

## VASCULITELE LA COPIL

**Prof. Dr. V. Popescu**

*Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică,  
Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București*

### REZUMAT

Vasculitele reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin existența unui proces inflamator localizat la nivelul pereților vasculari. Vasculitele sunt afecțiuni relativ rar întâlnite în practica pediatrică. Cu excepția purperei Schönlein-Henoch și poate a bolii Kawasaki, mulți pediatri nu se vor întâlni niciodată cu un caz de vasculită (Dedeoglu și Sundel, 2005). Articolul trece în revistă: diagnosticul, clasificarea, epidemiologia, patogenia, diversele entități (purpura Henoch-Schönlein, boala Kawasaki, poliarterita nodoasă, arterita Takayasu, angeita primară a sistemului nervos central, vasculitele asociate cu ANCA – anticorpi anti-citoplasma neutrofililor –, vasculitele secundare -boala Behçet, sindroamele febrile periodice-), tratamentul acestora.

**Cuvinte cheie:** Vasculite; copil

### ABSTRACT

#### *Vasculitis in children*

Vasculitis is rare in children, and apart from HSP and perhaps KD, most practicing pediatricians will never encounter a case (Dedeoglu and Sundel, 2005). This article provides a general overview of vasculitis, situations in which the diagnosis should be considered, diagnostic methods, and therapeutic considerations. Details and treatments unique to specific vasculitides are also reviewed.

**Key words:** Vasculitis; child

### I. DIAGNOSTIC

La debut, manifestările vasculitelor sunt, în general, nespecifice, inițial reflectând o inflamație sistemică (febră, modificarea stării generale, oboseală, insuficiența procesului de creștere, reactanții de fază acută crescuți).

Pe măsură ce leziunile vasculare progresează pot fi evidențiate o serie de anomalii mai caracteristice, care includ: prezența afectării vasculare la examenul fizic, evidențierea creșterii markerilor „injuriei“ vasculare [ex: antigenul factorului von Willebrand, pentraxin 3 și a autoanticorpilor specifici (în special ANCA) sau a anticorpilor antiendoteliali]. Deși aceste manifestări sunt adesea specifice pentru vasculite, ele constituie rareori teste de *screening* de rutină, astfel că pediatrul trebuie să ia în discuție frecvent diagnosticul de vasculită, înainte ca manifestările să fie patognomonice. Dacă clinicianul întârzie, în acest stadiu, diagnosticul, leziunile tisulare ireversibile pot să apară; este important ca tratamentul să fie inițiat în etapa când manifestările clinice sunt încă fruste. De obicei, datele sugestive de vasculită pot fi fruste inițial, când diagnosticul ar fi necesar să fie precizat, situație care face ca uneori afecțiunea să devină evidentă numai în condițiile în care leziunile devin severe și ireversibile.

În ciuda variabilității inerente a manifestărilor vasculitelor, unele simptome specifice sunt, în mod particular, sugestive pentru inflamație vasculară. Implicarea arterelor musculare mari și medii, cum se constată în arterita Takayasu (*TA – Takayasu arteritis*) sau

în poliarterita nodoasă (*PAN*) determină simptome de la debut, ca urmare a severității răspunsului inflamator. Implicarea vaselor mari ale extremităților (artere subclaviculare sau femurale) determină claudicație tipică, în timp ce implicarea vaselor viscerale determină hipertensiune arterială (arterele renale), dureri abdominale (arterele mezenterică și celiacă), dureri toracice (afectarea aortei sau a coronarelor) sau simptome neurologice (deficite focale neurologice sau dureri neuropatice).

Inflamația arterelor mici și arteriolelor determină simptome în organele bogat vascularizate. Leziunile de la nivelul tegumentelor – *livedo reticularis*, leziunile purpurice (în general palpabile), uneori necrozele hemoragice și *rash-urile* palmare sau plantare – sunt foarte sugestive pentru inflamația vasculară. Tipic este sediul lor distal cu predominanță la nivelul gambelor și brațelor.

Pereții vasculari ai arterelor pulmonare, renale și gastrointestinale sunt, de asemenea, frecvent afectați. Simptomele/semnele consecutive ca: hemoptizia, hematuria, hipertensiunea arterială, durerile abdominale sau melena pot avea ca semnificație prezența unor leziuni vasculare. Inflamația venelor și capilarelor implică tipic aceleași organe, deși volumul fluxului de sânge scăzut prin aceste vase tinde să constituie o urgență mai puțin importantă ca amploare în venulite și capilarite în raport cu arteritele.

Ori de câte ori vasculita este luată în discuție ca diagnostic, se impune efectuarea unei anamneze complete și unui examen fizic general minuțios, ambele

focalizate pe manifestările clinice ale bolii vasculare. Anamneza trebuie să includă: bolile recente, în special infecțiile, alte expuneri (incluzând prescrierea neadecvată de medicamente), călătoriile în țări străine și istoricul familial. Pulsul trebuie palpat cu atenție la toate nivelurile și testele Allen (bilateral) trebuie efectuate pentru confirmarea prezenței pulsului la nivelul arterelor radiale și cubitale și a arcului volar. Regiunile cervicală, abdominală și cele patru extremități trebuie examinate pentru evidențierea unor sufluri, iar presiunea arterială la cele patru extremități trebuie comparată pentru evidențierea unei eventuale asimetrii. Tegumentele trebuie examinate cu grijă pentru leziuni care sunt nodulare (noduli subcutanați cu sau fără ulceratii), eritem nodos, necroze cutanate, fenomen Raynaud; alte zone cu anomalii ale vaselor mici – fundul de ochi și capilarele subunghiale – trebuie de asemenea evaluate cu atenție.

Studiile de laborator specifice pentru diagnosticul de vasculită nu sunt încă pretutindeni disponibile. Când o vasculită este pusă în discuție, primele investigații de laborator trebuie să includă: hemograma completă, reactanții de fază acută (în special VSH, PCR, fibrinogenul) pentru evidențierea unei inflamații sistemice. În continuare se va determina hipergammaglobulinemia, prezentă în multe cazuri de vasculită sistemică.

Investigațiile paraclinice „clasice“ citate sunt completate în ultimii ani cu o serie de investigații ca: determinarea citokinelor, proteinelor adezive, complexelor imune circulante, complementului seric, anticorpilor ANCA, factorului reumatoid, anticorpilor anti-fosfolipidici, anticorpilor anti-vas, anticorpilor anti-membrană bazală glomerulară (anti-GMB-Ab). Antigenul factorului von Willebrand ce se corelează cu lezarea endoteliului vascular, este crescut în vasculitele ce afectează vasele mici, dar, de asemenea, și în alte situații care se asociază cu leziuni vasculare ca *stroke*, traumatisme și infecții severe (Bowyer și colab, 1989). Alte evaluări noi, în curs de dezvoltare, includ:

- determinarea PTX<sub>3</sub> (*pentraxin* – un indicator al activității vasculitelor, ce afectează vasele mici, ce se produce la nivelul celulelor endoteliale și limfocitelor din cadrul procesului inflamator vascular);
- utilizarea unor markeri mai sensibili și specifici ai inflamației vasculare difuze, care în prezent nu sunt disponibili în investigarea de rutină a vasculitelor.

Unele dintre investigații se vor efectua în cazuri speciale.

Procedurile imagistice trebuie utilizate pentru a confirma o suspiciune clinică de vasculită. Când se suspectează o afectare pulmonară sunt utile: efectuarea testelor funcționale pulmonare, și în raport cu datele clinice, o explorare imagistică pulmonară (radiografie sau CT-*scan*).

Imaginile pulmonare trebuie interpretate în lumina datelor clinice și paraclinice, particulare fiecărui caz clinic. Studii cu ultrasunete Doppler și CT sau MRI-angiografie sunt utile pentru depistarea anomaliilor vaselor medii și mari, iar în cazul implicării vaselor mici cerebrale, vizualizarea se va face prin utilizarea angiografiei focusate. Aceste proceduri sunt potențial periculoase, iar experiența în angiografia pediatrică este redusă.

Standardul de referință diagnostic al vasculitelor rămâne demonstrarea histopatologică a inflamației vasculare, deși specișenele de țesut prelevat, pot să nu fie disponibile în multe cazuri datorită inaccesibilității leziunilor sau zonelor tisulare cu implicare vasculară. Când leziunile cutanate sunt prezente, decizia de a se efectua o biopsie este relativ ușoară: când structurile sunt inaccesibile, cum ar fi cazurile cu implicare a țesutului cerebral, calcularea riscurilor și beneficiilor unei biopsii este semnificativ mai complicată.

## II. CLASIFICARE

Vasculitele primare pot fi clasificate după manifestările lor clinice, calibrul și histologia leziunilor vaselor afectate sau patogenia bolii presupuse.

O clasificare etiologică ar putea fi ideală, deoarece ar putea face potențial lumină asupra unui răspuns anticipat la terapie. De exemplu, la adulți, inhibiția TNF (*tumor necrosis factor*) pare să fie eficientă în arterita Takayashu (Hoffman și colab, 2004), dar este aparent mai puțin eficientă în granulomatoza Wegener (*WGET Research Group, 2005*). Pe de altă parte utilizarea *rituximab*-ului ca țintă pentru celulele  $\beta$  pare să fie unica terapie salvatoare și eficientă în vasculitele asociate cu ANCA (Keogh și colab, 2005). Această informație recentă ar putea justifica utilizarea empirică a *rituximab* în alte vasculite asociate cu autoanticorpi (ex. anticorpi anti-endoteliali), dar poate nu în cazurile cu leziuni vasculare determinate de mecanismele mediate-celular (Dedeoglu și Sundel, 2005).

Cele mai recente sisteme de clasificare a vasculitelor se bazează pe asocierea manifestărilor clinice și histologice (Jennette și colab, 2000). Din nefericire, pe măsura apariției de noi date, entitățile anterior considerate a fi similare au sfârșit prin a fi diferite în mecanismele fundamentale (Dedeoglu și Sundel, 2005). Deși foarte multe cazuri de PAN implică atât vasele viscerale cât și cele cutanate, unele cazuri demonstrează o predilecție particulară pentru tegumente (PAN cutanată) sau pentru ochi și urechi (sindromul Cogan). Foarte recent, descoperirea că unii pacienți cu PAN prezintă anticorpi pentru mieloperoxidază, a dus la introducerea în clasificarea vasculitelor a PAN-ANCA pozitiv microscopic. Consecința

este că, în prezent, noțiunea de PAN poate să se refere la o arie largă de entități, dintre care unele sunt limitate, altele sunt sistemice, unele benigne, altele amenințătoare de viață. Este clar că un sistem de clasificare a vasculitelor necesită modificări, dar instrumentele pentru realizarea acestuia într-o manieră coerentă este evazivă (Ozen și colab, 1992).

Nici un sistem de clasificare nu este infailibil deoarece un oarecare grad de suprapunere între diversele entități este inevitabil. Recent, de exemplu, un pacient tânăr a fost diagnosticat ca având o angeită primară a SNC pe baza unei biopsii cerebrale (Dedeoglu și Sundel, 2005). Peste trei ani, pacientul citat prezenta un limfom Hodgkin, entitate asociată cu o vasculită a SNC la adulți. Întrebarea pe care și-o pun diverși autori este dacă retrospectiv această entitate poate fi reclasificată ca o vasculită secundară unei malignități. Deoarece această formă de vasculită se remite când tumora de bază este tratată, această reclasificare ar fi rezonabilă din perspectivă terapeutică. Ambele – vasculita asociată cu tumoră și angeita primară a SNC – sunt descrise cu acuratețe, fapt care aduce date evidente pentru a fi clasificate ca vasculite. Cu toate aceste ambiguități, Hunders și Wilking (2005) includ această entitate – vasculita asociată malignităților – în clasificarea vasculitelor copilului, lăsând deschisă posibilitatea unei reclasificări pe măsura apariției de noi date (tabelul 1).

