

# Vaskulitiden im Kindesalter

J. Thomas; J. B. Kümmerle-Deschner

Pädiatrische Rheumatologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Tübingen

## Schlüsselwörter

Primäre Vaskulitiden, Purpura Schönlein-Henoch, Kawasaki-Syndrom, Klassifikationskriterien

## Zusammenfassung

Die primären Vaskulitiden sind sehr seltene Erkrankungen im Kindesalter. Die häufigsten Formen sind die Purpura Schönlein-Henoch und das Kawasaki-Syndrom, die einen selbstlimitierenden Verlauf zeigen. Die Ätiopathogenese der Vaskulitiden ist meist noch unklar. Umweltfaktoren wie Infektionen scheinen bei prädisponierten Personen eine verstärkte inflammatorische Antwort auszulösen. Die Klassifikationskriterien der Vaskulitiden im Erwachsenenalter wurden 2008 durch die der europäischen Fachgesellschaft für Kinderreumatologie (PRES) mit den Vaskulitiden im Kindesalter ergänzt. Die meisten Therapieempfehlungen leiten sich jedoch aus Studienergebnissen aus dem Erwachsenenalter ab. Diese Übersichtsarbeit fasst die aktuellen Klassifikationskriterien, Pathogenesen, klinischen Manifestationen und Therapieprotokolle bei Vaskulitiden im Kindesalter zusammen.

## Keywords

Primary vasculitides, Purpura Schoenlein-Henoch, Kawasaki's syndrome, classifications

## Summary

The primary vasculitides are rare conditions in childhood. The most frequent disease manifestations are Purpura Schoenlein-Henoch and Kawasaki's syndrome, which usually have a self-limiting course. In the majority of vasculitides, the etiology remains unknown. Environmental factors as well as infections are suspected to trigger an auto-inflammatory response in predisposed individuals. The vasculitides in childhood have been amended to the classification criteria of the vasculitides in adulthood in 2008. Most therapy guidelines for children are adapted from results of studies in adults. This review covers the current classifications, pathogenesis, clinical manifestations and therapy recommendations for children.

## Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. Jasmin B. Kümmerle-Deschner  
Oberärztin  
Pädiatrische Rheumatologie  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Leiterin autoinflammation reference center Tübingen  
Universitätsklinikum Tübingen  
Jasmin.Kuemmerle-Deschner@med.uni-tuebingen.de

## Childhood vasculitis

arthritis + rheuma 2013; 33: 347–361

Vaskulitiden sind Erkrankungen die auf entzündliche Prozesse in der Gefäßwand zurückzuführen sind. Im Kindesalter gehören Vaskulitiden zu den seltenen Erkrankungen. Die Ursache für die Inflammation kann primär idiopathisch sein oder sekundär auf einer anderen Erkrankung basieren. Die klinischen Symptome variieren stark abhängig von der Lokalisa-

tion, der Ausdehnung und der durch die Gefäßschädigung verursachten Veränderung der Hämodynamik. Die Klassifikation der primären Vaskulitiden kann anhand der klinischen Manifestation, der Gefäßgröße der betroffenen Gefäße oder der pathologischen Veränderungen erfolgen (1) (► Abb. 1).

Die am meisten verbreitete Nomenklatur der Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) für Vaskulitiden im Erwachsenenalter orientiert sich an der Gefäßgröße und wurde 2005 um die häufigsten Vaskulitiden im Kindes- und Jugendalter durch die EULAR/PRES-Klassifikationskriterien ergänzt (2) (► Tab. 1). Das EULAR/PRES-Schema orientiert sich ebenfalls an der Gefäßgröße, umfasst jedoch zusätzlich eine Kategorie der „anderen Vaskulitiden“, in der Erkrankungen zusammengefasst werden, die nicht in die an der Gefäßgröße orientierten Kategorien passen (3).

Im Folgenden werden die einzelnen Erkrankungen in der Reihenfolge der Häufigkeit ihres klinischen Auftretens beschrieben.

## Purpura Schönlein-Henoch (PSH)

### Definition

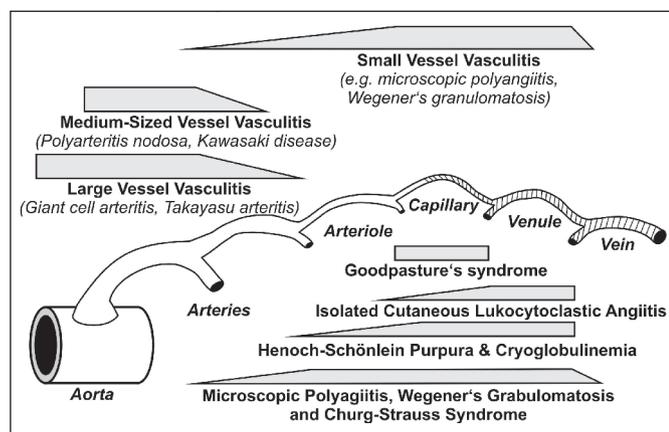
Die Purpura Schönlein-Henoch ist eine leukozytoklastische Vaskulitis, die zumeist die kleinen Gefäße der Haut, der Gelenke, des Gastrointestinaltrakts und der Nieren befällt.

### Epidemiologie

Die Purpura Schönlein-Henoch ist mit einer Inzidenz von 135:1 000 000 die häufigste Vaskulitis im Kindesalter und meist durch einen gutartigen und selbstlimitierenden Verlauf charakterisiert. Der Altersgipfel liegt zwischen dem dritten und zehnten Lebensjahr. Im Unterschied zu den meisten anderen rheumatischen Erkrankungen, ist das männliche Geschlecht häufiger betroffen (4).

### Pathogenese

Die Auseinandersetzung mit einem unbekanntem Antigen, wie z.B. Bakterien, Viren oder Pilzen, über die Schleimhäute führt



**Abb. 1** Schematische Darstellung der verschiedenen Erkrankungen mit Zuordnung zu Gefäßen unterschiedlicher Größe (Chapel-Hill-Klassifikation)

zu einer Immunreaktion mit subendothelialer Ablagerung von IgA-haltigen Immunkomplexen in den kleinen Blutgefäßen. Das Komplementsystem wird aktiviert und induziert eine vermehrte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen. Die resultierende Inflammation führt zu einer Schädigung der Gefäße in Haut, Darm und Glomerula. Selten kann auch das ZNS beteiligt sein (5).

Die validierten Diagnosekriterien von EULAR/PRINTO/PRES, basierend auf der

klinischen Manifestation, sind in ► Tabelle 2 dargestellt.

