

Diplomarbeit

**Formen der Vaskulitiden
im Kindes- und Jugendalter**

eingereicht von

Katharina Maria Pendl

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

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

Graz, 20.03.2023

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, 20.03.2023

Katharina Pendl eh.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungsverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis.....	vii
Tabellenverzeichnis.....	viii
Zusammenfassung.....	ix
Abstract	x
1 Einleitung	1
2 Methodik.....	2
3 Vaskulitiden.....	3
3.1 Einteilung der Vaskulitiden	3
4 Vaskulitiden großer Gefäße	6
4.1 Takayasu-Arteriitis.....	6
5 Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße.....	11
5.1 Kawasaki-Syndrom	11
5.2 Polyarteriitis nodosa.....	18
6 Vaskulitiden kleiner Gefäße	24
6.1 Henoch-Schönlein Purpura	24
6.2 ANCA-assoziierte Vaskulitiden.....	32
7 Vaskulitiden variabler Gefäßgröße	41
7.1 Morbus Behcet.....	41
8 Häufigkeit der Vaskulitiden in der Pädiatrie.....	48
9 Diskussion.....	49
Literaturverzeichnis	52

Abkürzungsverzeichnis

18F-FDG-PET	F-18-Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomografie
AAV	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper-assozierte Vaskulitis
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adenosin-Deaminase-2-Mangel
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
ASO	Antistreptolysin O
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
AZA	Azathioprin
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BLK	B-Lymphozyten-Kinase
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CASP3	Caspase-3
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
COVID-19	Coronarvirus-Erkrankung-2019
CPM	Cyclophosphamid
CRP	C-reaktives Protein
CsA	Cyclosporin A
CT	Computertomographie
CTA	computertomografische Angiografie
DAMP	damage-associated molecular pattern
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
EGPA	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
ERAP-1	Endoplasmatisches Retikulum Aminopeptidase 1
EULAR	European League Against Rheumatism
FMF	familiäres Mittelmeerfieber
Gd-IgA1	Galaktose-defizientem Immunglobulin A1
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyltransferase

GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HCQ	Hydroxychloroquin
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HSP	Henoch-Schönlein Purpura
HSPN	Henoch-Schönlein Purpura Nephritis
HSV 1	Herpes simplex Virus 1
i.v.	intravenös
IFN- α	Interferon- α
IFN- λ	Interferon- λ
IgA	Immunglobulin A
IgAN	Immunglobulin A-Nephropathie
IgAV	Immunglobulin A-Vaskulitis
IgAVN	Immunglobulin A-Vaskulitis-Nephritis
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
ISKDC	International Study of Kidney Disease in Children
ITPKC	Inositol-1,4,5-Triphosphat 3-Kinase
IVIG	intravenöses Immunglobulin
JAK-STAT	Januskinase/Signal Transducers and Activators of Transcription
KI	Konfidenzintervall
KS	Kawasaki-Syndrom
LEF	Leflunomid
MCP	Monozyten-Chemoattraktorprotein
MEB	Mizoribine
MEFV	Mediterranean Fever
MIS-C	multisystemisches inflammatorisches Syndrom bei Kindern
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MRA	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTHFR	Methylenetetrahydrofolat-Reduktase
MTX	Methotrexat
NET	neutrophile extrazelluläre Fallen

NMH	niedermolekulares Heparin
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NT-pro-BNP	N-terminales natriuretisches Peptid vom B-Typ
PAMP	Pathogen-associated molecular pattern
PAN	Polyarteriitis nodosa, Panarteriitis nodosa
PEDBD	Pediatric Behcet's Disease
PR3	Proteinase-3
PRES	Paediatric Rheumatology European Society
PRINTO	Paediatric Rheumatology International Trials Organisation
RPGN	rapid progressive Glomerulonephritis
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
RTX	Rituximab
TA	Takayasu-Arteriitis
TAC	Tacrolimus
TGF	Transformierender Wachstumsfaktor
TNF	Tumornekrosefaktor
TVT	tiefe Venenthrombose
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Klassifikation der Vaskulitiden (1).....	5
Abbildung 2: Takayasu-Arteriitis bei einem 12-jährigem Mädchen (1)	8
Abbildung 3: Darstellung der Symptome beim Kawasaki-Syndrom (2)	14
Abbildung 4: Histopathologie und Radiologie bei PAN (44)	22
Abbildung 5: Purpura bei Henoch-Schönlein Purpura (50).....	27
Abbildung 6: GPA bei einem neunjährigen Mädchen (76).....	35
Abbildung 7: Darstellung der Symptome bei Morbus Behcet (82)	43
Abbildung 8: Morbus Behcet bei einem 12-jährigen Jungen (76).....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Vaskulitiden im Kindes- und Jugendalter (7).....	4
Tabelle 2: EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien der TA	9
Tabelle 3: Klassifikationskriterien des KS	16
Tabelle 4: EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien der PAN.....	20
Tabelle 5: EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien der HSP	29
Tabelle 6: EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien der GPA	38
Tabelle 7: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der EGPA.....	38
Tabelle 8: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der MPA.....	39
Tabelle 9: Klassifikationskriterien des pädiatrischen Behcet-Syndroms	46
Tabelle 10: Vaskulitiden im Kindes- und Jugendalter gereiht nach Häufigkeit	48

Zusammenfassung

Vaskulitiden sind entzündliche Systemerkrankungen der Blutgefäße, deren Ursachen jedoch noch weitgehend ungeklärt sind. Je nach vorliegender Form basiert die Pathogenese auf unterschiedlichen Autoimmunprozessen. Die Einteilung der Vaskulitiden erfolgt anhand der Größe der befallenen Gefäße. Die in der Pädiatrie relevante Großgefäßvaskulitis ist die Takayasu-Arteriitis. Zu den Vaskulitiden der mittleren Gefäße zählen das Kawasaki-Syndrom und die Polyarteriitis nodosa. Zu den Kleingefäßvaskulitiden gehören die Schönlein-Henoch Purpura sowie die antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper assoziierten Vaskulitiden. Vaskulitiden stellen seltene Erkrankungen dar, wobei die Schönlein-Henoch Purpura und das Kawasaki-Syndrom am häufigsten in der Pädiatrie auftreten. Die klinische Symptomatik wird durch Schädigung des Organs ausgelöst, welches durch die entzündeten Gefäße versorgt wird. Daraus ergibt sich je nach Form der Vaskulitis ein charakteristisches Erscheinungsbild, das jedoch nicht immer vollständig ausgebildet sein muss. Aus diesem Grund wurden Kriterien erstellt, um die Diagnosestellung zu erleichtern. Als Therapie werden immunsuppressive Medikamente eingesetzt, allerdings beruhen diese meist auf Studien erwachsener Personen. Deshalb besteht Bedarf an weiteren Studien im pädiatrischen Bereich, um Therapieempfehlungen zu geben und die Wirksamkeit beurteilen zu können.

Abstract

Vasculitides are inflammatory systemic diseases of the blood vessels of widely unknown cause. Pathogenesis is caused by different autoimmune processes depending on the form of the disease. Vasculitides are classified according to the size of the affected vessels. Among large-vessel-vasculitides Takayasu arteritis is the most common one in pediatrics. Medium-vessel vasculitides include Kawasaki syndrome and Polyarteritis nodosa. Small-vessel vasculitides are Schönlein-Henoch purpura and antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitides. Vasculitides represent rare diseases, however, Schönlein-Henoch purpura and Kawasaki syndrome are the most common in pediatrics. Clinical symptoms are triggered by damage to the organ supplied by the inflamed vessels. This results in a characteristic appearance depending on the form of vasculitis, which, however, may not always be fully developed. For this reason, diagnostic criteria have been established to facilitate diagnosis. Immunosuppressive drugs are used as therapy, but these are mostly based on studies of adult patients. Therefore, there is a need for further studies in the pediatric setting to provide treatment recommendations and assess efficacy.

1 Einleitung

Vaskulitiden sind seltene heterogene Erkrankungen, die durch Entzündungen der Blutgefäße gekennzeichnet sind. Je nach betroffenem Gefäß und der zu versorgenden Strukturen kann es zu charakteristischen Befunden kommen. Das Krankheitsbild ist jedoch nicht immer vollständig ausgeprägt, wodurch es zu einer Verzögerung der Diagnosestellung kommen kann. Infolgedessen können vom Auftreten erster Symptome bis zum Diagnosezeitpunkt Jahre vergehen. Um rechtzeitig eine adäquate Behandlung beginnen zu können, ist eine frühe und akkurate Diagnostik essenziell. Dafür existieren Kriterien, um die Diagnosestellung zu erleichtern. Diese Diagnosekriterien variieren je nach Art der Vaskulitis und basieren auf klinischer Symptomatik sowie laborchemischen, radiologischen und histologischen Befunden. Ob nur das klinische Erscheinungsbild oder auch andere Befunde in den Kriterien miteinfließen, ist je nach Erkrankung unterschiedlich. Die häufigsten Klassifizierungskriterien, die für die Pädiatrie entwickelt wurden, sind von folgenden Organisationen: European League Against Rheumatism (EULAR), Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), Paediatric Rheumatology European Society (PRES) und American College of Rheumatology (ACR) (1). Demzufolge ist das Ziel dieser Literaturrecherche, einen aktuellen und kompakten Überblick der einzelnen Formen der Vaskulitiden im Kindes- und Jugendalter zu generieren. Demensprechend werden die Unterpunkte Definition, Epidemiologie, Ätiopathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten beleuchtet. Weiters erfolgt ein schematischer Vergleich der Häufigkeit der Erkrankung im Kindes- und Jugendalter.

2 Methodik

Zur Erarbeitung des Themenbereichs wurde eine umfassende systematische Literaturrecherche durchgeführt. Dafür dienten medizinische Datenbanken wie Pubmed, Gate Research und Cochrane Library. Außerdem wurden Lehr- und Fachbücher verwendet, die entweder erworben oder aus der elektronischen Bibliothek der Medizinischen Universität Graz abgerufen wurden.

In Bezug auf die Studienauswahl wurden diverse Kriterien erstellt, welche wissenschaftliche Publikationen ein- und ausschließen. Zu den Einschlusskriterien zählten unter anderem Vaskulitiden im Kindes- und Jugendalter. Außerdem wurden Publikationen zwischen den Jahren 2006 und 2022 gewählt. Darüber hinaus wurden nur englisch- und deutschsprachige Studien eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Studien, die sich auf erwachsene Patientinnen und Patienten beziehen sowie Publikationen, die nicht auf Englisch oder Deutsch verfügbar waren.

Zur Beantwortung der Thematik wurden folgende Suchbegriffe in englischer Sprache verwendet: "vasculitis in children", „childhood vasculitis“, „pediatric vasculitis“, „Takayasu arteritis“, „Kawasaki disease“, „Polyarteritis nodosa“, „Schönlein-Henoch purpura“, „ANCA-associated vasculitis“, „Behcet disease“.

3 Vaskulitiden

Unter primären Vaskulitiden versteht man Erkrankungen, die mit einer Inflammation der Blutgefäße einhergehen, welche auf Autoimmunprozessen beruhen. Die genauen Auslöser sind jedoch noch weitgehend ungeklärt. Sekundär bedingte Vaskulitiden entstehen durch andere Erkrankungen wie Neoplasien und Infektionen oder durch Medikamente. Die Einteilung der Gefäßentzündungen orientiert sich an der Größe der befallenen Gefäße (siehe Tabelle 1). Die klinische Symptomatik entwickelt sich aufgrund der Schädigung des Organs, welches durch die entzündeten Gefäße versorgt wird. Daraus ergibt sich je nach Form der Vaskulitis ein charakteristisches Erscheinungsbild, das jedoch nicht immer vollständig ausgebildet sein muss. Folglich kommt es häufig zu einer verspäteten Diagnosestellung mit daraus resultierenden Komplikationen. Aus diesem Grund wurden Kriterien erstellt, die die Diagnosestellung unterstützen sollen. Als Therapieansätze werden Immunsuppressiva eingesetzt, allerdings beruhen diese meist auf Studien Erwachsener (1–7).

3.1 Einteilung der Vaskulitiden

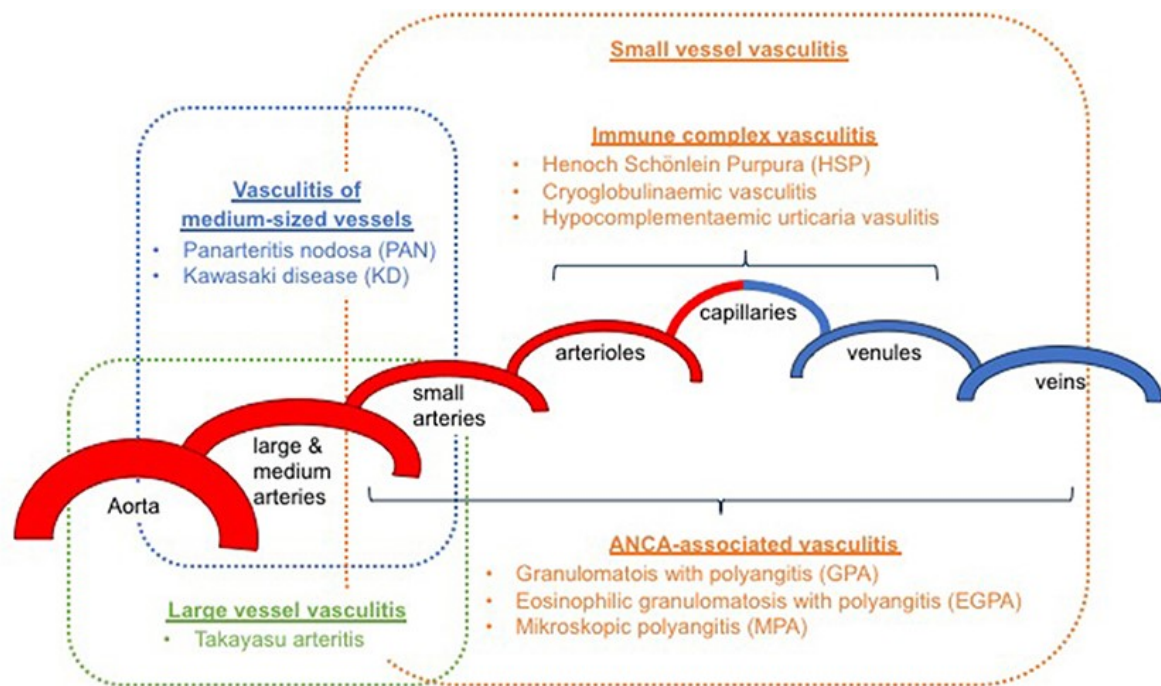
Die Einteilung der Vaskulitiden erfolgt einerseits anhand der Größe der betroffenen Gefäße. Die Vaskulitiden großer Blutgefäße definieren sich durch Manifestation an Aorta mit ihren abzweigenden Ästen. Vaskulitiden, die weitgehend mittelgroße Gefäße betreffen, beziehen sich auf viszerale Gefäße mit ihren initialen Abgängen. Kleingefäßvaskulitiden befallen überwiegend kleine Arterien, Arteriolen, Kapillaren und Venolen. Die Vaskulitiden kleiner Gefäße werden in granulomatöse und nicht-granulomatöse Vaskulitiden eingeteilt (Tabelle 1). Eine alternative Klassifizierung der Kleingefäßvaskulitiden in antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) assoziierte Vaskulitiden und Immunkomplex-Vaskulitiden kann der Abbildung 1 entnommen werden. Grundsätzlich ist anzumerken, dass die einzelnen Formen der Vaskulitiden nicht streng genommen dieser Einteilung folgend große, mittlere oder kleine Gefäße betreffen müssen. Vielmehr können sie auch in Gefäße anderer Größe übergehen bzw. sich überlagern. Andererseits gibt es eine weitere Kategorie der „anderen Vaskulitiden“, die in Tabelle 1 aufgeführt sind. Diese Klassifikation erfolgt nicht

anhand der Gefäßgröße, da Gefäße variabler Größe oder aber auch Gefäße isoliert befallen werden können. Außerdem sind in dieser Gruppe Vaskulitiden eingeschlossen, die sekundär bedingt sind oder mit Bindegewebserkrankungen assoziiert sind (5,6).

Tabelle 1: Klassifikation der Vaskulitiden im Kindes- und Jugendalter (7)

Klassifikation	Erkrankungen
Vaskulitiden großer Gefäße	Takayasu-Arteriitis
Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße	Juvenile Polyarteriitis nodosa
	Kutane Polyarteriitis
	Kawasaki-Syndrom
Vaskulitiden kleiner Gefäße	granulomatöse Vaskulitiden
	Granulomatose mit Polyangiitis (früher: Wegener Granulomatose)
	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (früher: Churg-Strauss-Syndrom)
	nicht-granulomatöse Vaskulitiden
	Mikroskopische Polyangiitis
	Henoch-Schönlein Purpura
	Kutane leukozytoklastische Vaskulitis
	Hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis
andere Vaskulitiden	Morbus Behcet
	sekundäre Vaskulitiden durch: Infektionserkrankungen Neoplasien Medikamentenkonsum
	Vaskulitiden assoziiert mit Bindegewebserkrankungen
	Isolierte ZNS-Vaskulitiden
	Cogan-Syndrom
	Unklassifizierte Vaskulitiden

Abbildung 1: Darstellung der Klassifikation der Vaskulitiden (1)



4 Vaskulitiden großer Gefäße

Die Großgefäßvaskulitiden betreffen Aorta und ihre Äste, jedoch können Gefäße jeglicher Größe betroffen sein. Dazu zählt die Takayasu-Arteriitis (1,5).

4.1 Takayasu-Arteriitis

Die Takayasu-Arteriitis (TA) ist eine granulomatöse Arteriitis, die vorwiegend Aorta und ihre Abgänge befällt. Weiters können auch Koronararterien und Pulmonalarterien betroffen sein (1).

Epidemiologie

TA ist eine seltene Erkrankung, die am häufigsten bei Erwachsenen zwischen 20 und 30 Jahren auftritt. Die Inzidenzrate liegt bei 1,11 pro Million Personenjahre (95 % KI 0,70-1,76). Dabei ist ein Unterschied der Inzidenz in verschiedenen Populationen zu beobachten, wobei in Asien höhere Raten registriert werden (8,9). In der Pädiatrie gibt es wenig epidemiologische Daten. Bei Kindern und Jugendlichen liegt das Durchschnittsalter bei zwölf Jahren, die Erkrankung kann allerdings auch bei Säuglingen auftreten. Mädchen sind häufiger betroffen als Buben (9).

