklung muraler Thrombosen, führt.^{5,10,20,145} Als häufigstes Symptom wird Hypertonie, gefolgt von Pulsabschwächung bzw. Pulsverlust und Strömungsgeräusche beschrieben.^{5,9,16,20,145} Meist zeigen sich Symptome systemischer Inflammation. Unspezifische Symptome wie Fieber, Müdigkeit, Unwohlsein, Arthralgie, Myalgie, Bauchschmerzen, hypertensive Retinopathie, Gewichtsverlust Herzinsuffizienz, Kopfschmerzen und Krämpfe wurden beobachtet.^{9,16,20,146}

Strömungsgeräusche und reduzierte Pulse finden sich in der ischämischen fibrotisch-stenotischen Phase der Erkrankung.⁹

Die Krankheitsprogression ist unterschiedlich und nur selten selbstlimitierend. Oft zeigt sich eine fortschreitende Vaskulitis mit Neigung zu Rezidiven und eine hohe Mortalität.^{19,146,147}

7.5 Diagnostik

Zur Diagnosestellung werden die 2 Hauptkriterien und mindestens 1 Nebenkriterium benötigt. Hauptkriterien sind Angiographie der Aorta oder ihrer Hauptäste mit entweder einem Aneurysma oder Dilatation der Pulmonalarterie. Die 5 Nebenkriterien sind Pulsverlust oder Claudicatio, Blutdruckdifferenz >10mmHg in den 4 Extremitäten, Strömungsgeräusch, Hypertonie und Erhöhung der Akutphaseproteine.^{1,5,6,145}

Im Labor zeigt sich meist eine Erhöhung von Akutphaseproteinen in der akuten inflammatorischen Phase.^{5,9,146} Im Umkehrschluss bedeutet ein nicht vorhandener Anstieg von Akutphaseproteinen nicht den Krankheitsausschluss, da dies meist in späterer Phase

der Erkrankung der Fall ist. Ebenso schließt ein normaler Befund der Bildgebung die Diagnose PAN nicht zwingend aus.^{5,9,15} Die häufigsten Gefäßläsionen sind Stenosen gefolgt von Okklusion, Dilatation und Aneurysma.²⁷

MRA und CTA sind wesentlich für die Diagnosefindung, da die konventionelle Angiographie mit DSA, die den eigentlichen Goldstandard darstellt, sehr invasiv und strahlenbelastend ist. Es gibt kontroverse Meinungen über die Überlegenheit von CTA gegenüber MRA.^{5,9,10,27,144} Daneben sei noch die Dopplersonographie als wichtige bildgebende Methode für die Frühdiagnose genannt.^{144,145,148,149}

Mit gewissen Einschränkungen ist die PET eine geeignete Methode um die Krankheitsaktivität zu messen.^{5,10,144,150}

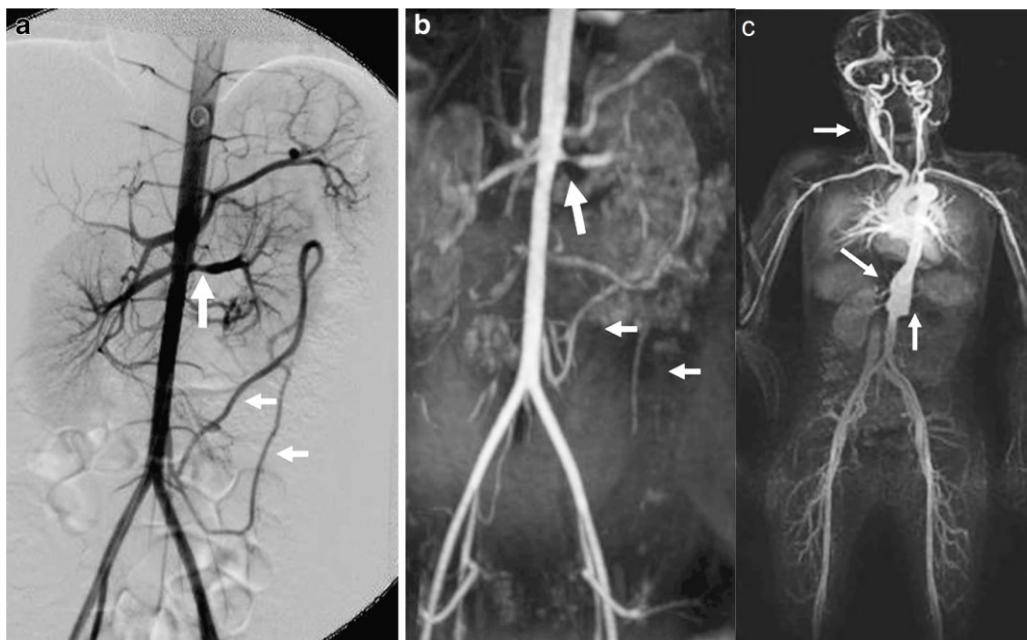


Abbildung 4 MRA Angiographie¹⁰

Bild A und B zeigen eine bilaterale Nierenarterienstenose mit einer kompensierten kollateralen Zirkulation. Bild C zeigt einen anderen Patienten: eine dilatierte rechte A. Carotis und ein Aortenaneurysma.

Besonders bei jüngeren PatientInnen kann es öfter zu verzögerten Diagnosen kommen.^{6,151} Dies wiederum führt zum Fortschreiten der Krankheit, mit der Konsequenz der Organschädigung.^{16,141,142,145} Deshalb ist eine ausführliche Untersuchung, eine Erwägung der Diagnose von TA, die eine genaue Auskultation beinhaltet, bei Kindern mit Hypertonie und den anderen vorher genannten unspezifischen Symptomen sehr wichtig.^{9,143,150}

Die Bestimmung der Krankheitsaktivität erweist sich als schwierig, sowie noch schwieriger bei PatientInnen im Kindesalter. Grund dafür sind die mangelhafte Sensitivität der Akutphasereaktanden, unspezifische Symptome und der schleichende Verlauf.^{16,150}

IL-6 könnte als korrelierender Marker für die Krankheitsaktivität dienen.¹⁴⁴

Differentialdiagnostisch sollte an die fibromuskuläre Dysplasie, Tuberkulose, und das Behcet Syndrom gedacht werden, da sie auch zu einer Arterienwandverdickung führen können.¹⁰ Des Weiteren könnten das Marfan Syndrom, Syphilis, das KS, und die Aortenisthmusstenose als Differentialdiagnose in Frage kommen.¹⁴⁵

7.6 Therapie

Es gibt keine kontrollierte Studie über die Therapie von Takayasu Arteriitis im Kindesalter.^{9,16,19,20,150} Eine aggressive immunsuppressive Therapie und zeitgerechte endovaskuläre Intervention können die Krankheitsprogression unterbinden und senken somit die Mortalität.^{5,16,142,152}

Eine initiale Therapie mit Glukokortikoiden und einem Immunsuppressivum, wie MTX, AZT oder CYC sowie einer Erhaltungstherapie mit MTX zeigten sich als effektiv bei pädiatrischen PatientInnen.^{9,20,146}

Vor allem bei schweren oder therapierefraktären Fällen wurde oft Cyclophosphamid benutzt. Alternativ kommen auch TNF-Alpha Blocker in Betracht, von denen ein gutes Ansprechen berichtet wurde, und die zunehmend benutzt werden.^{6,20,27,146} Daneben ist auch Rituximab eine mögliche Alternative.¹⁹ Eine empfohlene supportive Medikation mit 1g Calcium pro Tag und Vitamin D 1000 IE pro Tag sei genannt. Je nach Schwere der Gefäßläsionen kann eine Antikoagulation notwendig werden. Niedrig dosierte ASS wird empfohlen und bei Hypertonie mit ACE-Hemmern therapiert.¹⁹

Als Immunsuppressoren werden Azathioprin 2-3mg/kg p.d., MTX à 20mg/m² pro Woche, Cyclophosphamid à 1-2mg/kg p.d. oral oder 500-750mg/m² pro Monat i.v. eingesetzt.¹⁹

Angioplastie ist indiziert bei Nierenarterienstenosen, Aortenklappenstenose und auch bei mehr als 3 Stenosen. Sie erhöhen die 5-Jahresüberlebensrate auf 80-95%.^{9,16}

Bei akuter exazerbierender Organfunktionsminderung, wie Nierenversagen, Visusverlust oder Schlaganfall ist eine Glukokortikoidstoßtherapie mit Methylprednisolon über 3 Tage in der Dosis von 20-30mg/kg p.d. indiziert.¹⁹

Die Therapie mit Tocilizumab, dessen Effektivität sich auch bei Erwachsenen erwiesen hat, scheint, gezeigt anhand von Fallstudien, auch bei Kindern effektiv zu wirken.^{1,4,5,9,20,146,153}

Bei Absetzen der Glukortikoide kommt es sehr häufig zu Rezidiven, daher muss die Therapiedauer in gewissen Fällen jahrelang fortgeführt werden.^{19,145}

Stenosen können durch eine Angioplastie therapiert werden.^{9,145,154,155}

7.7 Prognose

Die Prognose der Krankheit zeigt große Variabilität.⁹ Das 5-Jahresüberleben betrug früher 65%, in rezenten Angaben 73%.²⁰ Die häufig verzögerte Diagnose führt wiederum zu einer Verzögerung der Therapie. Dadurch entstehen irreversible Schäden, die zur Verschlechterung der Prognose und des Outcomes führen. In einer Vielzahl der Fälle wird die Diagnose erst in der fibrotisch-stenotischen Phase gestellt.^{142,144,156,157} Ein junges Alter verschlechtert die Prognose während die TA bei Kindern generell aggressiver verläuft.^{19,154,156}

Stenosen sind irreversibel und können zu folgeschweren Komplikationen führen wie renaler Hypertonie, Claudicatio, Myokardinfarkt und Insult.^{9,143,152}

Laut Sag et al 2017 entwickeln 50% der PatientInnen innerhalb von 10 Jahren ein Rezidiv.⁵

Zunahme der Gefäßbeteiligung, Insult, Aortenklappenstenosen, Aneurysmen und pulmonale Hypertonie sind prognostisch ungünstige Indikatoren für die Mortalität.^{9,19,154} Kardiovaskuläre Schädigung und Organschäden sind Hauptfaktoren für die erhöhte Mortalität.^{6,20,152}

8 Polyarteriitis nodosa

8.1 Definition

PAN ist eine nekrotisierende Vaskulitis mittleren Arterien und kleinen Arterien aller Altersklassen, mit variabler Organbeteiligung, die sich als Syndrom unterschiedlicher klinischer Präsentationen manifestiert.^{5,6,9,11,28,45}

Von einigen AutorInnen wird die kutane Form der PAN als eigene Form angesehen.^{14,16,158–160}

8.2 Epidemiologie

Sie gilt laut einigen Angaben, trotz fehlender Inzidenzangaben für Kinder und mit regionalen Schwankungen, als dritthäufigste Vaskulitis.^{1,5,6,19} Cave: die Erkrankung könnte möglicherweise seltener sein aufgrund möglicher früherer Fehldiagnosen aufgrund ähnlicher Präsentation wie etwa bei der Adenosin Deaminase-2 Defizienz, weiters ist die Differentialdiagnose zu den ANCA-positiven Vaskulitiden nur mit der ANCA-Bestimmung suffizient und die in Vergangenheit nicht durchgeführt wurde.^{5,8,161,162}

Andere Angaben sprechen von weniger als 100 beschriebenen Fällen von PAN in der Kindheit und insgesamt gibt es keinen Konsens in der Literatur.¹⁶³

PAN tritt ohne Geschlechterdominanz in allen Altersgruppen auf und der Krankheitsbeginn bei Kindern ist meist im 9-10 LJ.^{1,5,9} Laut der Angabe von Watts 2018 gibt es eine Knaben zu Mädchen Rate von 1.5.⁸

