

VASKULITISI U DJEČJOJ DOBI: RETROSPEKTIVNA STUDIJA U RAZDOBLJU OD 2002. DO 2012. GODINE U KLINICI ZA PEDIJATRIJU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA ZAGREB

VASCULITIDES IN CHILDHOOD: A RETROSPECTIVE STUDY IN A PERIOD FROM 2002 TO 2012 AT THE DEPARTMENT OF PAEDIATRICS, UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE ZAGREB

Marija Jelusić, Lucija Kostić, Marijan Frković, Maša Davidović, Ivan Malčić

Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Marija Jelusić, dr. med

Klinika za pedijatriju, Zavod za imunologiju i reumatologiju,
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska
e-mail: marija.jelusic.drazic@gmail.com

Zaprimljeno: 27. 01. 2015.

Prihvaćeno: 23. 04. 2015.

SAŽETAK

Cilj istraživanja bio je analizirati klinička obilježja, laboratorijske nalaze, liječenje, tijek bolesti i ishod pojedinih oblika vaskulitisa u djece. U istraživanje su bili uključeni svi bolesnici u dobi do 18 godine života kojima je u razdoblju od 2002. do 2012. godine u Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb utvrđena dijagnoza vaskulitisa prema kriterijima EULAR/PRES/PRINTO. Vaskulitis je dijagnosticiran u 180 djece, 101 djevojčice i 79 dječaka, u dobi $7,19 \pm 3,7$ godina. Prosječno vrijeme praćenja bolesnika bilo je $5,58 \pm 3,28$ godina. Henoch-Schönleinova purpura (HSP) dijagnosticirana je u 155 bolesnika (86 %), nodozni poliarteritis (PAN) u 6 (3,3 %), izolirani kutani leukocitoklastični vaskulitis u 5 (2,8 %), Takayasuov arteritis (TA) u dva (1,1 %), Kawasakijska bolest (KB) u dva (1,1 %), hipokomplementarni urtikarijski vaskulitis u jednog (0,5 %) te drugi vaskulitisi u 10 (5,5 %) bolesnika (vaskulitisi povezani sa sistemnim bolestima veziva u sedam i neklasificirani u tri bolesnika). U svih bolesnika upalni laboratorijski parametri (C-reaktivni protein, sedimentacija

eritrocita) bili su povišeni. Antineutrofilna citoplazmatska protutijela (ANCA) bila su pozitivna u samo jednog bolesnika s mikroskopskim poliarteritisom. Potporne mjere liječenja u obliku nesteroidnih protuupalnih lijekova bili su način liječenja u većine bolesnika, dok su bolesnici sa zahvaćenim bubrežnim i gastrointestinalnim sustavom tretirani glukokortikoidima i/ili imunosupresivima. U bolesnika s najtežim simptomima primijenjena je i biološka terapija (anti-CD20, rituksimab). Tijekom praćenja umrlo je jedno dijete (0,56%) oboljelo od mikroskopskog poliarteritisa radi zatajenja bubrega. Četrdeset bolesnika (22,6%) je imalo jedan relaps, a šest (3,4%) dva relapsa bolesti. Zaključno, primijetili smo neke razlike u naših bolesnika u odnosu na literaturne podatke, poput niže učestalosti povišenih vrijednosti antistreptolizinskog O titra u bolesnika s HSP-om te veće učestalosti PAN-a u ženskog spola, dok se ostala klinička obilježja, laboratorijski nalazi, liječenje i ishod nisu razlikovali.

Ključne riječi: vaskulitis, klasifikacija, liječenje, ishod, djeca.

