

CASO CLÍNICO

POLIARTERITIS NODOSA SISTÉMICA Y CUTÁNEA EN NIÑOS

Zoilo Morel¹, Patricia Melgarejo¹, Marco Franco¹, Pedro Delgadillo¹

¹Servicio de Reumatología. Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío

13/12/2018

Fecha de aprobación

21/12/2018

Palabras claves

Vasculitis, poliarteritis nodosa, poliarteritis nodosa cutánea, adultos, niños.

Autor para

correspondencia

Correo electrónico:
zoiloma@hotmail.com
(Z. Morel)

La Poliarteritis Nodosa (PAN) se define como la arteritis necrotizante de arterias de mediano y pequeño calibre, sin glomerulonefritis o vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas, y sin asociación a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA). La PAN es más frecuente en adultos, con igual presentación en ambos sexos. Se presenta el caso de un niño de 13 años de edad, con fiebre prolongada, artralgias, miositis, edema de miembros inferiores, lesiones petequiales y equimóticas generalizadas, trombosis venosa profunda en pierna izquierda, isquemia con posterior necrosis del dedo pulgar izquierdo, con diagnóstico de PAN sistémica; recibió tratamiento con corticoides, IGIV y ciclofosfamida, con mejoría clínica y posterior alta. El segundo caso corresponde a un varón de 9 años de edad, con cuadro de fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos, nódulos palpables y petequias en miembros inferiores y superiores, livedo reticularis en miembros inferiores, artritis en tobillos, con diagnóstico de PANc, habiendo recibido solamente corticoides, con excelente evolución.

SYSTEMIC AND CUTANEOUS POLYARTERITIS NODOSA IN CHILDREN. CASE SERIES

ABSTRACT

Keywords

Vasculitis, polyarteritis nodosa, cutaneous polyarteritis nodosa, adults, children.

Polyarteritis Nodosa (PAN) is defined as necrotizing arteritis of medium or small arteries without glomerulonephritis or vasculitis in arterioles, capillaries, or venules, and not associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). PAN is more frequent in adults, with the same presentation in both genders. We present the case of a 13-year-old boy with prolonged fever, arthralgias, myositis, lower limb edema, generalized petechial and ecchymotic lesions, deep vein thrombosis in the left leg, ischemia with subsequent necrosis of the left thumb, with diagnosis of systemic PAN; He received treatment with corticosteroids, IVIG and cyclophosphamide, with clinical improvement. The second case corresponds to a 9-year-old male, with acute fever, abdominal pain, nausea, vomiting, palpable nodules and petechiae in the lower and upper limbs, livedo reticularis in the lower limbs, with diagnosis of PANc, having received only corticoids, with excellent evolution.

Corresponding author

Email:
zoiloma@hotmail.com
(Z. Morel)

INTRODUCCIÓN

El término vasculitis se refiere a varias enfermedades que involucran inflamación de los vasos sanguíneos con posterior destrucción de tejido y/o insuficiencia

orgánica¹. Las vasculitis sistémicas son enfermedades complejas, heterogéneas y potencialmente mortales, objeto de considerable investigación básica y clínica²⁻³.

Tabla 1 Criterios finales de clasificación para Poliarteritis nodosa infantil (EULAR / PRINTO / PRES).

Histopatología:

Evidencia de vasculitis necrotizante en arterias de mediano o pequeño tamaño.

Anomalías angiográficas:

Angiografía que demuestra aneurismas,

estenosis u oclusión de arterias de mediano o pequeño tamaño, no debido a Displasia fibromuscular u otras causas no inflamatorias.

La angiografía convencional es la modalidad de imagen preferida.

