

Poliarteritis nodoza (PAN): Tek bir hastalık mı?*

Polyarteritis nodosa (PAN): is it a single disease?

Ömer Karadağ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

Özet

Poliarteritis nodoza (PAN) yıllar önce tanımlanmış olsa da nedenleri ve alt grupları konusunda çalışmalar oldukça sınırlıdır. Hastalığın oldukça nadir görülmesi bu konudaki çalışmaları kısıtlamaktadır. Hastalığın başlangıç yaşı, klinik belirti ve bulguları, tedavi stratejileri, relaps ve sağkalım oranları alt gruplar arasında farklılık göstermekte ve tek bir hastalıktan ziyade alt grupların farklı hastalıklar olabileceğini düşündürmektedir. PAN'ın subfenotiplerinin daha iyi anlaşılması, epidemiyolojik ve etyolojik ilişkilerin araştırılması ve tedavilerin geliştirilmesi açısından gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Poliarteritis nodoza (PAN), vaskülitler, hepatit B (HBV)-ilişkili PAN, adenozin deaminaz-2 eksikliği (ADA-2 Eksikliği), ailesel Akdeniz ateşi (AAA), kutanöz PAN

Summary

Even though PAN was described many years ago, there has been little progress in understanding its cause or component subgroups, in part, due to its rarity. It has a wide range of disease onset age and clinical symptoms and signs in addition to major differences between subgroups in terms of relapses, survival rates and recommended treatment strategies. Most of PAN subphenotypes demonstrate different clinical courses and therefore may be different diseases rather than a spectrum of the same disease. There is a need to better understand the subphenotypes of PAN in order to research into epidemiologic and aetiologic associations, necessary to develop improved therapies.

Keywords: Polyarteritis nodosa (PAN), vasculitis, hepatitis B (HBV)-associated PAN, adenosine deaminase-2 deficiency, familial Mediterranean fever (FMF), cutaneous PAN

Poliarteritis nodoza (PAN) denildiğinde 2012'de Chapel Hill konferansında revize edilen tanıma göre 'orta veya küçük çaplı arterlerin nekrotizan arteriti' anlaşılmaktadır.^[1] Bu tanımda hastalarda glomerülofrit veya arteriol, venül ya da kapillerlerde vaskülit olmaması, anti-nötrofil sitoplazmik antikorların (ANCA) negatif olması da vurgulanmaktadır. Bu şekilde PAN'ın ayırıcı tanısında yer alan mikroskobik polianjiitisten (MPA) ayrımı da yapılmaktadır.

Kronolojik olarak bakıldığında vaskülit tanımı ilk olarak Virchow tarafından ortaya atılmıştır.^[2] Rokitansky

1852 yılında bir otopsi olgusunda mezenterik arterlerde anevrizmayı tanımlamıştır. Ancak literatüre 'vaskülit' adıyla ilk katkı, Kussmaul ve Maier'in 27 yaşında genç bir hastanın otopsi materyalinde hepatik, koroner, renal ve mezenterik arterlerde nodüler kalınlaşmayı tarif etmesiyle yapılmıştır.^[3]

Takip eden yıllarda granülokoz polianjiit (GPA, Wegener granülokoz), eozinofilik granülokoz polianjiit (EGPA, Churg-Strauss sendromu), IgA vaskülit (Henoch-Schonlein purpurası), hipersensitivite vaskülit gibi antitelerin tanımlanıp ayrılması neticesinde PAN,

İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Ömer Karadağ. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.
e-posta: omerk@hacettepe.edu.tr

*Bu derleme, yazarın University of Cambridge Addenbrooke's Hospital Vasculitis & Lupus Clinic'te 'Clinical Research Fellow' olarak çalıştığı dönemde yazılmıştır ve yazar bu dönemde Türkiye Romatoloji Derneği yurtdışı araştırma bursu almaktadır.

