

# Klinička obilježja IgA vaskulitisa liječenih u Klinici za unutarnje bolesti KBC-a Split u 15-godišnjem razdoblju

---

**Maslač, Josip**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:517712>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-07**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Josip Maslač**

**KLINIČKA OBILJEŽJA IgA VASKULITISA LIJEČENIH U KLINICI ZA  
UNUTARNJE BOLESTI KBC-a SPLIT U 15-GODIŠNJEM RAZDOBLJU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović**

**Split, rujna, 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Josip Maslač**

**KLINIČKA OBILJEŽJA IgA VASKULITISA LIJEČENIH U KLINICI ZA  
UNUTARNJE BOLESTI KBC-a SPLIT U 15-GODIŠNJEM RAZDOBLJU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović**

**Split, rujna, 2022.**

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| <b>1. UVOD</b> .....   | 1  |
| <b>1.1. Definicija</b> .....   | 2  |
| <b>1.2. Epidemiologija</b> .....                                       | 4  |
| <b>1.3. Etiologija</b> .....   | 5  |
| <b>1.4. Patogeneza</b> .....   | 7  |
| <b>1.5. Klinička očitovanja IgA vaskulitisa</b> .....                  | 12 |
| <b>1.5.1. Kožna (kutana) očitovanja IgA vaskulitisa</b> .....          | 13 |
| <b>1.5.2. Artritis i/ili artralgiya</b> .....                          | 14 |
| <b>1.5.3. Gastrointestinalna očitovanja IgA vaskulitisa</b> .....      | 14 |
| <b>1.5.4. Bubrežna očitovanja IgA vaskulitisa</b> .....                | 15 |
| <b>1.6. Laboratorijske pretrage i promjene</b> .....                   | 16 |
| <b>1.7. Dijagnoza IgA vaskulitisa</b> .....                            | 18 |
| <b>1.8. Komorbiditeti u IgA vaskulitisu</b> .....                      | 25 |
| <b>1.8.1. IgA nefropatija i kronična bubrežna bolest</b> .....         | 25 |
| <b>1.8.2. Arterijska hipertenzija i kardiovaskularne bolesti</b> ..... | 25 |
| <b>1.8.3. Diabetes mellitus</b> .....                                  | 25 |
| <b>1.9. Liječenje vaskulitisa</b> .....                                | 26 |
| <b>1.9.1. Liječenje IgA vaskulitisa u odraslih</b> .....               | 26 |
| <b>1.9.2. Liječenje IgA vaskulitisa u djece</b> .....                  | 27 |
| <b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....                                      | 2  |
| <b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....                                    | 29 |
| <b>3.1. Ustroj i protokol istraživanja</b> .....                       | 31 |
| <b>3.2. Ispitanici</b> .....   | 31 |
| <b>3.3. Provedeni postupci</b> .....                                   | 31 |
| <b>3.4. Statistička obrada podataka</b> .....                          | 32 |
| <b>4. REZULTATI</b> .....  | 33 |
| <b>5. RASPRAVA</b> .....   | 39 |
| <b>6. ZAKLJUČCI</b> .....  | 43 |
| <b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE</b> .....                              | 45 |
| <b>8. SAŽETAK</b> .....  | 52 |
| <b>9. SUMMARY</b> .....  | 54 |

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Danieli Marasović Krstulović na pomoći i savjetima prilikom izrade diplomskog rada. Također, hvala i Josipu Vrdoljaku, dr. med. na pomoći oko statističke obrade podataka. Na kraju, najveće hvala Obitelji, a i svima onima koji su na bilo koji način i u bilo kojem trenutku pomogli kako bih na ovom putu došao do cilja.*

## **POPIS KRATICA**

**ADCC** - o protutijelima ovisna citotoksičnost

**ANCA** - antineutrofilna citoplazmatska protutijela

**BVAS** - Birmingham vasculitis activity score

**CHCC** - Chapel Hill Consensus Conference

**CIK** - cirkulirajući imunokompleks

**COVID19** - Coronavirus disease 2019

**CSC** - o komplementu ovisna citotoksičnost

**CTL** - citotoksični limfocit

**DIF** - direktna imunoflorescencija

**EULAR** - Europska liga protiv reumatizma (eng. The European League Against Rheumatism)

**Gd-IgA1** - galaktoza deficitarni imunoglobulin A1

**HLA** - humani leukocitni antigen

**HSP** - Henoch-Schonlein purpura

**IFN** - interferon

**IgAN** - imunoglobulin A nefropatija

**IgAV** - imunoglobulin A vaskulitis

**IgAVN** - imunoglobulin A vaskulitis nefritis

**IL** - interleukin

**IMA** - ishemijom modificiran albumin

**KIM** - molekula ozljede bubrega

**LCV** - leukocitoklastični vaskulitis

**LFABP** - jetreni protein koji veže masne kiseline

**MAC** - kompleks koji napada membranu

**MALT** - mukozni pridruženo limfno tkivo

**MCP** - monocitni kemotaktični protein

**MMF** - mikofenolat mofetil

**NAG** - N-acetil glukozaminidaza

**NET** - izvanstanična zamka neutrofila

**NGAL** - neutrofilna gelatinaza vezana za lipokalin

**NLR** - omjer neutrofila i limfocita

**PRES** - Europsko pedijatrijsko reumatološko društvo (eng. Paediatric Rheumatology European society)

**PRINTO** - Međunarodna organizacija za provođenje ispitivanja u dječjoj reumatologiji (eng. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation)

**RTX** - rituksimab

**TfR** - transferin receptor

**TNF** - tumor necrosis factor

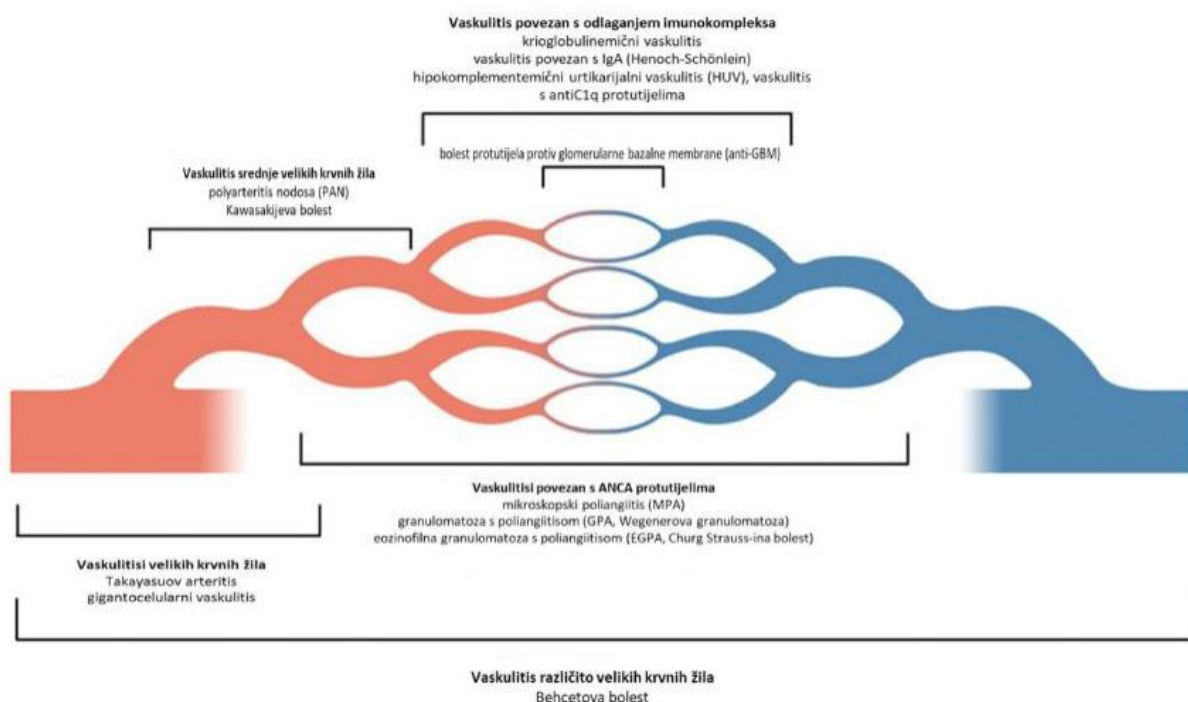
**VDI** - vascular damage indeks

## **1. UVOD**



## 1.1. Definicija

Vaskulitisi su skupina kliničko-patoloških entiteta koju karakterizira upala stijenke krvnih žila. Lumen krvne žile je obično ugrožen što dovodi do ishemije tkiva opskrbljivanog od strane zahvaćene krvne žile. Različiti oblici vaskulitisa ovise o etiologiji, patogenezi, tipu i promjeru zahvaćene krvne žile, vrsti upale, kliničkom očitovanju, genetskoj predispoziciji te demografskim karakteristikama. Vaskulitis sa svojim komplikacijama može biti primaran ili pak jedino očitovanje neke bolesti. Također, može se javiti i kao sekundarna značajka neke druge bolesti. S obzirom na diseminaciju bolesti, vaskulitis može biti ograničen na jedan organ, primjerice kožu, ili simultano može zahvatiti nekoliko organskih sustava. Na Slici 1 prikazana je trenutno najčešće korištena klasifikacija donesena od strane *International Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)*, a koja je revidirana 2012. godine (1,2).



Slika 1. CHCC 2012 podjela vaskulitisa (3)

Imunoglobulin A vaskulitis (IgAV) je upala malih krvnih žila uzrokovana perivaskularnim odlaganjem imunoglobulina A i aktivacijom neutrofila. Može se očitovati kao sistemski vaskulitis (IgAV-Henoch-Schönleinova purpura; HSP) ili kao oblik bolesti ograničen na kožu (IgAV ograničen na kožu). Imunoglobulin A nefropatija (IgAN) ili Bergerova bolest predstavlja oblik ograničen na bubrege. Glavne kliničke značajke uključuju okruglu ili ovalnu i retiformnu palpabilnu purpuru pretežno na potkoljenicama, artralgiju ili artritis, gastrointestinalno krvarenje ili bol i glomerulonefritis s mezangijskim IgA naslagama (IgAVN). Rijetko zahvaća pluća, srce, genitalije i neurološki sustav. Imuni kompleksi uzrokuju neutrofilnu upalu oko kožnih žila i mezangijalnu proliferaciju i upalu u glomerulu (4,5). Tablica 1 u nastavku opisuje sličnosti i razlike između IgA vaskulitisa i IgA nefropatije (6).

**Tablica 1.** Sličnosti i razlike između IgA vaskulitisa i IgA nefropatije (6)

|                              | <b>IgA nefropatija</b>   | <b>IgA vaskulitis</b>  |
|------------------------------|--|--|
| <b>Dob početka</b>           | 30-39 godina   | 1 do 19 godine i 60 do 69 godine   |
| <b>Klinička prezentacija</b> | isključivo bubrežna  | vanbubrežni simptomi (kožni, gastrointestinalni, zglobni, neurološki, pulomološki, urološki)+/-bubrežni simptomi |
| <b>Bubrežna biopsija</b>     | mezangijalni IgA1, IgG, IgM, C3 i fibrin na imunoflorescenciji<br>mezangijalna hipercelularnost s povećanim mezangijalnim matriksom, endokapilarna hipercelularnost, segmentalna glomerularna skleroza, stanični polumjeseci na svjetlosnom mikroskopu |  |
| <b>Ishod</b>                 | teži kod odraslih  |  |
| <b>Patofiziologija</b>       | multifaktorijska, uključuje IgA1   |  |

## 1.2. Epidemiologija

Točno definiranje epidemioloških značajki vaskulitisa problematično je iz najmanje četiri razloga. Prvi razlog leži u neuobičajenim značajkama različitih oblika vaskulitisa. Drugi razlog predstavljaju česte poteškoće u postavljanju ispravne dijagnoze i razlikovanja jednog oblika vaskulitisa od drugog. Nadalje, otežava i činjenica kako je većina vaskulitisa i danas nepoznate etiologije. Na kraju, nesigurnost u pogledu raščlambe ovih stanja također je doprinijela otežanom epidemiološkom definiranju vaskulitisa kao kliničko patološkog stanja (5). Procjena incidencije i prevalencije otežana je i nedostatkom pouzdanih dijagnostičkih kriterija kao i rijetkošću ovih stanja (7). Dob je važan faktor u epidemiologiji vaskulitisa, a može utjecati i na težinu bolesti te njen ishod (5).

U djece i adolescenata, IgA vaskulitis je najčešći tip vaskulitisa (7). U Henoch-Schonlein purpuri većina djece (koja čine 90% svih slučajeva) ima samoograničavajući tijek bolesti koja traje nekoliko tjedana (5). Javlja se najčešće u dobi od 4. do 7. godine života (2). U istraživanju Šapine i suradnika provedenom u pet hrvatskih pedijatrijskih reumatoloških centara pri Kliničkim bolničkim centrima, uključeno je bilo 596 djece s dijagnosticiranim IgA vaskulitisom, od čega 313 (52,52%) muškog spola. Prosječna godišnja incidencija procijenjena je na 6,79 na 100 000 djece, a prevalencija IgA vaskulitis nefritisa 19,6%. Postojanje prostorne podudarnosti uočeno je i kod IgA vaskulitisa i kod IgA vaskulitis nefritisa; međutim, distribucija grupiranja se razlikovala. Dok je IgA vaskulitis pokazao grupiranje u Mediteranu i zapadnom kontinentalnom dijelu oko gradova, IgA vaskulitis nefritis je bio grupiran u sjevernom Mediteranu i istočnom kontinentalnom dijelu uz tok Drave i Dunava (8).

U odraslih je IgA vaskulitis puno rjeđi nego u djece. Prosječna dob pojave je prema Wattsu i suradnicima 50 godina te je češći u muškaraca (7). Omjer oboljelih muškaraca i žena je 1,5:1 (2). Sezonska pojavnost IgA vaskulitisa zabilježena je u nekoliko opsežnih kohortnih studija s najvišom incidencijom u proljeće (2,9). Henoch-Schonlein purpura u odraslih ima veću vjerojatnost kroničnosti i lošeg bubrežnog ishoda (5). U istraživanju Pinga i suradnika, na uzorku od 4910 učinjenih bubrežnih biopsija, IgA nefropatija se navodi kao uzročnik primarnog glomerulonefritisa u 29,9% slučajeva što je smješta na drugo mjesto po učestalosti patologija koje dovode do primarnog glomerulonefritisa te je praktički nalazimo u svakog trećeg oboljelog (10). Zaključno, osim očitih razlika u vanbubrežnim kliničkim slikama, glavna razlika između IgA vaskulitisa i IgA nefropatije je epidemiološka. Ukupna precizna prevalencija IgA vaskulitisa i IgA nefropatije u djece i odraslih nije poznata te znatno oscilira u različitim dijelovima svijeta (6).

### 1.3. Etiologija

Etiologija vaskulitisa još uvijek nije u potpunosti razjašnjena unatoč napretku u razumijevanju genetike i patogeneze (1). Dosad poznati etiološki čimbenici su različiti ovisno o tome je li vaskulitis primarne ili sekundarne etiologije. Primarni vaskulitis etiološki nema poznati uzrok. Uzrok sekundarnog vaskulitisa može biti infekcija, lijek ili toksin, a također se može pojaviti kao dio drugog upalnog poremećaja ili raka (2). Primjena antibiotika i to penicilina te cefalosporina u određenih ljudi predstavlja okidač za razvoj prvenstveno IgA vaskulitisa (5). Primjeri sekundarnog vaskulitisa udruženi s potencijalnom etiologijom su: lijekovima induciran vaskulitis; hepatitis C virusu pridružen krioglobulinemični vaskulitis; hepatitis B virusu pridružen vaskulitis te neoplazmi pridružen vaskulitis. Vaskulitisi koji se javljaju zajedno sa sistemskim oboljenjima su lupusni, reumatski te sarkoidni vaskulitis (2).

Etiološki, IgA vaskulitis je rezultat abnormalne IgA autoimune reakcije protiv domaćina. Imunoglobulini A kod raznih sisavaca djeluju kao zaštita od vanjskih mikroorganizama, a proizvode ih mukozne membrane, žlijezde (slinovnice i znojnice) i crijeva dok je i količina veća nego kod drugih vrsta imunoglobulina. IgA se veže za patogene i viruse na površini sluznice kako bi spriječio bakterijsku i virusnu infekciju. Općenito, imunoglobulini reagiraju na specifične bakterije i viruse, međutim, IgA ima sposobnost reagirati kako na specifične bakterije i viruse tako i na razne nespecifične vrste patogena (11).

Budući da se imunološki odgovor posredovan IgA pokreće na vanjski podražaj, posebice onaj od strane mikroorganizama, za pretpostaviti je kako različiti mikroorganizmi imaju sposobnost induciranja abnormalne IgA reakcije protiv domaćina. Slijedom toga, smatra se kako različiti tipovi bakterija i virusa mogu biti povezani s patogeneзом IgA vaskulitisa. Reprezentativni uzročnici su: *Streptococcus*, *S. aureus*, *Helicobacter pylori*, varicella zoster virus, hepatitis virus, *Parvovirus*, virus humane imunodeficijencije, cytomegalovirus i *Clostridium difficile*. Stoga se prethodno navedeni mikroorganizmi smatraju okidačima u razvoju IgA vaskulitisa (11). Bolesnici s dijagnosticiranom infekcijom *H. pylori* imaju povećan rizik od IgA vaskulitisa pa eradikacijska terapija pridonosi brzom poboljšanju (9).