### Therapie

Die Therapie der Erkrankung richtet sich nach der klinischen Manifestation. Eine Immobilisierung ist bei ausgeprägter Organbeteiligung empfehlenswert. Beim Vorliegen muskuloskelettaler Schmerzen ist eine Therapie mit Paracetamol oder einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum (Ibu-

profen, Naproxen), vor allem bei Arthritiden indiziert. Die Verabreichung von Glukokortikoiden ist bei starken Bauchschmerzen und Hautläsionen sinnvoll. Sie führt zur Verkürzung der Schmerzdauer und kann eine Invagination verhindern (6). Eine Therapie mit Prednisolon 1–2 mg/kgKG/d für eine Woche und anschließendem Ausschleichen über ein bis zwei Wochen erweist sich häufig als ausreichend (7, 8). Bei einer isolierten Mikrohämaturie und/oder kleinen Proteinurie sind histologisch nur minimale glomeruläre Veränderungen nachweisbar. Eine Therapie oder Nierenbiopsie ist nicht erforderlich. Der Urin sollte trotzdem im weiteren Verlauf über sechs Monate kontrolliert werden, da innerhalb dieses Zeitraumes 97 Prozent aller Nephritiden auftreten (9). Eine Nierenbiopsie ist bei persistierender großer Proteinurie indiziert, da diese bei histologischen Veränderungen eine Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-1 (AT1)-Antagonisten erfordert. Eine immunsuppressive Therapie ist bei Vorliegen eines nephritischen oder nephrotischen Syndroms oder eines Mischbildes indiziert, da diese eine chronische Niereninsuffizienz nach sich ziehen können (10) (► Tab. 3). Bei allen Patienten mit persistierender kleiner Proteinurie und schwerer Nierenbeteiligung ist eine Nachsorge auch in Remission über mindestens fünf Jahre indiziert (9). Im Rahmen einer Schwangerschaft kann es zur Reaktivierung einer Nephritis kommen. Eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion ist daher notwendig (11).

### Prognose

Die Prognose ist häufig sehr gut, auch bei rezidivierenden Verläufen. Die Langzeitprognose wird durch die renale Beteiligung bestimmt. Als Risikofaktoren für eine Nierenbeteiligung gelten ein Alter über vier Jahre, schwere abdominelle Symptomatik und eine persistierende Purpura (13).

## Kawasaki-Syndrom (KS)

### Definition

Das Kawasaki-Syndrom ist eine akute, systemische und selbstlimitierende fieberhafte Er-

**Tab. 1** EULAR/PRES-Klassifikation der Vaskulitiden im Kindesalter (2)

Klassifikation	Erkrankungen
I. Vaskulitiden großer Gefäße	Takayasu-Arteriitis (TA)
II. Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße	<ul style="list-style-type: none"> <li>juvenile Panarteriitis nodosa (PAN)</li> <li>kutane Polyarteriitis</li> <li>Kawasaki-Syndrom (KS)</li> </ul>
III. Vaskulitiden kleiner Gefäße	<b>A. Granulomatöse Vaskulitiden</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Granulomatose mit Polyangiitis (GPA; Wegener Granulomatose) (<b>ANCA-assoziiert</b>)</li> <li>eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; Churg-Strauss-Syndrom) (<b>ANCA-assoziiert</b>)</li> </ul>
	<b>B. Nichtgranulomatöse Vaskulitiden</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mikroskopische Polyangiitis (MPA) (<b>ANCA-assoziiert</b>)</li> <li>Purpura Schönlein-Henoch (PSH)</li> <li>kutane leukozytoklastische Angiitis</li> <li>hypokomplementäre urtikarielle Vaskulitis</li> </ul>
IV. andere Vaskulitiden	<ul style="list-style-type: none"> <li>Morbus Behçet</li> <li>sekundäre Vaskulitiden bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>Infektionserkrankungen</li> <li>Malignomen</li> <li>Medikamenteneinnahme</li> </ul> </li> <li>Vaskulitiden assoziiert mit connective tissue disease</li> <li>isolierte ZNS-Vaskulitiden</li> <li>Cogan-Syndrom</li> <li>unklassifizierte Vaskulitiden</li> </ul>

Kriterium	Beschreibung	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Purpura (Pflichtkriterium)	palpable Purpura <b>oder</b> Petechien überwiegend an der unteren Extremität, nicht durch Thrombozytopenie bedingt; bei atypischer Purpura ist eine Biopsie indiziert	89	86
1. Bauchschmerzen	kolikartige Bauchschmerzen, Erbrechen, GI-Blutung (Haemocult®), Invagination	61	64
2. Histopathologie	leukozytoklastische Vaskulitis oder proliferative Glomerulonephritis mit IgA-Ablagerungen	93	89
3. Arthritis/Arthralgien	Arthritis: Gelenkschmerz mit Schwellung und Bewegungseinschränkung Arthralgie: Gelenkschmerz ohne Schwellung bzw. Bewegungseinschränkung	78	42
4. Nierenbeteiligung	Proteinurie: >0,3 g/24 h oder >30 mmol/mg Albumin Urin/ Kreatinin-Ratio (Morgenerin) Hämaturie: 2+ U-Stix	33	70
HSP-EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien (Ankara 2008)	Purpura <b>oder</b> Petechien (Pflichtkriterium) überwiegend an der unteren Extremität <b>plus</b> eines der vier folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bauchschmerzen</li> <li>• Histopathologie</li> <li>• Arthritis oder Arthralgien</li> <li>• Nierenbeteiligung</li> </ul>	100	87

**Tab. 2**  
EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien der Purpura Schönlein-Henoch für das Kindes- und Jugendalter (2)

krankung, die durch eine nekrotisierende Vaskulitis hauptsächlich der kleinen und mittleren Arterien gekennzeichnet ist. Charakteristisch für das Kawasaki-Syndrom sind hohes Fieber, bilaterale nichteitrigte Konjunktivitiden, Erytheme der Lippen und der Mundschleimhaut, Veränderungen an den Extremitäten, Ausschlag und zervikale Lymphadenopathie. Klinisch besonders bedrohlich ist die Entwicklung von Koronararterienaneurysmata oder -ektasien, die ohne adäquate Behandlung bei 15 bis 25 Prozent der Erkrankten auftreten.

### Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von 9–17:100 000 und einem Erkrankungsalter von 0,5–5 Jahren

ist das Kawasaki-Syndrom die häufigste Vaskulitis des Kleinkindalters (14).

### Ätiologie

Die Ursache ist nach wie vor ungeklärt. Das akute, saisonale Auftreten und der selbstbegrenzende Verlauf deuten auf eine infektiöse Ursache hin. Auch die Altersverteilung spricht für eine Rolle der erworbenen Immunität in der Ätiopathogenese des Kawasaki-Syndroms.

### Diagnosekriterien und klinische Manifestation

Für die Diagnosestellung beim „klassischen“ Kawasaki-Syndrom wird das Vorlie-

gen eines antibiotikaresistenten Fiebers  $\geq 5$  Tage und der Nachweis von vier der folgenden fünf Veränderungen gefordert (► Tab. 4). Von einem „inkompletten“ Kawasaki-Syndrom wird bei Beobachtung des obligatorischen Fiebers sowie bei mindestens zwei der fünf Hauptkriterien und Koronaraneurysmata gesprochen. Ein „atypisches“ Kawasaki-Syndrom ist gekennzeichnet durch ungewöhnliche und seltene Nebensymptome (15) (► Tab. 5, ► Tab. 6).