Histopatología o anomalías angiográficas (obligatorio), además de uno de los cinco criterios siguientes:

Compromiso cutáneo	Livedo reticularis: patrón reticular violáceo por lo general distribuido irregularmente el tejido subcutáneo, a menudo más importante con enfriamiento. Nódulos en la piel: nódulos subcutáneos sensibles. Infartos superficiales de la piel: úlceras superficiales de la piel (piel y tejido celular subcutáneo) u otros cambios isquémicos menores (infartos del lecho ungueal, hemorragias o necrosis digitales). Infartos profundos de la piel: úlceras profundas de la piel (tejido celular subcutáneo y estructuras más profundas); Necrosis/gangrena de falange digital u otros tejidos periféricos (nariz y orejas).
Mialgia o miositis	Dolor muscular o inflamación muscular
Hipertensión	Presión arterial sistólica/diastólica mayor que el percentil 95 para la estatura.
Neuropatía periférica	Neuropatía periférica sensorial: neuropatía con pérdida de sensibilidad con distribución en guantes o calcetines. Neuritis motora: mono/múltiple neuritis motora de nervios periféricos.
Compromiso renal	Proteinuria: >0,3gr/24hs, o >30mmol/mg de albúmina en orina/creatinina en orina en una muestra de la mañana. Hematuria o cilindros hemáticos: > 5 hematíes/campo de alta potencia o cilindros hemáticos en el sedimento urinario o $\geq 2+$ en tira reactiva. Deterioro de la función renal: Tasa de Filtrado Glomerular (fórmula de Schwartz) <50% de lo normal.

Ankara 2008 clasificación definición: κ de 0,92 (IC 95%: 0,86 a 0,98).

Las vasculitis sistémicas son trastornos multisistémicos de los vasos sanguíneos, definidos por el tamaño del vaso que afectan predominantemente, es decir, el tamaño de los vasos pequeños, medianos o grandes, o variable; puntos últimos en los que han basado tradicionalmente su clasificación^{1,2}.

La etiología de todos los trastornos de vasculitis es esquivada. La vasculitis sistémica se divide en dos categorías principales: síndrome de vasculitis primaria y síndrome de vasculitis secundaria. El primero es un tipo de vasculitis causada por la inflamación de los vasos sanguíneos, mientras que el último es inducido por las afecciones subyacentes, que incluyen la enfermedad del tejido conectivo, los tumores, la infección y la alergia a medicamentos⁴. Las características clínico-patológicas de la vasculitis secundaria y su respuesta terapéutica pueden ser morfológicamente indistinguibles de las de las vasculitis sistémicas primarias y están determinadas en gran medida por el sitio, el tamaño, la extensión y la naturaleza de los vasos sanguíneos afectados⁵.

Las vasculitis de arterias de tamaño mediano incluyen la poliarteritis nodosa (PAN), PAN cutánea (PANc) y la enfermedad de Kawasaki. Parece probable que los procesos inmunológicos involucrados sean si-

milares a los de otras vasculitis sistémicas e incluyan complejos inmunes, complementos, posiblemente autoanticuerpos, moléculas de adhesión celular, citoquinas, factores de crecimiento, quimiocinas, neutrófilos y células T⁶.

En 1990, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) propuso criterios de clasificación para pacientes con vasculitis en adultos. Para cumplir con los criterios ACR para PAN se requieren la presencia de al menos 3 criterios sobre 10 en total (sensibilidad 82.2%, especificidad 86.6%)⁷⁻⁸.

Por ende, la Conferencia de Consenso Internacional de Chapel Hill (CHCC) de 1994 y 2012, redefinió y estandarizó la nomenclatura de diferentes tipos de vasculitis, además de aclarar las definiciones de enfermedades (diferencias entre PAN y Poliarteritis microscópica), cambios hacia el uso de descripciones fisiopatológicas en lugar de epónimos e inclusión de otros tipos de vasculitis como vasculitis de un solo órgano, vasculitis asociada con enfermedad sistémica o asociadas a una causa subyacente⁸⁻⁹. Sin embargo, el CHCC, es un sistema de nomenclatura y no un sistema de clasificación, representando un consenso de expertos en lugar de estar basado en datos¹⁹. Así, definen a la PAN como la arteritis necrotizante de arterias de me-

diano y pequeño calibre, sin glomerulonefritis o vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas, y sin asociación a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA)⁸.

Los criterios de clasificación ACR de 1990 para las vasculitis sistémicas no incluían niños ni adolescentes, motivo por el cual en 2005, el grupo de trabajo de vasculitis de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica (PRES) propuso nuevos criterios de clasificación, respaldados por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), basados en una revisión de la literatura y un consenso de expertos, validados posteriormente con los mismos y la Organización Internacional de Ensayos de Reumatología Pediátrica (PRINTO), que culminó en la Conferencia de Consenso de Ankara de 2008¹⁰⁻¹¹. Los nuevos criterios de clasificación para Poliarteritis Nodosa infantil se describen en la tabla 1¹⁰⁻¹².

