

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

risiko for kardiovaskulær sygdom. Endelig har studiet vist, at den mere tidssvarende behandling på lang sigt er omkostningseffektiv.

Korrespondance: *Jesper Mehlsen*, Klinisk Fysiologisk/nuklearmedicinsk Afdeling, Frederiksberg Hospital, DK-2000 Frederiksberg. E-mail: j_mehlsen@mac.com

Antaget: 8. januar 2008

Interessekonflikter: Modtaget honorar som underviser fra Abbot, AstraZeneca, Bristol Meyer Squibb, Boehringer Ingelheim, Meda, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi Aventis og Servier. Ledet/deltaget i forskningsprojekter sponsoreret af: Bristol Meyer Squibb, Pfizer, Sanofi Aventis og Servier.

Litteratur

- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
- Lindgren P, Buxton M, Kahan T et al. Cost-effectiveness of atorvastatin for the prevention of coronary and stroke events: an economic analysis of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:29-36.
- The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- Lindgren P, Buxton M, Kahan T et al. Economic evaluation of ASCOT-BPLA: antihypertensive treatment with an amlodipine-based regimen is cost-effective compared to an atenolol-based regimen. *Heart* 2008;94:e4.
- The Swedish National Board of Health and Welfare's Guidelines for Cardiac Care 2004. Stockholm: The National Board of Health and Welfare, 2004.
- Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1151-7.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006;27:2982-8.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the conduit artery function evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006;113:1213-25.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.

Primær vaskulitis i barnealderen – nye klassifikationskriterier

Professor Troels Herlin & overlæge Susan Nielsen

Århus Universitetshospital, Skejby, Børneafdelingen, og Righospitalet, Juliane Marie Centret, Pædiatrisk Klinik II

Vaskulitis defineret som en inflammatorisk proces i blodkar betragtes enten som en primær sygdom eller som en sekundær lidelse til andre reumatologiske lidelser, infektioner eller brug af medikamina. Hos voksne har primær vaskulitis traditionelt været klassificeret efter blodkarrenes størrelse i The Chapel Hill Classification Criteria (CHCC), men disse har nu været genstand for diskussion [1], og CHCC er ikke valideret for juvenile former. Vaskulitissygdommene rammer både voksne og børn, men nogle sygdomme, som Kawasaki sygdom (KS) og Henoch-Schönleins purpura (HSP), ses næsten udelukkende hos børn, og omvendt ses arteritis temporalis praktisk talt ikke i barnealderen. De øvrige vaskulitissygdomme er sjældne hos børn og har særegen klinik og prognose for børn. Som en konsekvens heraf er der for primær vaskulitis hos børn foreslået nye klassifikationskriterier (Tabel 1) [2], der i øjeblikket valideres i et internationalt multicenterstudie.

Henoch-Schönleins purpura

Den mest almindelige form for primær systemisk vaskulitis hos børn er HSP, der er karakteriseret ved palpabel purpura, arthritis, abdominalsmerter og nefritis (Tabel 2). HSP involverer de små kar. Sygdommen ses primært hos børn med en incidens på 13,5-22 ud af 100.000, og 90% er under ti år. Drengpigeratioen er 1,5-2.

Man skal være opmærksom på diagnosen ved nontrombocytopen palpabel purpura lokaliseret distalt på underekstremiteterne, nates og albueregionerne. Forbigående arthritis optræder hos 60-80%. Gastrointestinale symptomer (75%) ses som abdominale kolikker, kvalme, opkastninger, men blødning per rectum ses sjældent. Renal affektion ses hos op mod 50%, hvoraf de 97% af tilfældene vil vise sig inden for de første tre måneder, primært som isoleret hæmaturi. Progressiv glomerulonefritis (GN) med udvikling af hypertension og renal insufficiens ses relativt sjældent. Cerebrale læsioner kan ses. Laboratorieundersøgelser er ikke diagnostiske. Trombocytose forekommer hyppigt efter den første uge.

Patogenesis til HSP er ikke afklaret. Epidemiologiske studier viser tydelig sæsonvariation med øget incidens efterår og vinter, hvilket tyder på, at sygdommen er infektionsrelateret. Genetiske polymorfier for interleukin (IL)-1, IL-8 og vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) er fundet at være associeret

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

med renal involvering. Ved nyrebiopsi ses immunglobulin A-deponering i mesangiet og forandringerne varierer fra fokal og segmental GN til svær ekstrakapillær proliferation («halv-månenefritis»).