Es wird eine höhere Prävalenz bei PatientInnen mit familiärem Mittelmeerfieber beschrieben, wobei diese auch meist in jüngerem Alter erkranken.^{6,19}

8.3 Ätiopathogenese

Die Ätiopathogenese ist unklar. Man geht von infektiöser Pathogenese aus, wobei es eine Assoziation von Infektionen mit Streptokokken und dem Auftreten von kutaner PAN gibt.^{6,14,19,27,28} Bei gleichzeitigem Rückgang der Hepatitis B Infektionen zeigte sich auch eine Abnahme der Häufigkeit von der PAN. Dies würde auch für eine infektiöse Triggerung sprechen.^{8,16,161}

Von manchen AutorInnen wird PAN als Komplikation von Hepatitis B und C genannt.^{8,27,159}

Weiters wurde beschrieben, dass Superantigene für die Pathogenese eine Rolle spielen können und in gewissen Ethnien wurde eine Assoziation mit dem Familiären Mittelmeerfieber genannt.^{27,164,165} Durch die aus der segmentalen transmuralen Gefäßentzündung resultierende Ischämie, die entweder transient oder permanent ist, ergeben sich die weiter unten beschriebenen Symptome.¹⁹

Die Nierenbeteiligung rührt von der Involvierung der Aa. interlobares renis und der Aa. Arcuatae.⁵

8.4 Klinik

Da es eine gewisse Variabilität der betroffenen Organe gibt, zeigt sich oft eine polymorphe Klinik.^{9,166} Häufig besteht ein Fieber unklarer Genese, schwerem Krankheitsgefühl. Involviert sind Haut, Bewegungsapparat, Nieren, GI-Trakt, seltener das Nervensystem und der Atmungsapparat.^{5,9,27,28,45,167} Das klinische Bild variiert von Multiorganbeteiligung bis zur Beteiligung einzelner Organe oder gar rein kutaner Symptomatik.^{9,166}

Die häufigsten Erstsymptome sind Hautläsionen, Fieber, Myalgie, Arthritis bzw. Arthralgie, Gewichtsverlust, Müdigkeit. Seltener zeigen sich Beteiligung der Harnwege, Hypertonie, GI-Symptome, neurologische Symptome wie periphere Neuropathie.^{5,9,16,159,161} GI-Symptome sind Bauchschmerzen, Emesis, Nausea, Hämorrhagie.¹⁶⁸

Bauchschmerzen präsentieren sich laut Gomes et al meist 15-30 Minuten postprandial.¹⁶⁹

Die Hautbeteiligung zeigt sich häufig an den Malleoli mit Papeln, teilweise auch nekrotisch, Livedo reticularis, schmerzhaften Lymphknoten, mit prätibialem Erythema

nodosum, Ulzerationen, Gangrän, Urtikaria, gelegentlich auch mit Arthralgie und Myalgie^{6,27,28,170} Darüber hinaus wurde in manchen Fällen das Raynaud Syndrom beschrieben.²⁸ Kutane Ulzerationen der distalen Region der unteren Extremitäten sind mit einem erhöhtem Auftreten für Neuropathie vergesellschaftet.²⁸

8.5 Diagnostik

Zur Diagnose wird das Hauptkriterium und mindestens 1 Nebenkriterium benötigt. Das Hauptkriterium für die Diagnose einer PAN im Kindesalter wird durch den histologischen Nachweis von nekrotisierender Vaskulitis in mittleren bzw. kleinen Arterien oder durch den Befund einer Angiografie gestellt. Ein solcher Befund umfasst Aneurysmen, Stenosen oder Okklusionen. Nebenkriterien sind Myalgie, Muskelsteifigkeit, Hypertonie, periphere Neuropathie, oder Haut- und Nierenbeteiligung.^{1,10,19,159,164}

Sowohl PAN als auch ANCA-positive Vaskulitiden führen zur nekrotisierenden Inflammation der mittleren und kleinen Gefäße, welche somit zu einer Ähnlichkeit hinsichtlich der Klinik und Histopathologie führt, wodurch die Differenzierung der Krankheiten erschwert wird und auch zur erhöhten Diagnosezahl von PAN bis in die 90er führte.^{9,16,171} Differentialdiagnostisch sollten weiters monogenetische Autoimmunerkrankungen und Vaskulitiden wie der ADA-2-Mangel ausgeschlossen werden.^{5,15} Einigen Autoren empfehlen auch die Bestimmung des ASLO-Titer.⁴⁵

Im Labor zeigen sich eine Leukozytose, eine Thrombozytose und erhöhte BSG und Akutphase-proteine.^{9,45} Die Hepatitis-Serologie kann, wenn auch selten, positiv sein.⁹ ANCA Positivität spricht gegen die Diagnose einer PAN und für eine MPA.^{9,15,171}

Der Goldstandard für die Diagnose ist die traditionelle Angiographie.^{9,164,172} Weiters sei genannt, dass durch die MRA vermehrt vaskuläre Läsionen überschätzt werden können und somit Stenosen als Okklusionen eingestuft werden, trotzdem stellt sie eine nicht-invasive Alternative dar.^{10,27,164} FKDS, MRA, sowie CTA sind weniger sensitiv und führen daher häufiger zu falsch-negativen Ergebnissen.¹⁰ Trotzdem kann die FKDS aufgrund ihrer Verfügbarkeit hilfreich in der Diagnose und Verlaufskontrolle sein.¹⁶⁴

Weiters zur Detektion von Gefäßanomalien sei die DSA genannt, die jedoch bei systemischer PAN normal sein kann.¹⁵

Häufig findet man eine Leukozytose, Thrombozytose und eine erhöhte BSG.¹⁷²

Weiters kann die Biopsie der betroffenen Organe (z.B. Nieren, Eingeweide, Nerven, Muskeln, Haut) für eine genaue Diagnose erforderlich sein.^{6,9,15}

Ein EKG kann Hinweise auf eine Herz- bzw. Koronarbeteiligung liefern.¹⁵

8.6 Therapie & Prognose

Für die, auf Studien Erwachsener basierende, Therapie hat sich Cyclophosphamid zusätzlich zu Glukokortikoiden etabliert. Sie werden üblicherweise für ein halbes Jahr monatlich in Hoher Dosis i.v. bis zur Remission appliziert.^{5,6,27,168} Cyclophosphamid wird in der täglichen Dosis von 2mg/kg bei peroraler Therapie oder bei intravenöser Therapie in der Dosierung von 500mg/m², begleitend zur präemptiven Antibiose mit Cotrimoxazol, die vor der Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie schützen soll, gegeben.¹⁹ Danach erfolgt die Erhaltungstherapie, aufgrund der niedrigeren Toxizität, mit Azathioprin von mindestens 1-2mg/kg täglich und Prednisolon 0,2-0,4 mg/kg täglich.^{9,19,27,168} Bei refraktären Fällen kann Mycophenolat-Mofetil benutzt werden, welches auch möglicherweise als Alternative zu Cyclophosphamid eingesetzt werden könnte, jedoch weiterer Studien bedarf.^{6,19,20} Bei lebensbedrohlichen Zuständen kann in der Akutphase eine Plasmapherese hilfreich sein.⁶ Die gesamte Therapiedauer beträgt mindestens 18 Monate und liegt meistens zwischen 2-3 Jahre. Obwohl Rückfälle während der Erhaltungstherapie auftreten, sind diese jedoch seltener, als bei anderen Vaskulitiden wie z.B. GPA. Vermehrt wird erfolgreich mit Biologika wie alle 6-8 Wochen Infliximab à 6mg/kg, Rituximab in 2-maliger Gabe mit 2 Wochen Abstand à 375mg/m² in oder auch Adalimumab in der Dosierung von 24 mg/m² s.c. alle 2 Wochen behandelt, vor Allem bei Nichtansprechen der konventionellen Therapie oder bei Bedenken bezüglich der kumulativen Dosis von Cyclophosphamid.^{19,20,27} Bei Nekrosen an Extremitäten kann eine aggressive Vasodilatation mit Calcium-antagonisten wie Nifedipin, Prostaglandinen, lokalem Nitroglycerin, Pentoxifyllin oder auch chirurgisches Débridement notwendig sein.²⁸

Wegen der besseren Prognose, der höheren Chronifizierungs- und Rückfallrate, sollte die rein kutane PAN gesondert betrachtet werden, bei der auch eine Therapie mit NSAR ausreichen kann und die ansonsten suffizient mit Prednison behandelt wird.^{6,14,19,28,158,163} Daneben wurde auch eine mögliche Therapie mit Colchizin, Hydroxychloroquin, Azathioprin und IVIG genannt.^{14,19,27,158}

Eine Hepatitis B assoziierte PAN, die per definitionem eine sekundäre Vaskulitis ist, wird mit einem speziellen Therapieplan, bestehend aus antiviraler Therapie, Plasmapherese, Glukokortikoiden und gegebenenfalls Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien, behandelt.¹⁹

Eine begleitende Hypertonie ist mit ACE-Hemmern zu therapieren.¹⁹

Die Rezidivrate beträgt je nach Angabe 10-40%, die Mortalität trotz Therapie schwankt je nach Angabe im Bereich von 1-22%, wobei auch die Therapie mit Cyclophosphamid, welches viele Nebenwirkungen, die in der Mehrzahl der Fälle auftreten, wie Infertilität und erhöhtes Risiko für maligne Tumoren hat, dazu beiträgt.^{8,9,19,20,45,166}

Eine bessere Prognose wird bei PatientInnen mit familiärem Mittelmeerfieber, bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen und eine schlechtere bei schwerer GI-Beteiligung beschrieben.^{5,6} Die Prognose ist maßgeblich von der rechtzeitigen Diagnose abhängig, da es sonst zu Organschädigungen kommen kann.^{164,166}

9 ANCA-Kleingefäßvaskulitiden

9.1 Definition

Darunter versteht man systemische nekrotisierende Vaskulitiden der kleinen Gefäße mit Vorkommen von ANCA und mit geringen oder keinen Immunablagerungen. Die Hauptvertreter sind die Granulomatöse Polyangiitis (GPA), früher Wegener Granulomatose oder Mb. Wegener genannt, die eosinophile Polyangiitis (EGPA), früher Churg-Strauss-Syndrom genannt und die mikroskopische Polyangiitis (MPA).^{1,5,9-11,19,20}

Daneben gibt es noch eine Einteilung anhand Organbeteiligung und Krankheitsschwere in 5 Stufen: 1) lokalisierte Vaskulitis, 2) frühe systemische Vaskulitis ohne drohendem Organfunktionsverlust, 3) generalisierte Vaskulitis mit drohendem Organfunktionsverlust, 4) schwere Vaskulitis mit Versagen von Niere oder anderen Organen, und 5) Glukokortikoid- und Cyclophosphamid-refraktäre Vaskulitis.^{7,19}

9.2 Epidemiologie

Die Inzidenz schwankt zwischen 0.2-1.2 / 100.000, wobei die GPA am häufigsten mit einer Inzidenzangabe von 0.02-0.64.^{1,5,6,8,9,16} Das durchschnittliche Erkrankungsalter der GPA bei Kindern liegt bei 11.6.¹ EGPA ist die seltenste Form.⁸

Systemische nekrotisierende Vaskulitiden, bestehend aus ANCA-positive Vaskulitiden und PAN, haben insgesamt einen Anteil an 3% der Überweisungen in pädiatrische rheumatologische Zentren.^{9,16}

Im Kindesalter kommt die EGPA nur ausgesprochen selten vor, genauere epidemiologische Angaben fehlen jedoch in der Literatur.^{5,19,173}