Ätiologie und Pathogenese

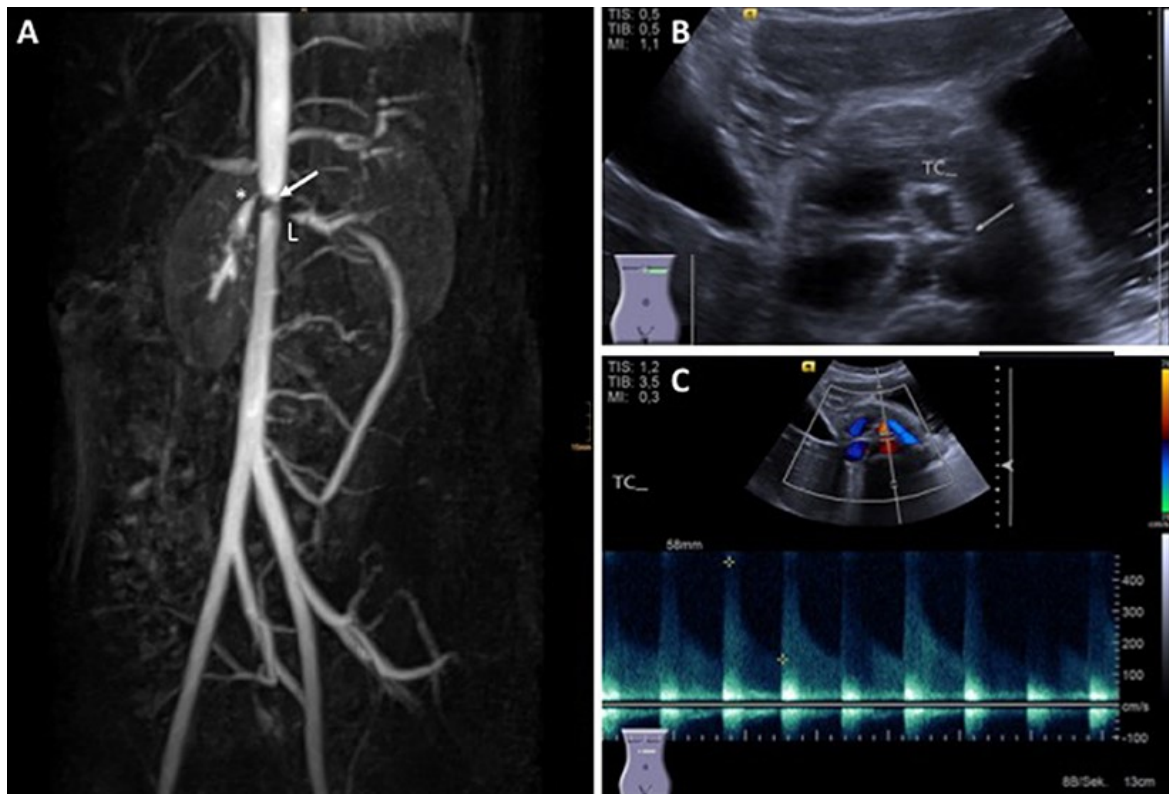
Die genaue Ursache der TA ist nicht bekannt. Komplexe zelluläre und humorale Immunreaktionen stehen in Assoziation mit der Pathogenese der TA, wobei sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem betroffen sind. Entzündliche Zellansammlung bestehend aus Makrophagen und Lymphozyten infiltrieren die Arterienwände. In der Pathogenese spielen auch proinflammatorische Zytokine eine Rolle. Dazu zählen Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interferon- α (IFN- α), Interferon- λ (IFN- λ) und verschiedene Interleukine (IL), wobei IL-6 und IL-8 mit der Krankheitsaktivität korrelieren. Der Januskinase/Signal Transducers and Activators of Transcription (JAK-STAT) Signalweg zeigt ebenfalls Einflüsse auf die Pathogenese und damit neue Ansätze für Therapiestrategien. Die Beteiligung des adaptiven Immunsystems präsentiert

sich durch zirkulierende Anti-Endothelzell-Antikörper, Autoantikörperproduzierende B-Zellen in Gefäßläsionen und erhöhte Anzahl an Plasmablasten (9). Zusätzlich konnten zwei endotheliale Autoantigene und entsprechende Autoantikörper gefunden werden (10). Darüber hinaus sind genetische Faktoren mit der TA assoziiert, darunter Humanes Leukozytenantigen (HLA) Klasse I und II. Auch das Mycobacterium tuberculosis kann mit TA in Verbindung gebracht werden. Inflammatorische Prozesse der Arterienwände tragen zu Gefäßwandschäden bei, die mit Nekrosen und Fragmentation elastischer Fasern einhergehen und zu Fibrose und Remodeling führen (9).

Klinik

Eine rechtzeitige Diagnosestellung ist erschwert, da die TA mit unspezifischen Symptomen beginnt. Zu den häufigen frühen Anzeichen zählen Fieber, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen und Dyspnoe. Muskuloskelettale Beschwerden wie Myalgien und Arthralgien kommen seltener vor. Vaskuläre Symptome, die sich erst später entwickeln, beruhen auf Stenosen, Okklusionen, Gefäßwandverdickungen und Aneurysmen. Da die TA meist spät diagnostiziert wird und die Symptome auf Gefäßschäden zurückzuführen sind, kommt es je nach Lokalisation der Gefäßschädigung zu spezifischen Krankheitsmanifestationen. Am häufigsten ist die Aorta bis einschließlich dem abdominalen Abschnitt betroffen (Abbildung 2). Weiters können renale Arterien sowie Subclavia- und Karotisarterien befallen sein. Das dominierende Symptom der TA ist die arterielle Hypertonie, welche in erster Linie mit der Nierenarterienstenose und daraus resultierender renalen Hypertonie in Zusammenhang steht. Häufig treten Blutdruckdiskrepanzen, Gefäßgeräusche, periphere Pulsdefizite und eine Claudicatio der Extremitäten auf. Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathie und Klappenerkrankung zeigen sich durch kardiale Beteiligung. Manifestationen der abdominalen Aorta und Mesenterialarterien zeichnen sich durch Bauchschmerzen aus. Weiters können zerebrale Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, ischämische Schlaganfälle, zerebrale Aneurysmen und Krampfanfälle auftreten (9,11–13). Lebensbedrohliche Verläufe präsentieren sich durch akute hypertensive Krisen, akute Herzinsuffizienz und arterielle Dissektionen (9,14).

Abbildung 2: Takayasu-Arteriitis bei einem 12-jährigem Mädchen (1)



(A) MRT-Angiografie: signifikante Stenose des Truncus coeliacus (*) und untere Aorta (←); Artefakte durch Stentimplantation in den Nierenarterien (L). Transversale abdominale Sonografie: (B) signifikante Stenose des Truncus coeliacus, (C) Stenose des Truncus coeliacus mit pathologisch erhöhter arterieller Blutflussgeschwindigkeit.

Diagnostik

Zur Diagnosestellung sind die Klassifikationskriterien hilfreich, welche auf Klinik, Akute-Phase-Reaktion sowie pathologisches Angiogramm basieren (Tabelle 2). Erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) können auf eine Entzündungsreaktion hinweisen, korrelieren aber nicht mit der Krankheitsaktivität. Weiters können Anämie und Thrombozytose mit einer chronischen Inflammation einhergehen (9,15–17). Mittels Bildgebung werden morphologische Veränderungen wie verdickte Arterienwände, Stenosen, Okklusionen oder Aneurysmen/Dilatationen, sowie das Ausmaß der Erkrankung dargestellt. Dafür wird die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomografie (MRA) verwendet, die aufgrund der fehlenden Strahlung und Invasivität besonders geeignet ist. Weiters kann eine computertomografische Angiografie (CTA) zum

Einsatz kommen, wird aber hinsichtlich der Strahlenbelastung weniger häufig angewandt. Eine weitere strahlenfreie und nicht-invasive Methode ist die Dopplersonografie, deren Anwendung durch die Zugänglichkeit bestimmter Gefäße limitiert ist. Eine andere, aber nachrangige Möglichkeit der Bildgebung ist die F-18-Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomografie (18F-FDG-PET) (9). Bei der TA unterscheidet man je nach Gefäßverteilung fünf Typen. Typ I betrifft Äste des Aortenbogens. Typ IIa bezieht sich auf Aorta ascendens, Arcus aortae und Abgänge. Typ IIb beinhaltet neben der ascendierenden Aorta und dem Aortenbogen mit Ästen auch die thorakale Aorta. Typ III zeigt Manifestationen an der Aorta thoracica, der Aorta abdominalis und an den renalen Arterien. Bei Typ IV sind abdominelle Aorta und/oder renale Arterien befallen. Typ V setzt sich aus Typ IIb und Typ IV zusammen und ist die häufigste Form (15).

Tabelle 2: EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien der TA

Kriterium	Definition
obligatorisches Kriterium	
pathologisches Angiogramm	abnormale Angiografie betrifft Aorta oder ihre Hauptäste und Pulmonalarterien und ist charakterisiert durch fokale oder segmentale Aneurysmen/Dilatationen, Stenosen, Okklusionen oder verdickte Arterienwände, die nicht auf fibromuskuläre Dysplasien oder ähnlichen Ursachen zurückzuführen sind
plus eines der folgenden Kriterien	
Pulsdefizit oder Claudicatio	Pulslosigkeit/-abschwächung peripherer arterieller Pulse Claudicatio: Muskelschmerzen infolge Durchblutungsstörungen bei körperlicher Aktivität
Blutdruck-diskrepanz	Abweichung des systolischen Wertes von > 10 mmHg an einer der vier Extremitäten
Gefäß-geräusche	hörbare Strömungsgeräusche oder palpables Schwirren über große Arterien
Hypertonie	systolischer/diastolischer Blutdruck > 95. Perzentile
Akute-Phase-Reaktion	BSG > 20 mm/h oder erhöhtes CRP

In Anlehnung an Tab. 4 Final EULAR/PRINTO/PRES c-TA criteria (with glossary) and classification definition (sample 1056) aus „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“ von S. Ozen et al. 2010

Therapie

Zur Remissionsinduktion werden primär Kortikosteroide in Kombination mit Immunsuppressiva eingesetzt. Als Immunsuppressiva sind Methotrexat (MTX), Azathioprin (AZA), Cyclosporin A (CsA), Cyclophosphamid (CPM), Mycophenolat-Mofetil (MMF) oder Biologicals verfügbar. CPM sollte refraktären oder schweren Verläufen vorbehalten sein. In der Erhaltungstherapie kommen niedrig dosierte Kortikosteroide und MTX zum Einsatz (1,6,15,18).

Hinsichtlich neuer Erkenntnisse der Pathogenese werden Biologicals vermehrt bei refraktären Verläufen eingesetzt. TNF- α -Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab), IL-6-Rezeptor-Blocker (Tocilizumab) und B-Zell-Depletionstherapie (Rituximab [RTX]) zeigten effektive Ergebnisse. Ustekinumab, ein monoklonaler Antikörper gegen IL-12 und IL-23, zeigte sich ebenfalls förderlich. Aufgrund des Einflusses des JAK-STAT-Signalwegs auf die Pathogenese spielen JAK-Inhibitoren (Tofacitinib) in der Therapie eine entscheidende Rolle und erweisen sich als wirkungsvoll und verträglich (9,15,18–22).

Eine symptomatische Therapie insbesondere der Hypertonie ist notwendig. Die Anwendung von Acetylsalicylsäure (ASS) sowie Antikoagulantien wurde ebenfalls beschrieben (6,13,20).

Interventionelle oder chirurgische Eingriffe kommen bei Auftreten von lebensbedrohlichen Zuständen wie Aneurysmen oder Organischämien zum Einsatz. Bei Versagen der medikamentösen Therapie, was in therapieresistente renale Hypertonie oder Restenosen resultieren kann, werden ebenso invasive Therapieoptionen in Erwägung gezogen (9,23).

5 Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße

Die Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße definieren sich durch Manifestation an den viszerale Arterien und ihren Ästen, jedoch können Gefäße jeglicher Größe betroffen sein. Dazu zählen das Kawasaki-Syndrom, die juvenile Polyarteriitis nodosa und die Kutane Polyarteriitis (5).

5.1 Kawasaki-Syndrom

Das Kawasaki-Syndrom (KS), auch als mukokutanes Lymphknotensyndrom bezeichnet, zählt zu den häufigsten Vaskulitiden in der Pädiatrie. Das KS ist eine nekrotisierende Entzündung kleiner und mittelgroßer Arterien. Im weiteren Verlauf können auch große Arterien betroffen sein (1,2,24).

Epidemiologie

Das KS tritt bei Kindern unter fünf Jahren auf, dabei sind überwiegend Jungen betroffen. Die höchsten Inzidenzraten werden in asiatischen Ländern registriert, darunter ist Japan (359 pro 100.000 Kinder < fünf Jahre) führend. In nicht-asiatischen Ländern (Nordamerika, Europa, Chile, Australien) liegen die Inzidenzraten bei 10-20 pro 100.000 Kinder < fünf Jahre. Der Review „Epidemiology of Kawasaki Disease in Europe“ zeigt, dass Umweltfaktoren bzw. ein durch Luft übertragener Erreger eine Rolle spielen. Diese Hypothese zeigt sich durch die saisonale Verteilung mit Höhepunkt im Winter und frühem Frühjahr sowie das häufigere Auftreten während Pandemien und ein möglicher Zusammenhang mit Südwinden. Deshalb ist ein ursächlicher Zusammenhang von Infektionen und der Entstehung des KS sehr wahrscheinlich (2,24–27).

Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache ist nicht gänzlich geklärt, aber es zeigen sich komplexe Interaktionen genetischer Faktoren, Infektionen und Immunität (27). Die genetische Prädisposition zeigt sich durch vermehrtes Auftreten bei Kindern mit betroffenen Geschwistern oder Eltern. Folgende Einzelnukleotid-Polymorphismen (single-nucleotide polymorphism = SNP) in verschiedenen Genen wurden analysiert: HLA,

Inositol-1,4,5-Triphosphat 3-Kinase (ITPKC), Caspase-3 (CASP3), B-Lymphozyten-Kinase (BLK), CD40 (26,27).

Es wird angenommen, dass infektiöse Auslöser bei genetisch anfälligen Kindern mit dem KS in Verbindung gebracht werden können. Dies zeigt sich bei Virusinfektionen, die, wie im Unterpunkt Epidemiologie bereits beschrieben, häufiger im Winter und Frühjahr auftreten. Bei viralen Ursachen kommt es zur Infiltration von T-Lymphozyten, Immunglobulin A (IgA)-Plasmazellen und Makrophagen (26,27). Davon abzugrenzen ist das multisystemische inflammatorische Syndrom bei Kindern (MIS-C), das durch Coronarvirus-Erkrankung-2019 (COVID-19) ausgelöst wird und KS-ähnliche Symptome auslöst (28). Auch bakterielle Erreger spielen eine entscheidende Rolle, so können *Yersinia pseudotuberculosis* und *Yersinia enterocolitica* zu KS führen. Außerdem wird vermutet, dass Toxine von Bakterien wie Staphylokokken oder Streptokokken als Superantigene fungieren und eine Immunantwort auslösen. Dies führt zur Aktivierung von T-Lymphozyten und zur Freisetzung von Zytokinen (26–28).

Laut Fabi et al. könnte auch eine Dysbiose des Darmmikrobioms eine Hyperimmunreaktion auslösen und somit mit KS in Verbindung stehen (29).

Es wird vermutet, dass ein unbekannter Trigger zur Dysregulation des Immunsystems führt. Die Aktivierung des angeborenen Immunsystems erfolgt durch Erkennung von pathogen-associated molecular patterns (PAMP) oder damage-associated molecular pattern (DAMP). Folglich kommt es zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie IL, TNF- α , IFN- λ . Dabei führt IL-1 zur Entzündung der Endothelzellen in Koronararterien. Auch die adaptive Immunreaktion spielt eine Rolle, wobei es zur Aktivierung von T-Zellen kommt. Es zeigen sich vermehrt IgA-produzierende Plasmazellen in Gefäßwänden der Koronarien. Vermutlich kommt es auch zur Bildung von B- und T-Zell-Gedächtniszellen, was sich durch den selbstlimitierten Krankheitsverlauf und geringen Rezidivraten erklären lässt (26,27).

Klinik

KS verläuft typischerweise in drei Phasen: akut, subakut und rekonvaleszent. Die akute Phase kann bis zu 14 Tage andauern und ist durch hohes Fieber ($> 39^{\circ}\text{C}$), das nicht auf Antibiotika anspricht, charakterisiert. Außerdem kann eine bilaterale,

nicht purulente Konjunktivitis auftreten, die in der Regel schmerzlos ist. Veränderungen des Oropharynx und der Lippen sind gerötete Mundschleimhaut, Erdbeerzunge, die sich durch eine gerötete Zunge mit prominenten Papillen zeigt, sowie Lacklippen, die rot, trocken und rissig sind. Ein diffuses makulopapulöses Exanthem am Rumpf, das nicht juckend ist, kann sich ebenfalls entwickeln. Die Extremitätenbeteiligung ist durch Erytheme und/oder Ödeme der Hände und Füße gekennzeichnet. Diese Veränderungen sind in Abbildung 3 dargestellt. Ein weiteres Symptom ist die zervikale Lymphadenopathie, diese tritt meist einseitig auf, es ist mindestens ein Lymphknoten betroffen, > 1,5 cm, derb, nicht fluktuierend und zeigt keine Veränderung der darüberliegenden Haut. Ein weiteres typisches Zeichen ist das perineale Erythem mit früher Schuppung. Die Bacillus-Calmette-Guerin-Impfung kann bei einigen Kindern zu Erythem, Krusten und Verhärtungen der Haut an der Impfstelle führen, diese Veränderungen gelten als spezifische Zeichen für KS. Die subakute Phase beginnt nach Abklingen des Fiebers und ist ein asymptomatischer Zeitraum, der ungefähr vier Wochen dauert. Dabei kann es zur Schuppung der Hände und Füße kommen. In dieser Phase haben Kinder das größte Risiko, kardiale Folgeerscheinungen wie Koronararterienaneurysmen zu entwickeln. Die rekonvaleszente Phase ist asymptomatisch, die ungefähr vier bis acht Wochen nach Ausbruch der Erkrankung beginnt. Auch hier besteht das Risiko für Aneurysmen (26,27,30,31). Als kardiovaskuläre Komplikationen in der akuten Phase können Myokarditiden, Perikarditiden und Klappenvitien auftreten. Daneben sind andere lebensbedrohliche Komplikationen wie das Kawasaki-Schocksyndrom oder das Makrophagen-Aktivierungssyndrom möglich. In der subakuten bis rekonvaleszenten Phase treten eher Koronararterienaneurysmen und Dilatationen auf (26,27,30).