ABSTRACT

The aim of our study was to analyze clinical features, laboratory findings, treatment, course and outcome of different types of vasculitis in children. All children aged up to 18 years that have been diagnosed with a vasculitis disorder from 2002. to 2012. at the Department of Paediatric, University Hospital Centre Zagreb according to EULAR/PRES/PRINTO criteria were included in the study. Vasculitis was diagnosed in 180 children, 101 girls and 79 boys, mean age 7.19 ± 3.7 years, with an average follow-up of 5.58 ± 3.28 years. Most of the children (155 or 86%) were diagnosed with Henoch-Schönlein purpura (HSP), polyarteritis nodosa (PAN) was diagnosed in 6 children (3.3%), isolated cutaneous leukocytoclastic vasculitis in 5 (2.8%), Takayasu arteritis (TA) and Kawasaki disease in 2 (1.1%) respectively, hypocomplementemic urticarial vasculitis in one patient (0.5%) and other types of vasculitis in 10 (5.5%) patients (vasculitides in systemic connective tissue disorders in 7 and unclassified vasculitides in 3 patients). All patients had elevated inflammatory markers (C-reactive

protein and erythrocyte sedimentation rate). Anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies (ANCA) were positive only in one patient, suffering from microscopic polyangiitis. Treatment modality in most patients were NSAIDs, while children with kidney or gastrointestinal system affection were treated with glucocorticoids and/or immunosuppressive drugs. Biological therapy (anti-CD20, rituximab) was used in patients with most severe symptoms. One child (0.56%), suffering from microscopic polyangiitis, died due to kidney failure during the follow-up. Forty patients (22.6%) had one disease relapse, while 6 (3.4%) had two relapses. In conclusion, we found some differences in laboratory parameters (e.g. lower incidence of elevated antistreptolysin O titer in HSP) and epidemiological data (e.g. higher prevalence of PAN in female children) in comparison to data from available studies, while other clinical features, laboratory findings, disease outcome and treatment were similar.

Keywords: vasculitis, classification, treatment, outcome, children.

UVOD

Vaskulitisi obuhvaćaju heterogenu skupinu bolesti kojima je zajednički histopatološki nalaz upale i nekroze stijenke krvnih žila, što može prouzročiti oštećenja organa. Većinom su nepoznate etiologije. Dijelimo ih u dvije velike skupine: primarne i sekundarne (u sklopu multisistemske upalne bolesti). U dječjoj dobi danas se upotrebljava nova klasifikacija vaskulitisa Europske lige za borbu protiv reumatizma (EULAR, engl. *European League Against Rheumatism*) i Europskog pedijatrijskog reumatološkog društva (PRES, engl. *Paediatric Rheumatology European Society*) (1), koja je prva klasifikacija vaskulitisa u djece. Točna prevalencija i incidencija vaskulitisa razlikuje se u pojedinim dijelovima svijeta. U Sjevernoj Americi i Europi najčešći su vaskulitisi Henoch-Schönleinova purpura (HSP) s incidencijom 6 - 20/100 000 stanovnika (2,3,4) i Kawasakijska bolest s incidencijom od 8 - 17/1 000 000 stanovnika (5,6). Kawasakijska bolest mnogo je češća u Aziji, a među češćim vaskulitisima je i Takayasuov arteritis (7,8,9). Za razliku od pedijatrijske populacije, u odraslih je najčešći oblik vaskulitisa arteritis velikih stanica (temporalni) s incidencijom 3,5/100 000 stanovnika (10), dok se Henoch-Schönleinova purpura rijetko javlja u odraslih (11,12). Budući da vaskulitisom mogu biti zahvaćeni mnogobrojni organi, simptomi su vrlo raznoliki. Dijagnoza većine vaskulitisa postavlja se vrlo teško i najčešće dugo nakon nastupa prvih simptoma.

ISPITANICI I METODE

U ovom retrospektivnom istraživanju uključena su sva djeca u dobi do 18 godine života kojima je u razdoblju od 2002. do 2012. godine u Klinici za pedijatriju Medicinskog fakulteta KBC Zagreb, postavljena dijagnoza vaskulitisa prema kriterijima EULAR/PRES/PRINTO. Epidemiološki i klinički podatci dobiveni su iz povijesti bolesti. U bolesnika je učinjena opsežna laboratorijska obrada (C-reaktivni protein, sedimentacija eritrocita, kompletna krvna slika, serumski kreatinin, urea, proteinurija, hematurija, fibrinogen, razina d-dimera, antistreptolizinski O titar, a u većine bolesnika i imunološki nalazi (serumski C3 i C4 komplement, antineutrofilna citoplazmatska protutijela (skr. ANCA; indirektna imunofluorescencija), mijeloperoksidaza (skr. MPO-) i proteinaza 3 (skr. PR3-) ANCA (ELISA) i anti-nuklearna protutijela (skr. ANA; indirektna imunofluorescencija). U analizi rezultata koristili smo se metodom deskriptivne statistike.