Die EGPA macht nur geschätzt 2% der Fälle von ANCA-Vaskulitis aus.¹⁷³

9.3 Ätiopathogenese

Bedeutsame Umweltfaktoren, die in der Ätiologie eine Rolle spielen, sind nicht bekannt. Staub wurde als Faktor vorgeschlagen und eine Assoziation mit SiO₂ wurde beschrieben.^{8,174}

Das alleinige Vorhandensein von ANCA ist nicht ausreichend für die Entstehung einer Vaskulitis.⁹ Zuerst werden zirkulierende neutrophile Granulozyten aktiviert und Zytokinen ausgesetzt. TNF- α bewirkt die Migration von PR3 und MPO von den Granula zur Oberfläche der Neutrophilen.⁹ Die Vaskulitis beginnt mit Binden anti-neutrophiler zytoplasmatischer AK. Sie stimulieren Neutrophile und Faktoren, die zur Komplementaktivierung führen. Dabei akkumulieren auch andere Entzündungszellen im Gebiet der Inflammation.^{6,9} Bei der EGPA scheinen Enzyme eosinophiler Granulozyten durch vaskuläre und perivaskuläre Schädigung eine Rolle in der Pathogenese zu spielen.^{6,9} Die EGPA scheint eine der Atopie und des Asthmas ähnliche Pathogenese zu haben.¹⁹

Eine überschießende Th2-Immunantwort mit Zytokinmuster von IL-4, IL-5 sowie IL-13 liegt auf zellulärer Ebene vor. Es ist zu vermuten, dass Eotaxin-3 die Migration der Eosinophilen ins Gewebe vermittelt. Dabei sind ECP und der sIL-2-Rezeptor Marker für Aktivität der Entzündung.¹⁹

9.4 Klinik

Die häufigsten initialen Symptome sind: Müdigkeit, Gewichtsverlust, Fieber, Arthralgie, Wachstumsstörung, Septumperforation, Sattelnase, Perichondritis auricularis, subglottische Stenose, Heiserkeit, Stridor, Giemen, expiratorische Dyspnoe, fleckige oder diffuse Lungenherde, hiläre Lymphadenopathie und transiente Lungeninfiltrate.⁹

Seltener ist die Involviertheit des Bewegungsapparates, des GI-Traktes, der Augen, der Haut sowie des Nervensystems.⁹ Ophthalmologische Symptome umfassen Konjunktivitis, Keratitis und Blepharitis.⁹ Obwohl sie jedwedes Organ betreffen können, sind die Nieren, die unteren und oberen Atemwege 3 häufig betroffene Lokalisationen.^{6,9,175}

Bei der GPA sind häufig Nase, Sinus paranasales, die Atemwege und die Nieren betroffen.^{10,175,176} Chronische oder rezidivierende, therapieresistente Sinusitis stellt eine der ersten Symptome dar.¹⁰ GPA weist 2 Verlaufsformen auf: erstens eine prädominierende granulomatöse, eher lokal begrenzte, chronische Form und zweitens eine floride akute vaskulitische Form mit schwerer pulmonaler Hämorrhagie und/oder schneller Progression, oder auch anderer schwerer vaskulitischer Manifestation. Die beiden Verlaufsvarianten können auch bei den ein und selben PatientInnen koexistieren, oder in sequentieller

Abfolge auftreten.²⁰ Durch lang bestehende Bronchialstenosen können sich Infektionen oder ein Pneumothorax entwickeln.¹⁰

Bei der MPA tritt nahezu bei 90% der Erkrankten eine Glomerulonephritis auf.^{6,19} Mangels eines Klassifikationskriterien kann die Differentialdiagnose zwischen MPA und GPA erschwert sein.^{6,177} Typisch für die MPA sind Beteiligung der unteren Atemwege, Hämoptyse, Anämie, pulmonale Hämosiderose, jedoch nicht wie bei der GPA eine granulomatöse Inflammation.^{6,10,19,178,179}

Im Gegensatz zur GPA scheint bei der MPA häufiger ein jüngeres Alter, GI-Manifestationen und eine stärkere Nierenbeteiligung vorzukommen.¹⁷⁷

Weiters finden sich oft Asthma bronchiale und Sinusitis in der Vorgeschichte.⁶

Die, in Phasen verlaufende, EGPA zeigt fast immer eine Beteiligung der Atemwege und Lungen, mit einem schweren Asthma und Rhinitis.^{15,19,36,174} Auf die jahrelange Prodromalphase die geprägt von schwerem Asthma und Rhinitis ist, folgt die vaskulitische Phase mit pulmonalen Infiltraten, gastrointestinalen, kardialen, neurologischen sowie skelettalen Beschwerden.^{19,36} Eine eosinophile Myokarditis kann sich als eine schwerwiegende Komplikation bei EGPA entwickeln.^{1,15,174} Ein langjähriges Asthma in der Vorgeschichte lässt sich nahezu bei allen PatientInnen finden.^{19,180} Zum Zeitpunkt der Diagnose besteht meist schon eine schwere Atemwegserkrankung mit Leukozytose, erhöhten Entzündungswerten und Eosinophilie.¹⁹

9.5 Diagnostik

Differentialdiagnostisch ist das Auftreten von ANCA relevant, da es hochspezifisch und hochsensitiv für diese Vaskulitiden ist. Daher sollte die Laboruntersuchung neben dem Blutbild, BSG, CRP, GFR, Urinanalyse, Thorax-Röntgen oder CT, auch eine ANCA-Testung enthalten.^{6,171} In Ca 90% der GPA Fälle sind ANCA positiv, meist Vorhandensein von c-ANCA, 70% bei MPA, hier meist p-ANCA und 25-50% bei EGPA, daher ist ein Fehlen von ANCA kein Grund zum Krankheitsausschluss, kann jedoch ein Hinweis auf eine weniger schwere Verlaufsform sein.⁵⁻⁷ C-ANCA sind gegen das Serin-Proteinase-3 Antigen gerichtet, P-ANCA gegen das Myeloperoxidase Antigen.¹⁰

Einerseits bedeutet ANCA-Positivität bedeutet eine hohe Sensitivität und Spezifität, andererseits empfiehlt sich bei ANCA-Negativität eine Biopsie, jedoch ist diese immer nach dem individuellem Fall abzuwägen.⁷

Für die Diagnose von GPA sind mindestens 3 Kriterien erforderlich. Diese umfassen: (I) nachweisende Biopsie der granulomatösen Entzündung, (II) Nachweis von ANCA, (III) laryngotracheobronchiale Obstruktion, (IV) Beteiligung der Lunge, (V) der oberen Atemwege, als Sinusitis paranasalis, (VI) der Nieren, in Form von Hämaturie oder Proteinurie.^{6,10} Obwohl die Sinusitis seltener bei Kindern auftritt, kann bei GPA ein MRT oder CT der Sinus nützlich für die Diagnosestellung sein.¹⁵ Die CT ist das Verfahren der Wahl um die oben genannten Veränderungen der Atemwege (III-V) darzustellen.¹⁰ Dabei werden pulmonale Lymphknoten variabler Größe, zwischen 0,5-10cm, werden am häufigsten gefunden, in 63-89% der Fälle.¹⁰

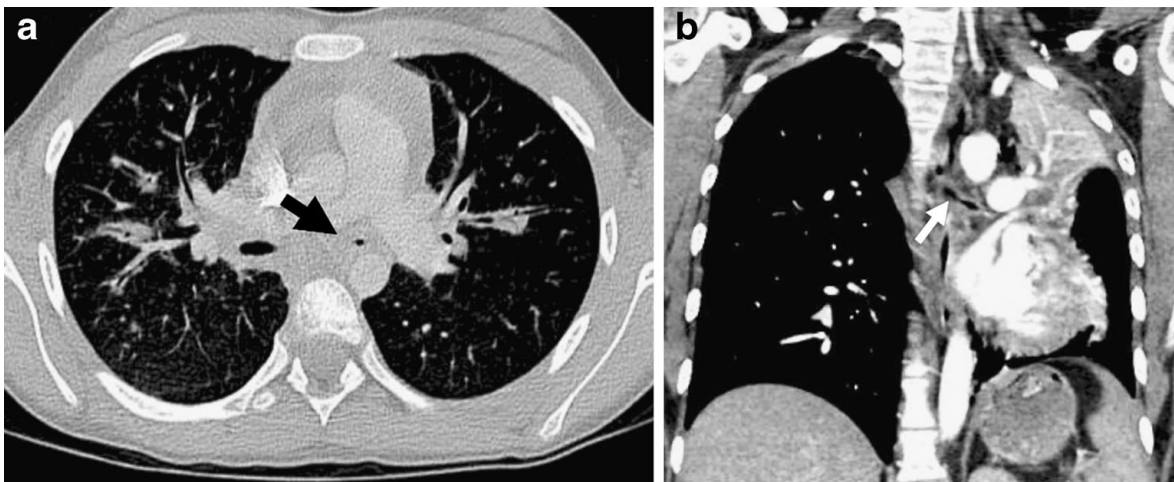


Abbildung 5: CT bei GPA in 9-jähriger Patientin¹⁰:
a) zeigt Stenose des linken Bronchus, b) zeigt bestehende Stenose nach einigen Jahren und partiellen Pneumothorax.

Eine Nierenbiopsie bei GPA-PatientInnen zeigt in mehr als 85% der Fälle eine segmentale Nekrose und in mehr als 90% eine extrakapilläre Proliferation.⁷

Zur genaueren Beurteilung von vorhandenen Atemwegsstenosen kann komplementär zur konventionellen Bronchoskopie, eine virtuelle Bronchoskopie durchgeführt werden, die eine Sensitivität von 80% aufweist.¹⁰

In ausgewählten Fällen bei GPA wird eine Myokardbiopsie durchgeführt.¹⁵

Für die MPA gibt es noch keine internationale Klassifikationskriterien.^{5,15,19}

Die ACR hat für EGPA Diagnosekriterien erstellt, in denen mindestens 4 der folgenden Symptome vorhanden sein müssen: (I) Asthma, (II) Eosinophilie > 10%, (III) Mono- oder Polyneuropathie, (IV) Pulmonale Infiltrate, (V) Paranasale Sinusauffälligkeiten und (VI) extravaskuläre eosinophile Infiltrate mit Hautbeteiligung, wie Livedo reticularis, schmerzhaft subkutane noduläre Läsionen, vaskulitische Hautläsionen und

oberflächliche oder tiefe Hautinfarkte. Leider gibt es noch keine an das pädiatrische Patientengut angepasste Kriterien.^{10,19}

Weiters sollten bei der EGPA folgende eosinophilen Erkrankungen ausgeschlossen werden: parasitäre Infektionen, Hypereosinophiliesyndrome und eosinophile Leukämie.^{15,19} Namensgebend tritt bei der EGPA eine Eosinophile auf.^{10,11}

