

# Dugoročno praćenje bolesnika s IgA vaskulitisom

---

**Vukšić, Antonia**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:771807>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Antonia Vukšić**

**Dugoročno praćenje bolesnika s IgA vaskulitisom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Klinici za pedijatriju, Zavod za imunologiju, reumatologiju, alergologiju i respiracijske bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Marije Jelušić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023. .

Mentor rada: prof.dr.sc. Marija Jelušić , dr. med.

## **POPIS KRATICA**

**ACE** angiotenzin konvertirajući enzim

**ANA** antinuklearna protutijela (eng. antinuclear antibodies)

**ANCA** antineutrofilna citoplazmatska protutijela (eng. anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)

**eGFR** procijenjena brzina glomerularne filtracije (eng. estimated glomerular filtration rate)

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

**Fc** konstantna regija (eng. fragment crystallizable)

**GalNAc** galaktoza-N-acetilgalaktozamin

**Gd-IgA** imunoglobulin A1 bez galaktoze

**GI** gastrointestinalni sustav

**GWAS** svegenomska studija asocijacije (eng. genome-wide association studies)

**HSP** Henoch-Schönleinova purpura

**HLA** humani leukocitni antigen

**IFN- $\gamma$**  interferon gama (eng. interferon gamma)

**IgG** imunoglobulin G

**IgAV** imunoglobulin A vaskulitis

**IgAVN** imunoglobulin A vaskulitis i nefritis

**IL** interleukin

**MBL** eng. mannose-binding lectin

**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)

**RF** reumatoidni faktor

**RH** Republika Hrvatska

## SADRŽAJ

<b>1.UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. IgA vaskulitis .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Epidemiologija, etiologija i patogeneza IgA vaskulitisa.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Klinička slika IgA vaskulitisa .....</b>	<b>8</b>
<b>1.4. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza IgA vaskulitisa.....</b>	<b>11</b>
<b>1.5. Liječenje IgA vaskulitisa .....</b>	<b>15</b>
<b>1.6. Prognoza i praćenje pacijenata s IgA vaskulitisom.....</b>	<b>17</b>
<b>2. CILJ RADA .....</b>	<b>18</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>19</b>
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>22</b>
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>29</b>
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>32</b>
<b>7. ZAHVALA.....</b>	<b>33</b>
<b>8. LITERATURA .....</b>	<b>34</b>
<b>9. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>39</b>

## SAŽETAK      **Dugoročno praćenje bolesnika s IgA vaskulitisom**

Uvod: IgA vaskulitis (IgAV) najčešći je vaskulitis dječje dobi, a obilježava ga sistemska upala u malim krvnim žilama. Obično je samoograničavajuća bolest povoljnog ishoda, međutim IgA vaskulitis nefritis (IgAVN) koji se razvije u tijeku bolesti predstavlja najznačajniju kroničnu komplikaciju bolesti te je i glavni prognostički čimbenik ishoda oboljelih.

Cilj: Opisati kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika s IgAVN-om i istražiti čimbenike povezane s kratkoročnim i dugoročnim ishodima u takvih bolesnika.

Ispitanici i metode: Uključena su djeca koja su razvila IgAVN prema EULAR/PRINTO/PRES kriterijima u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju od 2009. do 2022. Klinički podaci uključivali su biopsiju bubrega, prisutnost nefrotskog i/ili nefritičkog sindroma, krvni tlak i podatke o lijekovima, dok su laboratorijski podaci uključivali vrijednosti kreatinina, ureje, 24-satne proteinurije, omjer albumin/kreatinin u urinu, prisutnost eritrociturije i procijenjenu glomerularnu filtraciju (eGFR). Prikupljeni su podaci u trenutku dijagnoze IgAVN-a, 6 i 12 mjeseci od dijagnoze pa sve do posljednjeg kontrolnog pregleda. Ishod IgAVN-a definiran je na temelju modificirane Counahanove klasifikacije pri čemu su ishodi A i B ocijenjeni dobrim, a C i D lošim.

Rezultati: Od 57 bolesnika s IgAVN-om, bilo je 29 djevojčica i 28 dječaka s medijanom (rasponom) dobi 7,0 (4,75-10,75 godina) u trenutku dijagnoze. Medijan pojave nefritisa bio je 4,0 (0-18) dana od dijagnoze IgAV-a. U trenutku dijagnoze najveći broj bolesnika, njih 34 (59,6%) imalo je istodobno eritrocituriju i proteinuriju. Prosječna vrijednost 24-satne proteinurije iznosila je 0,584 ( $\pm 0,698$ ) g/dU. Biopsija bubrega napravljena je kod 25 bolesnika (43,8%). Kod 10 bolesnika (17,5%) mjerene su povišene vrijednosti krvnog tlaka za dob i spol, nefritički sindrom razvilo je 6 bolesnika (10,5%), a nefrotski sindrom 1 bolesnica (1,7%). Svi bolesnici imali su uredan eGFR. Od početka praćenja 45 bolesnika (78,9%) liječeno je glukokortikoidima, kod 13 bolesnika (22,8%) uključen je neki od imunosupresivnih lijekova, a kod 21 bolesnika (36,8%) inhibitor angiotenzin konvertaze. Šest mjeseci od dijagnoze 17 bolesnika (29,8%) imalo je i dalje prisutne abnormalnosti u urinu (proteinurija i/ili eritrociturija), a nakon 12 mjeseci iste su bile prisutne u njih 8 (14%) upućujući na značajno poboljšanje laboratorijskih nalaza ( $p = 0.04$ ). Patološki nalazi u sedimentu urina statistički značajnije su bili prisutni u onih bolesnika kojima je ishod nefritisa nakon šest mjeseci praćenja ocijenjen kao B ( $p < 0.001$ ). Nakon šest mjeseci kod 45 bolesnika ishod je ocijenjen kao A, a kod 12 bolesnika kao B, da bi se isti nakon više od godinu dana praćenja statistički značajnije poboljšao tako da je u konačnici kod samo 3 bolesnika ishod ocijenjen kao B (21,1 % u usporedbi s 5,3%; OR 0.2; CI 0.02-0.7;  $p = 0,02$ ). 24 bolesnika (42,1%) klinički i laboratorijski je praćeno dulje od 12 mjeseci s ukupnim medijanom praćenja od 48 (32-73,5) mjeseci. Među njima statistički značajnije su se pojavljivali dječaci ( $p = 0.001$ ), bolesnici podvrgnuti biopsiji ( $p = 0,003$ ) te oni koji su liječeni imunosupresivnim lijekovima ( $p < 0.001$ ).