Das Auftreten der Haupt- und Nebensymptome sowie die Veränderungen der Laborparameter sind auch vom Krankheitsverlauf des Kawasaki-Syndroms abhängig, der in drei Phasen eingeteilt werden kann:

- Die akute fieberhafte Phase dauert ein bis zwei Wochen und ist charakterisiert durch ein plötzlich einsetzendes Fieber gefolgt vom Auftreten der oben beschriebenen klinischen Symptome innerhalb von drei bis vier Tagen.
- Im Anschluss folgt die subakute Phase, die drei bis vier Wochen dauern kann. Das Fieber klingt in der Mitte dieser Phase ab, charakteristisch ist nun eine Schuppung an Händen und Füßen. Bei rechtzeitiger Behandlung mit Immunglobulinen bereits nach Diagnosestellung in der akuten Phase ist dies das

**Tab. 3** Therapeutische Maßnahmen bei PSH in Abhängigkeit von der klinischen Ausprägung der Erkrankung (12)

Maßnahme	Indikation	Evidenzgrad
Immobilisierung	bei ausgeprägter Organbeteiligung	IIIb
Paracetamol, NSAR	muskuloskelettale Schmerzen, Arthritis	IIIa
ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten	renale Beteiligung	IIIc
Steroide	Hautläsionen, Bauchschmerzen	IIa
Steroidstoßtherapie, gegebenenfalls Immunsuppressiva	nephrotisches Syndrom	IIIb

einzig jetzt noch zu beobachtende Symptom.

- Die letzte Phase der Rekonvaleszenz kann mehrere Monate dauern. In der Regel sind keine der typischen Symptome mehr vorhanden, mitunter klagen die Patienten noch über Leistungsschwäche und Müdigkeit.

## Therapie

Eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) (2 g/kgKG Einzeldosis in 10–12 h als KI) in Kombination mit ASS (50–80 mg/kgKG/d in 4 ED) ist in der akuten fieberhaften Phase indiziert. Nach der akuten Phase wird ASS mit einer Dosierung von 3–5 mg/kgKG/d als Einzeldosis fortgesetzt. Bei auch im Verlauf fehlenden Koronararterienveränderungen, Entfieberung und laborchemischen unauffälligen Entzündungszeichen wird diese Therapie nach sechs bis acht Wochen beendet. Eine zusätzliche antikoagulative Therapie mit Warfarin wird bei Patienten mit Aneurysmata (>8 mm Durchmesser) empfohlen, um das Herzinfarkt-Risiko zu reduzieren. Persistierendes Fieber (>36h) nach Beendigung einer IVIG-Infusion wird als Therapieversagen gewertet. Für die Therapie von refraktären KS-Patienten gibt es keine festen Leitlinien, aber ein zweiter Therapiezyklus mit Immunglobulinen wird empfohlen. Alternativ wird eine Methylprednisolon-Pulstherapie (16) bzw. der Einsatz von TNF-Blockern (z.B. Infliximab) (17) angewandt.

## Prognose

Das Kawasaki-Syndrom ist eine selbstlimitierende Vaskulitis, die jedoch ohne eine adäquate Therapie bei 25 Prozent der Patienten mit Koronaraneurysmata einhergeht, eine Rate, die mit Therapie auf vier Prozent gesenkt werden kann (18).

## Panarteriitis nodosa (PAN)

### Definition

Die selteneren Vaskulitiden im Kindesalter lassen sich aufteilen in primäre systemische Vaskulitiden der kleinen oder mittelgroßen Gefäße (19–21), organspezifische Vaskuliti-

Tab. 4 Hauptkriterien in der Diagnosestellung des Kawasaki-Syndroms (13)

Kriterium	Häufigkeit (%)	Besonderheiten
Fieber (Pflichtkriterium)	100	≥ 5 Tage, antibiotikaresistent
1. Konjunktivitis	85	beidseitig verstärkte Gefäßfüllung der Konjunktiven, nicht eitrig
2. Lippen/Mundhöhle	90	trockene, geschwollene, hochrote Lippen, rissig, Erdbeerzunge, Mund-Rachen-Raum gerötet
3. Extremitäten (distal)	70	akut: Rötung/Schwellung an Handteller und Fußsohle (Palmar- und Plantarerythem) subakut: ab 2.–3. Krankheitswoche Schuppung von Fingerspitzen, Zehen
4. Exanthem	80	polymorph, stammbetont, keine Pusteln
5. Lymphadenopathie	70	akute, nicht purulente Schwellung der Halslymphknoten, oft einseitig, Durchmesser > 1,5 cm

Tab. 5

Nebensymptome in der Diagnose des Kawasaki-Syndroms (12, 14)

Organsystem	Symptome
kardiovaskulär	Myokarditis Perikarditis kongestives Herzversagen valvuläre Regurgitation Auffälligkeiten der Koronararterien Aneurysmen nichtkoronarer Arterien Raynaud-Symptomatik periphere Gangrän
gastrointestinal	Bauchschmerzen Diarrhö Erbrechen paralytischer Ileus Gallenblasenhydrops (sonografisch nachgewiesen) Hepatosplenomegalie Pankreatitis
pulmonal	Husten Rhinitis radiologische Auffälligkeiten
ZNS	aseptische Meningitis ausgeprägte Irritabilität sensorineuraler Hörverlust Fazialisparese Krampfanfälle
urogenital	Urethritis Meatitis Vulvitis Nephritis
Haut	Induration an früherer BCG-Impfstelle Beau-Linien
muskuloskelettal	Arthralgie Arthritis
Augen	Uveitis anterior

**Tab. 6** Veränderungen der Laborparameter beim Kawasaki-Syndrom

Parameter	Veränderung
Leukozyten	oft sehr ausgeprägte Leukozytose mit Neutrophilie und Linksverschiebung
BSG und CRP	fast immer stark erhöht
Hämoglobin	Anämie
Thrombozyten	stark erhöht, oft ab der 2.–3. Krankheitswoche
Transaminasen, $\gamma$ GT, Bilirubin	häufig mäßig erhöht
Albumin	erniedrigt, ausgeprägter bei langer und schwerer Erkrankung
Natrium	erniedrigt
Plasmalipide	Cholesterol und HDL in akuter Phase deutlich erniedrigt
Urin	sterile Leukozyturie

den (22), infektionsassoziierte (23) und medikamentenassoziierte Vaskulitiden. Die systemische Panarteriitis nodosa (SPAN) und die kutane PAN sind seltene nekrosierende Vaskulitiden der mittelgroßen Gefäße. Die kutane PAN ist auf die kleinen dermalen Arteriolen und postkapillären Venolen der Haut und Muskeln beschränkt (►Abb. 2), während die PAN eine systemische nekrotisierende Vaskulitis darstellt. Es findet sich eine schwere, transmurale Entzündung mit Fibrinnekrosen. Granulome kommen nicht vor.