Osim patogena, razna cjepiva, uključujući živa oslabljena cjepiva protiv ospica, zaušnjaka, rubeole te neaktivna antigenska cjepiva protiv gripe ili hepatitisa B, mogu biti okidači IgA vaskulitisa (9).

Od izbijanja COVID19 epidemije, određeni broj slučajeva IgA vaskulitisa uzrokovanog COVID19 infekcijom je prijavljen. U tih pacijenata je otkriven serumski anti-COVID19 IgA, ali ne i IgG, uz moguće ozljede endotela (9). U sistematskom pregledu Farooq i suradnika navodi se kako se bolesti posredovane IgA poput IgA vaskulitisa i IgA nefropatije sve češće pojavljuju u vezi s COVID19, a dokaza o ulozi IgA u imunološkom odgovoru protiv COVID19 također je sve više. Povećanje razine IL-6 kao rezultat infekcije sluznice SARS-Cov2 virusom dovodi do nenormalne glikozilacije IgA1 protutijela, stvaranja imunoloških kompleksa s IgG autoantitijelima i taloženja u tkivima. Pacijenti mogu patiti od IgA vaskulitisa ili IgA nefropatije tijekom ili čak nakon izliječenja infekcije COVID19, a zabilježeni su i slučajevi nakon cijepljenja (12).

U istraživanju Nishimure i suradnika nalazi se izvještaj o dva zabilježena slučaja IgA vaskulitisa nakon primitka prve ili druge doze Pfizer-BioNTech mRNA cijepiva. Dva muškarca, u dobi od 22 i 30 godina, razvila su palpabilnu purpuru na ekstremitetima i artritis. Jedan se pacijent također žalio na vrućicu i gastrointestinalne simptome. Laboratorijski nalazi pokazali su blagu leukocitozu i blago povišenu razinu C-reaktivnog proteina, iako su broj trombocita i koagulacijski profil u oba slučaja bili u granicama normale. Proteinurija i mikrohematurija uočene su u jednog bolesnika. Biopsije kože učinjene su u oba bolesnika i otkrile su leukocitoklastični vaskulitis. Taloženje IgA i C3 pokazalo se imunofluorescentnim studijama kod jednog pacijenta. Obojici pacijenata dijagnosticiran je IgA vaskulitis. Cijepivo mRNA protiv COVID-19 moglo je izazvati gore opisani IgA vaskulitis, međutim, ne može se isključiti slučajnost (13). S druge strane, u članku Abdelmaksouda i suradnika ističe se kako i cijepiva s drugim tehnologijama (vektor, inaktivirani virus) također mogu dovesti do određenih oblika vaskulitisa, a ponajprije leukocitoklastičnog IgA vaskulitisa (14).

Na kraju, kožni vaskulitis treba uzeti u obzir kao mogući neželjeni efekt cijepiva protiv SARS-Cov2 infekcije. Pritom patogeneza vaskulitisa povezanog s cijepljenjem nije jasna, ali čini se kako postoje regionalne razlike u učestalosti i kliničkoj prezentaciji vaskulitisa (14).

#### 1.4. Patogeneza

Općenito se smatra kako je većina vaskulitisa barem djelomično posredovana imunopatogenim mehanizmima koji se javljaju kao odgovor na određeni antigenski podražaj. Međutim, dokazi koji podupiru ovu hipotezu većinom su neizravni i mogu odražavati epifenomen. Nadalje, nejasno je zašto pojedinci razvijaju vaskulitis u odgovoru na određeni antigenski podražaj dok drugi nisu pa je vrlo vjerojatno kako na konačnu pojavnost vaskulitisa utječu brojni faktori (genetika, okoliš, imunoregulatorni mehanizmi...) (2). Primjerice, utvrđeni su genetski čimbenici koji su povezani s razvojem IgA vaskulitisa. Tako su ljudski aleli leukocitnog antigena (HLA)-B35 i HLA-DRB1\*01 povezani s većom vjerojatnošću nastanka IgA vaskulitisa, a posebno HLA-DR1\*0103 koji je snažno povezan s povećanom vjerojatnošću nastanka IgA vaskulitisa (9). Unatoč činjenici da su stvoreni imuni kompleksi, antineutrofilna citoplazmatska protutijela (ANCA) i patogeni T limfocitni odgovor najistaknutiji hipotetski mehanizmi, vrlo je vjerojatno kako je patogeneza pojedinih oblika vaskulitisa kompleksna i raznolika (2). Tablica 2 u nastavku prikazuje različite oblike vaskulitisa s obzirom na potencijalni mehanizam koji dovodi do oštećenja krvnih žila.

**Tablica 2.** Potencijalni mehanizmi oštećenja krvnih žila u vaskulitisima (2)

| <b>Potencijalni patogenetski mehanizam oštećenja krvne žile</b> | <b>Oblik/vrsta vaskulitisa</b>   |
|---|--|
| <b>stvaranje i/ili odlaganje patogenih imunih kompleksa</b>     | IgA vaskulitis (Henoch-Schonlein)<br>Lupusni vaskulitis<br>Serumska bolesti i kožni vaskulitis<br>Hepatitsu C pridruženi krioglobulinemični vaskulitis<br>Hepatitsu B pridružen vaskulitis |
| <b>stvaranje antineutrofilnih citoplazmatskih protutijela</b>   | Granulomatozni poliangitis (Wegenerov)<br>Mikroskopski poliangitis<br>Eozinofilna granulomatoza s poliangitisom (Churg-Straus)   |
| <b>patogenetski T limfocitni odgovor i stvaranje granuloma</b>  | Arteritis divovskih stanica<br>Takayasu arteritis<br>Granulomatozni poliangitis (Wegenerov)<br>Eozinofilna granulomatoza s poliangitisom (Churg-Straus)                                    |

Odlaganje imunih kompleksa bio je prvi i široko prihvaćeni patogenetski mehanizam nastanka vaskulitisa. Ipak uzročna uloga imunih kompleksa nije jasno utvrđena u većini vaskulitisa. Svakako, odlaganje imunih kompleksa rezultira aktivacijom komponenti komplementa, osobito C5a, što dovodi do kemotaksije neutrofila. Potom neutrofilni infiltriraju stijenku krvne žile, fagocitiraju imune komplekse te otpuštaju unutarcitoplazmatske enzime koji oštećuju stijenku krvne žile. Kako proces postaje subakutan ili kroničan, tako dolazi do infiltracije stijenke krvne žile mononuklearnim stanicama (2,9).

Antineutrofilna citoplazmatska protutijela (ANCA) su protutijela usmjerena protiv određenih proteina u citoplazmatskim granulama neutrofila i monocita. Dvije su glavne kategorije antineutrofilnih citoplazmatskih protutijela (ANCA) ovisno o njihovim metama. Tako je *tzv. cytoplasmic ANCA* odnosno cANCA protutijelima glavni antigen proteinaza-3 dok je mijeloperoksidaza glavni antigen *tzv. perinuclear ANCA* tj. pANCA protutijelima. Nejasno je zašto pacijenti sa sindromima vaskulitisa razviju protutijela na mijeloperoksidazu i proteinazu-3. Također, nejasna je i uloga protutijela u patogenezi unatoč in vitro opažanjima koja mogu ukazivati na određene mehanizme zbog kojih dolazi do vaskulitisa. Prije svega dolazi do stimulacije neutrofila ili monocita od strane faktora nekroze tumora  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) ili interleukina 1 (IL-1) što translocira proteinazu-3 i mijeloperoksidazu iz azurofilnih granula neutrofila i monocita u staničnu membranu omogućavajući interakciju s vanstaničnim antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA). Potom se mehanizam uglavnom temelji na degranulaciji neutrofila i stvaranju reaktivnih kisikovih spojeva koji mogu izazvati oštećenje tkiva, a nakon što dođe do interakcije između vanstaničnih ANCA protutijela i proteinaze-3 te mijeloperoksidaze. Osim toga, ANCA aktivirani neutrofilni mogu prijanjati i uništavati endotelne stanice in vitro (2,15,16).

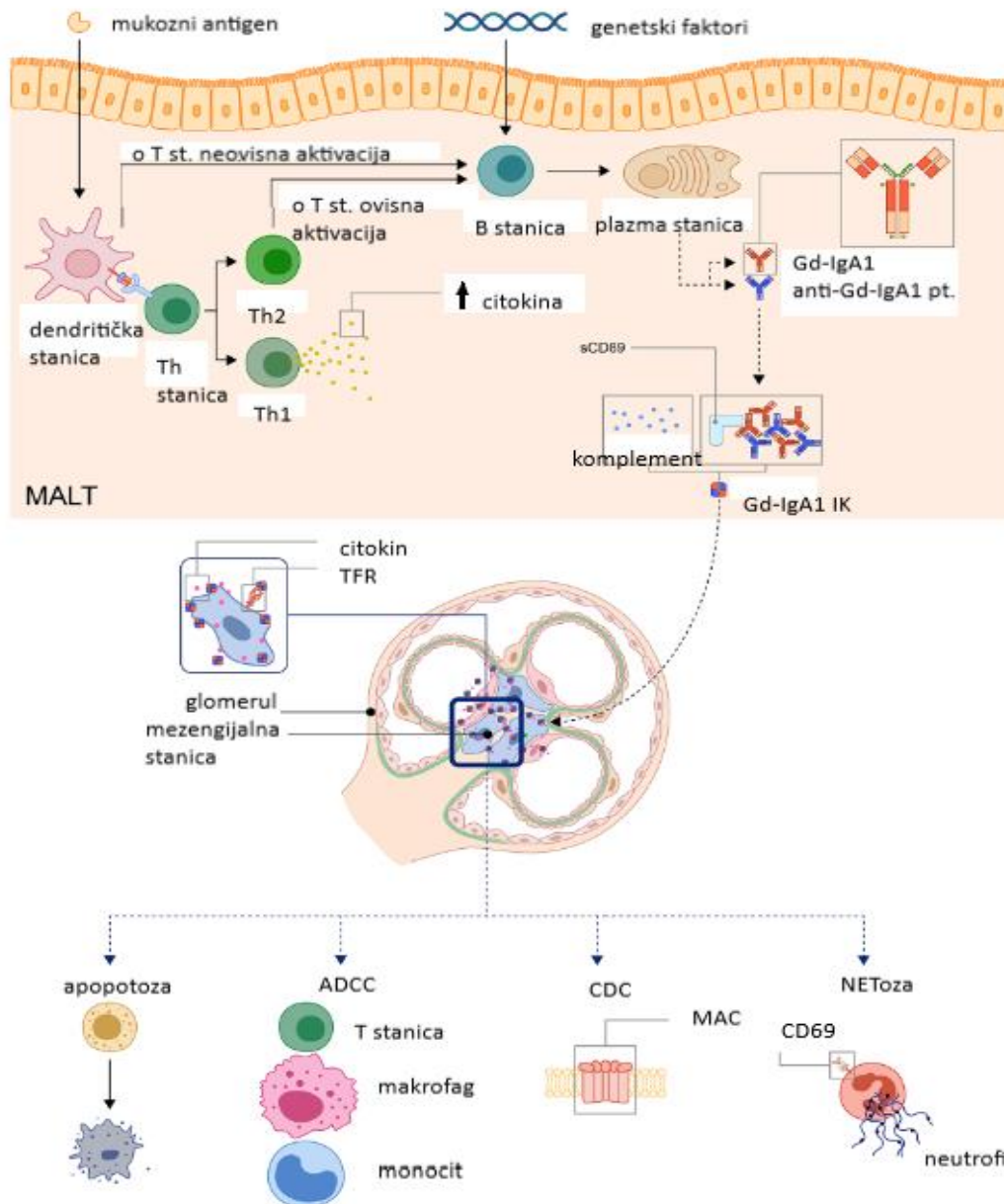
Histopatološke osobine granulomatoznih vaskulitisa pružile su dokaze koji podupiru ulogu patogenog T limfocitnog odgovora i stanično posredovanog imunološkog oštećenja. Naime, vaskularne endotelne stanice mogu izražavati molekule humanog leukocitnog antigena (HLA) klase II nakon aktivacije citokinima, primjerice interferonom  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ). To omogućuje endotelnim stanicama da sudjeluju u imunološkim reakcijama kao što je npr. interakcija s CD4+ pomagačkim T limfocitima na način sličan onom kod antigen prezentirajućih makrofaga. Također, endotelne stanice mogu izlučivati interleukin 1 (IL-1) koji aktivira T limfocite i pokreće ili širi in situ imunološki proces unutar krvne žile (2,5).

Što se tiče IgA vaskulitisa kao što sam naziv bolesti kaže, najistaknutije patološko obilježje su IgA1 dominantni IgA depoziti u stijenkama krvnih žila. Smatra se kako aberantni IgA i IgA kompleksi igraju središnju ulogu u imunopatogenezi IgA vaskulitisa. IgA vaskulitis ima mnogo sličnosti s drugom IgA posredovanom bolešću, IgA nefropatijom (IgAN) (9). S druge strane, IgA nefropatija (IgAN) dijeli mnoge patogenetske značajke s IgA vaskulitisom s nefritisom (IgAVN) (17). Ipak, IgA nefropatija (IgAN) je prvenstveno definirana IgA dominantnim naslagama u mezangijalnom području bubrega. Dugo se nagađalo kako IgA vaskulitis i nefropatija imaju slične patogene mehanizme. Široko prihvaćena hipoteza za patogenezu IgA nefropatije (IgAN) je multi-hit model predložen od Novaka i suradnika. Model je izvorno bio korišten kod IgA nefropatije, ali je kasnije utvrđeno da je primjenjiv u IgA vaskulitisu (9,11). Pojedinačni koraci u patogenezi IgA nefropatije (IgAN) su (1) povećana proizvodnja IgA1 glikoformi s nedostatkom galaktoze uslijed aberantne glikozilacije (IgA1 s nedostatkom galaktoze; Gd-IgA1), (2) stvaranje cirkulirajućih IgG autoantitijela specifičnih za Gd-IgA1, (3) stvaranje patogenih cirkulirajućih imunih kompleksa koji sadrže Gd-IgA1 i (4) taloženje imunih kompleksa Gd-IgA1-IgG u bubrežima iz cirkulacije uz oštećenje glomerula (11,17). Varijacije u aktivnosti ili ekspresiji kritičnih enzima koji kataliziraju O-glikozilaciju IgA1 u B-stanicama mogu dovesti do nedostatka galaktoze i nastanka galaktoza deficitarnih IgA1-Gd-IgA1 (9). IgA1 s manjkom galaktoze pokazuje bolju učinkovitost vezanja na mezangijske stanice u usporedbi s normalno glikoziliranim IgA1 što sugerira da je preinaka IgA1 ključna za izazivanje vaskularnog oštećenja posredovanog IgA. Osim toga, i imuni kompleks s IgA1 dobiven od bolesnika s IgA nefritisom pokazuje visok afinitet za mezangijske stanice govoreći u prilog širokom afinitetu IgA, što posljedično može dovesti do autoimune reakcije (11). Stvaranje Gd-IgA1 imunološkog kompleksa kritičan je korak u patogenezi IgA vaskulitisa (IgAV). Proliferacija mezangijalnih stanica može biti potaknuta Gd-IgA1 imunim kompleksima, ali ne i izoliranim Gd-IgA. Povišene razine serumskog Gd-IgA1 mogu imati zdravi srodnici bolesnika bez kliničkih simptoma, što upućuje na to da sam Gd-IgA1 nije dovoljan da izazove IgA vaskulitis. Galaktoza deficitarni IgA1 (Gd-IgA1) može samoagregirati ili se vezati za svoja autoprotutijela (anti Gd-IgA1 autoprotutijelo), čime se stvaraju cirkulirajući imuni kompleksi (CIK) (9). Povezivanje IgA i cirkulirajućih imunih kompleksa (CIK) sprječava jetreni klirens te posljedično dolazi do odlaganja depozita u stijenku krvnih žila. Taloženje Gd-IgA1 koje sadrži imunokomplekse se može naći u stjenkama malih krvnih žila, u koži i u mezangijskim stanicama bubrega. Serumsko razina Gd-IgA1 nije u vezi s opsegom Gd-IgA1 depozita u bubrežima i koži, što govori kako i drugi čimbenici, osim veličine i količine CIK-a utječu na odlaganje imunoloških kompleksa i Gd-IgA1. U bolesnika s IgA



vaskulitisom, imunološki kompleksi aktiviraju mezangijalne stanice i pokreću mezangijalnu proliferaciju, ekspresiju proupalnih citokina i kemokina (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  i MCP-1) te apoptozu podocita i tubularnog epitela. To rezultira aktiviranjem upalnih stanica dodatno povećavajući ozljedu bubrega. Aktivacija komplemenata također je uključena u ozljede tkiva u bolesnika s IgA vaskulitisom. Povišeni C3a, C5a i Bb dijelovi, kao i C3 i C5-9 dio komplemenata, ukazuje na aktivaciju alternativnog puta. Depoziti C4d i C5b-9 u bubrežima su, međutim, povezani s lošim bubrežnim ishodima. Aktivirani komplementi pokreću pojačanu ekspresiju citokina te mobiliziraju upalne stanice (9). Zajedno s IgA imunim kompleksima, uočljiva je i infiltracija upalnih stanica oko stijenke krvnih žila, što sugerira da bi te stanice mogle biti uključene u ozljedu tkiva kod sindroma IgA vaskulitisa. Neutrofili su dominantne stanice koje nalazimo u upalnoj infiltraciji nakon kožne i gastrointestinalne biopsije pacijenata s IgA vaskulitisom (9). T limfociti su uključeni u oštećenje tkiva kod IgA vaskulitisa (18,19). Dvije su glavne skupine T stanica, CD4 i CD8 T stanice. CD4 T stanice mogu biti pomagačke (Th) ili regulatorne (Treg), a CD8 su tzv. citotoksični T limfociti (CTL). Aktivacija cirkulirajućih citotoksičnih T limfocita (CTL) nalazi se u bolesnika s IgA vaskulitisom, a povećani citotoksični T limfociti (CTL) u glomerulima pridonose ozljedama bubrega u IgA vaskulitisu (19). Naposljetku, TNF $\alpha$ , kao citokin koji uglavnom izlučuju monociti/makrofagi, je također povećan u serumu pacijenata oboljelih od IgA vaskulitisa. Pritom su povišene serumske vrijednosti TNF $\alpha$  povezane s težinom bolesti što govori u prilog sudjelovanju i drugih upalnih stanica u cjelokupnom procesu (20). Paradoksalno, TNF $\alpha$  inhibitori mogu inducirati IgA vaskulitis u bolesnika s upalnom bolesti crijeva ili psorijazom, ali uzročnost nije potvrđena. Moguće objašnjenje je da TNF $\alpha$  inhibitori stvaraju imunološki kompleks s endogenim TNF $\alpha$  pa se kao depoziti odlažu u stijenkama krvnih žila (21).