Zaključak: Ishod IgAVN-a kod svih naših bolesnika ocijenjen je dobrim, a najpovoljnijim smo ga ocijenili tek nakon što je proteklo više od 12 mjeseci od postavljanja dijagnoze što je odgovaralo i istodobnom poboljšanju laboratorijskih nalaza naših bolesnika. Najduže smo pratili bioptrane bolesnike kao i one na imunosupresivnim lijekovima. Još uvijek nema točnog konsenzusa koliko točno dugo se trebaju pratiti bolesnici s IgAVN-om, a naši rezultati sugeriraju da bi to sigurno trebalo biti barem godinu dana.

Ključne riječi: IgA vaskulitis, dugoročno praćenje, ishod liječenja

## SUMMARY

### **Long-term follow-up patients with IgA vasculitis**

**Introduction:** IgA vasculitis (IgAV) is the most common form of vasculitis in childhood, characterized by systemic inflammation in small blood vessels. It is usually a self-limiting disease with a favorable outcome but IgA vasculitis nephritis (IgAVN) which develops during the disease, represents the most significant chronic complication of the disease and is also the main prognostic factor in the outcome of patients.

**Aim:** To describe the clinical and laboratory characteristics of patients with IgAVN and to investigate factors associated with short and long term outcomes in patients.

**Subjects and methods:** Of the 57 patients with IgAVN, there were 29 girls and 28 boys with a median (range) age of 7.0 (4.75-10.75 yrs) at diagnosis. The median onset of nephritis was 4.0 (0-18) days after the diagnosis of IgAV. At the time of diagnosis, the largest number of patients, 34 of them (59.6%) had simultaneous erythrocyturia and proteinuria. The average value of 24-hour proteinuria was 0.584 ( $\pm 0.698$ ) g/dU. Kidney biopsy was performed in 25 patients (43.8%). In 10 patients (17.5%), elevated blood pressure values for age and gender were measured, nephritic syndrome developed in 6 patients (10.5%), and nephrotic syndrome in 1 patient (1.7%). All patients had normal eGFR. Since the beginning of the follow-up, 45 patients (78.9%) were treated with glucocorticoids, 13 patients (22.8%) were treated with immunosuppressive drugs, and 21 patients (36.8%) with an angiotensin-converting enzyme inhibitor. Six months after the diagnosis, 17 patients (29.8%) still had abnormalities in the urine (proteinuria and/or erythrocyturia), and after 12 months they were present in 8 of them (14%), indicating a significant improvement in laboratory findings ( $p = 0.04$ ). Abnormal findings in the urine sediment were statistically significantly more present in those patients whose nephritis outcome after six months of follow-up was rated as B ( $p < 0.001$ ). After six months, in 45 patients, the outcome was graded as A, and in 12 patients as B, and after more than a year of follow-up, the same improved statistically significantly, so that in the end, in only 3 patients the outcome was graded as B (21.1 % compared with 5.3%; OR 0.2; CI 0.02-0.7;  $p = 0.02$ ). 24 patients (42.1%) were clinically and laboratory monitored for longer than 12 months with a total median follow-up of 48 (32-73.5) months. Among them were statistically significant boys ( $p = 0.001$ ), patients undergoing biopsy ( $p = 0.003$ ) and those who were treated with immunosuppressive drugs ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The outcome of IgAVN in all patients was assessed as good, and we assessed it as the most favorable only after more than 12 months had passed since the diagnosis, which corresponded to the simultaneous improvement of the laboratory findings of our patients. For the longest time, we followed biopsied patients as well as those on immunosuppressive drugs. There is still no exact consensus on exactly how long patients with IgAVN should be followed, and our results suggest that it should certainly be at least one year.

**Keywords:** IgA vasculitis, long-term follow-up, outcome

# 1.UVOD

## 1.1. IgA vaskulitis

IgA vaskulitis ili prije poznat kao Henoch Schönleinova purpura (HSP) je sistemski vaskulitis koji zahvaća male krvne žile, a posredovan je imunoglobulinima A. Najčešći je vaskulitis dječje dobi, a rijetko se javlja u odraslih. Klinički se obično prezentira netrombocitopeničnom purpurom kao ključnim kriterijem za dijagnozu te artritism ili artralgijom, boli u trbuhu i bubrežnom bolesti.[1]

Danas prema EULAR/PRINTO/PRESS klasifikaciji pripada u skupinu negranulomatoznih upala malih krvnih žila (arteriola, venula i kapilara) koje histopatološki karakterizira infiltracija stijenki istih neutrofilima i uzrokuje nekrozu, odnosno leukocitoklastični vaskulitis. [2]

Prvi put bolest je opisao liječnik William Heberden 1801. godine, u Engleskoj. U svom radu opisao je dvojicu dječaka s purpurom kože nogu, bolovima u abdomenu, krvi u urinu i stolici te artralgijom. Međutim, bolest su u istom stoljeću u Njemačkoj proučavali liječnik Johann Schönlein i student pod njegovim mentorstvom Eduard Henoch. Tridesetak godina nakon Heberdenovog opisa, povezali su simptome bolova u koljenima i kožnih promjena te nazvali bolest peliosis rheumatica. Student je u nastavku svog rada povezoao već shvaćeno sa simptomima gastrointestinalnog sustava kod istih pacijenata. Prema tome, bolest je nazvana u čast dvojice njemačkih liječnika.[3]

Gairdner 1948. godine prvi put dovodi u vezu vaskulitis s bolesti te je iste godine nakon toga shvaćena uloga imunoglobulina A u patogenezi iste. Zahvaljujući toj spoznaji ime IgA vaskulitis utvrđeno je 2012. godine na Internacionalnoj Chapel Hill konferenciji. [4]



## 1.2. Epidemiologija, etiologija i patogeneza IgA vaskulitisa

IgA vaskulitis je najčešći vaskulitis dječje dobi, ali je u pedijatrijskoj reumatologiji zanemaren jer se percipira kao samoograničavajuća bolest koja traje do četiri tjedna. Posljedično tome briga za takve bolesnike rasprši se između nefrologa, reumatologa, dermatologa i gastroenterologa. [5]

Incidencija IgA vaskulitisa u svijetu varira u rasponu od 3 do 55,9 slučajeva na 100 000 djece, dok prevalencija u svijetu varira od 6,1 do 20,4 na 100 000 djece. [5]

Bolest se javlja u bilo kojoj dobnoj skupini s vrhuncem incidencije između 4. i 6. godine života. U devedeset posto slučajeva manifestira se do desete godine života. [6] Nešto češće bolest se prezentira u dječaka nego kod djevojčica, u omjeru 1.5:1. [7] Također, nešto češće se bilježe novi slučajevi bolesti tijekom jesenskih i zimskih mjeseci, a isto se dijelom može objasniti etiopatogeneza nastanka bolesti u pozadini. [6]

Prema Državnom zavod za statistiku, Republika Hrvatska je 2011. godine imala 4 284 889 stanovnika, a ukupna populacija djece do 18 godine života je 797 855. Na temelju postojećih podataka procijenjeni prosječni godišnji udio incidencije je između 6,26 i 7,36 na 100 000 djece u Republici Hrvatskoj. Kao što se i očekuje, gradovi s većim brojem stanovnika imaju veći broj bolesnika s IgAV te se u RH mogu primijetiti nekoliko područja s većom incidencijom. To su područja oko najvećih gradova, Zagreba, Splita i Rijeke. [7]

Etiologija IgA vaskulitisa nije još objašnjena u cijelosti. Međutim, budući da je poznat osnovni mehanizam koji se nalazi u podlozi bolesti, pretpostavlja se da je riječ o križnoj reaktivnosti u kojoj se kod genetski specifičnih pojedinaca stvaraju protutijela na antigene te formiraju imunokompleksi.