### III. EPIDEMIOLOGIE

Vasculitele sunt rare la copil când sunt luate ca entități în general; incidența unor vasculite particulare variază cu sediul, etnia, sexul și condițiile subiacente. O estimare mai completă a fost efectuată de Gardner-Medwin și colab (2002) în Anglia. Incidența globală estimată anual a vasculitelor primare la copiii sub vârsta de 17 ani era de 20,4/100.000 în cazul purperei Schönlein-Henoch, care prezintă cea mai înaltă prevalență. *The Pediatric Rheumatology Database Group* raportează că 3,3% din copiii urmăriți în intervalul 1992-1995 de 26 de centre de reumatologie pediatrică de referință din SUA aveau diagnosticul de vasculită (Boeyer S și colab, 1996). Procentul este probabil subestimat, deoarece copiii cu purpură Schönlein-Henoch sau boală Kawasaki sunt tratați de obicei de pediatri și nu sunt întâlnite în centrele de îngrijire specială sus menționate.

### IV. PATOGENIE

Cu toate cercetările extensive efectuate în vasculite, mecanismele de bază ale debutului și perpetuării

**Tabelul 1**

*Clasificarea vasculitelor la copil\**

#### **Vasculite primare**

- Boli ale vaselor mari*
  - Arterita Takayasu
  - Arterita (temporală) cu celule gigante
- Boli ale vaselor (de dimensiuni) medii*
  - Poliarterita nodoasă
  - Cutanată
  - Sistemică
  - Sindromul Cogan
  - Boala Kawasaki
- Boli ale vaselor mici*
  - Purpura Schönlein-Henoch
  - Vasculite de hipersensibilizare
  - Angeita primară a SNC
- Vasculite ANCA – pozitive*
  - Granulomatoza Wegener
  - Periarterita microscopică
  - Sindromul Churg-Strauss

#### **Vasculite secundare**

- Vasculite determinate de infecții*
  - Hepatite virale
  - Infecții cu virusurile herpetice (VEB, VCM, varicela)
- Vasculite secundare bolilor de colagen*
  - Dermatomiozita
  - Lupusul eritematos sistemic
  - Artrita reumatoidă
  - Vasculita urticariană hipocomplementică
- Vasculite determinate de hipersensibilitatea la medicamente*
- Vasculite legate de malignități*
- Vasculite post-transplant de organe*
- Sindroame pseudovasculitice*
  - Mixom
  - Endocardită
  - Sindromul Sneddon
- Vasculite cu o componentă genetică puternică*
  - Sindrome febrile periodice
  - Boala Behçet

inflamației vasculare sunt în general neînțelese. Epidemiologia, modelele animale, experimentele de bază și răspunsul la terapia directă sunt abordate extensiv; ele privesc procesul patogen implicat într-o varietate de vasculite.

În general, teoriile patogenice pot fi clasificate în următoarele categorii:

1. *Factori humoralii*. Leziunea vasculară secundară unor anticorpi specifici este cel mai bine demonstrată în vasculitele asociate cu ANCA (Hungen și colab, 2004). Acești anticorpi pot activa neutrofilele, determinând inflamație vasculară, deși absența unei corelații directe între titrul anticorpilor și activitatea bolii sugerează probabilitatea că factorii adiționali sunt importanți în medierea leziunii vasculare. Anticorpii anti-endoteliali sunt, de asemenea, prezenți într-o varietate de vasculite, dar rămâne neclar dacă acești anticorpi sunt *markeri* sau mediatori ai patologiei vasculare (Paprotnik și colab, 2000).

\* După Dedeoglu F, Sundel RP, modificat după Hunder GG, Wilking AP, 2005.

2. *Complexe imune*. Dimensiunea, încărcătura și imunoactivitatea complexelor imune explică aspectele patogenetice ale purperei Schönlein-Henoch și ale vasculitelor crioglobulinemice (Yoshinoya, 1994). În mod similar, PAN asociată cu hepatita B sau C pare să fie declanșată de inflamația determinată de complexe imune depozitate în pereții vasculari (Ozen și colab, 2004).
3. *Limfocitele T*. Limfocitele T atrase la nivelul endoteliului lezat sau infectat pot contribui la inflamația vasculară prin citotoxicitate directă sau prin eliberarea de citokine inflamatorii. Evidența unei expresii reduse a receptorilor celulelor T susține un rol pentru selecția limfocitelor antigen-specifice în unele tipuri de vasculită (Brogan și colab, 2003). În plus, supresia limfocitelor autoreactive poate fi dependentă de populația de celule T-reglatoare. Când aceste celule nu reușesc să reducă reactivitatea limfocitelor la autoantigene, rezultatul poate fi scăderea toleranței și dezvoltarea autoimunității. O dată ciclul „întiririi“ imune împotriva vaselor sanguine început, leziunea poate continua prin activarea cascadei complementului și recrutarea celulelor efectoare – cum ar fi celulele *killer* sau fagocitele – (Kallenberg și colab, 1998). Într-adevăr, eșantioanele biopsiate de la diferite tipuri de vasculite demonstrează că diferite populații de celule invadează pereții vaselor [ex: macrofage în boala Kawasaki și eozinofile în sindromul Churg-Strauss (Jennette, 2002)].
4. Predilecția caracteristică a diferitelor vasculite pentru diferite *situri* anatomice rămâne neexplicată, deși se pare că depinde de o varietate de factori, ce includ: specificitatea antigenelor declanșatoare/*triggering*; variația regională a receptorilor de suprafață a celulelor și contribuția neidentificată a țesuturilor din jur.

## V. VASCULITELE PRIMARE

### 1. Purpura Schönlein-Henoch (PSH)

*Sinonime*: purpura reumatoidă Schönlein; purpura abdominală Henoch; purpura în cocardă Seidlmeyer; purpura reumatoidă; pelioza reumatică; purpura anafilactoidă; purpura alergică; purpura Henoch-Schönlein, purpura Schönlein-Henoch.

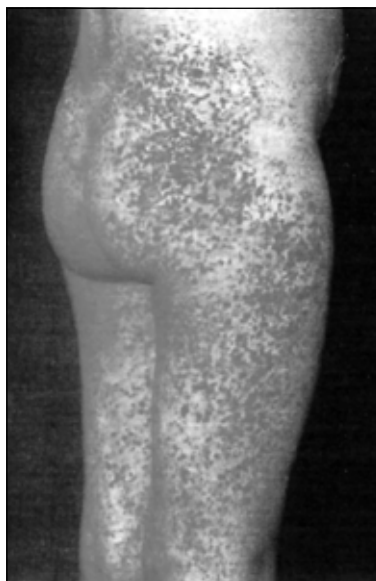
Este cea mai comună vasculită întâlnită la copil, o vasculită leukocitoclastică a vaselor mici mediată de complexe imune IgA care clasic prezintă triada: purpură palpabilă nontrombocitopenică, dureri abdominale colicative, artrită.

Cauza majoră de morbiditate este afectarea renală; deși PSH este de intensitate ușoară/medie la cei mai mulți copii, ea poate evolua spre o insuficiență renală

cronică până la 1% din cazuri (Dedeoglu și Sundel, 2005). PSH are o prevalență semnificativ mai mare la copil, dar cazurile întâlnite la adolescent și adult par să aibă o mai mare tendință pentru determinarea unor leziuni semnificative renale (Blanco și colab, 1997). Afectarea simptomatică a altor organe nu este comună, deși Chaussain și colab (1992) au constatat, într-un studiu, că un procentaj mare de copii cu PSH prezentau anomalii ale capacității de difuziune pulmonară, cu toate că nu aveau nici un semn/simptom respirator. În rare cazuri, leziunile SNC sau leziunile respiratorii pot determina hemoragii sau sechele severe (Dengler și colab, 1998).

O largă varietate de infecții pot declanșa PSH. Grupul A de streptococi este cel mai comun factor precipitant, demonstrabil în peste 1/3 din cazuri, dar expunerea la infecțiile cu *Bartonella*, *Haemophilus parainfluenza* și numeroase medicamente și vaccinuri pot preceda apariția PSH (Coppo și colab, 1999). Consecvent cu contribuția factorilor declanșatori infecțioși la copil, PSH pare să fie ușor mai frecventă la băieți decât la fete, apărând mai frecvent iarna și primăvara decât în cursul lunilor călduroase. La adult, totuși, PSH, este raportată cel mai frecvent vara, fapt ce sugerează prezența unor factori predispozanți diferiți în aceste cazuri.

Manifestările cutanate în PSH pot debuta ca urticarie, dar în cele mai multe cazuri elementele purpurice sunt definitorii (figura 1). Purpura este palpabilă (*purpură elevată*) și are o dispoziție caracteristică, fiind localizată cu predilecție pe fața de extensie a membrilor inferioare, mai ales periarticular, pe fese și numai ocazional pe mâini, umăr sau față. Purpura are caracter ortostatic și este dispusă simetric. În mod excepțional copiii bolnavi pot prezenta erupție purpurică și pe trunchi. Unele leziuni cutanate pot prezenta o zonă centrală hemoragică, iar altele pot avea dimen-



**Figura 1**  
Purpură Henoch-Schönlein: purpură și peteșii pe suprafața de extensie a membrilor inferioare și pe fese.

siuni mai mari (peste 0,5 cm) și pot deveni confluențe pe zone mai extinse. În cazurile severe pot apărea bule hemoragice, ulceratii necrotice (purpură Sheldon). În situații rare aspectul erupției cutanate este foarte asemănător cu eritemul polimorf. Frecvent există o asociere între purpură și peteșii.

La aproximativ 25% din cazuri manifestările cutanate sunt reprezentate de un edem nepruriginos, care este, de obicei, localizat la nivelul plantelor, pe fața dorsală a mâinilor și, mai rar la nivelul scalpului, perineului sau periorbitar. În general, edemul subcutanat este dureros, apare mai ales la copiii mai mici (sub 2 ani) și se asociază frecvent cu un rash urticarian. Leziunile cutanate se pare că sunt mediate de activarea căii alternative a complementului prin complexe imune ce conțin mari cantități de IgA (Robson și colab, 1994). Această asociere poate explica predilecția leziunilor cutanate pentru extremitățile inferioare și fese la copii și pe sacru, urechi și fese la sugari pentru că gravitatea determină complexe imune ce se depozitează și incită producerea inflamației în ariile dependente (Dedeoglu și Sundel, 2005).

Artrita din PSH este de obicei tranzitorie și nu evoluează spre cronicitate sau spre sechele permanente. Afectarea gastrointestinală variază de la colici abdominale sau sângerări profuze, invaginație (de tip ilioiliac) și perforații (Saulsbury, 1999). Pancreatita, colecistita și enteropatia cu pierdere de proteine pot, de asemenea, apărea (Chang și colab, 2004). Frecvent, simptomele gastrointestinale urmează după apariția rash-ului; când apar primele (precedând purpura cutanată) constituie probleme de diagnostic diferențial cu apendicita sau alte catastrofe abdominale (Gunasekaran și colab, 2000).

În cele mai multe cazuri, boala renală este observată precoce în evoluția bolii, în cursul primelor zile sau săptămâni. Nefrita apare în unele studii, în cursul primelor 3 luni de boală, la 97% din pacienți (Sano și colab, 2002).

PSH prezintă recăderi la aproximativ 1/3 din pacienți, în special la cei cu nefrită. Recurența apare de obicei în cursul primelor 4-6 luni ale bolii. Episoadele recurente se aseamănă cu tabloul clinic inițial, deși ele sunt mai puțin severe și nu au un impact prognostic nefavorabil.

În general, evoluția pe termen lung în PSH este destul de bună. Excepția majoră la această afirmație o constituie pacienții cu afectarea semnificativă a rinichilor, deși unele cazuri – pacienți de sex feminin – cu o ușoară afectare renală nu dezvoltă hipertensiune arterială și proteinurie în cursul sarcinii (Ronkainen și colab, 2002). În general, există o corelație între severitatea anomaliilor renale și posibilitatea de dezvoltare a bolii renale cronice, la pacienții cu prezența de mani-

festări nefritice și nefrotice cu mare risc. Biopsia renală este utilă pentru confirmarea extinderii și severității nefritei și planificarea tratamentului (cu cât este mai mare procentul de glomeruli cu prezența de „semi-lune”/crescents, cu atât este mai probabilă evoluția spre stadiul final al bolii renale (Kawasaki și colab, 2003). În mod global, aproximativ 1% la 5% din pacienții cu PSH dezvoltă unele grade de boală cronică renală. Un alt studiu a evidențiat că anomaliile vaselor subunghiale pot fi detectate după remiterea simptomelor clinice, sugerând că vasculitele subclinice persistă mai mult timp decât pot fi în mod real aparente (Martino și colab, 2002).