REZULTATI

U razdoblju od 2002. do 2012. godine u 180 djece dijagnosticiran je vaskulitis, 101 djevojčica i 79 dječaka, u dobi (\pm SD) 7.19 ± 3.7 godina. Prosječno vrijeme praćenja bolesnika bilo je 5.58 ± 3.28 godina. U 155 (86%) bolesnika dijagnosticirana je Henoch-Schönleinova purpura u 6 (3,3%) nodozni poliarteritis, u 5 (2,8%) izolirani kutani leukocitoklastični vaskulitis, u dva (1,1%) Takayasuov arteritis, u dva (1,1%) Kawasakijska bolest, u jednog (0,5%) hipokomplementarni urtikarijski vaskulitis, a 10 (5,5%) bolesnika imalo je druge vaskulitise (7 bolesnika vaskulitis povezan sa sistemnim bolestima veziva, a tri su bolesnika ostala neklasificirana) (Tablica 1).

Henoch-Schönleinova purpura

Henoch-Schönleinova purpura bila je dijagnosticirana u 155 bolesnika. Svi su imali purpurični osip. U 144 bolesnika (93 %) bili su zahvaćeni donji udovi i stražnjica, a 11 bolesnika (7 %) imalo je generaliziranu purpuru. Artritis je bio prisutan u 101 bolesnika (65 %), bubrezi su bili zahvaćeni u 22 bolesnika (14,2 %), dok je gastrointestinalni sustav bio zahvaćen u 47 bolesnika (30,3 %) (samo bolovi u trbuhu u 33 bolesnika, a bolovi i krvarenje u 14 bolesnika) (Tablica 1). Testisi su bili zahvaćeni u 4 bolesnika (2,6 %). Nije pronađena povezanost između jačine zahvaćenosti kože i zahvaćenosti drugih organa. Upalni parametri u većine su bili blago povišeni (Tablica 1). U 100 bolesnika (64,5 %), vaskulitisu je prethodila infekcija, većinom respiratornog sustava. Antistreptolizinski O titar bio je povišen u 58 bolesnika (37,4 %). Većina bolesnika liječena je samo nesteroidnim protuupalnim lijekovima (skr. NSAR), dok su bolesnici sa zahvaćenim bubrežnim i gastrointestinalnim sustavom liječeni glukokortikoidima, a u težim slučajevima i imunosupresivima (ciklofosfamid, azatioprin). Četvero bolesnika (2,6 %) razvilo je komplikacije u obliku IgA nefropatije, dok ostali nisu razvili nikakve komplikacije u ovom razdoblju praćenja.

Izolirani leukocitoklastični vaskulitis

Ova dijagnoza postavljena je u 5 (2,8 %) bolesnika, svi ženskog spola. Bolest se manifestirala samo osipom, dok nijedan drugi sustav nije bio zahvaćen. Upalni parametri bili su blago povišeni (Tablica 1).

Nodozni poliarteritis

U promatranom razdoblju imali smo 6 (3,3 %) bolesnika s dijagnozom PAN-a. Od toga 5 (83,3 %) su bile djevojčice. Dva bolesnika imalo je kutani oblik, tri sistemski i jedan mikroskopski oblik PAN-a, dok nijedan bolesnik nije imao klasični oblik PAN-a. Koža je bila zahvaćena u većine bolesnika, a artritis je imalo njih četvero. U polovici bolesnika bio je zahvaćen gastrointestinalni sustav, a u dva je zapažena zahvaćenost bubrega. Jedan bolesnik s PAN-om imao je promjene na plućima i to bolesnik s mikroskopskim poliarteritisom. Središnji živčani sustav bio je zahvaćen u dva bolesnika. Svi bolesnici s PAN-om imali su povišene upalne parametre (Tablica 1). ANCA je bila pozitivna u jednog bolesnika, koji je bolovao od mikroskopskog poliarteritisa. Bolesnici su liječeni glukokortikoidima i/ili imunosupresivima (ciklofosfamidom, azatioprinom), biološkom terapijom (rituksimabom) te plazmaferezom. Od šest bolesnika, jedno dijete je razvilo zatajenje bubrega i preminulo (mikroskopski PAN), troje ih je doživjelo jedan relaps, a dvoje dva relapsa bolesti.