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.17.18291
Karekod / QR code:



bugün için en nadir primer vaskülitlerden biri olarak kabul edilmektedir.

Hastalığın başlangıç yaşı, klinik belirti ve bulguları, tedavi stratejileri, relaps ve sağkalım oranları alt gruplar arasında farklılık göstermekte ve alt grupların tek bir hastalıktan ziyade farklı hastalıklar olabileceğini düşündürmektedir (**Şekil 1**). Bu derlemede hastalığın alt gruplarının demografik, etyopatogenetik ve klinik farklılıklarının vurgulanması amaçlanmıştır.

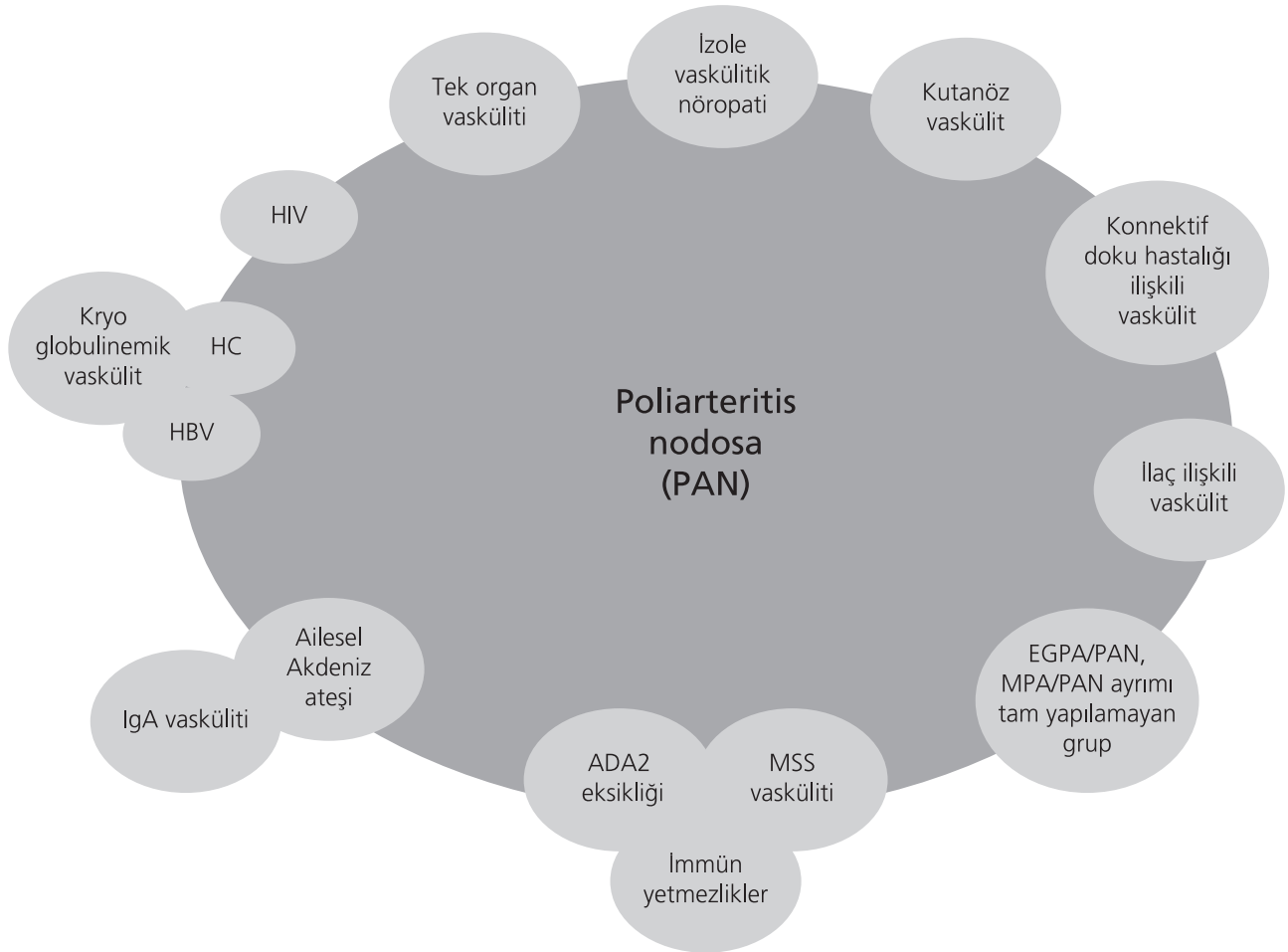
Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri/Algoritması