PSH trebuie diferențiată de două alte maladii purpurice ale copilului: edemul hemoragic acut al sugarului și copilului mic și vasculita de hipersensibilizare.

*Edemul acut hemoragic al sugarului și copilului mic.* Se caracterizează prin: febră, leziuni purpurice întinse și edeme (Saraclar și colab, 1990). Această entitate este o boală autolimitată, care se instalează brutal și este impresionantă prin apariția în plină stare de sănătate a unor placarde purpurice, frecvent rotunde sau în „cocardă” dispuse pe față și membre. Leziunile cutanate pot fi și pe trunchi și pot avea un caracter extensiv hemoragic „în pânză”, determinând un aspect „sever” și foarte neliniștitor/alarmant pentru medic și pune probleme de diagnostic diferențial cu purpura fulminans. Spre deosebire de purpura fulminans starea generală a copilului este bună. Vasculita este aproape exclusiv cutanată, excepțional pot să apară și atingeri articulare, digestive sau renale. Topografia cefalică a localizării leziunilor cutanate și asocierea cu un edem, în general dur la nivelul extremităților (uneori), aspect de placarde urticariene în „cocardă” apărute la un copil cu vârsta sub 3 ani cu stare generală bună sunt elemente caracteristice pentru diagnosticul bolii. Evoluția este spontan favorabilă în 1-2 săptămâni și nu apar recurențe decât excepțional. Frontierele nozologice ale edemului acut hemoragic al sugarului și copilului mic cu PSH sunt încă discutate de diferiți autori. Examenul histologic evidențiază leziuni de vasculită leucocitoclastică, iar examenul în imunofluorescență pune în evidență prezența de depozite de imunoglobulină și complement, dar fără să existe și depozite izolate de IgA.

*Vasculita de hipersensibilizare.* Este o boală inflamatorie a vaselor mici care apare după expunerea la medicamente sau infecții; există însă și forme idiopatice (Calabresa și colab, 1990). Histologic se evidențiază aspectul de vasculită leucocitoclastică, ce afectează primar venulele postcapilare. Complexele imune sunt de obicei prezente, ca și mononuclearele sau polimorfonuclearele. Manifestările clinice includ: febră, urticarie, limfadenopatie, artralgi, niveluri scăzute

ale complementului seric și VSH crescută. Concentrațiile serice joase ale C<sub>3</sub> și C<sub>4</sub> și absența depozitelor de IgA la nivelul peretelui vascular ajută diferențierea acestei entități de PSH, în care nivelul complementului seric este normal.

Terapia PSH este în principal suportivă, având ca obiectiv diminuarea durerilor abdominale și articulare. Acetaminofenul și anti-inflamatoarele non-steroidiene par să fie eficiente în multe cazuri; nu există nici o evidență că aceste medicamente cresc probabilitatea hemoragiilor gastrointestinale în PSH.

La bolnavii cu afectare cutanată izolată care se extinde sau apare în valuri (recidivează) s-a propus administrarea de Dapsona (Disulone) în doză medie (sub 2,5 mg/kg/zi), care s-a dovedit eficace, având acțiune rapidă (în 4-8 zile) și cu o remisiune prelungită după oprirea tratamentului.

La bolnavii cu afectare viscerală acută se va administra cortizon, în doză de 2 mg/kg/zi. În caz de afectare renală severă – documentată biopsic (prezența de glomerulonefrită focală cu semilune) precum și în complicațiile amenințătoare de viață ca hemoragiile pulmonare sau cerebrale e indicată utilizarea de agenți imunosupresori-ciclofosamidă sau azathioprină.

La bolnavii cu manifestări abdominale severe se indică administrarea de concentrate de F XIII care au un efect rapid și produc ameliorarea simptomelor după 1-3 zile de la începerea tratamentului. Plasmafereza rămâne o măsură terapeutică „eroică” ce se poate încerca în cazul în care există un eșec terapeutic la bolnavii cu vasculită severă. La bolnavii cu complicații digestive (perforație sau invaginație intestinală) se efectuează tratament chirurgical sub protecție de antibiotice și la nevoie de transfuzii de sânge.

## 2. Boala Kawasaki (BK)

### 2.1. Etiologie și epidemiologie

Boala Kawasaki (BK), inițial denumită *Mucocutaneous lymph node syndrome*, deși este clasificată ca o vasculită, este considerată în diverse studii, ca o boală unică. Spre deosebire de alte boli inflamatorii ale vaselor sanguine, BK este o entitate autolimitată, cu febră și manifestări acute inflamatorii, cu durată medie de 12 zile fără tratament (Newburger și colab, 1986).

Diagnosticul BK este realizat pe criterii clinice (tabelul 2) (CDC, 1990), nu histologice sau angiografice.

BK este aproape integral o boală a copilăriei, cu 80-90% din cazuri ce apar înainte de vârsta de 5 ani. Cu toate similaritățile sale cu infecțiile cu exantem ale copilului, BK nu este totuși, în mod necesar, o boală benignă; istoric, până la 1,5% din copiii netratați decedază prin BK.

**Tabelul 2**

*Criterii pentru diagnosticul bolii Kawasaki\**

Febra cu durată de 5 zile sau mai mare (4 zile dacă tratamentul cu Ig i.v. duce la eradicarea febrei) plus cel puțin patru semne clinice din următoarele semne neexplicate de o altă boală (în paranteză este indicat procentul aproximativ al copiilor cu boala Kawasaki ce indică criteriul):

1. „Injecție” conjunctivală bilaterală (80%-90%)
2. „Modificări” ale membranelor mucoase orofaringiene incluzând unul sau mai multe din următoarele simptome: buze fisurate sau „injecțate”, limbă smeurie, faringe congestiv (80%-90%)
3. „Modificări” la nivelul extremităților periferice incluzând eritemul sau edemul mâinilor și picioarelor (faza acută) sau descuamație periunghială (faza de convalescență) (80%)
4. Rash polimorf, inițial pe trunchi, absența veziculelor (> 90%)
5. Limfadenopatie cervicală: ganglionii cervicali anteriori cu diametrul de cel puțin 1,5 cm (50%)

Peste 100.000 de cazuri de BK au fost înregistrate în Japonia, țară în care această boală a fost descrisă inițial în 1967 (Newburger și colab, 2003). Factorii genetici par să justifice susceptibilitatea variată la diferite grupuri etnice pentru BK, alături de polimorfismul chemokinelor și receptorilor TNF (factorul de necroză tumorală – *tumor necrosis factor*) și variațiile haplotipurilor HLA, toți acești factori având o contribuție. Global, asiaticii sunt de 5-10 ori mai afectați decât rasa albă; negrii și hispanicii au un risc intermediar (Newburger și colab, 2004).

Cauza BK rămâne necunoscută. Ca și în alte vasculite, lezarea vaselor sanguine pare să fie rezultatul unui răspuns imun aberant ce determină injuria celulelor endoteliale și leziunea pereților vasculari. Din punct de vedere morfopatologic, BK pare să fie unică: în pereții vaselor s-au descris macrofage (Jennette, 2002) și plasmocite producătoare de IgA (Rowley și colab, 2001), manifestări necunoscute în nici o altă vasculită.

O serie de aspecte ale BK sugerează că această entitate este cauzată de un agent transmisibil. Anticorpi monoclonali IgA sintetici s-a constatat că se „leagă” de un component citoplasmic neidentificat al macrofagelor din pereții arterelor coronare la 9 din 12 cazuri fatale de BK, dar în nici un caz din 10 cazuri control (Rowley și colab, 2004). „Legături” similare ale epiteliului respirator al bronhiilor proximale au fost notate în 77% din cazurile decedate, dar la nici un caz control. Semnificația acestor date este neclară, dar se consideră că un agent patogen respirator particular poate fi asociat cu BK.

O serie de date epidemiologice susțin, de asemenea, teoria după care BK este declanșată de un agent sau de mai mulți agenți transmisibili. Sexul masculin este

\* După CDC, 1990, modificat de Dedeoglu și Sundel, 2005

afectat mai frecvent decât sexul feminin, caracteristică tipică pentru bolile infecțioase. Media de vârstă la copiii cu BK este de aproximativ 2 ani, iar apariția după copilăria a treia este extrem de rară (Yanagawa și colab, 1995). Sugestia că unele virusuri (ex: virusul Epstein-Barr, parvovirusul, HIV-2) sau toxine bacteriene (ex: toxina eritrogenică streptococică, toxina șocului toxic stafilococic) ar explica majoritatea cazurilor de BK nu a fost demonstrată (Rowley și colab, 1994). În prezent, mulți cercetători consideră că BK reprezintă o cale comună finală a unei inflamații vasculare mediate imun, ca urmare a unor infecții variate incitante (Dedeoglu și Sundel, 2005).

## 2.2. Manifestări clinice

Ghidul pentru diagnosticul BK a fost stabilit în 1967 de Tomisaku Kawasaki. Diagnosticul necesită prezența febrei cu durată de 5 zile sau peste, fără nici o explicație, asociată cu cel puțin patru din cinci manifestări de inflamație cutaneo-mucoasă (tabelul 2) (Sundel și colab, 2002; Kawasaki, 1967). Cu toate criteriile clinice, acest ghid este imperfect, având o sensibilitate și specificitate sub 100%. Copiii care nu prezintă toate criteriile de diagnostic pot avea o formă de BK incompletă sau atipică. De asemenea, unii pacienți care prezintă 5 sau 6 semne pot prezenta alte afecțiuni. De exemplu, pe un studiu al unor pacienți suspecți de BK s-a constatat că toate criteriile de diagnostic clinic de BK erau realizate la 18 din 39 pacienți (46%), restul cazurilor având alte diagnostice (Burns și colab, 1991).

Kawasaki a publicat criteriile de diagnostic anterior cunoașterii afectării cardiace în această entitate. Astfel, criteriile pentru diagnosticul BK nu puteau să indice copiii la risc pentru dezvoltarea anomaliilor arterei coronare. Într-adevăr, cel puțin 10% din copiii care au dezvoltat anevrisme ale arterei coronare nu au prezentat niciodată criteriile pentru BK (Sundel, 2002). În scopul de a crește posibilitatea medicului pediatru de a diagnostica BK în toate cazurile la risc de dezvoltare a afectării arterei coronare, un grup de lucru din cadrul *American Heart Association*, au recomandat modificarea criteriilor de diagnostic ale BK (Newburger și colab, 2004). Aceste recomandări trebuie totuși să fie validate în perspectivă.

Febra este probabil cea mai frecventă manifestare a BK; ea reflectă creșterea nivelului citokinelor pro-inflamatorii ca TNF și Il-1, care sunt considerate că mediază inflamația vasculară de bază (Leung, 1991). Febra este, în mod tipic, hectică, răspunde slab la agenții antipiretici și rămâne peste 38,5°C în evoluția celor mai multe cazuri. Deoarece BK poate fi atât pleomorfică, ea trebuie totdeauna să fie luată în considerare la un copil cu febră prelungită, neexplicată,

cu iritabilitate și semne paraclinice de inflamație, în special, în prezența altor manifestări de inflamație cutaneo-mucoasă. În mod contrar, diagnosticul de BK trebuie să fie suspectat și în absența febrei.

Conjunctivita nonexsudativă bilaterală este prezentă în aproximativ 90% din cazurile de BK. „Congestia“ bulbară tipică începe în cursul zilelor de debut ale febrei, ochii prezentând un eritem strălucitor care nu afectează limbul sclero-cornean. Copiii prezintă frecvent fotofobie, iar uveita anterioară poate să se dezvolte (Smith și colab, 1989). Examenul la lampa cu fantă poate fi util în cazurile ambigue, prezența uveitei procurând evidențierea diagnosticului de BK, deoarece această manifestare este văzută mai frecvent în BK decât în orice altă vasculită.

