

# VASKULITISI U DJEČJOJ DOBI

## VASCULITIDES IN CHILDHOOD

Marija Jelušić, Marijan Frković

Klinika za pedijatriju, Zavod za imunologiju i reumatologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,  
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

**Prof. dr. sc. Marija Jelušić, dr. med.**

Klinika za pedijatriju, Zavod za imunologiju i reumatologiju

Referentni centar za pedijatrijsku reumatologiju RH

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska

e-mail: marija.jelusic.drazic@gmail.com

Primljeno: 13. rujna 2016.

Prihvaćeno: 22. rujna 2016.

**KLJUČNE RIJEČI:** Vaskulitis – etiologija, dijagnoza, klasifikacija, liječenje; Djeca

**SAŽETAK.** Primarni sistemski vaskulitisi u djece relativno su rijetke bolesti, većinom nepoznate etiologije, kojima je zajedničko obilježje upala u stijenci krvne žile. Teško ih je dijagnosticirati jer su zahvaćeni mnogi organi, a simptomi su uglavnom nespecifični. U posljednjih 10 godina postignut je znatan napredak u području vaskulitisa u dječjoj dobi: definirani su i validirani klasifikacijski kriteriji, razvijeni i validirani upitnici za procjenu aktivnosti bolesti i ishoda, pedijatrijski bolesnici uključeni su u međunarodna multicentrična istraživanja vezana uz terapiju vaskulitisa, započeta su klinička istraživanja izuzetno rijetkih vaskulitisa i izdvojena je zasebna skupina rijetkih monogeničkih vaskulitisa. Ovim radom želimo upoznati čitaoce s velikim iskorakom u području vaskulitisa u dječjoj dobi, nastalim na osnovi mukotrpnog rada pedijatrijskih reumatologa u radnim skupinama za vaskulitise.

**KEYWORDS:** Vasculitis – classification, diagnosis, etiology, therapy; Child

**ABSTRACT.** Primary systemic vasculitides in children are relatively rare diseases. In most cases, they have an unknown etiology and are defined as the presence of inflammation in the blood vessel wall. Establishing the diagnosis of vasculitis is often challenging, since the disorder is multisystem in nature with mostly nonspecific symptoms. The last 10 years have seen significant advances in the field of pediatric vasculitis: the development and validation of classification criteria as well as tools to assess clinical disease activity and disease outcome, the inclusion of pediatric patients in international multicentre randomized controlled trial designs for therapies of vasculitis, clinical trials for very rare pediatric vasculitides, and identification of a special group of monogenic vasculitides. In this paper we want to introduce readers to the giant leap in the field of pediatric vasculitis as a result of the hard work of pediatric rheumatologists in vasculitis work groups.

### Uvod

Vaskulitisi obuhvaćaju heterogenu skupinu upalnih bolesti kojima je zajednički histopatološki nalaz upale i nekroze stijenke krvnih žila, koji može uzrokovati oštećenja organa. Većinom su nepoznate etiologije. Budući da vaskulitisom mogu biti zahvaćeni mnogi organi, simptomi su vrlo raznoliki. Početak bolesti može biti akutan ili se simptomi mogu pojavljivati postupno, tijekom više tjedana i mjeseci, što je češće. Na vaskulitis trebamo posumnjati u djeteta koje ima vrućicu nepoznata podrijetla, umor, slabost, gubitak tjelesne mase, artralgijske ili artritisne, kožne promjene u obliku

purpura, vaskulitične urtikarije, livedo reticularisa, nodula, ulceracija te simptome vezane za dva ili više organskih sustava: gastrointestinalni (hematemeza, melena), nefrološki (hematurija, oligurija/anurija, hipertenzija), plućni (infiltrati ili krvarenje), središnji živčani sustav (glavobolje, mononeuropatije, polineuropatije).<sup>1-3</sup> Dijagnoza vaskulitisa postavlja se vrlo teško i najčešće dugo nakon nastupa prvih simptoma, što je jedan od vodećih problema u vaskulitidima dječje dobi, a za posljedicu ima znatan morbiditet i mortalitet.<sup>1,2,4</sup>