## Epidemiologie

Die epidemiologischen Daten zur Inzidenz der PAN bei Kindern sind unzureichend. Allerdings gilt die PAN als dritthäufigste Vaskulitis nach der PSH und dem KS (4).

## Ätiologie

Auch die Ätiologie ist ungeklärt, infektiöse Trigger werden als Auslöser vermutet. Bei der kutanen PAN lässt sich anamnestisch häufig ein Infekt der oberen Luftwege eruieren, meist verursacht durch Streptokokken. Äußerst selten tritt im Kindesalter eine PAN in Verbindung mit einer Hepatitis B auf. Dagegen findet sich die PAN gehäuft bei Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber (FMF).

## Diagnosekriterien und klinische Manifestation

Die Diagnose wird anhand der EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien gestellt (►Tab. 7). Die klinischen Sympto-

me und ihre Häufigkeit sind in ►Tabelle 8 zusammengefasst. Die klinischen Symptome der systemischen PAN reflektieren die aufgrund der transmuralen Gefäßentzündung resultierenden transienten oder permanenten Organischämien.

## Therapie

Zur Induktion einer Remission erfolgt eine Kombinationstherapie aus Cyclophosphamid (intravenös oder oral) und hochdosierten Glukokortikoiden. Begleitend zur Therapie mit



**Abb. 2** Läsion an der Fußsohle bei kutaner Panarteriitis nodosa

Cyclophosphamid wird eine Co-Trimoxazol Gabe zur *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie-Prophylaxe empfohlen. Wird unter der Kombinationstherapie keine Remission erreicht, sollte eine Vorstellung in einem Therapiezentrum erfolgen, wo die weitergehende immunmodulatorische Therapie fortgeführt wird. In Einzelfällen wurden therapieresistente Patienten erfolgreich mittels Plasmapherese behandelt. Die Erhaltungstherapie in Remission sollte gemäß den EULAR-Empfehlungen als Kombinationstherapie aus einem niedrig dosierten Glukokortikoid und Azathioprin, Leflunomid oder Methotrexat über einen Zeitraum von 18 Monaten verabreicht werden. Mildere PAN-Verläufe zeigten auch ein gutes Ansprechen auf die Gabe von intravenösen Immunglobulinen. Bei Hepatitis-B-assoziiertes PAN sollte laut EULAR-Empfehlung eine Kombination aus antiviraler Therapie, Plasmapherese und Glukokortikoiden erfolgen (24). Bei beeinträchtigten Flussverhältnissen muss gegebenenfalls eine antikoagulative Therapie oder niedrig dosierte Acetylsalicylsäuregabe erwogen werden. Bei Vorliegen einer Nierenbeteiligung mit Hypertension sind ACE-Hemmer die Therapie der Wahl.

Bei der kutanen PAN kann eine Therapie mit NSAR ausreichend sein. Gegebenenfalls wird die Behandlung um Prednisolon ergänzt. Da der Verlauf chronisch sein kann und ein Übergang in eine systemische PAN möglich ist, sollten die Kinder beobachtet werden (25).

## Prognose

Zur Prognose von pädiatrischen Patienten mit PAN gibt es kaum Daten. In einer Studie mit 110 Patienten verstarb ein Patient, zwei Drittel der Patienten erreichten eine Remission, ein Drittel hatte eine persistierend aktive Erkrankung (26). Kontrollierte Langzeitbeobachtungsstudien für PAN im Kindesalter liegen nicht vor. Die PAN-Rezidivrate bei Kindern wird mit zehn Prozent angegeben.

## ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)

### Definition

Die ANCA-assoziierten Vaskulitiden sind durch die Produktion von antineutrophilen

Kriterium	Beschreibung	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Histologie <b>oder</b> angiografische Auffälligkeiten (Pflichtkriterium)	nekrotisierende Vaskulitis der kleinen und mittelgroßen Gefäße	84,8	99,7
1. Hautbeteiligung	Livedo reticularis, schmerzhafte subkutane, noduläre Läsionen, andere vaskulitische Hautläsionen, oberflächliche oder tiefe Hautinfarkte	90,6	99,6
2. Myalgie/Muskelverhärtungen	Muskelschmerzen und Verhärtungen	78,8	94,3
3. Hypertension	systolische/diastolische Hypertension (>95. Perzentile)	29,7	89,0
4. periphere Neuropathie	sensorische periphere Neuropathie oder Mononeuritis multiplex	26,0	99,8
5. Nierenbeteiligung	Proteinurie: >0,3 g/24 h oder >30 mmol/mg Albumin Urin/ Kreatinin-Ratio (Morgenerin) Hämaturie: 2+ U-Stix eingeschränkte Nierenfunktion: GFR < 50 % nach Schwartz)	37,3	36,7
systemische PAN EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien (Ankara 2008)	Histologie <b>oder</b> angiografische Auffälligkeiten (Pflichtkriterium) <b>plus</b> eines der folgenden fünf Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hautbeteiligung</li> <li>• Myalgie/Muskelverhärtung</li> <li>• Hypertension</li> <li>• periphere Neuropathie</li> <li>• Nierenbeteiligung</li> </ul>	89,6	99,6

**Tab. 7**  
EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien der Panarteriitis nodosa für das Kindes- und Jugendalter (2)

zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) charakterisiert. ANCA sind Bestandteile der neutrophilen Granula und monozytären Lysosomen. ANCA-assoziierte Vaskulitiden sind idiopathische multisystemische Erkrankun-

**Tab. 8** Klinische Symptome und ihre Häufigkeit bei PAN (12)

Symptome	Häufigkeit (%)
Allgemeinsymptome	95–100
Fieber	57–69
Abgeschlagenheit	1–35
Gewichtsverlust/Gedeihstörung	17–40
Bluthochdruck	20–35
Hautläsionen	71–90
Arthralgien/Arthritis	39–60
Myalgien	46–71
gastrointestinale Symptome	23–45
pulmonale Symptome	2
kardiale Symptome	6–18
ZNS-Symptome	22–37
PNS-Symptome/ Neuritis	22–37
testikulärer Schmerz	6

gen, die eine destruktive Inflammation vor allem an kleinen Gefäßen verursachen.

Zu den AAV gehört die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA; Wegener-Granulomatose), die mikroskopische Panarteriitis (MPA) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; Churg-Strauss-Syndrom [CCS]).

### Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener-Granulomatose)

#### Definition

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA; Wegener-Granulomatose) ist eine nekrotisierende, granulomätöse Entzündung der kleinen und mittelgroßen Gefäße mit Beteiligung des Respirationstrakts.

#### Epidemiologie

Die GPA kann in jedem Lebensalter auftreten. Epidemiologische Daten im Kindes- und Jugendalter liegen nicht vor.

#### Pathogenese

Bei der GPA liegt eine Vaskulitis vor, die wahrscheinlich durch eine cANCA vermit-

telte Phagozytenaktivierung verursacht wird.