Poliarteritis nodozanın kendisine özgü klinik belirti ve bulguları ile tanı koydurucu bir laboratuvar testi olmaması nedeniyle ayırıcı tanıda hem infeksiyonlar ve maliniteler gibi sistemik hastalıkların hem de diğer primer vaskülitlerin dışlanması gerekmektedir. Primer vaskülitlerin sınıflandırma kriterlerinin ilk çalışmaları 1990 yılında Amerikan Romatoloji Cemiyeti tarafından organize edilen top-

lantılar ile başlamıştır. Bu sınıflandırma kriterleri içerisinde tanısal niteliği en düşük olanlardan birisi PAN için geliştirilmiş kriterlerdir (**Tablo 1**).^[4] Günümüzde Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ev sahipliğinde geliştirilen algoritma en kullanışlı gibi görünmektedir.^[5] Buna göre primer sistemik vaskülit tanısı konulduktan sonra sırasıyla granümatöz polianjiit (GPA), eozinofilik granülatöz polianjiit ve mikroskobik polianjiit dışlanması ve PAN tanısının patolojik veya radyolojik bir objektif orta çaplı damar vaskülit bulgusu ile desteklenmesi gerekmektedir.

Klinik Belirtiler ve Subfenotipler

PAN'ın nadir görülmesi nedeniyle hastalığın klinik belirtileri, laboratuvar bulguları ve sağkalım oranları gibi birçok veri oldukça sınırlı sayıda çalışmadan üretilmiştir. Literatür incelendiğinde en fazla sayıda hasta içeren serilerin, Fransız Vaskülit Çalışma Grubu tarafından yapılan 'PAN Hastalarının Klinik Özellikleri ve Sonuçları' çalışması



Şekil 1. Poliarteritis nodosa ve subfenotipleri ile ilişkili klinik durumlar.

(n=348), 1990 Amerikan Romatoloji Cemiyeti 'PAN Sınıflandırma Kriterleri' çalışması (n=118) ve Mayo Clinic'te yapılan 'Orta Çaplı Damar Vaskülitlerinin Klinik Spektrumu' çalışması (n=89) olduğu görülmektedir.^[4,6,7] PAN'ın altgruplarına dair ilk değerlendirmeler 1990 sınıflandırma kriterleri çalışmasında da yer almaktadır. Bu çalışmada hastalar anjiyografi ve biyopsi sonuçları ile transaminaz yüksekliği durumuna göre alt gruplara ayrılmıştır. Fransız Vaskülit Çalışma Grubu, HBV-ilişkili PAN ile ilgili özellikleri ortaya koyarken, Mayo Clinic çalışmasında kutanöz PAN, sistemik PAN ve izole gastrointestinal vaskülitin klinik ve sağkalım farklılıkları vurgulanmıştır.