Pe măsură ce BK progresează, mucozita devine frecvent evidentă. Buzele roșii și fisurate și o limbă smeurie sunt caracteristice; ultima manifestare este determinată de „descuamarea“ papilelor filiforme și de denudarea țesutului lingual inflammat. Leziunile orale discrete, ca veziculele sau ulcerările, ca și exsudatul amigdalian sugerează mai degrabă o infecție virală sau bacteriană decât o BK.

Manifestările cutanate ale BK sunt polimorfe. *Rash*-ul tipic începe ca eritem perineal însoțit de descuamație, urmat de leziuni maculare, morbiliforme sau punctiforme ale trunchiului și extremităților. Leziunile veziculoase sau buloase sunt rare.

Manifestările la nivelul extremităților sunt în general ultimele care se dezvoltă în BK. Copiii prezintă un edem indurat al feței dorsale a mâinilor și picioarelor și un eritem difuz al palmelor și plantelor.

Faza de convalescență a BK poate fi caracterizată prin descuamație lamelară care începe în regiunea periunghială a mâinilor și picioarelor și prin linii „încrețite“ ale unghiilor (linii Beau). În asociere, 1/3 din copii au artrită. Artrita este tipic tradusă prin poliartrita micilor articulații, în cursul primei săptămâni de boală, fiind urmată de afectarea pauciariculară a marilor articulații. Artrita nu persistă niciodată peste 1-2 luni și nu este erozivă.

Limfadenopatia cervicală este cea mai puțin importantă din manifestările cardinale ale BK, fiind absentă la aproximativ 50% din cazuri. Când este prezentă, limfadenopatia tinde să afecteze inițial ganglionii cervicali anteriori, acoperind mușchiul sternocleidomastoidian (April și colab, 1989). O limfadenopatie difuză ca și semnele de afectare ale sistemului reticuloendotelial (ex: splenomegalia) trebuie să dirijeze diagnosticul spre o altă afecțiune.

Copiii suspecți de BK, care prezintă mai puțin de patru semne de inflamație cutaneo-mucoasă pot avea o BK incompletă sau atipică. Manifestările de BK tind să fie incomplete și atipice la pacienții sub

vârsta de 1 an. Într-un studiu retrospectiv pe 45 cazuri cu BK, 5 din 11 sugari (45%) prezentau o afecțiune atipică, în comparație cu 4 din 33 de copii mari (12%) (Joffe și colab, 1995). Gravitatea situației constă în faptul că sugarii sunt grupul cu cel mai înalt risc de dezvoltare a anevrismelor arterei coronare. În studiul efectuat de Joffe și colab (1995), complicațiile arterei coronare apar la 7 sugari (64%), în comparație cu 3 copii mai mari (9%) și apar la toți cei 5 sugari cu BK incompletă.

Un studiu efectuat în Japonia în 1995 și 1996 pe 2221 de copii cu vârsta sub 5 ani pentru depistarea cazurilor cu BK, evidențiază că sugarii prezintă un raport de probabilitate de 1/54 pentru dezvoltarea de sechele cardiace (Yanagawa și colab, 1999). În mod similar, într-un studiu retrospectiv de ansamblu, se notează o rată de 8,5% a insuficienței tratamentului la pacienții sub vârsta de 12 luni, în comparație cu o incidență de 1,8% a anomaliilor arterei coronare la cei cu vârsta de cel puțin 12 luni. Astfel, BK trebuie să fie luată în discuție la orice sugar sau copil mic cu febră prelungită neexplicată.

Deși interpretările alternative ale simptomelor la copil trebuie să fie excluse cu grijă, înainte de instituirea empirică a tratamentului cu Ig i.v., un index înalt de suspiciune trebuie să fie menținut pentru diagnosticul unei BK incomplete/atipice. Consultul cu un specialist este recomandat dacă diagnosticul este pus în discuție. Deși datele de laborator nu sunt incluse în criteriile de diagnostic ale BK, unele date pot fi utile, în cazurile ambigue, pentru diferențierea BK de o serie de alte boli care o pot mima (Burns și colab, 1991).

Printre aceste date se citează:

- Inflamația sistemică este foarte caracteristică în BK, ea manifestându-se prin: creșterea reactanților de fază acută (de exemplu: PCR, VSH și alfa-1 anti-tripsină), leucocitoză și devierea la stânga a formulei leucocitare. În săptămâna a două de boală numărul de trombocite crește, în general, putând atinge 1.000.000/mm<sup>3</sup> în cazurile foarte severe.
- Copiii cu BK prezintă frecvent anemie normocromă, normocitară. Concentrația hemoglobinei este sub media vârstei cu peste 2 DS la 50% din pacienți, în cursul primelor săptămâni de boală.
- Examenul de urină evidențiază, în mod obișnuit, la examenul microscopic prezența de leucocite. Piuria este de origine uretrală și de aceea urina va fi colectată prin puncție vezicală sau cateterism. Leucocitele sunt mononucleare și nu sunt detectate prin teste *dipstick* pentru esteraza leucocitară. Implicarea renală poate apare în BK dar este rară.
- Determinarea enzimelor hepatice evidențiază frecvent, în BK, creșterea nivelurilor transaminazelor sau o ușoară hiperbilirubinemie cauzată de congestia

hepatică. În plus, o minoritate din copii dezvoltă un icter obstructiv prin hidrops al veziculei biliare.

- Alte fluide corporale demonstrează, de asemenea, existența procesului inflamator în BK: LCR prezintă o tipică pleiocitoză mononucleară, fără hipoglicorahie sau creșterea proteinorahiei. De asemenea artrocenteza, la nivelul articulațiilor afectate, demonstrează prezența de leucocite (ce variază de la 50 la 300.000 celule/mm<sup>3</sup>, în principal neutrofile).

### 2.3. Diagnostic diferențial

BK este cel mai frecvent confundată cu exantemele infecțioase ale copilului (Yanagihara și colab, 1980):

- Virusul rujeolic, echovirusurile și adenovirusurile pot prezenta semne de inflamație cutaneo-mucoasă, dar acestea, în mod tipic, au o evidență mai redusă de inflamație sistemică și, în general sunt lipsite de modificările de la nivelul extremităților prezentate în BK.
- Maladiile mediate de toxine, în special infecția cu streptococul beta-hemolitic și sindromul de șoc toxic sunt lipsite de afectare oculară și articulară, tipice în BK.
- Febra pătată a Munților Stâncoși și leptospiroza sunt două boli infecțioase ce trebuie luate în discuție în diagnosticul diferențial al BK. Cefaleea și acuzele tipice gastrointestinale sunt manifestări proeminente ale acestor infecții.
- Reacțiile la medicamente – cum ar fi sindromul Stevens-Johnson sau boala serului – pot mima BK dar cu subtile diferențe în ceea ce privește manifestările oculare și de mucozită.
- Artrita reumatoidă juvenilă cu debut sistemic este marcată de un *rash* proeminent, febră și inflamație sistemică și poate fi dificil de diferențiat de BK până ce cronicitatea și poliartrita sunt evidente.
- Reacția de hipersensibilitate la mercur (*acrodinia*, *maladia Feer*, *maladia roz*) prezintă o parte din unele manifestări ale BK, ce includ febră, *rash*, tumefierea mâinilor și picioarelor, descuamație și fotofobie. În afara cazurilor când există un istoric clar de expunere la mercur, în toate celelalte cazuri tratamentul unui pacient cu o posibilă BK trebuie să nu fie întârziat pe perioada de așteptare a rezultatului nivelului de mercur în sânge, deoarece acrodinia este rară în țările dezvoltate.

### 2.4. Tratament

Pacienții care îndeplinesc criteriile de diagnostic ale BK sunt spitalizați și tratați cu Ig pe cale intravenoasă în asociere cu aspirină.

Pacienții suspecți a avea o BK atipică/incompletă necesită testări suplimentare prin examinare oftalmo-

logică la lampă cu fantă și examinare ecocardiografică pentru confirmarea diagnosticului.

Copiii sunt tratați pentru o BK suspectată, când diagnosticul este nesigur și nici o explicație alternativă pentru manifestările clinice prezentate nu este identificată. *Markerii* pentru creșterea riscului de dezvoltare a anevrismelor arterei coronare, incluzând vârsta sub 1 an, semnele de inflamație sistemică severă (în special o anemie marcată și devierea la stânga a formulei leucocitare) și prezența unei coagulopatii de consum, înclină balanța către o terapie empirică (Beiser și colab, 1998).

Aspirina a fost primul medicament folosit în tratamentul BK datorită efectelor sale antiinflamatorii și antitrombotice (Kusakawa și colab, 1987). Deși aspirina a fost utilizată pentru managementul febrei și artritei, ea nu reduce incidența dezvoltării anevrismelor arterei coronare. O reducere a incidenței acestei complicații a fost raportată prima dată cu Ig i.v. în 1984 (Furusko și colab, 1984). Ig pe cale i.v. oferă o remarcabilă combinație a eficacității și securității în tratamentul BK. Tratamentul cu Ig i.v., în cursul primelor 10 zile ale bolii, reduce incidența anevrismelor arterei coronare cu peste 70% (Newburger și colab, 2003). Ig i.v. elimină, de asemenea, dezvoltarea anevrismelor gigante ale arterei coronare (peste 8 mm în diametru), care se asociază cu un înalt risc de morbiditate și mortalitate, restaurează rapid metabolismul lipidic perturbat și normalizează contractilitatea miocardică deprimată (Sundel, 2002).

Aspirina este tradițional administrată inițial în doze relativ mari pentru a realiza un efect antiinflamator; doze între 30 mg/Kg/zi și peste 80 mg/kg/zi, în patru prize, se utilizează în cursul fazei acute a bolii. În continuare, aspirina este administrată în doze mici (3-5 mg/kg/zi) pentru acțiunea sa antiagregantă plachetară.

Agenti anti-inflamatori alternativi ca ibuprofenul pot fi utilizați în episoadele de artrită prelungită. Beneficiul pe termen lung al aspirinei a fost demonstrat de toate studiile efectuate; de asemenea, un recent experiment nu a constatat diferențe în evoluția BK la copiii tratați numai cu Ig i.v. în comparație cu cei care au primit numai aspirină (Hsieh și colab, 2004). În scopul evitării potențialului risc al aspirinei, acest anti-inflamator trebuie să fie exclus în prezența oricărei contraindicații a utilizării sale, ce include sângerarea, expunerea copilului la contactul cu alți copii cu gripă sau varicelă sau în prezența unui istoric de hipersensibilitate la salicilați. Când este utilizată doza inițială de aspirină trebuie să nu fie mai mare de 100 mg/kg/zi. O dată febra rezolvată, pacienții vor primi o doză de 3-5 mg/kg/zi. Tratamentul cu aspirină este continuat până ce examenele paraclinice (ex: numărul de trom-

bocite și VSH) revin la normal, cu excepția cazurilor când sunt depistate ecocardiografic anomalii ale arterei coronare. Această fază tipică a terapiei este completă în cursul a 2 luni de la debutul bolii.

Corticosteroizii – prednison și preparatele înrudite – sunt principalele medicații ale regimului terapeutic în alte forme de vasculită, dar sunt considerate riscante în BK. Această concluzie era bazată, în principal, pe un singur studiu care a demonstrat o incidență extrem de înaltă a anevrismelor arterei coronare (11 din 17 pacienți) la un grup care a primit prednisolon în doză de 2-3 mg/kg/zi timp de cel puțin 2 săptămâni, urmat de o doză de 1,5 mg/kg/zi pentru încă 2 săptămâni (Kato și colab, 1979). Aceste date sunt dificil de interpretat, deoarece grupurile de studiu nu erau repartizate ținând seama de factorii de risc pentru dezvoltarea anevrismelor și nici o informație despre metodele randomizate utilizate nu erau date. În plus, un mic grup de 7 pacienți în același studiu au primit prednisolon asociat cu aspirină și nici unul din pacienți nu a dezvoltat anevrism al arterei coronare.