U nastavku je na Slici 2, koja je preuzeta iz istraživanja Songa i suradnika, opisana patogeneza IgA vaskulitisa (9).



**Slika 2.** Patogeneza IgA vaskulitisa (9)

Mukozni antigen može aktivirati B stanicu u MALT-u preko T staničnog neovisnog ili ovisnog puta. Uz genetske faktore, aktivirana B stanica postaje plazma stanica koja stvara Gd-IgA1. Gd-IgA1 i anti-Gd-IgA1 autoantitijela tvore cirkulirajuće imunološke komplekse zajedno s drugim komponentama (uključujući sCD89 ili komplement). Zatim dolazi do taloženja imunokompleksa na organima te aktiviranja upalne reakcije. U bubregu, imunokompleks može aktivirati mezangijske stanice putem Tfr, što dovodi do apoptoze bubrežnih i mobiliziranja upalnih stanica. (ADCC-o protutijelu ovisna citotoksičnost; CSC-o komplementu ovisna citotoksičnost; Gd-IgA1-galaktoza deficitarni IgA1; MAC-kompleks koji napada membranu; MALT- mukozi pridruženo limfno tkivo; NET-izvanstanična zamka neutrofila; Tfr-transferin receptor)

### 1.5. Klinička očitovanja IgA vaskulitisa

Bolest je obilježena tetradom kliničkih obilježja koja uključuju: (1) palpabilnu purpuru u bolesnika bez trombocitopenije i koagulopatije; (2) artritis i/ili artralgijsku; (3) bol u trbuhu i (4) bubrežnu bolest (22). U istraživanju Gazela i suradnika, pokazano je kako su kožne manifestacije te artritisa i/ili artralgijske bile najčešće kliničke manifestacije (23). Mnogi bolesnici su febrilni s poliartralgijskom uz periartikularnu osjetljivost na dodir i otekline gležnjeva, koljena, kukova, zapešća i laktova.

U pedijatrijskoj populaciji, palpabilna purpura se viđa u gotovo svih pacijenata, a većina ih razvije poliartralgijsku bez artritisa. Gastrointestinalne smetnje, koje nalazimo u gotovo 70% pedijatrijskih pacijenata, su karakterizirane grčevitom abdominalnom boli, koju često prati mučnina, povraćanje, proljev ili konstipacija. Ponekad gastrointestinalne smetnje mogu prethoditi razvoju purpura. Također, često dolazi do prolaska krvi i sluzi kroz rektum, a može doći i do invaginacije crijeva. Endoskopski je moguće pokazati purpuru u gornjem i donjem intestinalnom traktu. Zahvaćenost bubrega nalazimo u 10-50% pacijenata, a općenito je karakterističan blagi glomerulonefritis koji dovodi do proteinurije i mikroskopske hematurije. Takav glomerulonefritis se uglavnom povlači spontano bez terapije, a rijetko dolazi do progresivnog oblika glomerulonefritisa sa završnim stadijem bubrežne bolesti (2,5,24).

S druge strane, u odraslih se glavni prezentirajući simptomi odnose na kožu i zglobove dok su početni simptomi povezani s crijevima rjeđi. U vaskulitisima imunih kompleksa, purpurične lezije su obično distribuirane simetrično po određenim regijama tijela, prvenstveno potkoljnicama i to zbog povišenog hidrostatskog tlaka. Purpurične lezije nisu uvijek palpabilne. Isto tako, postojanje palpabilne purpura ne ukazuje nužno na patofiziologiju posredovanu imunim kompleksima iz razloga što se i drugi sindromi vaskulitisa mogu klinički prezentirati istim kožnim nalazima. Prema određenim studijama, bubrežne bolesti se javljaju češće i teže su u odraslih uz kroničan tijek. Zahvaćenost miokarda također može biti rezultat IgA vaskulitisa u odraslih dok je u djece rijetka (2,5,22).

Simptomi IgA vaskulitisa se obično povlače nakon nekih 4 tjedna, ali su česti recidivi, koji se vide bar jednom nakon remisije od nekoliko tjedana. U većine bolesnika, poremećaj prolazi bez ozbiljnih posljedica.

### 1.5.1. Kožna (kutana) očitovanja IgA vaskulitisa

Palpabilna purpura (ne izbledjele, uzdignute lezije) je glavni znak vaskulitisa na koži. Ostale lezije su petehije (osobito rane lezije), nekroza s ulceracijom, bule i urtikarijske lezije (urtikarijski vaskulitis). Lezije su obično najistaknutije na donjim udovima (25). U slučaju IgA vaskulitisa, karakteristično je kožno krvarenje koje je posljedica isticanja eritrocita u kožu ili sluznicu, što je moguće uzrokovano oštećenjem malih krvnih žila. Oštećenje endotelne stanice može biti povezano s odlaganjem imunih kompleksa, aktivacijom komplementa, upalnim čimbenicima i kemokinima, oksidativnim stresom te hemodinamikom i čimbenicima koagulacije. I epigenetski mehanizmi i genetska raznolikost osiguravaju genetsku pozadinu za oštećenje endotelne stanice. Simptomatologija je akutna i obično nestaje bez liječenja (26). Na Slici 3 je prikazana tipična palpabilna purpura na nozi pacijenta s IgA vaskulitisom.



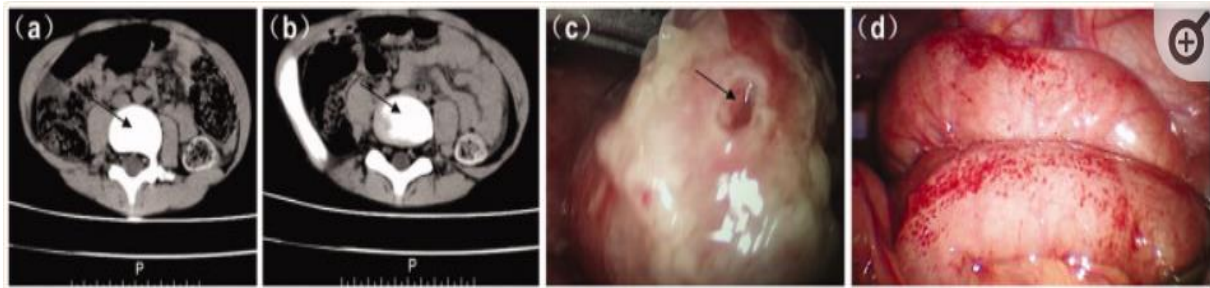
**Slika 3.** Tipična palpabilna purpura na nozi pacijenta s IgA vaskulitisom (27)

### **1.5.2. Artritis i/ili artralgiya**

Klinička očitovanja koja uključuju zglobove odnose se na pojavu artritisa i/ili artralgiya. U odraslih je IgA vaskulitis udružen sa zglobnim očitovanjem u 30 do 60% slučajeva (28,29). Petnaest posto bolesnika s Henoch-Schönleinovom purpuruom navodi artritis kao inicijalni simptom. Artralgiya ili artritis koji zahvaća samo nekoliko zglobova javlja se u otprilike 75% djece uz Henoch-Schönleinovu purpuru. Privremena, nedestruktivna poliartralgiya koja zahvaća koljena i gležnjeve se obično vidi. Ruke i stopala također mogu biti zahvaćeni. Zglobovi koji su zahvaćeni su bolni, natečeni i smanjene funkcije (30). Koljena i gležnjevi su najčešće zahvaćeni zglobovi. Procjena zahvaćenosti zglobova prilikom uzimanja anamneze može biti komplicirana s obzirom da mnogi stariji pacijenti vjerojatno imaju artritis ili artralgiye od prije s nejasnim vremenskim okvirom. Iz tog razloga, u bolesnika s poviješću artritisa ili artralgiye, moglo bi biti korisno pitati je li došlo je do akutnog početka, pogoršanja ili migracije boli (31).

### **1.5.3. Gastrointestinalna očitovanja IgA vaskulitisa**

Iako se IgA vaskulitis obično pojavljuje u djetinjstvu sa zahvaćenošću probavnog sustava u 50–75% slučajeva, bolest nije neuobičajena u odraslih. Osim toga, bolest je često teška i dinamičnog karaktera kod odraslih, u usporedbi s obično nedinamičan tijekom kod djece. Gastrointestinalna očitovanja kod osoba oboljelih od IgA vaskulitisa su, prema istraživanju Hočevar i suradnika, primijećena u 27,1% pacijenata. Pritom je najčešće bila riječ o abdominalnoj boli, krvavim proljevima i okultnom gastrointestinalnom krvarenju. U manjem broju slučajeva došlo je do ileusa i crijevne perforacije. Zahvaćenost probavnog trakta s teškim krvarenjem ili perforacijom crijeva, uslijed ishemije crijeva koja dovede do nekroze tkiva, predstavlja najveći rizik od smrtnosti kod akutnog IgA vaskulitisa u odraslih. Rizik je posebno povećan kod starijih i multimorbiditetnih pacijenata. Naposljetku, studije su pokazale kako su pacijenti mlađi od 40 godina imali povećan rizik zahvaćanja gastrointestinalnog sustava (32). U djece je, s druge strane, najčešća simptomatologija uključivala nadutost i abdominalnu bol uz erozije, edem i nekrozu gastrointestinalne sluznice. Gastrointestinalna perforacija, kao teška komplikacija IgA vaskulitisa, je rijetka. U istraživanju Guoa i suradnika, 11 od 10791 djece s IgA vaskulitisom je razvilo gastrointestinalnu perforaciju što čini 0,1% od ukupnih slučajeva IgA vaskulitisa (33). U nastavku na Slici 4 je prikazana CT dijagnostika i intraoperativni prikaz IgA vaskulitisa kompliciranog s gastrointestinalnom perforacijom i multiplim točkastim krvarenjima intestinalne sluznice.



**Slika 4.** CT i intraoperativni prikaz IgA vaskulitisa s gastrointestinalnom perforacijom (33) **A.** i **B.** CT dijagnostika IgA vaskulitisa kompliciranog s perforacijom, **C.** intraoperativni prikaz gastrointestinalne perforacije, **D.** multipla točkasta krvarenja intestinalne sluznice u IgA vaskulitisu

#### 1.5.4. Bubrežna očitovanja IgA vaskulitisa

Zahvaćenost bubrega javlja se kod IgA vaskulitisa s prevalencijom u rasponu od 20 do 54% u djece i 45 do 85% u odraslih. Bolesnici s nefritisom imaju hematuriju s ili bez proteinurije različitog protoka (6). Slijedom toga, nefrotski sindrom, kojeg uz proteinuriju prati hipoalbuminemija, periferni edemi i hiperlipidemija, je također bubrežno očitovanje IgA vaskulitisa (34). Ipak, nefrotski sindrom se viđa samo u otprilike 5% pacijenata s IgA nefropatijom i to češće u djece i adolescenata nego li u odraslih (35). Klinički, IgA nefropatija može imati različiti tijek, od asimptomatskih urinarnih abnormalnosti s mogućnošću spontanog oporavka do brzo progresivnog glomerulonefritisa sa zatajenjem bubrega (36). Makrohematurija najčešća je početna bubrežna prezentacija IgA vaskulitisa u djece praćena slučajnim nalazom mikroskopske hematurije udružene ili ne s proteinurijom. Kod odraslih dijagnoza se često postavlja u fazi kronične bubrežne bolesti, a makrohematurija kao simptom je vrlo rijetka poslije 40. godine te u tom slučaju treba posumnjati prvenstveno na karcinom bubrega i mokraćnog mjehura (6,35). Hematurija se najčešće epizodno viđa u trenutku kada eritrocit prođe kroz glomerul u urinarni trakt. Makrohematurija obično se manifestira u drugom i trećem desetljeću života te može najaviti klinički početak bolesti. Mokraća je često više smeđa nego što je crvena te se opisuje kao "coca cola" boje. Bilateralna bol u slabinama povremeno prati ove epizode, vjerojatno zbog oticanja bubrežne kapsule. Vidljiva hematurija često se javlja istodobno s infekcijom gornjih dišnih puteva ili gastrointestinalnog trakta što isključuje poststreptokokni glomerulonefritis kod kojeg se vidljiva hematurija javlja 2 do 3 tjedna nakon infekcije, a obično se spontano povlači kroz nekoliko dana (35).

## 1.6. Laboratorijske pretrage i promjene

Općenito, laboratorijski testovi koji uključuju crvenu krvnu sliku (CKS), brzinu sedimentacije eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP), serumski albumin, ukupne proteine, aspartat aminotransferazu (AST), alanin aminotransferazu (ALT), kreatinin i urin mogu poslužiti za otkrivanje upale ili organske disfunkcije te stadija bolesti. S druge strane, specifični laboratorijski testovi koriste se za dijagnosticiranje određenog tipa vaskulitisa (npr. antineutrofilna citoplazmatska protutijela (ANCA)). Također, laboratorijske metode mogu utvrditi uzrok vaskulitisa (npr. krioglobulini ili hepatitisu C udružen IgA vaskulitis) kao i opseg zahvaćenosti organa. Većina uobičajenih testova daju nespecifične rezultate. Često se pacijenti prezentiraju s povišenom SE ili C-reaktivnim proteinom, anemijom kronične bolesti, povišenim trombocitima i niskim serumskim albuminom. Svježe uzeta mokraća može biti testirana na eritrocite, eritrocitne cilindre i proteine za identifikaciju zahvaćenosti bubrega. Razinu serumskog kreatinina treba provjeriti i pratiti. Leukopenija i trombocitopenija nisu tipične za primarni vaskulitis i sugeriraju alternativnu dijagnozu. Ostali korisni laboratorijski testovi uključuju serološko testiranje na hepatitis B i C, elektroforezu proteina u serumu i urinu, antinuklearna antitijela i panel anti-ekstraktabilnih nuklearnih antigena, testiranje na prisutnost krioglobulina te vrijednosti komplementa. Razine komplementa mogu biti niske u virusnom vaskulitisu, krioglobulinemičnom vaskulitisu, limfoproliferativnim poremećajima ili sekundarnom vaskulitisu uzrokovanom drugim autoimunim bolestima (37).