1970'li yıllarda Fransız, İngiliz ve Amerikan bilim adamlarının ortak çalışmalarında PAN hastalarının hepatit B virüsü ile ilişkisi ilk olarak ortaya konulmuştur.^[8] 1990'lı yıllarda hastaların yaklaşık üçte biri HBV ilişkili olgular iken başarılı aşılama programları ve farkındalık artışı ile birlikte günümüzde HBV ilişkili olguların sayısı azalmaktadır.^[6] HBV-ilişkili PAN hastalarında yapılan histopatolojik çalışmalarda virüs ile ilişkili antijenlerin yer aldığı antijen-antikor komplekslerinin damar duvarında biriktiği ve tedavi ile bu immün komplekslerin temizlendiği gösterilmiştir.^[9] Diğer taraftan olgu raporları şeklinde olsa da hepatit C virüsü ve HIV ile ilişkili olgular da bildirilmiştir.^[10,11] Bu hasta grubu son Chapel Hill konferansında 'vaskülit ilişkili olası nedenler' grubunda yer almaktadır.

Kutanöz PAN'ın, poliarteritis nodozanın cilde sınırlı formu olduğu düşünülmektedir. Orta çaplı damar vaskülitlerinin cilt belirtileri purpura, nodül, ülser, livedo retikularis gibi çeşitli şekillerde olabilir.^[12] Ayrıca diğer romatolojik hastalıklarda görülebilen halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar ile artralji/artrit, miyalji gibi kas iskelet sistemi belirtileri de eşlik edebilir. Ancak hastalık seyrine bakıldığında kutanöz PAN'ın sistemik hale dönüşümünün oldukça nadir olduğu görülmektedir.⁷ Kutanöz PAN tedavisi, hastanın çocuk veya erişkin olma durumu ve eşlik eden komorbid hastalıkların varlığına göre farklılıklar gösterebilmektedir.

Küçük-orta çaplı damar vaskülitleri içerisinde üzerinde en çok çalışma yapılmış olan grup ANCA ilişkili vaskülitlerdir. ANCA ilişkili vaskülitlerin seyrinde de orta çaplı damar tutulumu görülebilmektedir.^[1] Ancak ANCA ilişkili vaskülitlerin birbirinden ve poliarteritis nodozadan ayrımında zaman zaman güçlük çekilmektedir. ANCA'nın tarama testi olarak immunofloresans ile bakılması ve ELISA ile doğrulanması önerilmektedir. Buna karşın ANCA'nın standart ölçülme metodları ve sonuçların değerlendirilmesi konusunda net bir ortak görüşe henüz ulaşılamamıştır. Ek olarak, ANCA testinin bazı durumlarda konformasyonel olarak yalancı negatif sonuç verebileceği, seruloplazmin varlığında bazı miyeloperoksidaz (MPO) antijenine

karşı oluşan MPO-ANCA'ların baskılanabileceği de ileri sürülmektedir.^[13] Bu nedenlerle ayırıcı tanıda güçlükler yaşanabilmektedir. Örneğin glomerülo nefriti olmayan bir orta çaplı damar vaskülitli hastasında ANCA testi negatif geldiğinde klinik benzerlikler nedeniyle EGPA ve MPA ile PAN arasında ayırıcı tanı tam olarak yapılamayabilir. Avrupa Vaskülit Çalışma Grubu (EUVAS) tarafından farklı ANCA testlerinin kullanılabilirliğinin araştırıldığı çok merkezli bir çalışma halen devam etmektedir.

Orta çaplı damar vaskülitleri ve PAN diğer romatolojik hastalıkların seyrinde de görülebilmektedir. Uzun süreli ve yeterli tedavi edilmeyen romatolojik hastalıkların seyrinde de vaskülitler görülebilmektedir. Özellikle romatoid artrit seyri sırasında yüksek otoantikör titrelerin eşlik ettiği uzun süreli kontrolsüz hastalık sonucunda küçük-orta çaplı damar vaskülitleri gelişebildiği bilinmektedir.^[14] PAN 1990 sınıflandırma kriterleri oluşturulurken bu hasta grubu dışlanmıştır. Romatoid vaskülit ile PAN ayrımı yapılırken, romatoid vaskülitte mikroanevrizma gelişimi görülmemesi önemlidir. Romatolojik hastalıklara sekonder gelişen vaskülitler adlandırılırken bu hastaların romatoid vaskülit, lupus vaskülit vb. tanımlanması önerilmektedir.