Efectul nefavorabil al steroizilor la pacienții cu vasculită trebuia demonstrat, fapt care a determinat noi studii care au repus în discuție un posibil rol al steroizilor în managementul BK. O trecere în revistă, retrospectiv, a arhivei a aproape 300 de copii tratați cu sau fără steroizi, în intervalul 1982-1998 (Shinohara și colab, 1999) și a două *trialuri* prospective, randomizate (Okada și colab, 2003; Sundel și colab, 2003) au dus la concluzia că pacienții care au primit corticoizi în asociere cu Ig i.v. au prezentat o durată mai scurtă a febrei și o mai rapidă scădere a *markerilor* inflamatori decât pacienții din grupul care au primit terapie standard. În toate studiile, terapia cu corticosteroizi a fost mai bine tolerată și fără reacții adverse semnificative. În prezent, cei mai mulți clinicieni specializați în terapia copiilor cu BK utilizează pulstherapia cu metil prednisolon pe cale i.v. la copiii la care procesul inflamator persistă în condițiile în care primesc cel puțin două doze de Ig i.v. (Burns și colab, 1998). Un studiu efectuat cu suportul *Institutului Național de Sănătate din SUA* a comparat evoluțiile la copiii cu BK ce au primit inițial terapie cu metilprednisolon i.v. asociat cu Ig i.v. *versus* terapie unică cu Ig i.v. și au ajuns la concluzia că steroizii au un rol esențial în terapia primară a BK.

#### **Reluarea terapiei**

Febra persistă sau recidivează la 48 de ore după instituirea tratamentului cu Ig i.v. la 10-15% din pacienți (Burns și colab, 2004). Persistența sau recrudescența febrei este în particular importantă deoarece ea indică, de obicei, evoluția progresivă a vasculitei cu creșterea riscului de dezvoltare a anevrismelor arte-

rei coronare (12,2% versus 1,4% într-o analiză efectuată de Beiser și colab, 1998). În alt studiu, febra persistentă era singurul factor predictiv al dezvoltării ulterioare a anevrismelor (Newburger și colab, 2003). Este extrem de important de a lua în considerare creșterea moderată a temperaturii la copiii cu BK; aceste creșteri ale temperaturii la copiii cu BK reprezintă un control incomplet al bolii, în cazurile în care nu se dovedesc alte cauze. Pacienții care rămân febrili după prima doză de Ig i.v. primesc, de obicei, a doua doză și poate chiar a treia doză de Ig i.v., 2 g/kg (Burns și colab, 1998). Această metodă de tratament se bazează pe efectul doză-răspuns aparent al Ig i.v. (Newburger și colab, 1991). Cu toate acestea, copiii nu sunt, de obicei, re-tratați timp de cel puțin 48 de ore după startul dozei inițiale de Ig în perfuzie, deoarece febra ar putea să reprezinte în această perioadă o reacție la medicație.

Un subgrup de pacienți cu BK par rezistenți la terapia cu Ig i.v., chiar după mai multe doze. Acești pacienți sunt cu risc crescut pentru dezvoltarea de anevrisme ale arterei coronare și sechele pe termen lung ale bolii. La acești pacienți au fost folosite tratamente eficiente în alte forme de vasculită, cum ar fi corticosteroizii, pentoxifilina, plasmafereza și imunosupresoarele. Studii prospective nu au comparat aceste opțiuni, dar cei mai mulți specialiști tratează copiii care nu au răspuns la Ig i.v. și au încă activă BK, cu una sau trei doze zilnice de metilprednisolon în pulsterapie (30 mg/kg) (Burns și colab, 1998). Dacă acest tratament este inefficient, o singură doză de *infliximab*, 5 mg/Kg poate fi benefică (Weiss și colab, 2004).

Necesitatea unor agenți imunosupresori mai potenți (ex: ciclofosfamida sau ciclosporina) în BK nu este clară. Aceste medicații sunt relativ toxice, cu debut de acțiune întârziat. Când simptomele sunt prelungite peste 3-4 săptămâni, se va lua în discuție un alt diagnostic, ce include o vasculită cronică cum ar fi poliarterita nodoasă.

## 2.6. Considerații suplimentare

O ecocardiogramă trebuie efectuată în faza acută a bolii și la 6-8 săptămâni de la debut pentru a confirma eficacitatea tratamentului (Newburger și colab, 2004). Repetate examene clinice ale pacienților cu BK trebuie efectuate în cursul primelor 2 luni pentru depistarea unor aritmii, a insuficienței cardiace, a unor insuficiențe valvulare sau a unei miocardite. Copiii cu anomalii ale arterelor coronare, primesc în general o terapie antitrombotică, pe termen lung, cu aspirină, dipiridamol sau alte medicamente ca și o evaluare regulată cardiacă.

Dilatația arterei coronare mai mică de 8 mm, regresează, în general, în timp, iar cele mai mici anevrisme se rezolvă integral, situație dovedită prin eco-

cardiogramă (Fukushige și colab, 1996). Vindecarea se realizează prin proliferare fibrointimală, frecvent asociată cu calcificare, dar reactivitatea vasculară nu revine la normal, în ciuda unui aspect normal, dar grosier (Dhillon și colab, 1996). Copiii trebuie astfel să fie urmăriți indefinit după BK, având în vedere posibilitatea unor malformații/dilatații ale arterelor coronare ce survin tardiv sau chiar a unei morți subite. Copiii cu BK severă pot dezvolta, de asemenea, ocluzie coronariană cu infarct miocardic, aritmii sau moarte subită (McConnel și colab, 1998), iar cei ce dezvoltă ocluzii ale arterelor periferice pot evolua la ischemie locală sau gangrenă (Tomita și colab, 1992).

Variate terapii au fost încercate pentru restaurarea circulației, deși controlul inflamației vasculare cu Ig i.v. sau corticosteroizi constituie o condiție esențială pentru reperfuzia arterială. Dacă tromboza arterială este prezentă, terapia trebuie să includă tromboliză sau vasodilatatoare, dacă viabilitatea țesuturilor este amenințată, în principal prin vasospasm.

Williams și colab (2002) sugerează un rol potențial al *abciximab*, un anticorp monoclonal, care inhibă receptorul glicoproteinei plachetare II b/III a. Un grup de cercetători de la Universitatea Utah au raportat creșterea rezoluției anevrismelor coronariene la pacienții cu BK care au primit *abciximab*, în comparație cu cei care au primit un tratament convențional.

Cazurile clinice raportate ulterior au avut totuși o evoluție mai puțin promițătoare (Dedeoglu și Sundel, 2005). În general, cu un tratament modern și urmărire cardiologică, prognosticul copiilor cu BK este excelent. Urmărirea pe termen lung a copiilor fără anomalii persistente ale arterei coronare în Japonia a demonstrat că după 25 de ani morbiditatea și mortalitatea BK nu a crescut (Nakamura și colab, 2002). De fapt, studiile sugerează că teama de evenimentele cardiace este mai dezamăgitoare decât problemele medicale actuale la cei mai mulți copii cu BK (Baker și colab, 2003).

## 3. Poliarterita nodoasă (PAN)

PAN este o vasculită caracterizată prin necroză fibrinoidă însoțită de formarea de anevrisme, ce afectează arterele de calibr mic și mediu. Această entitate are o importanță istorică, fiind prima leziune vasculară de cauză neinfecțioasă. Prima descriere a bolii a fost făcută de Kussmaul și Maier, care au descris într-o vastă lucrare un caz în vârstă de 27 de ani cu afectare viscerală difuză asociată cu manifestări de inflamație sistemică (febră, oboseală, scădere în greutate).

Aproximativ 1/3 din copiii cu PAN au totuși o formă clinică limitată la tegumente și articulații (Dedeoglu și Sundel, 2005).

Pe plan mondial PAN este cel mai frecvent asociată cu infecțiile hepatice B sau C (Blanco și colab, 1998).

Datorită, poate, frecvenței relativ reduse a acestor infecții la copil, PAN pediatrică este destul de rară, în special în America de Nord; incidența atinge un vârf la vârsta de 9-10 ani și este ușor mai frecventă la băieți decât la fete (Ozen și colab, 2004). Nici o asociere clară genetică nu a fost identificată, deși o serie de rapoarte sugerează o asociere a PAN cu Febra Mediteraneană Familială (FMF). Până la 1% din pacienții cu FMF prezintă PAN, dar această asociere pare mai „blândă” decât forma de boală idiopatică și este însoțită de un prognostic mai bun (Ozen și colab, 1992).

PAN cutanată este de obicei limitată la tegumente și sistemul musculoscheletic; ea apare, în mod obișnuit, după o faringită streptococică. Se notează prezența de: *livedo reticularis*, *rash* maculo-papulos, noduli cutanați dureroși, paniculită, edeme dure și artrită (cele mai afectate articulații fiind genunchii și gleznelor) (Fink, 1986). Reactanții de fază acută pot fi normali sau crescuți, reflectând, cel puțin parțial, severitatea infecției declanșatoare/incitante (David și colab, 1993; Sheth și colab, 1994). Simptomele sunt mai mult „deranjante” decât „incapacitante” și tratamentul constă „în general” în administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene și steroizi. Boala tinde să persiste sau să recidiveze, astfel că mulți pacienți necesită o terapie „cumpătată” cu steroizi pe o perioadă de timp prelungită. Medicația poate include methotrexat sau alți agenți imunosupresori; de asemenea și inhibitorii TNF (*infliximab*), au fost raportați ca eficienți (Garcia-Porrúa și colab, 2003). Profilaxia cu penicilină poate preveni izbucnirea bolii cauzată de infecțiile streptococice recurente.

PAN sistemică poate afecta virtual orice arteră musculară. Consecutiv, pe lângă simptomele bolii, boala sistemică adaugă o vastă participare a disfuncției organice. Purpura palpabilă, *livedo*, leziunile necrotice dermice, durerile abdominale, artrita/artralgiiile, miozita/mialgiile, hipertensiunea renovasculară, deficitul neurologic, boala pulmonară și arterita coronarelor pot fi văzute la prezentarea la medic sau în cursul evoluției bolii, astfel că PAN trebuie luată în discuție în diagnosticul diferențial al oricărei afecțiuni inflamatorii sistemice nediagnosticate (Mouthon și colab, 2002). Datorită pleomorfismului său, PAN poate fi confundată cu: forma sistemică a artritei reumatoide juvenile, boala Kawasaki sau dermatomiozita.

Evaluarea paraclinică, confirmă inflamația sistemică incluzând: anemia, leucocitoza, trombocitoza și creșterea VSH, PCR și a imunoglobulinelor. Un test ANCA pozitiv [cu prezența celor două tipuri: p-ANCA (antiperinucleari) și c-ANCA (anticitoplasmatici)] indică, în general, o glomerulonefrită pauci-imună mai degrabă decât o PAN. Proteinuria, hematuria și creșterea în serul sanguin a ureei și creatininei sunt, de

asemenea, manifestări obișnuite. Nivelul complementului seric este normal. Pentru diagnosticul de vasculită, este necesar, de obicei, a se efectua o biopsie tisulară și o documentare radiologică.

Histopatologic, leziunile în PAN, afectează cele trei tunici ale arterelor (adventicea, media și intima), la nivelul cărora se constată un infiltrat cu polimorfonucleare (în faza acută) și cu mononucleare (în faza subacută și cronică). În afara leziunilor inflamatorii, la nivelul vaselor afectate apar dilatații microanevrismale, rupturi cu hemoragii și tulburări ischemice. În unele cazuri sunt afectate numai vasele mici (arteriole, capilare), realizându-se o PAN „microscopică”. Mai multe studii au demonstrat că biopsia cutanată este sensibilă, dar nespecifică, în timp ce biopsia musculară este mai puțin sensibilă, dar mult mai specifică. Biopsia musculară se efectuează atunci când organele afectate (plămâni, rinichi...) sunt greu accesibile. Într-un studiu efectuat de Albert și colab (1988) s-a demonstrat că o singură biopsie musculară sau de nerv dintr-o zonă care este afectată (bolnavul prezentând manifestări clinice în acea arie) sau o arteriografie la cei care nu aveau o simptomatologie localizată la anumite organe, constituie cele mai importante investigații pentru diagnosticul pozitiv de PAN.