Kod IgA vaskulitisa, laboratorijske pretrage uglavnom pokazuju blagu leukocitozu te normalan broj trombocita dok se eozinofilija javlja povremeno. Serumske komponente komplementa su normalne, a IgA je povišen u otprilike polovice pacijenata (2). Hematurija, proteinurija i eritrocitni cilindri pri analizi urina govore u prilog oštećenju bubrega (38). Budući da je stupanj vaskulitisa uglavnom teško procijeniti fizikalnim pregledom kože, biomarkeri su potrebni za predviđanje napredovanja IgA vaskulitisa te prisutnost nefritisa i kolitisa (11). U literaturi se spominju različiti biomarkeri koji su u većoj ili manjoj korelaciji s bolešću. Tako je primjerice težina IgA vaskulitisa povezana s omjerom neutrofila i limfocita. Omjer neutrofila i limfocita (NLR) je upalni marker koji se koristi za procjenu sistemske upale u različitim bolestima. NLR prije liječenja bio je značajno povezan s bubrežnim i/ili gastrointestinalnim manifestacijama bolesti. Optimalna granična vrijednost NLR-a za predviđanje sistemske zahvaćenosti bila je 3,34, sa specifičnošću od 95% i osjetljivošću od 85%. U konačnici je utvrđeno kako je NLR prije liječenja značajno povezan s težinom sistemskih manifestacija IgA vaskulitisa (39). Također, prema istraživanju Omma i suradnika, vrijednost serumskog

neopterina kao i ishemijom modificiranog albumina (IMA) je bila značajno povećana tijekom aktivne bolesti (40). U kohortnom istraživanju Dyga i suradnika, u kojem je bilo uključeno 29 djece, je pokazano kako su vrijednosti lipokaina udruženog s neutrofilnom gelatinazom (NGAL), molekula ozljede bubrega (KIM-1) i jetrenog proteina koji veže masne kiseline (L-FABP) u serumu i urinu značajno povišene u djece s akutnom fazom IgA vaskulitisa dok jasna povezanost gore navedenih biomarkera nije utvrđena u slučajevima nefritisa (41). Hočevar i suradnici navode kako su pronašli pozitivnu povezanost između težine purpure i ekspresije kožne miRNA-223-3p pa bi aberantno izražene miRNA mogle predstavljati biomarker u odraslom IgA vaskulitisu (42). Nadalje, pacijenti s IgA vaskulitisom ponekad pokazuju ANCA pozitivnost što bismo potencijalno mogli promatrati kao biomarker prilikom dijagnosticiranja ili u prognozi same bolesti. Međutim, u istraživanju Kima i suradnika nije bilo značajnih razlika u lošim bubrežnim ishodima, u obliku kronične bubrežne bolesti ili završnog stadija bubrežne bolesti, između pacijenata s IgA vaskulitisom bez obzira na ANCA pozitivnost (43).

Što se tiče laboratorijskih biomarkera, za IgA nefritis se navode molekula ozljede bubrega (KIM-1), monocitni kemotaktični protein (MCP-1) te N-acetil glukozaminidaza (NAG) dobiveni iz uzorka urina, a koji koreliraju s težinom nefritisa. Dodatno, pojavu IgA nefritisa karakterizira prisutnost Gd-IgA1 u serumu te IgA, IgG, IgM, IL-6, IL-8, IL-10 i IgA-IgG te IgA-sCD89 kompleksa u urinu (44). Povećan broj neutrofila kao i povišen omjer neutrofila i limfocita te serumska koncentracija angiotenzinogena također se podudaraju s težinom nefritisa (45,46). Nadalje, koncentracija adiponektina u serumu bila je značajno viša u djece s akutnom fazom IgA vaskulitisa i u onih bez zahvaćene bubrežne funkcije u usporedbi s djecom s nefritisom (47). U konačnici, odrasli bolesnici s antifosfolipidnim protutijelima (aPL) imaju sličnu kliničku sliku IgA vaskulitisa, ali više markere upale nego oni bez njih. Podskupina bolesnika s IgA vaskulitisom s antifosfatidilserin/protrombin protutijelima (IgA aPS/PT) češće je imala zahvaćene bubrege (48).

Broj neutrofila i omjer neutrofila i limfocita je veći kod IgA kolitisa što predstavlja svojevrsni biomarker i u ovoj kliničkoj manifestaciji IgA vaskulitisa. IgA kolitis je i obrnuto proporcionalan ekspresiji miRNA-155-5p i miRNA-146a-5p u koži (39,42,45).



### 1.7. Dijagnoza IgA vaskulitisa

Dijagnoza IgA vaskulitisa se temelji na kliničkim znakovima i simptomima (2). S obzirom da je Henoch Schonleinova purpura (HSP) imunokompleksima posredovan vaskulitis malih krvnih žila, karakteriziran IgA depozitima u stijenci krvnih žila te da se u mnogo slučajeva javlja poslije infekcije gornjeg respiratornog trakta, Američko reumatološko društvo još je 1990. donijelo kriterije za klasifikaciju HSP. Kriteriji koji se temelje na kliničkim znakovima i patohistološkom nalazu (PHD) uključuju: (1) palpabilnu purpuru, (2) dob nižu od 20 godina pri pojavi, (3) abdominalnu bol i (4) granulocite u stijenci krvnih žila prilikom biopsije. Prisustvo barem dva kriterija govori u prilog HSP-u s osjetljivošću od 87% i specifičnošću od 88% (5). Nadalje, u slučaju kožne manifestacije IgA vaskulitisa, biopsija uzorka kože može biti korisna u potvrdi leukocitoklastičnog vaskulitisa s IgA i C3 depozitima. Bubrežna biopsija je rijetko potrebna za dijagnozu, ali može osigurati prognostičke informacije u nekih pacijenata (2). Biopsije IgA vaskulitisa tipično pokazuju leukocitoklastični vaskulitis (LCV) koji prvenstveno zahvaća male površinske žile. Budući da LCV nije specifičan samo kod IgA vaskulitisa, direktna imunofluorescencija (DIF) se često provodi. Pritom u većini slučajeva IgA vaskulitisa u odraslih nalazimo IgA depozite. Međutim, podskupina IgA vaskulitisa u odraslih može imati negativan nalaz DIF-a. To može biti povezano s vremenom biopsije u odnosu na nastanak lezije jer IgA može degradirati u starijim nekrotičnim lezijama (49). DIF bi se trebala izvoditi kod novijih lezija jer što više vremena prolazi od nastanka lezije, vjerojatnost lažno negativnog rezultata se povećava. Nasuprot tome, bojanje hematoksilinom i eozinom se preporuča kod starijih lezija (50,51). Preporuke za biopsiju kod IgA vaskulitisa u odraslih su prikazane su u Tablici 3 u nastavku.

**Tablica 3.** Preporuke za biopsiju kod određivanja IgA vaskulitisa u odraslih (49)

| <b>ELUAR kriteriji</b>   |   |
|--|---|
| <b>Hematoksilin i eozin</b>  | <b>Direktna imunofluorescencija</b>   |
| <b>Uzorak lezije dobiven <i>punch</i> biopsijom ne-nekrotične i nebulozne lezije stare od 24 sata do jednog tjedna</b> | Uzorak lezije i/ili perilezijskog* područja dobiven <i>punch</i> biopsijom ne-nekrotične i nebulozne lezije stare manje od 24 sata (idealno do 48 sati) |

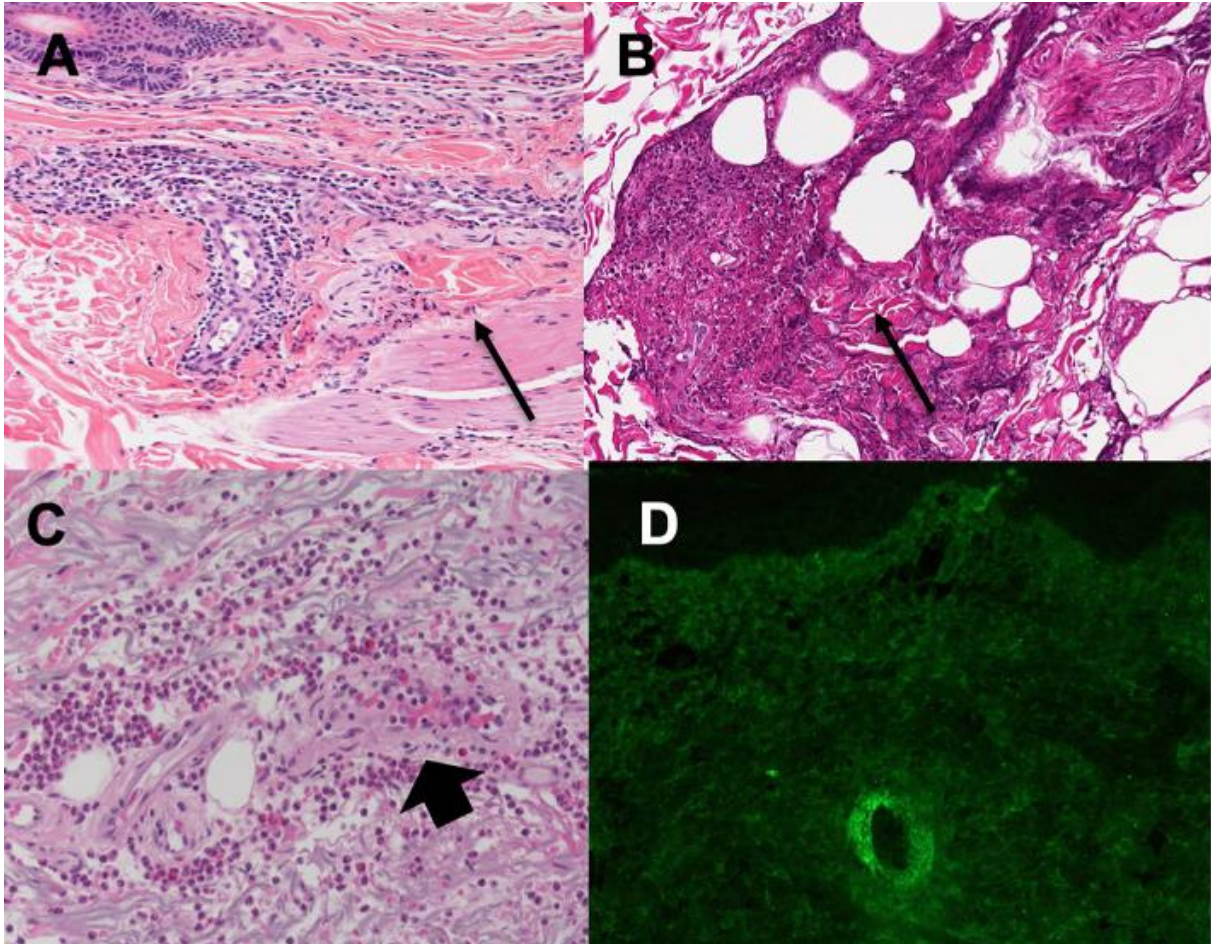
ELUAR-European Alliance of Associations for Rheumatology; \*daljnje studije su potrebne za određivanje optimalnog mjesta kod DIF biopsije

Nadalje u istraživanju Kelly i suradnika, 2022. godine je provedeno detaljno pretraživanje literature usredotočeno na članke koji su objavljeni nakon uvođenja najnovijih kriterija od strane europskih i svjetskih organizacija za odraslu i pedijatrijsku reumatologiju iz 2010. godine (*European Alliance of Associations for Rheumatology/Pediatric Rheumatology International Trial Organization/ Pediatric Rheumatology European Society*), a sve kako bi se objektivizirali klasifikacijski kriteriji za IgA vaskulitis. U tablici u nastavku su navedeni klasifikacijski kriteriji za IgA vaskulitis. Prema tim kriterijima, prisutnost purpura s predominacijom donjih udova i najmanje jednim od ostala četiri kriterija daje osjetljivost od 100% i specifičnost od 87%. Za purpuru s atipičnom distribucijom, potreban je dokaz depozita IgA u uzorku biopsije (49).

**Tablica 4.** Klasifikacijski kriteriji za IgA vaskulitis (49)

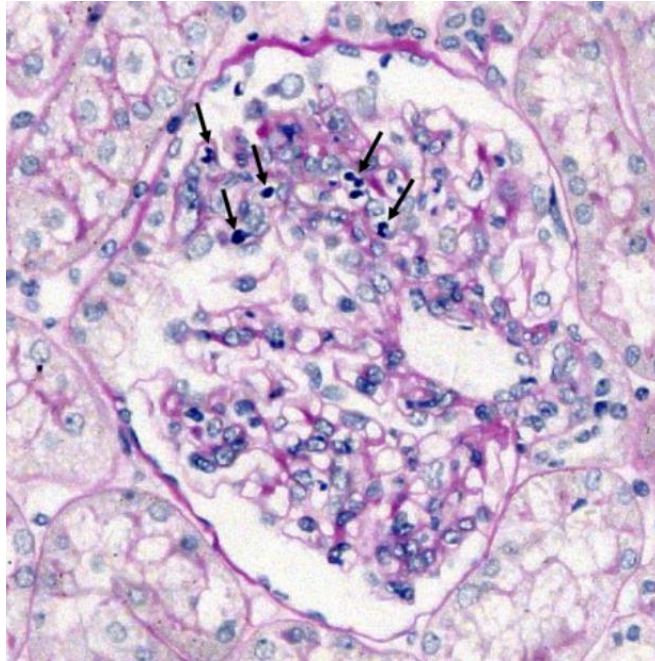
| <b>Kriterij</b>              | <b>Definicija</b>  |
|------------------------------|--|
| <b>Purpura (obavezna)</b>    | Purpura (obično palpabilna) ili petehije s dominacijom donjih udova, nepovezana s trombocitopenijom.   |
| <b>Abdominalna bol</b>       | Difuzna abdominalna grčevita bol s naglim početkom procijenjena anamnezom i fizikalnim pregledom; može uključivati invaginaciju i gastrointestinalno krvarenje.  |
| <b>Histopatologija (PHD)</b> | Tipično, leukocitoklastični vaskulitis s prevladavajućim IgA naslagama ili proliferativni glomerulonefritis s prevladavajućim IgA depozitima.  |
| <b>Artritis/artralgija</b>   | Artritis s naglim početkom definiran kao oticanje zgloba ili bol u zglobovima s ograničenjem pokreta; artralgija s naglim početkom definirana kao bol u zglobovima bez otekline ili ograničenja pokretljivosti zgloba.                       |
| <b>Zahvaćanje bubrega</b>    | Proteinurija >0,3 g/24 h ili >30 mg/mmol; omjer albumina i kreatina u jutarnjem uzorku urina; hematurija ili eritrocitni odljevi: >5 eritrocita po vidnom polju ili eritrocitni odljevi u sedimentu urina ili 2 i više + na mjernom štapiću. |

Na slikama u nastavku su prikazane patohistološke karakteristike leukocitoklastičnog vaskulitisa nakon biopsije kožne lezije (Slika 4) te glomerul pacijenta s IgA vaskulits nefritisom (Slike 5 i 6).

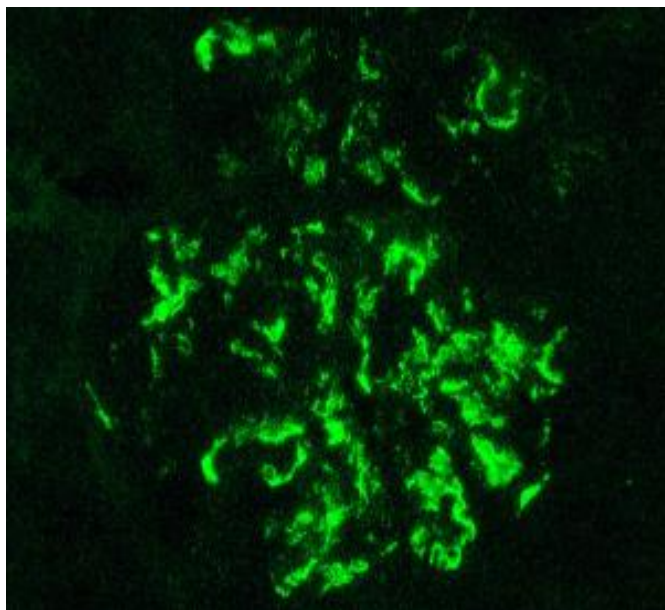


**Slika 5.** Patohistološke karakteristike LCV nakon biopsije kožne lezije (52)

**A.** perivaskularni neutrofilni infiltrat u dermisu s fibrinoidnim naslagama (strelica); **B.** fibrinoidna nekroza (strelica) dubokih velikih arteriola u potkožnom masnom tkivu; **C.** eozinofilima bogat miješani do neutrofilni perivaskularni infiltrat (strelica), **D.** IgA depoziti oko kožnih krvnih žila prikazani indirektnom imunoflorescencijom



**Slika 5.** Primjer glomerula pacijenta s IgA vaskulits nefritisom (IgAVN-om); vidljiva mezengijalna proliferacija i glomerularni leukociti (označeni strelicom) (53)



**Slika 6.** Mezengijalni i kapilarni, predominantno, IgA1 depoziti u glomerulu bubrega (IgA imunoflorescentno bojanje) (6)

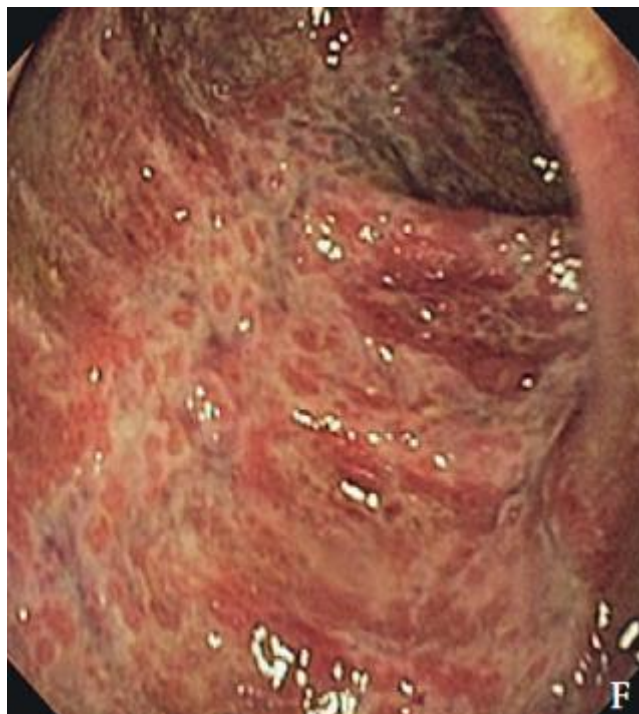
Nadalje, gastrointestinalni simptomi u IgA vaskulitisu su raznovrsni i vrlo česti (50–85% bolesnika). Tako su u istraživanju Marasović Krstulović i suradnika pri postavljanju dijagnoze gastrointestinalnog IgA vaskulitisa, korištene sljedeće dijagnostičke metode: višeslojni CT trbuha (engl. *multi-slice computed tomography*, MS-CT), PET-CT (engl. *positron emission tomography-computed tomography*, PET-CT), endoskopija gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (GIT-a), kolonoskopija, MR enterografija i PHD sluznice GIT-a (54). Na Slikama 7., 8. i 9. u nastavku su prikazani slikovni prikazi gastrointestinalnog IgA vaskulitisa dobiveni različitim tehnikama.