Günümüzde, PAN ile etyopatogenetik ilişkisi gösterilmiş iki monogenik hastalık bulunmaktadır. Birincisi, ailesel Akdeniz ateşidir (AAA) ve AAA hastalarında görülen vaskülitlerin en sık ikinci nedeninin PAN olduğu bilinmektedir.^[15] AAA ilişkili PAN'ın temel farklılıkları daha genç başlangıç yaşı, daha fazla perinefritik hematoma görülmesi ve periferik nöropatinin yokluğudur. PAN ile ilişkili ikinci monogenik hastalık, 2014 yılında tanımlanan adenozin de-

Tablo 1. Poliarteritis nodoza (PAN) 1990 ACR klasifikasyon kriterleri.

- Diyet olmaksızın 4 kg'dan fazla kilo kaybı
- Livedo retikularis
- Testiküler ağrı veya duyarlılık
- Miyalji, halsizlik veya bacaklarda duyarlılık
- Mononöropati veya polinöropati
- Diastolik kan basıncı >90 mmHg
- Dehidratasyon veya obstrüksiyona bağlı olmayan BUN >40 mg/dl veya Cre >1.5 mg/dl
- HBsAg veya anti-HBsAg antikor pozitifliği
- Arteriyografide ateroskleroz, fibromusküler displazi veya diğer noninflamatuar nedenlere bağlı olmayan visseral arterlerde anevrizma veya tıkanıklık
- Küçük ve orta çaplı arter biopsisinde arter duvarında PMNL veya PMNL+ monositlerin gösterilmesi

BUN: Kan-üre azot düzeyi; **HBs:** Hepatit B yüzey antijeni; **PMNL:** Polimorfonükleer lökosit. Klasifikasyon için 3 kriterin varlığı gerekmektedir ve buna göre duyarlılık %82.2, özgüllük %86.6 olarak belirlenmiştir.

aminaz-2 (ADA-2) enzimi eksikliğidir.^[16] Her ne kadar bu konuda literatür sınırlı ise de Hacettepe Üniversitesi Vaskülit Tanı ve Tedavi Uygulama ve Araştırma Merkezi (HÜVAM) veritabanında kayıtlı 13 ADA-2 eksikliği hastasının 8'inin PAN tanı kriterlerini karşıladığı görülmüştür.^[17] Bu hastaların bir diğer özelliği ise klasik immunsupresif ajanlara iyi yanıt vermemeleridir. Özellikle genç başlangıçlı, cilt ve santral sinir sistemi bulguları bulunan PAN hastalarının ADA-2 eksikliği açısından taranması uygun bir yaklaşım olabilir.

Vaskülit ayırıcı tanısında ve etiyolojisinin belirlenmesinde ilaç kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. Orta çaplı damar vaskülit gelişimi ile ilgili en çok olgu bildirimini minosiklin ile ilişkilidir. Literatürdeki en geniş seri 9 hasta içermektedir ve bu hastaların 5'inde sistemik tutulum rapor edilmiştir.^[18] Ancak bu hastaların ortanca minosiklin kullanım süresi 2 yıldır. Günlük pratikte minosiklinin bu kadar uzun süre kullanılmaması günümüzde minosiklin ilişkili orta çaplı damar vaskülit görülme sıklığını azaltmıştır.