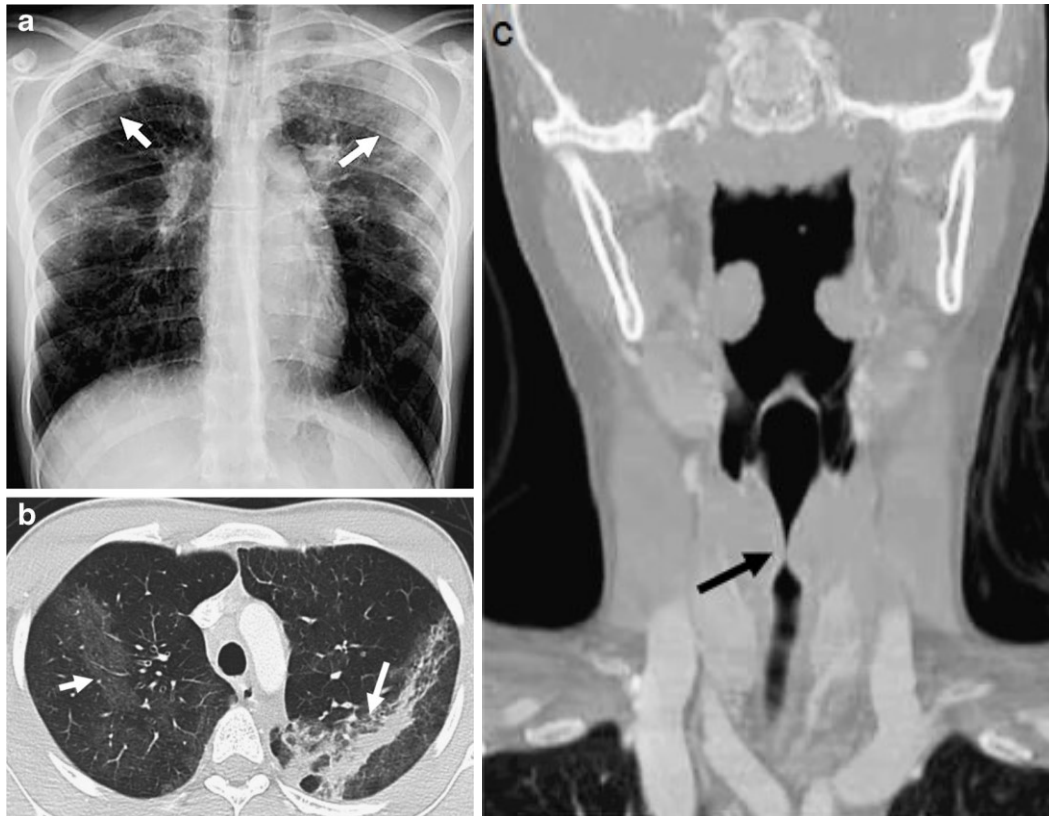


Abbildung 6: CT bei GPA/EGPA¹⁰:

Bild a) zeigt beidseits Rundherde, sowie **Bild b)** eine Hyperdensität in beiden Lungenflügeln, bei überblähter Lunge. EGPA bei einem 16 Jahre alten Patienten mit chronischem Husten und Rhinitis. **Bild c)** zweieinhalb Jahre alte Patientin mit Stridor die zuerst auf die Verdachtsdiagnose Asthma insuffizient therapiert wurde. Das Bild c zeigt eine subglottische Stenose bei GPA.

9.6 Therapie

Es gibt keine speziellen Leitlinien zur Therapie ANCA-positiver Vaskulitiden im Kindesalter. Daher werden jene Protokolle, der EUVAS, für die Therapie von Erwachsenen verwendet.^{9,16,20} Die Therapie zielt vor Allem darauf ab, Nierenfunktion zu erhalten.²⁰ Die Empfehlung zum Therapieregime beinhaltet Glukokortikoide, ASS und Cyclophosphamid i.v. alle 4 Wochen in der Dosis 500-1000mg/m².^{16,19,27} Bisher wurde zur Induktionstherapie meist Cyclophosphamid benutzt, welches effizient zur Remission führt. Als empfohlene Glukokortikoide gelten i.v. Methylprednisolon 10-30 mg/kg (max. 1g / Tag) für 3 Tage, gefolgt von Prednisolon 1-2mg /kg (max. 60mg/Tag) welches nach 1 Monat auf 0.8mg/kg und nach dem 6ten Monat auf 0.1-0.2mg/kg reduziert wird.¹⁵ Die Mehrzahl an pädiatrischen RheumatologInnen sind Befürworter der aggressiven und auch

effektiven Therapie mit Cyclophosphamid.¹⁶ Cave: 5-Jahresrezidivraten von 50% sowie kurz- und langfristige Toxizität, sowie erhöhte Malignität als auch Infertilität werden als Nebenwirkungen beschrieben.⁹ Zur Reduktion der Risiken wird eine monatliche Therapie der täglichen vorgezogen, und zunehmend eine intravenöse Pulstherapie gegenüber der peroralen Gabe, wegen der niedrigeren kumulativen Dosis und geringeren Neutropenie, bevorzugt.^{9,20,181} Die Dosis der 6-17 intravenösen Gaben liegt bei 0,5-1g/m².⁶

Bei Therapieresistenz wird Rituximab verwendet.^{9,182} In milden Fällen (Stufe 2) mit normaler Nierenfunktion kann die Induktionstherapie mit MTX, initial 15mg, danach 20-25mg/m² über 1-2 Monate gemeinsam mit hochdosierten Glukokortikoiden therapiert werden.^{7,19}

Adjuvant kann die Bindung von ANCA mittels Plasmapherese, welche bei rapid progredienter Nierenerkrankung empfohlen wird, erfolgen.^{9,19,41,183}

Bei Behandlung mit Cyclophosphamid wird zusätzlich die Therapie mit Cotrimoxazol in der täglichen Dosis von 400/80mg empfohlen, die sowohl prophylaktisch gegen opportunistische Infektionen wie i.e.L. Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie wirkt, als auch als DMARD.^{7,27,184}

Zur Erhaltungstherapie wird eine Kombination aus DMARD, wie Azathioprin und Glukokortikoiden eingesetzt.^{9,185} Durch die CYCAZAREM Studie wurde eine ähnliche Effektivität bei Umstellung nach 3-6 Monaten von Cyclophosphamid auf Azathioprin wie mit einer monophasischen Cyclophosphamid-Therapie, bei geringeren Nebenwirkungen gezeigt.²⁰

Bei schwerem Rezidiv bei St.p. Cyclophosphamidbehandlung ist ein besseres Ansprechen auf Rituximab gegeben.¹⁹

Die Empfehlungen zur mindestens 18-monatigen Erhaltungstherapie sehen eine Kombination aus niedrigdosierten Glukokortikoiden, d.h. in einer Dosis unter 10mg/Tag und entweder 2mg/kg p.d. Azathioprin, oder 10-20mg p.d. Leflunomid, oder MTX oder Mycophenolat Mofetil, das sich als nicht so effektiv wie Azathioprin hinsichtlich der Rezidivrate erwies.^{7,19} Daneben sei noch eine mögliche Therapie mit IVIG genannt, bei der zuvor eine IgA Defizienz aufgrund des Risikos für Anaphylaxie ausgeschlossen werden muss.^{7,19} Bei Therapieresistenz wurde unter anderem erfolgreich mit α -Interferon oder Mepolizumab behandelt.¹⁹ Da bei Vorzeitigem Beenden der Therapie eine erhöhte Rate für Rezidiven beobachtet wurde empfiehlt die „British Society for Rheumatology“ eine mindestens 24-monatige Erhaltungstherapie.⁷ Das Hinzufügen von Clotrimoxazol

800/160mg 2x täglich zur Erhaltungstherapie kann sich positiv auf die Verhinderung von Rezidiven bei GPA auswirken.⁷

Es gibt keine Verlaufsformen bei Kindern bei denen eine weniger aggressive Monotherapie mit Steroiden indiziert sei.⁹

Neue Therapieformen umfassen Mycophenolat Mofetil, oder Rituximab, welches in der RITUXIVAS Studie ähnliche Therapiewirkung wie Cyclophosphamid zeigte.^{20,27,186}

In der NORAM Studie unterlag Methotrexat Cyclophosphamid in Hinblick auf die höhere Langzeitrezidivrate.²⁰ Ein Therapieregime mit Mycophenolat Mofetil zeigte bei der PR3-ANCA Subgruppe eine höhere Rezidivrate, jedoch keine Nachteile bei der MPO-ANCA Subgruppe, gegenüber Cyclophosphamid.²⁰ Mycophenolat Mofetil wird nicht in der Routine eingesetzt sondern vielmehr bei Nichtansprechen oder Unverträglichkeit von Azathioprin und MTX.^{20,173}

In der französischen MAINRITSAN Studie zeigte sich Rituximab im Vergleich zu Azathioprin mit weniger Rezidiven überlegen.²⁰ Mangels klinischer pädiatrischer Studien und Leitlinien unterliegt die Therapiewahl den behandelten PädiaterInnen, wobei das Krankheitsausmaß dabei maßgeblich entscheidend sei.⁹

9.7 Prognose

Die erhöhte Mortalität rührt von der Nierenbeteiligung, pulmonaler Hämorrhagie, Lungenversagen, Infektionen, Nervensystem- und Herzbeteiligung.^{9,15,20}

Im Vergleich zu Erwachsenen nimmt die Krankheit oft bei Kindern einen schwereren Verlauf an, wobei sich bei ihnen häufiger eine subglottische Stenose und eine Nierenerkrankung entwickelt.^{16,187–189}

Bis zu 75% erleiden ein Rezidiv bei Therapieabsetzen und 20-40% leiden an Therapie-assoziierten Infektionen.²⁷

Die Mortalität im ersten Jahr ohne Therapie beträgt 90%.^{8,9}

Bei Therapie wird eine Gesamtmortalität von 12% bei GPA, 18% bei EGPA und 0-14% bei MPA wird beschrieben. Bei GPA und MPA wird ein hohes Risiko für renale Folgeerkrankungen angegeben.^{6,27}

Die Hauptursachen für die Mortalität sind insuffizient therapierte Krankheit, Arzneimittelnebenwirkungen, Infektionen und langfristig kardiovaskuläre Ereignisse.^{8,187}

Bei GPA ist ein 5-Jahresüberlebensrate von 80% beschrieben.¹⁹

Niedrige Nierenfunktion ist mit einer höheren Rezidivrate assoziiert.^{190,191}

Bei der EGPA ist eine Rezidivrate von etwa 25% innerhalb des ersten Jahres beschrieben.¹⁹ Das Auftreten von Kardiomyopathie ist ein schlechter prognostischer Faktor.¹⁹² Besonders bei MPA ist eine rechtzeitige Diagnose entscheidend für die Prognose.¹⁹³

Die Therapie mit Cyclophosphamid ist mit einem erhöhtem Risiko für die Entwicklung von Harnblasentumoren assoziiert.⁷

10 Mb. Behçet

10.1 Definition

Mb. Behçet ist eine Vaskulitis der Arterien und Venen, variabler Gefäßgröße, die sich charakteristisch mit Beteiligung von Haut, Augen, GI-Trakt, sowie ZNS und begleitenden rezidivierenden oralen und/oder genitalen aphtösen Ulzerationen.^{5,9,10,139,194} Sie kann prinzipiell alle Arterien und Venen betreffen.^{139,195}

Wegen der Inflammatorischen Episoden und dem Mangel an Autoantikörper wurde Mb. Behcet als mögliche autoinflammatorische Erkrankung klassifiziert.¹⁹⁵

10.2 Epidemiologie

In 4-26% tritt die Krankheit vor dem 16 LJ auf. Männer erkranken doppelt so häufig wie Frauen, jedoch gilt das aber nicht für pädiatrische PatientInnen, bei denen es keine Geschlechteraffinität gibt.⁹ Die Gesamtprävalenz beträgt 10.3 pro 100.000.⁸ Die Prävalenz entlang der sogenannten Seidenstraße beträgt 77-100 im Gegensatz zu Westeuropa 0.1-15.9.^{1,5} Die Prävalenz in der Türkei beträgt 119.8, im mittleren Osten 31.8, 4.5 in Asien und 3.3 in Europa, wobei die Prävalenz in Südeuropa größer ist.⁸

Die Prävalenz in Frankreich beträgt 5.2-7 und 5.2 in den Vereinigten Staaten.^{6,195}

10.3 Ätiopathogenese

Mangels Autoantikörper, angesichts der Periodizität und der Akutphasereaktion wird Mb. Behcet als Autoinflammatorische Erkrankung angesehen.⁶

Die Krankheit hat zwar eine unklare Ätiopathogenese, jedoch scheint es einen Zusammenhang mit dem HLA-B51 zu geben.^{4,8,9,196-198} Mittels TH17-Zellen ergibt sich eine Inflammation aufgrund der Aktivierung der IL-23 und IL-17 Achse. Es wurden markant erhöhte Werte von IL-17 bei Mb. Behçet gefunden.⁹