Arteriografia evidențiază dilatații sacciforme, fuziforme ce alternează cu arii de îngustare a calibrului vascular (figura 2); aceste anevrisme sunt prezente mai ales la nivelul rinichiului, ficatului și arterelor mezenterice. Aceste manifestări imagistice care realizează aspectul tipic de „mărgele înșirate pe o ață” (arii de stenoze și dilatații vasculare) dau PAN acest nume. Morfopatologic aceste manifestări corespund implicării vasculare segmentare cu formarea de noduli și anevrisme, rezultat al necrozei fibrinoide panmurale. Modificările imagistice citate, dispar o dată cu evoluția favorabilă a vasculitei.

Tratamentul PAN are ca scop diminuarea inflamației vasculare sistemice și constă, în principal, în



**Figura 2**  
Poliarterită nodoasă:  
anevrisme la nivelul  
arteriolelor renale

administrarea de steroizi în doze mari. Alți agenți imunosupresori, ca ciclofosfamida, la început pe cale orală, zilnic sau lunar, în doze mari, intravenos, par benefici în ameliorarea evoluției PAN. Azathioprina, methotrexatul, Ig i.v. și mai recent, inhibitori ai TNF, ce modifică răspunsul biologic, au fost utilizați la un număr de pacienți. Sunt necesare *trialuri* controlate, randomizate, pentru a determina care sunt cele mai eficiente terapii de remisiune și întreținere, ca predictorii ai răspunsurilor pacienților luați individual. Cu toate acestea, recente revizuri ale atitudinii terapeutice în PAN la copii sugerează un excelent prognostic general, cu o rată de mortalitate sub 5% în ultimii 4 ani (Ozen și colab, 2004).

#### 4. Arterita Takayasu (AT)

AT este a treia ca importanță din cele mai comune vasculite ale copilului (Brogan și colab, 2000). Cauza AT rămâne necunoscută, deși histopatologia și imunohistochimia eșantioanelor bioptice sau necroptice de la adulți cu AT sugerează un mecanism primar mediat de celulele T (CD<sub>4</sub><sup>+</sup>) (Noris, 2001). Histopatologic, leziunile din AT constau din modificări granulomatoase ce progresează de la adventicea vasculară la medie, nediferențiate de cele văzute în arterita cu celule gigante și în arterita temporală (Seo și colab, 2004). Diagnosticul de AT se bazează pe distribuția afectării – primar la nivelul aortei și ramurilor sale – și pe vârsta tânără a pacienților, în mod tipic sub 40 de ani. AT este mai frecventă în Estul îndepărtat și Vestul Africii decât în Europa și America de Nord. Unele asocieri HLA au fost constatate în Japonia, dar acestea nu s-au confirmat la alte populații (Kimura și colab, 2000).

Debutul AT este mai comun în cursul celei de a treia decade de viață, dar boala la copil a fost citată precoce, chiar în primul an de viață (David și colab, 1993). Ca și la adulți, există o predominanță semnificativă la pacientele de sex feminin, la copiii cu AT, precum și o distribuție a afectării vasculare, paralelă cu cea de la adult, cu o difuză afectare aortică predominantă. Într-un studiu recent asupra AT la copil, vârsta medie de debut era de 11,4 ani, iar 2/3 din pacienți erau de sex feminin (Yalcindag și colab, 2001).

Semnele și simptomele AT includ: hipertensiunea arterială, cardiomegalia, VSH crescută, febra, obeșea, palpitațiile, vărsăturile, nodulii, artralgiile, claudicația, scăderea în greutate și durerile toracice. Întârzierea diagnosticului la copil este de 19 luni, mult mai lungă decât cea raportată la cele mai multe serii de adulți (Kerr și colab, 1994). Posibil din cauza întârzierii diagnosticului, mortalitatea este de 33%, de asemenea, semnificativ mai înaltă decât cea raportată la seriile de adulți.

Odată ce AT este suspectată, angiografia constituie metoda standard utilizată pentru diagnostic. Arteriografia globală a aortei cu vizualizarea ramurilor sale evidențiază îngustarea/ocluzia difuză/segmentară la nivelul aortei/ramurilor sale primare sau la arterele mari de la nivelul membrelor (modificări neimputabile aterosclerozei sau unei displazii fibromusculare sau altor cauze). Biopsia evidențiază leziuni de vasculită necrozantă cu celule gigante.

În ultimii ani CT și MR-angiografia s-au dovedit a fi mai utile ca tradiționalele angiografii și pe departe mai puțin invazive. MRI are avantajul de a evidenția și inflamația pereților vasculari. Această informație este utilă în mod particular datorită necesității de a suprima procesul inflamator/vasculita și în consecință de a preveni progresiunea bolii. *Markerii* paraclinici pot fi integral normali cu toată progresiunea inflamației; din această cauză MRI rămâne cel mai sensibil test potențial pentru boala reziduală (Tso și colab, 2002).

Ca și în alte vasculite, diagnosticul precoce și terapia agresivă sunt importante în AT pentru prevenirea leziunilor vasculare ireversibile și, în consecință, a compromiterii consecutive a organelor vitale.

Steroizii și agenții imunosupresori tipici folosiți în alte vasculite – ce includ: ciclofosfamida, methotrexatul și azathioprina – au demonstrat o eficacitate variabilă și în AT. Un recent studiu efectuat pe adulții cu AT în Clinica Cleveland a demonstrat o rată crescută a răspunsului la inhibitorii TNF (Hoffman și colab, 2004). Este important ca înainte de instituirea terapiei cu inhibitorii TNF să se testeze pacienții pentru tuberculoză, deoarece aortita este asociată cu infecții cu mycobacterii, în special în țările slab dezvoltate (Seo și colab, 1991).

#### 5. Angeita primară a sistemului nervos central

Angeita primară a SNC este potențial una din cele mai „provocatoare” boli căreia medicul clinician trebuie să-i facă față atât pe plan diagnostic cât și pe plan terapeutic (Calabrese, 2001). Prin definiție, manifestările sistemice ale bolii sunt, de obicei, absente, reacții fazei acute sunt tipic normale și examenul LCR poate fi, de asemenea, nerelevant (Gallagher și colab, 2001).

Astfel, pentru a pune diagnosticul înainte ca pacientul să ajungă prin deces la autopsie, clinicianul trebuie să aibă un înalt nivel de suspiciune când copiii prezintă chiar o infimă sugestie de vasculită. Un studiu recent bazat pe 62 de pacienți cu angeita primară a SNC [PACNS – *primary angiitis of the central nervous system* (c PACNS)] ajută să se facă lumină asupra simptomelor care pot sugera includerea PACNS în diagnosticul diferențial la un copil (Benseler și colab, 2004). Cele mai comune acuze prezentate erau cefa-

leca (80%) și deficitul focal neurologic (78%), urmate de hemipareză în 62%. Când o bine definită anomalie de origine infecțioasă, toxică sau vasculară nu poate fi pusă în discuție în prezența acuzelor – citate mai sus – se indică investigarea imagistică a vaselor cerebrale. O MRI normală asociată cu un aspect normal al LCR constituie o valoare negativă, înalt predictivă pentru *c PACNS*. Cu toate acestea în 5%-10% din cazurile de *c PACNS*, numai o biopsie cerebrală sau meningeală, ghidată de anomalii clinice sau obținute prin MRI sau efectuate „orb“ relevă evidența diagnosticului de vasculită. Deși biopsia cerebrală rămâne o referință standard pentru diagnosticul *c PACNS*, chiar aceste rezultate pot fi fals negative din cauza frecvenței limitate a bolii. Biopsia este, de asemenea, utilă în excluderea „mimării“ vasculitei SNC, în special, de o infecție atipică care ar putea să fie „agravată“ dacă se instituie empiric o terapie imunosupresoare.

*PACNS* poate avea o evoluție rapid progresivă și devastatoare neurologic, situație care impune „cântărirea“ riscurilor procedurilor de diagnostic, pentru a nu „împiedica“ sau întârzia efectuarea unui diagnostic prompt și instituirea unei terapii adecvate. Tratamentul include invariabil corticosteroizi și un agent imunosupresor potent, de obicei ciclofosfamida. Evoluția sub acești agenți terapeutici (corticoizi și ciclofosfamidă) utilizați pentru obținerea controlului inițial al bolii, urmați de methotrexat sau azathioprină pentru terapia de întreținere este excelentă (Benseler și colab, 2004).

## 6. Vasculitele asociate cu ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic antibody – associated vasculitides*)

### 6.1. Granulomatoza Wegener (GW)

Granulomatoza Wegener (GW) este o vasculită necrozantă granulomatoasă care „clasic“ afectează aparatul respirator – căile respiratorii superioare și plămânul – și rinichiul; această entitate este neobișnuită la copil. GW afectează vasele de calibrul mic și mediu.

Ca și în alte vasculite asociate cu ANCA, biopsia leziunilor active evidențiază o poliangeită pauci-imună microscopică. Testele serologice sunt pozitive pentru *c ANCA* dirijate împotriva PR-3. Datele disponibile sugerează că manifestările clinice la copii sunt similare cu cele de la adulți (Rottem și colab, 1993). Într-un raport recent pe 17 copii, afectarea nasului și sinusurilor era prezentă la 100%, boala respiratorie la 87%, artralgiile, manifestările oculare, cutanate sau cele renale, fiecare în aproximativ 50% din cazuri, boala gastrointestinală în 41% din cazuri și afectarea SNC în 12% din cazuri (Langford și colab, 1996). În această serie ca și în alte serii pediatrice, stenoza subglotică a fost mai frecventă decât la adulți, notată la aproximativ 50% din copiii cu GW.

Deși cauza GW rămâne încă necunoscută, patogenza pare să fie în raport cu ANCA. ANCA stabilizează cel mai probabil aderența neutrofilelor la endoteliul vascular și activează neutrofilele și monocitele care suferă o „ardere“ oxidativă. Activarea celulelor fagocitare determină creșterea expresiei citokinelor proinflamatorii (ex: TNF- $\alpha$  și IL-8) cu rezultat citotoxicitatea celulelor endoteliale (Huugen și colab, 2004).

Cei mai mulți copii cu GW prezintă manifestări respiratorii superioare ca: epistaxis, sinuzită, otită medie sau hipoacuzie. Tusea, *wheezing*-ul, dispneea și hemoptizia sunt printre manifestările tractului respirator inferior. Deoarece cauzele benigne ale acestor simptome sunt mult mai prevalente decât GW la copil, acești pacienți sunt tratați, de obicei, pentru infecții sau alergii. Mai mult, cu toate că se cunoaște severitatea potențială a glomerulonefritei din GW, afectarea renală poate fi inițial asimptomatică. Totuși, în alte rare situații, pediatrul, trebuie să pună în discuție și GW la un copil cu o boală respiratorie, neobișnuit de persistentă sau severă. Radiografia toracică poate fi în particular utilă când se suspectează diagnosticul de GW, deoarece chiar la pacienții asimptomatici, până la 1/3 din ei prezintă anomalii radiologice.

Confirmarea diagnosticului de GW se bazează pe rezultatele biopsiei. Inflamația vasculară granulomatoasă necrozantă este foarte sugestivă la un copil cu manifestări clinice evidente. *c ANCA* (anticorpii anti-neutrofili citoplasmatici) ce au ca țintă PR-3 sunt pozitivi la mulți pacienți (Yu și colab, 2003). Deși acești anticorpi sunt cu o specificitate înaltă, ei pot fi constatați și în alte boli, ca fibroza chistică, ce este mai obișnuită la copii decât GW. Prezența unui titru pozitiv pentru ANCA trebuie să nu înlocuiască biopsia tisulară pentru confirmarea diagnosticului de GW; de asemenea, *screeningul* pentru ANCA nu trebuie să se substituie unei anamneze minuțioase și unui examen fizic complet. Rolul monitorizării titrului ANCA, ca un *marker* de activitate al bolii este, de asemenea, controversat. Unele studii subliniază corelația între titrul crescut de ANCA și recăderile GW, în timp ce alte studii nu găsesc nici o corelație (Langford și colab, 2001).