Orta çaplı damar vaskülitleri bazen tek organ veya doku tutulumu şeklinde de prezente olabilmektedir ve bu durum son Chapel Hill konferansında 'tek organ vaskülit'i' olarak adlandırılmıştır. Günlük pratikte genel cerrahi, kadın-doğum veya üroloji kliniklerinden testis, over, apendiks gibi cerrahi materyallerin patoloji sonuçları ile konsülte edilen hastalar görülebilmektedir. Patolojisinde orta çaplı damar vaskülit düşündürülen bulgular olan bu hastalar başka sistem tutulumu yoksa ilaçsız olarak izlenebilir. Orta çaplı damar vaskülitleri bazen sadece bacak kaslarının tutulumu veya izole nörolojik tutulum şeklinde bulgu verebilir.^[19,20] Üzerinde ortak görüş sağlanmasa da sadece gastrointestinal tutulumlu vaskülit şeklinde tek organ vaskülit de görülebileceği bazı yazarlarca ifade edilmektedir.^[7] Görüleceği üzere bu alt grubun tanı ve tedavi süreci bile oldukça farklılıklar gösterebilmektedir.

Hastalık Başlangıç Yaşı, Etiyolojik ve Tedavideki Farklılıklar

Dev hücreli arterit ve Takayasu arteriti gibi belirli görülme yaşları tanımlanmış hastalıkların aksine PAN, hem çocuk hem de erişkinlerde görülebilmektedir. Erişkin PAN ile pediatrik PAN hastalarının klinik seyirleri açısından net karşılaştırma yapılmamış olsa da merkezimizden yapılan az sayıda hasta içeren bir karşılaştırmada erişkin hastalarda daha fazla nörolojik ve renal tutulum olduğu belirlenmiştir.^[21] Bu verinin daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

PAN ile ilişkili olabilecek durumların farklı vaskülopati/vaskülitlerle de ilişkili olabileceği de bilinmektedir

(**Şekil 1**). Örneğin AAA hastalarında PAN dışında IgA vaskülit de görülebilmektedir ve bu durum PAN'dan daha sıkır.^[15] Hepatit C ve az oranda hepatit B'nin kryoglobulinemik vaskülit ile ilişkisi oldukça iyi bilinmektedir. ADA-2 eksikliği olan bazı hastalarda vaskülitten ziyade vaskülopati görülebilmekte ve bu duruma düşük-orta düzeyde immun yetmezlik eşlik edebilmektedir.^[16]

Poliarteritis nodozayı diğer vaskülitlerden ayıran en önemli farklılıklardan birisi de altgrupların tedavileri, relaps sıklığı ve sağkalım oranlarının farklılık göstermesidir.^[22] Örneğin HBV-ilişkili PAN hastalarında genel tedavi yaklaşımı etkin antiviral tedaviye eşlik eden duruma göre düşük/orta doz kortikosteroid tedavisi şeklindedir. Diğer taraftan çocuk hastalarda kendine özgü tedavi planlamaları yapılmaktadır. Ciddi anevrizmaları gelişen, hayatı tehdit eden durumlarda pulse metil prednizolon eşliğinde siklofosfamid gibi tedavi rejimleri önerilmektedir. Cerrahi rezeksiyon sonrası tek organ vaskülit saptanan hastalar ek tedavisiz izlenebilmektedir. HBV-ilişkili PAN, HBV ilişkili olmayan hastalara göre daha ciddi seyretse de relaps oranı daha düşük bulunmuştur. AAA ilişkili PAN'ın daha iyi prognozlu olduğu bildirilmiştir. Kutanöz PAN'da sistemik PAN'a göre daha fazla relaps gözlenmektedir.

Muhtemel Çalışma Alanları

Önümüzdeki yıllarda çok merkezli çalışmalarla daha fazla sayıda hastanın hastalık prezentasyonu, organ/sistem tutulumları, relaps ve sağkalım oranları ortaya konularak altgrup/subfenotipler daha iyi aydınlatılabilir.