Takayasuov arteritis

Dvije djevojčice su imale Takayasuov arteritis, obje u dobi od 14 godina (Tablica 1). Vodeći simptom u prve bolesnice bila je visoka arterijska hipertenzija u odsutnosti pulseva na donjim udovima. Angiografijom je utvrđeno teško suženje abdominalne aorte od dijafragme do bifurkacije prema femoralnim arterijama, uz stenozu bubrežnih arterija i aneurizmatičku dilataciju *truncus celiacus* (Takayasuov arteritis tip IV.). U druge bolesnice bolest se manifestirala prekordijalnom anginoznom boli uz utruće lijeve ruke s nedostatkom radijalnog pulsa, a uz visoke upalne

Tablica 1. Klinička i laboratorijska obilježja pojedinih oblika vaskulitisa.

Table 1 Clinical features and laboratory findings of different types of vasculitis.

| | Henoch Schönleinova purpura | Izolirani leukocitoklastični vaskulitis | Nodozni poliarteritis | Takayasuov arteritis | Drugi vaskulitisi |
|---|-----------------------------|---|-----------------------|----------------------|-------------------|
| Broj bolesnika, (% od svih vaskulitisa) | 155 (86 %) | 5 (2,8 %) | 6 (3,3 %) | 2 (1,1 %) | 10 (5,5 %) |
| Dob (godine) | 6,61±3,15 | 10,0±6,49 | 13,05±2,76 | 14,0±0,0 | 11,08±2,29 |
| Spol, Ž:M | 82:73 | 5:0 | 5:1 | 2:0 | 6:4 |
| SE (mm/h) | 24,27±17,61 | 26,6±15,42 | 47,11±36,33 | 55,0±28,28 | 60,14±46,97 |
| CRP (mg/L) | 17,01±29,65 | 3,7±5,33 | 93,73±77,12 | 25,6±35,78 | 27,59±48,39 |
| Artritis | 101 | 0 | 4 | 0 | 4 |
| Zahvaćenost GI sustava | 47 | 0 | 3 | 0 | 2 |
| Zahvaćenost bubrega | 22 | 0 | 2 | 1 | 4 |
| Zahvaćenost pluća | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Zahvaćenost SŽS-a | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Zahvaćenost kože | 155 | 5 | 5 | 0 | 10 |

parametre (SE 75 mm/h, CRP 50,9 mg/L). Angiografskim prikazom utvrđena je subtotalna okluzija lijeve descendente koronarne arterije (LAD), stenoza brahiocefaličnog trunkusa i lijeve karotidne arterije, potpuna okluzija lijeve arterije subklavije i stenoza torakalne aorte (Takayasuov arteritis tip II. a). Pulmonalna i gastrointestinalna vaskulatura nije bila zahvaćena ni u jedne od bolesnika. Obje su liječene glukokortikoidima, imunosupresivima (ciklofosfamid, metotreksat), biološkim lijekovima (rituksimab) i kardiokirurški.