**Slika 7.** Višeslojni CT u bolesnika s IgA vaskulitisom prikazuje dilatirane vijuge tankog crijeva uz torziju istih i kongestiju pripadajućeg mezenetrija; dva prelaska kolabiranih u dilatirane vijuge: „closed loop” (54)



**Slika 8.** MRI enterografija gastrointestinalnog vaskulitisa u bolesnika s IgA vaskulitisom prikazuje vijuge jejunuma zadebljane stijenke; jedna od vijuga fiksirana; mezenterij zamućen s uvećanim limfnim čvorovima (54)



**Slika 9.** Endoskopija gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta u bolesnika s IgA vaskulitisom prikazuje hiperemiju i eroziju sluznice (54)

Na kraju, vrijedi spomenuti određene dijagnostičke alate u obliku aplikacija (*Birmingham Vasculitis Activity Score-BVAS* i *Vasculitis damage indeks-VDI*) koje liječniku-praktičaru mogu pomoći u bržem donošenju što informiranije odluke o daljnjem liječenju njegovog pacijenta. Nažalost, kod sistemskog vaskulitisa ne postoji niti jedan biomarker koji nas može pouzdano informirati o aktivnosti bolesti. Umjesto toga, trenutno najbolja praktična metoda određivanja aktivnosti bolesti je opsežan klinički alat (*Birmingham Vasculitis Activity Score-BVAS*) koji može obuhvatiti multiorgansku prirodu vaskulitisa. Točno kvantificiranje aktivnosti bolesti omogućuje liječnicima da donose informirane odluke o tome kako prilagoditi potencijalno toksičnu terapiju pojedinom pacijentu. BVAS pruža standardiziranu mjeru aktivnosti bolesti. Odluka o liječenju ovisi o tome što se događa s bolešću pacijenta pa je uputno raditi serijska BVAS mjerenja umjesto jednog. Na primjer, na početku, ako pacijent ima hemoptizu i bubrežnu bolest, njegova će se bolest smatrati vrlo aktivnom pa će i BVAS rezultat biti visok. U tom trenu će propisana terapija vjerojatno uključivati imunoterapiju. Kada bismo potom utvrđivali aktivnost bolesti, npr. 4 tjedna kasnije, uz očekivano poboljšanje u kliničkoj slici, BVAS rezultat bi bio niži. U tom slučaju bi se terapija vjerojatno nepromijenjena nastavila, a sve kako se bolest ne bi razbuktala. Međutim, ukoliko bi BVAS rezultat bio iznimno nizak i nakon npr. 6 mjeseci, potencijalno bi se moglo ići prema smanjenju terapije. U konačnici, provedena studija Suppiaha i suradnika daje potporu valjanosti BVAS v. 3 i pruža podatke koji se mogu kombinirati s drugim studijama za nastavak usavršavanja alata (55).

Također, postoji i tzv. indeks oštećenja vaskulitisom (*Vasculitis damage indeks-VDI*), ali korištenje VDI-a u nedavnim kliničkim ispitivanjima je pokazalo kako možda neće prikladno odrediti cijeli opseg oštećenja koja nalazimo u pacijenta s vaskulitisom malih i srednjih krvnih žila. Iz tog razloga se u kontekstu dijagnostike IgA vaskulitisa neće detaljnije razmatrati (56).

## **1.8. Komorbiditeti u IgA vaskulitisu**

### **1.8.1. IgA nefropatija i kronična bubrežna bolest**

Imunoglobulin A nefropatija (IgAN) je najčešći primarni glomerulonefritis u svijetu. Vodeći je uzrok kronične bubrežne bolesti i napreduje do završnog stadija bubrežne bolesti u do 40% bolesnika oko 20 godina nakon dijagnoze. Dodatno, IgAN je povezana sa značajnom smrtnošću. Dijagnoza trenutačno zahtijeva biopsiju bubrega, budući da nema dovoljno specifičnog i osjetljivog biomarkera koji bi zamijenio postupak. Bolesnici pokazuju značajnu heterogenost u epidemiologiji, kliničkim očitovanjima, progresiji i dugoročnim ishodima u različitim rasnim i etničkim populacijama. Nedavni napredak u razumijevanju temeljne patofiziologije bolesti doveo je do prijedloga hipoteze o tzv. „četiri udarca“ koja podupire autoimuni proces. Do danas ne postoji liječenje specifično za bolest, ali s boljim razumijevanjem patogeneze bolesti novi terapijski pristupi trenutačno se testiraju u kliničkim ispitivanjima (57). Što se tiče kronične bubrežne bolesti (stadiji 3-5), ona je česta i dugotrajna komplikacija koja se javlja u 10% do 30% pacijenata s IgA nefropatijom te, prema istraživanju Kelly i suradnika, dovodi do završnog stadija bubrežne bolesti tijekom 15 godina (49).

### **1.8.2. Arterijska hipertenzija i kardiovaskularne bolesti**

S obzirom na činjenicu da je hipertenzija, uz posljedične kardiovaskularne bolesti, jedna od vodećih kroničnih nezaraznih bolesti u Republici Hrvatskoj, za očekivati je kako ćemo je pronaći u populaciji oboljelih i od IgA vaskulitisa. Hipertenzija kao komorbiditet pritom može negativno djelovati na već postojeću bubrežnu bolest etiološki povezanu s IgA vaskulitisom. U konačnici, glomerulonefritis u sklopu IgA nefropatije, čest je uzrok nefitičkog sindroma kojeg, uz proteinuriju i hematuriju, prati hipertenzija (58). Tako nastala hipertenzija može biti čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

### **1.8.3. Diabetes mellitus**

Dijabetes melitus je raširena endokrina bolest sa ozbiljnim utjecajem na zdravstvene sustave diljem svijeta. Povećana glukoza u serumu uzrokuje oštećenje širokog spektra stanica. Poremećaji kože mogu se naći u oko jedne trećine svih osoba s dijabetesom i često se javljaju. Antidijabetici mogu izazvati dermatološke nuspojave. Leukocitoklastični vaskulitis opisan je kao nuspojava na oralne antidijabetike. Identifikacija lezija može biti ključna za prvu dijagnozu i pravilnu terapiju dijabetesa (59).



## **1.9. Liječenje vaskulitisa**

Općenito, liječenje vaskulitisa ovisi o specifičnom sindromu vaskulitisa i njegovom kliničkom očitovanju. Pritom bi kod liječenja imunosupresivnu terapiju trebalo izbjegavati kod bolesti koja rijetko dovodi do nepovratne disfunkcije organskih sustava ili ne reagira na takvu terapiju (npr. izolirani kožni vaskulitis). Antivirusni lijekovi imaju važnu ulogu u liječenju vaskulitisa koji se javlja uz hepatitis B ili C. Terapija glukokortikoidima (GK) u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima je osobito važna u terapiji sindroma koji zahvaćaju organske sustave u tolikoj mjeri da ugrožavaju život, npr. aktivni glomerulonefritis kod IgA vaskulitisa ili vaskulitis crijeva. U kliničkoj praksi se često primjenjuje prednizon koji se u početku daje u dozi od 1(mg/kg)/dnevno, a potom se doza postupno smanjuje do ukidanja. Moguće je intravenski primijeniti metilprednizolon također u dozi od 0.5 do 1 mg/kg uz postupnu redukciju. Nekoliko je imunosupresivnih lijekova koji se mogu dodatno upotrijebiti s GK. Tako se ciklofosamid dozira po 2 (mg/kg)/dnevno, izbjegavajući pritom tešku neutropeniju. Toksični učinak lijeka na mokraćni mjehur se može izbjeći primjenom lijeka ujutro uz veliku količinu vode. Remisija se može postići i primjenom ciklofosamida intravenskim putem (15mg/kg svaka dva tjedna prve tri doze, potom svaka tri tjedna), međutim, veća je učestalost relapsa. Liječenje svakako treba ograničiti na tri do šest mjeseci, a terapija održavanja bi u nastavku trebala biti temeljena na metotreksatu ili azatioprinu. Metotreksat u tjednim dozama do 25mg/tjedan može poslužiti za održavanje remisije nakon indukcije ciklofosamidom s tim da je kontraindiciran kod zatajenja bubrega ili kronične jetrene bolesti. Azatioprin je u dozi od 2 (mg/kg)/dan manje djelotvoran u terapiji aktivne bolesti dok može poslužiti za održavanje remisije inducirane ciklofosamidom. Mikofenolat mofetil 2-3 g dnevno je manje djelotvoran od azatioprina u održavanju remisije, ali je alternativa bolesnicima koji ne mogu uzimati ili su imali relaps s metotreksatom ili azatioprinom. Naposlijetku, plazmafereza se može nametnuti kao dodatna opcija u liječenju brzo progresivnog glomerulonefritisa (54,60).

### **1.9.1. Liječenje IgA vaskulitisa u odraslih**

Liječenje IgA vaskulitisa u odrasloj dobi je kontroverzno i temelji se na kombinaciji glukokortikoida i imunosupresivnih lijekova, ali mnogi pacijenti unatoč liječenju imaju refraktornu ili relapsirajuću bolest. U istraživanju Maritati i suradnika testirala se učinkovitost i sigurnost rituksimaba (RTX-a) u multicentričnoj kohorti pacijenata s IgA vaskulitisom u odrasloj dobi. Rituksimab je monoklonsko protutijelo koje se vezuje na bjelančevinu naziva CD20 prisutnu na površini B-stanica. Kad se rituksimab veže na bjelančevinu CD20, uzrokuje smrt B-stanica smanjujući tako proizvodnju protutijela za koja se smatra da imaju važnu ulogu

u napadu na krvne žile i uzrokovanju upale. Zaključilo se kako je RTX učinkovita i sigurna terapijska opcija za IgA vaskulitis u odrasloj dobi koja je u više od 90% pacijenata dovela do remisije te značajno reducirala 24 satnu proteinuriju, CRP razinu, *Birmingham vasculitis activity score (BVAS)* i potrebnu dozu prednizona (61). Ipak, imunosupresija rituksimabom izgleda nije posebno korisna kod IgA nefropatije (62). U odraslih i djece s IgA nefropatijom posebna je vrijednost blokatora renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS-a). Terapijske linije koje se pritom koriste su inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima ili blokatori angiotenzinskih receptora koji usporavaju napredovanje bolesti. Potporna terapija je iznimno bitna, a preporučuje se u IgA nefritisu i IgA vaskulitisu, čim je proteinurija >1 g dnevno (u djece 0,5 do 1 g dnevno na 1,73 m<sup>2</sup>). Idealno bi bilo zadržati vrijednosti krvnog tlaka <130/80 mmHg (vrijednosti tlaka nisu specificirane za djecu) i postići proteinuriju <1 g dnevno (6).

### 1.9.2. Liječenje IgA vaskulitisa u djece

Prema istraživanju Ozena i suradnika, kod djece se preporučuje korištenje kortikosteroida za liječenje IgAV nefritisa bez obzira na težinu. Za teški nefritis autori su se oslanjali na iskustva kod sličnih oblika sistemskog vaskulitisa kod kojih se preporučuje intravenska primjena ciklofosfamida kao imunosupresiva u kombinaciji s visokim dozama glukokortikoida (GK) za poticanje remisije. Nakon toga slijedi terapija održavanja koja se temelji na azatioprinu ili mikofenolat mofetilu (MMF) u kombinaciji s niskim dozama GK. Nažalost, dva randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja prednizona i jedna meta-analiza pokazali su neučinkovitost kortikosteroida u sprječavanju pojave nefritisa u djece s IgA vaskulitisom (6). U istraživanju Houa i suradnika, terapija imunosupresivom-leflunomidom u kombinaciji s glukokortikoidima i u djece se pokazala uspješnom dovodeći ili do remisije ili do značajne redukcije proteinurije (63).

Naposlijetku, vrijedi istaknuti sistematski pregled Leea i suradnika, koji je ispitivao terapijski učinak dapsona u refraktornom IgA vaskulitisu, iz razloga što rezultati sugeriraju mogući pozitivni utjecaj. Međutim, kako i sami autori navode, potrebna su dodatna, placebo-kontrolirana randomizirana istraživanja kako bi se standardizirala početna doza dapsona te kako bi se općenito procijenilo postoji li značajnija korist kod upotrebe dapsona u odnosu na dosad poznate terapijske opcije (64).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je bio ispitati klinička obilježja IgA vaskulitisa u pacijenata koji su bili liječeni u Klinici za unutarnje bolesti KBC-a Split tijekom posljednjih petnaest godina te usporediti dobivene rezultate istraživanja s rezultatima iz literature i znanstvenih radova.

Hipoteze našeg istraživanja bile su:

1. Stariji bolesnici s IgA vaskulitisom imaju višu serumsku razinu IgA od mlađih bolesnika.
2. Stariji i mlađi bolesnici s IgA vaskulitisom imaju podjednaku pojavnost kožnog vaskulitisa.
3. Stariji i mlađi bolesnici s IgA vaskulitisom imaju podjednaku zastupljenost zahvaćanja bubrega.
4. Stariji i mlađi bolesnici s IgA vaskulitisom imaju podjednaku zastupljenost zahvaćanja crijeva.
5. Stariji i mlađi bolesnici s IgA vaskulitisom imaju jednaku pojavnost artritisa.
6. Stariji bolesnici s IgA vaskulitisom dulje su hospitalizirani od mlađih bolesnika.
7. Uspjeh liječenja veći je kod mlađih bolesnika s IgA vaskulitisom.
8. Nema razlike u liječenju IgA vaskulitisa između mlađih i starijih bolesnika.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ustroj i protokol istraživanja**

Provedeno istraživanje ubraja se u temeljna istraživanja i radi se o opazajnom presječnom istraživanju. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split pod klasom 500-03/22-01/135 te je provedeno u skladu sa svim etičkim načelima sedme revizije Helsinške deklaracije iz 2013. godine.

### **3.2. Ispitanici**

Istraživanje je obuhvatilo 36 bolesnika s dijagnozom IgA vaskulitisa tijekom petnaestogodišnjeg razdoblja od kojih je bilo 29 muškaraca (80,6%) i 7 žena (19,4%). Uključeni su svi bolesnici stariji od 18 godina evidentirani pri Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju od 30. lipnja 2007. do 30. lipnja 2022. godine, a koji su u ispitivanom razdoblju hospitalizirani i liječeni u Klinici za unutarnje bolesti KBC-a Split. Medijan životne dobi iznosio je 62 godine (min-maks: 20-86 godina, Q1-Q3: 48-72 godine). Korišteni su podaci iz stacionara i dnevne bolnice Zavoda za reumatologiju i imunologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split. Kao kriterij uključanja uzeli smo dijagnosticirani IgA vaskulitis prema ažuriranim i poboljšanim kriterijima iz 2010. godine izrađenim od strane radnih skupina Europske lige protiv reumatizma (EULAR), Međunarodne organizacije za provođenje ispitivanja u dječjoj reumatologiji (PRINTO) i Europskog društva za pedijatrijsku reumatologiju (PRES). (49)

### **3.3. Provedeni postupci**

Tijekom provedbe ispitivanja, prikupljali smo podatke iz povijesti bolesti i unosili ih u prethodno napravljenu tablicu koristeći Microsoft Excel program. Podaci od interesa su bili spol pacijenta; dob prilikom dijagnoze IgA vaskulitisa; vrijednost arterijskog tlaka kod dijagnoze, vrijednost IgA u serumu; komorbiditeti; klinička očitovanja IgA vaskulitisa; terapija prilikom, tijekom i nakon hospitalizacije; trajanje purpura i hospitalizacije te ishod liječenja. Zabilježene su prve izmjerene vrijednosti serumskog IgA. Što se tiče komorbiditeta usredotočili smo se na eventualno postojanje pridružene autoimune bolesti, neoplazme i/ili paraneoplastičnog sindroma. Evidentirana klinička očitovanja IgA vaskulitisa su se odnosila na postojanje kožnog osipa ili purpura te artritisa i/ili artralgijske. Istovremena zahvaćenost gastrointestinalnog sustava u obliku nadutosti, boli, mučnine, povraćanja, proljeva te prisutnosti krvi također je okarakterizirana kao kliničko očitovanje IgA vaskulitisa. Na isti način smo tumačili i zahvaćenost bubrega bez obzira je li bila riječ o proteinuriji, hematuriji, glomerulonefritisu i/ili bubrežnom zatajenju. Pritom se evidentiralo i potencijalno rezidualno oštećenje bubrega i bubrežne funkcije. Obratili smo pažnju i na eventualne simptome zbog zahvaćenosti ostalih organa, prvenstveno mozga, pluća i testisa. Terapija prilikom

hospitalizacije se analizirala zbog mogućnosti određenih skupina lijekova da djeluju kao potencijalni okidači (tzv. *triggeri*) IgA vaskulitisa. Zabilježila se i primijenjena terapija bilo tijekom ili nakon hospitalizacije kao preporučena za IgA vaskulitis. Pritom su se kao terapija od interesa označili prvenstveno glukokortikoidi (u obliku prednizona, metilprednizolona i betametazona kao topičkog kortikosteroida) i imunosupresivi (azatiorpin i ciklofosfamid). Uz to se zabilježilo i propisivanje inhibitora protonske pumpe i H2 antagonista u svrhu gastroprotekcije. Dodatno se zabilježila i uporaba antihistaminika. Nadalje, pokušalo se odrediti trajanje osipa (purpure) od njegove pojave do regresije prilikom otpusta na kućnu njegu. Pritom se zabilježilo i trajanje hospitalizacije na Klinici. U konačnici je naveden ishod liječenja.