Primarni sistemski vaskulitisi češće se javljaju u odraslih nego u djece.<sup>5,6</sup> Točna prevalencija i incidencija

vaskulitisa u djece razlikuju se u pojedinim dijelovima svijeta. U Sjevernoj Americi i Europi najčešći su vaskulitisi Henoch-Schönleinova purpura (HSP)/IgA-vaskulitis (IgAV) s incidencijom od 13 do 20/100.000 djece do 17 godina<sup>5,7,8</sup> i Kawasakijska bolest (KB) s incidencijom od 8/100.000 djece.<sup>9,10</sup> Kawasakijska bolest mnogo je češća u Aziji, s incidencijom od 360/100.000 djece mlađe od 5 godina, a među češćim vaskulitisima jest i Takayasuov arteritis.<sup>5,11,12</sup> Za razliku od pedijatrijske populacije u odraslih je najčešći oblik vaskulitisa arteritis velikih stanica (temporalni) s incidencijom od 3,5/100.000 stanovnika,<sup>13</sup> dok se HSP/IgAV rijetko javlja u odraslih s incidencijom od 1,3/100.000.<sup>6,14</sup> Nodozni poliarteritis (PAN) i ANCA-pozitivni vaskulitisi (AAV) rijetko se javljaju u dječjoj dobi.<sup>1,2</sup> Osim učestalosti postoji razlika i u kliničkoj prezentaciji, liječenju i tijeku pojedinih vaskulitisa između djece i odraslih.

### Klasifikacija vaskulitisa u dječjoj dobi

Klasifikacija vaskulitisa vrlo je teška. Donedavno u uporabi su bile dvije klasifikacije vaskulitisa: Američkoga reumatološkog društva (ACR) iz 1990. godine<sup>15</sup> i klasifikacijski kriteriji prema zaključku konferencije u Chapel Hillu (engl. *Chapel Hill Conference Consensus – CHCC*) iz 1994. godine,<sup>16</sup> koji su revidirani 2012. godine.<sup>17</sup> Obje te klasifikacije (ACR i CHCC) imaju nedostatke pogotovo jer su napravljene samo za odraslu po-

TABLICA 1. Klasifikacija vaskulitisa u dječjoj dobi prema EULAR-u/PRES-u (*European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society*) iz godine 2006. (prema referenciji br. 18)

TABLE 1. *European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRES) classification of childhood vasculitis (2006) (according to Reference 18)*

<b>Vaskulitis velikih krvnih žila</b> Takayasuov arteritis
<b>Vaskulitis srednje velikih krvnih žila</b> Dječji nodozni poliarteritis Kutani poliarteritis Kawasakijska bolest
<b>Vaskulitis malih krvnih žila</b> <i>Granulomatozni</i> Wegenerova granulomatoza Churg-Straussin sindrom <i>Negrulomatozni</i> Mikroskopski poliangiitis (poliarteritis) Henoch-Schönleinova purpura Hipokomplementarni urtikarijalni vaskulitis Izolirani kutani leukocitoklastični vaskulitis
<b>Drugi vaskulitisi</b> Bečšetova bolest Sekundarni vaskulitisi povezani s infekcijom (HBsAg PAN), malignitetom, lijekovima (hipersenzitivni) Vaskulitisi povezani sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva Izolirani vaskulitis SZS-a Coganov sindrom Neklasificirani

Preuzeto iz referencije 18 (Ozen S, 2006).

pulaciju i nisu validirane u djece. Godine 2005. Odbor za vaskulitise Europskoga pedijatrijskog reumatološkog društva (engl. *Paediatric Rheumatology European Society – PRES*) uz suradnju Europskog društva za pedijatrijsku nefrologiju i Europske lige za borbu protiv reumatizma (EULAR) predlaže klasifikacijske kriterije za pojedine vaskulitise u dječjoj dobi: HSP (kasnije je prihvaćen naziv IgA-vaskulitis), dječji nodozni poliarteritis (c-PAN), Wegenerovu granulomatozu (kasnije je prihvaćen naziv granulomatoza s poliangiitisom – GPA), dječji Takayasuov arteritis (cTA) i Kawasakijsku