Der kendes ingen specifik behandling af HSP. Arthritis og udslæt har et selvlimiterende forløb, og behandlingen af ledsmerter vil være symptomatisk. Abdominal smerter kan ligeledes remittere spontant. Svære abdominalsmerter responderer ofte meget godt på kortvarig prednisolonbehandling (1 (1-2) mg/kg/dag i en uge), men ved intestinal blødning, invagination og tarmiskæmi har steroidbehandling ingen sikker effekt. Trods talrige studier foreligger der ingen ensartede retningslinjer for behandlingen af den renale affektion [3]. I et nyligt publiceret, finsk, placebokontrolleret, dobbeltblindt studie så man, at prednison ikke kunne forhindre udviklingen af renale symptomer, men kun mindske og forkorte forløbet af dem.

Prognosen er god for langt de fleste patienter, som kommer sig spontant. Prædiktorer for udviklingen af nefritis er: børn over ti år, persisterende purpura >1 måned og abdominalsmerter. Hos omkring 1% udvikles der kronisk nyresygdom.

Tabel 1. Ny klassifikation af vaskulitis i barnealderen [2].

<i>Overvejende store arterier</i>
Takayasu arteritis
<i>Overvejende mellemstore arterier</i>
Kawasakis sygdom
Juvenil polyarteritis nodosa
Kutan polyarteritis
<i>Overvejende små blodkar</i>
Granulomatøs
Wegeners granulomatose
Churg-Strauss' syndrom
Nongranulomatøs
Henoch-Schönleins purpura
Mikroskopisk polyangiitis
Isoleret kutan leukocytoklastisk vaskulitis
Hypokomplementær urtikariel vaskulitis
<i>Andre vaskulitissygdomme</i>
Behçets sygdom
Vaskulitis sekundær til infektion (inkl. hepatitis B-associeret polyarteritis nodosa-malignitet), medikamenter (inkl. hypersensitivitetsvaskulitis)
Vaskulitis associeret til bindevævssygdom
Isoleret vaskulitis i centralnervesystemet
Cogans syndrom
Uklassificeret

Tabel 2. Klassifikationskriterier for primære vaskulitissygdomme hos børn.

	Henoch-Schönleins purpura	Kawasakis sygdom	Wegeners granulomatose	Juvenil polyarteritis nodosa	Takayasu arteritis
<i>Obligatorisk kriterium</i>	Palpabel purpura	Feber varende mindst 5 dage		1) bioptisk verificeret nekrotiserende vaskulitis i små eller mellemstore arterier eller 2) angiografisk påviste karabnormiteter (aneurismer eller okklusioner)	Angiografisk påviste abnormiteter i aorta eller dens hovedgrene
<i>Øvrige kriterier</i>	Samt 1 af følgende: 1) diffuse abdominalsmerter 2) biopsi med overvejende IgA-deposition 3) arthritis eller artralgi 4) renal affektion (hæmaturi og/eller proteinuri)	Samt 4 af følgende: 1) forandringer perifert på ekstremiteter og perinealt (ødem, afskalning) 2) polymorft eksantem 3) bilateral konjunktival injektion 4) forandringer på læber og oropharynx 5) cervikal lymfadenopati	Mindst 3 af følgende skal være til stede: 1) abnorm urinalyse (hæmaturi og/eller signifikant proteinuri) 2) granulomatøs inflammation påvist ved biopsi (ved renal biopsi ses karakteristisk nekrotiserende glomerulonefritis) 3) nasal sinusinflammation 4) subglottis, trakeal og endobronkial stenose 5) abnorm røntgen eller CT af thorax 6) positiv PR3-ANCA eller C-ANCA	Mindst 2 af følgende skal være til stede: 1) hudforandringer som følge af vaskulitis (f.eks. livedo reticularis, ømme subkutane noduli) 2) myalgia og muskelømhed 3) hypertension i relation til normalområdet for alderen 4) mononeuropati eller polyneuropati 5) abnorm urinalyse og eller nedsat nyrefunktion (GFR <50% af normalen for alderen) 6) testikulær smerte eller ømhed 7) symptomer og fund tydende på vaskulitisaktivitet i andre større organsystemer (gastrointestinalt, kardielt, pulmonalt eller cerebralt)	Mindst 1 af følgende skal være til stede: 1) nedsat puls i perifer arterie og/eller claudicatio af ekstremiteter 2) forskel i blodtryk målt i forskellige ekstremiteter på >10 mmHg 3) mislyd over aorta eller dens hovedgrene 4) hypertension i relation til normalområdet for barnet
<i>Bemærkninger</i>		Ved tilstedeværelse af koronarinvolvering (erkendt ved ekkokardiografi) og feber er færre end de 4 kriterier påkrævet. Hvor mange, er endnu ikke valideret			