Im Rahmen des Kawasaki-Syndroms können, wie bereits erwähnt, auch andere Gefäße und damit andere Organe betroffen sein. Bei Manifestation des zentralen Nervensystems (ZNS) kann es beispielsweise zu einer aseptischen Meningitis kommen. Probleme des Respirationstraktes können mit Husten und Rhinitis einhergehen. Die Beteiligung des Gastrointestinaltraktes zeigt sich durch Abdomenschmerz, Diarrhoe und Emesis. Bei Beeinträchtigung des Urogenitaltraktes kann eine Urethritis auftreten. Auch Arthralgien und Arthritis können sich entwickeln (27,31).

Abbildung 3: Darstellung der Symptome beim Kawasaki-Syndrom (2)



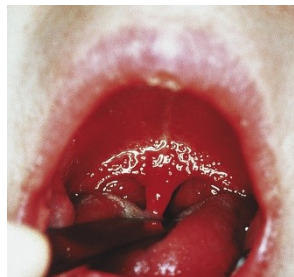
Unspezifisches polymorphes Exanthem an Stamm und Extremitäten.



Palmaerythem mit Schwellung.



Konjunktivitis.



Orale Mukosa gerötet und geschwollen.



Lamellöse Hautschuppung der Fingerkuppen.

Diagnostik

Die Diagnose des klassischen KS wird anhand klinischer Kriterien (Tabelle 3) und unter Ausschluss ähnlicher Krankheiten gestellt. Unter dem Begriff inkomplettes KS versteht man Kinder, die sich mit Fieber und weniger als vier der weiteren Klassifikationskriterien präsentieren sowie abnorme Laborwerte aufweisen. Dem gegenüber zeigt das atypische KS Fieber und seltene Symptome bzw. Organmanifestationen, die nicht den Klassifikationskriterien entsprechen. Diese nicht-klassischen Formen treten häufiger bei Säuglingen unter sechs Monaten auf (26,27).

Zur Diagnosestellung können Laborbefunde unterstützend sein, v.a. bei den nicht-typischen Formen des KS. Erhöhtes CRP und BSG sind Zeichen einer systemischen Entzündung in der akuten Phase. Außerdem können neutrophile Leukozytose, normozytäre normochrome Anämie und Thrombozytose auf ein KS hinweisen. Weiters besteht bei einigen Kindern die Möglichkeit erhöhter Serumtransaminasen und Cholestaseparameter (Gamma-Glutamyltransferase [GGT], Hyperbilirubinämie) sowie eine Hypalbuminämie. Auch eine Hyponatriämie

kann auftreten. Bei einem Drittel der Kinder weist die Harnuntersuchung eine Pyurie auf und die Liquoranalyse eine Pleozytose mit überwiegend mononukleären Zellen. Angesichts kardialer Komplikationen kann der Marker N-terminales natriuretisches Peptid vom B-Typ (NT-pro-BNP) angewendet werden. NT-pro-BNP kann in der akuten Phase erhöht sein und auf eine kardiale Dysfunktion oder Anomalien hindeuten (26,27,30–32).

Als Bildgebung wird unter anderem die Echokardiografie verwendet, um kardiale Anomalien und die Größe der Koronararterien zu evaluieren. Dabei ist zu beachten, dass bei Kindern unter fünf Jahren, ein Koronararteriendurchmesser von > 3 mm abnormal ist. Bei Kindern ab fünf Jahren gilt ein Lumendurchmesser von > 4 mm als pathologisch. Um die nicht-klassischen Formen des KS zu diagnostizieren, sollte eine Echokardiografie bei Säuglingen unter sechs Monaten mit längerdauerndem Fieber, mindestens zwei weiteren Kriterien und auffälligen Laborwerten erfolgen. Die Echokardiografie wird ein bis zwei Wochen nach Diagnosestellung und nach weiteren sechs bis acht Wochen wiederholt. Weitere bildgebende Möglichkeiten sind die Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) und Herzkatheteruntersuchung (26,27,30–32).

Risikofaktoren, die zum Auftreten kardialer Komplikationen bzw. Aneurysmen führen, sind verzögerte Diagnose und Behandlung, männliches Geschlecht, Alter $<$ einem Jahr oder $>$ acht Jahre, lange andauerndes Fieber bzw. therapieresistentes Fieber. Weiters stark abnorme Laborwerte wie Leukozytose, vermindertes Hämoglobin, Thrombozytopenie, Hypalbuminämie und Hyponatriämie (26). Laut Zheng et al. betrifft das Kawasaki-Schocksyndrom meist Kinder über fünf Jahre, dabei sind das weibliche und männliche Geschlecht gleichermaßen betroffen. Das Schocksyndrom tritt meist nach fünf Tagen auf und ist durch längerdauerndes Fieber sowie durch eine häufiger auftretende zervikale Lymphadenopathie gekennzeichnet. Weiters treten vermehrt höhere Werte inflammatorischer Marker wie Leukozyten, neutrophile Granulozyten und CRP auf. Außerdem sind Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht. Hypalbuminämie und Hyponatriämie können auf eine durch Vaskulitis verursachte Kapillarleckage und damit häufigeres Auftreten eines Schocks hindeuten. Thrombozytopenie kann Zeichen für eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) sein. Patientinnen und Patienten mit Kawasaki-Schocksyndrom weisen gehäuft kardiale Abnormalitäten auf. Echokardiografisch

lassen sich Koronararteriendilatation und -aneurysmen, Perikardergüsse, Mitralklappeninsuffizienz, eine linksventrikuläre Dysfunktion sowie eine verminderte Auswurfraction darstellen. Außerdem kann das Schocksyndrom zu einer längeren Krankenhausverweildauer führen (33).

Tabelle 3: Klassifikationskriterien des KS

Kriterium	Definition
obligatorisches Kriterium	
Fieber	≥ 5 Tage
plus mindestens vier der folgenden Kriterien	
Konjunktivitis	bilaterale bulbäre nicht-eitrige Bindehautentzündung
Schleimhaut-veränderungen	rote, trockene und rissige Lippen (Lacklippen) gerötete Zunge mit prominenten Papillen (Erdbeertzunge) und/oder gerötete Mund- und Pharynxschleimhaut
polymorphes Exanthem	stammbetont, diffus makulopapulös, erythrodermisch, erythema-multiforme-ähnlich, urtikariell, nicht vesikulär oder bullös
Extremitäten-veränderungen	akut: Erythem der Handflächen und Fußsohlen subakut: periunguale Schuppung der Finger und Zehen
Lymphadenopathie	zervikal, meist einseitig, nicht-purulent, > 1,5 cm

In Anlehnung an Tab. 1 Kawasaki Disease Research Committee guidelines and AHA guidelines for diagnosis of KD aus „Diagnosis of Kawasaki disease“ von Singh et al. 2018

Therapie

Die frühzeitige Erkennung sowie rechtzeitige und adäquate Therapie reduziert die Häufigkeit von Koronarläsionen. Als Standard-Erstbehandlung gilt eine Kombination aus einmaliger Verabreichung von intravenösem Immunglobulin (IVIG) und wiederholter Gabe von ASS innerhalb von zehn Tagen nach Auftreten des Fiebers. IVIG senkt das Risiko der Bildung von Koronararterienaneurysmen. Die Dosis von ASS ist umstritten, da es keinen Einfluss auf Dauer des Fiebers und Krankenhausaufenthaltes sowie auf das Auftreten von Koronararterienläsionen gibt, jedoch sollte eine moderate Dosierung verabreicht werden. ASS kann bis zum Abklingen des Fiebers oder bis zu 14 Tagen gegeben werden (26,27).

Unter therapierefraktärem KS versteht man, wenn das Fieber über 36 Stunden nach IVIG-Behandlung anhält. Bei Therapieresistenz sollte eine zweite Dosis IVIG erfolgen, um Folgeerkrankungen zu verhindern. Zusätzlich zur Primärtherapie kann der frühzeitige Einsatz von Kortikosteroiden bei Resistenz der Erstbehandlung und hohem Risiko für Koronarläsionen hilfreich sein. Kortikosteroide verringern das Risiko für späteres Auftreten von Koronararterienanomalien, die Dauer des Fiebers und Krankenhausaufenthaltes und Entzündungsmarker. In einigen Studien konnten erfolgsversprechende Ergebnisse bei der Anwendung von TNF-Blocker, IL-1-Rezeptor-Antagonisten und Calcineurin-Inhibitoren gezeigt werden, allerdings müssen noch weitere Untersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapien durchgeführt werden. Denn TNF und IL-1 stehen mit der Schädigung vaskulärer Endothelzellen und Koronararterienläsionen in Verbindung. Deshalb kann Infliximab als monoklonaler Antikörper zur TNF-Blockade eingesetzt werden. Vor allem KS-Hochrisikopersonen profitieren von dieser Therapie. Dadurch kommt es zur Verringerung der Dauer des Fiebers und des Krankenhausaufenthaltes, jedoch hat es keinen Einfluss auf die Verbesserung von Koronararterienaneurysmen. Weiters kann Etanercept verwendet werden, das einen positiven Einfluss auf die Koronararteriendilatation und das Fortschreiten der Krankheit ein Jahr nach Beginn der Erkrankung bewirkt. Der Einsatz der TNF-Blocker zählt aber zu den unüblichen Therapien, da es mit Malignität und Infektionsrisiko in Verbindung steht. Anakinra, ein IL-1-Rezeptor-Antagonist erweist sich ebenso als erfolgreich in Bezug auf Therapieresistenz. Der Calcineurin-Inhibitor Cyclosporin kann ergänzend zur Primärbehandlung oder bei IVIG-refraktären KS von Nutzen sein. Außerdem erweisen sich andere Therapiemöglichkeiten wie beispielsweise die Plasmapherese, bei der Entzündungsmediatoren entfernt werden, oder CPM, MTX und RTX als wirksam, jedoch werden auch diese Methoden noch nicht standardmäßig eingesetzt und es bedarf weitere Studien (26,27,34–38).

5.2 Polyarteriitis nodosa

Die Polyarteriitis nodosa (PAN), auch Panarteriitis nodosa genannt, ist eine nekrotisierende systemische Vaskulitis, die durch entzündliche Läsionen und Nekrose der Wände mittelgroßer Arterien gekennzeichnet ist. Neben den mittelgroßen Gefäßen können auch kleine Arterien betroffen sein. Es ist kontrovers, ob die kutane PAN ein Teil der systemischen PAN ist oder ob diese als eine eigenständige Erkrankung zu sehen ist (1,18,39).

Epidemiologie

PAN tritt im Kindesalter zwar selten auf, ist jedoch nach Henoch-Schönlein-Purpura und Kawasaki-Syndrom die dritthäufigste primäre Vaskulitis bei Kindern (1,24). PAN kann in jedem Alter auftreten, der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem siebten und elften Lebensjahr. Auch hier sind häufiger männliche Patienten betroffen. Das Auftreten von PAN geht weltweit zurück. Ein Grund dafür ist der Rückgang der Hepatitis-B-Virusinfektionen durch die ansteigende Hepatitis-B-Impfrate. Eine weitere Ursache für die Regression ist das bessere Verständnis von PAN-Mimics bzw. das Abgrenzen von Differentialdiagnosen wie beispielsweise des Adenosin-Desaminase-2-Mangels (ADA) (39,40).

Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ursache der klassischen PAN ist noch weitgehend unklar. Es wird angenommen, dass sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem an der Vaskulitis beteiligt sind. Grund dafür ist die erhöhte Expression von Th1-Zellen und regulatorischer T-Zellen im peripheren Blut. Auch die Infiltration mit neutrophilen Granulozyten und die Fibrinoidnekrose der Gefäßwände deutet auf die Aktivierung des angeborenen Immunsystems hin (18,41). PAN ist eine multifaktorielle Erkrankung, die durch viele SNPs ausgelöst werden kann. Hingegen ist der ADA-Mangel eine monogene Erkrankung. Die Loss-of-Function Mutation im ADA2 Gen ist mit früh auftretenden PAN-ähnlichem Erscheinungsbild assoziiert. Die Unterscheidung ist deshalb wichtig, da es für den ADA-Mangel eine spezifische Behandlung gibt. Solche monogenen Störungen werden laut CHCC zur Gruppe „Vaskulitis mit wahrscheinlicher Ätiologie“ gezählt. Weiters können

entzündliche Erkrankungen wie das familiäre Mittelmeerfieber (FMF), Infektionskrankheiten wie Hepatitis-B oder Arzneimittelreaktionen als sekundäre PAN angesehen werden und auch in der Gruppe „Vaskulitis mit wahrscheinlicher Ätiologie“ klassifiziert werden. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem FMF und PAN. Das Vorhandensein von Mutationen im Mediterrean Fever (MEFV) Gen kann ein prädisponierender Faktor für PAN sein. Vermutlich löst die verstärkte Immunreaktion bei Personen mit FMF eine Vaskulitis aus. Auch eine Hepatitis-B Infektion kann als Folge eine nekrotisierende Arteriitis auslösen und einer PAN ähneln. Jedoch kommt es im Gegensatz zur PAN zu Ablagerungen von Immunkomplexen (1,18,41,42).

Klinik

Zu den häufigsten klinischen Befunden gehören Hautveränderungen. Diese präsentieren sich meist als Livedo reticularis, die durch livide netzartige Hautveränderungen gekennzeichnet sind. Weitere Hautmanifestationen zeigen sich als Purpura oder subkutane Knötchenbildungen. Oberflächliche oder tiefe Hautinfarkte äußern sich durch Nagelbettinfarkte, Splinter-Hämorrhagien, Nekrosen oder Gangrän. Neben der Hautbeteiligung kann es häufig zu Myalgien und Arthralgien kommen. Weiters kann die PAN mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, Müdigkeit und Gewichtsverlust einhergehen. Die renale Manifestation führt zu Proteinurie, Hämaturie und eingeschränkte Nierenfunktion. Auch eine Hypertonie kann auftreten. Eine gastrointestinale Beteiligung äußert sich durch abdominelle Schmerzen, gastrointestinale Hämorrhagien, intestinale Ischämien, Perforation oder Peritonitis. Im Gegensatz zu Erwachsenen treten bei Kindern neurologische, kardiale und pulmonale Symptome seltener auf. Zu den neurologischen Charakteristika der PAN zählen sensorische periphere Neuropathie, motorische Mononeuritis multiplex, Insult, Hirnnervenlähmung oder Meningitis. Kardiale Veränderungen können zu Herzklappenerkrankungen oder Perikarditis führen. Pleuraergüsse und pulmonale Infiltrate sind hingegen sehr selten (40,42–44).

Diagnostik

Zur Diagnosestellung werden Klassifikationskriterien verwendet, die in Tabelle 4 aufgelistet sind. Diese basieren auf klinischer Symptomatik, pathologischer Angiografie und histopathologischem Befund (17).

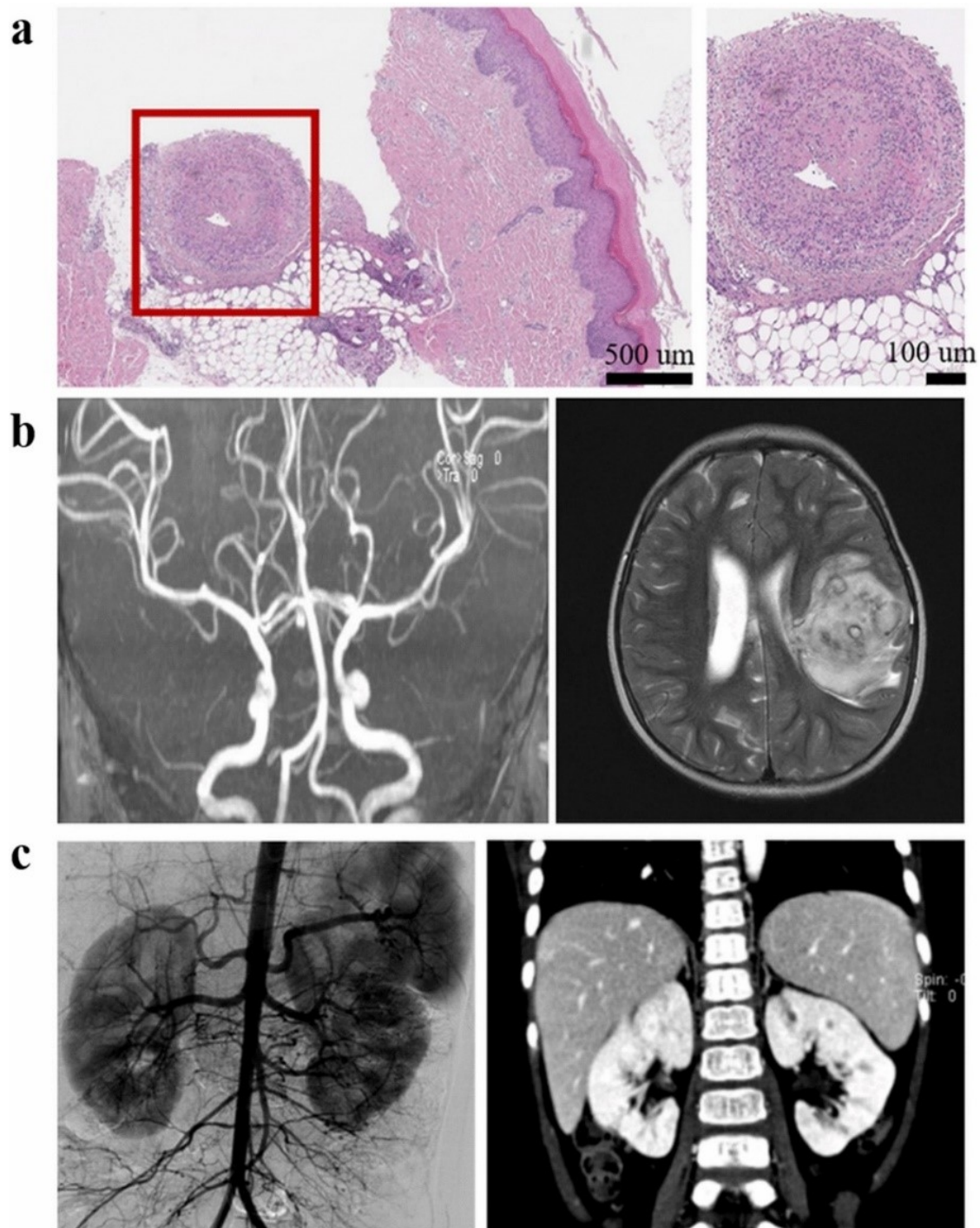
Tabelle 4: EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien der PAN