Kawasakijeva bolest

U dva bolesnika (1,1 %), dijagnosticirana je Kawasakijeva bolest, s promjenama na koronarnim krvnim žilama. U prvog bolesnika dijagnoza je postavljena u dobi od 4 mjeseca, a drugom u dobi od 3 godine. Prvi bolesnik po prijemu u Kliniku bio je febrilan s cervikalnom limfadenopatijom, obostranim infiltratima na plućima te difuznim eritematозnim makulopapuloznim promjenama na koži i suspektnim aortnim valvulitisom. Ehokardiografski je utvrđeno postojanje aneurizmatskog proširenja obje koronarne arterije više od 8 mm te mitralna regurgitacija umjerenog stupnja uz perikardijski izljev. Nalaz gigantskih aneurizmi koronarnih arterija potvrđen je i MSCT koronarografijom i kateterizacijom srca. Drugi bolesnik po prijemu bio je febrilan, tahikardan, s maslinastim jezikom, uz cervikalnu limfadenopatiju. Selektivnim koronarografijama prikazane su promjene na koronarnim arterijama s trombozom desne koronarne arterije i prednje lijeve descendente arterije uz razvoj aneurizmi na svim prikazanim žilama. Oba bolesnika imala su povišene upalne parametre (SE 38±53,74 i CRP 234±55,86). Bolesnici su liječeni aspirinom i intravenskim imunoglobulinima (IVIG).

Ostali vaskulitisi

U skupini ostali vaskulitisi u promatranom razdoblju imali smo 10 (5,5 %) bolesnika, 7 s dijagnozom vaskulitisa povezanog sa sistemnim bolestima veziva (četiri bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom, tri s juvenilnim dermatomiozitisom), dok su tri bolesnika ostala neklasificirana.

Upalni parametri bili su povišeni (Tablica 1). Bolesnici su liječeni glukokortikoidima, imunosupresivima (ciklofosfamid, azatioprin, metotreksat), intravenskim imunoglobulinima i biološkom terapijom (anti-TNF infliksimab i anti-CD20 rituksimab). U dva bolesnika došlo je do relapsa bolesti.

RASPRAVA

U ovom retrospektivnom istraživanju klasificirali smo vaskulitise u djece koja su liječena u Klinici za pedijatriju Medicinskog fakulteta KBC-a Zagreb u desetogodišnjem razdoblju, a kojima je dijagnoza utvrđena prema kriterijima EULAR/PRES/PRINTO. Zabilježili smo najveći broj bolesnika s Henoch-Schönleinovom purpurom (86 %), što odgovara literaturnim podacima u Sjevernoj Americi i Europi, gdje je to najčešći vaskulitis (2,3,4). Rezultati našeg istraživanja o učestalosti HSP-a u odnosu na druge vaskulitise slični su i turskim istraživanjima, gdje učestalost iznosi 81,6 % (13). U drugim istraživanjima, kao i u našem, bolest je podjednako zastupljena u oba spola (13,14). Među simptomima dominiraju purpurični osip i artritis, a slične rezultate pokazale su i druge studije (13,15,16). Zabilježili smo nešto nižu učestalost zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava (30,3 %) i bubrega (14,2 %) u usporedbi s turskim i talijanskim istraživanjima, gdje je zahvaćenost gastrointestinalnog sustava nađena u 43,4 % i 51 %, a zahvaćenost bubrega u 28,6 % i 54 % bolesnika (13,15). Dosadašnjim studijama opisane su razlike u prezentaciji HSP-a u odraslih i djece. Artralgija je bila učestalija u dječjoj dobi, dok je dijareja, anemija te zahvaćenost bubrega bila češća u odrasloj populaciji. Također, odrasli bolesnici s Henoch-Schönleinovom purpurom i zahvaćenošću bubrega imali su lošiji ishod i učestaliji razvoj renalne insuficijencije (11,12).

O povezanosti streptokokne infekcije i pojedinih oblika vaskulitisa (HSP-a i PAN-a) ima puno podataka u literaturi (17,18). U našem istraživanju povišene vrijednosti anti-streptolizinskog O titra našli smo u 37 % bolesnika s HSP-om, što je niže od rezultata nekih drugih studija, kao što su turska istraživanja, gdje je vrijednost antistreptolizinskog

O titra u bolesnika s HSP-om bila povišena u 80 % bolesnika (13). Iako je pojavi bolesti u 64,5 % naših bolesnika prethodila respiratorna infekcija, manja učestalost povišene vrijednosti antistreptolizinskog O titra se može objasniti infekcijama nekih drugih uzročnika, kao što su stafilokok i virus parainfluenze (18). U bolesnika s PAN-om zabilježili smo povišene vrijednosti antistreptolizinskog O titra u 4 (66,6%) bolesnika, što je također niže od podataka dostupnih u literaturi. U istraživanju o PAN-u provedenom u Japanu 1999. godine za čak 75 % djece smatra se da je nastup bolesti bio povezan s prethodnom streptokoknom infekcijom, a u turskom istraživanju je 92 % djece imalo povišenu vrijednost antistreptolizinskog O titra (13). Željeli bismo naglasiti da su navedena istraživanja o HSP-u i PAN-u imala znatno veći broj bolesnika te smatramo da su rezultati naše studije drukčiji dijelom i zbog manjeg uzorka.