IgA = immunglobulin A; CT = computertomografi; ANCA = antineutrofile cytoplasmatiske antistoffer; GFR = glomerulær filtrationsrate.

Kawasakis sygdom

KS er den næsthøypigste vaskulitissygdom i barnealderen og forekommer primært i småbarnsalderen. Incidensen er højest i Japan (108 ud af 100.000) i forhold til Storbritannien (8,1 ud af 100.000) for børn under fem år, en hyppighed, der måske er stigende [4]. Ætiologien til KS er endnu uafklaret. Superantigener (virale eller bakterielle immunstimulerende proteiner) spiller formentlig en væsentlig rolle for udviklingen af KS ved selektivt at ekspandere en stor fraktion af såkaldte V β 2 T-celler, der bl.a. infiltrerer karvæggen ved koronaraneurismen.

Diagnosen stilles på kliniske karakteristika (Tabel 2), med høj feber i mindst fem dage, polymorft eksantem, nonpurulent konjunktivitis, cervikal lymfadenopati, hævede, røde læber, rødme af orofarynx og tunge, ødem af hænder og fødder og efterfølgende periungval afskalling. Selv om børnene er medtagede, kan sygdommen ofte overses herhjemme pga. dens sporadiske forekomst. Recidiv kan forekomme (1-6%). Feberen varer ubehandlet oftest 7-14 dage, og de øvrige symptomer vil som regel svinde spontant efter 2-3 uger. Derimod kan der hos 20-25% af ubehandlede personer forekomme koronararterieforandringer som følge af KS. De tidligste hjerteabnormiteter kan forekomme fra anden sygdomsuge i form af perikarditis og rytmeforstyrrelser. På baggrund af akut koronar arteritis kan der udvikles koronarkardilatation

Faktaboks

Primær systemisk vaskulitis i barnealderen

Kawasakis sygdom og Henoch-Schönleins purpura (HSP) ses næsten udelukkende hos børn.
De øvrige vaskulitissygdomme er sjældne.
Arteritis temporalis ses praktisk talt ikke.

Prædiktorer for udviklingen af nefritis ved HSP er:

- børn over ti år
- persisterende purpura i mere end en måned
- abdominalsmerter.

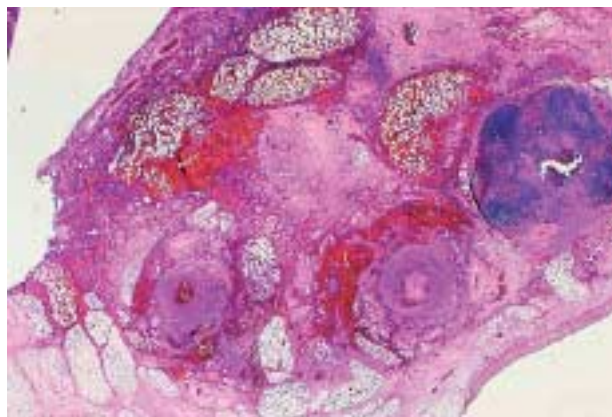
Standardbehandling ved Kawasakis sygdom:

- er intravenøs immunglobulin (IVIG) 2 g/kg kombineret med acetylsalicylsyre, højdosissteroidbehandling anbefales ved manglende effekt af IVIG.

Polyarteritis nodosa opdeles i fire subtyper:

- klassisk hepatitis B-associeret polyarteritis nodosa (PAN)
- systemisk PAN
- kutan PAN
- mikroskopisk polyarteritis.