Najčešći antigeni koji dovode do križne reakcije su antigeni mikroorganizama odgovorni za respiratorne te infekcije gastrointestinalnog sustava. Dodatno ovu teoriju podržava činjenica da je u devedeset posto djece kojoj se dijagnosticirao IgA vaskulitis prethodila infekcija respiratornog ili probavnog sustava, jedan do tri tjedna prije pojave simptoma ove bolesti. [3]

Ranija infekcija gornjih dišnih puteva ili retrogradna izloženost antigenima iz određene hrane, lijekova ili cjepiva obično se pronalaze prije pojave IgAV-a, što dovodi do zaključka da infekcija ili izloženost mukoznom antigenu može potaknuti patogenezu IgAV-a. Ovakvo

razumijevanje etiopatogeneze bolesti također objašnjava regionalnu i sezonsku distribuciju IgAV. [8]

Osim toga, razlog nastanka kliničke slike IgA vaskulitisa može biti i cijepljenje, uzimanje određenih lijekova te ubod insekta ili alergija na hranu. Od lijekova najčešće su to ACE inhibitori, antagonisti receptora za angiotenzin II, pojedini antibiotici te nesteroidni protuupalni lijekovi.

Mikroorganizmi čiji antigeni mogu dovesti do križne reakcije te se u istraživanjima obično dovode u vezu s nastankom IgA vaskulitisa jesu predominantno virusi (Coxsackievirus, virus hepatitisa A, virus hepatitisa B, parvovirus B19, Varicella, adenovirusi te virus parainfluenze), ali i  $\beta$ -hemolitički streptokok grupe A, Mycoplasma pneumoniae, Bartonella henselae, Helicobacter pylori. [3]

Od nastanka pandemije COVID-19 također je prijavljeno nekoliko slučajeva IgAV-a povezanih s COVID-19. Pacijentima su zabilježena IgA anti-covid-19 te oštećenja endotela, ali ne i IgG anti-COVID-19 protutijela. [8]

Centralnu ulogu u patogenezi nastanka IgAV ima imunoglobulin A (IgA), a u prilog tome govori činjenica da većina pacijenata s ovom bolesti ima povećanu serumsku razinu IgA.

Imunoglobulin A je protutijelo koje je nositelj humoralne imunosti te je važno za imunološku aktivnost na mukoznim membranama. Većina ukupnog IgA u serumu čini IgA1, dok se izotip IgA2 nalazi uglavnom u sekretima mukoznih membranama. [8]

Genetska predispozicija neupitan je čimbenik rizika u nastanku ove bolesti. U prilog tome govore činjenice da postoji razlika u incidenciji i geoprostornoj distribuciji IgAV i IgAVN u cijelom svijetu te da incidencija IgAVN pokazuje tendenciju obiteljskog združivanja.

Naposlijetku, genomske studije uočile su značajnu pojavnost određenih varijanti gena u patogenezi bolesti. Prema dosadašnjim istraživanjima genomske studije (GWAS), IgAV se klasificira kao bolest povezana s lokusima humanog leukocitnog antigena (HLA) klase II.

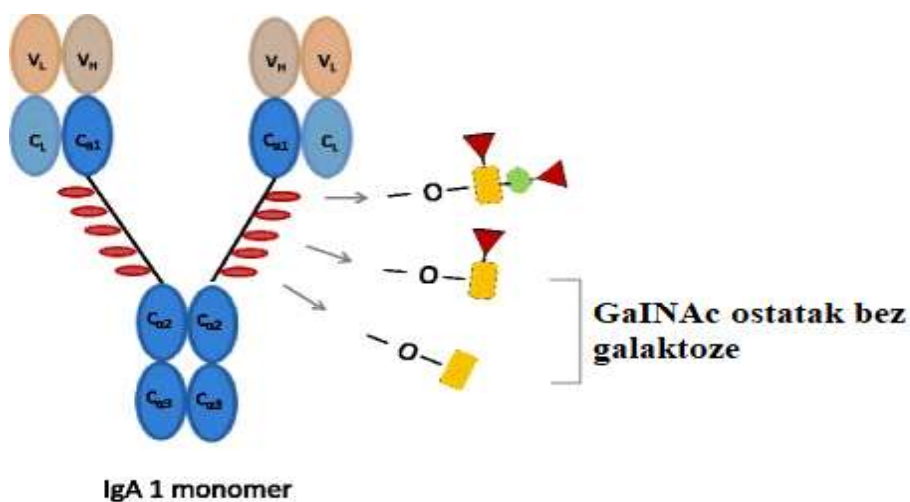
U prijašnjim istraživanjima opisan je značaj polimorfizama u intergenskoj zoni HLA-DQA1 i DQB1 te na lokusima HLA-DRB1\*11 i DRB1\*13, dok nova istraživanja pokazuju povezanost haplotipa DQA1\*01:01/ DQB1\*05:01/DRB1\*01:01 i povećane osjetljivosti u nastanku IgAV. Najvažniji ne-HLA geni koji su povezani s većom vjerojatnošću razvoja kliničke slike IgAV uključuju gene za citokine (ILRN2, IL18 i TGFB1), gene za kemokine (MCP1), gene za adhezijske molekule (SELP), gene za sustav renin-angiotenzin (RAS) (Agt,