Kawasakijeva bolest (KB) druga je po učestalosti s incidencijom od 8 do 17 oboljelih na milijun stanovnika (1,5,6). Najveća učestalost KB je u Japanu, gdje se procjenjuje da je incidencija 212 na 100 000 muške djece i 163 na 100 000 ženske djece. Slične podatke nalazimo i u Koreji, Tajvanu i u Kini (7,8). Više od 85 % oboljelih mlađe je od 5 godina (1,5,6). U našem istraživanju KB je dijagnosticirana u samo dva bolesnika (1,1 %). Razlog tome jest da u istraživanje nismo uvrstili 19 bolesnika kojima je dijagnoza KB-a postavljena u Klinici za infektivne bolesti „Fran Mihaljević“, a koji se zbog mogućih kardioloških komplikacija kontroliraju u Zavodu za kardiologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb, nego samo one kojima je dijagnoza postavljena u našoj ustanovi, a koji imaju promjene na koronarnim krvnim žilama. Prema literaturnim podacima koronarne aneurizme pogađaju više od 20 % ukupno oboljelih, ali aneurizmatiska proširenja veća od 8 mm imaju manje od 10 % oboljelih što odgovara i našim rezultatima (9,5 %, 2/21) (19,20).

Što se tiče udjela PAN-a među vaskulitisa, u literaturi nalazimo različite podatke. U Sjevernoj Americi i Europi PAN je rjeđi i čini oko 2 do 3 % vaskulitisa (9), dok se u turskim istraživanjima navodi oko 5 do 6 % PAN-a među ostalim vaskulitisa (13). Naš postotak od 3,9 % se nalazi između tih podataka. Bolest je podjednako zastupljena u oba spola (20,21,22,23). U našem istraživanju od šest bolesnika pet su djevojčice, no mora se imati na umu da se radi o malom broju bolesnika. U istraživanju o PAN-u provedenom u našoj Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb, koje je obuhvatilo razdoblje od 20 godina (1991. do 2010.), razlike u spolovima nije bilo. Bila je riječ sveukupno o 12 bolesnika, 6 dječaka i 6 djevojčica (24). Od četiri moguće podskupine PAN-a, u literaturi se kao najčešći navodi sistemski PAN te kutani PAN, dok su klasični i mikroskopski PAN mnogo rjeđi (23,24). U ovom istraživanju našli smo jednaku raspodjelu: sistemski PAN imalo je troje od šestoro bolesnika, dvoje je imalo kutani, a mikroskopski jedan bolesnik, dok klasični PAN s pozitivnim HbsAg nije imalo ni jedno dijete. PAN je multisistemska bolest u kojoj mogu biti zahvaćeni mnogi organi. Najčešće su zahvaćeni koža, zglobovi i bubrezi (13,22). Koža je najčešće zahvaćeni organ, u našem istraživanju bila je zahvaćena u gotovo svih bolesnika. Zglobovi budu zahvaćeni u obliku artritisa ili artralgijski i drugi su najvažniji simptom bolesti. U literaturi zahvaćenost zglobova nalazimo u 58 do 76 % bolesnika (13,22), a naših četiri od šest bolesnika imalo je artritis. Gastrointestinalni (GI) sustav bio je zahvaćen u