Primær vaskulitis i centralnervesystemet er ikke så sjælden hos børn som hidtil antaget.



Figur 1. Eksplorativ laparotomi viste nekrose af en tredjedel af omentum major hos en 13-årig pige, der var indlagt med svære abdominalsmerter. C-antineurofile cytoplasmatiske antistoffer (ANCA) og PR3-ANCA var positiv. Der udvikledes hurtigt nekrotiserende fokal segmental glomerulonefritis, »halvmänenefritis« og senere nodulære pulmonale forandringer. Diagnose: Wegeners granulomatose.

og fra tredje uge aneurismer (sakkulære eller tenformede), hvoraf omkring 50% vil remittere spontant. Andre mellemstore arterier kan afficeres (1-2%) primært hos patienter, der har involvering af koronarcar.

I kontrollerede studier fra 1980'erne påviste man signifikant reduktion i koronarcarforandringerne fra 23% til 8% med intravenøs immunglobulin (IVIG) (0,4 g/kg i fire dage) og yderligere reduktion til ca. 5% ved enkeltinfusion af højdosis IVIG (2g/kg). Højdosis IVIG-behandling har en markant systemisk virkning, som medfører temperaturfald og hurtig bedring af almentilstanden. Anvendelsen af kortikosteroider har tidligere været kontroversiel, men anbefales nu ved manglende effekt af IVIG-behandling [5].

Prognosen er i dag ganske god. Således viste de første undersøgelser en mortalitet på 1-2%, men de seneste resultater fra Japan viser en mortalitet på 0,14%. Manglende IVIG-respons betragtes som risikomarkør for udvikling af koronarkarsygdom, ligesom lav alder (< 12 måneder), forhøjede levertransaminaser og lavt trombocytaltal [6]. KS er den høypigste årsag til erhvervet hjertesygdom hos børn i industrielle lande.

Wegeners granulomatose

Wegeners granulomatose (WG) ses sjældent hos børn og karakteriseres ved nekrotiserende granulomatøs inflammation af små og mellemstore kar (Figur 1). Femårsincidensen er beregnet til 0,1 ud af 100.000 med en gennemsnitsalder på 14-15 år [7]. Den klassiske symptomtriade er destruktive inflammatoriske læsioner i øvre og nedre luftveje samt GN. Symptomerne er ofte ledsaget af vægttab, træthed og feber. Tilstedeværelsen af høj titer af proteinase 3 (PR3)-antineurofile cytoplasmatiske antistoffer (ANCA) og positiv cytoplasmatiske ANCA (c-ANCA) støtter diagnosen. I tidligere publikationer har man peget på en relativt øget risiko for subglottis stenose og nasale deformiteter ved juvenil debut samt lavere risiko for

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

renal (9%) og pulmonal (22%) involvering initialt. I et nyligt publiceret studie med 25 juvenile WG-patienter har dette dog ikke kunnet bekræftes, idet 22 havde GN, og en havde subglottisstenose ved sygdommens opståen [7].

Churg-Strauss' syndrom

Churg-Strauss' syndrom (CSS) er en ekstremt sjælden tilstand i barnealderen og blandt børn under 15 år er kun et fåtal tilfælde beskrevet.

Polyarteritis nodosa

Polyarteritis nodosa (PAN) er en nekrotiserende vaskulitis, som forekommer meget sjældent hos børn, incidensraten er ukendt. På baggrund af data fra et stort multicenterstudie [8] har man foretaget en revision af klassifikationskriterierne for børn (Tabel 2) i forhold til gældende American College of Rheumatology-kriterier for voksne. Årsagen til PAN er ukendt. For voksne er association med hepatitis B fundet hos 10-54%, men for børn kun hos ca. 5% [8]. Symptomerne karakteriseres ved involvering af små eller mellemstore arterier i afficerede organer, verificeret ved biopsi eller angiografi. Man skal være opmærksom på sygdommen ved palpabel purpura, dermal nekrose, uforklaret feber, væggtab, myositis, arthritis og mononeuritis multiplex.