ACE) i drugi (C1GALT1, NOS2A, eNOS, PON1 i MEFV). Genetske varijante locirane na lokusu interleukina (IL) 18 mogu biti povezane s većim rizikom od razvoja IgAVN, dok nositeljstvo polimorfizma 2 antagonista receptora interleukina-1 (ILRN2) može biti povezano s teškim oštećenjem u bolesnika s IgAV. Također, u nastavku objašnjenja genetske pozadine bolesti, naglašena je i važnost epigenetskih promjena kako u nastanku bolesti, tako i u korelaciji s težinom kliničke slike. Opisana je povezanost povećane acetilacije histona H3 i razine metilacije H3K4 u mononuklearnim stanicama periferne krvi pacijenata s IgAVN u usporedbi sa zdravim kontrolama i pacijenata s IgAV bez zahvaćenosti bubrega, kao i varijacija u stupnju acetilacije histona i stupnja metilacije H3K4 s težinom kliničke slike. Druga važna spoznaja u studiji je da se kod bolesnika s IgAV-om ravnoteža između citokina pomoćnih stanica tipa 1 (Th1) i pomoćnih stanica tipa 2 (Th2) mijenja, povećanjem razine Th2 specifičnih citokina (IL-4, IL-6 i IL-13) i smanjenjem razine Th1 specifičnih citokina (IL-2 i IFN- $\gamma$ ). [5]

Suprotno od dosad navedenog, nositelji HLA-DRB1 07, HLA A1, B49 i B50 alela imaju manji rizik za razvoj IgAV. [1]

Kao što i naziv bolesti sugerira ključnu ulogu u imunopatogenezi imaju aberantni IgA te IgA kompleksi koji se odlažu u stijenke krvnih žila.

Imunoglobulin A1 je kod zdrave djece građen od dva teška i dva laka lanca, a svaki od lanaca sadrži konstantnu i varijabilnu domenu. Kratki segment aminokiselina serina, treonina i prolina čini 'zglobno područje' u središnjem dijelu između susjednih teških lanaca. Na serinske i treoninske završetke vezani su jednostavni O-glikozilirani šećeri. Daljnja glikozilacija ostvaruje se vezanjem N-acetilneuraminske kiseline na galaktozu ili na N-acetilgalaktozamin. Čini se da je glikozilacija važna kako bi se molekule IgA1 primjereno uklonile iz krvi. Kod oboljelih od IgA vaskulitisa nalazimo aberantne molekule IgA1 koje završavaju N-acetilgalaktozaminom bez galaktoze kako je prikazano na slici 1. [10]



- |  |  |  |                             |
|--|--|--|-----------------------------|
|  | <b>Konstantna domena teškog lanca</b>  |  | <b>Sijalinska kiselina</b>  |
|  | <b>Konstantna domena lakog lanca</b>   |  | <b>Galaktoza</b>            |
|  | <b>Varijabilna domena teškog lanca</b> |  | <b>N-acetilgalaktozamin</b> |
|  | <b>Varijabilna domena lakog lanca</b>  |  |                             |
|  | <b>O-mjesta glikozilacije</b>          |  |                             |

*Slika 1. Abnormalna glikozilacija molekule IgA1 [preuzeto i prilagođeno iz referencije 10]*

Normalno glikozilirane molekule IgA1 se vežu svojim N-glikoziliranim dijelom na asialoglikoproteinske receptore na hepatocitima, nakon čega slijedi njihova internalizacija i razgradnja. Transmembranski glikoprotein CD89 nalazi se na površini neutrofila, monocita/makrofaga, dendritičnih stanica, eozinofila te Kupfferovih stanica te je receptor na koji se veže Fc fragment IgA1. Njihovim vezanjem nastaje degranulacija neutrofila, monocita/makrofaga i eozinofila, što rezultira fagocitozom, staničnom citotoksičnošću ovisnom o antitijelima, citotoksičnošću ovisnom o komplementu, stvaranjem kisikovih radikala i citokina koji dovode do razaranja tkiva. [2]

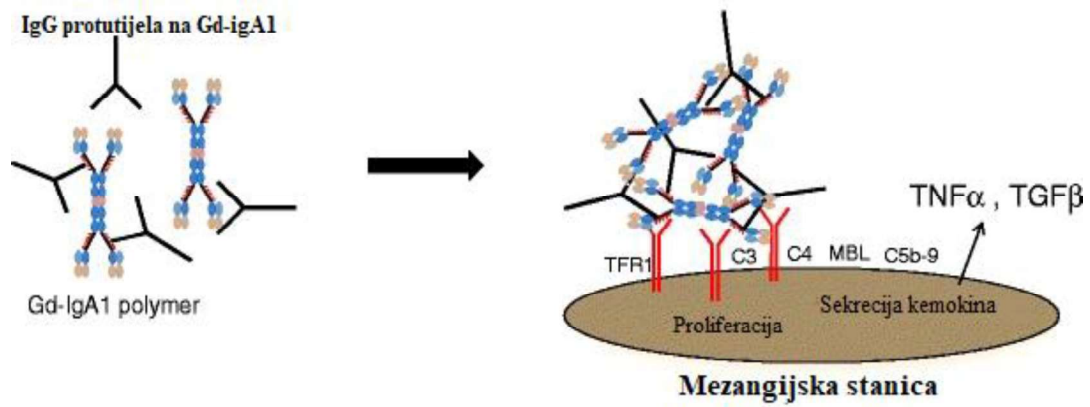
Promjena u aktivnosti tri ključna enzima dovodi do aberantne glikozilacije IgA1 molekule u B-limfocitima: N-acetilgalaktozaminiltransferaza 2 (GALNT2) koja veže galaktoza- N-acetilgalaktozamin (GalNAc) za serin ili treonin,  $\beta$ 1,3-galaktoziltransferaza (C1GALT1) koja povezuje galaktozu s GalNAc te sijaliltransferaze koje dovršavaju strukturu glikana spajanjem sijalinske kiseline na galaktozu ili GalNAc ostatke ( $\alpha$ 2,3-sijaliltransferaza za Gal i  $\alpha$ 2,6-GalNAc-sijaliltransferaza 2 za GalAc). Imunološki sustav prepoznaje aberantno glikozilirane molekule IgA1 kao strani antigen te se stvaraju IgG protutijela i formiraju imunokompleksi. Koncentracije Gd-IgA1u serumu su nasljedne, međutim zdravi rođaci pacijenata mogu imati povišene serumske razine Gd-IgA1 bez kliničkih simptoma, što

upućuje na to da Gd-IgA1 nije dovoljan faktor za nastanak bolesti nego da postoji neki drugi čimbenik, kao što je stvaranje imunokompleksa Gd-IgA1. Imunokompleksi koji nastaju smatraju se nositeljima imunopatogeneze IgA vaskulitisa. Nadalje, koncentracija imunokompleksa u serumu ne korelira s intenzitetom promjena u bubrezima i koži, što dovodi do zaključka da postoje i neki drugi faktori osim koncentracije koji utječu na njihovo taloženje. [8]