Kriterium	Definition
obligatorisches Kriterium	
Histopathologie	Nachweis einer nekrotisierenden Vaskulitis in mittelgroßen oder kleinen Arterien
oder	
pathologische Angiografie	Nachweis von Aneurysmen, Stenosen oder Verschlüssen mittelgroßer oder kleiner Arterien, die nicht auf eine fibromuskuläre Dysplasie oder andere nicht-entzündliche Ursachen zurückzuführen sind
plus eines der folgenden Kriterien	
Hautmanifestation	Livedo reticularis: lilafarbene netzartige Hautzeichnung, verstärkt bei Kälteexposition subkutane Hautknötchen oberflächliche oder tiefe Hautinfarkte: Ulzerationen, Splinter-Hämorrhagien, Nagelbettinfarkte, Nekrosen/Gangrän an Phalanx oder peripherem Gewebe (Nasen-, Ohrenspitze)
Muskelbeteiligung	Myalgie oder Muskelverspannung
Hypertonie	systolischer/diastolischer Blutdruck > 95. Perzentile
periphere Neuropathie	sensorische periphere Neuropathie: handschuhartige oder strumpfhartige Verteilung Mononeuritis multiplex: relevant bei motorischer Beteiligung
renale Manifestation	Proteinurie: > 0,3 g/24 h oder > 30 mmol/mg Urin-Albumin/Kreatinin-Verhältnis (Morgenurin) Hämaturie: > 5 Erythrozyten im Harn Nierenfunktion: glomeruläre Filtrationsrate < 50 %

In Anlehnung an Tab. 4 Final EULAR/PRINTO/PRES c-PAN criteria (with glossary) and classification definition (sample 1099) aus „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“ von S. Ozen et al. 2010

Es gibt keine spezifischen laborchemischen Parameter, jedoch können laborchemische Veränderungen für die Diagnosestellung hilfreich sein. Häufig zeigen sich Leukozytose, Thrombozytose und erhöhte Akute-Phase-Reaktanten wie das CRP und BSG. ANCA sind negativ. Eine positive Hepatitis-Serologie kann vorhanden sein und zu einem PAN-ähnlichen Erscheinungsbild führen. Auch die MEFV-Mutationsanalyse ist wichtig, da ein Zusammenhang zwischen PAN und FMF besteht. Wesentlich ist auch eine Urinanalyse, um eine Proteinurie oder Hämaturie und damit eine renale Beteiligung zu erkennen. Der Goldstandard ist die konventionelle Angiografie. Zu den angiologischen Befunden gehören der Nachweis von Aneurysmen, Stenosen oder Verschlüsse mittelgroßer oder kleiner Arterien, welche hauptsächlich die Nieren-, Leber- und Mesenterialgefäße betreffen. Die Biopsie zeigt eine fibrinoide Nekrose der Gefäßwände mittlerer und kleiner Arterien mit ausgeprägter Entzündungsreaktion innerhalb oder um die Gefäßwand. Radiologische und histopathologische Befunde sind in Abbildung 4 dargestellt (4,40,42–44).

Abbildung 4: Histopathologie und Radiologie bei PAN (44)



Pathologischer und radiologischer Befund. **(a)** Histologischer Befund des Hautgewebes: mittelgroße Gefäße in der Subkutis mit lymphohistiozytärer, neutrophiler und eosinophiler Infiltration. **(b)** Arteriographie des Gehirns: kleine Mikroaneurysmen in den distalen Hirnarterien. MRT des Gehirns: Hirninfarkt. **(c)** Aszendierende Aortographie: multiple Aneurysmen und periphere Gefäßluminaverengungen in der Arteria mesenterica superior, Arteria mesenterica inferior, Nierenarterie (beidseitig), Milzarterie und rechten Koronararterie. Abdominales CT: Niereninfarkt und Verdickung der Nierenrinde.

Therapie

Für Kinder gibt es keine evidenzbasierten Therapierichtlinien, deshalb beruht die Behandlung auf Empfehlungen für erwachsene Patientinnen und Patienten. Im Allgemeinen besteht die Therapie aus der Kombination von Glukokortikoiden und Immunsuppressiva und ist abhängig von der Schwere der Ausprägung. Die Remissionsinduktionstherapie erfolgt bei leichten Verläufen mittels Glukokortikoid-Monotherapie. Dabei liegen die Remissionsraten bei ungefähr 50 %. Bei refraktären Verläufen kann CPM oder AZA dazugegeben werden. Schwere Verläufe werden aus einer Kombination mit Glukokortikoiden und CPM therapiert. Die Remissionsrate liegt bei der Kombinationstherapie bei 90 %. In der Regel sollte die Dauer der Induktionstherapie bis zum Erreichen der Remission bzw. für drei bis sechs Monate erfolgen. Aufgrund der Nebenwirkungen wie Malignität und Infertilität unter CPM sollte die Kombinationstherapie mit CPM generell nur für drei bis sechs Monate gegeben werden. Eine andere Möglichkeit zu CPM bietet MMF. Die Vergleichsstudie von Brogan et al. stellt MMF und CPM gegenüber, bei der sich MMF als eine weniger toxische Alternative erweist. Die Dauer bis zur Remission war bei MMF (ca. sieben Wochen) kürzer als bei CPM (ca. 17 Wochen). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die körperliche und psychosoziale Lebensqualität bei MMF besser war, jedoch traten häufiger Infektionen auf. Bei beiden Gruppen wurden innerhalb von 18 Monaten keine Rückfälle dokumentiert. Die postulierte Remissionswahrscheinlichkeit lag bei MMF bei 71 %. Im Vergleich dazu betrug die Remissionswahrscheinlichkeit 75 % bei CPM. Die Erhaltungstherapie dient dazu, das Risiko für Rückfälle zu verhindern. Diese erfolgt mittels niedrig dosierter Kortikosteroide in Kombination mit AZA oder MTX. Die Dauer der Erhaltungstherapie liegt bei zwölf bis 48 Monaten oder länger (4,18,45–47).

TNF-Inhibitoren gelten bei Patientinnen und Patienten mit ADA-Mangel als Erstlinientherapie und können damit Schlaganfälle verhindern. Hepatitis-assoziierte PAN sollte mit antiviralen Medikamenten behandelt werden. Außerdem kann der Einsatz von Kortikosteroiden und Plasmapherese erwogen werden (41,46).

6 Vaskulitiden kleiner Gefäße

Kleingefäßvaskulitiden betreffen kleine Arterien, Arteriolen, Kapillaren und Venolen. Allerdings können sich Entzündungen auch an mittelgroßen Arterien ausbilden. Die Vaskulitiden kleiner Gefäße werden in granulomatöse und nicht-granulomatöse Vaskulitiden eingeteilt. Die häufigste Kleingefäßvaskulitis bei Kindern ist die Henoch-Schönlein Purpura. Drei weitere Vaskulitiden werden unter dem Begriff ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) zusammengefasst. Dazu zählen Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) und mikroskopische Polyangiitis (MPA) (5,7).

6.1 Henoch-Schönlein Purpura

Die Henoch-Schönlein Purpura (HSP) ist die häufigste Vaskulitis im Kindesalter und manifestiert sich überwiegend an kleinen Gefäßen. HSP zählt zu den nicht-granulomatösen Kleingefäßvaskulitiden. HSP ist durch Ablagerung von IgA in den Gefäßwänden charakterisiert und wird deshalb als IgA-Vaskulitis (IgAV) bzw. Immunkomplex-Vaskulitis bezeichnet (1,5,24).

Epidemiologie

HSP ist die häufigste primäre Vaskulitis im Kindesalter in Europa und Nordamerika. Die jährliche Inzidenz liegt bei 3-27 pro 100.000 für Kinder und Säuglinge. HSP kann in jedem Alter auftreten, jedoch sind Kinder viel häufiger betroffen als Erwachsene. 90 % der Fälle treten bei Kindern unter zehn auf, wobei Säuglinge sehr selten betroffen sind. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen vier und sechs Jahren. HSP tritt vermehrt bei männlichen Patienten auf. HSP wird häufiger im Herbst und Winter diagnostiziert. In Bezug auf geografische Unterschiede kommt HSP in der asiatischen Bevölkerung häufiger vor (1,48–51).

Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache der HSP ist noch unklar, jedoch spielen sowohl Umweltfaktoren als auch genetische Komponenten bei der Entstehung der HSP eine Rolle. HSP kann sich auch durch Infektionen der oberen Atemwege oder durch Exposition von

Antigenen aus Lebensmittel, Insekten oder Impfstoffen entwickeln. Da Dalt et al. haben gezeigt, dass kein Risiko bezüglich Arzneimittel und dem Auftreten von HSP besteht. Die Manifestation von HSP im Kindesalter und die saisonale Tendenz zu Herbst- und Wintermonaten unterstützt den Zusammenhang mit viralen Auslösern wie bspw. respiratorischen Synzytialvirus (RSV), Influenzaviren, Parainfluenzavirus, Parvovirus B19 und Norovirus. Es gibt auch Fälle von COVID-19 bedingter HSP. Die häufigsten bakteriellen Erreger sind Streptokokken Gruppe A, aber auch *Helicobacter pylori* stehen mit HSP in Verbindung. Impfstoffe gegen Masern, Mumps, Röteln sowie Influenza oder Hepatitis B können zu einer HSP führen. Die Genetik kann für die Prädisposition und dem Schweregrad der Erkrankung entscheidend sein. Genetische Risikofaktoren, welche mit HSP in Verbindung gebracht werden können, umfassen Veränderungen bezüglich dem HLA (z.B. HLA-B35, HLA-DRB1*01, HLA-DR1*0103) sowie endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS), Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE), IL-1, IL-8, IL-18, Monozyten-Chemoattraktorprotein (MCP) und transformierender Wachstumsfaktor (TGF), Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR), Faktor-V-Leiden, MEFV (48–55). Des Weiteren konnte laut Fabi et al. eine Assoziation von HSP und einer Dysbiose des Darmmikrobioms gezeigt werden (29). Als Ergebnis der genannten Risikofaktoren kommt es zu einer pathologischen IgA1-Glykosylierung und infolge erhöhter Werte an Galaktose-defizientem IgA1 (Gd-IgA1) im Serum. Gd-IgA1 und IgA-Komplexe spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese von HSP. IgA1-dominante IgA-Immunkomplexe lagern sich in den Gefäßwänden ab. Daraufhin kommt es zur Komplementaktivierung, Immunzellinfiltration (neutrophile Granulozyten), Endothelaktivierung und zu Gefäßschäden (49,51,52). Das Multi-Hit-Modell nach Novak et al. ist eine Hypothese hinsichtlich Pathogenese der IgA-Nephropathie, kann aber auch für die HSP angewendet werden. Diese Hypothese wird anhand von vier Schritten erklärt: 1. Produktion von Gd-IgA1, 2. Produktion von Autoantikörper gegen Gd-IgA1, 3. Bildung von Gd-IgA1-haltigen Immunkomplexen, 4. Ablagerung von Immunkomplexen (56).

Klinik

HSP zeichnet sich durch einen plötzlichen Beginn aus, weist eine durchschnittliche Dauer von ungefähr vier Wochen auf und ist selbstlimitierend.

Ein Befall der Hautgefäße tritt bei 95 % der an HSP erkrankten Personen auf. Außerdem sind der Gastrointestinaltrakt (70 %), das muskuloskelettale System (70-90 %) und die Nieren (40-50 %) befallen. Seltener können der Respirationstrakt und das Nervensystem betroffen sein (48–50).

Typischerweise beginnt HSP mit dem Hautbefall, dieser ist durch einen symmetrischen erythematösen Ausschlag, Petechien und Purpura charakterisiert (Abbildung 5). Die Purpura sind nicht wegdrückbar und Hautödeme können sich in diesem Bereich ausbilden. Prädilektionsorte sind die unteren Extremitäten und das Gesäß, jedoch kann sich der Ausschlag auf die Arme sowie dem Rumpf ausdehnen. Selten können Vesikel oder Bullae auftreten. Diese blasenbildenden Eruptionen können gleichzeitig mit Purpura auftreten und sind der Verteilung der Purpura ähnlich (49,50,57). Der Befall des muskuloskelettalen Systems äußert sich durch Arthralgien oder Arthritis mehrerer Gelenke. Davon sind vorzugsweise Fuß- und Knöchelgelenke betroffen, jedoch auch Knie-, Ellenbogen- und Handgelenke. Die Gelenkmanifestation ist selbstlimitierend und verursacht keine Destruktionen. Die Beteiligung des Gastrointestinaltraktes kann einige Tage vor den Hautveränderungen auftreten und führt zu kolikartigen Bauchschmerzen aufgrund einer Angina abdominalis. Gastrointestinale Blutungen sind ebenfalls möglich, diese treten als Meläna oder Hämatemesis in Erscheinung. Weiters kann sich eine Darminvagination ausbilden (49,50). Die renale Manifestation, die auch als HSP-Nephritis (HSPN) oder IgAV-Nephritis (IgAVN) bezeichnet wird, äußert sich durch Mikrohämaturie und Proteinurie ohne Ödeme. Seltener kann eine rekurrende Makrohämaturie auftreten, welche mit der IgA-Nephropathie (IgAN) vergleichbar ist. IgAN steht im Zusammenhang mit HSP und weist Ähnlichkeiten zum HSP bezüglich klinischen und histologischen Erscheinungsbildes auf. Die HSPN präsentiert sich als einfache Nephritis oder als Nephritis mit nephrotischem Syndrom und kann sich zu einer progressiven Glomerulonephritis entwickeln. Risikofaktoren für renale Beteiligung sind: Alter > zehn Jahre, männliches Geschlecht, kältere Jahreszeit, ländlicher Wohnsitz, Bauchschmerzen, gastrointestinale Blutung, schwere Angina abdominalis, Arthritis/Arthralgie, persistierende Purpura, Angioödem, Rezidiv, erhöhte Leukozyten, erhöhte Thrombozyten, verminderter Komplementfaktor 3, erhöhtes Antistreptolysin O (ASO) und eine verzögerte Diagnosestellung. Der Nierenbefall ist mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert. Eine Nierenbeteiligung führt am häufigsten zu

Komplikationen (30-50 % der Fälle) wie chronische Nierenerkrankung bis hin zum Nierenversagen. Andere Organmanifestationen sind meist gutartig und selbstlimitierend (49–51,58,59).

Seltener kann eine Orchitis auftreten, die sich durch Schmerzen und Schwellung auszeichnet. Überaus selten kommt es zum Befall des ZNS und äußert sich durch Krampfanfälle, Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen oder Sehstörungen. Weiters kann es zu einer Lungenbeteiligung, gekennzeichnet durch eine diffuse alveoläre Hämorrhagie mit Husten, Hämoptysen, Epistaxis, Dyspnoe, Tachypnoe oder Thoraxschmerzen kommen (48–50).

Abbildung 5: Purpura bei Henoch-Schönlein Purpura (50)



Progression der Hautveränderungen bei HSP. **(A)** Frühes Stadium. **(B)** Erythematöse Papeln, Petechien und Purpura entwickeln sich über Tage bis Wochen. **(C)** Petechien und Purpura in verschiedenen Stadien der Entwicklung; rostfarbenes Aussehen der älteren Läsionen.

Diagnostik

Zur Diagnostik werden die in Tabelle 5 aufgelisteten Klassifikationskriterien verwendet. Diese beruhen auf typischen klinischen Merkmalen und der Histologie, wobei die Diagnose hauptsächlich anhand der klinischen Charakteristika gestellt wird. Eine Laboruntersuchung wird unterstützend durchgeführt, um Differentialdiagnosen auszuschließen bzw. Komplikationen zu erkennen. Das Labor kann unauffällig sein oder kann eine Thrombozytose, leichte Erhöhung der Entzündungsparameter (Leukozytose, CRP, BSG), erhöhtes Serum-IgA oder erniedrigte Komplementfaktoren (C3, C4) zeigen. Weiters werden Elektrolyte, Nierenfunktion sowie Serumalbumin untersucht, um Proteinverluste festzustellen. Eine Urinuntersuchung soll eine Hämaturie und Proteinurie detektieren. Die häufigste chronische Komplikation der Nierenbeteiligung ist die Nephritis. Deshalb sollten die Nieren nach der akuten Phase mittels Urinuntersuchungen und Blutdruckkontrollen über sechs Monate überwacht werden (17,50,60).

Bei typischer Klinik kann auf eine Biopsie verzichtet werden. Die charakteristische Histologie der Haut- oder Nierenbiopsie zeigt eine leukozytoklastische Vaskulitis mit IgA-Gefäßablagerungen bzw. IgA-Glomerulonephritis. Bei anhaltender oder fortschreitender Nierenerkrankung sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt werden. Indikationen dafür sind: HSP mit schwerer Proteinurie (> 250 mg/mmol für mindestens vier Wochen) oder anhaltender mäßiger Proteinurie (100–250 mg/mmol) oder beeinträchtigte glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Hinsichtlich der Nierenbiopsie sind verschiedene histologische Klassifikationen vorhanden. Zur histologischen Analyse bei HSPN im Kindesalter wird häufig die International Study of Kidney Disease in Children-Klassifikation (ISKDC-Klassifikation) verwendet. Die ISKDC-Klassifikation teilt HSPN in sechs Grade ein, wobei die ersten fünf Grade durch Halbmonde gekennzeichnet sind und Grad sechs für eine membranoproliferative Glomerulonephritis steht (48–50,60,61).

Zur Detektion von abdominalen oder renalen Komplikationen kann eine Bildgebung mittels CT hilfreich sein. Bei gastrointestinaler Beteiligung ist Calprotectin im Stuhl ein zuverlässiger Marker. Auch eine Endoskopie bei Blutungen kann durchgeführt werden. Bei pulmonalem Befall können diffuse bilaterale Infiltrate festgestellt werden. Eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) dient zur Bestätigung der pulmonalen Manifestation und äußert sich in der akuten

Phase mit Blut im Alveolarraum, bei chronischer Blutung zeigen sich Hämosiderophagen. Seltener Manifestationen wie skrotale oder zerebrale Beteiligung können mittels MRT detektiert werden (48,50).