### Diagnosekriterien und klinische Manifestation

Die Diagnose einer Granulomatose mit Polyangiitis (GPA; Wegener-Granulomatose) wird gestellt, wenn drei von sechs Kriterien vorliegen (2) (► Tab. 9).

#### Therapie

Validierte Empfehlungen für die Therapie der GPA im Kindes- und Jugendalter liegen nicht vor. Bei akuter Vaskulitis ist eine Induktionstherapie mit Cyclophosphamid-Bolustherapie (500–1000 mg/qm alle vier Wochen) oder eine orale Therapie (2 mg/kgKG/d) mit hochdosierten oralen Glukokortikoiden (2 mg/kgKG/d in 3 ED) oder Pulstherapie mit Methylprednisolon (10–20 mg/kgKG/d max. 1 g für 3 Tage) indiziert. Ansonsten scheint Rituximab CD20-(B-Zell)-Antikörper als Alternative vor allem bei rezidivierendem Krankheitsverlauf gute Wirksamkeit zu zeigen. Die eigentlich als Remissionserhaltungsbehandlung angewandte Therapie mit

Tab. 9

Klinische Manifestationen und EULAR/PRINTO/PRES-Kriterien für die Diagnose einer Granulomatose mit Polyangiitis (GPA; Wegener Granulomatose)

Kriterium	Beschreibung	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
1. Histopathologie	granulomatöse Inflammation einer mittelgroßen Gefäßwand oder im peri-/extravaskulären Bereich	54	99,6
2. Beteiligung der oberen Atemwege	chronische Rhinitis/Sinusitis mit blutig-borkigem Schnupfen, Sattelnase, Septumperforation	83	99
3. Laryngo-tracheo-bronchiale Beteiligung	subglottische, tracheale oder Bronchialstenose	22	99,8
4. Lungenbeteiligung	Nachweis von Granulomen, Kavernen und Infiltraten in bildgebenden Verfahren (Röntgen-Thorax oder CT)	78	92
5. ANCA	ANCA positive Immunfluoreszenz oder ELISA.	93	90
6. Nierenbeteiligung	Proteinurie: > 0,3 g/24 h oder > 30 mmol/mg Albumin Urin/Kreatinin-Ratio (Morgenerin) Hämaturie: 2+ U-Stix nekrotisierende Glomerulonephritis	65	69,6
GPA-EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien (Ankara 2008)	Vorliegen von mindestens 3 der 6 folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histopathologie</li> <li>• obere Atemwegs-beteiligung</li> <li>• Laryngo-tracheo-bronchiale Beteiligung</li> <li>• Lungenbeteiligung</li> <li>• ANCA positiv</li> <li>• Nierenbeteiligung</li> </ul>	93,3	99,2

Methotrexat und niedrig dosierten Glukokortikoiden zeigt auch als Initialbehandlung bei Patienten ohne lebensbedrohliche Krankheitsaktivität Erfolge (24).

Die subglottische Trachealstenose wird mittels lokaler Steroidinjektion und mechanisch durch Dilatation behandelt (27).

### Prognose

Die 5-Jahre-Überlebensrate liegt bei 80%, obwohl eine Langzeitremission ohne Reaktivierung selten ist (28).

### Mikroskopische Panarteritis

Die MPA ist eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen Gefäße ohne granulomatöse Erkrankung des Respirationstrakts. Neunzig Prozent der Patienten zeigen eine Glomerulonephritis (29). Es liegen keine Klassifikationskriterien für die MPA vor. Typisch für die MPA ist die Beteiligung der oberen Luftwege mit Nasenseptumperforation, Sattelnase und pulmonalen Knoten. Die Differenzialdiagnose zur GPA kann schwierig sein.

### Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom)

#### Definition

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis ist eine ANCA-assoziierte (häufig pANCA mit Spezifität für Myeloperoxidase) granulomatöse, nekrotisierende Vaskulitis der kleinen Gefäße mit eosinophilen Infiltraten.

#### Epidemiologie

Die EGPA tritt im Kindesalter außerordentlich selten auf (30). Epidemiologische Daten zur Häufigkeit im Kindesalter stehen nicht zu Verfügung.

#### Ätiologie

Die Rolle der Antineutrophilen-Antikörper in der EGPA ist noch unklar. ANCA-positive Patienten hatten häufiger eine Glomerulonephritis und alveoläre Kapillaritis. Genetische Faktoren über die Neigung zu einer Atopie hinaus wurden bislang nicht gefunden. Anamnestisch findet sich bei nahezu allen Patienten eine langjährige Asthma-Anamnese. Kontrovers

wird die Rolle von Leukotrien-Antagonisten diskutiert (31).

#### Pathogenese

Die Pathogenese der EGPA ist eng mit der Pathogenese der Atopie und des Asthmas verbunden. Auf zellulärer Ebene liegt eine überschießende Th2-Immunantwort mit charakteristischem Zytokinmuster IL-4, IL-5 und IL-13 vor. Die Migration der Eosinophilen ins Gewebe wird vermutlich durch das Eotaxin-3 vermittelt. Der sIL-2-Rezeptor und das eosinophile kationische Protein (ECP) sind Marker für die Entzündungsaktivität (30).

#### Diagnosekriterien

Das ACR hat Klassifikationskriterien für die EGPA/CSS vorgeschlagen (32). Kriterien für pädiatrische Patienten liegen nicht vor. Für die Diagnose einer EGPA/CSS müssen mindestens vier der folgenden sechs klinischen Kriterien nachweisbar sein (32):

### ACR-Diagnosekriterien für die EGPA/CSS (32)

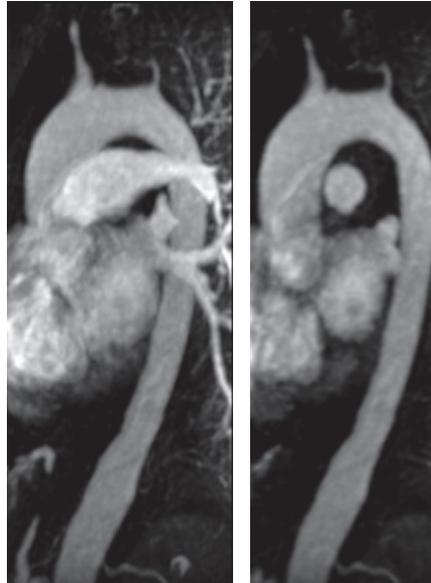
- Asthma
- Eosinophilie > 10 %
- Neuropathie (Mono- oder Polyneuropathie)
- pulmonale Infiltrate, nicht fixiert
- paranasale Sinusauffälligkeiten
- extravaskuläre eosinophile Infiltrate mit Hautbeteiligung (Livedo reticularis, schmerzhafte subkutane, noduläre Läsionen, andere vaskulitische Hautläsionen, oberflächliche oder tiefe Hautinfarkte)

### Klinik

Die Erkrankung verläuft typischerweise in Phasen ab. Sie ist gekennzeichnet durch eine jahrelange Prodromalphase mit Rhinitis und häufig schwerem Asthma. In der vaskulitischen Phase treten zusätzlich pulmonale Infiltrate auf und es zeigen sich gastrointestinale, kardiale, neurologische sowie skelettale Beschwerden. Bei Diagnosestellung liegt häufig eine schwere Atemwegserkrankung mit hohen systemischen Entzündungszeichen, Leukozytose, Anämie und Eosinophilie vor. Die pulmonale Bildgebung ist diagnoseweisend. Die Diagnosestellung erfolgt häufig durch eine Biopsie.