Također, mikroorganizmi koji uzrokuju infekcije kod pacijenata mogu sadržavati antigene strukture koje potiču razvoj križno reaktivnih autoantitijela. Zanimljivo je i da nekoliko bakterija, uključujući *S. pneumoniae* i *H. influenzae*, luče IgA1 proteaze koje cijepaju zglobno mjesto IgA1 i tako dovode do stečenog manjka galaktoze i desijalizacije, a molekula postaje autoantigen na koji se stvaraju IgG protutijela. Mali cirkulirajući imunokompleksi internaliziraju se u hepatocitima, ali veliki imunokompleksi ne mogu ući u hepatocite preko Disseovih prostora što rezultira povećanom koncentracijom cirkulirajućih imunokompleksa i konačnom taloženju u glomerule. Uočeno je da nekoliko molekula olakšava odlaganje imunokompleksa kao što su proteini izvanstaničnog matriksa, integrini te transferinski receptor CD71 koji se nalazi na mezangijskim stanicama. [9]

IgA1 polimeri bez galaktoze prepoznaju IgG te se stvaraju cirkulirajući imunokompleksi koji se vežu preko transferina na bubrežne mezangijske stanice kako je prikazano na slici 2. Nakon vezanja imunokompleksa i receptora CD71 na mezangijskim stanicama aktivira se alternativni i lektinski put komplementa. Međutim, alternativni put aktivacije sustava komplementa aktivira se već i samom agregacijom polimernih IgA1-IgG imunokompleksa u mezangiju i rezultira stvaranjem komponente C3 čija je povećana koncentracija i zabilježena kod pacijenata s IgA vaskulitisom. Dodatno aktivira se i lektinski put spajanjem MBL (mannose-binding lectin) s manozom koja se nalazi na staničnoj površini mikroorganizama.

Njihovim vezanjem aktiviraju se MASP-1 i MASP-2 (MBL-associated serine protease) koje cijepaju komponente C2 i C4, a one dalje ulaze u interakciju C3 komponentom. Izostaje klasični put aktivacije sustava komplementa te njegove komponente, C1q i C4. [10]



*Slika 2. Vezanje TRF1 receptora na mezangijskim stanicama i IgG-IgA1 imunokompleksa [preuzeto i prilagođeno iz referencije 10]*

### 1.3.Klinička slika IgA vaskulitisa

IgA vaskulitis je bolest koja obično ima akutnu prezentaciju s blagom vrućicom i kožnim promjenama. Specifično se kožne, zglobne ili visceralne promjene mogu javiti istovremeno ili sukcesivno kroz nekoliko dana ili tjedana. [1]

Ključni klinički kriterij za postavljanje dijagnoze IgA vaskulitisa prema EULAR/PRINTO/PRES kriterijima je postojanje palpabilne purpura bez trombocitopenije ili koagulopatije i još barem jedan od četiri simptoma kako je prikazano u tablici u nastavku. (tablica 1) [11]

*Tablica 1 EULAR/PRINTO/PRES klasifikacijski kriteriji [11]*

<b>Osnovni kriterij</b> : palpabilna netrombocitopenična purpura/petehije + jedan od slijedećih kriterija
<b>Bol u trbuhu</b> (s instususcijom i krvarenjem ili bez )
<b>Artralgija/artritis</b> – nemigracijski, oligoartikularni, najčešće zahvaća koljeno, gležanj i kuk
<b>Proteinurija</b> - > 2+ na testnoj vrpici ili s koncentracijom proteina > 0,3 g/24 h ili albumin/kreatinin >30 mmol/mg u prvom jutarnjem urinu
<b>Hematurija</b> - > 5 eritrocita u urinu na velikome vidnom polju ili eritrocitnih cilindara u sedimentu urina ili $\geq 2+$ u kvalitativnom pregledu urina testnom vrpcom
<b>Patohistološki nalaz</b> - leukocitoklastični vaskulitis ili proliferativni glomerulonefritis uz predominaciju IgA depozita

Kožne promjene vidljive su u obliku netrombocitopenične purpura ili petehija predominantno na donjim udovima što ima ključnu ulogu u dijagnosticiranju IgA vaskulitisa.[12] Mjesta na kojima se iste obično uočavaju jesu ekstenzorne strane donjih udova, poglavito potkoljenice te stražnjica, a promjene mijenjaju boju od crvene, ljubičaste do smeđožućkaste. Nakon toga obično blijede te je za taj proces potrebno desetak dana dok kod nekih pacijenata zaostaju postupalne hiperpigmentacijske promjene, a kod pojedinih pacijenata i promjene u vidu potkožnih edema dorzuma šaka, stopala i lica. [4]

Te su promjene obavezan kriterij te najčešći i karakterističan znak po kojemu se bolest i prepoznaje. Također su mogući i drugi oblici atipične distribucije kožnih promjena, kao što su promjene koje zahvaćaju promjene glave i vrata, da promjene zahvaćaju više gornje nego donje ekstremitete, poštada donjih ekstremiteta ili difuzno raspoređene lezije te u najtežim slučajevima bule, ulceracije ili nekrotične lezije. U slučaju da se osip prezentira atipično preporučuje se biopsija kože kako bi se isključili drugi oblici vaskulitisa sa sličnom prezentacijom. Kao što su kožne promjene ključan kriterij za postavljanje dijagnoze, najvažniji parametar za konačnu prognozu je zahvaćenost bubrega u obliku IgA vaskulitisa nefritisa. (IgAVN)

Kožne promjene su uglavnom samoograničavajuće i tek je kod težih oblika potrebno njihovo specifično liječenje dok izgled, raspostranjenost, trajanje te recivid istih utječe na rizik od razvoja IgAVN. [12]

Artritis ili artralgiya je obično oligoartikularnog, nemigratornog tipa i najčešće zahvaća koljeno ili gležanj te se javlja tijekom akutne faze bolesti. Kod neke djece je praćen oteklinom i otežanim kretanjem, ali rijetko je prisutan sinovijalni izljev. Artritis obično prolazi spontano ne ostavljajući trajne promjene u zglobovima poput erozija zglobnih površina. [4]

Simptomi gastrointestinalnog sustava (GI) javljaju se kroz tjedan dana od pojave kožnih promjena, ali moguće je i da se jave dva tjedna ranije od prvih promjena na koži. Simptomi su prisutni u do 70% djece s IgA vaskulitisom, a očituju se kao tupa periumbilikalna bol ili bol u epigastriju. Također prisutna je mučnina i povraćanje, dok je krvarenje u stolici u pravilo okultno, ali moguća je i pojava melene. Bolovi i simptomi GI sustava posljedica su edema stijenke tankog crijeva i submukoznog krvarenja. Kao posljedica opisanog javljaju se i komplikacije poput perforacije crijeva, intususcepcije te masivnog krvarenja što podrazumijeva hitnu kiruršku intervenciju. [4]