În absența unei terapii cu imunosupresoare, GW este în mod frecvent, rapid progresivă și chiar fatală.

Practica terapeutică curentă în GW reflectă acest potențial și se bazează pe o combinație potentă de *steroidi*, *ciclofosfamidă*, *azathioprină*, *methotrexat* și, mai recent, *mycophenolat mofetil* și  *$\alpha$ -blocanți-TNF*. Date preliminare evidențiază că *etanercept*, agent anti-TNF nu și-a probat eficiența la adulții cu GW, dar *infliximab* s-a dovedit eficient (*N Engl J Med*, 2005).

Cu toate progresele în managementul GW, această boală continuă să determine o morbiditate și mortalitate semnificativă prin recidive și toxicitatea legată

de tratament. Stenoza subglotică nu răspunde la terapia sistemică, dar necesită dilatație chirurgicală și injecții locale cu steroizi. La pacienții cu boală respiratorie superioară, *trimethoprim-sulfamethoxazol* s-a dovedit benefic (Langford și colab, 1999), probabil prin suprimarea infecțiilor de căi aeriene superioare care pot activa inflamația vasculară.

## 6.2. Poliangeita microscopică

Poliangeita microscopică este o vasculită necrozantă a vaselor mici fără formarea de granuloame. Manifestările clinice tipice domină la nivel renal și pulmonar, în special traduse prin glomerulonefrită segmentară focală și hemoragie pulmonară. Afecțiunea se caracterizează prin prezența de autoanticorpi *pANCA* specifici pentru mieloperoxidază (MPO) la examinarea prin *immunoblotting*. De fapt, acești autoanticorpi par să fie integrați patogeniei bolii, granulele citotoxice ale neutrofilelor activate fiind cauza leziunii vasculare locale (Heeringa și colab, 2004). Astfel este prudent de a face diagnosticul de poliangeită microscopică în absența autoanticorpilor *pANCA*. Confirmarea histopatologică prin biopsie sau prin investigație angiografică a inflamației vasculare devine necesară pentru confirmarea diagnosticului deoarece prezența autoanticorpilor ANCA poate fi văzută și într-o varietate de afecțiuni ce includ boala inflamatorie intestinală, colangita sclerozantă primară și silicoza.

Prin stabilirea diagnosticului de poliangeită microscopică se identifică o boală cu o evoluție severă și cronică, cu un risc semnificativ de insuficiență renală cronică. Pentru realizarea controlului acestei boli mulți pacienți necesită terapie cu ciclofosamidă. O serie de medicamente pot fi utile pentru realizarea și menținerea remisiunii bolii (Sanders și colab, 2003). Recent s-a demonstrat că o singură cură de *rituximab* pe o perioadă de 4 săptămâni poate înlocui terapiile cu ciclofosamidă și corticoizi pe termen lung (Keog și colab, 2005).

## 6.3. Sindromul Churg-Strauss (granulomatoza alergică cu angeită)

Sindromul Churg-Strauss (SCS) este extrem de rar la copil. Prima relatare a bolii la copil a fost făcută în ultima decadă la un adolescent care prezenta manifestări pulmonare, cutanate, cardiace, gastrointestinale și ale nervilor periferici.

Faza prodromală a SCS se manifestă numai ca o rinită alergică și astm bronșic și poate persista timp de mai mulți ani.

Faza a doua se caracterizează prin înrăutățirea astmului, eozinofilie periferică și infiltrate pulmonare.

În faza a treia – faza vasculitică – devin evidente manifestările unei vasculite sistemice, cu scădere în greutate, febră, artralгии, mialгии, *rash* nodular și neuropatie. Manifestările astmatice diminuează în faza vasculitică. În unele cazuri, poate fi dificil de a diferenția SCS de poliarterita nodoasă (PAN), deși în SCS hipertensiunea renală și nefrita sunt neobișnuite, iar eozinofilia este remarcabilă.

Diagnosticul de SCS se face prin biopsie tisulară, care evidențiază prezența de infiltrate eozinofilice perivascularare semnificative și ocazional granuloame extravascularare. Autoanticorpii de tip ANCA (*antineutrophil cytoplasmic autoantibodies*) dirijați direct atât împotriva PR-3 cât și a MPO pot fi evidențiați în SCS. Eozinofilia sanguină este semnificativă (peste 20% din numărul de leucocite – peste 1500/mm<sup>3</sup> sau chiar peste 2000/mm<sup>3</sup>).

La pacienții tratați adecvat se descrie și o fază a IV-a – cea *postvasculitică* –, stadiu în care marea majoritate a manifestărilor clinice ale bolii dispar rapid sub tratament, cu tendința de a persista HTA, neuropatia și afectarea renală; de asemenea, astmul poate persista sau să evolueze cu recurențe.

Tratamentul optim al SCS nu este clar, deși unele lucrări subliniază că 90% din pacienți răspund favorabil la cortizon. Anterior introducerii corticoterapiei majoritatea bolnavilor aveau o evoluție fatală. Corticoterapia se administrează inițial în doze foarte mari (doza = 40-60 mg/zi) pe o perioadă de câteva săptămâni. Odată cu ameliorarea manifestărilor clinice și a parametrilor de laborator (numărul de eozinofile, leucocite și VSH) dozele se vor scădea treptat. Persistența nevritei periferice, nefritei sau a afectării cardiace necesită prelungirea terapiei pe o perioadă de mai multe luni.

Controlul bolii este necesar datorită faptului că sindromul Churg-Strauss netratat este de obicei progresiv. Cele mai multe decese sunt cauzate de afectarea cardiacă, urmată de evoluția severă a manifestărilor gastrointestinale și ale SNC. Deoarece SCS este sensibil la corticoizi, această terapie oferă posibilitatea continuării până ce efectele sale devin evidente. În cazurile în care răspunsul la corticoizi nu este adecvat sau dacă apar recăderi frecvente se indică tratament cu ciclofosamidă sau azatioprină. HTA din faza de vasculită sau postvasculită necesită terapie adecvată cu medicamente antihipertensive.

## VI. VASCULITELE SECUNDARE

Vasculitele pot să apară în cadrul unei largi varietăți de infecții, boli sistemice sau după diverse medicamente. Aceste variate cauze par să reprezinte o înaltă susceptibilitate la inflamația vasculară, deoarece mulți copii sunt expuși la diverse *virusuri* (parvovirusul B19,

HIV, varicela), rickettsii, bacterii, fungi, mycobacterii, *boli inflamatorii sistemice* (lupusul eritematos sistemic, dermatomiozita juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă, sarcoidoza, sindromul intestinal inflamator), *tumori și medicamente* (incluzând *leflunomid*, inhibitori ai TNF și agenți anti-tiroidieni). Au fost raportate atât vasculite leucocitoclastice cât și vasculite necrozante (Weyand și colab, 2003). În cele mai multe cazuri, îndepărtarea factorului declanșant (*trigger*-ului) sau controlul situației create conduce la remisiunea vasculitei.

## 1. Boala Behçet (BB)

Boala Behçet (BB) este o entitate inflamatorie multistemică cu manifestări similare cu acelea din spondilartropatii. BB se caracterizează prin triada: ulcere orale recurente, ulcere genitale și uveită, dar orice alt organ sau sistem poate fi implicat (tegumente, articulații, SNC sau tractul gastrointestinal) și inflamația vasculară este frecvent o manifestare proeminentă. Atât arterele cât și venele pot fi afectate, dar o predicție particulară pentru această boală o au venulele.

De asemenea, o caracteristică pentru BB este tendința pentru dezvoltarea de tromboze, ce include tromboza venelor profunde și tromboflebita. Aneurismele arteriale pot să apară, iar aneurismele pulmonare sunt o cauză semnificativă de mortalitate (Uziel și colab, 1998).

Boala Behçet (BB) se consideră că apare când un agent infecțios declanșează un răspuns inflamator amplu la o gazdă susceptibilă genetic. La populațiile turcă și japoneză, la care boala are o prevalență crescută HLA-B<sub>51</sub> este un *marker* pentru BB (Park și colab, 2002) și răspunsul imun celular aberant pare să implice

celulele  $\gamma\delta$ -T. Mecanismul imun mediat prin anticorpi poate, de asemenea, avea un rol, dat fiind cazurile de BB neonatale tranzitorii cauzate de pasajul transplacentar al anticorpilor de la mamele afectate.

O serie de agenți imunomodulatori, ce includ IFN- $\alpha$ , thalidomida și dapsona, sunt eficienți în unele cazuri de BB ca și o varietate de agenți imunosupresori, ca steroizii, ciclofosfamida și azathioprina (Sakare și colab, 2000). Prognosticul BB pare să fie nefavorabil la băieții tineri. În general, boala este mai puțin severă în țările occidentale.

## 2. Sindroamele febrile periodice

În cursul ultimilor 5 ani au fost descrise noi situații/boli autoinflamatorii\* cauzate de mutații la nivelul factorilor ce reglează inflamația (Dedeoglu și Sundel, 2005). În sindroamele febrile periodice se descrie o asociere cu vasculita. Anomalia genică responsabilă de *Febra Mediteraneană Familială*, o mutație disfuncțională a proteinei *pyrin*, predispune purtătorii la dezvoltarea purperei Schönlein-Henoch și poliarteritei nodoase (Ozen și colab, 1999). Lamprecht și colab (2004) au raportat recent o vasculită a vaselor mici la un pacient care prezenta un alt sindrom febril periodic, cauzat de receptorul TNF asociat mutației sindromului febril periodic; autorii emit ipoteza că metabolismul anormal al TNF la acel pacient determină o prematură activare leucocitară și lezare endotelială. Gradul în care anomalii similare în reglarea inflamației poate fi luat în discuție pentru alte cazuri de vasculite rămâne deocamdată necunoscut. Aceste cazuri au deschis însă noi perspective în investigarea patogenezei bolilor vasculare sistemice.

## BIBLIOGRAFIE

1. **AntrAsian Alis** – Vasculitele imune. Teză de doctorat, UMF, București, 1998.
2. **April MM, Burns JC, Newburger JW et al** – Kawasaki disease and cervical adenopathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1989, 115, 512.
3. **Baker AL, Gauvreau K, Newburger JW et al** – Physical and psychosocial health in children who have had Kawasaki disease. *Pediatrics*, 2003, 111, 579.
4. **Beiser AS, Takahashi M, Baker AL et al** – A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *Am J Cardiol*, 1998, 81, 1116.
5. **Benseler S, Schneider R** – Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol*, 2004, 16, 43.
6. **Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V et al** – Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum*, 1997, 40, 859.
7. **Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V et al** – Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. *Medicine* (Baltimore), 1998, 77, 403.
8. **Bowyer SL, Ragsdale CG, Sullivan DB** – Factor VIII related antigen and childhood rheumatic diseases. *J Rheumatol*, 1989, 16, 1093-1097.
9. **Bowyer SL, Roettcher P** – Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. Pediatric Rheumatology Database Research Group. *J Rheumatol*, 1996, 23, 1968.
10. **Brogan PA, Dillon MJ** – Vasculitis from the pediatric perspective. *Curr Rheumatol Rep*, 2000, 2, 411.
11. **Brogan PA, Shah V, Bagga A et al** – T cell V beta repertoires in childhood vasculitides. *Clin Exp Immunol*, 2003, 131, 517.
12. **Burns JC, Capparelli EV, Brown JA et al** – Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canada Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17, 1144.
13. **Burns JC, Glode MP** – Kawasaki syndrome. *Lancet*, 2004, 364, 533.
14. **Burns JC, Masson WH, Glode MP et al** – Clinical and epidemiological characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *J Pediatr*, 1991, 118, 680.