#### **3.4. Statistička obrada podataka**

Prikupljeni podatci uneseni su u računalnu bazu podataka pri čemu smo koristili program MedCalc prilagođen za sučelje Windows, verzije 19.1.2. (MedCalc Software, Ostend, Belgija). Od testova su pritom korišteni  $\chi^2$  test, Mann-Whitney test, Pearsonova korelacija i logistička regresija. Podatci su prikazani kao aritmetička sredina i standardna devijacija, broj i postotak, ili medijan i interkvartilni raspon. *P*-vrijednost manja od 0,05 uzeta je za statistički značajnu. Rezultati su prikazani tekstualno, tablično i grafički.

## **4. REZULTATI**



## Karakteristike ispitanika

U ovo ispitivanje uključeno je 36 ispitanika oboljelih od IgA vaskulitisa, a od toga je 29 (80,6%) muškaraca i 7 (19,4%) žena. Prosječna dob ispitanika je 58,3 godine (17,81 god.). Najmlađi ispitanik je imao 20 godina dok je najstariji imao 86 godina (Tablica 5). Četvero pacijenata je pritom imalo pridruženu autoimunu bolest (u jedne osobe-reumatoidni artritis i u troje-Hashimotov tiroiditis). U samo jednog pacijenta je zabilježena neoplazma i to lijevog bubrega. Nepotvrđena sumnja na neoplazmu i/ili paraneoplastički sindrom našla se u četvero pacijenata. U ostalih nije pronađena neoplazma i/ili paraneoplastičko zbivanje. U Tablici 5 u nastavku, prikazane su karakteristike ispitanika s obzirom na raspodjelu prema spolu.

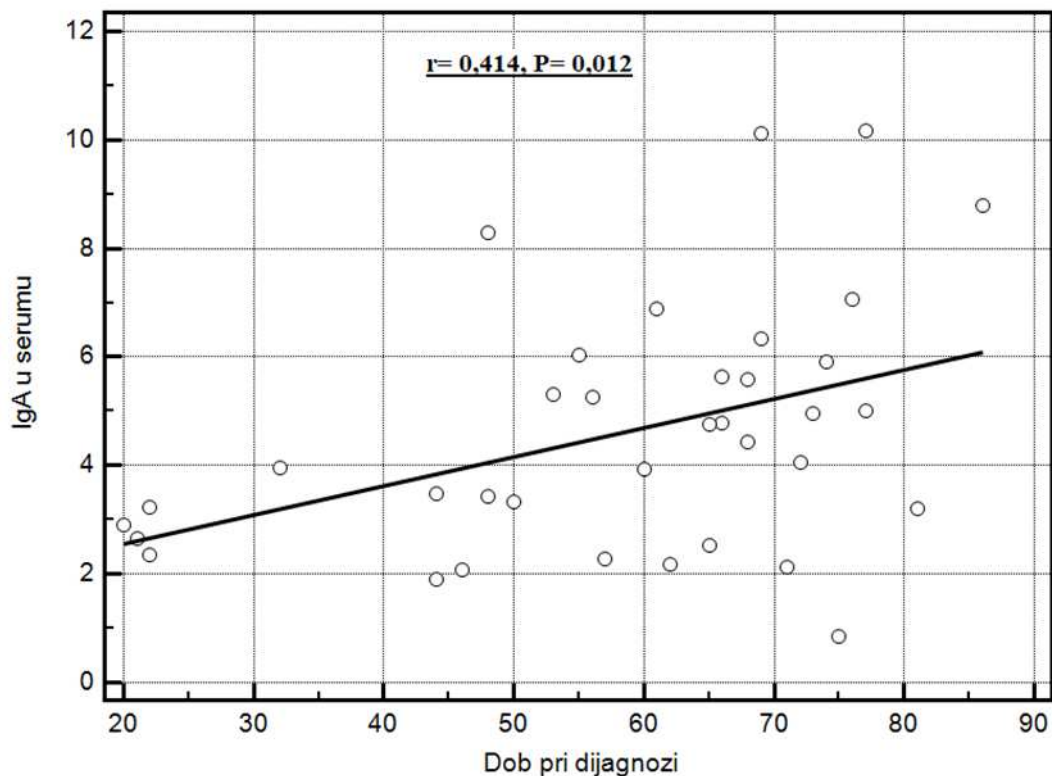
**Tablica 5.** Karakteristike ispitanika (podjela po spolu)

| <b>Spol</b>                            | <b>M</b>      | <b>Ž</b>    | <b>P</b>           |
|--|---------------|-------------|--------------------|
| <b>Broj ispitanika</b>                 | 29            | 7           |                    |
| <b>Dob</b>                             | 59,6 (17,2)   | 52,8 (20,6) | 0,467 <sup>†</sup> |
| <b>IgA u serumu</b>                    | 4,6 (2,23)    | 4,7 (2,72)  | 0,86 <sup>†</sup>  |
| <b>Prateća autoimuna bolest</b>        | 2 (6,8 %)     | 2 (28,5 %)  | 0,090*             |
| <b>Kožni osip/purpura</b>              | 29 (100 %)    | 6 (85,7 %)  | 0,433*             |
| <b>Artralgija i/ili artritis</b>       | 20 (68,9 %)   | 3 (42,8 %)  | 0,394*             |
| <b>Zahvaćenost GI sustava</b>          | 11 (37, 9%)   | 1 (14,3 %)  | 0,456*             |
| <b>Zahvaćenost bubrega</b>             | 16 (55,2 %)   | 2 (28,6 %)  | 0,399*             |
| <b>Trajanje hospitalizacije (dani)</b> | 13 [10,-16,7] | 12 [9,2-13] | 0,522 <sup>†</sup> |

Vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina i standardna devijacija, broj i postotak, ili medijan i interkvartilni raspon. †- Mann-Whitney test, \*Hi-kvadrat test, GI- gastrointestinalni, IgA-imunoglobulin A.

### Vrijednosti IgA u serumu

Nadalje, ispitanike smo podijelili po dobi i to na one starije od 60 godina i mlađe od 60 godina (Tablica 6). Pritom se pokazala statistički značajna razlika u razinama IgA u serumu između pacijenata starijih od 60 godina i pacijenata mlađih od 60 godina (Tablica 6, Slika 10, Slika 11). Također, pokazala se i statistički značajna korelacija slabije snage ( $r=0,414$ ,  $P=0,012$ ) između dobi i razina IgA u serumu (Slika 10).

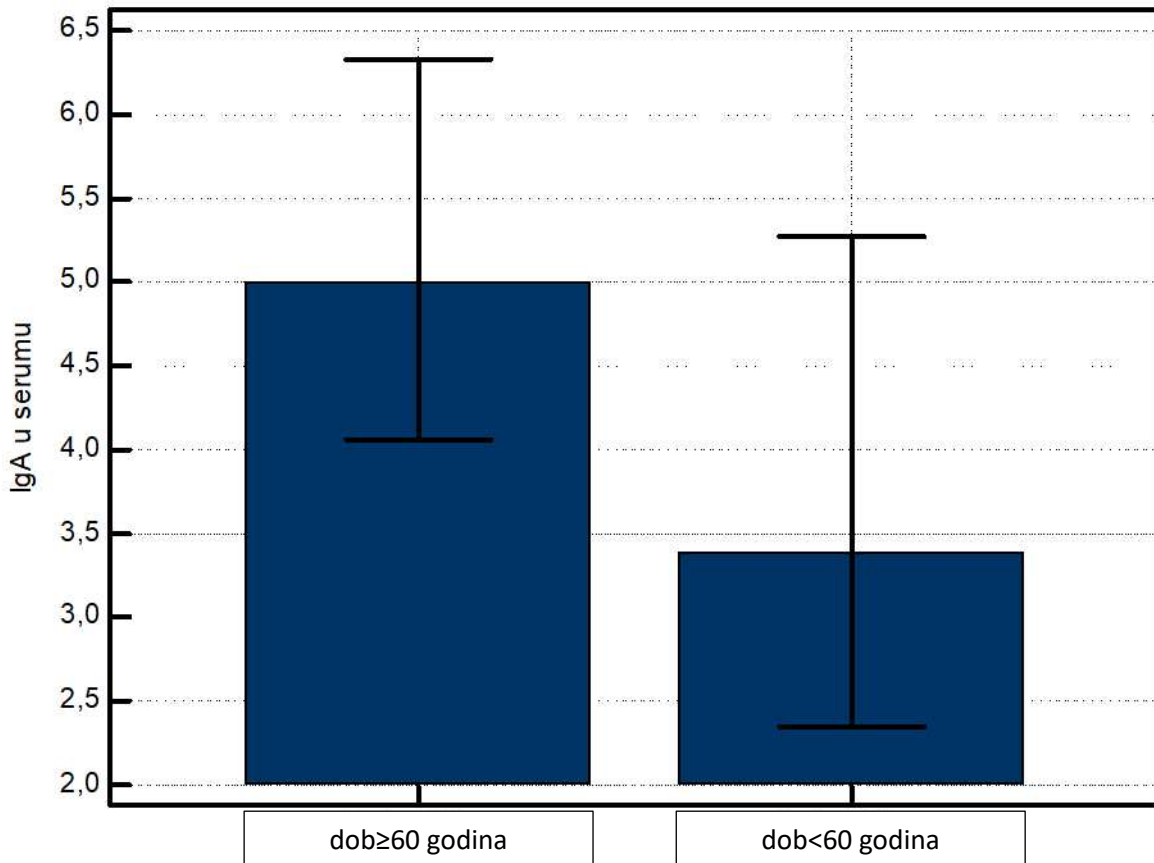


Slika 10. Linearna regresija (dob vs. IgA u serumu)

Tablica 6. Karakteristike ispitanika (podjela po dobi)

| Dob                             | ≥ 60 god.        | < 60 god.        | <i>P</i>                 |
|---------------------------------|------------------|------------------|--------------------------|
| Broj ispitanika                 | 20               | 16               |                          |
| IgA u serumu                    | 4,99 [4,06-6,33] | 3,39 [2,35-5,27] | <b>0,044<sup>†</sup></b> |
| Prateća autoimuna bolest        | 3 (16,6 %)       | 1 (5,5 %)        | 0,090*                   |
| Kožni osip/purpura              | 18 (100 %)       | 17 (94,5 %)      | 0,994*                   |
| Artralgiya ili Artritis         | 11 (61,1 %)      | 12 (66,6 %)      | 0,394*                   |
| Zahvaćenost GI sustava          | 3 (16,6 %)       | 9 (50 %)         | 0,456*                   |
| Zahvaćenost bubrega             | 10 (55,5 %)      | 8 (44,4 %)       | 0,077*                   |
| Trajanje hospitalizacije (dani) | 13 [10-22]       | 12 [10-15]       | 0,590 <sup>†</sup>       |
| Trajanje osipa (dani)           | 23,0 (9,7)       | 22,9 (9,4)       | 0,983                    |

Vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina i standardna devijacija, broj i postotak, ili medijan i interkvartilni raspon. †- Mann-Whitney test, \*Hi-kvadrat test.



**Slika 11.** Medijan vrijednosti IgA u serumu (podjela po dobi)

### **Klinička očitovanja IgA vaskulitisa**

Od analiziranih kliničkih očitovanja IgA vaskulitisa, najučestaliji simptom je bio kožni osip tj. purpura. Samo jedna pacijentica nije imala purpuru i to prilikom recidiva bolesti. Nakon purpore, drugi najučestaliji simptom bila je pojava artritisa i/ili artralgijske i to u 68,9 % muškaraca i 42,8 % žena. Zahvaćenost bubrega u obliku hematurije, proteinurije, glomerulonefritisa i bubrežnog zatajenja, javila se u 55,2% muškaraca i 28,6 % žena (Tablica 5). Rezidualno oštećenje bubrega i bubrežne funkcije zaostalo je u 9 pacijenata i to 6 (23,1%) muškaraca i 3 (42,9%) žene. Najrjeđe se javljala zahvaćenost gastrointestinalnog sustava (u 37,9 % muškaraca i 14,3 % žena) (Tablica 5). Simptoma zbog zahvaćenosti drugih organa, prvenstveno mozga, pluća i testisa, nije bilo. U konačnici se nije pokazala značajna razlika u kliničkom očitovanju IgA vaskulitisa kod pacijenata starijih od 60 godina i u onih mlađih od 60 godina (Tablica 6). Kožni osip je u prosjeku trajao 22,9 (9,33) dana, te se nije pokazala značajna razlika između dobnih skupina (u mlađih od 60 godina trajao je 23,0 dana dok je u starijih od 60 trajanje osipa iznosilo 22,9 dana) (Tablica 6).

## Terapija

U terapiji IgA vaskulitisa koristila se prvenstveno glukokortikoidna i imunosupresivna linija lijekova. Pritom je metilprednizolon korišten u liječenju 20 (53,8 %) pacijenata dok je 11 (28,9 %) pacijenata liječeno prednizonom. Betametazon je, kao topički kortikosteroid, najrjeđe korišten (u 7 slučajeva, 18,4 %) (Tablica 7). Uz to su, u svrhu gastroprotekcije, korišteni inhibitori protonske pumpe (IPP) u 27 (71,1%) pacijenata kao i H2-antagonisti u 7 pacijenata (18,4%) (Tablica 7). Imunosupresivni lijekovi, azatioprin i ciklofosamid, su indicirani u 7 pacijenata (18,4%) (Tablica 7). Također, u 7 slučajeva (18,4%) su upotrijebljeni antihistaminici (Tablica 7). Na kraju se nije pokazala statistički značajna razlika u terapijskom izboru između pacijenata starijih i mlađih od 60 godina (Tablica 7). Deset pacijenata je, prema medicinskoj dokumentaciji, navelo određenu terapiju (uglavnom iz skupine antibiotika) prilikom hospitalizacije te je vremenski povezalo s nastankom osipa. Tako se u 8 (27,6%) muškaraca i 2 (28,6%) žene određeni lijekovi mogu promatrati kao potencijalni okidači IgA vaskulitisa. U Tablici 7 u nastavku je prikazana primijenjena terapija s obzirom na dob.

**Tablica 7.** Primijenjena terapija (podjela po dobi)

| <b>Dob</b>   | <b>≥ 60 god.</b> | <b>&lt; 60 god.</b> | <b>P</b> |               |
|--|------------------|---------------------|----------|---------------|
| <b>Broj ispitanika</b>                                   | 20               | 16                  | /        | <b>Ukupno</b> |
| <b>Prednizon</b>   | 4 (22,2 %)       | 7 (38,8 %)          | 0,546*   | 11 (28,9 %)   |
| <b>Metilprednizolon</b>                                  | 12 (66,6 %)      | 8 (44,4 %)          | 0,502*   | 20 (53,8 %)   |
| <b>Imunosupresiv<br/>(azatioprin i<br/>ciklofosamid)</b> | 2 (11,1 %)       | 5 (27,7 5)          | 0,449*   | 7 (18,4 %)    |
| <b>Betametazon</b>                                       | 4 (22,2 %)       | 3 (16,6 %)          | 0,999*   | 7 (18,4 %)    |
| <b>H2-antagonist</b>                                     | 3 (16,6 %)       | 4 (22,2 %)          | 0,999*   | 7 (18,4 %)    |
| <b>IPP</b>   | 15 (83,3%)       | 12 (66,6%)          | 0,700*   | 27 (71,1 %)   |
| <b>Antihistaminik</b>                                    | 3 (16,6 5)       | 4 (22,2 %)          | 0,999*   | 7 (18,4 %)    |

Vrijednosti su prikazane kao broj i postotak. \*Hi-kvadrat test. IPP- inhibitor protonske pumpe.