Pacijenti kod kojih IgAV započinje s gastrointestinalnim simptomima i starija djeca s teškim gastrointestinalnim simptomima (jaka bol u truhu, invaginacija, hematoheziya i/ili masivno gastrointestinalno krvarenje) su skupina visokog rizika za razvoj IgAVN-a.[22]

Bolest se obično očituje unutar četiri tjedna od nastanka prvih simptoma, a prezentira se kao mikroskopska hematurija sa ili bez proteinurije. [2]



Simptomi se pojavljuju počevši od trećeg dana nakon nastanka kožnih promjena sve do nekoliko godina nakon početka bolesti, ali većina pacijenata s bubrežnim komplikacijama otkrije se u praćenju kroz prva tri mjeseca od početka bolesti. [12]

Bubrezi mogu biti zahvaćeni na više načina što se prezentira kao mikroskopska/makroskopska hematurija, blaga proteinurija (  $<20$  mg/h/m<sup>2</sup> ili albumin/kreatinin  $<200$  mg/mmol ) zatim kao nefritički sindrom (umjerena proteinurija 20-40 mg/h/m<sup>2</sup> ili albumin/kreatinin  $\geq 200$ -400 mg/mmol) te nefrotski sindrom (proteinurija  $>40$  mg/h/m<sup>2</sup> ili albumin/kreatinin  $\geq 400$  mg/mmol, serumski albumin  $<25$  g/L) ili kao akutni brzoprogresivni nefitis. [14] Ovakva podjela bubrežne bolesti determinira dugoročnu prognozu bolesti, ali rizik za bubrežno zatajenje postoji tek u 1% oboljelih. [15].

Rijetke manifestacije bolesti su plućne hemoragije, obično kod starije djece muškog spola, zatim pankreatitis, akalkulozni kolecistitis te miozitis. Opisane su i neurološke manifestacije bolesti kao glavobolje i konvulzije zbog cerebralnog vaskulitisa, ali i periferne neuropatije. [4]

Među rijetke manifestacije bolesti spada još i razvoj orhitisa kod 10-20% dječaka, ali se ne može uvijek jasno povezati s IgA vaskulitisom budući da se uglavnom tipični simptomi prezentiraju nakon simptoma IgAV. [16]

U akutnoj fazi računa se vrijednost koja je pokazatelj aktivnosti i težine bolesti što kliničaru olakšava praćenje bolesti i ishode liječenja. Uzimaju se u obzir i procjenjuju kožne, bubrežne, zglobne i gastrointestinalne manifestacije bolesti i boduju na skali 0-3 te se ponovi procjena u fazi oporavka i te se dvije vrijednosti zatim usporede. [17]

#### 1.4. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza IgA vaskulitisa

Dijagnoza se obično postavlja nakon kliničkog pregleda na osnovu kliničke slike koja obavezno uključuje palpabilnu purpuru bez koagulopatije i tromocitopenije te postojanja barem jednog od slijedećih kriterija prema EULAR/PRINTO/PRES : artritis i /ili artralgiya, abdominalna bol, patohistološki nalaz IgA depozita u bubrežima i/ili koži i bubrežne manifestacije bolesti.

Za postavljanje ispravne dijagnoze najvažnija je detaljno uzeta anamneza i fizikalni pregled. Bilo koji podatak koji upućuje na nedavno preboljelu infekciju kod djeteta, alergijsku reakciju, reakciju preosjetljivosti na neki lijek od iznimne je važnosti.

Pri fizikalnom pregledu nužno je postojanje palpabilne purpure kako bi se usmjerila daljnja primjerena laboratorijska, radiološka te patohistološka obrada koja vodi prema potvrđi dijagnoze. [4]

U laboratorijskim nalazima u ovih pacijenata vidljiva je blago ubrzana sedimentacija, povišen C- reaktivni protein, uredan koagulogram te leukocitoza s blagim skretanjem ulijevo. Na krvnom razmazu vidljiv je uredan ili čak povećan broj trombocita što olakšava razlikovanje kožnih promjena koje nastaju u ovoj bolesti i ostalih purpura. Protutijela karakteristična za bolesti autoimune etiologije poput antineutrofilnih citoplazmatskih protutijela (ANCA), antinuklearnih protutijela (ANA) te reumatoidnog faktora (RF) u ovoj bolesti su negativna. Koncentracije komponenti komplemenata C3 i C4 su kod pacijenata obično unutar referentnih vrijednosti. [18] Više od polovice pacijenata u akutnoj fazi bolesti ima povišenu koncentraciju protutijela IgA i IgM. [4]

Kao probir na bubrežnu simptomatologiju kod ove bolesti radi se kvalitativni pregled urina, odnosno postojanje hematurije i/ili proteinurije. Ukoliko navedeni nalaz bude pozitivan pristupa se kvantitativnom određivanju 24 satnog urina gdje se mjeri dnevna količina izlučenih proteina kao i omjer albumin/kreatinin što pomaže u procjeni težine bolesti. Ako postoji anamnestički podatak o nedavno preboljenoj infekciji grla i/ ili respiratornoj infekciji potrebno je napraviti i obrisak nazofarinksa i ždrijela. [4]

Daljnje pretrage koje se rade ovise o kliničkoj prezentaciji bolesti i specifičnim simptomima. Tako je pacijentima s GI simptomima poželjno napraviti pregled stolice na okultno krvarenje i

fekalni kalprotektin koji se oslobađa iz neutrofila nakon njihove infiltracije sluznice crijeva zbog čega se smatra korisnim biljekom upalnih stanja u gastrointestinalnom sustavu. [19]

Potreba za dodatnim radiološkim pretragama se obično javlja kod djece s atipičnom prezentacijom bolesti poput pankreatitisa, akalkuloznog kolecistitisa, intususcepcije ili cerebralnog vaskulitisa. Ultrazvuk abdomena može pomoći diferencijalno dijagnostički u razlikovanju ove bolesti i akutnog apendicitisa. Irigografija je indicirana ukoliko postoji sumnja na intususcepciju gdje je ona i dijagnostička i terapijska metoda, a kod pacijenata s cerebralnim vaskulitisom kao prezentacijom ove bolesti metoda izbora je MR s angiografijom. [4]

Nakon učinjene biopsije kože kod ovih pacijenata su na svjetlosnom mikroskopu vidljive promjene tipične za leukocitoklastični vaskulitis. Vidljiva je fibrinoidna nekroza malih krvnih žila dermisa uz neutrofilnu infiltraciju i fragmentaciju njihovih jezgara. [2]