polovice djece, dok u podacima iz literature zahvaćenost GI sustava jako varira, od 13 % pa sve do 68 % (13,22,25). Bubrezi su bili zahvaćeni u dvoje od šestoro bolesnika, dok su u literaturi navedene vrijednosti od 25 do 53 % (9,13,22). Bubrežno zatajenje razvilo je jedno dijete, koje je bolovalo od mikroskopskog poliarteritisa. Inače je u literaturi poznata vrlo visoka učestalost oštećenja bubrega u djece s mikroskopskim poliarteritisom (70 % - 100 %), i to najčešće teških oblika koji rezultiraju zatajenjem, dok je u sistemskom PAN-u zahvaćenje bubrega rjeđe i blažeg tijeka (13,25). Zahvaćena pluća, u obliku plućne hemoragije, imalo je jedno dijete, koje je bolovalo od mikroskopskog poliarteritisa. Broj djece s mikroskopskim poliarteritisom i zahvaćanjem pluća varira u literaturi. Tako se u jednom istraživanju spominje 5 % djece (13), dok je u drugom riječ o većem broju djece, 30 % (23). U svakom slučaju, u našem istraživanju zabilježeno zahvaćanje pluća bilo je povezano samo s mikroskopskim PAN-om. Što se tiče zahvaćenosti središnjeg živčanog sustava, u literaturi nalazimo učestalost neuroloških komplikacija od 20 do 25 % (9,13,22), a uglavnom se odnose na neuropatije. U našem istraživanju dvoje od šestoro djece imalo je neurološke simptome, prije svega promjene svijesti te konvulzije. Smatramo da je mali broj bolesnika s PAN-om u našem istraživanju vrlo teško uspoređivati s istraživanjima na nacionalnoj razini i multicentričnim istraživanjima, te ne možemo donijeti relevantne zaključke.

Što se tiče drugih mjerenih parametara, poznato je da su p-ANCA protutijela usmjerena na mijeloperoksidazu (MPO) povezana s mikroskopskim poliarteritisom, a broj djece oboljelih od mikroskopskog poliarteritisa s pozitivnim p-ANCA protutijelima, kreće se od 70 do 100 % (26,27,28). U našem istraživanju pozitivna su p-ANCA protutijela bila u jednog djeteta s mikroskopskim poliarteritisom i ni u jednog bolesnika s drugim oblikom PAN-a, što potvrđuje superiornu ulogu ANCA protutijela u dijagnozi mikroskopskog poliarteritisa.

Takayasuov arteritis (TA) dijagnosticirali smo u dvije djevojčice u dobi od 14 godina, što je u skladu s literaturnim podacima da se TA pojavljuje najčešće u dobi od 10 do 20 godina te pet do osam puta češće u ženskog spola (20,29,30,31). Budući da je TA u Aziji jedan od češćih vaskulitisa, mnoga istraživanja koja su provedena pokazuju različite kliničke manifestacije TA u različitim dijelovima Azije (9). Tako japanski bolesnici imaju zahvaćenu torakalnu aortu, dok je u Indijaca češće zahvaćena abdominalna aorta te je u njih hipertenzija češće bila glavni simptom bolesti (29,32). Jedna je naša bolesnica imala zahvaćenu abdominalnu aortu s aneurizmatiskim proširenjem *truncus celiacus*, dok je druga imala zahvaćenu torakalnu aortu uz stenozu brahiocefaličnog trunkusa i lijeve karotidne arterije. U literaturi nalazimo podatke da je brahiocefalični trunkus češće zahvaćen u europskih bolesnika u usporedbi s azijskim (32). U turskom istraživanju navode da je 50 % njihovih bolesnika s TA imalo zahvaćena oba dijela aorte (13). Budući da smo mi imali samo dvije bolesnice, ne možemo donositi nikakve ozbiljnije zaključke.