Den hyppigste form er systemisk PAN med hudlæsioner (92%), arthritis og myalgia (71%), hypertension (43%), affektion af centralnervesystemet (CNS) (33%) og nyreaffektion (27%) [8]. Den kutane PAN er vanligtvis begrænset til huden i form af livedo reticularis, ømme noduli, panniculitis og makulopapuløst eksantem. Mikroskopisk polyarteritis (MPA) kan involvere små kar i alle organer inklusive lunger og nyrer, som klassisk PAN ofte ikke involverer. Nyreinvolvering ved MPA forekommer som progressiv nekrotiserende nongranulomatøs glomerulonefritis (»halvmånefritis«). Klassisk og systemisk PAN er oftest ANCA-negativ, mens MPA oftest er p-ANCA og myeloperoxidase-ANCA positiv. Ubehandlet var der tidligere en femårsoverlevelse på kun 10%. Mortaliteten i den seneste opgørelse var 11% [8].

Takayasu arteritis

Takayasu arteritis er en granulomatøs vaskulitis, som angriber de store arterier, primært aorta (Tabel 2). Sygdommen rammer hyppigst større piger og kvinder på 10-25 år og betragtes som den tredjehyppigste vaskulitissygdom hos børn [2]. Sygdommen er sjælden herhjemme, men ikke i Fjernøsten. Hos et barn med hypertension og forhøjet sænkning bør man tænke på denne sygdom.

Primær vaskulitis i centralnervesystemet

Vaskulitis kan forekomme i centralnervesystemet dels sekundært til f.eks. systemisk lupus erythematosus, dels som en primær vaskulitis. Primær CNS-vaskulitis er ikke så sjælden hos børn som hidtil antaget [9]. Patogenesen er ikke klarlagt.

Symptomerne, som tit er afhængig af størrelsen af de afficerede kar, er ofte akutprægede med recidiverende anfald: hovedpine (56%), pareser (81%) og kramper (15%) og evt. bevidsthedspåvirkning [9]. Diagnosen kan ofte være svær at stille, idet systemiske symptomer sædvanligvis mangler, akut fasereaktanter ofte er normale, og spinalvæsken kan være normal. Forandringer fundet ved konventionel cerebral angiografi og magnetisk resonans (MR)-angiografi giver ofte diagnosen [9]. Med MR-skanning kan man påvise læsioner i såvel hvid som grå substans typisk langs de mellemstore arteriers forløb.

Behçets syndrom

Ud over den klassiske triade: recidiverende aftøs stomatitis, genitale ulcerationer og uveitis forekommer der ofte andre manifestationer: pyoderma gangrænosum, arthritis, tromboflebitis samt neurologiske og gastrointestinale tilstande. Prævalensen er højest i Tyrkiet, 80-370:100.000 mod 1-2:300.000 i Nordeuropa og USA. Ca. 5% får symptomerne før 16-årsalderen. Der er association til vævstypen HLA-B51 (75%). Ætiologien er ukendt. Ulcerationerne ved aftøs stomatitis, som er meget smertefulde, kan ses på læber, tunge og ganen samt mere distalt og varer som regel 3-10 dage [10]. Ligeledes er genitalsårene meget ømme og smertefulde. Uveitis, som forekommer sjældent hos børn [10], kan resultere i blindhed. Lidelsen er ofte svær at behandle.

Korrespondance: *Troels Herlin*, Børneafdelingen, Århus Universitetshospital, Skejby, DK-8200 Århus N. E-mail: trh@sks.aaa.dk

Antaget: 9. januar 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Jenette JC, Falk RJ. Nosology of primary vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:10-6.
- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65:936-41.
- Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M. Therapy for children with Henoch-Schönlein purpura nephritis: a systematic review. *Scient World J* 2007;7:20-30.
- Harnden A, Alves B, Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ* 2002;324:1424-5.
- Lang BA, Yeung RS, Oen KG et al. Corticosteroid treatment of refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2006;33:803-9.
- Yeung RS. Phenotype and coronary outcome in Kawasaki's disease. *Lancet* 2007;369:85-7.
- Akikusa JD, Schneider R, Harvey EA et al. Clinical features and outcome of pediatric Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2007;57:837-44.
- Ozen S, Anton J, Arisoy N et al. Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr* 2004;145:517-22.
- Benseler SM, Silverman E, Aviv RI et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum* 2006;54:1291-7.
- Borlu M, Uksal U, Ferahbas A et al. Clinical features of Behçet's disease in children. *Int J Dermatol* 2006;45:713-6.