U literaturi postoje točno određeni kriteriji koji se navode za biopsiju bubrega, a među njih spadaju : proteinurija nefrotskog tipa koja traje dulje od 4 tjedna, perzistentna proteinurija  $> 3$  mjeseca ((100-250 mg/mmol), smanjena brzina vrijednosti glomerularne filtracije (eGFR) te akutni brzoprogresivni nefritis. [14] Uzorak bioptata može se analizirati pomoću svjetlosnog, imunofluorescentnog te elektronskog mikroskopa. Svjetlosnim mikroskopom vidljive su promjene u vidu proliferacije stanica u mezangiju glomerula te zrnati depoziti IgA i C3-komponente komplemenata bez komponente klasičnog puta aktivacije (C1Q i C4) dok se na elektronskom mikroskopu vide mezangijski osmotski depoziti u glomerularnoj bazalnoj membrani. Najčešće se zahvaćanje bubrega u ovoj bolesti prezentira kao hematurija ili eritrociturija. Da bi se nalaz okarakterizirao kao hematurija vrijede kriteriji o postojanju  $>5$  eritrocita u urinu na velikom vidnom polju ili postojanje eritrocitnih cilindara u sedimentu urina ili  $\geq 2+$  eritrocita u kvalitativnom pregledu urina testnom vrpcom. [12]

Također treba razlikovati makrohaturiju kao stanje gdje se u sedimentu nalazi  $>1000$  eritrocita, a urin je promijenjene crvene boje. Diferencijalno dijagnostički je važno zaključiti radi li se o eritrocituriji glomerularnog ili neglomerularnog porijekla. Zato je važan nalaz eritrocitnih cilindara koji govori da je eritrociturija glomerularnog porijekla jer se oni upravo formiraju prilikom prolaska kroz glomerule do bubrežnih tubula. [20]

Prema EULAR/PRINTO/PRESS kriterijima može se reći da pacijent ima proteinuriju kad nalaz iznosi  $>2+$  u test traci ili kada ima vrijednosti  $>0.3$  g u 24h urinu, a može se klinički

prezentirati u tri oblika: kao blaga izolirana proteinurija, proteinurija nefritičkog tipa te proteinurija nefrotskog tipa. [14]

Budući da je biopsija invazivna metoda i još je nejasna njena važnost u procjeni ishoda bolesti sustavno se traga za novim neinvazivnim biljezima. Prema zadnjim sustavnim pregledima biomarkera u urinu djece s IgAVN otkriveni su novi biomarkeri koji će pomoći u previđanju oštećenja bubrega djece s ovom bolesti. Navedeni biomarkeri jesu molekula oštećenja bubrega-1 (KIM-1), monocitni kemotaktički protein-1 (MCP-1), N-acetil- $\beta$ -glukozaminidaza (NAG) i angiotenzinogen (AGT), ali je potrebno još istražiti jesu li novootkriveni markeri bolji od onih koji se koriste trenutno. [23]

Diferencijalno dijagnostički prilikom postavljanja dijagnoze treba razmišljati o više različitih stanja koji imaju sličnu kliničku prezentaciju bolesti kod djece ove dobi. Idiopatska trombocitopenična purpura i trombotična trombocitopenična purpura su bolesti koje najprije dolaze u obzir, međutim tu pomažu vrijednosti trombocita koji su kod ovih stanja sniženi za razliku od IgA vaskulitisa. Zatim treba razmišljati i o bolestima vezivnog tkiva poput sistemskog eritematoznog lupusa, Reumatoidnog artritisa, Sjögrenov sindroma, juvenilnog dermatomiozitisa te antifosfolipidnog sindroma. Također, dolaze u obzir i druga stanja infektivne etiologije koja mogu imati sličnu kliničku prezentaciju bolesti poput meningokokcemije, rikecioze te septikemije. [18] Svakako treba isključiti i druge vrste vaskulitisa među kojima su hipersenzitivni vaskulitis, vaskulitis malih krvnih žila povezan s ANCA protutijelima, miješana krioglobulinemija te kožni poliarteritis.

Tablica 2. Diferencijalna dijagnoza IgA vaskulitisa [18]

Trombocitopenije	Idiopatska trombocitopenična purpura Trombotična trombocitopenična purpura
<b>Sistemske bolesti vezivnog tkiva</b>	Sistemiški eritematotozni lupus Juvenilni idiopatski artritis Juvenilni dematomiozitis Antifosfolipidni sindrom
<b>Stanja infektivne etiologije</b>	Meningokokcemija Septikemija Rikecioze
<b>Drugi oblici vaskulitisa</b>	Hipersenzitivni vaskulitis Miješana krioglobulinemija Kožni poliarteritis Vaskulitis malih žila povezanih s ANCA

## 1.5. Liječenje IgA vaskulitisa

Budući da je IgA vaskulitis po svojoj prirodi samoograničavajuća bolest, u velike većine djece nije potrebno specifično liječenje. Inicijalna prezentacija bolesti obično uključuje povišenu tjelesnu temperaturu, proljev i/ ili povraćanje zbog čega je potrebno odgovarajuće simptomatsko liječenje u vidu hidracije uz praćenje elektrolitnog disbalansa kod djece.

Većina pacijenata s IgA vaskulitisom ima jako dobru prognozu i oporavak nastupi unutar nekoliko mjeseci, bez ostavljanja trajnih posljedica na zdravlje djeteta. [4]

Na osnovi dotadašnjih smjernica i preporuka za liječenje, 2019. godine Europska inicijativa SHARE (engl. Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe) objavila je nove smjernice za terapiju IgA vaskulitisa. Važno je naglasiti kako je riječ o smjernicama koje su ponajprije namijenjene pedijatrima i liječnicima koji imaju manje iskustva u liječenju ove bolesti. Prema SHARE algoritmu uzimaju se u obzir slijedeći parametri: proteinurija, brzina glomerularne filtracije te postotak polumjeseca vidljivih na biopsiji bubrega. Kod pacijenata s blagim oblikom IgAVN (što se definira kao proteinurija  $\leq 2,5$  g/dan u 24-satnom urinu s uredno procijenjenom brzinom glomerularne filtracije) prva linija terapije su oralni kortikosteroidi, a u drugoj se koriste lijekovi: azatioprin, mikofenolat mofetil ili pulsne doze kortikosteroida. U slučaju umjerenog IgAVN koji se definira kao  $<50\%$  polumjeseca na biopsiji bubrega i smanjene brzine glomerularne filtracije ( $<80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili značajne proteinurije koja traje duže od četiri tjedna ( $>2,5$  g/dan proteinurije u 24-satnom urinu), prvi izbor u liječenju su glukokortikoidi u pulsним dozama parenteralno, a u nedostatku odgovora mogu se dodati lijekovi- azatioprin, mikofenolat mofetil ili ciklofosfamid parenteralno. Liječenje najtežih oblika IgAVN može se podijeliti u dvije faze.