10.4 Klinik & Diagnostik

Die Krankheit präsentiert sich sehr heterogen.^{5,197,199,200} Vaskuläre Komplikationen treten in Form von Aneurysmen, arteriellen oder venösen Thrombosen auf und in schwerwiegenden Fällen mit Beteiligung der Lungenarterien.^{6,139}

Eine Arthritis und ein rekurrentes Fieber entwickelt sich bei ca. der Hälfte der PatientInnen.^{5,6} Fast immer treten rekurrente orale oder genitale Ulzerationen auf. Darüber hinaus kommen Panuveitis, Hautläsionen und Nervensystembeteiligung oft bei Kindern vor.^{195,197,201} Die oralen Aphten sind schmerzhaft, rund oder oval, mit einem erythematösen Halo und hinterlassen im Gegensatz zu den genitalen Aphten, die größer und tiefer ulzerieren, normalerweise keine Narben.⁵

Venöse Läsionen sind charakterisiert durch Thrombosen, arterielle Läsionen treten in Form von Aneurysmen und Stenosen.^{195,196} Weiters sind die Nieren häufig, wenn auch eher milde, mitbetroffen. Laut Ozen 2010 wird die Häufigkeit der Mitbeteiligung der Nieren oft unterschätzt.¹⁹⁵

Die ZNS-Beteiligung wird in 3 Varianten unterteilt: parenchymal, vaskulär und gemischt. Bei der parenchymalen Beteiligung, die häufiger bei Erwachsenen vorkommt, treten Meningitis oder Enzephalomyelitis. Die vaskuläre Form manifestiert sich mit erhöhtem Hirndruck, oft von einer Sinusthrombose ausgehend und Papillenödem.⁹

Der Krankheitsverlauf ist geprägt von Exazerbationen und Rezidiven.¹⁹⁵

Die Diagnosekriterien wurden 1990 von der „International Study Group“ (ISG) entwickelt. Diese erfordern als Hauptkriterium rezidivierende orale Aphten (3x / Jahr) begleitend von mindestens 2 Nebenkriterien: rezidivierende genitale Aphten, Uveitis anterior, Uveitis posterior, Mouches volantes, retinale Vaskulitis, Erythema nodosum, Pseudofollikulitis, Papulopusteln, oder andere Hautveränderungen wie Akne nodularis.^{4,9,195}

Von der PEDBD-Gruppe wurde ein neues System für die Diagnose vom Mb. Behcet für die Pädiatrie vorgeschlagen, welches laut Literaturangabe spezifischer und sensitiver ist als das zuvor genannte. Sie wird gestellt bei Vorliegen von mindestens 3 von 6 Kriterien : A) orale Aphthose (>3 Schübe pro Jahr), B) genitaler Aphthose (typischerweise mit Vernarbung), C) Hautbeteiligung (nekrotisierender Follikulitis, akneiforme Läsionen oder Erythema nodosum), D) Nervenbeteiligung (ausgenommen isolierte Kephalgie), E) Augenbeteiligung (Uveitis anterior, Uveitis posterior, retinale Vaskulitis) und F) Gefäßbeteiligung im Sinne einer Thrombose oder Aneurysmas.¹

Aufgrund der zeitlichen Trennung von Symptomen kann die Diagnose manchmal erst Jahre nach dem eigentlichen Krankheitsbeginn gestellt werden.⁹

Als häufigste histopathologische Veränderungen sind Glomerulonephritis und IgA-Nephropathie beschrieben.¹⁹⁵ Differentialdiagnostisch kommt die Haploinsuffizienz A20 in Frage da Fälle beschrieben wurden, in denen die Diagnosekriterien für Mb. Behcet erfüllt worden sind.⁴

10.5 Therapie & Prognose

Das Therapieregime beruht im Wesentlichen auf Erfahrung mit Erwachsenen.^{5,6}

Therapeutisch wird Colchizin in unkomplizierten Fällen mit Hautbeteiligung eingesetzt, während man bei Nervensystem- und Gefäßbeteiligung, auf Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Methotrexat, Interferon- α oder TNF- α -Inhibitoren, welche sich besonders bei Therapierefraktion eignen, zurückgreift.^{6,9,197}

Durch die Langzeittherapie mit Kortikoiden entwickeln sich häufig eine Osteopenie und ein Cushing-Syndrom.¹ Gelenksbeteiligung wird suffizient mit NSAR therapiert.¹⁹⁶

Kleine Aphten werden topisch mit Glukokortikoiden, Lidocain-gels oder Sucralfat therapiert, größere Aphten mit Prednisolon per os oder alternativ Thalidomid.^{5,197,202}

Weiters zeigte Apremilast gute Ergebnisse in einer Phase-II-Studie bei Erwachsenen.⁵ Bei Augenbeteiligung werden Azathioprin, MTX, Chlorambucil, CYC und Glukokortikoide, bzw. in therapierefraktären Fällen TNF- α -Inhibitoren eingesetzt.^{5,6,196,200}

Es gibt keinen eindeutigen Beweis für einen Nutzen einer Antikoagulation bei Auftreten von Thrombose.^{5,6,200} Bei einem Pulmonalarterienaneurysma, bei dem eine Hochdosistherapie mit Glukokortikoiden gemeinsam mit Cyclophosphamid notwendig wird, ist diese kontraindiziert.^{5,6}

Bei Männern sei die Augenbeteiligung häufiger und auch schwerer, wiederum bei Frauen seien genitale Aphten häufiger.^{5,9,203}

Aufgrund der Variabilität der Krankheit ist die Prognose abhängig von den betroffenen Organen.⁵ Eine verspätete Diagnose ist mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet.^{199,201}

In einer Langzeitstudie bei Patienten mit Nervenbeteiligung zeigten 32% einen progressiven Verlauf und ein 5-Jahresüberlebensraten von 65%.⁵

Bei einer Studie bei Patienten mit Gefäßbeteiligung erreichten nur 38,6% eine Totalremission.⁵

11 Diskussion

Primäre Vaskulitiden im Kindesalter stellen eine komplexe, heterogene und dadurch herausfordernde Gruppe von Krankheiten dar. Nicht nur weil sie jedwedes Organsystem betreffen können, sondern auch da bei verspäteter Diagnose, zu einer signifikanten Morbidität- sowie Mortalitätssteigerung führen können. Obwohl es bei allen Vaskulitiden zu einer Gefäßentzündung kommt, unterscheiden sie sich stark in ihrer Symptomatik, die maßgeblich davon abhängig ist, welche Gefäßkaliber involviert sind.¹⁻⁶

Obwohl die meisten Formen von primärer Vaskulitis häufiger bei Erwachsenen vorkommen, gibt es Typen die vorwiegend Kinder betreffen.^{1,6,9} Nichts desto trotz stellen auch die häufiger Vorkommenden eine nicht zu unterschätzende Herausforderung dar, da es eine beachtliche Überlappung ihrer Symptome mit sekundären Ursachen gibt und da ihr Verlauf und Manifestation atypisch sein können.¹⁰

Obwohl ihr seltenes Vorkommen die Erlangung einer Expertise in diesen Krankheiten erschwert und die Therapie jeweiligen Zentren und ExpertInnen vorbehalten ist, erscheint es als essentiell zumindest Grundkenntnisse, die durch diese Literaturrecherche vermittelt werden, über diese Krankheitsgruppe zu haben, da durchaus mit Spätfolgen zu rechnen ist und man weit über das Fachgebiet der Pädiatrie in vielen anderen Fachdisziplinen wieder damit konfrontiert werden könnte.

Für die Diagnose bestimmter Krankheiten wurden über die Jahre mehrere Versionen von Klassifikationskriterien entwickelt. Dadurch wurde versucht die Spezifität und Sensitivität zu maximieren.⁸ Durch die stetige Änderung dieser Kriterien, erscheint es umso wichtiger den aktuellen Stand der Wissenschaft zu kennen, da es nahe liegend ist, dass diese Kriterien auch in Zukunft wieder aktualisiert werden.

In der Literatur stößt man auf einen großen Dissens bezüglich der Inzidenz der PAN, zum einen wird sie als dritthäufigste pädiatrische Vaskulitis beschrieben in anderen Artikeln wird von weniger als 100 Fallberichten gesprochen.

Die Therapie dieser seltenen Erkrankungen erlebt einen Wandel in den letzten Jahren aufgrund neuerer Immunsuppressiva, dessen Evidenzlage, seitens der Seltenheit der Krankheiten, jedoch meist nur auf eine kleine Fallzahl basiert.

12 Literaturverzeichnis

1. Özen S, Sönmez HE, Demir S. Pediatric forms of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;1-11. doi:10.1016/j.berh.2018.09.007
2. Khubchandani RP, Viswanathan V. Pediatric vasculitides: A generalists approach. *Indian J Pediatr*. 2010;77(10):1165-1171. doi:10.1007/s12098-010-0132-z
3. Mossberg M, Segelmark M, Kahn R, Englund M, Mohammad AJ. Epidemiology of primary systemic vasculitis in children: a population-based study from southern Sweden. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(4):295-302. doi:10.1080/03009742.2017.1412497
4. Ozen S, Acar-Ozen NP. Recent advances in childhood vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(5):530-534. doi:10.1097/BOR.0000000000000424
5. Sag E, Batu ED, Ozen S. Childhood systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4):558-575. doi:10.1016/j.berh.2017.11.009
6. Singh-Grewal D, Durkan AM. Pediatric Vasculitis. *Indian J Pediatr*. 2016;83(2):156-162. doi:10.1007/s12098-015-1876-2
7. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):310-317. doi:10.1136/ard.2008.088096
8. Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;(xxxx). doi:10.1016/j.berh.2018.10.003
9. Barut K, Sahin S, Adrovic A, Kasapcopur O. Diagnostic approach and current treatment options in childhood vasculitis. *Türk Pediatr Arşivi*. 2015;50(4):194-205. doi:10.5152/TurkPediatriArs.2015.2363
10. Soliman M, Laxer R, Manson D, Yeung R, Doria AS. Imaging of systemic vasculitis in childhood. *Pediatr Radiol*. 2015;45(8):1110-1125. doi:10.1007/s00247-015-3339-3
11. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. doi:10.1002/art.37715
12. Batu ED, Ozen S. Pediatric Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(2):121-129. doi:10.1007/s11926-011-0232-4
13. Dolezalova P, Price-Kuehne FE, Özen S, et al. Disease activity assessment in childhood vasculitis: Development and preliminary validation of the Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1628-1633. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202111
14. Ting T V. Diagnosis and Management of Cutaneous Vasculitis in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(2):321-346. doi:10.1016/j.pcl.2013.11.007
15. de Graeff N, Groot N, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides – the SHARE initiative. *Rheumatology*. 2018. doi:10.1093/rheumatology/key322
16. Barut K, Sahin S, Kasapcopur O. Pediatric vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(1):29-38. doi:10.1097/BOR.0000000000000236
17. Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):790-797. doi:10.1136/ard.2009.116624
18. Hetland L, Susrud K, Lindahl K, Bygum A. Henoch-Schönlein Purpura: A