\* Termenul de boli autoinflamatorii se referă la un grup de boli caracterizate prin crize/atacuri produse de procese inflamatorii aparent neprovocate, fără un nivel semnificativ fie al autoanticorpilor, fie al celulelor T autoreactive. În ultimii 7 ani au fost identificate cauzele genetice a 8 sindroame ereditare autoinflamatorii (Shai Padeh, *Pediatr Clin N Am*, 2005, 52, 577-609).

15. **Calabrese L** – Primary angitis of the central nervous system. The penumbra of vasculitis. *J Rheumatol*, 2001, 28, 465.
16. **Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA et al** – The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum*, 1990, 33, 1108.
17. **Center for Disease Control** – Revised diagnostic criteria for Kawasaki disease. *MMWR*, 1990, 39 (N 44-13), 27-28.
18. **Chang WL, Yang YH, Lin YT et al** – Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr*, 2004, 93, 1427.
19. **Chaussain M, De Boisscai D, Kalifa G et al** – Impairment of lung diffusion capacity in HSP. *J Pediatr*, 1992, 121, 12.
20. **Coppo R, Amore A, Gianoglio B** – Clinical features of Henoch-Schönlein purpura. Italian Group of Renal Immunopathology. *Ann Med Interne (Paris)*, 1999, 150, 143.
21. **David J, Ansell BM, Woo P** – Polyarteritis nodosa associated with streptococcus. *Arch Dis Child*, 1993, 69, 685.
22. **Dedeoglu Fatma, Sundel PS** – Vasculitis in children. *Pediatr Clin North Am*, 2005, 52, 547-575.
23. **Dengler LD, Capparelli EV, Bastian JF et al** – Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17, 478.
24. **Dhillon R, Clarkson P, Donald AE et al** – Endothelial dysfunction late after Kawasaki disease. *Circulation*, 1996, 94, 2103.
25. **Eldem B, Onur C, Ozen S** – Clinical features of pediatric Behçet's disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1998, 35, 159.
26. **Fazzini F, Peri G, Doni A et al** – PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum*, 2001, 44, 2841.
27. **Fink CW** – Vasculitis. *Pediatr Clin North Am*, 1986, 33, 1203.
28. **Fukushige J, Takahashi N, Ueda K et al** – Long-term outcome of coronary abnormalities in patients after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*, 1996, 17, 71.
29. **Furusho K, Kamiya T, Nakano H et al** – High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*, 1984, 2, 1055.
30. **Gallagher KT, Shaham B, Reiff A et al** – Primary angitis of the central nervous system in children: 5 cases. *J Rheumatol*, 2001, 28, 616.
31. **Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA** – Successful response to infliximab in a patient with undifferentiated spondylarthropathy coexisting with polyarteritis nodosa-like cutaneous vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*, 2003, 21, S138.
32. **Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C et al** – Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*, 2002, 360, 1197.
33. **Gunasekaran TS, Berman J, Gonzalez M** – Duodenitis: is it idiopathic or is it Henoch-Schönlein purpura without the purpura? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 30, 22.
34. **Heeringa P, Tervaert JW** – Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides: are ANCA really pathogenic? *Kidney Int*, 2004, 65, 1564.
35. **Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD et al** – Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*, 2004, 50, 2296.
36. **Hsieh KS, Weng JP, Lin CC et al** – Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatrics*, 2004, 114, 689.
37. **Hunder GG, Wilking AP** – Classification of the vasculitides in children. *Uptodate*, 2005.
38. **Huungen D, Tervaert JW, Heeringa P** – Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and pathophysiology: new insights from animal models. *Curr Opin Rheumatol*, 2004, 16, 4.
39. **Jennette JC** – Implications for pathogenesis of patterns of injury in small-and medium-sized vessel vasculitis. *Cleve Clin J Med*, 2002, 69 (suppl 2), S133.
40. **Jennette JC, Falk RJ** – Do vasculitis categorization systems really matter? *Curr Rheumatol Rep*, 2000, 2, 430.
41. **Joffe A, Kabani A, Jadavji T** – Atypical and complicated Kawasaki disease in infants. Do we need criteria? *West J Med*, 1995, 162, 322.
42. **Kallenberg CG, Heeringa P** – Pathogenesis of vasculitis. *Lupus*, 1998, 7, 280.
43. **Kato H, Koike S, Tanaka C et al** – Coronary heart disease in children with Kawasaki disease. *Jpn Circ J*, 1979, 43, 469.
44. **Kawasaki T** – Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi*, 1967, 16, 178.
45. **Kawasaki Y, Suzuki J, Sakay N et al** – Clinical and pathological features of children with purpura nephritis: risk factors associated with poor prognosis. *Clin Nephrol*, 2003, 60, 153.
46. **Keog KA, Wylam ME, Stone JH et al** – Induction of remission by B lymphocyte depletion in 11 patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*, 2005, 52, 262-268.
47. **Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J et al** – Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*, 1994, 120, 919.
48. **Kimura A, Ota M, Katsuyama Y et al** – Mapping of the HLA-linked genes controlling the susceptibility to Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol*, 2000, 75(suppl 1), S 105.
49. **Kusakawa S, Tataru K** – Efficacies and risks of aspirin in the treatment of the Kawasaki disease. *Prog Clin Biol Res*, 1987, 250, 401.
50. **Lamprecht P, Moosing F, Adam-Klages S et al** – Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis*, 2004, 63, 1518.
51. **Langford CA, Sneller MC** – Update on the diagnosis and treatment of Wegener's granulomatosis. *Adv Intern Med*, 2001, 46, 177.
52. **Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW et al** – Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*, 1996, 39, 1754.
53. **Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS et al** – A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum*, 1999, 42, 2666.
54. **Leung DY** – The potential role of cytokine-mediated vascular endothelial activation in the pathogenesis of Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn*, 1991, 33, 739.
55. **Martino F, Agolini D, Tsalikova E et al** – Nailfold capillaroscopy in Henoch-Schönlein purpura: a follow-up study of 31 cases. *J Pediatr*, 2002, 141, 145.
56. **McConnell ME, Hannon DW, Steed RD et al** – Fatal obliterative coronary vasculitis in Kawasaki disease. *J Pediatr*, 1998, 133, 259.
57. **Nakamura Y, Yanagawa H, Harada K et al** – Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: the fifth look. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2002, 156, 162.
58. **Newburger JW, Takahashi M, Burns JC et al** – The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*, 1986, 315, 341.
59. **Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS et al** – A single intravenous of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*, 1991, 324, 1633.
60. **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, 1708.
61. **Noris M** – Pathogenesis of Takayasu's arteritis. *J Nephrol*, 2001, 14, 506.
62. **Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T et al** – Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr*, 2003, 143, 363.
63. **Ozen S** – Vasculopathy, Behçet's syndrome and familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol*, 1999, 11, 393.
64. **Ozen S, Anton J, Arisoy N et al** – Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr*, 2004, 145, 517.
65. **Ozen S, Besbas N, Saatci U et al** – Diagnostic criteria for polyarteritis nodosa in childhood. *J Pediatr*, 1992, 120, 206.
66. **Ozen S, Saatci U, Balkanci F et al** – Familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa. *Scand J Rheumatol*, 1992, 21, 312.
67. **Park SH, Park KS, Sea Yi et al** – Association of MICA polymorphism with HLA-B51 and disease severity in Korean patients with Behçet's disease. *J Korean Med Sci*, 2002, 17, 366.
68. **Popescu V** – Anomaliile hemostazei. In: Popescu V (sub redactia) *Algoritm diagnostic și terapeutic în Pediatrie*, 537-554, Ed Amaltea, București, 1999.
69. **Popescu V** – Purpura reumatoidă Schönlein-Henoch. În: Popescu V (ed) *Algoritm diagnostic și terapeutic*, vol 2, 575-580, Ed Amaltea, București, 2003.
70. **Praprotnik S, Rozman B, Blank M et al** – Pathogenic role of anti-endothelial cell antibodies in systemic vasculitis. *Wien Klin Wochenschr*, 2000, 112, 660.
71. **Robson WL, Leung AK** – Henoch-Schönlein purpura. *Adv Pediatr*, 1994, 41, 163.

72. **Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O** – The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2002, 360, 666.
73. **Rottem M, Fauci AS, Hallahan CW et al** – Wegener granulomatosis in children and adolescents: clinical presentation and outcome. *J Pediatr*, 1993, 122, 26.
74. **Rowley AH, Baker SC, Shulman ST et al** – Detection of antigen in bronchial epithelium and macrophages in acute Kawasaki disease by use of synthetic antibody. *J Infect Dis*, 2004, 190, 856.
75. **Rowley AH, Shulman ST, Spike BT et al** – Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol*, 2001, 166, 1334.
76. **Rowley AH, Wolinsky SM, Relman DA et al** – Search for conserved viral and bacterial nucleic acid sequences corresponding to an etiologic agent of Kawasaki disease. *Pediatr Res*, 1994, 36, 567.
77. **Sakane T, Takeno M** – Current therapy in Behçet's disease. *Skin Therapy Lett*, 2000, 5, 3.
78. **Sanders JS, Slot MC, Stegeman CA** – Maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*, 2003, 349, 2072.
79. **Sano H, Izumida M, Shimizu H et al** – Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*, 2002, 161, 196.
80. **Saraclar Y, Tinaztepe K, Adalioglu G et al** – Acute hemorrhagic edema of infancy (AHEI) – a variant of Henoch-Schönlein purpura or a distinct clinical entity? *J Allergy Clin Immunol*, 1990, 86.
81. **Saulsbury FT** – Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* (Baltimore), 1999, 78, 395.
82. **Seo JW, Park IA, Yoon DH et al** – Thoracic aortic aneurysms associated with aortitis – case reports and histological review. *J Korean Med Sci*, 1991, 6, 75.
83. **Seo P, Stone JH** – Large-vessel vasculitis. *Arthritis Rheum*, 2004, 51, 128.
84. **Sheth AP, Olson JC, Estely NB** – Cutaneous polyarteritis nodosa of childhood. *J Am Acad Dermatol*, 1994, 31, 561.
85. **Shinohara M, Sone K, Tomomasa T et al** – Corticosteroids in the treatment of acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr*, 1999, 135, 465.
86. **Smith LB, Newburger JW, Burns JC** – Kawasaki syndrome and the eye. *Pediatr Infect Dis J*, 1989, 8, 116.
87. **Sundet RP** – Update on the treatment of Kawasaki disease in childhood. *Curr Rheumatol Rep*, 2002, 4, 474.
88. **Sundel RP, Baker AL, Fulton DR et al** – Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr*, 2003, 142, 611.
89. **Sundet R, Szer I** – Vasculitis in childhood. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002, 28, 625.
90. **Tomita S, Chung K, Mas M et al** – Peripheral gangrene associated with Kawasaki disease. *Clin Infect Dis*, 1992, 14, 121.
91. **Tso E, Flamm SD, White RD et al** – Takayasu arteritis: utility and limitation of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum*, 2002, 46, 1634.
92. **Uziel Y, Brik R, Padeh S et al** – Juvenile Behçet's disease in Israel. The Pediatric Rheumatology Study Group of Israel. *Clin Exp Rheumatol*, 1998, 16, 502.
93. **Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group**. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*, 2005, 352, 351-361.
94. **Weiss JE, Eberhardt BA, Chowdhury D et al** – Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol*, 2004, 31, 808.
95. **Weyand CM, Goronzy JJ** – Medium- and large- vessel vasculitis. *N Engl J Med*, 2003, 349, 160.
96. **Williams RV, Wilke VM, Tani LY et al** – Does infliximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics*, 2002, 109, E4.
97. **Yalcindag A, Sundel R** – Vasculitis in childhood. *Curr Opin Rheumatol*, 2001, 13, 422.
98. **Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y et al** – Nationwide surveillance of Kawasaki disease in Japan, 1984 to 1993. *Pediatr Infect Dis J*, 1995, 14, 69.
99. **Yanagihara R, Todd JK** – Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *Am J Dis Child*, 1980, 134, 603.
100. **Yoshinoya S** – Immune complex and vasculitis. *Nippon Rinsho*, 1994, 52, 1992-1999.
101. **Yu F, Zhao NH, Huang JP et al** – Clinical and pathological features of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated systemic vasculitis in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2003, 41, 831.