### Therapie

Die EULAR-Empfehlungen für ANCA-assoziierte Vaskulitiden orientieren sich am Schweregrad der Erkrankung bei Diagnosestellung. Die Empfehlung bei schwerer EGPA sieht eine Induktionstherapie mit Cyclophosphamid und hochdosierten Glukokortikoiden vor. Während bei milder Manifestation eine Induktionstherapie mit Methotrexat und hochdosierten Glukokortikoiden zu erwägen ist. Zur Erhaltungstherapie wird eine Kombinationstherapie aus niedrigdosiertem Glukokortikoid und Azathioprin, gegebenenfalls Leflunomid oder Methotrexat empfohlen. Begleitende Therapien mit intravenösen Immunglobulinen scheinen einen positiven Effekt zu haben (24). Bei therapierefraktären Verläufen wurde auch mit  $\alpha$ -Interferon oder dem monoklonalen Antikörper gegen Interleu-



**Abb. 3** MRT-Angiografie der kranialen Gefäßabgänge aus der Aorta; Lumeneinengung und Gefäßabbrüche bei Takayasu-Arteriitis

kin (IL)-5 Mepolizumab erfolgreich behandelt (33).

### Prognose

Die Prognose ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung bei Diagnosestellung, dem Erreichen einer Remission und der Rezidivhäufigkeit; ca. 25 % der Patienten zeigen ein Rezidiv im ersten Jahr.

## Takayasu-Arteriitis

### Definition

Die Takayasu-Arteriitis (TA) ist eine idiopathische, chronisch entzündliche granulomatöse Vaskulopathie, die primär die großen Gefäße betrifft, und zwar insbesondere die Aorta, ihre proximalen Äste (Gefäßabgänge) (► Abb. 3) und gelegentlich die Pulmonalarterien und Koronarien (34). Der Gefäßbefall kann sowohl kontinuierlich als auch segmental sein. Die entzündlichen Veränderungen führen häufig zu Stenosierungen und Gefäßokklusionen, seltener entstehen Gefäßdilatationen und Aneurysmata.

### Häufigkeit

Die TA ist eine seltene Erkrankung deren Inzidenz mit ca. 1/1000000 angegeben wird (35). Der Erkrankungsbeginn liegt meist in der dritten Lebensdekade, es gibt jedoch auch Fallberichte über Erkrankungen in den ersten Lebensjahren (36, 37). Für das Kindesalter liegen keine Inzidenzzahlen vor.

### Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der Erkrankung ist nicht geklärt. Genetische Faktoren, Autoimmunkomponenten aber auch Infektionen werden vermutet (38). Die histologischen Veränderungen in der Gefäßwand sind bei verstorbenen Kindern und Erwachsenen mit TA untersucht worden (39). Abhängig von der Schwere der Entzündung werden diese entzündlichen Veränderungen als aktiv, aktiv/fibrotisch und fibrotisch klassifiziert (40). Typischerweise findet sich in der betroffenen Aorta der Ersatz der Muskularis und der Lamina elastica mit Narbengewebe. Zusätzlich können diffuse intramurale Infiltrate vorhanden sein. In der Gefäßadventitia sind häufig entzündlich noduläre Veränderungen bestehend aus B- und T-Zellen nachweisbar, die regelhaft mit dendritischen Zellen kolokalisieren. Darüber hinaus sind granulozytäre Infiltrate in der Adventitia nachweisbar (40).

### Klassifikationskriterien

Basierend auf klinischen Symptomen, Laborparametern und angiografischen Befunden wurden die EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien für die TA formuliert (► Tab. 10).

### Therapie

Der Erkrankungsverlauf der TA ist sehr variabel. Bei ca. 20 % der Patienten ist der Verlauf monophasisch und selbstlimitierend. Die Mehrzahl der TA-Patienten hat jedoch einen progressiven oder rezidivierenden Erkrankungsverlauf und benötigt daher eine immunsuppressive Behandlung. Bereits manifeste Gefäßschäden können durch die derzeit verfügbare medikamen-

Kriterium	Beschreibung	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
angiografische Abnormalität, erforderliches Kriterium	Angiografie (konventionell, CT oder MRT) der Aorta oder deren Hauptäste und Pulmonalarterien, die Aneurysmata/Dilatationen, Einengungen, Verschlüsse oder verdickte Gefäßwände als Folge der fibromuskulären Dysplasie oder ähnlicher Ursache zeigen; Veränderungen sind typischerweise fokal oder segmental	100	100
Pulsdefizit oder Claudicatio	verschwundene/verminderte/ungleiche periphere arterielle Pulse Claudicatio: fokaler Muskelschmerz ausgelöst durch körperliche Aktivität	74,7	99,1
Blutdruck (RR)-Unterschied	Unterschied von > 10 mmHg des systolischen Wertes an den vier Extremitäten	63,5	99,6
Gefäßgeräusche	hörbare Geräusche oder palpables Schwirren über den großen Arterien	58,8	99,8
Hypertension	systolischer/diastolischer RR größer als 95. Perzentile	63,2	90,5
Akute-Phase-Reaktion	Blutsenkung > 20 mm in der ersten Stunde oder erhöhte CRP-Spiegel	95,0	14,1
TA-EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien (Ankara 2008)	angiografische Veränderungen der Aorta und ihrer Hauptäste und der Pulmonalarterien (erforderliches Kriterium) plus eines der fünf Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulsdefizit oder Claudicatio</li> <li>• RR-Differenz der vier Extremitäten</li> <li>• Gefäßgeräusche</li> <li>• Hypertension</li> <li>• Akute-Phase-Reaktion</li> </ul>	100	99,9

**Tab. 10**  
EULAR/PRINTO/PRES-Klassifikationskriterien der Takayasu-Arteriitis für das Kindes- und Jugendalter (2)

töse Behandlung nicht mehr rückgängig gemacht werden.

Das subklinische Fortschreiten der Erkrankung erschwert die Therapieentscheidung zusätzlich. So dokumentieren angiografische Verlaufsstudien, dass bei 61 % der Patienten neue Gefäßläsionen aufgetreten sind, obwohl die Erkrankung klinisch in Remission war (41). Die Behandlung der TA ist komplex. Es gibt bislang keine randomisierten, kontrollierten Therapiestudien. Ein mehrgleisiges Vorgehen ist daher empfehlenswert.