TABLICA 2. EULAR/PRINTO/PRES-klasifikacijski kriteriji za vaskulitise u dječjoj dobi (prema referencijama br. 19–20)

TABLE 2. *EULAR/PRINTO/PRES classification criteria for childhood vasculitis (according to References 19–20)*

Vaskulitis	Kriteriji za klasifikaciju
<b>IgAV/HSP</b>	Palpabilna purpura ili petehija bez trombocitopenije pretežno na donjim ekstremitetima kao obvezni kriterij, plus prisutnost barem jednog od ovih kriterija: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Difuzna abdominalna bol</li> <li>• Leukocitoklastični vaskulitis ili proliferativni glomerulonefritis verificirani biopsijom s predominacijom IgA-depozita</li> <li>• Artritis ili artralgija</li> <li>• Zahvaćenost bubrega</li> </ul>
<b>cPAN</b>	Histološki dokaz nekrotizirajućeg vaskulitisa ili angiografske abnormalnosti malih ili srednje velikih krvnih žila kao obvezni kriterij, plus prisutnost barem jednog od ovoga: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zahvaćenost kože (<i>livedo reticularis</i>, kožni noduli, duboki ili površinski kožni infarkti)</li> <li>• Mialgije/osjetljivost mišića</li> <li>• Hipertenzija</li> <li>• Periferna neuropatija (senzornog ili motoričkog tipa)</li> <li>• Zahvaćenost bubrega</li> </ul>
<b>GPA/cWG</b>	Barem 3 kriterija prisutna od ovih: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulomatozna upala ili pauciimuni glomerulonefritis dokazani biopsijom</li> <li>• Upala gornjeg dijela respiratornog sustava</li> <li>• Subglotična, trahealna ili endobronhalna stenoza</li> <li>• Patološki RDG nalaz ili CT pluća</li> <li>• Pozitivni PR3 ANCA ili cANCA</li> <li>• Zahvaćenost bubrega</li> </ul>
<b>cTA</b>	Angiografske abnormalnosti aorte ili njezinih ograna kao obvezni kriterij, uz barem jedan od ovih: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Smanjenje ili nestanak perifernog pulsa s klaudikacijom na udovima ili bez nje</li> <li>• Razlika arterijskih tlakova više od 10 mmHg</li> <li>• Šumovi nad aortom ili njezinim ograncima</li> <li>• Arterijska hipertenzija</li> <li>• Povišeni upalni parametri</li> </ul>
<b>KB</b>	Vrućica dulje od pet dana, uz još barem 4 kriterija: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilateralni konjunktivitis</li> <li>• Promjene orofaringealne sluznice</li> <li>• Cervikalna limfadenopatija</li> <li>• Polimorfni osip</li> <li>• Promjene na periferiji udova</li> </ul>

*IgAV/HSP – IgA-vaskulitis/Henoch-Schönleinova purpura; cPAN – dječji nodozni poliarteritis; GPA/cWG – granulomatoza s poliangiitisom/dječja Wegenerova granulomatoza; cTA – dječji Takayasuov arteritis; KB – Kawasakijska bolest. Prilagođeno prema referenciji 19 (Ozen S, 2010).*

bolest (tablica 1.)<sup>18</sup> Ti klasifikacijski kriteriji kasnije su modificirani i validirani.<sup>19</sup> Posljednji klasifikacijski kriteriji za vaskulitise u dječjoj dobi EULAR/PRINTO/PRES doneseni su u Ankari 2008. godine (tablica 2.).<sup>19,20</sup> Imaju visoku senzitivnost i specifičnost.