Tabelle 5: EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien der HSP

Kriterium	Definition
obligatorisches Kriterium	
Purpura	palpable Purpura oder Petechien überwiegend an der unteren Extremität, nicht durch Thrombozytopenie bedingt; bei atypischer Purpura ist eine Biopsie notwendig
plus eines der folgenden Kriterien	
abdominelle Schmerzen	akuter Beginn mit diffusem kolikartigem Bauchschmerz; gastro-intestinale Blutung, Invagination
Histopathologie	leukozytoklastische Vaskulitis oder proliferative Glomerulonephritis mit IgA-Ablagerungen
Arthritis oder Arthralgien	Arthritis: Gelenkschwellung oder Gelenkschmerz mit Bewegungseinschränkung Arthralgie: Gelenkschmerz ohne Schwellung oder Bewegungseinschränkung
renale Beteiligung	Proteinurie: > 0,3 g/24 h oder > 30 mmol/mg Urin-Albumin/Kreatinin-Verhältnis (Morgenurin) Hämaturie: > 5 Erythrozyten im Harn

In Anlehnung an Tab. 1 Final EULAR/PRINTO/PRES HSP criteria (with glossary) and classification definition (sample 973) aus „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“ von S. Ozen et al. 2010

Therapie

Die meisten Fälle sind selbstlimitierend und erfordern keine spezifische Behandlung. Die wichtigste Maßnahme ist eine unterstützende Therapie. Eine Hautbeteiligung ist behandlungsbedürftig, wenn ein bullöser oder nekrotischer Ausschlag auftritt. Dann werden orale Kortikosteroide empfohlen. In seltenen Fällen können auch Dapson oder AZA eingesetzt werden. Zur Schmerzlinderung bei Arthritis oder Arthralgien erweisen sich nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

als hilfreich, solange normale Nierenwerte vorliegen. In schweren Fällen sind auch Kortikosteroide oder Immunsuppressiva wie MTX, Hydroxychloroquin (HCQ) oder Dapson möglich. Abdominelle Schmerzen können ebenfalls mit NSAR therapiert werden. Eine gastrointestinale Manifestation mit starker oder remittierender Beeinträchtigung wird mit oralen Kortikosteroiden für ungefähr zwei Wochen als Erstlinientherapie behandelt. Als Zweitlinientherapie stehen andere Immunsuppressiva wie MMF, CPM, MTX oder HCQ zur Verfügung. Bei nicht Ansprechen ist auch die Plasmapherese möglich. Die Darminvagination stellt einen chirurgischen Notfall dar und muss umgehend versorgt werden (49–51,62). Die Behandlung der renalen Manifestation ist aufgrund des Risikos von langfristigen Folgen wichtig. Die individualisierte Behandlung der IgAVN basiert auf Grundlage von Genetik und Pharmakogenomik. Die medikamentöse Therapie bei renaler Beteiligung umfasst Kortikosteroide, Immunsuppressiva (CPM, MMF, AZA) und ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker. Weitere Möglichkeiten sind CsA, Tacrolimus (TAC), Mizoribine (MEB), Leflunomid (LEF), RTX, Komplementinhibitoren, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien oder eine fibrinolytische Therapie. Nicht-medikamentöse Optionen bei therapieresistenten oder refraktären Fällen sind die Plasmapherese und Tonsillektomie (63–66).

Kortikosteroide wirken entzündungshemmend und führen zur Reduktion von IgA1 im Serum und dessen Ablagerung in den Gefäßwänden. Kortikosteroide werden eingesetzt, um langfristige Nierenschäden zu verhindern, jedoch sind sie zur Prävention einer Nierenbeteiligung nicht geeignet. ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker sollten bei fortbestehender Proteinurie (definiert als $> 0,5\text{--}1\text{ g/d/1,73 m}^2$) verabreicht werden, unabhängig von Kortikosteroiden oder andere Immunsuppressiva. Diese bieten einen nierenschützenden Effekt, verhindern eine glomeruläre Schädigung und verzögern das Fortschreiten der Niereninsuffizienz. Auch Komplementinhibitoren können bei der Behandlung der renalen Manifestation hilfreich sein, da die Aktivierung des Komplementsystems damit in Verbindung gebracht werden kann. Störungen im Gerinnungs- oder Fibrinolysesystem sind mit der Pathogenese der HSP-Nephritis assoziiert. Deshalb können Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien oder eine fibrinolytische Therapie (Urokinase) eingesetzt werden. Diese stehen mit Verbesserung der Nierendurchblutung, Besserung der Proteinurie und geringerem

Risiko für Nierenversagen in Verbindung. Weiters kann die Plasmapherese bei sehr schweren und therapierefraktären Fällen eingesetzt werden. Es führt zur Entfernung zirkulierender Immunkomplexe und damit zur Verbesserung der Nierenparameter. Eine andere nicht-medikamentöse Therapie ist die Tonsillektomie, die zur Verringerung der Proteinurie und Verhinderung des Wiederauftretens der IgAVN beitragen kann (49–51,63,66,67).

Bei leichter Nierenerkrankung (normale Nierenfunktion und leichte/mäßige Proteinurie < 250 mg/mmol, Histologie Klasse II oder IIIa) wird primär mit oralem Prednisolon therapiert. Die Zugabe von AZA, MMF oder Methylprednisolon kann als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden. Eine mittelschwere Nephritis (< 50 % Halbmonde und eingeschränkte Nierenfunktion oder schwere anhaltende Proteinurie, Histologie Klasse IIIb) wird mit oralem Prednisolon und/oder intravenösem (i.v.) Methylprednisolon behandelt. Je nach Histologie kann AZA, MMF oder i.v. CPM als Erst- oder Zweitlinientherapie eingesetzt werden. Bei schwerer Nephritis (> 50 % Halbmonde und eingeschränkte Nierenfunktion oder schwere Proteinurie > 250 mg/mmol, Histologie Klasse IV-V) werden zur Remissionsinduktion i.v. CPM und i.v. Methylprednisolon und/oder orales Prednisolon empfohlen. Daran anschließend erfolgt die Erhaltungstherapie in Kombination mit einer Steroidtherapie sowie AZA und MMF. Eine frühzeitige Behandlung hat günstige Auswirkungen auf die Nierenprognose (49–51,62).

Hinsichtlich pulmonaler Beteiligung ist die Studienlage rar. Behandlung mit Methylprednisolon i.v. kann lebensbedrohliche Komplikationen wie die diffus alveoläre Hämorrhagie vermeiden. Immunsuppressiva wie AZA oder CPM werden bei Ateminsuffizienz eingesetzt (48).

6.2 ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Laut Ozen et al. sind die GPA und die EGPA den granulomatösen Kleingefäßvaskulitiden zugeordnet, die MPA zählt zu den nicht-granulomatösen Kleingefäßvaskulitiden (7). AAV sind durch das Vorhandensein von zirkulierenden ANCA-Autoantikörper, Multisystembeteiligung und destruktiver Entzündung charakterisiert. Man unterscheidet Antikörper, die gegen die Proteinase-3 (PR3-ANCA = cANCA mit cytoplasmatischem Immunfluoreszenzmuster) oder gegen die Myeloperoxidase (MPO-ANCA = pANCA mit perinukleärem Immunfluoreszenzmuster) gerichtet sind. Bei GPA ist die Erhöhung von PR3-ANCA typisch, MPO-ANCA Anstieg findet sich überwiegend bei EGPA und MPA. Die AAV sind eine pauci-immune Erkrankung, demnach sind keine oder nur geringe Immunablagerungen in betroffenen Geweben vorhanden (5,18,68).

Epidemiologie

Die AAV sind im Kindesalter sehr selten. Davon kommt die GPA am häufigsten vor, gefolgt von MPA und EGPA. Die jährliche Inzidenz der AAV liegt bei ungefähr 0,5 pro Million Kinder aus französischen Studien. Aus einer schwedischen Studie geht eine jährliche Inzidenz von 1,4 pro Million Kinder hervor. Höhere Inzidenzen von ungefähr 6 pro Million pro Jahr melden kanadische Studien. Mädchen sind häufiger betroffen. Das mittlere Alter zum Diagnosezeitpunkt ist zwischen elf und 14 Jahren, der Häufigkeitsgipfel liegt in der zweiten Lebensdekade. Hinsichtlich der Ethnie treten die AAV bei Personen europäischer Abstammung doppelt so häufig auf als bei Nichteuropäern. GPA kommt bei Kindern selten vor. Die Inzidenz beträgt schätzungsweise 1/1.000.000. Das mittlere Alter bei Beginn der Erkrankung ist 14 Jahre. Hinsichtlich der geografischen Verteilung nimmt GPA mit zunehmendem Breitengrad auf nördlicher und südlicher Hemisphäre zu. Inzidenzraten der MPA und der EGPA sind unbekannt. Das mittlere Alter zum Diagnosezeitpunkt liegt bei zwölf Jahren (1,68–70).

Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ursache der AAV ist noch nicht zur Gänze geklärt. Genetische Faktoren, Umwelteinflüsse sowie Störungen der angeborenen und adaptiven

Immunantwort werden mit AAV in Verbindung gebracht (68,69). Es konnte nachgewiesen werden, dass eine genetische Assoziation mit AAV vorhanden ist und GPA und MPA zwei genetisch unterschiedliche Erkrankungen sind. Hinweise für genetische Anfälligkeit zeigen die Assoziation von GPA bzw. PR3-ANCA mit HLA-DP, SERPINA1 (kodiert α 1-Antitrypsin; SERPINA1 ist ein Serinproteinase-Inhibitor für den PR3 eines der Substrate ist) und PRTN3 (kodiert PR3). MPA bzw. MPO-ANCA korreliert mit HLA-DQ. Dies spricht dafür, dass diese Zusammenhänge stärker mit der ANCA-Spezifität (PR3-ANCA und MPO-ANCA) als mit der Klinik von GPA oder MPA assoziiert sind (18,68,70).

Umweltfaktoren wie Luftschadstoffe (Siliziumdioxid), Arzneimittel (Penicillamin, Propylthiouracil, Dapson) und Infektionen (Staphylococcus aureus) können Auslöser von AAV sein. Staphylococcus aureus weist ein erhöhtes Risiko für Rückfälle bei PR3-AAV Patientinnen und Patienten auf. Hinweisend darauf könnte das molekulare Mimikry zwischen PR3 und Staphylococcus aureus sein sowie die Verringerung der Rezidivrate durch Antibiotikaphylaxe. Auch COVID-19-assoziierte Vaskulitiden werden genannt (18,55,68).

In Bezug auf das Immunsystem beruht die Pathogenese auf der Dysregulation der B- und T-Lymphozyten sowie Zellen der angeborenen Immunität, insbesondere Neutrophile und Monozyten/Makrophagen bei GPA und MPA sowie Eosinophile bei EGPA. Außerdem kommt es zur pathologischen ANCA-Produktion und der Aktivierung von Neutrophilen (47,68). Eine zentrale Rolle spielen ANCA in der Pathogenese, welche überwiegend Immunglobulin G (IgG)-Autoantikörper sind. Das Auftreten von ANCA weist auf eine Beteiligung neutrophiler Granulozyten hin. Auf der Oberfläche zirkulierender Neutrophiler werden höhere Konzentrationen von MPO-ANCA oder PR3-ANCA festgestellt. Proinflammatorische Zytokine (TNF- α , IL1, IL18) regen Neutrophile an, was zur Hochregulierung neutrophiler Adhäsionsmoleküle und zur Translokation von PR3/MPO-Antigenen auf neutrophilen Oberflächenmembranen führt. Die anschließende Interaktion zwischen ANCA und dem entsprechenden ANCA-Antigen führt zur Aktivierung der Neutrophilen und zur verstärkten Gefäßwandadhäsion und Transmigration. Die anschließende ANCA-vermittelte Aktivierung bewirkt eine Degranulation der Neutrophilen und Freisetzung toxischer Sauerstoffradikale, was wiederum Endothelschädigung und Aktivierung des alternativen Komplementweges verursacht (68–71). Hinsichtlich des alternativen Komplementweges kommt es

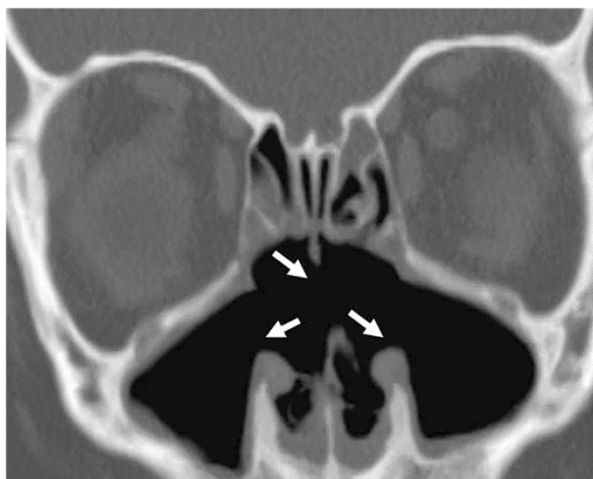
durch dessen Aktivierung zur Bildung von Chemotaxinen (Anaphylatoxin C3a und C5a). Die Bindung von C5a an den C5a-Rezeptor verstärkt die ANCA-induzierte Neutrophilenaktivierung mit resultierenden Gewebeschäden (69,71). Die Meta-Analyse von Moiseev et al. ergab signifikant höhere C5a-, Membranangriffskomplex- (MAC) und Faktor-B-Spiegel bei aktiver Erkrankung im Vergleich zu Personen in Remission und gesunden Kontrollen. Die Veränderungen von C3a waren von grenzwertiger Bedeutung. Diese Ergebnisse bestätigen die Komplementaktivierung während aktiver Krankheitsphasen und zeigen, dass eine Remission mit geringerer Komplementaktivität einhergeht (72). An vaskulitischen Läsionen finden sich neutrophile extrazelluläre Fallen (NET). NETosis ist eine Art Zelltodmechanismus, bei dem neutrophile Granulozyten DNA und proinflammatorische bakterizide Moleküle ausscheiden können, wodurch NET-ähnliche Strukturen entstehen. NET können Gefäßnekrosen und Endothelschäden auslösen, immunstimulierende Moleküle freisetzen und alternative Komplementwege aktivieren. ANCA-stimulierte neutrophile Granulozyten können NET induzieren (18,69). Bei Personen mit GPA ist die Apoptose der Neutrophilen eingeschränkt. Die Neutrophilen exprimieren mehr membrangebundenes PR3 ohne Degranulation und verzögern deren Beseitigung durch Makrophagen (69). EGPA kann ebenfalls mit einer Dysregulation des Immunsystems mit Beteiligung der eosinophilen Granulozyten in Verbindung gebracht werden. Die Eosinophilen sind bei Krankheitsaktivität zahlreicher vorhanden und stärker aktiviert. Das ist auf eine erhöhte Produktion von Zytokinen des Th2-Typs (IL4, IL5, IL13) durch stimulierte T-Zellen zurückzuführen. Vermutlich kommt es durch diese Zytokine zur Aktivierung von B-Lymphozyten, die für das Vorhandensein von pathogenen ANCA verantwortlich sein können. Es besteht ein Zusammenhang zwischen IL5-Serumspiegel und Krankheitsaktivität (1,47).

Klinik

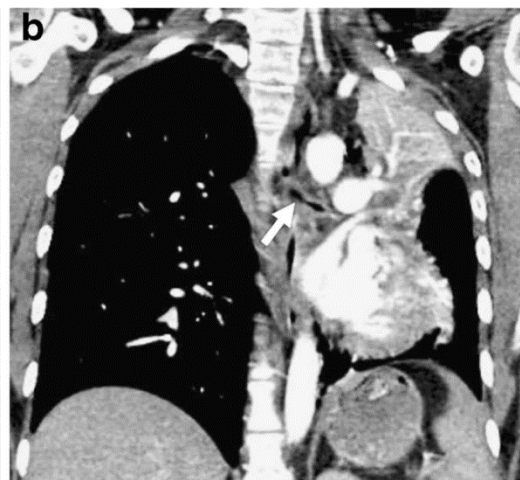
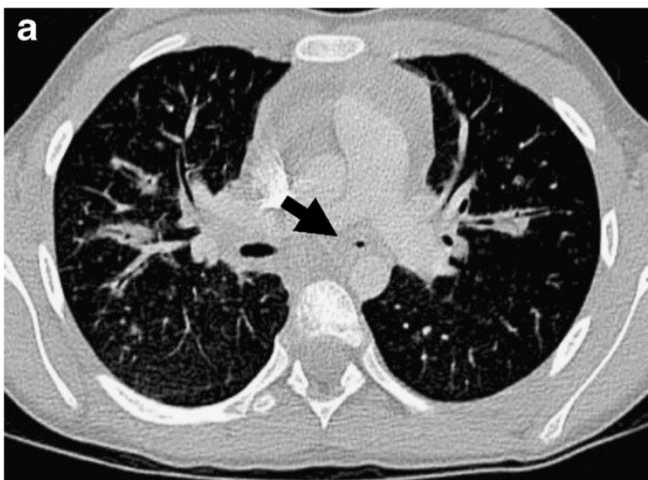
Die klassische Form der GPA zeigt sich durch Befall der oberen und unteren Atemwege sowie Nierenmanifestation. Bei Beteiligung der oberen Atemwege kommt es häufig zu Rhinitis, Epistaxis, Sinusitis, Otitis media und Hörverlust. Nekrotisierende oder granulomatöse Läsionen führen zur Zerstörung der

Nasenmuscheln und Perforation des Nasenseptums (Abbildung 6). Weiters ist die subglottische Stenose eine schwerwiegende und spezifische Komplikation. Der Befall der unteren Atemwege präsentiert sich durch Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, Bronchialstenose (Abbildung 6) oder durch eine lebensbedrohliche pulmonale Blutung. Die Nierenmanifestation äußert sich in Form von erhöhtem Kreatinin, abnormaler Harnanalyse mit Proteinurie und Hämaturie bis zur rapid progressiven Glomerulonephritis (RPGN). Am häufigsten manifestiert sich die Erkrankung mit Befall der oberen Atemwege zuzüglich konstitutioneller Symptome, gefolgt von der Ausbreitung auf die unteren Atemwege und Befall der Nieren. Muskuloskelettale, gastrointestinale, okuläre, kutane, neurologische und kardiovaskuläre Beteiligung treten seltener auf (68–70,73–75).

Abbildung 6: GPA bei einem neunjährigen Mädchen (76)



Koronale CT-Aufnahme der Nasennebenhöhlen: Perforation der Nasenscheidewand, Resorption der Nasenmuscheln (Pfeile), Knochendefekte in der medialen Wand der Kieferhöhlen. **(a)** Axiale CT-Aufnahme der Lunge: ausgeprägte Verengung des linken Bronchus (Pfeil). **(b)** Koronale CT-Aufnahme der Lunge nach einigen Jahren: restliche Stenose des linken Bronchus (Pfeil) und teilweiser Kollaps des linken Oberlappens.