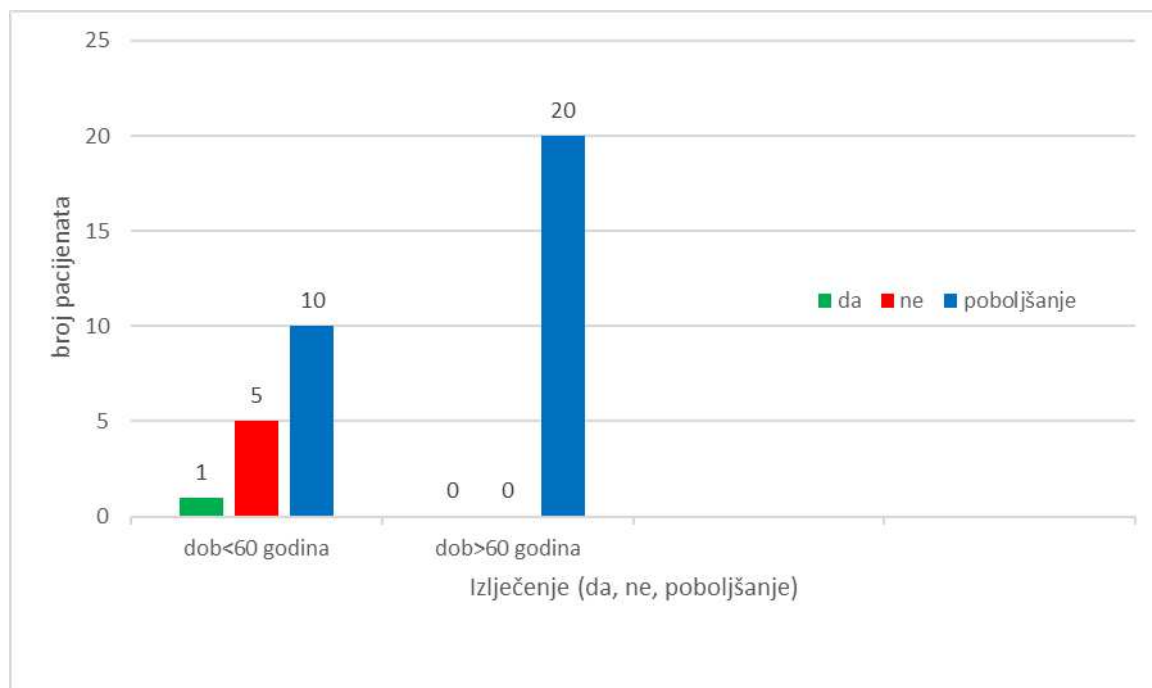
## Ishod

Najučestaliji terapijski ishod bilo je poboljšanje stanja, ukupno u 30 (78,9%) pacijenata prilikom otpusta (Tablica 8). Pokazala se statistički značajna razlika u broju pacijenata s poboljšanjem stanja kod uspoređivanih dobnih skupina (20, 100 % kod starijih od 60 vs. 10, 62,3 % kod mlađih od 60 godina) (Tablica 8, Slika 12). Također, 5 pacijenata mlađih od 60 godina imalo je neuspješan ishod liječenja (npr. komplikaciju koja je zahtijevala kirurško liječenje i/ili premještaj u jedinicu intenzivnog liječenja), dok se u jednog pacijenta postiglo potpuno izlječenje (pritom nije bila potrebna kortikosteroidna i imunosupresivna terapija već samo uporaba nesteroidnih antireumatika) (Tablica 8, Slika 12).

**Tablica 8.** Terapijski ishod (podjela po dobi)

| Dob                       | ≥ 60 god.  | < 60 god.   | <i>P</i>      |               |
|---------------------------|------------|-------------|---------------|---------------|
| <b>Broj ispitanika</b>    | 20         | 16          | /             | <b>Ukupno</b> |
| <b>Izlječenje</b>         | 0 (0%)     | 1 (6,3 %)   |               | 1 (2,6 %)     |
| <b>Poboljšanje</b>        | 20 (100 %) | 10 (62,3 %) |               | 30 (78,9 %)   |
| <b>Neuspjeh liječenja</b> | 0 (0 %)    | 5 (31,3 %)  | <b>0,027*</b> | 5 (13,2 %)    |

Vrijednosti su prikazane kao broj i postotak. \*Hi-kvadrat test.



**Slika 12.** Ishodi liječenja u trenutku otpusta (podjela po dobi)

## **5. RASPRAVA**

Provođenje ovog istraživanja u sklopu izrade diplomskog rada imalo je za cilj predstaviti klinička obilježja IgA vaskulitisa u pacijenata koji su bili liječeni u Klinici za unutarnje bolesti KBC-a Split u određenom, petnaestogodišnjem periodu. S obzirom na relativno rijetku patologiju, očekivali smo tri do četiri pacijenta na godišnjoj razini (45-60 pacijenata ukupno u 15 godina). Na kraju smo, u periodu od 2007. do 2022. godine, evidentirali 36 pacijenata prema kriteriju uključenja koji se temeljio na postavljenoj dijagnozi IgA vaskulitisa prema smjernicama iz 2010. godine izrađenim od strane radne skupine Europske lige protiv reumatizma (EULAR) (49). Očigledno je, s obzirom na 36 evidentiranih pacijenata u 15 godina, kako se u KBC-u Split liječilo manje pacijenata od prvotne pretpostavke tj. 2,4 pacijenta godišnje. Od 36 pacijenata, 29 (80,6%) njih su bili muškarci, a 7 (19,4%) je bilo žena. Iz prethodno navedenih podataka proizlazi zaključak kako se IgA vaskulitis četiri puta više javljao u pripadnika muškog spola. U literaturi se navodila informacija o većoj učestalosti IgA vaskulitisa u muškaraca, međutim, ona je iznosila tek 1,5 puta više, a što je značajno manje nego li naši rezultati pokazuju (2). U svrhu našeg istraživanja, pacijenti su bili podijeljeni u dvije dobne skupine. Granična (cut off) vrijednost je pritom postavljena na 60 godina tako da smo naposljetku imali 16 pacijenata koji su u trenutku dijagnoze IgA vaskulitisa bili mlađi od 60 godina te 20 koji su imali 60 ili više godina. Nakon toga smo prikupili podatke o serumskoj vrijednosti IgA, komorbiditetima, kliničkim očitovanjima, terapiji i trajanju.

Glavni rezultat našeg istraživanja upućuje na statistički značajnu razliku u razinama IgA u serumu između bolesnika starijih i mlađih od 60 godina kao i na statistički značajnu korelaciju slabije snage između dobi i razina IgA u serumu. S obzirom na to, za očekivati je veće vrijednosti IgA u serumu (izvan referentnog intervala) kod pacijenta starijih 60 godina. S druge strane, pacijenti mlađi od 60 godina mogu imati IgA vaskulitis i uz normalne vrijednosti serumske razine IgA (unutar referentnog intervala). U literaturi se navodi kako ćemo povišene serumske vrijednosti IgA pronaći u otprilike polovice pacijenata s tim da smo mi pokazali kako ih ipak treba očekivati prvenstveno u starijim dobnim skupinama, a ne nasumično (2).

Pod komorbiditetima smo promatrali isključivo postojanje pridružene autoimune bolesti te neoplazme i/ili neoplastičnog procesa. Nismo pronašli značajniju statističku vezu pri pojavi IgA vaskulitisa i postojanja prethodno navedenih stanja. Naime, samo se u 5 (13,9%) pacijenata mogao pronaći po jedan komorbiditet i to jedan reumatoidni artritis, tri Hashimotova tiroiditisa te jedna neoplazma bubrega.

Glavna tema istraživanja je bila predstaviti klinička obilježja IgA vaskulitisa i njihovu učestalost kako bi se dobio bolji prikaz pacijenata sa simptomima, relativno rijetkog, IgA

vaskulitisa. Statističkom obradom podataka, nije se pokazala značajnija razlika u simptomatologiji između dviju definiranih dobnih skupina. S druge strane se pokazalo kako je učestalost promatranih simptoma jednaka i kod muškaraca i kod žena. Tako je kožni osip u obliku purpure najučestaliji simptom kod oba spola, a slijedi ga pojava artritisa i/ili artralgijske. Kožni osip je, prema našim rezultatima, trajao u prosjeku 22,9 dana, također bez značajne razlike između definiranih dobnih skupina. Zahvaćanje bubrežnog sustava koje dovodi do hematurije, proteinurije, glomerulonefritisa i bubrežnog zatajenja treće je kliničko obilježje IgA vaskulitisa po učestalosti u oba spola. Rezidualno oštećenje bubrega, uglavnom u obliku perzistentne proteinurije, je zabilježeno u devetero pacijenata. Na kraju se, i u muškaraca i u žena, najrjeđe javljalo zahvaćanje gastrointestinalnog sustava koje bi se prezentiralo širokom lepezom simptoma (nadutost, bol, mučnina, povraćanje, proljev, gastrointestinalno krvarenje). U dvoje pacijenata je upravo gastrointestinalni oblik IgA vaskulitisa doveo do životno ugrožavajućih komplikacija. U jednog pacijenta došlo je do profuznog rektalnog krvarenja dok je u drugog došlo do perforacije crijeva pa su upotrijebljene mjere intenzivnog oblika liječenja i kirurškog zbrinjavanja. Rezultati koji se odnose na učestalost pojedinih simptoma poklapaju se s literaturnim navodima prema kojima su upravo purpura te artritis i/ili artralgijske najučestaliji simptomi IgA vaskulitisa (23). U konačnici, iako se u literaturi mogu naći pojedinačni slučajevi u kojima kod IgA vaskulitisa dolazi do zahvaćanja unutarnjih organa (prvenstveno testisa, mozga i pluća), toga u našem istraživanju nije bilo.

Upotrijebljena terapija se u istraživanju promatrala s tri razine i to kao terapija koju je pacijent uzimao prilikom hospitalizacije, ona koja mu je ordinirana tijekom hospitalizacije te ona koja mi je preporučena po otpustu. Terapija koju je pacijent uzimao prilikom hospitalizacije analizirana je kako bi potvrdili ili opovrgnuli navode iz literature kako određeni lijekovi, prvenstveno penicilinski i cefalosporinski antibiotici, mogu biti okidači za razvoj IgA vaskulitisa (5). Analizom prikupljenih podataka uočeno je da je određeni broj pacijenata vremenski povezo pojavu IgA vaskulitisa s uzimanjem antibiotika i to uglavnom penicilina i cefalosporina (amoksicilina u Klavocinu i cefaleksina). Stoga možemo potvrditi, i u okviru našeg istraživanja, mogućnost pokretanja IgA vaskulitisa od strane beta-laktamskih antibiotika i cefalosporina. Što se tiče terapije koja je primijenjena tijekom hospitalizacije kao i one koja je preporučena po otpustu, uglavnom smo imali preklapanje glukokortikoida i imunosupresiva. Istovremeno se gastroprotekcija provodila ordiniranjem inhibitora protonske pumpe i H<sub>2</sub>-antagonista. Kod manjeg broja pacijenata je upotrijebljen betametazon kao topički kortikosteroid za nastale lezije. Antihistaminici su također korišteni u manjem broju slučajeva.



Statistički se nije pokazala značajna razlika u terapijskom izboru između pacijenata starije i mlađe dobne skupine. Glukokortikoidna terapija se svim pacijentima davala sukladno smjernicama u početnim, većim, udarnim dozama s postupnim smanjenjem te uključenjem imunosupresiva u slučaju teže kliničke slike (60).

U konačnici smo promatrali ishod liječenja. Potpuno izlječenje bilo je teško definirati s obzirom na kroničnost bolesti i uglavnom nedostatne podatke o broju i nalazima posthospitalnih kontrola. Za samo jednu pacijenticu smo evidentirali potpuno izlječenje s obzirom na izrazito blagu kliničku sliku koja je zahtijevala samo upotrebu nesteroidnih antireumatika bez glukokortikoida u terapiji kako bi došlo do poboljšanja i otpusta iz bolnice. Uglavnom je najučestaliji terapijski ishod bio poboljšanje stanja s obzirom da se većina pacijenata otpuštala na kućnu njegu u klinički poboljšanom stanju s regresijom purpuričnih lezija. Tako smo dobili statistički potvrdu kako je uspjeh liječenja u pacijenata starijih od 60 godina bio stopostotan. U tim trenucima regresije purpuričnih promjena smo određivali i kraj trajanja osipa dobivši pritom prosjek od 22,9 dana koliko je purpura u prosjeku trajala od svoje pojave do regresije. Kod mlađih bolesnika zabilježen je širi spektar kliničkih manifestacija te ishoda. Tako da je u toj dobnoj skupini bilo bolesnika s vitalno ugrožavajućim komplikacijama, ali i bolesnika s potpunom regresijom simptoma ili izlječenjem u trenutku otpusta. Negativnim ishodom liječenja označeni su pacijenti mlađe dobne skupine (mlađi od 60 godina) kod kojih je došlo do značajnijih komplikacija u vidu gastrointestinalnih krvarenja i perforacije te rezidualne bubrežne bolesti. Na kraju smo zabilježili i prosječno trajanje hospitalizacije zbog IgA vaskulitisa na Klinici koje je iznosilo 13 dana kod starijih od 60 godina odnosno dan manje kod mlađih od 60 godina.

Naše istraživanje imalo je nekoliko ograničenja. Prvo ograničenje je činjenica da su podaci uzimani retrospektivno pa samim tim mogu biti manjkavi bez velike mogućnosti njihovog ažuriranja u svrhu objektivizacije istraživanja. Samim tim su se primjerice određeni komorbiditeti vodili pod sumnjom, a bez konačne dijagnoze. Drugo, u većine pacijenata podaci s posthospitalnih kontrola nisu dostupni, pogotovo ako dio njih nije dolazio na redovite kontrole. Posljedično je stoga teško odrediti točno trajanje purpure kao najučestalijeg kliničkog obilježja kao i konačno izlječenje. Vjerojatno je izliječenih bolesnika puno više nego li smo mi to iz dokumentacije uspjeli zabilježiti zbog izostanka kontrola u bolesnika bez simptoma. Na kraju je kod nekolicine pacijenata kod kojih je došlo do dodatnog kompliciranja osnovne bolesti indicirano premještanje na druge odjele pa bi u svrhu dobivanja što cjelovitije slike trebalo pronaći podatke o provedenom liječenju i postupcima na tim odjelima.

## **6. ZAKLJUČCI**

S obzirom na rezultate našeg istraživanja, mogu se donijeti slijedeći zaključci:

1. Dijagnosticiranih IgA vaskulitisa je na godišnjoj razini bilo 2,4.
2. Omjer muškaraca i žena oboljelih od IgA vaskulitisa koji su liječeni u KBC-u Split u petnaestogodišnjem razdoblju je 4:1.
3. Postoji statistički značajna razlika u razinama IgA u serumu između mlađih i starijih pacijenata.
4. Postoji statistički značajna korelacija slabije snage između dobi i razine IgA u serumu.
5. Ne postoji značajna razlika u simptomatologiji između mlađih i starijih pacijenata s time da su kod mlađih zabilježene i vrlo teške i vrlo blage kliničke slike.
6. Učestalost promatranih simptoma (kliničkih obilježja) jednaka je kod muškaraca i žena.
7. Najčešći simptom je kožni osip tj. purpura, a slijedi artritis i/ili artralgiya.
8. Zahvaćenost bubreznog sustava češća je od zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava koja se kao kliničko obilježje javlja najrjeđe.
9. Zahvaćenost drugih organa i organskih sustava nije dokazana te je iznimno rijetka.
10. Najčešće primjenjivani lijekovi su glukokortikoidi i imunosupresivi koji su u većini slučajeva doveli do poboljšanja stanja.
11. Penicilini i cefalosporini mogu biti okidači pojave IgA vaskulitisa.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Mateo P, Flores-Suárez L. Vasculitis. *Medicine (Spain)*. 2021. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2021.05.007>.
2. Jameson J, Kasper D, Longo D, Fauci A, Hauser S, Loscazlo L. *Harrison's principles of internal medicine*. 20. izdanje. McGraw-Hill Education; 2018.
3. Crnogorac M. Prognostički čimbenici vaskulitisa povezanih s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima koji zahvaća bubreg. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2020.
4. Pillebout E, Sunderkötter C. IgA vasculitis. *Seminars in immunopathology*. 2021;43:729–38.
5. Firestein G, Budd R, Gabriel S, McInnes I, O'Dell J. *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology*. 10. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2017.
6. Pillebout E. IgA vasculitis and IgA nephropathy: Same disease?, *Journal of clinical medicine*. 2021. doi: [10.3390/jcm10112310](https://doi.org/10.3390/jcm10112310).
7. Watts R, Hatemi G, Burns J, Mohammad A. Global epidemiology of vasculitis, *Nature reviews rheumatology*. 2022. doi: [10.1038/s41584-021-00718-8](https://doi.org/10.1038/s41584-021-00718-8).
8. Sapina M, Frkovic M, Sestan M, Srsen S, Ovuka A, Batnozić Varga M i sur. Geospatial clustering of childhood IgA vasculitis and IgA vasculitis-associated nephritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021. doi: [10.1136/annrheumdis-2020-218649](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218649).
9. Song Y, Huang X, Yu G, Qiao J, Cheng J, Wu J i sur. Pathogenesis of IgA vasculitis: an up-to-date review. *Frontiers in immunology*. 2021. doi: [10.3389/fimmu.2021.771619](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.771619).
10. Nie P, Chen R, Luo M, Dong C, Chen L, Liu J i sur. Clinical and pathological analysis of 4910 patients who received renal biopsies at a single center in northeast China. *Biomed research international*. 2019. doi: [10.1155/2019/6869179](https://doi.org/10.1155/2019/6869179).
11. Sugino H, Sawada Y, Nakamura M. IgA vasculitis: etiology, treatment, biomarkers and epigenetic changes. *International journal of molecular sciences*. 2021. doi: [10.3390/ijms22147538](https://doi.org/10.3390/ijms22147538).
12. Farooq H, Aemaz Ur Rehman M, Asmar A, Asif S, Mushtaq A, Qureshi M. The pathogenesis of COVID-19-induced IgA nephropathy and IgA vasculitis: a systematic review. *Journal of Taibah University medical sciences*. 2022. doi: [10.1016/j.jtumed.2021.08.012](https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.08.012).