### Etiologija vaskulitisa

Etiologija primarnih vaskulitisa u većini slučajeva još nije potpuno poznata. Za većinu se smatra da nastaju kao posljedica djelovanja različitih okolišnih čimbenika (infektivni agensi, lijekovi i drugi kemijski spojevi, cjepiva) u genetski predisponiranih osoba, ali se u svim recentnim radovima navodi potreba daljnjih istraživanja. U ovom tekstu iznijet ćemo novije spoznaje o etiologiji vaskulitisa dječje dobi.

S obzirom na sezonsko pojavljivanje (proljeće / jesen) IgA (HSP)-vaskulitisa smatra se da je okidač autoimunskog zbivanja najvjerojatnije bakterijski ili virusni uzročnik iako se pojava bolesti veže i uz primjenu različitih cjepiva i lijekova, pa i uboda insekata. Pretpostavljeni predisponirajući faktori vezani uz bolesnika jesu polimorfizmi nekoliko gena: C1GALT1 (sinteza glikoproteina), MCP1/CCL2-2518T (sinteza kemokina, RANTES/CCL5-403T (sinteza kemokina) te drugi autoimunski poremećaji (deficit komplementa, autoinflamatorni sindromi – obiteljska mediteranska vrućica (FMF)).<sup>21,22</sup> U dijela djece s IgA-vaskulitisom dokazana je, vjerojatno nasljedna, aberantna O-vezana glikozilacija IgA1-molekula koja rezultira produkcijom tih molekula s deficitom galaktoze (Gd-IgA1). Navedene molekule imaju tendenciju stvaranja makromolekularnih kompleksa koji se smatraju jednim od ključnih elemenata u patogenezi HSP-a, posebno u razvoju renalnog oštećenja.<sup>23–30</sup>

Okidačem upalnog zbivanja u Kawasakijskoj bolesti smatra se kostimulacija imunskog sustava konvencionalnim – virusnim antigenima (na što upućuju plazma-satnice koje produciraju IgA u stijenci koronarnih arterija i pojačana ekspresija gena uključenih u interferonske putove u bronhalnoj stijenci) i bakterijskim superantigenima (što sugeriraju kliničke sličnosti KB-a i sindroma toksičnog šoka, infiltracija stijenke koronarnih arterija limfocitima T – nositeljima specifičnih V-beta-receptorskih regija na koje se vežu superantigeni, povišena razina IgM-protutijela protiv različitih superantigena u oboljelih, češća detekcija bakterija koje produciraju superantigene u crijevnoj flori oboljelih u odnosu prema općoj populaciji). Predispoziciju bolesnika za razvoj ove bolesti stvaraju polimorfizmi različitih gena uključenih u apoptozu i funkciju matriksnih metaloproteinaza, gena za regulaciju funkcije limfocita T (ITPKC), FCGR2A-gena za visokoafinitetni receptor imunoglobulina G te KCNN2-gena (regulacija neuronske ekscitabilnosti).<sup>31</sup> Također, smatra se da je predisponirajući faktor u oboljelih i poremećaj prirodene imunosti, koji rezultira prekomjernom produkcijom

upalnih molekula – posebno *Toll like*-receptora i vezanih signalnih medijatora (znatan pad razine TLR 2, 3 i 9 nakon aplikacije IVIG-a),<sup>21</sup> ili poremećaj humoralne imunosti koji rezultira stvaranjem cirkulirajućih imunokompleksa.<sup>22</sup> Osim što se PAN može etiološki povezati s ekspozicijom različitim infektivnim i neinfektivnim okolišnim čimbenicima, prema dijelu autora, postoji za sada nerazjašnjena etiološka povezanost između obiteljske mediteranske vrućice (FMF) i PAN-a.<sup>22</sup> Klinička slika PAN-a može se razviti i u nositelja recesivnih mutacija CECR1-gena koji kodira adenozin deaminazu 2.<sup>32</sup>