Bei der MPA stehen konstitutionelle Symptome in Kombination mit renaler Manifestation im Vordergrund. Die Nierenbeteiligung zeigt sich als RPGN und kann in ein Nierenversagen übergehen, das mit erhöhten Serumkreatininwerten, einer Proteinurie, niedrigerer eGFR, erniedrigtem C3 assoziiert ist. Auch die Beteiligung der unteren Atemwege ist häufig und präsentiert sich mit Dyspnoe, Husten, Hämoptysen, chronisch pulmonale Blutung mit pulmonaler Häm siderose oder einer lebensbedrohlichen pulmonalen Blutung. Außerdem ist häufig der Gastrointestinaltrakt betroffen. Weiters kommt es zum Befall des muskuloskelettalen Systems, der Haut und des Herzens. (68–70,74,75,77).

Bei beiden Formen (GPA, MPA) präsentiert sich die Nierenbeteiligung durch Proteinurie, Hämaturie, Ödeme und Hypertonie sowie erhöhte Kreatininwerte. Kinder mit renaler Manifestation weisen häufig ein aggressives Erscheinungsbild auf, das im Zusammenhang mit Nierenversagen und erhöhter Morbidität steht. Konstitutionelle Symptome wie Fieber, Müdigkeit und Gewichtsverlust kommen ebenfalls häufig vor. Arthritis, Arthralgie, Myalgie und Muskelschwäche sind Zeichen der muskuloskelettalen Manifestation. Anzeichen einer gastrointestinalen Beteiligung sind Übelkeit, Diarrhoe und Bauchschmerzen. Mukokutane Veränderungen in Form von oralen und genitalen Ulzera, tastbaren Purpura, petechialem Ausschlag, Livedo und subkutanen Knötchen können auftreten. Eine Augenbeteiligung geht mit Konjunktivitis, Episkleritis, und Keratitis einher. Neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel und Krampfanfälle sowie periphere Neuropathien treten seltener auf. Weiters ist die kardiovaskuläre Beteiligung selten, bei GPA jedoch häufiger als bei MPA (68–70,74,75,78).

Die EGPA betrifft überwiegend die oberen und unteren Atemwege und äußert sich durch Sinusitis, Nasenpolypen, Asthma, Eosinophilie sowie Lungeninfiltrate. Hautläsionen wie Purpura oder urtikarielle Ausschläge zeigen sich bei bis zu zwei Drittel der Fälle. Kardialer Befall führt zu Kardiomyopathie, die mit einer höheren Sterblichkeitsrate assoziiert sind. Weiters können gastrointestinale und neurologische Manifestationen auftreten (68,70).

Diagnostik

Zur Diagnosestellung der GPA werden die in Tabelle 6 aufgelisteten Klassifikationskriterien verwendet. Diese beinhalten klinische, laborchemische,

bildgebende und bioptische Merkmale (17). Klassifikationskriterien der EGPA und MPA speziell für Kinder existieren nicht. Deshalb werden die ACR/EULAR-Kriterien, die auf Erwachsenen basieren, verwendet. Der EGPA werden klinische, laborchemische und histologische Faktoren zugeordnet (Tabelle 7). Die Kriterien der MPA enthalten klinische, laborchemische, bildgebende und bioptische Charakteristika (Tabelle 8). Obwohl sich die Klinik zwischen Kindern und Erwachsenen nicht wesentlich unterscheidet, sollten die ACR/EULAR-Kriterien bei Kindern jedoch mit Vorsicht genutzt werden (79,80).

Immunologische Tests mittels Enzymimmunoassay oder Immunfluoreszenztest werden bei Verdacht auf AAV durchgeführt. Dabei ist es möglich, dass Kinder auch ANCA-negativ sein können, insbesondere bei begrenzten Krankheitsformen beispielsweise bei alleinigem Befall der oberen Atemwege. Liegt jedoch eine ANCA-Positivität vor, so sind 70 % der GPA-Fälle PR3-ANCA positiv. MPO-ANCA zeigt sich bei 55 % der MPA-Erkrankten. EGPA ist bis zu 25 % der Fälle MPO-ANCA positiv, aber häufiger ANCA-negativ. Weiters sind unspezifische Laborveränderungen wie erhöhte Entzündungsmarker (CRP, BSG) sowie hämatologische Veränderungen (Anämie, Leukozytose, Neutrophilie, Thrombozytose) möglich. Erhöhtes Kreatinin und eine eingeschränkte eGFR weisen auf eine renale Beteiligung hin. Eine Hämaturie und/oder eine Proteinurie kann sich in der Harnanalyse darstellen (68,70,75).

Eine Biopsie zur Diagnosesicherung ist nicht immer nötig. Bei renaler Beteiligung gilt die Nierenbiopsie jedoch als Goldstandard. Die Histologie präsentiert sich durch eine nekrotisierende Vaskulitis kleiner Gefäße ohne oder mit geringen Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplementfaktoren. Bei GPA treten granulomatöse Läsionen auf und EGPA zeigt eine eosinophile und oft granulomatöse Inflammation. MPA ist durch das Fehlen granulomatöser Läsionen gekennzeichnet. Die histopathologische Klassifizierung der ANCA-assoziierten Glomerulonephritis ermöglicht Aussagen über die renale Prognose. Diese Einteilung ist folgende: fokal (normale Glomeruli), halbmondförmig (zelluläre Halbmonde), sklerotisch (global sklerotische Glomeruli) und gemischt. Patientinnen und Patienten mit fokalen Läsionen weisen ein besseres Nierenüberleben auf als halbmondförmige und gemischte Formen. Der sklerotische Typ hat die schlechteste Prognose (68,77).

Tabelle 6: EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien der GPA

Kriterium	Definition
mindestens drei der folgenden sechs Kriterien	
Histopathologie	granulomatöse Entzündung der arteriellen Gefäßwand oder im peri-/extravaskulären Bereich
Beteiligung der oberen Atemwege	chronisch oder rezidivierende Rhinitis/Sinusitis mit blutig-borkigem Schnupfen Septumperforation oder Sattelnasendeformität
laryngo-tracheo-bronchiale Beteiligung	subglottische, tracheale oder bronchiale Stenose
Lungenbeteiligung	Thoraxröntgen oder CT mit Nachweis von Infiltraten, Kavernen oder Granulomen
ANCA	ANCA Positivität (PR3-ANCA oder MPO-ANCA)
renale Beteiligung	Proteinurie: > 0,3 g/24 h oder > 30 mmol/mg Urin-Albumin/Kreatinin-Verhältnis (Morgenurin) Hämaturie: > 5 Erythrozyten im Harn nekrotisierende pauci-immune Glomerulonephritis

In Anlehnung an Tab. 3 Final EULAR/PRINTO/PRES c-WG criteria (with glossary) and classification definition (sample 939) aus „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“ von S. Ozen et al. 2010

Tabelle 7: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der EGPA

Kriterium: mind. 6 Punkte zur Klassifikation der EGPA	Punkte
klinische Kriterien	
obstruktive Atemwegserkrankung	+ 3
Nasenpolypen	+ 3
Mononeuritis multiplex oder motorische Neuropathie	+ 1
laborchemische und biopsische Kriterien	
Eosinophilie > 1000/ μ l	+ 5
extravasale eosinophile Inflammation in der Biopsie	+ 2
cANCA oder PR3-ANCA	- 3
Hämaturie	- 1

In Anlehnung an Figure 1. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. aus „2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis“ von Grayson et al. 2022

Tabelle 8: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der MPA

Kriterium: mind. 5 Punkte zur Klassifikation der MPA	Punkte
klinische Kriterien	
blutiger Schnupfen, Ulzera, Borken, Perforation des Nasenseptums	- 3
laborchemische, bildgebende und biopsische Kriterien	
Nachweis von pANCA oder MPO-ANCA	+ 6
Fibrose oder interstitielle Lungenerkrankung in Thorax-Bildgebung	+ 3
pauci-immune Glomerulonephritis in der Biopsie	+ 3
Nachweis von cANCA oder PR3-ANCA	- 1
Eosinophilie > 1000/µl	- 4

In Anlehnung an Figure 1. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. aus "2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis" von Suppiah et al. 2022

Therapie

Die Therapie der AAV basiert auf der Kombination von Glukokortikoiden und Immunsuppressiva, die je nach Schweregrad ausgewählt werden. Die Induktionstherapie dauert zwischen drei und sechs Monate, die darauffolgende Erhaltungstherapie 12-48 Monate. Ohne Behandlung beträgt die Mortalitätsrate nahezu 100 % (47).

Obwohl GPA und MPA eigene Entitäten darstellen, werden diese häufig gleich therapiert. Die Remissionsinduktion der lokalisierten GPA erfolgt mit Prednisolon und vorzugsweise MTX, aber auch CPM oder RTX können eingesetzt werden. Leichte Formen der MPA können mit Kortikosteroid-Monotherapie erfolgen. Bei Steroid-refraktärem Verlauf stehen AZA, MTX, CPM oder RTX zur Verfügung. Die generalisierten Manifestationen von GPA und MPA werden mit Methylprednisolon und CPM behandelt. Bei renalem Befall sowie schweren und refraktären Formen werden Methylprednisolon zusammen mit CPM, RTX, Plasmapherese und/oder IVIG eingesetzt. Generell gelten Glukokortikoide und CPM als Goldstandard mit Remissionsraten zwischen 70 und 100 %, jedoch tritt RTX immer weiter in den Vordergrund. Die Erhaltungstherapie der GPA und MPA erfolgt bei lokalisierten

Formen mit MTX oder AZA und Ausschleichen der Kortikosteroide. Bei der generalisierten Manifestation wird AZA eingesetzt und Steroidtherapie ausgeschlichen. Laut Terrier et al. ist jedoch RTX als Erhaltungstherapie AZA überlegen und Rezidivraten unter RTX geringer. Als Zweitlinientherapie werden LEF und MMF bei lokalisierten Formen in Erwägung gezogen, bei generalisierten Formen stehen RTX, Infliximab, MMF und CPM zur Verfügung (47,70).

Die Empfehlungen zur EGPA-Therapie werden häufig aus GPA-/MPA-Studien abgeleitet. Als Induktionstherapie bei nicht lebens- oder organbedrohlichen Formen wird eine Kortikosteroid-Monotherapie durchgeführt. Bei schweren Formen kommt eine Kombination aus Kortikoiden und CPM zum Einsatz. Als Erhaltungstherapie stehen AZA oder MTX zur Verfügung. Eine Rolle bei der EGPA spielt die IL5-Blockade. Mepolizumab ist ein monoklonaler Anti-IL5-Antikörper, der bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA in Betracht gezogen werden kann (47,81).

Bezüglich der Ergebnisse von pädiatrischen AAV gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Es scheint aber, dass der Schweregrad der AAV bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen ähnlich oder leicht erhöht ist. Weiters weisen Kinder jedoch geringere Mortalitätsraten (ungefähr 10 %) auf als Erwachsene. Die Rückfallraten im Kindesalter sind höher als bei Erwachsenen und erfordern längere Erhaltungstherapien. Außerdem ist die PR3-ANCA Positivität häufiger mit Rezidiven assoziiert als MPO-ANCA (47,68,69,81).

7 Vaskulitiden variabler Gefäßgröße

Formen der Vaskulitiden, die Gefäße unterschiedlicher Art und Größe betreffen können, sind der Morbus Behcet und das Cogan-Syndrom (1). Morbus Behcet wird anschließend genauer beschrieben.

7.1 Morbus Behcet

Morbus Behcet ist eine systemische Vaskulitis, die sowohl das arterielle als auch das venöse System betreffen kann. Sie manifestiert sich an Gefäßen variablen Durchmessers. Nahezu alle Organsysteme können befallen sein (82–84).

Epidemiologie

Morbus Behcet manifestiert sich meist im jungen Erwachsenenalter zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. In ungefähr fünf bis 25 % der Fälle erkranken auch Kinder vor dem 16. Lebensjahr. Hinsichtlich Geschlechterverteilung sind das weibliche und männliche Geschlecht gleich häufig betroffen, jedoch ist der Krankheitsverlauf bei Männern schwerer als bei Frauen. Die Prävalenz variiert je nach geografischer Region, wobei die meisten Meldungen aus Staaten entlang der ehemaligen Seidenstraße kommen (82–84).

Ätiologie und Pathogenese

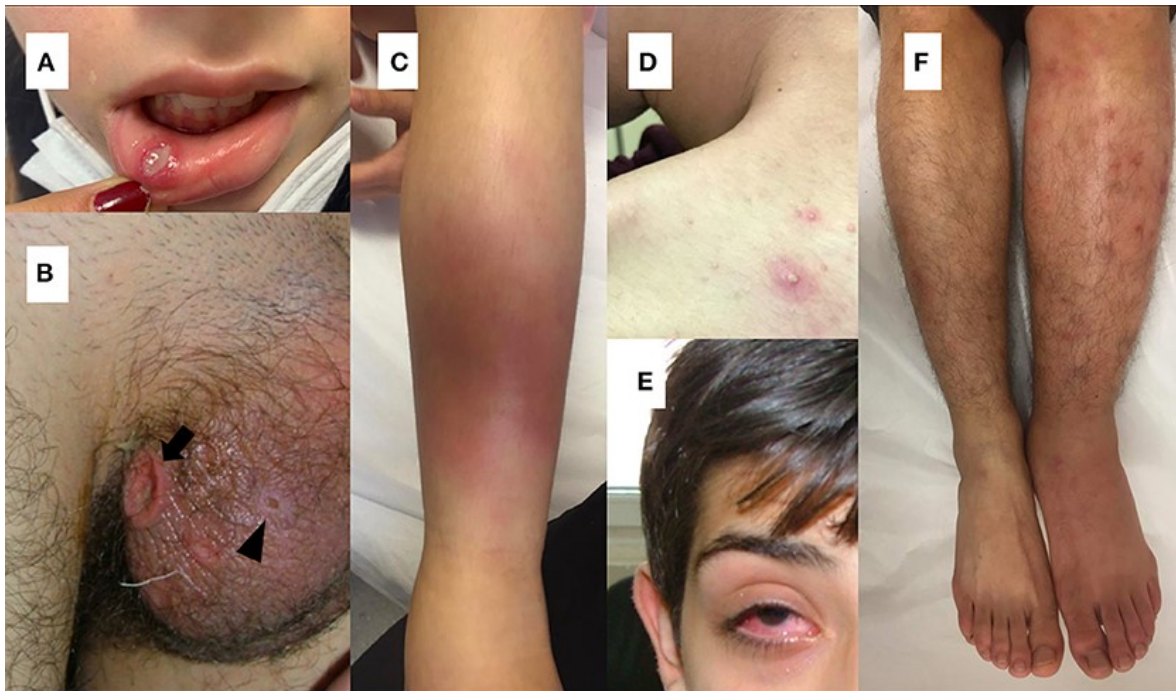
Die Ursache des Morbus Behcet konnte noch nicht vollständig geklärt werden. Es wird angenommen, dass infektiöse oder umweltbedingte Auslöser bei Personen mit genetischer Anfälligkeit mit der Erkrankung in Zusammenhang stehen. Streptokokken, wie *Streptococcus pyogenes* oder *Streptococcus sanguinis*, sowie Staphylokokken oder *Escherichia* kommen als mögliche Risikofaktoren in Frage. Herpes simplex Virus 1 (HSV 1) konnte bei Personen mit Morbus Behcet nachgewiesen werden. Außerdem sind Unterschiede in der Zusammensetzung des Speichel- und Darmmikrobioms bekannt. Ein Zusammenhang zwischen Speichelmikrobiom und oralen Ulzerationen ist ebenso möglich. Jedoch konnte kein bestimmter Erreger als kausaler Auslöser bestimmt werden. Eine familiäre Häufung des Morbus Behcet konnte nachgewiesen werden, was darauf schließen

lässt, dass genetische Komponenten eine wichtige Rolle in der Entstehung von Morbus Behcet spielen. So ist HLA B51 der bekannteste Prädispositionsfaktor. HLA B51 Positivität steht häufiger mit Genitalulzerationen, Augenbeteiligung und Hautbeteiligung in Zusammenhang. Auch Nicht-HLA-Gene wie Endoplasmatisches Retikulum Aminopeptidase 1 (ERAP-1), IL-23-Rezeptor, IL-12-Rezeptor beta und IL-10 stehen in Beziehung und sind mit entzündlichen Darmerkrankungen, Psoriasis und Spondylarthritiden assoziiert. Ein Zusammenhang bezüglich genetischer Ähnlichkeiten und überlappender klinischer Auffälligkeiten besteht zwischen Morbus Behcet und dem PFAPA-Syndrom (periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis) (82–85).

Klinik

Der häufigste Befund des Morbus Behcet sind rezidivierende orale Ulzerationen, die bei 96-100 % der pädiatrischen Fälle auftreten. Diese können Jahre vor der Diagnosestellung erscheinen. Orale Läsionen befinden sich in der Regel auf der Zunge oder der oropharyngealen und bukkalen Schleimhaut. Orale Ulzerationen sind schmerzhaft und durch eine scharf begrenzte runde Form mit erythematösen Rändern charakterisiert (Abbildung 7, Bild A). Das Auftreten von Fieber steht in Zusammenhang mit oraler Aphthose, wobei das klinische Erscheinungsbild dem PFAPA-Syndrom ähnlich ist. Genitale Ulzerationen treten seltener auf (ca. 60-90 % der Fälle) und befinden sich meist am Skrotum oder an den großen und kleinen Schamlippen. Im Vergleich zu den oralen Ulzera sind die genitalen Läsionen größer, tiefer, unregelmäßiger und heilen mit Narbenbildung aus (Abbildung 7, Bild B). Kutane Läsionen werden bei ungefähr 35-65 % der Kinder und Jugendlichen beobachtet und äußern sich durch papulopustulöse Läsionen, Follikulitis und Erythema nodosum (Abbildung 7, Bild C, D). Diese Hautveränderungen sind meist an den unteren Extremitäten und am Gesäß lokalisiert. Das Pathergie-Phänomen, pathognomonisch für die Behcet-Krankheit, ist eine kutane Überempfindlichkeitsreaktion auf banale Traumata (82–84,86).