Si bien el diagnóstico se basa en datos clínicos, son necesarios estudios anatomopatológicos o de imagen para demostrar la presencia de vasculitis.

La PAN es una vasculitis poco frecuente, por lo que presentamos dos casos en niños, uno como PAN sistémica y otro como PANc.

Caso Clínico 1:

Masculino de 13 años de edad, previamente sano, acude por historia de una semana de evolución de fiebre, artralgias y mialgias, además de edema de miembros inferiores, más lesiones petequiales generalizadas. Ingresa delicado, taquicárdico, taquipneico, pálido, afebril, con mucosas secas, con lesiones equimóticas generalizadas, edema (Godet ++), en MMII izquierdo, tenso, normotérmico, pulso pedio izquierdo disminuido (Figura 1). Se plantea sepsis de foco cutáneo e inicia amplia cobertura antibiótica, además se sospecha de trombosis Venosa Profunda, con EcoDoppler de MMII que informa presencia de signos indirectos de trombosis Venosa Profunda en poplíteo y gemelar izquierdo por lo que inicia Heparina de Bajo Peso Molecular. Al 6to día de internación presenta isquemia a nivel de dedo pulgar izquierdo (Figura 2) por lo que inicia tratamiento con Pentoxifilina. Se realiza laboratorio GB: 12.990/mm³, N: 80%, Plt.: 256.000, Hb: 9,6gr%, Hto: 29%, PCR: + 96mg/L, VSG: 80mm, TP: 65%, INR: 1,65, TTPA: 32, Fibrinógeno: 565, Dímero D menor a 5, GPT: 159, GOT: 126, FA: 514, CK total: 1.378, LDH: 775, Aldolasa: 19,00 (VR hasta 7.5), Alb: 2,9, urea 30, creatinina 0.8, orina simple normal, ASTO neg, ANA: negativo, AntiDNA: negativo, C3: 242 normal, C4: 40.7 normal, perfil inmunológico normal, Hepatitis A, B y C negativos; Biopsia de lesiones en piel: informa Vasculitis Leucocitoclástica + Trombosis en arteriolas. PAMO normal; Por tanto, se cataloga como un caso de Poli-



Figura 1 Edema de miembro superior derecho evidenciado clínicamente y por Radiografía.



Figura 2 Primer dedo de mano izquierdo con importante isquemia.

arteritis nodosa infantil en base a: 1. Oclusión de arterias medianas y biopsia con vasculitis necrotizante, 2. Compromiso cutáneo (infartos), 3. Miositis. Se inició tratamiento con corticoides, IGIV y ciclofosfamida, con mejoría clínica.

Caso Clínico 2:

Masculino de 9 años de edad, previamente sano, con cuadro de fiebre, dolor abdominal, náuseas y vómitos de 4 días de evolución, además de lesiones en piel de tipo nódulos palpables y petequias en miembros inferiores y superiores. Ingresa taquicárdico, con artritis en tobillos, livedo reticularis en miembros inferiores y lesiones descritas anteriormente. Laboratorio GB: 22.000/mm³, N: 89%, linfo 6%, Plt.: 200.000, Hb: 11,7gr%, Hto: 33%, PCR: + 102mg/L, VSG: 40mm, TP: 79%, INR: 1,13, TTPA: 36 seg, Fibrinógeno: 795, GPT: 39, GOT: 39, FA: 180, CK total: 38, LDH: 419, ASTO neg, ANA: negativo, AntiDNA: negativo, ANCA-c neg, ANCA-p neg, C3: 150 normal, C4: 21 normal, Hepatitis

A, B y C negativos, orina simple normal. Biopsia de lesiones en piel: informa Vasculitis Leucocitoclástica en arterias de pequeño calibre, sin Trombosis y sin depósitos de IgA. Diagnóstico: Poliarteritis nodosa cutánea en base a: 1. Livedo reticularis y nódulos en piel. 2. Vasculitis leucocitoclástica en arterias de pequeño calibre. Se inició tratamiento solamente con corticoides, con excelente respuesta.