Monogenetski vaskulitisi skupina su rijetkih, nasljednih vaskulitisa čija se pojavnost opisuje u pojedinim obiteljima, obično određene etničke pripadnosti. U danu skupinu ubrajaju se: a) deficit adenozin deaminaze tipa 2 (DADA 2, AR-nasljedna bolest, posljedica mutacija CECR1-gena); u bolesnika dominira diferencijacija makrofaga prema M1-proupalnom fenotipu uz pojačanu produkciju TNF- $\alpha$ ; b) kronična atipična neutrofilna dermatoza s lipodistrofijom i febrilitetom (CANDLE, recesivno nasljedna bolest) karakterizirana disregulacijom produkcije interferona tipa I; i c) vaskulitis ranog djetinjstva vezan uz stimulator interferonskih gena (SAVI-STING, sporadične ili dominantne mutacije TMMEM173-gena) – bolest iz skupine interferonopatija.<sup>32,33</sup>

### Liječenje vaskulitisa u dječjoj dobi

Uz iznimku Kawasakijske bolesti terapijski pristupi u liječenju vaskulitisa dječje dobi još se uvelike razlikuju među pojedinim centrima i temelje na iskustvima prikupljenim u prikazima bolesnika, podacima iz malih serija bolesnika većih centara i studija u odraslih bolesnika. Slijedom navedenoga, a radi osiguranja preporuka za liječenje vaskulitisa dječje dobi, u sklopu projekta (*Single-Hub Access for Pediatric Rheumatology in Europe* – SHARE) sekcija za vaskulitis kontinuirano nastoji formirati znanstveno utemeljene smjernice za liječenje dječjih vaskulitisa.

IgA-vaskulitis u većini je slučajeva samoograničavajuća bolest te se preporučuje potpuno liječenje. Artritis u sklopu bolesti dobro reagira na primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova, dok se izražene kožne promjene i promjene na gastrointestinalnom sustavu liječe kratkotrajnom primjenom glukokortikoida. Djeca s mikrohematurijom bez znakova renalne disfunkcije i djeca s blagom do umjerenom, prolaznom proteinurijom ne trebaju specifičnu terapiju (eventualno dolaze u obzir ACE-inhibitori). U slučajevima izražene proteinurije i/ili poremećaja glomerularne filtracije indicirana je biopsija bubrega, a nakon potvrde dijagnoze HSP-nefritisa prvu terapijsku liniju čine glukokortikoidi (u težim slučajevima u pulsnom dozama), a drugu terapijsku liniju, u najtežim slučajevima, čini

parenteralna primjena ciklofosfamida uz eventualnu plazmaferezu. Za dugoročnu kontrolu bolesti preporučuje se mikofenolat mofetil, dok se u rezistentnim, relabirajućim oblicima bolesti preporučuje rituksimab.<sup>33</sup>

Kawasakijeva bolest nalaže početak liječenja u ranoj, akutnoj fazi bolesti. Standardna terapija jesu intraveniski imunoglobulini (IVIG) u dozi od 2 g/kg/12 h, do 2 puta u razmaku od 24 do 36 sati) i aspirin (30 – 50 mg/kg u akutnoj fazi bolesti, dalje 2 – 5 mg/kg/dan minimalno 6 tjedana). U težim slučajevima glukokortikoidi u kombinaciji s IVIG-om smanjuju vjerojatnost razvoja aneurizama koronarnih arterija (niske doze od 0,8 mg/kg/7 dana iv., dalje 2 mg/kg po. do ukupno 2 – 3 tjedna) ili pulsne doze (10 – 30 mg/kg/3 dana, dalje 2 mg/kg/dan do 7 dana ili do ukupno 2 – 3 tjedna). U slučaju rezistencije na terapiju IVIG-om (3 – 4% djece) preporučuje se primjena anti-TNF- $\alpha$  (infliksimab). U tijeku su studije učinkovitosti anakinre kao lijeka prve linije (KAWAKINRA) i kombinacije IVIG-a i ciklosporina u teškim slučajevima bolesti (KAICA).<sup>33</sup> Ostala terapija (pojedinačni, teži slučajevi) uključuje plazmaferezu, a opisana je i uspješna primjena rituksimaba te inhibitora kalcineurina (ciklosporin, takrolimus).<sup>21</sup>