13. Nishimura N, Shiomichi Y, Takeuchi S, Akamine S, Yoneda R, Yoshizawa S. IgA Vasculitis following COVID-19 vaccination. *Mod rheumatol case rep.* 2022. doi: 10.1093/mrcr/rxac014.
14. Abdelmaksoud A, Wollina U, Temiz S, Hasan A. SARS-CoV-2 vaccination-induced cutaneous vasculitis: report of two new cases and literature review. *Dermatol ther.* 2022. doi: 10.1111/dth.15458.
15. Néel A, Degauque N, Bruneau S, Braudeau C, Bucchia M, Caristan A i sur. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides in 2021: an update. *Revue de medecine interne.* 2022. doi: 10.1016/j.revmed.2021.11.002.
16. Almaani S, Fussner L, Brodsky S, Meara A, Jayne D. Anca-associated vasculitis: an update. *Journal of clinical medicine.* 2021. doi: 10.3390/jcm10071446.
17. Hastings M, Rizk D, Kiryluk K, Nelson R, Zahr R, Novak J i sur. IgA vasculitis with nephritis: update of pathogenesis with clinical implications. *Pediatric Nephrology.* 2022. doi: 10.1007/s00467-021-04950-y
18. Audemard-Verger A, Pillebout E, Jamin A, Berthelot L, Aufray C, Martin B i sur. Recruitment of CXCR3+ T cells into injured tissues in adult IgA vasculitis patients correlates with disease activity. *J autoimmun.* 2019;99:73–80.
19. Imai T, Nishiyama K, Ueki K, Tanaka T, Kaku Y, Hara T i sur. Involvement of activated cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clin transl immunology.* 2020. doi: 10.1002/cti2.1212.
20. Wu H, Wen Y, Yue C, Li X, Gao R. Serum TNF- $\alpha$  level is associated with disease severity in adult patients with immunoglobulin A vasculitis nephritis. *Dis Markers.* 2020. doi: 10.1155/2020/5514145.
21. Villatoro-Villar M, Crowson C, Warrington K, Makol A, Koster M. Immunoglobulin A vasculitis associated with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Scand j rheumatol.* 2021;50:40–7.
22. Dedeoglu F, Kim S. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): clinical manifestations and diagnosis. [Internet]. Philadelphia: UpToDate; 2021. [citirano 20 srpnja 2022]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/iga-vasculitis-henoch-schonlein-purpura-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=related\\_link](https://www.uptodate.com/contents/iga-vasculitis-henoch-schonlein-purpura-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=related_link)
23. Gazel U, Colak S, Sari A, Cansu DÜ, Yazici A, Cefle A i sur. Damage assessment in adult IgA vasculitis: cross-sectional results of a multicentre cohort. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;124:155–60.

24. Buscatti I, Simon J, Leitao Viana V, Arabi T, Trindade V, Cortez Maia A i sur. Intermittent abdominal pain in IgA vasculitis. *Revista Paulista de Pediatria*. 2022. doi: 10.1590/1984-0462/2022/40/2020202.
25. Jameson L, Fauci A, Kassper D, Hauser S, Longo D, Loscazlo J. *Harrison's manual of medicine*. 20. izdanje. Philadelphia; Mc Graw Hill; 2019.
26. Xu S, Han S, Dai Y, Wang L, Zhang X, Ding Y. A Review of the mechanism of vascular endothelial injury in immunoglobulin A vasculitis. *Front Physiol*. 2022. doi: 10.3389/fphys.2022.833954.
27. Fabbri P, Bonciani D, Antiga E, Caproni M. Classification and clinical diagnosis of cutaneous vasculitides. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2015;150:169–81.
28. Audemard-Verger A, Terrier B, Dechartres A, Chanal J, Amoura Z, Gouellec N i sur. Characteristics and management of IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) in adults: data from 260 patients included in a french multicenter retrospective survey. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1862–70.
29. Audemard-Verger A, Pillebout E, Baldolli A, Gouellec N, Augusto J, Jourde-Chiche N i sur. Impact of aging on phenotype and prognosis in IgA vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:4245–51.
30. Hetland L, Susrud K, Lindahl K, Bygum A. Henoch-Schönlein Purpura: a literature review. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:1160–6.
31. Kelly B, Stratton D, Mansour I, Tanriover B, Culpepper K, Curiel-Lewandrowski C. Navigating the initial diagnosis and management of adult IgA vasculitis: a review. *JAAD Int*. 2022;8:71–8.
32. Hočevár A, Tomšič M, Jurčić V, Perdan Pirkmajer K, Rotar Ž. Predicting gastrointestinal and renal involvement in adult IgA vasculitis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:302.
33. Guo Q, Hu X, Song C, Ren X, Zhai W, Ding Y i sur. Clinical characteristics and associating risk factors of gastrointestinal perforation in children with IgA vasculitis. *Ann Med*. 2021;53:2315–20.
34. Su Q, Liang Y, Wang N, Dou Z, Rong Z, Zhao X i sur. Clinicopathologic comparisons of IgA nephropathy and IgA vasculitis nephropathy in children: a ten-year single-center experience. *Turk J Med Sci*. 2021. doi: 10.3906/sag-2104-319.
35. Rajasekaran A, Julian B, Rizk D. IgA nephropathy: an Interesting autoimmune kidney disease. *Am J Med Sci*. 2021;361:176–94.

36. Floege J, Rauen T, Tang S. Current treatment of IgA nephropathy. *Semin Immunopathol.* 2021;43:717–28.
37. Villa-Forte A. Pregled vaskulitis [Internet]. Split: Placebo; 2018 [citirano 24 srpnja 2022]. Dostupno na: [www.hemed.hr/Default.aspx?sid=13276](http://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=13276)
38. Villa-Forte A. Imunoglobulin A vaskulitis (IgAV) [Internet]. Split: Placebo; 2018 [citirano 24 srpnja 2022]. Dostupno na: [www.hemed.hr/Default.aspx?sid=13282](http://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=13282)
39. Nagy G, Kemény L, Bata-Csörgő Z. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: a biomarker for predicting systemic involvement in adult IgA vasculitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1033–7.
40. Omma A, Colak S, Can Sandikci S, Yucel C, Erden A, Sertoglu E i sur. Serum neopterin and ischemia modified albumin levels are associated with the disease activity of adult immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Int J Rheum Dis.* 2019;22:1920–5.
41. Dyga K, Machura E, Świątochowska E, Szczepańska M. Analysis of the association between kidney injury biomarkers concentration and nephritis in immunoglobulin A vasculitis: a pediatric cohort study. *Int J Rheum Dis.* 2020;23:1184–93.
42. Hočevár A, Tomšič M, Pižem J, Bolha L, Sodin-Šemrl S, Glavač D. MicroRNA expression in the affected skin of adult patients with IgA vasculitis. *Clin Rheumatol.* 2019;38:339–45.
43. Kim J, Choi H, Kim M, Lee S, Park Y, Lee S. Clinical significance of ANCA positivity in patients with IgA vasculitis: a retrospective monocentric study. *Rheumatol Int.* 2019;39:1927–36.
44. Pillebout E, Jamin A, Ayari H, Housset P, Pierre M, Sauvaget V i sur. Biomarkers of IgA vasculitis nephritis in children. *PLoS One.* 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0188718.
45. Ekinci R, Balci S, Sari Gokay S, Yilmaz H, Dogruel D, Altintas D i sur. Do practical laboratory indices predict the outcomes of children with Henoch-Schönlein purpura? *Postgrad Med.* 2019;131:295–8.
46. He X, Yin W, Ding Y, Cui S, Luan J, Zhao P i sur. Higher serum angiotensinogen is an indicator of IgA vasculitis with nephritis revealed by comparative proteomes analysis. *PLoS One.* 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0130536.
47. Dyga K, Machura E, Świątochowska E, Ziora K, Szczepańska M. Is adiponectin in children with immunoglobulin A vasculitis a suitable biomarker of nephritis in the course of the disease? *Endokrynol Pol.* 2020;71:512–7.



48. Hočevar A, Rotar Ž, Žigon P, Čučnik S, Ostrovršnik J, Tomšič M. Antiphospholipid antibodies in adult IgA vasculitis: observational study. *Clin Rheumatol*. 2019;38:347–51.
49. Kelly B, Stratton D, Mansour I, Tanriover B, Culpepper K, Curiel-Lewandrowski C. Navigating the initial diagnosis and management of adult IgA vasculitis: A review. *JAAD Int*. 2022;8:71–8.
50. Elston D, Stratman E, Miller S. Skin biopsy: biopsy issues in specific diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:17–8.
51. Shavit E, Alavi A, Sibbald R. Vasculitis-what do we have to know? A review of literature. *Int J Low Extrem Wounds*. 2018;17:218–26.
52. Fraticelli P, Benfaremo D, Gabrielli A. Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis. *Intern Emerg Med*. 2021;16:831–41.
53. Lai L, Liu S, Azrad M, Hall S, Hao C, Novak J i sur. IgA vasculitis with nephritis in adults: histological and clinical assessment. *J Clin Med*. 2021. doi: 10.3390/jcm10214851.
54. Marasović Krstulović D, Šimac P, Perković D, Martinović Kaliterna D. Intestinal vasculitis as a manifestation of different systemic autoimmune diseases treated at the Split University Hospital Centre during a 10-year period. *Reumatizam*. 2022;68:32–44.
55. Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, Alberici F, Baslund B, Batra R i sur. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:899–905.
56. Seo P, Luqmani R, Flossmann O, Hellmich B, Herlyn K, Hoffman G i sur. The future of damage assessment in vasculitis. *J Rheumatol*. 2007;34:1357–71.
57. Rajasekaran A, Julian B, Rizk D. IgA nephropathy: An interesting autoimmune kidney disease. *Am J Med Sci*. 2021;361:176–94.
58. Lamba P, Nam K, Contractor J, Kim A. Nephritic syndrome. *Prim Care*. 2020;47:615–29.
59. Lima A, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:541–53.
60. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jamenson L, Loscazlo J. Harrison: principi interne medicine (džepni priručnik). 19. izdanje. Ivančević Ž, Tonkić A, Štimac D, Vrkljan M, Delić-Brkljačić D, Altabs K i sur., urednici. Split: Placebo d.o.o.; 2019.

61. Maritati F, Fenoglio R, Pillebout E, Emmi G, Urban M, Rocco R i sur. Brief report: rituximab for the treatment of adult-onset IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein). *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:109–14.
62. Santos J, Fiel D, Santos R, Vicente R, Aguiar R, Santos I i sur. Rituximab use in adult glomerulopathies and its rationale. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia.* 2020;42:77–93.
63. Hou L, Zhang Z, Du Y. Leflunomide therapy for IgA vasculitis with nephritis in children. *BMC Pediatr.* 2021;21:391.
64. Lee K, Hong S, Jun J, Jo Y, Jo W, Choi D i sur. Treatment of refractory IgA vasculitis with dapsone: a systematic review. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63:158–63.

## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi:** Svrha ovog istraživanja bila je ispitati klinička obilježja IgA vaskulitisa kod pacijenata liječenih u Klinici za unutarnje bolesti KBC-a Split u petnaestogodišnjem razdoblju.

**Ispitanici i postupci:** Istraživanje je obuhvatilo 36 bolesnika s dijagnosticiranim IgA vaskulitisom u razdoblju od 2007. do 2022. godine. Prikupljeni podaci dobiveni su iz stacionara i dnevne bolnice Zavoda za reumatologiju i imunologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split. Podatci su tijekom prikupljanja unošeni u Microsoft Excel program dok je u statističkoj obradi korišten program MedCalc. Od testova su pritom korišteni  $\chi^2$  test, Mann-Whitney test, Pearsonova korelacija i logistička regresija.

**Rezultati:** Istraživanje je obuhvatilo 36 bolesnika s dijagnozom IgA vaskulitisa tijekom petnaestogodišnjeg razdoblja od kojih je bilo 29 muškaraca (80,6%) i 7 žena (19,4%). Medijan životne dobi iznosio je 62 godine (min-maks: 20-86 godina, Q1-Q3: 48-72 godine). Pokazala se statistički značajna razlika u razinama IgA u serumu između pacijenata starijih i mlađih od 60 godina kao i statistički značajna korelacija slabije snage između dobi i razina IgA u serumu. Od kliničkih očitovanja, najučestaliji simptom je bila purpura, zatim artritis i/ili artralgiya, potom zahvaćenost bubrega te najrjeđe zahvaćenost gastrointestinalnog sustava. U konačnici se nije pokazala značajna razlika u kliničkom očitovanju kod pacijenata starijih i mlađih od 60 godina. U terapiji IgA vaskulitisa koristila se prvenstveno glukokortikoidna i imunosupresivna linija lijekova koja je u većini slučajeva dovela do poboljšanja stanja. Pritom se nije pokazala statistički značajna razlika u terapijskom izboru između definiranih dobnih skupina. Kod 10 pacijenata se određeni lijekovi mogu promatrati kao potencijalni okidači IgA vaskulitisa. Na kraju se pokazala statistički značajna razlika u broju pacijenata s poboljšanjem stanja kod uspoređivanih dobnih skupina.

**Zaključci:** Istraživanje je pokazalo 2,4 dijagnosticirana IgA vaskulitisa godišnje i omjer muškaraca i žena od 4:1. Također, utvrđena je statistički značajna razlika u razinama IgA u serumu između mlađih i starijih pacijenata te značajna korelacija slabije snage između dobi i razine IgA u serumu. Utvrđeno je kako ne postoji značajna razlika u simptomatologiji između mlađih i starijih pacijenata, a da je pritom učestalost promatranih simptoma jednaka u oba spola. Simptomi od češćih prema rjeđima su purpura, artritis i/ili artralgiya; zahvaćenost bubrega i gastrointestinalnog sustava. Najčešće primjenjivani lijekovi su kortikosteroidi i imunosupresivi koji su u većini slučajeva doveli do poboljšanja stanja, a penicilini i cefalosporini mogu biti okidači pojave IgA vaskulitisa.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Clinical characteristics of IgA vasculitis treated in the Clinic for internal diseases at University Hospital of Split in a 15-year period

**Objectives:** The purpose of this study was to examine the clinical features of IgA vasculitis in patients treated in the Clinic for internal diseases at University Hospital of Split over a fifteen-year period.

**Subjects and methods:** The research included 36 patients diagnosed with IgA vasculitis in the period 2007-2022. The collected data were obtained from Department of rheumatology and immunology in the Clinic for internal diseases at University Hospital of Split. Data were entered into the Microsoft Excel program during the collection, while the MedCalc program was used for statistical processing. Among the tests, the  $\chi^2$  test, Mann-Whitney test, Pearson's correlation and logistic regression were used.

**Results:** The research included 36 patients diagnosed with IgA vasculitis over a fifteen-year period, of whom there were 29 men (80.6%) and 7 women (19.4%). The median age was 62 years (min-max: 20-86 years, Q1-Q3: 48-72 years). A statistically significant difference in serum IgA levels between patients older and younger than 60 years was shown, as well as a statistically significant correlation of weaker strength between age and serum IgA levels. Of the clinical manifestations, the most common symptom was purpura, followed by arthritis and/or arthralgia, then kidney involvement, and the least frequent, involvement of the gastrointestinal system. In the end, no significant difference in clinical manifestations was shown in patients older than and younger than 60 years. In the therapy of IgA vasculitis, primarily glucocorticoid and immunosuppressive drugs were used, which in most cases led to improvement of the condition. There was no statistically significant difference in the choice of therapy between defined age groups. In 10 patients, certain drugs can be seen as potential triggers of IgA vasculitis. In the end, a statistically significant difference was shown in the number of patients with improved conditions in the compared age groups.

**Conclusions:** The research showed 2.4 diagnosed IgA vasculitis per year and a male to female ratio of 4:1. Also, a statistically significant difference in serum IgA levels was found between younger and older patients, as well as a significant weaker correlation between age and serum IgA levels. It was found that there is no significant difference in symptomatology between younger and older patients, while the frequency of observed symptoms is the same in both sexes. Symptoms from more common to less common are purpura, arthritis and/or arthralgia; involvement of the kidneys and gastrointestinal system. The most used drugs are corticosteroids

and immunosuppressants, which in most cases lead to an improvement in the condition, while penicillin and cephalosporins can be triggers for the appearance of IgA vasculitis.