Abbildung 7: Darstellung der Symptome bei Morbus Behcet (82)



(A) orale Aphthen (B) genitale Ulzerationen (Pfeil) und Narbe (Pfeilspitze) (C) Erythema nodosum (D) pustulöse Läsion (E) Uveitis (F) Seitendifferenz der Extremitäten im Rahmen einer tiefen Beinvenenthrombose

Gelenkmanifestationen treten bei 20-40 % der Kinder auf. Arthralgien können als oligo- oder polyartikuläres Muster auftreten und betreffen häufig Knie-, Sprung-, Ellbogen- und Handgelenke. Eine periphere Arthritis tritt im Vergleich zur axialen Arthritis häufiger auf (82–84,86).

Die okuläre Beteiligung kommt bei 15-65 % der pädiatrischen Fälle vor. Die Augenbeteiligung äußert sich durch Augenrötung (Abbildung 7, Bild E), Schmerzen, verschwommenes Sehen und Photophobie. Die bilaterale Uveitis posterior sowie Uveitis anterior mit Hypopyon sind charakteristisch für die okuläre Manifestation. Eine chronische bilaterale Entzündung kann eine Panuveitis zur Folge haben. Weitere okuläre Befunde, die auftreten können, sind Iridozyklitis, Keratitis, Episkleritis, Glaskörperblutung, Katarakt, Glaukom und Netzhautablösung (82–84,86).

Bei 5-60 % der pädiatrischen Fälle kann eine neurologische Beteiligung beobachtet werden, wobei die parenchymale und die nicht-parenchymale vaskuläre Form unterschieden werden. Parenchymale Läsionen beziehen sich auf

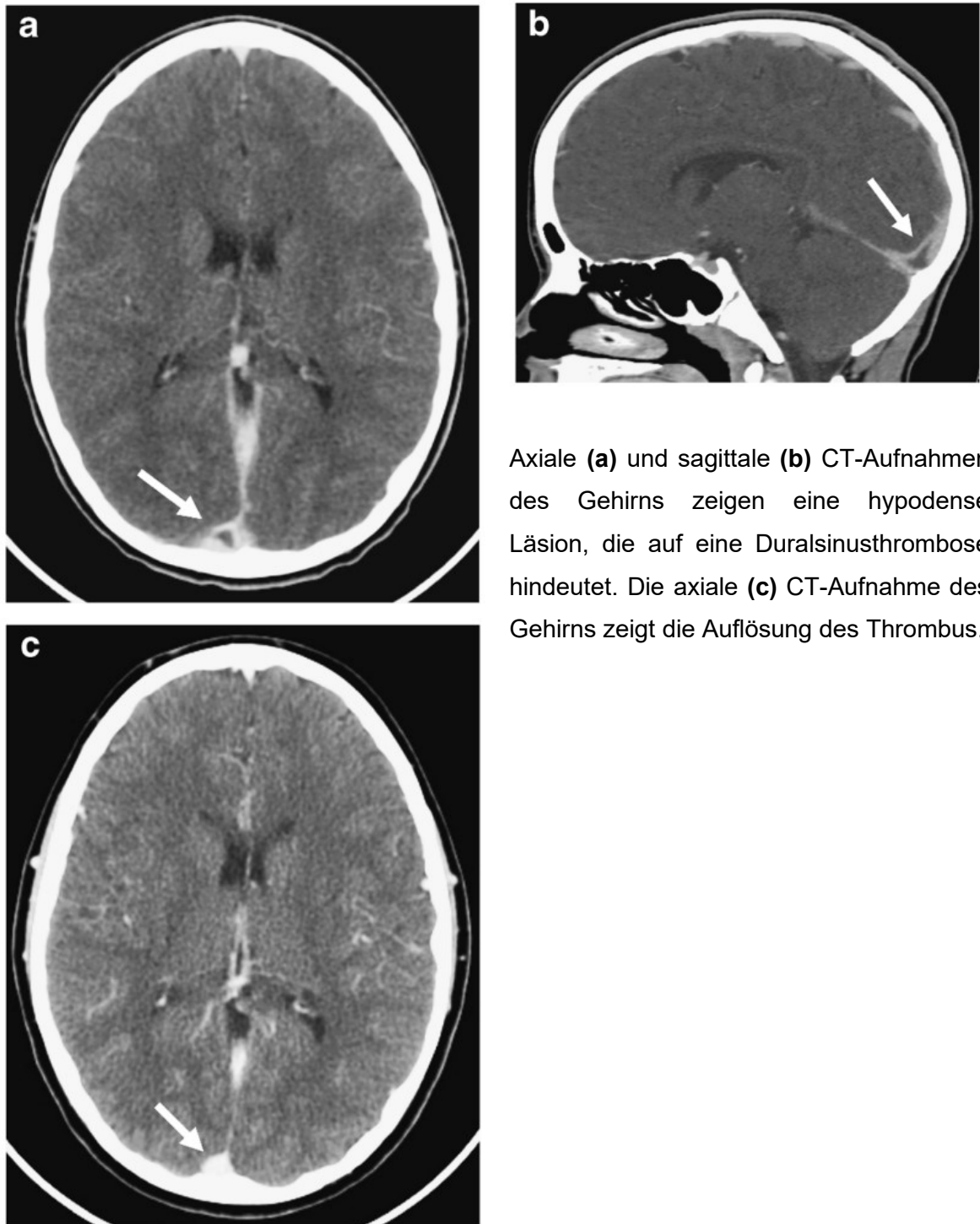
die weiße Substanz des Gehirns, die Basalganglien, den Hirnstamm und das Rückenmark. Die nicht-parenchymale vaskuläre Form tritt häufiger auf und äußert sich durch zerebrale Venenthrombosen und Pseudotumor cerebri. Akute Störungen sind meist rezidivierend und äußern sich durch aseptische Meningitis und Meningoenzephalitis bzw. akut auftretende Kopfschmerzen, Papillenödeme, Hemiparese, Ataxie und Epilepsie. Chronisch parenchymatöse Veränderungen sind meist irreversibel und präsentieren sich durch neuropsychiatrische Störungen wie kognitive Beeinträchtigungen, Gedächtnisverlust, Depressionen, Angstzustände und pseudobulbäre Syndrome (82–84,86).

Vaskuläre Manifestationen betreffen ungefähr 1-2 % der Kinder und Jugendlichen, wobei männliche Patienten ein höheres Risiko haben. Sowohl das arterielle als auch das venöse Gefäßsystem kann betroffen sein, jedoch ist die venöse Beteiligung häufiger und äußert sich meist durch Venenthrombosen an den unteren Extremitäten (Abbildung 7, Bild F). Die am häufigsten betroffenen Venen sind die iliofemorale Venen sowie Vena cava superior oder inferior, auch Lebervenen und Duralvenensinus (Abbildung 8) können befallen sein. Mögliche Veränderungen sind Aneurysmen der Pulmonalarterien, Pseudoaneurysmen oder Stenosen (82–84,86).

Eine gastrointestinale Beteiligung tritt ungefähr bei 5-55 % der Kinder auf. Die Läsionen können den gesamten Verdauungstrakt befallen, am häufigsten ist jedoch die Ileozökalregion betroffen. Dabei kann es zu Ulzerationen, Blutungen, Abszessen und Perforationen kommen. Symptome wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Diarrhoe, Blutungen, Gewichtsverlust und Fieber können auftreten. Dabei sind differentialdiagnostisch entzündliche Darmerkrankungen abzugrenzen (82–84,86).

Weitere Manifestationen können pulmonale parenchymatöse Läsionen sowie Pleuraergüsse und mediastinale Lymphadenopathien sein. Außerdem können Aorta und Koronarien befallen sein. Perikarditis, Myokarditis und intrakardiale Thromben können auftreten. Auch eine Glomerulonephritis kann in Zusammenhang mit Morbus Behcet stehen (83,84).

Abbildung 8: Morbus Behcet bei einem 12-jährigen Jungen (76)



Axiale (a) und sagittale (b) CT-Aufnahmen des Gehirns zeigen eine hypodense Läsion, die auf eine Duralsinusthrombose hindeutet. Die axiale (c) CT-Aufnahme des Gehirns zeigt die Auflösung des Thrombus.

Diagnostik

Die empfohlenen Diagnosekriterien des Morbus Behcet im Kindes- und Jugendalter sind die der Pediatric Behcet's Disease (PEDBD)-Studiengruppe.

Diese Kriterien sind in Tabelle 9 aufgelistet. Die Diagnose beruht dabei auf klinischen Charakteristika. Die Diagnosestellung stellt sich als schwierig dar, weil die Vielfalt an Differentialdiagnosen sehr umfangreich ist. Außerdem können zwischen dem Auftreten erster Symptome bis zur Entstehung des klinischen Bildes Jahre vergehen. Deswegen ist eine ausführliche Anamnese und eine gründliche körperliche Untersuchung indiziert (82,86).

Tabelle 9: Klassifikationskriterien des pädiatrischen Behcet-Syndroms

Kriterium	Beschreibung
rezidivierende orale Aphthen	mind. drei Anfälle pro Jahr
genitale Ulzerationen oder Aphthen	typischerweise mit Narbe
Hautbeteiligung	nekrotische Follikulitis, akneiforme Läsionen, Erythema nodosum
Augenbeteiligung	Uveitis anterior, Uveitis posterior, retinale Vaskulitis
neurologische Zeichen	mit Ausnahme von isolierten Kopfschmerzen
vaskuläre Zeichen	venöse Thrombosen, arterielle Thrombosen, arterielle Aneurysmen

Anmerkung: mind. drei Kriterien sind zur Diagnose erforderlich

In Anlehnung an Table 3 Consensus classification of paediatric Behçet's disease (BD) aus "Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD" von Kone-Paut et al 2016

Therapie

Zu den konventionellen Therapiemöglichkeiten zählen Kortikosteroide, Colchicin, AZA, MTX, CsA und CPM. Kortikosteroide stehen als Erstlinienmedikament aufgrund der starken und schnellen entzündungshemmenden Wirkung zur Verfügung. Topische Kortikosteroide werden bei oralen und genitalen Läsionen, Uveitis anterior sowie intraartikulär bei Monoarthritis angewendet. Systemisch verabreichte Kortikoide wirken bei den meisten klinischen Symptomen. Diese werden bei oralen und genitalen Läsionen, die nicht auf topische Kortikoide

ansprechen sowie bei Colchicin-resistenten kutanen Läsionen, eingesetzt. Außerdem sind systemische Kortikosteroide bei Uveitis posterior, Thrombosen wie bei der TVT (tiefe Venenthrombose) oder zerebralen Venenthrombosen sowie bei arteriellen Manifestationen und schwerer gastrointestinalen Beteiligung effektiv. Kortikosteroide sollten in Kombination mit anderen entzündungshemmenden Medikamenten eingesetzt werden. Colchicin wird als Präventivmaßnahme bei rezidivierenden Schleimhautmanifestationen sowie bei Gelenksbeteiligung verwendet. AZA wird bei schweren mukokutanen Veränderungen, aktiver Uveitis, persistierenden Arthritiden, TVT, gastrointestinalen und neurologischen Beteiligungen angewandt. Der Einsatz von AZA soll den Gebrauch der Kortikosteroide beschränken. MTX wird bei mukokutanen und okulären Symptomen sowie als Kombinationstherapie bei neurologischer Manifestation herangezogen. CsA steht bei persistierenden mukokutanen Läsionen, schwerer Augenbeteiligung und TVT zur Verfügung, CPM bei schweren Manifestationen wie ausgedehnte TVT, Budd-Chiari-Syndrom, Lungenarterienbeteiligung und neurologischem Befall. Allgemein soll eine Kombinationstherapie aus Kortikosteroiden und Immunsuppressiva (AZA, CsA, CPM) bei schweren okulären, vaskulären und neurologischen Manifestationen in Erwägung gezogen werden (82–84,87).

Bei Personen, die nicht auf die konventionelle immunsuppressive Behandlung ansprechen oder bei welchen Kontraindikationen bestehen, werden Biologika angewendet. TNF-Inhibitoren wie Infliximab, Adalimumab und Etanercept werden als Erstbehandlung bei schwerer neurologischer Beteiligung sowie bei refraktärer TVT, arterieller, gastrointestinaler und okulärer Störungen eingesetzt. Eine weitere Möglichkeit ist die Interferontherapie. INF- α ist ein Zytokin mit immunmodulatorischer Wirkung, das bei resistenter Uveitis posterior sowie zur Teilremission bei mukokutanen Symptomen angewendet werden kann. Anakinra, Canakinumab, Tocilizumab, Ustekinumab, Secukinumab, Apremilast und MMF sind weitere Möglichkeiten in der Therapie des Morbus Behcet, werden jedoch in der Pädiatrie nicht routinemäßig eingesetzt (82–84,87).

8 Häufigkeit der Vaskulitiden in der Pädiatrie

Daten über die epidemiologische Verteilung der Vaskulitiden im Kindes- und Jugendalter sind mangelhaft. Nichtsdestotrotz wird Henoch-Schönlein Purpura als die häufigste Vaskulitis in der Pädiatrie angegeben, wobei diese größtenteils bei unter Zehnjährigen auftritt. Demgegenüber wird das Kawasaki-Syndrom als die zweithäufigste Vaskulitis bezeichnet. Das Kawasaki-Syndrom betrifft überwiegend unter fünfjährige Patientinnen und Patienten. Die dritthäufigste Vaskulitis im Kindes- und Jugendalter ist die Polyarteriitis nodosa mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem siebten und elften Lebensjahr, obwohl diese typischerweise bei Personen zwischen 40 und 60 Jahren in Erscheinung tritt. Die Gemeinsamkeit dieser drei häufigsten Vaskulitiden in der Pädiatrie liegt in der Geschlechterverteilung, sprich das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen als das weibliche (1,2,24,39,51,88).

Tabelle 10: Vaskulitiden im Kindes- und Jugendalter gereiht nach Häufigkeit

	Form der Vaskulitis	Gefäßgröße	Alter (in Jahre)	Geschlecht
1.	Henoch-Schönlein Purpura	kleine Gefäße	< 10	männlich > weiblich
2.	Kawasaki-Syndrom	mittelgroße Gefäße	< 5	männlich > weiblich
3.	Polyarteriitis nodosa	mittelgroße Gefäße	7-11	männlich > weiblich

9 Diskussion

Im Rahmen dieser Literaturarbeit lag der Fokus auf den einzelnen Formen der Vaskulitiden im Kindes- und Jugendalter, um einen kompakten Überblick über die aktuelle Forschungslage zu generieren. Die Vaskulitiden stellen eine Herausforderung bezüglich Diagnosestellung und entsprechender Therapie dar, da sie in vielfältigen Erscheinungsformen auftreten können und das klinische Bild nicht immer vollständig ausgeprägt ist. Mit dem Erscheinen neuer Studien macht das Verständnis über Ätiopathogenese zunehmend Fortschritte. Jedoch sind die Kenntnisse über auslösende Faktoren noch sehr lückenhaft, wobei sich Hinweise auf Genetik, Infektionen und Umweltfaktoren abzeichnen. Um das Wissen über die Ursachen und Pathogenese noch weiter auszubauen, werden noch zahlreiche Studien benötigt. Dies ist jedoch mit großen Herausforderungen verbunden. So braucht es nicht nur ein internationales Netzwerk, um ausreichend pädiatrische Patientinnen und Patienten zu generieren, sondern auch prospektive und multizentrische Studien. Diese Studien und damit einhergehende Weiterentwicklungen sind essenziell, um in Zukunft gezielte und optimale Behandlungsansätze zu ermöglichen. Denn eine adäquate Therapie ist von entscheidender Bedeutung, um irreversible Schäden zu vermeiden. Außerdem basiert das derzeitige Wissen über optimale Behandlungsoptionen auf Publikationen erwachsener Personen oder stammen aus einzelnen Fallberichten (1,3,11,18,24,88).

In Bezug auf die Epidemiologie sind kaum Daten vorhanden. So könnten Angaben zum zeitlichen und geografischen Auftreten Kenntnisse über Pathomechanismen liefern. Daten über Prävalenzen sind wichtig, um die Auswirkungen einer Krankheit hinsichtlich gesundheitlicher Beeinträchtigungen, Sterblichkeit und Behandlungskosten abzuschätzen (88).

Aufgrund der Seltenheit der Takayasu-Arteriitis und der unspezifischen Klinik, die andere Erkrankungen imitieren kann, kommt es häufig zu einer verzögerten Diagnose. Infolge der anhaltenden Krankheitsaktivität kommt es zum Fortschreiten der Erkrankung und schweren Folgeschäden. Außerdem sind eine intensive Immunsuppression und rechtzeitig interventionelle Verfahren von großer Bedeutung, um einer hohen Sterblichkeit entgegenzuwirken. Jedoch basieren die Behandlungsempfehlungen meist auf Studien erwachsener Personen. Studien von

Kindern und Jugendlichen gehen mit geringen Stichprobengrößen oder lediglich pädiatrischen Fallberichten einher. Zukünftige Studien basierend auf Kinder und Jugendliche benötigen größere Stichproben und längerfristige Nachbeobachtungen, um zuverlässige klinische Informationen und die Wirksamkeit von neuen Medikamenten zu erhalten (9,12,16).

Die nicht vollständig ausgeprägte Klinik des Kawasaki-Syndroms stellt eine diagnostische Herausforderung dar, da sich die klinische Präsentation mit anderen Kinderkrankheiten überschneiden kann. Demzufolge kann eine versäumte oder verspätete Diagnose zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Deshalb ist eine korrekte Diagnose ausschlaggebend für eine adäquate Behandlung und damit einer guten Prognose. Zum Kawasaki-Syndrom gibt es zwar zahlreiche Studien bezogen auf Kinder, da es hauptsächlich unter Fünfjährige betrifft, jedoch sind noch weitere Studien hinsichtlich Pathogenese und Behandlung erforderlich. Es werden groß angelegte multizentrische, prospektive Studien benötigt, um das Wissen über Wirksamkeit und Sicherheit von alternativen Medikamenten zur Therapie der refraktären Form bzw. von Komplikationen zu erweitern (27,30,32,35).

Publikationen zur Polyarteriitis nodosa sind nur mangelhaft oder lediglich in kleinen Stichprobengrößen vorhanden, was auf die Seltenheit dieser Erkrankung zurückzuführen ist. Demnach werden hochwertige randomisiert kontrollierte Studien benötigt, um optimale Behandlungsrichtlinien zu generieren (39,44,46).