Zur Kontrolle der aktiven Gefäßentzündung sind Glukokortikoide Mittel der ersten Wahl. Mit dem Ziel der Induktion einer Remission erfolgt ein frühzeitiger und hochdosierter Einsatz. Die Prednisolontherapie erfolgt über Monate als Pulstherapie oder durch tägliche orale Einnahme. Supportive Begleitmedikamente im Sinne von Kalzium (1000 mg/d) und Vitamin D (1000 U/d) werden begleitend appliziert. Trotz der hochdosierten Gabe von Glukokortikoiden besteht bei einem Großteil der Patienten eine nachweisbare Krankheitsaktivität, die eine Kombinationstherapie

notwendig macht. Die Wirkung der Kombinationstherapie wurde ausschließlich in Fallserien dokumentiert. Folgende Immunsuppressiva kommen zur Anwendung: Azathioprin (2–3 mg/kg/d); Methotrexat (15 mg/qm/Woche); Ciclosporin A; Mycophenolat-Mofetil und Cyclophosphamid (2 mg/kg/d für 3–6 Monate oder 500–700 mg/qm/Monat) (42). Neue Therapien für refraktäre oder rezidivierende Verläufe sind TNF-Blocker (Infliximab) (43), Interleukin (IL)-6-Inhibition (Tocilizumab) (44, 45) und B-Zell-Depletionstherapie (Rituximab) (46).

Bei schweren Gefäßstenosen, Thrombose- und Endorganischämierisiko ist gegebenenfalls eine antikoagulative Therapie notwendig. Die Gabe von niedrig dosiertem Aspirin ist aufgrund des antithrombotischen Effekts und der inhibierenden Wirkung auf Interferon-γ eine sinnvolle Ergänzung.

Herzinsuffizienz und Hypertonus bei TA müssen symptomatisch behandelt werden. Üblicherweise werden ACE-Hemmer mit gutem Erfolg verabreicht.

Bei irreversiblen, hämodynamischen wirksamen Läsionen sind gegebenenfalls interventionelle oder offen chirurgische Eingriffe indiziert (47).

### Prognose

Die TA hat bei Kindern einen aggressiveren Verlauf als bei Erwachsenen. Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität sind Hypertension, arterielle Aneurysmata und Aorteninsuffizienz. Die häufigsten Todesursachen bei Kindern sind eine unkontrollierte Hypertension sowie Komplikationen als Folge chirurgischer Eingriffe.

## Morbus Behçet

### Definition

Beim Morbus Behçet handelt es sich um eine seltene rezidivierende inflammatorische Erkrankung. Die systemische Vaskulitis wird häufig von oralen und genitalen Aphthen und sowie eine Inflammation der Augen begleitet. Im Vergleich zu anderen Vaskulitiden kann der Morbus Behçet Gefäße aller Grö-

ßen sowie arterielle und venöse Bereiche der Strombahn betreffen. Es können auch muskuloskeletale, gastrointestinale Symptome und eine Beteiligung des ZNS auftreten.

## Epidemiologie

Die Prävalenz weist starke regionale Unterschiede auf. Betroffene stammen vermehrt

aus dem mediterranen Raum. Es scheint eine genetische Disposition vorzuliegen. Bei Erkrankungsbeginn im Kindesalter liegt häufig eine positive Familienanamnese vor (48). Neuere Studien zeigen bei Kindern kaum Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Erkrankungshäufigkeit, allerdings besteht eine Bevorzugung des männlichen Geschlechtes, bei den schweren Ver-

laufsformen auch im Kindesalter (49). HLA-B51 wird gehäuft nachgewiesen, ist aber kein Pflichtkriterium.

## Ätiologie

Die Pathogenese ist auch bei Morbus Behçet ungeklärt. Neben der genetischen Disposition werden Infekte als Auslöser diskutiert. Neue Hinweise zeigen Varianten in den Toll-like-Rezeptoren, die zu einer verstärkten T-Zell-vermittelten Antwort führen. In der Immunhistologie zeigt sich eine nekrotisierende, immunkomplexvermittelte Vaskulitis mit perivaskulärem leukozytärem Zellbild.

## Diagnosekriterien

Für den kindlichen M. Behçet liegen keine evaluierten Klassifikationskriterien vor. Die Diagnosekriterien sind erfüllt, wenn die obligaten rekurrenden oralen Aphthen **plus** zwei der folgenden vier Kriterien vorliegen (► Tab. 11).

Tab. 11 Diagnosekriterien bei M. Behçet (12)

Kriterium	Klinische Symptomatik
orale Aphthen (Pflichtkriterium)	Minor-/Major- oder herpetiforme Aphthen mindestens drei Mal in zwölf Monaten
1. rezidivierende genitale Läsionen	aphthöse Ulzerationen oder Vernarbungen
2. Augenbeteiligung	Uveitis anterior/posterior, Glaskörperinfiltration oder retinale Vaskulitis
3. Hautläsionen	Erythema nodosum, Pseudofollikulitis, papulopustulöse Läsionen oder akneforme Knötchen
4. positiver Pathergietest	Prick-Test mit 20G-Nadel (Innenseite Unterarm) oder intrakutane Injektion von 0,1 ml NaCl 0,9%, ablesen nach 24–48 Stunden

Tab. 12 Organsysteme und klinische Manifestationen des M. Behçet

Organsystem	Klinische Manifestation
Haut/Schleimhäute	orale Aphthen, genitale Aphthen, Pseudofollikulitis, Papulopusteln, Erythema nodosum, Vaskulitis, Pathergiephänomen
Augen	Uveitis anterior/posterior, Panuveitis, retinale Vaskulitis
Gelenke	Arthralgien, Arthritis, Myalgien
Magen/Darm	Bauchschmerzen, Ulzerationen, Perforation (DD: M. Crohn)
urogenital	Ulzerationen, Glomerulonephritis, Nierenamyloidose
kardial	Endo-, Myo-, Perikarditis
ZNS	ZNS-Vaskulitis, Kopfschmerzen (Pseudotumor), Meningoenzephalitis, Sinusvenenthrombose, extrapyramidale Störungen
systemisch	Fieber, Abgeschlagenheit
Sonstiges	Thromboembolien korrelieren mit Krankheitsaktivität (arteriell und venös)

Tab. 13 Bei M. Behçet betroffene Organsysteme und ihre jeweilige Behandlung

Aphthen oral/genital mukokutane Beteiligung	lokale Therapie z. B. Triamcinolonacetamid (Volon A Haftsalbe) Colchizin, Azathioprin, Interferon- $\alpha$ , Anti-TNF- $\alpha$
Augen	Azathioprin, Steroide, Ciclosporin A oder Infliximab
Gelenke	Colchizin
Magen/Darm	Sulfasalazin, Steroide, Azathioprin, Anti-TNF
ZNS	Steroide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Methotrexat, INF- $\alpha$ , Anti-TNF
Vaskulitis	Steroide, Azathioprin, Cyclophosphamid

## Klinik und Therapie

Entsprechend der jeweils betroffenen Organsysteme (► Tab. 12) und ihren Präsentationen werden unterschiedliche Substanzen eingesetzt (► Tab. 13).