DISCUSIÓN

La PAN tiene una incidencia de 4-16 casos por millón, y una prevalencia 31 casos por millón¹³⁻¹⁴. Se presenta con mayor frecuencia en población asiática¹⁵. Los casos de PAN asociados a hepatitis B son menos del 5% en países desarrollados¹⁶. Tanto la PAN sistémica como la cutánea son más frecuentes en adultos. Datos de incidencia y prevalencia en niños son más escasos debido a la rareza de la enfermedad en esta edad¹⁵. El pico de incidencia en niños es entre 9-10 años¹⁷, y en los adultos 40-50 años¹⁸. En general afecta a ambos sexos por igual¹⁹. La mortalidad global de la PAN en la niñez oscila entre 0-43% debido generalmente a afectación gastrointestinal¹⁷. Otras causas de mortalidad son insuficiencia renal, isquemia cerebral. La mortalidad es mayor en el adulto que en el niño¹⁴ y sin tratamiento la enfermedad tiene mal pronóstico. No contamos con registros a nivel nacional.

Las vasculitis sistémicas son entidades con características clínicas pleomórficas, y la PAN no está excéntrica de dicha definición. Se caracteriza por un síndrome vasculítico debido a oclusión vascular de diferentes órganos: riñón, sistema nervioso central y periférico, aparato digestivo, miocardio, músculo, vísceras y piel, pudiendo variar de una forma en apariencia limitada a una falla visceral fulminante. Generalmente no afecta al pulmón²⁰. Se sospecha PAN en un paciente con fiebre persistente, pérdida de peso, dolores musculoesqueléticos, sin causa sistémica aparente; isquemia inexplicable en el sistema nervioso central o corazón, datos de abdomen agudo; hipertensión arterial con presencia de sedimento urinario (no causa glomerulonefritis); neuropatía periférica (hipoacusia neurosensorial, mononeuritis múltiple son frecuentes) y afección cutánea; la orquitis es el síntoma más característico de la enfermedad^{3,13,16,20}. En el primer caso descrito, encontramos fiebre prolongada, lesiones en piel, isquemia en dedo con posterior amputación, y miositis; sin embargo, en el segundo caso, lo más llamativo fue la afección cutánea.

La frecuencia de manifestación en diferentes órganos y sistemas depende de su presentación en niños o

adultos. Algunos estudios sugieren que la PAN juvenil presenta un curso más benigno, dado por mayor afectación cutánea y renal, que la PAN de inicio en edad adulta, con mayor compromiso neurológico, del sistema gastrointestinal y cardiovascular^{14,19,21}. Además de la forma idiopática sistémica (PAN idiopática generalizada), existen otras 2 variantes clínicas aceptadas, la PAN cutánea y la PAN asociada al virus de la hepatitis B (VHB); variantes clínicas que conllevan implicaciones terapéuticas específicas. La PAN asociado al VHB produce más frecuentemente neuropatía periférica e hipertensión y menos frecuentemente lesiones cutáneas²². En nuestros casos, no hallamos relación con virus de hepatitis, y en ambos casos fue muy importante el compromiso de la piel.

De ser posible debe realizarse de los sitios sintomáticos y optar por los menos invasivos. En la histopatología de la PAN se puede observar: necrosis fibrinoide de arterias de mediano y pequeño calibre con una respuesta inflamatoria marcada alrededor de los vasos, compatible con el caso 1. La histología de la PAN cutánea revela la presencia de vasculitis leucocitoclástica en las arterias de pequeño y mediano tamaño de la dermis profunda e hipodermis, también compatible con el caso 2^{6,7,16,20}.

La angiografía visceral está indicada cuando no se puede obtener biopsia, y cuando existe hay compromiso renal, abdominal o cardíaco. Se pueden encontrar microaneurismas saculares o fusiformes, lesiones estenóticas¹⁶. También se pueden utilizar técnicas menos invasivas pero menos específicas como la angio tomografía o angio resonancia.