- Literature Review. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(10):1160-1166. doi:10.2340/00015555-2733
19. Kümmerle-Deschner JB, Thomas J, Benseler SM. Vaskulitiden im Kindesalter. *Z Rheumatol.* 2015;74(10):863-877. doi:10.1007/s00393-015-0014-x
 20. Eleftheriou D, Brogan PA. Therapeutic advances in the treatment of vasculitis. *Pediatr Rheumatol.* 2016;14(1):26. doi:10.1186/s12969-016-0082-8
 21. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):798-806. doi:10.1136/ard.2009.116657
 22. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):318-323. doi:10.1136/ard.2008.088351
 23. Ben Ameer S, Niaudet P, Baudouin V, et al. Lung manifestations in MPO-ANCA associated vasculitides in children. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(3):285-290. doi:10.1002/ppul.22793
 24. Cornec D, Gall EC-L, Fervenza FC, Specks U. ANCA-associated vasculitis — clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(10):570-579. doi:10.1038/nrrheum.2016.123
 25. Vanoni F, Bettinelli A, Keller F, Bianchetti MG, Simonetti GD. Vasculitides associated with IgG antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in childhood. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(2):205-212. doi:10.1007/s00467-009-1253-3
 26. Westwell-Roper C, Lubieniecka JM, Brown KL, et al. Clinical practice variation and need for pediatric-specific treatment guidelines among rheumatologists caring for children with ANCA-associated vasculitis: an international clinician survey. *Pediatr Rheumatol.* 2017;15(1):61. doi:10.1186/s12969-017-0191-z
 27. Eleftheriou D. Best Practice & Research Clinical Rheumatology Vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(3):309-323. doi:10.1016/j.berh.2009.02.001
 28. Lakdawala N, Fedeles F. Vasculitis: Kids are not just little people. *Clin Dermatol.* 2017;35(6):530-540. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.08.004
 29. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): Current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(2):171-178. doi:10.1097/BOR.0b013e32835d8e2a
 30. Bérubé MD, Blais N, Lanthier S. Neurologic manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *Handb Clin Neurol.* 2014;120:1101-1111. doi:10.1016/B978-0-7020-4087-0.00074-7
 31. Bluman J, Goldman RD. Henoch-Schönlein purpura in children: Limited benefit of corticosteroids. *Can Fam Physician.* 2014;60(11):1007-1010.
 32. Dudley J, Smith G, Llewelyn-Edwards A, Bayliss K, Pike K, Tizard J. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in henoch-schönlein purpura (hsp). *Arch Dis Child.* 2013;98(10):756-763. doi:10.1136/archdischild-2013-303642
 33. Heineke MH, Ballering A V., Jamin A, Ben Mkaddem S, Monteiro RC, Van Egmond M. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmun Rev.* 2017;16(12):1246-1253. doi:10.1016/j.autrev.2017.10.009
 34. Piram M, Maldini C, Biscardi S, et al. Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture-recapture analysis: A population-based study. *Rheumatol (United Kingdom).* 2017;56(8):1358-1366.

- doi:10.1093/rheumatology/kex158
35. Gardner-Medwin JMM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*. 2002;360(9341):1197-1202. doi:10.1016/S0140-6736(02)11279-7
 36. Gendelman S, Zeft A, Spalding SJ. Childhood-onset eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss Syndrome): A contemporary single-center cohort. *J Rheumatol*. 2013;40(6):929-935. doi:10.3899/jrheum.120808
 37. Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World J Pediatr*. 2014;11(1):29-34. doi:10.1007/s12519-014-0534-5
 38. KAWASAKI Y, ONO A, OHARA S, et al. HENOCHE-SCHÖNLEIN PURPURA NEPHRITIS IN CHILDHOOD: PATHOGENESIS, PROGNOSTIC FACTORS AND TREATMENT. *FUKUSHIMA J Med Sci*. 2013;59(1):15-26. doi:10.5387/fms.59.15
 39. Yang YH, Hung CF, Hsu CR, et al. A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schönlein purpura in Taiwan. *Rheumatology*. 2005;44(5):618-622. doi:10.1093/rheumatology/keh544
 40. Hospach T, Huppertz H-I. Purpura Schönlein-Henoch. *Z Rheumatol*. 2011;70(10):829-837. doi:10.1007/s00393-011-0800-z
 41. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-1594. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133
 42. Zaffanello M, Fanos V. Treatment-based literature of Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(10):1901-1911. doi:10.1007/s00467-008-1066-9
 43. O. C, X.B. Z, P. R, Y.B. W, R. S, D.E. W. Henoch Schonlein Purpura in children: Clinical analysis of 120 cases. *Afr Health Sci*. 2013;13(1):94-99. <http://www.ajol.info/index.php/ahs/article/view/87280/77008%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013245160>.
 44. He X, Yu C, Zhao P, et al. The genetics of Henoch-Schönlein purpura: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2013;33(6):1387-1395. doi:10.1007/s00296-012-2661-4
 45. Palit A, Inamadar A. Childhood cutaneous vasculitis: A comprehensive appraisal. *Indian J Dermatol*. 2009;54(2):110-117. doi:10.4103/0019-5154.53179
 46. Kang Y, Park J su, Ha YJ, et al. Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with henoch-schönlein purpura. *J Korean Med Sci*. 2014;29(2):198-203. doi:10.3346/jkms.2014.29.2.198
 47. Merlin E, Mouy R, Pereira B, et al. Long-term outcome of children with pediatric-onset cutaneous and visceral polyarteritis nodosa. *Jt Bone Spine*. 2015;82(4):251-257. doi:10.1016/j.jbspin.2015.01.007
 48. Hoeger PH. Prognostic parameters in Henoch-Schönlein purpura. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1191-1192. doi:10.1111/bjd.13723
 49. Yang Y-H, Tsai I-J, Chang C-J, Chuang Y-H, Hsu H-Y, Chiang B-L. The Interaction between Circulating Complement Proteins and Cutaneous Microvascular Endothelial Cells in the Development of Childhood Henoch-Schönlein Purpura. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120411. doi:10.1371/journal.pone.0120411
 50. Calvo-Río V, Hernández JL, Ortiz-Sanjuán F, et al. Relapses in patients with Henoch-Schönlein purpura: Analysis of 417 patients from a single center. *Med (United States)*. 2016. doi:10.1097/MD.00000000000004217

51. Chang WL, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Renal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: A 10-year clinical study. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(9):1269-1272. doi:10.1007/s00467-005-1903-z
52. Milani GP, Lava SAG, Ramelli V, Bianchetti MG. Prevalence and characteristics of nonblanching, palpable skin lesions with a linear pattern in children with Henoch-Schönlein syndrome. *JAMA Dermatology.* 2017;153(11):1170-1173. doi:10.1001/jamadermatol.2017.2105
53. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(12):995-1003. doi:10.1111/jpc.12403
54. Delbet JD, Hogan J, Aoun B, et al. Clinical outcomes in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis without crescents. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(7):1193-1199. doi:10.1007/s00467-017-3604-9
55. Mathur AN, Mathes EF. Urticaria mimickers in children. *Dermatol Ther.* 2013;26(6):467-475. doi:10.1111/dth.12103
56. Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: An updated review. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):355-358. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.031
57. Hong J, Yang HR. Laboratory Markers Indicating Gastrointestinal Involvement of Henoch-Schönlein Purpura in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015;18(1):39. doi:10.5223/pghn.2015.18.1.39
58. Menon P, Singh S, Ahuja N, Winter TA. Gastrointestinal Manifestations of Henoch-Schoenlein Purpura. *Dig Dis Sci.* 2013;58(1):42-45. doi:10.1007/s10620-012-2124-5
59. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al. Renal manifestations of Henoch-Schönlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Arch Dis Child.* 2010;95(11):877-882. doi:10.1136/adc.2009.182394
60. Kemper MJ. Primäre IgA-Nephropathie und Purpura Schönlein-Henoch-Nephritis. *Monatsschrift Kinderheilkd.* 2004;152(3):257-264. doi:10.1007/s00112-004-0893-4
61. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2006;149(2):241-247. doi:10.1016/j.jpeds.2006.03.024
62. Zaffanello M, Fanos V. Treatment-based literature of Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(10):1901-1911. doi:10.1007/s00467-008-1066-9
63. Pohl M. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2014;30(2):245-252. doi:10.1007/s00467-014-2815-6
64. Mizerska-Wasiak M, Małydyk J, Demkow U, Roszkowska-Blaim M, Pańczyk-Tomaszewska M. Treatment Outcomes in Children with Henoch-Schönlein Nephritis. In: ; 2016:65-72. doi:10.1007/5584_2016_231
65. Ohara S, Kawasaki Y, Matsuura H, Oikawa T, Suyama K, Hosoya M. Successful therapy with tonsillectomy for severe ISKDC grade VI Henoch-Schönlein purpura nephritis and persistent nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2011;15(5):749-753. doi:10.1007/s10157-011-0463-8
66. Fenoglio R, Naretto C, Basolo B, et al. Rituximab therapy for IgA-vasculitis with nephritis: a case series and review of the literature. *Immunol Res.* 2017;65(1):186-192. doi:10.1007/s12026-016-8827-5
67. Koskela M, Ylinen E, Ukonmaanaho E-M, et al. The ISKDC classification and a new semiquantitative classification for predicting outcomes of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(7):1201-1209. doi:10.1007/s00467-017-3608-5
68. Patel RM, Shulman ST. Kawasaki disease: A comprehensive review of treatment

- options. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(6):620-625. doi:10.1111/jcpt.12334
69. Burns JC, Glodé MP, Kawasaki. Seminar Kawasaki syndrome. *Lancet*. 2004;364:533-544. doi:10.1093/nq/7.8.314-c
70. Anderson BL, Guiot AB, Timm NL. An atypical presentation of atypical kawasaki disease. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(7):491-492. doi:10.1097/PEC.0000000000000169
71. Bagrul D, Karadeniz EG, Koca S. Gastrointestinal involvement in Kawasaki disease: A case report. *Cardiol Young*. 2018;28(8):1070-1073. doi:10.1017/S1047951118000847
72. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(3):247-258. doi:10.1080/1744666X.2017.1232165
73. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: Part I. Diagnosis, clinical features, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(4):501.e1-501.e11. doi:10.1016/j.jaad.2013.07.002
74. Dimitriades VR, Brown AG, Gedalia A. Kawasaki Disease: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(6):423. doi:10.1007/s11926-014-0423-x
75. Cimaz R, Sundel R. Atypical and incomplete Kawasaki disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(5):689-697. doi:10.1016/j.berh.2009.08.010
76. Duan Y, Wang X, Cheng Z, Wu D, Wu L. Application of prospective ECG-triggered dual-source CT coronary angiography for infants and children with coronary artery aneurysms due to Kawasaki disease. *Br J Radiol*. 2012;85(1020):e1190-e1197. doi:10.1259/bjr/18174517
77. Chih W-L, Wu P-Y, Sun L-C, Lin M-T, Wang J-K, Wu M-H. Progressive Coronary Dilatation Predicts Worse Outcome in Kawasaki Disease. *J Pediatr*. 2016;171:78-82.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2015.12.076
78. Hall GC, Tulloh LE, Tulloh RMR. Kawasaki disease incidence in children and adolescents: an observational study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2016;66(645):e271-e276. doi:10.3399/bjgp16X684325
79. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012;22(2):79-85. doi:10.2188/jea.JE20110131
80. Jakob A, Whelan J, Kordecki M, et al. Kawasaki Disease in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(2):129-134. doi:10.1097/INF.0000000000000953
81. Lin M-C, Lai M-S, Jan S-L, Fu Y-C. Epidemiologic features of Kawasaki disease in acute stages in Taiwan, 1997–2010: Effect of different case definitions in claims data analysis. *J Chinese Med Assoc*. 2015;78(2):121-126. doi:10.1016/j.jcma.2014.03.009
82. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011–2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol*. 2015;25(3):239-245. doi:10.2188/jea.JE20140089
83. Miller MM, Miller AH. Incomplete Kawasaki disease. *Am J Emerg Med*. 2013;31(5):894.e5-894.e7. doi:10.1016/j.ajem.2013.01.012
84. Newburger JW. Kawasaki disease: State of the art. *Congenit Heart Dis*. 2017;12(5):633-635. doi:10.1111/chd.12498
85. Yoon KL. Update of genetic susceptibility in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2015;58(3):84. doi:10.3345/kjp.2015.58.3.84
86. Dietz SM, Tacke CE, Kuipers IM, et al. Cardiovascular imaging in children and adults following Kawasaki disease. *Insights Imaging*. 2015;6(6):697-705. doi:10.1007/s13244-015-0422-0
87. Chang L-Y, Lu C-Y, Shao P-L, et al. Viral infections associated with Kawasaki