## Prognose

Der Verlauf mit Exazerbation und Remission ist nicht vorhersagbar. Er tendiert nach fünf Jahren zur Stabilisierung mit größeren Intervallen der Krankheitsschübe. Die Prognose des Neuro-Behçet wird als deutlich ungünstiger eingeschätzt. Die häufigste Todesursache sind Gefäßkomplikationen, wie z. B. eine Ruptur der Aneurysmata der Pulmonalarterien. Die Mortalität im Kindesalter wird mit ca. drei Prozent angegeben (50).

## Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Dedeoglu F, Sundel RP. Vasculitis in children. *Pediatric clinics of North America* 2005; 52 (2): 547–575.
2. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis, Ankara 2008, Part II: Final classification criteria. *Annals of the rheumatic diseases* 2010; 69 (5): 798–806.
3. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (7): 936–941.
4. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360 (9341): 1197–1202.
5. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents. *The Journal of rheumatology* 2004; 31 (10): 1955–1958.
6. Reinehr T, Burk G, Andler W. Does steroid treatment of abdominal pain prevent renal involvement in Henoch-Schonlein purpura? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2000; 31 (3): 323–324.
7. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schonlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of pediatrics* 2006; 149 (2): 241–247.
8. Hospach T, Huppertz HI. [Henoch-Schonlein purpura : most frequent form of vasculitis in childhood and adolescence]. *Zeitschrift fur Rheumatologie* 2011; 70 (10): 829–837.
9. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Archives of disease in childhood* 2005; 90 (9): 916–920.
10. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schonlein nephritis. *Lancet* 1992; 339 (8788): 280–282.
11. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schonlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet* 2002; 360 (9334): 666–670.
12. Wagner N, Dannecker G. *Pädiatrische Rheumatologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 2013.
13. Saulsbury FT. Henoch-Schonlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* 1999; 78 (6): 395–409.
14. Newburger JW, Fulton DR. Kawasaki disease. *Current opinion in pediatrics* 2004; 16 (5): 508–514.
15. Cimaz R, Sundel R. Atypical and incomplete Kawasaki disease. *Best practice & research* 2009; 23 (5): 689–697.
16. Kobayashi T, Saji T, Otani T et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012; 379 (9826): 1613–1620.
17. Shirley DA, Stephens I. Primary treatment of incomplete Kawasaki disease with infliximab and methylprednisolone in a patient with a contraindication to intravenous immune globulin. *The Pediatric infectious disease journal* 2010; 29 (10): 978–979.
18. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114 (6): 1708–1733.
19. Batu ED, Ozen S. Pediatric vasculitis. *Current rheumatology reports* 2012; 14 (2): 121–129.
20. Ozen S. The „other“ vasculitis syndromes and kidney involvement. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2009; 25 (9): 1633–1639.
21. Twilt M, Benseler S, Cabral D. Granulomatosis with polyangiitis in childhood. *Current rheumatology reports* 2012; 14 (2): 107–115.
22. Hernandez-Rodriguez J, Hoffman GS. Updating single-organ vasculitis. *Current opinion in rheumatology* 2011; 24 (1): 38–45.
23. Rodriguez-Pla A, Stone JH. Vasculitis and systemic infections. *Current opinion in rheumatology* 2006; 18 (1): 39–47.
24. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68 (3): 310–317.
25. Fathalla BM, Miller L, Brady S, Schaller JG. Cutaneous polyarteritis nodosa in children. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 53 (4): 724–728.
26. Ozen S, Anton J, Arisoy N et al. Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. *The Journal of pediatrics* 2004; 145 (4): 517–522.
27. Hoffman GS, Thomas-Golbanov CK, Chan J et al. Treatment of subglottic stenosis, due to Wegener's granulomatosis, with intralesional corticosteroids and dilation. *The Journal of rheumatology* 2003; 30 (5): 1017–1021.
28. Savage CO, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997; 349 (9051): 553–558.
29. Vanoni F, Bettinelli A, Keller F et al. Vasculitides associated with IgG antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in childhood. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2009; 25 (2): 205–212.
30. Zwerina J, Eger G, Englbrecht M et al. Churg-Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2009; 39 (2): 108–115.
31. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003; 361 (9357): 587–594.
32. Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis and rheumatism* 1990; 33 (8): 1094–1100.
33. Moosig F, Gross WL, Herrmann K et al. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Annals of internal medicine* 2011; 155 (5): 341–343.
34. Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology (Oxford, England)* 2010; 49 (10): 1806–1814.
35. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J et al. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford, England)* 2009; 48 (8): 1008–1011.
36. Berman DP, Lewis AB, Kung GC. Case Report of a 2-year-old boy with Takayasu's arteritis: an atypical, severe presentation of a rare disease. *Pediatric cardiology* 2010; 31 (7): 1089–1092.
37. Magge SN, Chen HI, Stiefel MF et al. Multiple ruptured cerebral aneurysms in a child with Takayasu arteritis. *Journal of neurosurgery* 2008; 1 (1): 83–87.
38. Uppal SS, Verma S. Analysis of the clinical profile, autoimmune phenomena and T cell subsets (CD4 and CD8) in Takayasu's arteritis: a hospital-based study. *Clinical and experimental rheumatology* 2003; 21 (6 Suppl 32): S112–S116.
39. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y et al. A half-century of autopsy results – incidence of pediatric vasculitis syndromes, especially Kawasaki disease. *Circ J* 2012; 76 (4): 964–970.
40. Sharma BK, Jain S, Radotra BD. An autopsy study of Takayasu arteritis in India. *International journal of cardiology* 1998; 66 (Suppl 1): S85–S90; discussion S1.
41. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J et al. Takayasu arteritis. *Annals of internal medicine* 1994; 120 (11): 919–929.
42. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68 (3): 318–323.
43. Mekinian A, Neel A, Sibilia J et al. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2012; 51(5): 882–886.
44. Abisror N, Mekinian A, Lavigne C et al. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: A case series and updated literature review. *Autoimmunity reviews* 2013, Jun 29.
45. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2012; 51 (1): 151–156.
46. Hoyer BF, Mumtaz IM, Lodenkemper K et al. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Annals of the rheumatic diseases* 2011; 71 (1): 75–79.
47. Liang P, Hoffman GS. Advances in the medical and surgical treatment of Takayasu arteritis. *Current opinion in rheumatology* 2005; 17 (1): 16–24.
48. Karıncaoğlu Y, Borlu M, Toker SC et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behcet's disease: A controlled multicenter study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008; 58 (4): 579–584.
49. Kone-Paut I, Gorchakoff-Molinas A, Weschler B, Toutou I. Paediatric Behcet's disease in France. *Annals of the rheumatic diseases* 2002; 61 (7): 655–656.
50. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA et al. Clinical features of Behcet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *The Journal of pediatrics* 1998; 132 (4): 721–725.