Antes de iniciar el tratamiento es muy importante definir la severidad de la enfermedad, casos leves: que impliquen síntomas constitucionales, artritis, anemia, lesiones en piel pueden tratarse en principio solo con corticoides y casos moderados a severos con compromiso renal, neurológico, gastrointestinal o isquemia de extremidades es necesario asociar otro inmunosupresor, generalmente ciclofosfamida²³.

En PAN asociada a virus de hepatitis b o c debe considerarse el tratamiento antiviral, y si hay manifestaciones graves de vasculitis se podrían utilizar ciclos cortos de inmunosupresores o recambio plasmático²⁴.

En los casos de PAN cutánea asociada a infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A se recomienda profilaxis prolongada con penicilina²⁵.

En el manejo de infarto de extremidades, primero deben descartarse otras entidades como infecciones,

otras vasculitis ANCA +, y luego iniciar dosis altas de corticoesteroides, vasodilatadores como bloqueantes de canales de calcio, nitroglicerina tópica, etc. En cuanto al uso de sildenafil y pentoxifilina existe menos evidencia con relación a su uso en los niños y más bien en adultos. Para el tratamiento de la hipertensión en la PAN se utilizan los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) pero se recomienda monitorizar los niveles de creatinina y si se presentara un aumento reemplazar los IECA por antagonista de canales de calcio. La mayoría de las PANc responden al tratamiento con corticoides pero en el curso de la enfermedad suelen aparecer recaída. Cuando la situación crítica de isquemia está controlada continuar con corticoides vía oral a dosis bajas y otro inmunosupresor como: azatioprina, micofenolato mofetil, dapsona, metotrexato, o hidroxicloroquina por al menos 18 meses^{3,4,5,15,23}. Considerar además uso de dosis bajas de aspirina y heparina de bajo peso. Cuando la necrosis ya está instalada está indicada la cirugía para desbridamiento y amputación del tejido gangrenoso con el fin de evitar la sobreinfección, en algunos casos ocurre la amputación espontánea del tejido necrótico²⁶. En el caso descrito con PAN sistémica, utilizamos corticoides, IGIV, ciclofosfamida y anticoagulación, con remisión de la enfermedad. En el paciente de la PANc encontramos excelente respuesta con el uso de corticoesteroides sin otra asociación.

El uso combinado de corticoides más ciclofosfamida demostró mayor eficacia en el tratamiento para la inducción de la remisión en las PAN moderadas a severas¹⁹. Guillevin et al. encontraron que el tratamiento con 12 ciclos de ciclofosfamida versus 6 presentó menor riesgo de recaída, mayor sobrevida libre de eventos y sin diferencia en cuanto a mortalidad²⁷. Falcini et al. reportaron casos de PAN refractaria a ciclofosfamida y corticoides que presentaron mejoría notoria con micofenolato¹⁵. La inmunoglobulina se reserva para casos agudos y severos. En casos de PAN refractaria se han utilizado los agentes biológicos como rituximab, tocilizumab e infliximab^{6,28-30}.

En conclusión, la PAN es una vasculitis de rara presentación, que debe sospecharse ante la presencia de fiebre persistente, pérdida de peso, dolores musculoesqueléticos, isquemias, abdomen agudo, hipertensión arterial, alteración en el sedimento urinario, neuropatía periférica, orquitis y afección cutánea. La presunción obliga a la realización de estudios de laboratorios ampliados, biopsias e imágenes vasculares, a fin de diagnosticar y tratar tempranamente.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a las familias de los pacientes y especialmente a los pacientes.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(1):3-20.
2. Lie JT. Nomenclature and Classification of Vasculitis: plus ça change, plus c'est la même chose. *Arthritis Rheum*. 1994;37(2):181-6.
3. Elefante E, Bond M, Monti S, Lepri G, Cavallaro E, Felicetti M, et al. One year in review 2018: systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36 Suppl 111(2):12- 32.
4. Okazaki T, Shinagawa S, Mikage H. Vasculitis syndrome-diagnosis and therapy. *J Gen Fam Med*. 2017;18(2):72-8.
5. Chakravarty K, Ong VH, Denton CP. Secondary vasculitis in autoimmune connective tissue diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(1):60-5.
6. Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Medium-size-vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2010;25(9):1641–52.
7. Zazueta Montiel B, Flores Suárez LF. Ruta y retos diagnósticos en vasculitis primarias. *Reumatol Clin*. 2011;7 Suppl 3:S1-6.
8. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11.
9. Jennette JC. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(5):603-6.
10. Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, Dolezalova P, Brogan P, Cabral DA, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(5):790-7.
11. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(5):798-806.
12. Morel Ayala Z. Clasificación de las Vasculitis Sistémicas en Pediatría. *Pediatr (Asunción)* 2012;39(2):121-30.
13. Beckum KM, Kim DJ, Kelly DR, Weiser P, Lara DA, Theos A. Polyarteritis nodosa in childhood: Recognition of early dermatologic signs may prevent morbidity. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1):e6–9.