Liječenje teških sistemskih vaskulitisa (PAN, AAV, Takayasuov arteritis) većinom se sastoji od dviju faza: indukcija se obično provodi davanjem glukokortikoida, i to „pulsnih“ doza metilprednizolona 30 mg/kg/dan, najviše 1 gram (tijekom triju uzastopnih dana) uz nastavak oralnih glukokortikoida ili odmah oralno glukokortikoidi (1 – 2 mg/kg/dan) uz postupno sniženje doze, ciklofosfamida bilo pulsno u dozi od 500 do 1000 mg/m<sup>2</sup>, najviše 1,2 grama svaka 3 – 4 tjedna (6 – 7 ciklusa) ili oralno u dozi od 2 mg/kg/dan te aspirina. Pulsna primjena ciklofosfamida ima prednost pred kontinuiranom, svakodnevnom peroralnom primjenom niskih doza zbog niže kumulativne doze i rjeđih nuspojava (među kojima je najčešća neutropenična sepsa). U terapiji održavanja daju se azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat ili ciklosporin u kombinaciji s glukokortikoidima i aspirinom. Terapija održavanja provodi se od 18 mjeseci do 3 godine. Danas se sve više primjenjuje i biološka terapija.<sup>2,6</sup>

Standardna terapija PAN-a podrazumijeva primjenu ciklofosfamida i glukokortikoida. U literaturi postoje pojedinačni prikazi primjene anti-TNF- $\alpha$  i rituksimaba u slučajevima neuspjeha primjene ciklofosfamida.<sup>4,33</sup> U tijeku je studija uspoređivanja učinkovitosti ciklofosfamida i mikofenolat mofetila u postizanju remisije dječjeg PAN-a (MYPAN).<sup>33,34</sup>

U Takayasuovu arteritisu za indukciju remisije rabe se glukokortikoidi u visokim dozama uz ciklofosamid, a za održavanje remisije glukokortikoidi u niskim dozama uz najčešće metotreksat. Opisani su pojedinačni slučajevi uspješne primjene anti-TNF- $\alpha$  i tocilizumaba. Nakon uspostavljanja kontrole vaskulitisa obično je potrebno kirurško liječenje.<sup>1,2,33</sup>

Liječenje AAV-a u dječjoj dobi temelji se na kliničkim studijama (CYCAZAREM, CYCLOPS, RITUXVAS, NORAM, MYCYC, IMPROVE, MAINRIT-SAN) Europske grupe za vaskulitis (engl. *European Vasculitis Study group* – EUVAS). Prema navedenim studijama, jednaki se rezultati u postizanju i održavanju remisije dobivaju kod indukcije ciklofosamidom u trajanju od 3 do 6 mjeseci, kao i u trajanju od 12 mjeseci, uz nastavak terapije azatioprinom, metotreksatom ili mikofenolat mofetilom. Rituksimab kao alternativa ciklofosmidu nema prednosti u induciranju remisije, ali je vjerojatno bolji u relabirajućim formama bolesti. Plazmafereza smanjuje renalni morbiditet. Anti-TNF-pripravci uglavnom su odbačeni kao terapijska opcija s obzirom na neuspjeh održavanja remisije. U tijeku su studije koje ispituju abatacept, alemtuzumab (anti-CD-52) i mepolizumab (anti-IL-5) u liječenju navedene skupine vaskulitisa.<sup>33</sup> Dodatnu terapiju u pojedinim podtipovima bolesti čine kotrimoksazol, IVIG i plazmafereza (posebno u refraktornoj ili relabirajućoj formi bolesti). U eozinofilnoj granulomatozi s poliangiitisom (EGPA) primjenjuju se i interferon  $\alpha$  (blokada degranulacije eozinofila) te mepolizumab (anti-IL-5).<sup>35</sup>