ZAKLJUČAK

U usporedbi s literaturnim podacima primijetili smo neke razlike u naših bolesnika, poput niže učestalosti povišenih vrijednosti antistreptolizinskog O titra u bolesnika s HSP-om te veće učestalosti PAN-a u ženskog spola, dok se ostali

laboratorijski nalazi, liječenje i ishod nisu razlikovali. S obzirom na to da je riječ o rijetkim bolestima, uzorak je nedovoljan za donošenje statistički relevantnih zaključaka. U budućnosti ćemo nastojati obuhvatiti veći broj bolesnika kako bismo definitivno mogli potvrditi postoje li razlike

u prezentaciji i tijeku bolesti djece oboljele od pojedinih oblika vaskulitisa u Hrvatskoj u odnosu na literaturne podatke. To će omogućiti određivanje optimalnih dijagnostičkih i terapijskih smjernica kako bi se poboljšao ishod bolesti.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

LITERATURA

- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, i sur. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:936-41.
- Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet.* 2002;360:1197-202.
- Dolezalová P, Telekesová P, Nemcová D, Hoza J. Incidence of vasculitis in children in the Czech Republic: 2-year prospective epidemiology survey. *J Rheumatol.* 2004;31:2295-9.
- Aalberse J, Dolman K, Ramnath G, Pereira RR, Davin JC. Henoch Schonlein purpura in children: an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1648-50.
- Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics.* 2003;112:495-501.
- Harnden A, Alves B, Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ.* 2002;15:324:1424-5.
- Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Kayaba K. Incidence of Kawasaki disease in Japan: the nationwide surveys of 1999-2002. *Pediatr Int.* 2006;48:356-61.
- Makino N, Nakamura Y, Yashiro M i sur. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol.* 2015;25:239-45.
- Petty RE, Cassidy JT. Vasculitis and its classification. U: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, urednici. *Textbook of pediatric rheumatology* 6. izd. Philadelphia: WB Saunders; 2011. str. 479-82.
- Ness T, Biey TA, Schmidt WA, Lamprecht P. The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110:376-86.
- Eleftheriou D, Batu ED, Ozen S, Brogan PA. Vasculitis in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:i94-i103.
- Kang Y, Park JS, Ha YJ, i sur. Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schönlein purpura. *J Korean Med Sci.* 2014;29:198-203.
- Ozen S, Bakaloglu A, Dusunsel R, i sur. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol.* 2007; 26:196-200.
- Yang YH, Chuang YH, Wang LC i sur. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmun Rev.* 2008;7:179-84.
- Trapani S, Micheli A, Grisolia F i sur. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:143-53.
- Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *The Lancet.* 2007;369:976-78.
- Falcini F. Vascular and connective tissue diseases in the paediatric world. *Lupus.* 2004;13:77-84.
- Weiss PF, Klink AJ, Hexem AK. Variation in inpatient therapy and diagnostic evaluation of children with Henoch Schönlein purpura. *J Pediatr.* 2009; 155:812-8.
- Kuwabara M, Yashiro M, Kotani K, i sur. Cardiac lesions and initial laboratory data in Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *J Epidemiol.* 2015;25:189-93.
- Jelušić M, Malčić I, Rukavina I, Frković M. *Sistemski vaskulitisi.* U: Jelušić M, Malčić I, urednici. *Pedijatrijska reumatologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 245-75.
- Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Medium-size-vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1641-52.
- Ozen S, Anton J, Arisoy N, i sur. Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr* 2004;145:517-22.
- Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, i sur. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:790-7.
- Jelušić M, Vikić-Topić M, Batinić D, i sur. Polyarteritis nodosa in Croatian children: a retrospective study over the last 20 years. *Rheumatol Int.* 2013;33:3087-90.
- Ozen S. Problems in classifying vasculitis in children. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1214-8.
- Bakaloglu A, Ozen S, Baskin E, i sur. The significance of antineutrophil cytoplasmic antibody in microscopic polyangitis and classic polyarteritis nodosa. *Arch Dis Child.* 2001;85:427-30.
- Radice A, Sinico RA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmunity.* 2005;38:93-103.
- Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med.* 2004;117:39-50.
- Desiron Q, Zeaiter R. Takayasu arteritis. *Acta Chir Belg.* 2000;100:1-6.
- Wen D, Du X, Ma CS. Takayasu arteritis: diagnosis, treatment and prognosis. *Int Rev Immunol.* 2012;31:462-73.
- de Souza AW, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:79-83.
- Moriwaki R, Noda M, Yajima M, Sharma BK, Numano F. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan - new classification of angiographic findings. *Angiology.* 1997;48:369-79.