14. Erden A, Batu ED, Sónmez HE, Sari A, Armagan B, Arıcı ZS, et al. Comparing polyarteritis nodosa in children and adults: a single center study. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(8):1016–22.
15. Falcini F, Capannini S, Russo G, Battagliese A, D'Amico A, Alessio M. Mycophenolate mofetil treatment in two children with severe polyarteritis nodosa refractory to immunosuppressant drugs. *Rheumatol Int.* 2012;32(7):2215–9.
16. Hernández-Rodríguez J, Alba MA, Prieto-González S, Cid MC. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J Autoimmun.* 2014;48-49:84–9.
17. Gomes RC, Marques VL, Cavalcante EG, Campos LM, Sallum AM, Tannuri U, daSilva CA. Severe intestinal involvement as initial manifestation of systemic childhood polyarteritis nodosa: Report of two cases. *J Pediatr Surg.* 2013;48(2):425–8.
18. Ozen S, Anton J, Arisoy N, Bakkaloglu A, Besbas N, Brogan P, et al. Juvenile polyarteritis: Results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr.* 2004;145(4):517–22.
19. Talukder MK, Islam MI, Rahman SA. Clinical and laboratory profile of childhood polyarteritis nodosa in a Bangladeshi tertiary hospital. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(3):313–6.
20. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev* 2016;15(6):564–70.
21. Iudici M, Puéchal X, Pagnoux C, Quartier P, Agard C, Aouba A, et al. Brief Report: Childhood-Onset Systemic Necrotizing Vasculitides: Long-Term Data From the French Vasculitis Study Group Registry. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(7):1959–65.
22. Karadag O, Jayne DJ. Polyarteritis nodosa revisited: a review of historical approaches, subphenotypes and a research agenda. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 Suppl 111(2):135–42.
23. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, Cohen P, Mahr A, Le Guern V, et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(5):323–30.
24. Guillevin L, Mahr A, Cohen P, Larroche C, Queyrel V, Loustaud-Ratti V, et al. Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 2004;51(3):482–7.
25. Stringa MF, Olivera AD, Castro C, Bonavía P, Stringa OJ, Rébora I, Anaya J. Panarteritis nudosa cutánea en la infancia. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(3):e79–81.
26. Williams VL, Guirola R, Flemming K, Modi GM, Rosales C, De Guzman MM. Distal extremity necrosis as a manifestation of cutaneous polyarteritis nodosa: case report and review of the acute management of a pediatric patient. *Pediatr Dermatol.* 2012; 29(4):473–8.
27. Guillevin L, Cohen P, Mahr A, Arène J-P, Mouthon L, Puéchal X, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: A prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum.* 2003;49(1):93–100.
28. Seri Y, Shoda H, Hanata N, Nagafuchi Y, Sumitomo S, Jujiko K, Yamamoto K. A case of refractory polyarteritis nodosa successfully treated with rituximab. *Mod Rheumatol* 2017;27(4): 696–8.
29. Saunier A, Issa N, Vandenhende M, Morlat P, Doutre M, Bonnet F. Treatment of polyarteritis nodosa with tocilizumab: a new therapeutic approach?. *RMD Open* 2017;3e000446.
30. Matsuo S, Hayashi K, Morimoto E, Kato A, Sada KE, Watanabe H, et al. The successful treatment of refractory polyarteritis nodosa using infliximab. *Intern Med* 2017;56(11):1435–8.