- disease. *J Formos Med Assoc.* 2014;113(3):148-154. doi:10.1016/j.jfma.2013.12.008
88. Principi N, Rigante D, Esposito S. The role of infection in Kawasaki syndrome. *J Infect.* 2013;67(1):1-10. doi:10.1016/j.jinf.2013.04.004
 89. Yoo BW. New Insight to the Pathogenetic Mechanism of Kawasaki Disease (KD): the Relationship between Clinical Diversity and Genetic Heterogeneity. *Korean Circ J.* 2019;49(1):109. doi:10.4070/kcj.2018.0365
 90. Onouchi Y. The genetics of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):26-30. doi:10.1111/1756-185X.13218
 91. Kim KY, Kim DS. Recent Advances in Kawasaki Disease. *Yonsei Med J.* 2016;57(1):15. doi:10.3349/ymj.2016.57.1.15
 92. Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, et al. Kawasaki disease: An evolving paradigm. *Autoimmun Rev.* 2015;14(8):703-709. doi:10.1016/j.autrev.2015.04.002
 93. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(1):31-36. doi:10.1097/BOR.0000000000000010
 94. Salgado AP, Ashouri N, Berry EK, et al. High Risk of Coronary Artery Aneurysms in Infants Younger than 6 Months of Age with Kawasaki Disease. *J Pediatr.* 2017;185:112-116.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2017.03.025
 95. Yeom JS, Woo HO, Park JS, Park ES, Seo J-H, Youn H-S. Kawasaki disease in infants. *Korean J Pediatr.* 2013;56(9):377. doi:10.3345/kjp.2013.56.9.377
 96. Baker AL, Lu M, Minich LL, et al. Associated Symptoms in the Ten Days Before Diagnosis of Kawasaki Disease. *J Pediatr.* 2009;154(4):592-595.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2008.10.006
 97. Dawman L, Kabra SK. Kawasaki Disease: Unusual Clinical Manifestations. *Indian J Pediatr.* 2014;81(4):325-327. doi:10.1007/s12098-014-1397-4
 98. Pucci A, Martino S, Tibaldi M, Bartoloni G. Incomplete and atypical kawasaki disease: A clinicopathologic paradox at high risk of sudden and unexpected infant death. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(5):802-805. doi:10.1007/s00246-012-0186-y
 99. Rowley AH. The Complexities of the Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29(3):525-537. doi:10.1016/j.idc.2015.05.006
 100. Mavrogeni S, Bratis K, Karanasios E, et al. CMR Evaluation of Cardiac Involvement During the Convalescence of Kawasaki Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(10):1140-1141. doi:10.1016/j.jcmg.2011.04.021
 101. Moore A, Harnden A, Mayon-White R. Recognising Kawasaki disease in UK primary care: A descriptive study using the Clinical Practice Research Datalink. *Br J Gen Pract.* 2014;64(625):477-483. doi:10.3399/bjgp14X680953
 102. Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. *Eur J Pediatr.* 2017;176(8):995-1009. doi:10.1007/s00431-017-2937-5
 103. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child.* 2015;100(11):1084-1088. doi:10.1136/archdischild-2014-307536
 104. Shivalingam G, Prashanth GP, Hebbal K, Aguiar R. Clinical Presentation and Cardiovascular Outcome in Complete versus Incomplete Kawasaki Disease. *Indian Pediatr.* 2017;54(10):844-847. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28699614>.
 105. Newburger JW. Kawasaki disease: Medical therapies. *Congenit Heart Dis.* 2017;12(5):641-643. doi:10.1111/chd.12502
 106. Yoshino A, Tanaka R, Takano T, Oishi T. Afebrile Kawasaki disease with coronary artery dilatation. *Pediatr Int.* 2017;59(3):375-377. doi:10.1111/ped.13214

107. Chen KYH, Curtis N, Dahdah N, Kowalski R, Cheung M, Burgner DP. Kawasaki disease and cardiovascular risk: a comprehensive review of subclinical vascular changes in the longer term. *Acta Paediatr.* 2016;105(7):752-761. doi:10.1111/apa.13367
108. Gorczyca D, Postepski J, Olesinśka E, et al. The clinical profile of Kawasaki disease of children from three Polish centers: A retrospective study. *Rheumatol Int.* 2014;34(6):875-880. doi:10.1007/s00296-013-2836-7
109. Tacke CE, Kuipers IM, Groenink M, Spijkerboer AM, Kuijpers TW. Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Noninvasive Assessment of Cardiovascular Disease During the Follow-Up of Patients With Kawasaki Disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(6):712-720. doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.965996
110. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: Part II. Complications and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):513.e1-513.e8. doi:10.1016/j.jaad.2013.06.040
111. Jung JW. Long-Term Outcome of Kawasaki Disease Complicated by a Large Coronary Aneurysm. *Korean Circ J.* 2017;47(4):444. doi:10.4070/kcj.2017.0135
112. Baek J-Y, Song MS. Meta-analysis of factors predicting resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 2016;59(2):80. doi:10.3345/kjp.2016.59.2.80
113. Lee HY, Song MS. Predictive factors of resistance to intravenous immunoglobulin and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 2016;59(12):477. doi:10.3345/kjp.2016.59.12.477
114. Jeon S, Kim G, Ko H, Byun J-H, Lee HD. Risk factors for the occurrence and persistence of coronary aneurysms in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 2019;62(4):138-143. doi:10.3345/kjp.2018.07052
115. Singh S, Jindal AK, Paliania RK. Diagnosis of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):36-44. doi:10.1111/1756-185X.13224
116. Ye Q, Shao W, Shang S, Zhang T, Hu J, Zhang C. A Comprehensive Assessment of the Value of Laboratory Indices in Diagnosing Kawasaki Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1943-1950. doi:10.1002/art.39112
117. Ogata S, Ogihara Y, Honda T, Kon S, Akiyama K, Ishii M. Corticosteroid Pulse Combination Therapy for Refractory Kawasaki Disease: A Randomized Trial. *Pediatrics.* 2012;129(1):e17-e23. doi:10.1542/peds.2011-0148
118. Berdej-Szczot E, Małecka-Tendera E, Gawlik T, Firek-Pedras M, Szydłowski L, Gawlik A. Risk factors of immunoglobulin resistance and coronary complications in children with Kawasaki disease. *Kardiol Pol.* 2017;75(3):261-266. doi:10.5603/KP.a2016.0179
119. Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, et al. Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention. *JAMA Pediatr.* 2016;170(12):1156. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.2055
120. Kuo H-C, Hsu Y-W, Wu M-S, Chien S-C, Liu S-F, Chang W-C. Intravenous immunoglobulin, pharmacogenomics, and Kawasaki disease. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49(1):1-7. doi:10.1016/j.jmii.2014.11.001
121. Davies S, Sutton N, Blackstock S, et al. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2015;100(4):366-368. doi:10.1136/archdischild-2014-307397
122. Yu JJ. Use of corticosteroids during acute phase of Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr.* 2015;4(4):135. doi:10.5409/wjcp.v4.i4.135
123. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein N, Brogan P. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2014;99(1):74-83. doi:10.1136/archdischild-2012-302841

124. Ha K-S, Lee J, Jang GY, et al. Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Predicting Outcomes in Kawasaki Disease. *Am J Cardiol*. 2015;116(2):301-306. doi:10.1016/j.amjcard.2015.04.021
125. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9930):1731-1738. doi:10.1016/S0140-6736(13)62298-9
126. Saneemehri S, Baker K, So T-Y. Overview of Pharmacological Treatment Options for Pediatric Patients with Refractory Kawasaki Disease. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 20(3):163-177. doi:10.5863/1551-6776-20.3.163
127. Campbell AJ, Burns JC. Adjunctive therapies for Kawasaki disease. *J Infect*. 2016;72:S1-S5. doi:10.1016/j.jinf.2016.04.015
128. Lee KY, Rhim JW, Kang JH. Kawasaki Disease: Laboratory Findings and an Immunopathogenesis on the Premise of a "Protein Homeostasis System." *Yonsei Med J*. 2012;53(2):262-275. doi:10.3349/ymj.2012.53.2.262
129. Alexoudi I, Kanakis M, Kapsimali V, Vaiopoulos G. Kawasaki disease: current aspects on aetiopathogenesis and therapeutic management. *Autoimmun Rev*. 2011;10(9):544-547. doi:10.1016/j.autrev.2011.04.005
130. Yim D, Curtis N, Cheung M, Burgner D. Update on Kawasaki disease: Epidemiology, aetiology and pathogenesis. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(9):704-708. doi:10.1111/jpc.12172
131. Friedman KG, Gauvreau K, Hamaoka-Okamoto A, et al. Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease: Risk Factors for Progressive Disease and Adverse Cardiac Events in the US Population. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9). doi:10.1161/JAHA.116.003289
132. Dominguez SR, Anderson MS, El-Adawy M, Glodé MP. Preventing Coronary Artery Abnormalities. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):1217-1220. doi:10.1097/INF.0b013e318266bcf9
133. Hua W, Ma F, Wang Y, et al. A new scoring system to predict Kawasaki disease with coronary artery lesions. *Clin Rheumatol*. 2019;38(4):1099-1107. doi:10.1007/s10067-018-4393-7
134. Singh S, Agarwal S, Bhattad S, et al. Kawasaki disease in infants below 6 months: a clinical conundrum? *Int J Rheum Dis*. 2016;19(9):924-928. doi:10.1111/1756-185X.12854
135. Lin MT, Sun LC, Wu ET, Wang JK, Lue HC, Wu MH. Acute and late coronary outcomes in 1073 patients with Kawasaki disease with and without intravenous γ -immunoglobulin therapy. *Arch Dis Child*. 2015;100(6):542-547. doi:10.1136/archdischild-2014-306427
136. Holve TJ, Patel A, Chau Q, Marks AR, Meadows A, Zaroff JG. Long-term Cardiovascular Outcomes in Survivors of Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 2014;133(2):e305-e311. doi:10.1542/peds.2013-1638
137. Chahal N, Jelen A, Rush J, et al. Kawasaki Disease With Coronary Artery Aneurysms: Psychosocial Impact on Parents and Children. *J Pediatr Heal Care*. 2017;31(4):459-469. doi:10.1016/j.pedhc.2016.11.007
138. Wang L-J, Kuo H-C. Cognitive Development After Kawasaki Disease — Clinical Study and Validation Using a Nationwide Population-Based Cohort —. *Circ J*. 2018;82(2):517-523. doi:10.1253/circj.CJ-17-0557
139. Spira D, Kötter I, Ernemann U, et al. Imaging of Primary and Secondary Inflammatory Diseases Involving Large and Medium-Sized Vessels and Their Potential Mimics: A Multitechnique Approach. *Am J Roentgenol*. 2010;194(3):848-856. doi:10.2214/AJR.09.3367