Terapija monogenih vaskulitisa ovisi o tipu bolesti. U liječenju DADA 2 primjenjuje se anti-TNF- $\alpha$ , a opisani su i pojedinačni slučajevi uspješnog liječenja transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica. CANDLE i SAVI-STING-vaskulitisi liječe se inhibitorima JAK-a (bericitinib).<sup>33</sup>

### Klinička istraživanja vaskulitisa u dječjoj dobi

Donedavno nije bilo kontroliranih kliničkih istraživanja terapije vaskulitisa u dječjoj dobi. Sva znanja o primjeni terapije, uključujući i nuspojave, stjecana su iz kliničkih istraživanja vaskulitisa u odraslih, ponajprije AAV-a. Nedostaju randomizirane kontrolirane studije koje bi dale terapijske smjernice za sistemske vaskulitise u dječjoj dobi osim za Kawasakijevu bolest.<sup>36</sup> Treba naglasiti da je prije 10 godina teško bilo provesti kontrolirana klinička istraživanja vaskulitisa u dječjoj dobi ne samo zbog malenog broja bolesnika nego i zbog nedostatka klasifikacijskih kriterija za dječje vaskulitise te dobro definiranih kriterija aktivnosti bolesti i ishoda. Posljednjih 10 godina mukotrpnim radom velikog broja radnih skupina za vaskulitise u djece postignut je znatan napredak. Osim što su prvi put definirani klasifikacijski kriteriji<sup>18,19</sup> razvijeni su i validirani upitnici za procjenu aktivnosti bolesti (engl. *paediatric vasculitis activity score* – PVAS) i njezina ishoda (engl. *paediatric vasculitis damage index* – PVDI).<sup>37</sup> Tek tada su pedijatrijski bolesnici prvi put uključeni u randomizirano kontrolirano istraživanje MYCYC koje uspoređuje učinkovitost mikofenolat

mofetila i ciklofosfamida pri indukciji remisije u bolesnika s AAV-om. Dalje je slijedilo istraživanje o učinkovitosti i sigurnosti rituksimaba u djece s teškim oblikom granulomatoze i poliangiitisom (GPA) ili mikroskopskim poliangiitisom (MPA) (PEPRS). Zadnje je istraživanje MYPAN – randomizirano kontrolirano ispitivanje učinka mikofenolat mofetila i ciklofosfamida u indukciji remisije dječjeg PAN-a.<sup>34</sup> Istraživanje se provodi u 30 reumatoloških centara u svijetu, uključujući i naš Referentni centar.

### Zaključak

U posljednjih 10 godina postignut je znatan napredak u području vaskulitisa u dječjoj dobi: definirani su klasifikacijski kriteriji, razvijeni upitnici za procjenu aktivnosti bolesti i ishoda, što je omogućilo uključivanje pedijatrijskih bolesnika u međunarodna multicentrična istraživanja vezana za terapiju sistemskih vaskulitisa. Započeta su klinička istraživanja izuzetno rijetkih vaskulitisa u djece. Definirana je zasebna skupina rijetkih nasljednih vaskulitisa. Unatoč velikom napretku potrebno je još puno toga učiniti. Budući da su vaskulitisi rijetke bolesti, neizostavna je multicentrična suradnja. Samo na taj način možemo uključiti veći broj bolesnika i time postići napredak u razumijevanju etiopatogeneze i liječenja.