Son yıllarda diğer hastalıklarda olduğu gibi vaskülitlerin de etyopatogenezini aydınlatılmak için genetik zemin ve yatkınlık çalışmaları yapılmaktadır. Örneğin ANCA-ilişkili vaskülitler grubunda yer alan MPA ve GPA'nın farklı genetik altyapıları gösterilmiş ve sonrasında birbirinden ayrılabilmesi bile vurgulanmıştır. Her ne kadar genom boyutu ilişkilendirme çalışmaları (genom-wide association studies, GWAS) için çok sayıda hasta gerektiği vurgulansa da bazen az sayıda hastalarda yapılan çalışmalarda da anlamlı bulgular ortaya konabilmektedir. Örneğin Kawasaki sendromunda GWAS çalışması sonucunda koroner anevrizma oluşumuna yatkınlıkla ilişkili genler belirlenmiştir.^[23] PAN için böyle bir çalışma yapabilmek için çok uluslu ve çok merkezli bir çalışma amacıyla altyapılar oluşturulmuş ve gerekli girişimlere başlanmıştır. Türkiye Takayasu Arteriti Çalışma Grubunun ulusal ve uluslararası camiada ortaya koyduğu işbirliğinin benzer bir ekiple PAN için de oluşturulması için çalışmalar yapılmaktadır.

Kaynaklar

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
2. Matteson EL. History of vasculitis: the life and work of Adolf Kussmaul. *Cleve Clin J Med* 2012;79 Suppl 3:S54–6.
3. Kussmaul A, Maier R. Über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteriitis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. *Dtsch Arch Klin Med* 1866;1: 484–517.
4. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990;33:1088–93.
5. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007;66:222–7.
6. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al.; French Vasculitis Study Group. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum* 2010;62:616–26.
7. Alibaz-Oner F, Koster MJ, Crowson CS, et al. Clinical spectrum of medium-sized vessel vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:884–91.
8. Trepo CG, Zucherman AJ, Bird RC, Prince AM. The role of circulating hepatitis B antigen/antibody immune complexes in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in polyarteritis nodosa. *J Clin Pathol* 1974;27:863–8.
9. Sharma A, Sharma K. Hepatotropic viral infection associated systemic vasculitides-hepatitis B virus associated polyarteritis nodosa and hepatitis C virus associated cryoglobulinemic vasculitis. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3:204–12.
10. Saadoun D, Terrier B, Semoun O, et al. Hepatitis C virus-associated polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63:427–35.
11. Patel N, Patel N, Khan T, Patel N, Espinoza LR. HIV infection and clinical spectrum of associated vasculitides. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:506–12.
12. Morgan AJ, Schwartz RA. Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review. *Int J Dermatol* 2010;49:750–6.
13. Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ, et al. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest* 2013;123:1773–83.
14. Makol A, Matteson EL, Warrington KJ. Rheumatoid vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:63–70.
15. Aksu K, Keser G. Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2011;31:1263–74.
16. Caorsi R, Penco F, Schena F, Gattorno M. Monogenic polyarteritis: the lesson of ADA2 deficiency. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:51.
17. Erden A, Batu ED, Taskiran EZ, et al. The characteristic features of the patients with deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). *Arthritis Rheumatol* 2016;68(Suppl 10). Abstr Nr. 3079.
18. Kermani TA, Ham EK, Camilleri MJ, Warrington KJ. Polyarteritis nodosa-like vasculitis in association with minocycline use: a single-center case series. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:213–21.
19. Nakamura T, Tomoda K, Yamamura Y, Tsukano M, Honda I, Iyama K. Polyarteritis nodosa limited to calf muscles: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2003;22: 149–53.
20. Collins MP, Periquet MI. Isolated vasculitis of the peripheral nervous system. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(3 Suppl 49): S118–30.
21. Erden S, Batu ED, Karadag O, et al. Comparing the characteristics of adult and pediatric patients with polyarteritis nodosa. *Ann Rheum Dis* 2016;75(Suppl 2):799.
22. de Menthon M, Mahr A. Treating polyarteritis nodosa: current state of the art. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(1 Suppl 64):S110–6.
23. Kuo HC, Li SC, Guo MM, et al. Genome-wide association study identifies novel susceptibility genes associated with coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease. *PLoS One* 2016;11(5):e0154943.