140. Comarmond C, Biard L, Lambert M, et al. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors of Complications in Takayasu Arteritis. *Circulation*. 2017;136(12):1114-1122. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027094
141. Di Santo M, Stelmaszewski E V., Villa A. Takayasu arteritis in paediatrics. *Cardiol Young*. 2018;28(3):354-361. doi:10.1017/S1047951117001998
142. Goel R, Kumar TS, Danda D, et al. Childhood-onset Takayasu Arteritis — Experience from a Tertiary Care Center in South India. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1183-1189. doi:10.3899/jrheum.131117
143. Cilliers AM, Adams PE, Ntsinjana H, Kala U. Review of children with Takayasu's arteritis at a Southern African tertiary care centre. *Cardiol Young*. 2018;28(9):1129-1135. doi:10.1017/S1047951118000938
144. Mathew AJ, Goel R, Kumar S, Danda D. Childhood-onset Takayasu arteritis: an update. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(2):116-126. doi:10.1111/1756-185X.12718
145. Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN, et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology*. 2010;49(10):1806-1814. doi:10.1093/rheumatology/keq167
146. Aeschlimann FA, Eng SWM, Sheikh S, et al. Childhood Takayasu arteritis: disease course and response to therapy. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):255. doi:10.1186/s13075-017-1452-4
147. Aeschlimann FA, Barra L, Alsolaimani R, et al. Presentation and Disease Course of Childhood-Onset Versus Adult-Onset Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(2):315-323. doi:10.1002/art.40690
148. Tombetti E, Mason JC. Application of imaging techniques for Takayasu arteritis. *Presse Med*. 2017;46(7-8):e215-e223. doi:10.1016/j.lpm.2017.03.022
149. Goel R, Sathish Kumar T, Danda D. Childhood-Onset Takayasu Arteritis (c-TA): Current and Future Drug Therapy. *Pediatr Drugs*. 2019;21(2):81-93. doi:10.1007/s40272-019-00327-9
150. Eleftheriou D, Varnier G, Dolezalova P, McMahon A-M, Al-Obaidi M, Brogan PA. Takayasu arteritis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the United Kingdom. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):36. doi:10.1186/s13075-015-0545-1
151. Clemente G, Hilario MOE, Lederman H, et al. Takayasu arteritis in a Brazilian multicenter study: children with a longer diagnosis delay than adolescents. *Clin Exp Rheumatol*. 32(3 Suppl 82):S128-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24387837>.
152. Jales-Neto L, Levy-Neto M, Bonfa E, de Carvalho J, Pereira R. Juvenile-onset Takayasu arteritis: peculiar vascular involvement and more refractory disease. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(6):506-510. doi:10.3109/03009741003742730
153. Batu ED, Sönmez HE, Hazirolan T, Özaltın F, Bilginer Y, Özen S. Tocilizumab treatment in childhood Takayasu arteritis: Case series of four patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(4):529-535. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.07.012
154. Fan L, Zhang H, Cai J, et al. Clinical course and prognostic factors of childhood Takayasu's arteritis: over 15-year comprehensive analysis of 101 patients. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):31. doi:10.1186/s13075-018-1790-x
155. Vijayvergiya R, Jindal AK, Pilania RK, et al. Complex interventions of abdominal aorta and its branches in children with Takayasu arteritis: Clinical experience from a tertiary care center in north-west India. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(1):140-151. doi:10.1111/1756-185X.13420
156. Sahin S, Hopurcuoglu D, Bektas S, et al. Childhood-onset Takayasu arteritis: A 15-year experience from a tertiary referral center. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(1):132-

139. doi:10.1111/1756-185X.13425
157. Szugye HS, Zeft AS, Spalding SJ. Takayasu Arteritis in the pediatric population: A contemporary United States-Based Single Center Cohort. *Pediatr Rheumatol*. 2014;12(1):1-10. doi:10.1186/1546-0096-12-21
158. Bansal N-K, Houghton KM. Cutaneous polyarteritis nodosa in childhood: a case report and review of the literature. *Arthritis*. 2010;2010:687547. doi:10.1155/2010/687547
159. Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Medium-size-vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(9):1641-1652. doi:10.1007/s00467-009-1336-1
160. Yamamoto T, Inoue Y, Tomiita M, et al. Successful treatment of Group A β -hemolytic Streptococcus infection-associated juvenile cutaneous polyarteritis nodosa with tonsillectomy. *Mod Rheumatol*. 2015;25(6):967-969. doi:10.3109/14397595.2013.844388
161. Erden A, Batu ED, Sönmez HE, et al. Comparing polyarteritis nodosa in children and adults: a single center study. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(8):1016-1022. doi:10.1111/1756-185X.13120
162. Jardel S, Puéchal X, Le Quellec A, et al. Mortality in systemic necrotizing vasculitides: A retrospective analysis of the French Vasculitis Study Group registry. *Autoimmun Rev*. 2018;17(7):653-659. doi:10.1016/j.autrev.2018.01.022
163. Fathalla BM, Miller L, Brady S, Schaller JG. Cutaneous polyarteritis nodosa in children. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):724-728. doi:10.1016/j.jaad.2005.03.065
164. Özçakar ZB, Fitöz S, Yıldız AE, Yalçinkaya F. Childhood polyarteritis nodosa: diagnosis with non-invasive imaging techniques. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):165-171. doi:10.1007/s10067-016-3440-5
165. Yalçinkaya F, Özçakar ZB, Kasapçopur Ö, et al. Prevalence of the MEFV Gene Mutations in Childhood Polyarteritis Nodosa. *J Pediatr*. 2007;151(6):675-678. doi:10.1016/j.jpeds.2007.04.062
166. Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K, et al. Systemic Polyarteritis Nodosa in the Young: A Single-Center Experience Over Thirty-Two Years. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2476-2485. doi:10.1002/art.38024
167. Ozen S, Anton J, Arisoy N, et al. Juvenile polyarteritis: Results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr*. 2004;145(4):517-522. doi:10.1016/j.jpeds.2004.06.046
168. de Carpi JM, Castejón E, Masiques L, Vilar P, Antón J, Varea V. Gastrointestinal Involvement in Pediatric Polyarteritis Nodosa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44(2):274-278. doi:10.1097/01.mpg.0000235753.37358.72
169. Gomes RC, Marques VLS, Cavalcante EGN, et al. Severe intestinal involvement as initial manifestation of systemic childhood polyarteritis nodosa: Report of two cases. *J Pediatr Surg*. 2013;48(2):425-428. doi:10.1016/j.jpedsurg.2012.10.057
170. Kawakami T. A review of pediatric vasculitis with a focus on juvenile polyarteritis nodosa. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(6):389-398. doi:10.2165/11599660-000000000-00000
171. Seeliger B, Sznajd J, Robson JC, et al. Are the 1990 American College of Rheumatology vasculitis classification criteria still valid? *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(7):1154-1161. doi:10.1093/rheumatology/kex075
172. Talukder MK, Islam MI, Rahman SA. Clinical and laboratory profile of childhood polyarteritis nodosa in a Bangladeshi tertiary hospital. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(3):313-316. doi:10.1111/1756-185X.12319
173. Plumb LA, Oni L, Marks SD, Tullus K. Paediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: an update on renal management. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(1):25-39. doi:10.1007/s00467-016-3559-2

174. Calatroni M, Oliva E, Gianfreda D, et al. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):46. doi:10.1186/s13052-017-0364-x
175. Iudici M, Quartier P, Terrier B, Mouthon L, Guillevin L, Puéchal X. Childhood-onset granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):1-12. doi:10.1186/s13023-016-0523-y
176. Bohm M, Gonzalez Fernandez M, Ozen S, et al. Clinical features of childhood granulomatosis with polyangiitis (wegener's granulomatosis). *Pediatr Rheumatol.* 2014;12(1):18. doi:10.1186/1546-0096-12-18
177. Cabral DA, Canter DL, Muscal E, et al. Comparing Presenting Clinical Features in 48 Children With Microscopic Polyangiitis to 183 Children Who Have Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): An ARChiVe Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(10):2514-2526. doi:10.1002/art.39729
178. Jariwala MP, Laxer RM. Primary Vasculitis in Childhood: GPA and MPA in Childhood. *Front Pediatr.* 2018;6. doi:10.3389/fped.2018.00226
179. Sacri A-S, Chambaraud T, Ranchin B, et al. Clinical characteristics and outcomes of childhood-onset ANCA-associated vasculitis: a French nationwide study. *Nephrol Dial Transplant.* February 2015. doi:10.1093/ndt/gfv011
180. Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, Manger B, Schett G. Churg–Strauss Syndrome in Childhood: A Systematic Literature Review and Clinical Comparison with Adult Patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39(2):108-115. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.05.004
181. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):955-960. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200477
182. Guerry M-JCJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology.* 2012;51(4):634-643. doi:10.1093/rheumatology/ker150
183. James KE, Xiao R, Merkel PA, Weiss PF. Variation in the Treatment of Children Hospitalized With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in the US. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(9):1377-1383. doi:10.1002/acr.23142
184. Cabral DA, Uribe AG, Benseler S, et al. Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3413-3424. doi:10.1002/art.24876
185. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine for Remission Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *JAMA.* 2010;304(21):2381. doi:10.1001/jama.2010.1658
186. Roccatello D. “How I treat” autoimmune diseases: State of the art on the management of rare rheumatic diseases and ANCA-associated systemic idiopathic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2017;16(10):995-998. doi:10.1016/j.autrev.2017.07.015
187. Arulkumaran N, Jawad S, Smith SW, et al. Long- term outcome of paediatric patients with ANCA vasculitis. *Pediatr Rheumatol.* 2011;9(1):12. doi:10.1186/1546-0096-9-12
188. Morishita K, Li SC, Muscal E, et al. Assessing the performance of the Birmingham vasculitis activity score at diagnosis for Children with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a registry for childhood vasculitis (ARChiVe). *J Rheumatol.* 2012;39(5):1088-1094. doi:10.3899/jrheum.111030
189. Akikusa JD, Schneider R, Harvey EA, et al. Clinical features and outcome of pediatric Wegener's granulomatosis. *Arthritis Care Res.* 2007;57(5):837-844. doi:10.1002/art.22774

190. Kouri AM, Andreoli SP. Clinical presentation and outcome of pediatric ANCA-associated glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(3):449-455. doi:10.1007/s00467-016-3490-6
191. Noone DG, Twilt M, Hayes WN, et al. The New Histopathologic Classification of ANCA-Associated GN and Its Association with Renal Outcomes in Childhood. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(10):1684-1691. doi:10.2215/CJN.01210214
192. Eleftheriou D, Gale H, Pilkington C, Fenton M, Sebire NJ, Brogan PA. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the UK. *Rheumatology.* 2016;55(7):1263-1272. doi:10.1093/rheumatology/kew029
193. Basu B, Mahapatra TKS, Mondal N. Favourable renal survival in paediatric microscopic polyangiitis: efficacy of a novel treatment algorithm. *Nephrol Dial Transplant.* March 2015. doi:10.1093/ndt/gfv016
194. Koné-Paut I, Darce-Bello M, Shahram F, et al. Registries in rheumatological and musculoskeletal conditions. Paediatric Behçet's disease: An international cohort study of 110 patients. One-year follow-up data. *Rheumatology.* 2011;50(1):184-188. doi:10.1093/rheumatology/keq324
195. Ozen S. The "other" vasculitis syndromes and kidney involvement. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(9):1633-1639. doi:10.1007/s00467-009-1327-2
196. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, et al. Behçet's disease: From east to west. *Clin Rheumatol.* 2010;29(8):823-833. doi:10.1007/s10067-010-1430-6
197. Koné-Paut I. Behçet's disease in children, an overview. *Pediatr Rheumatol.* 2016;14(1):10. doi:10.1186/s12969-016-0070-z
198. Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, et al. Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility. *Nat Genet.* 2017;49(3):438-443. doi:10.1038/ng.3786
199. Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(4):579-584. doi:10.1016/j.jaad.2007.10.452
200. Ozen S, Eroglu FK. Pediatric-onset Behçet disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(5):636-642. doi:10.1097/BOR.0b013e328363ea8b
201. Nanthapisal S, Klein NJ, Ambrose N, Eleftheriou D, Brogan PA. Paediatric Behçet's disease: a UK tertiary centre experience. *Clin Rheumatol.* 2016;35(10):2509-2516. doi:10.1007/s10067-016-3187-z
202. Singer O. Cogan and Behçet Syndromes. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(1):75-91. doi:10.1016/j.rdc.2014.09.007
203. Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):958-964. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208491