Im Allgemeinen hat Henoch-Schönlein Purpura bei adäquater Therapie eine gute Prognose, eine Nierenbeteiligung verschlechtert diese jedoch. Außerdem ist nicht klar, ob die HSP-Nephritis und die IgA-Nephropathie ein Krankheitsspektrum darstellen oder ob es unterschiedliche Ursachen gibt. In Bezug auf HSP-Nephritis existieren uneinheitliche histologische Klassifikationskriterien. Üblicherweise wird ISKDC verwendet, diese zeigt aber nur den Zustand der Glomeruli und vernachlässigt vaskuläre und tubulointerstitielle Veränderungen. Die Oxford-Klassifikation, die für die IgA-Nephropathie gilt, ist nicht für die HSP-Nephritis validiert worden. Es besteht ein hoher Bedarf an multizentrischen Studien hinsichtlich Therapie, da entweder nur wenige klinische Publikationen vorhanden sind oder die Publikationen meist auf Einzelfallberichten oder kleinen Fallserien basieren (49,61,62).

Pädiatrische Studien der ANCA-assoziierten Vaskulitiden sind spärlich vorhanden, da diese häufiger im Erwachsenenalter auftreten. So existieren keine pädiatrischen Klassifikationskriterien für EGPA und MPA. Deshalb werden die ACR/EULAR-Kriterien, die sich auf Erwachsene stützen, verwendet. Obwohl sich die Klinik zwischen Kindern und Erwachsenen nicht wesentlich unterscheidet, sollten die ACR/EULAR-Kriterien bei Kindern mit Vorsicht genutzt werden (79,80). Klinische Studien und Langzeitstudien fehlen und oft sind nur Fallberichte oder kleine retrospektive Fallserien verfügbar. Aufgrund der Seltenheit im Kindes- und Jugendalter basiert die Behandlung auf Publikationen erwachsener Personen (68,74).

Der Zusammenhang zwischen Morbus Behcet und dem PFAPA-Syndrom ist noch unklar. Ob das PFAPA-Syndrom ein früher Phänotyp des Morbus Behcet ist, muss mittels weiterer Studien geklärt werden. Die Diagnosestellung stellt sich als schwierig dar, da das klinische Bild des Morbus Behcet häufig unvollständig ausgebildet ist. Es existieren keine international anerkannten Behandlungsempfehlungen in der Pädiatrie, da sich Erfahrungen mit einzelnen Medikamenten sich auf Fallberichte oder Studien Erwachsener begrenzen (82–84,86).

Literaturverzeichnis

1. Schnabel A, Hedrich CM. Childhood Vasculitis. *Front Pediatr.* 2018;6:421.
2. Bartmann P, Bauer CP, Berner R, Bialek R, Böhles H. Pädiatrie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Gortner L, Meyer S, Herausgeber. Stuttgart: Thieme; 2018. 966 S. (Duale Reihe).
3. Eleftheriou D, Brogan PA. Vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* Juni 2009;23(3):309–23.
4. Barut K, Şahin S, Adroviç A, Kasapçopur Ö. Diagnostic approach and current treatment options in childhood vasculitis. *Turk Pediatri Ars.* Dezember 2015;50(4):194–205.
5. Herold G, Mitarbeiter. Innere Medizin. Herold G, Herausgeber. Köln: Herold; 2021. 1002 S.
6. Thomas J, Kümmerle-Deschner JB. Vaskulitiden im Kindesalter. 2013;11.
7. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, u. a. EULAR/PReS endorsed consensus criteria* for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* Juli 2006;65(7):936–41.
8. Rutter M, Bowley J, Lanyon PC, Grainge MJ, Pearce FA. A systematic review and meta-analysis of the incidence rate of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 3. November 2021;60(11):4982–90.
9. Aeschlimann FA, Yeung RSM, Laxer RM. An Update on Childhood-Onset Takayasu Arteritis. *Front Pediatr.* 2022;10:872313.
10. Mutoh T, Shirai T, Ishii T, Shiota Y, Fujishima F, Takahashi F, u. a. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. *Nat Commun.* 9. März 2020;11:1253.
11. Weiss PF. Pediatric vasculitis. *Pediatr Clin North Am.* April 2012;59(2):407–23.
12. Danda D, Goel R, Joseph G, Kumar ST, Nair A, Ravindran R, u. a. Clinical course of 602 patients with Takayasu's arteritis: comparison between Childhood-onset versus adult onset disease. *Rheumatology (Oxford).* 12. November 2020;60(5):2246–55.
13. Fan L, Zhang H, Cai J, Yang L, Liu B, Wei D, u. a. Clinical course and prognostic factors of childhood Takayasu's arteritis: over 15-year comprehensive analysis of 101 patients. *Arthritis Res Ther.* 22. Januar 2019;21(1):31.
14. Aeschlimann FA, Grosse-Wortmann L, Benseler SM, Laxer RM, Hebert D, Yeung RSM. Arterial dissection in childhood Takayasu Arteritis: not as rare as thought. *Pediatr Rheumatol Online J.* 22. September 2016;14(1):56.

15. Eleftheriou D, Varnier G, Dolezalova P, McMahon AM, Al-Obaidi M, Brogan PA. Takayasu arteritis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the United Kingdom. *Arthritis Res Ther*. 25. Februar 2015;17:36.
16. Goel R, Kumar TS, Danda D, Joseph G, Jeyaseelan V, Surin AK, u. a. Childhood-onset Takayasu Arteritis — Experience from a Tertiary Care Center in South India. *J Rheumatol*. Juni 2014;41(6):1183–9.
17. Ozen S, Pistorio A, Iusan S, Bakaloglu A, Herlin T, Brik R, u. a. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 1. Mai 2010;69:798–806.
18. Ozen S, Sönmez H, Demir S. Pediatric forms of vasculitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 1. Oktober 2018;32.
19. Mertz P, Kleinmann JF, Lambert M, Puéchal X, Bonnin A, Boulon C, u. a. Infliximab is an effective glucocorticoid-sparing treatment for Takayasu arteritis: Results of a multicenter open-label prospective study. *Autoimmunity Reviews*. Oktober 2020;19(10):102634.
20. Aeschlimann FA, Eng SWM, Sheikh S, Laxer RM, Hebert D, Noone D, u. a. Childhood Takayasu arteritis: disease course and response to therapy. *Arthritis Res Ther*. 22. November 2017;19(1):255.
21. Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niino H, u. a. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford)*. 1. September 2020;59(9):2427–34.
22. Zhang H, Watanabe R, Berry GJ, Tian L, Goronzy JJ, Weyand CM. Inhibition of JAK-STAT Signaling Suppresses Pathogenic Immune Responses in Medium and Large Vessel Vasculitis. *Circulation*. 1. Mai 2018;137(18):1934–48.
23. Mason JC. Surgical intervention and its role in Takayasu arteritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. Februar 2018;32(1):112–24.
24. Ozen S, Sag E. Childhood vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 1. Mai 2020;59(Suppl 3):iii95–100.
25. Piram M. Epidemiology of Kawasaki Disease in Europe. *Front Pediatr*. 2021;9:673554.
26. Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 13. September 2020;22(10):75.
27. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol*. März 2017;13(3):247–58.

28. Hara T, Yamamura K, Sakai Y. The up-to-date pathophysiology of Kawasaki disease. *Clin Transl Immunology*. 2021;10(5):e1284.
29. Fabi M, D'Amico F, Turroni S, Andreozzi L, Filice E, Brigidi P, u. a. Gut Microbiota Dysbiosis in Childhood Vasculitis: A Perspective Comparative Pilot Study. *J Pers Med*. 15. Juni 2022;12(6):973.
30. Hedrich CM, Schnabel A, Hospach T. Kawasaki Disease. *Front Pediatr*. 2018;6:198.
31. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, Rimini A, Malorni W, Corsello G, u. a. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Ital J Pediatr*. 30. August 2018;44(1):102.
32. Zhu FH, Ang JY. The Clinical Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: a Review and Update. *Curr Infect Dis Rep*. September 2016;18(10):32.
33. Zheng Z, Huang Y, Wang Z, Tang J, Chen X, Li Y, u. a. Clinical Features in Children With Kawasaki Disease Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:736352.
34. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, Rimini A, Malorni W, Corsello G, u. a. Kawasaki disease: guidelines of Italian Society of Pediatrics, part II - treatment of resistant forms and cardiovascular complications, follow-up, lifestyle and prevention of cardiovascular risks. *Ital J Pediatr*. 30. August 2018;44(1):103.
35. James KE, Kalot MA, Husainat NM, Dua AB, Byram K, Springer JM, u. a. Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR Open Rheumatol*. Oktober 2021;3(10):671–83.
36. Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, Tulloh RM. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 27. Januar 2017;1:CD011188.
37. Li D, Li X, Dou W, Zheng Y. The effectiveness of infliximab for Kawasaki disease in children: systematic review and meta-analysis. *Transl Pediatr*. Mai 2021;10(5):1294–306.
38. Mori M, Yamazaki S, Naruto T. The Benefits and Respective Side-Effects of PE Therapy for Intractable Kawasaki Disease. *J Clin Med*. 4. März 2021;10(5):1062.
39. Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Medium-size-vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol*. September 2010;25(9):1641–52.
40. Erden A, Batu E, Sönmez H, SARI A, Armagan B, Arıcı ZS, u. a. Comparing polyarteritis nodosa in children and adults: A single center study. *International journal of rheumatic diseases*. 19. Juni 2017;20.

41. Huang Z, Li T, Nigrovic PA, Lee PY. Polyarteritis nodosa and deficiency of adenosine deaminase 2 - Shared genealogy, generations apart. *Clin Immunol.* Juni 2020;215:108411.
42. Sönmez H, Armagan B, Ayan G, Barut K, Batu E, Erden A, u. a. Polyarteritis nodosa: lessons from 25 years of experience. *Clinical and experimental rheumatology.* 30. Oktober 2018;
43. Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K, Marks SD, Pilkington CA, Roebuck DJ, u. a. Systemic polyarteritis nodosa in the young: a single-center experience over thirty-two years. *Arthritis Rheum.* September 2013;65(9):2476–85.
44. Lee JS, Kim JG, Lee S. Clinical presentations and long term prognosis of childhood onset polyarteritis nodosa in single centre of Korea. *Sci Rep.* 16. April 2021;11(1):8393.
45. Brogan P, Arch B, Hickey H, Antón J, Iglesias E, Baidam E, u. a. Mycophenolate Mofetil Versus Cyclophosphamide for Remission Induction in Childhood Polyarteritis Nodosa: An Open-Label, Randomized, Bayesian Noninferiority Trial. *Arthritis & Rheumatology.* 24. März 2021;73.
46. Lin YC, Kalot MA, Husainat NM, Byram K, Dua AB, James KE, u. a. Polyarteritis Nodosa: A Systematic Review of Test Accuracy and Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR Open Rheumatol.* Februar 2021;3(2):91–100.
47. Terrier B, Darbon R, Durel CA, Hachulla E, Karras A, Maillard H, u. a. French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides (polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitides). *Orphanet J Rare Dis.* 29. Dezember 2020;15(Suppl 2):351.
48. Di Pietro GM, Castellazzi ML, Mastrangelo A, Montini G, Marchisio P, Tagliabue C. Henoch-Schönlein Purpura in children: not only kidney but also lung. *Pediatr Rheumatol Online J.* 21. November 2019;17(1):75.
49. Oni L, Sampath S. Childhood IgA Vasculitis (Henoch Schonlein Purpura)-Advances and Knowledge Gaps. *Front Pediatr.* 2019;7:257.
50. Reamy BV, Servey JT, Williams PM. Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis): Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician.* 15. August 2020;102(4):229–33.
51. Dyga K, Szczepańska M. IgA vasculitis with nephritis in children. *Adv Clin Exp Med.* April 2020;29(4):513–9.
52. Song Y, Huang X, Yu G, Qiao J, Cheng J, Wu J, u. a. Pathogenesis of IgA Vasculitis: An Up-To-Date Review. *Front Immunol.* 2021;12:771619.
53. Hwang HH, Lim IS, Choi BS, Yi DY. Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch-Schönlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases. *Medicine (Baltimore).* September 2018;97(36):e12217.

54. Da Dalt L, Zerbinati C, Strafella MS, Renna S, Riceputi L, Di Pietro P, u. a. Henoch-Schönlein purpura and drug and vaccine use in childhood: a case-control study. *Ital J Pediatr.* 18. Juni 2016;42(1):60.
55. Batu ED, Sener S, Ozen S. COVID-19 associated pediatric vasculitis: A systematic review and detailed analysis of the pathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* August 2022;55:152047.
56. Novak J, Rizk D, Takahashi K, Zhang X, Bian Q, Ueda H, u. a. New Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Kidney Dis (Basel).* Mai 2015;1(1):8–18.
57. Ramelli V, Lava SAG, Simonetti GD, Bianchetti MG, Ramelli GP, Milani GP. Blistering eruptions in childhood Henoch-Schönlein syndrome: systematic review of the literature. *Eur J Pediatr.* April 2017;176(4):487–92.
58. Chan H, Tang YL, Lv XH, Zhang GF, Wang M, Yang HP, u. a. Risk Factors Associated with Renal Involvement in Childhood Henoch-Schönlein Purpura: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(11):e0167346.
59. Wang K, Sun X, Cao Y, Dai L, Sun F, Yu P, u. a. Risk factors for renal involvement and severe kidney disease in 2731 Chinese children with Henoch-Schönlein purpura: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* September 2018;97(38):e12520.
60. Gómez S, Pérez M, Pellegrini M, Isern E, Quintana C, Artacho P, u. a. Henoch-Schonlein purpura in pediatrics: Ten years of experience at a moderate risk office of a general hospital. *Arch Argent Pediatr.* Februar 2020;118(1):31–7.
61. Jelusic M, Sestan M, Cimaz R, Ozen S. Different histological classifications for Henoch-Schönlein purpura nephritis: which one should be used? *Pediatr Rheumatol Online J.* 28. Februar 2019;17(1):10.
62. Ozen S, Marks S, Brogan P, Groot N, de Graeff N, Avcin T, u. a. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford, England).* 1. September 2019;58:1607–16.
63. Yang X, Li Q, He Y, Zhu Y, Yang R, Zhu X, u. a. Individualized medication based on pharmacogenomics and treatment progress in children with IgAV nephritis. *Front Pharmacol.* 2022;13:956397.
64. Hou L, Zhang Z, Du Y. Leflunomide therapy for IgA vasculitis with nephritis in children. *BMC Pediatr.* 8. September 2021;21(1):391.
65. Crayne CB, Eloiseily E, Mannion ML, Azerf SP, Weiser P, Beukelman T, u. a. Rituximab treatment for chronic steroid-dependent Henoch-Schonlein purpura: 8 cases and a review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J.* 14. November 2018;16(1):71.

66. Tian M, Liu C. Heparin calcium treated Henoch–Schönlein purpura nephritis in children through inhibiting hyperfibrinolysis. *Renal Failure*. 9. August 2015;37(7):1100–4.
67. Gohari A, Matsell DG, Mammen C, Goldman RD. Henoch-Schönlein purpura in children: Use of corticosteroids for prevention and treatment of renal disease. *Can Fam Physician*. Dezember 2020;66(12):895–7.
68. Calatroni M, Oliva E, Gianfreda D, Gregorini G, Allinovi M, Ramirez GA, u. a. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. *Ital J Pediatr*. 5. Mai 2017;43(1):46.
69. Jariwala MP, Laxer RM. Primary Vasculitis in Childhood: GPA and MPA in Childhood. *Front Pediatr*. 2018;6:226.
70. Plumb LA, Oni L, Marks SD, Tullus K. Paediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: an update on renal management. *Pediatr Nephrol*. Januar 2018;33(1):25–39.
71. Trivioli G, Vaglio A. The rise of complement in ANCA-associated vasculitis: from marginal player to target of modern therapy. *Clin Exp Immunol*. Dezember 2020;202(3):403–6.
72. Moiseev S, Lee JM, Zykova A, Bulanov N, Novikov P, Gitel E, u. a. The alternative complement pathway in ANCA-associated vasculitis: further evidence and a meta-analysis. *Clin Exp Immunol*. Dezember 2020;202(3):394–402.
73. Bohm M, Gonzalez Fernandez MI, Ozen S, Pistorio A, Dolezalova P, Brogan P, u. a. Clinical features of childhood granulomatosis with polyangiitis (wegener's granulomatosis). *Pediatr Rheumatol Online J*. 26. Mai 2014;12:18.
74. 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*. 22. Oktober 2016;11(1):141.
75. Cabral DA, Canter DL, Muscal E, Nanda K, Wahezi DM, Spalding SJ, u. a. 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*. Oktober 2016;68(10):2514–26.
76. Soliman M, Laxer R, Manson D, Yeung R, Doria AS. Imaging of systemic vasculitis in childhood. *Pediatr Radiol*. Juli 2015;45(8):1110–25.
77. Wu J, Pei Y, Rong L, Zhuang H, Zeng S, Chen L, u. a. Clinicopathological Analysis of 34 Cases of Primary Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in Chinese Children. *Front Pediatr*. 2021;9:656307.
78. Calatroni M, Consonni F, Allinovi M, Bettiol A, Jawa N, Fiasella S, u. a. Prognostic Factors and Long-Term Outcome with ANCA-Associated Kidney Vasculitis in Childhood. *Clin J Am Soc Nephrol*. Juli 2021;16(7):1043–51.

79. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, u. a. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis & Rheumatology*. März 2022;74(3):386–92.
80. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, u. a. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. März 2022;81(3):321–6.
81. Lee JJY, Alsaleem A, Chiang GPK, Limenis E, Sontichai W, Yeung RSM, u. a. Hallmark trials in ANCA-associated vasculitis (AAV) for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J*. 26. Juni 2019;17(1):31.
82. Yildiz M, Haslak F, Adrovic A, Sahin S, Koker O, Barut K, u. a. Pediatric Behçet's Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:627192.
83. Koné-Paut I. Behçet's disease in children, an overview. *Pediatr Rheumatol Online J*. 18. Februar 2016;14(1):10.
84. Costagliola G, Cappelli S, Consolini R. Behçet's Disease in Children: Diagnostic and Management Challenges. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:495–507.
85. Ralli M, Campo F, Angeletti D, Minni A, Artico M, Greco A, u. a. Pathophysiology and therapy of systemic vasculitides. *EXCLI J*. 2020;19:817–54.
86. Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, Cantarini L, Cimaz R, Gattorno M, u. a. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis*. Juni 2016;75(6):958–64.
87. Bettiol A, Hatemi G, Vannozzi L, Barilaro A, Prisco D, Emmi G. Treating the Different Phenotypes of Behçet's Syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:2830.
88. Watts RA, Hatemi G, Burns JC, Mohammad AJ. Global epidemiology of vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. Januar 2022;18(1):22–34.