### LITERATURA

- Petty RE, Cassidy JT. Vasculitis and its classification. U: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (ur.). *Textbook of pediatric rheumatology*. 6. izd. Philadelphia: WB Saunders; 2011. str: 479–82.
- Jelušić M, Malčić I, Rukavina I, Frković M. *Sistemski vaskulitisi*. U: Jelušić M, Malčić I (ur.). *Pedijatrijska reumatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str 245–75.
- Jelušić M, Kostić L, Frković M, Davidović M, Malčić I. Vaskulitisi u dječjoj dobi: retrospektivna studija u razdoblju od 2002. do 2012. godine u Klinici za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. *Reumatizam*. 2015;62:6–10.
- Jelušić M, Vikić-Topić M, Batinić D, Milošević D, Malenica B, Malčić I. Polyarteritis nodosa in Croatian children: a retrospective study over the last 20 years. *Rheumatol Int*. 2013;33:3087–90.
- Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*. 2002;360:1197–202.
- Eleftheriou D, Batu ED, Ozen S, Brogan PA. Vasculitis in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:i94–i103.
- Dolezalová P, Telekesová P, Nemcová D, Hoza J. Incidence of vasculitis in children in the Czech Republic: 2-year prospective epidemiology survey. *J Rheumatol*. 2004;31:2295–9.
- Aalberse J, Dolman K, Ramnath G, Pereira RR, Davin JC. Henoch-Schönlein purpura in children: an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1648–50.
- Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003;112:495–501.
- Harnden A, Alves B, Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ*. 2002;15:324:1424–5.
- Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Kayaba K. Incidence of Kawasaki disease in Japan: the nationwide surveys of 1999–2002. *Pediatr Int*. 2006;48:356–61.
- Makino N, Nakamura Y, Yashiro M i sur. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011–2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*. 2015;25:239–45.
- Ness T, Biey TA, Schmidt WA, Lamprecht P. The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110:376–86.
- Kang Y, Park JS, Ha YJ i sur. Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schönlein purpura. *J Korean Med Sci*. 2014;29:198–203.
- Hunder GG, Arend WP, Bloch DA i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1065–7.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K i sur. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37:187–92.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA i sur. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2012;65:1–11.
- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ i sur. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:936–41.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM i sur. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:798–806.
- Ruperto N, Ozen S, Pistorio A i sur. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:790–7.
- Barut K, Sahin S, Kasapcopur O. Pediatric vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:29–38.
- Weiss PF. Pediatric Vasculitis. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59:407–23.
- Park SJ, Suh JS, Lee JH i sur. Advances in our understanding of the pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura and the implications for improving its diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9:1223–38.
- Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:171–8.
- Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: an updated review. *Autoimmun Rev*. 2014;13:355–8.
- Davin JC, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:563–73.

27. Rigante D, Castellazzi L, Bosco A, Esposito S. Is there a cross-road between infections, genetics, and Henoch-Schönlein purpura? *Autoimmun Rev.* 2013;12:1016–21.
28. Soylemezoglu O, Peru H, Gonen S, Cetinyurek A, Buyan N. HLA-DRB1 alleles and Henoch-Schönlein purpura: susceptibility and severity of disease. *J Rheumatol.* 2008;35:1165–8.
29. Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT i sur. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int.* 2011;80:79–87.
30. Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow MB i sur. IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells. *Contrib Nephrol.* 2007; 157:134–8.
31. Yim D, Curtis N, Cheung M, Burgner D. Update on Kawasaki disease: Epidemiology, aetiology and pathogenesis. *J Paediatr Child Health.* 2013;49:704–8.
32. Elkan PN, Pierce SB, Segel R i sur. Mutant Adenosine Deaminase 2 in a Polyarteritis Nodosa Vasculopathy. *N Engl J Med.* 2014;370:921–31.
33. Eleftheriou D, Brogan PA. Therapeutic advances in treatment of vasculitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14:26.
34. Hampson LV, Whitehead J, Eleftheriou D i sur. Elicitation of Expert Prior Opinion: Application to the MYPAN Trial in Childhood Polyarteritis Nodosa. *PLoS One.* 2015;10:e0120981
35. Lopalco G, Rigante D, Emmi G i sur. Management of Small Vessel Vasculitides. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18:36.
36. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D i sur. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2014;99:74–83.
37. Dolezalova P, Price-Kuehne FE, Ozen S i sur. Disease activity assessment in childhood vasculitis: development and preliminary validation of the Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1628–33.