U prvoj fazi propisuju se pulsne doze glukokortikoida zajedno s intravenskim pulsним dozama ciklofosfamida. A u drugoj fazi, fazi terapije održavanja pripisuju se niže doze glukokortikoida u kombinaciji s azatioprinom ili mikofenolat mofetilom. Za pacijente koji imaju trajnu proteinuriju odnosno proteinuriju u trajanju dužem od tri mjeseca obavezno je uzimanje inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima ili blokatora angiotenzinskih receptora s ciljem sprječavanja ili barem ograničavanja sekundarnog bubrežnog oštećenja. [24]

Pacijenti s dominantno gastrointestinalnim simptomima ili gastrointestinalnim krvarenjem liječe se u prvoj liniji oralnim ili pulsanim dozama glukokortikoida u trajanju od jedan do dva tjedna. Druga linija terapije uključuje mikofenolat mofetil, ciklofosfamid, intravenski imunoglobulin, rituksimab, kolhicin, metotreksat te hidroksiklorokin. [6]

Istražuju se također i nove terapijske opcije, a jedna od njih je oralna formulacija lijeka budezonida s ciljanim otpuštanjem lijeka u distalnom ileumu gdje lokalnom imunosupresijom smanjuje proliferaciju B-limfocita u Peyerovim pločama. B limfociti u distalnom ileumu smatraju se temeljnim proizvođačima molekula IgA1 bez galaktoze. Na taj način smanjuje se koncentracija IgA1 u serumu i posljedično ostale patofiziološke komplikacije koje slijede. [25] Zatim bortezomib, inhibitor proteasoma koji smanjuje broj plazma stanica a samim tim se smanjuje stvaranje IgG autoantitijela. [26] U obzir dolaze još i lijekovi koji blokiraju bjelančevine sustava komplemenata poput APL-2, CCX168, LNP023 i OMS721. [27]

Ukoliko pacijenti razviju bubrežno zatajenje, u obzir dolazi i transplantacija bubrega, ali u tom slučaju može doći do recidiva bolesti. [24]

## 1.6. Prognoza i praćenje pacijenata s IgA vaskulitisom

Kako je već ranije navedeno većina djece s ovom bolesti ima dobru prognozu i kroz par tjedana uslijedi potpuni oporavak. Ukoliko se bolest kod pacijenata u početku nije prezentirala bubrežnom komplikacijom, djecu treba pratiti barem šest mjeseci kako bi se na vrijeme uočio eventualni patološki nalaz urina. Ako je vidljiva samo izolirana hematurija najčešće se radi o dobroj prognozi bolesti, ali ukoliko imaju prisutnu i proteinuriju u urinu, to može biti prognostički znak dugoročnih bubrežnih komplikacija. [4] Čak i ako je početna analiza urina uredna kao i vrijednosti krvnog tlaka preporučeno je pratiti pacijenta s IgAV najmanje 6-12 mjeseci. [24]

Među svim pacijentima kod kojih se razvije nefrotski ili nefritički sindrom, 1-3% pacijenata razvije bubrežno zatajenje te se iz tog razloga ti pacijenti kontroliraju minimalno pet godina. Može se reći da zapravo težina IgA vaskulitisa ovisi o stupnju zahvaćenosti bubrega budući da su svi ostali simptomi najčešće samoograničavajući i prolaze spontano uz eventualnu simptomatsku terapiju ili kratkotrajnu primjenu kortikosteroida. [2]

Za djecu koja su preboljela IgAVN i ušla u remisiju nema konsenzusa oko dužine praćenja.[5] U jednoj studiji pokazano je kako se 70% trudnoća žena koje su u djetinjstvu preboljele IgAVN komplicira proteinurijom i/ili hipertenzijom. [29] Sve navedeno ukazuje na potrebu dugotrajnog praćenja čak i kod onih pacijenata koji su ušli u remisiju.



## **2. CILJ RADA**

Cilj ovog rada je opisati kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika s IgAVN-om i istražiti čimbenike povezane s kratkoročnim i dugoročnim ishodima kojima je dijagnosticiran IgAVN u Zavodu za kliničku imunologiju, reumatologiju i alergologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb od ožujka 2009. do lipnja 2022.. U radu su prikazani i uspoređeni laboratorijski parametri 24h proteinurija, omjer albumin/kreatinin, eGFR, nalaz sedimenta urina kod navedenih pacijenata u trenutku dijagnosticiranja bolesti, na kontroli nakon šest i dvanaest mjeseci, te na zadnjoj kontroli. Također, prikazani su i uspoređeni ishodi liječenja (outcome) nakon svake navedene kontrole te po završetku liječenja.

### 3. ISPITANICI I METODE

Retrospektivno istraživanje s prospektivnim praćenjem koje uključuje 58 pacijenata u dobi do 18 godina liječenih na Klinici za pedijatriju, na Zavodu za imunologiju, reumatologiju, alergologiju i respiracijske bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u razdoblju od ožujka 2009. godine do lipnja 2022. godine. Svim pacijentima je dijagnosticiran IgAVN prema EULAR/PRINTO/PRES kriterijima. [11]

Na osnovu postojeće medicinske dokumentacije, izrađena je baza podataka iz koje su uzeti epidemiološki, klinički te laboratorijski podatci o pacijentima s IgAV. Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te Kliničkog bolničkog centra Zagreb dalo je suglasnost za provođenje istraživanja.

Iz bolničkog informacijskog sustava (BIS), uvidom u nalaze pacijenata prilikom kontrole ili uvidom u otpusna pisma nakon hospitalizacije prikupljeni su podatci o vrijednosti 24h proteinurije, omjeru albumin/kreatinin, procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) te nalaz sedimenta urina. Podaci o dugoročnim ishodima pacijenata praćeni su kontrolom navedenih laboratorijskih vrijednosti nakon šest i dvanaest mjeseci, te na zadnjoj kontroli koja je bila nakon različitog vremenskog perioda, specifično za svakog pacijenta.

Navedene vrijednosti bile su potrebne kako bi se za svakog pacijenta mogao izračunati ishod praćenja (outcome) na temelju modificirane Counahanove klasifikacije prikazane u tablici 3. Ishod pacijenata skupine A i B ocijenjen je kao dobar, C i D kao loš. [12]

Tablica 3. Prikaz procjene ishoda pacijenata s IgA vaskulitisom i nefritisom [12]

Skupina	Opis	Ocjena ishoda
<b>A</b>	uredan status, uredni nalazi urina ili mikrohematurija i uredna bubrežna funkcija	Dobar
<b>B</b>	uredan status, proteinurija < 1 g/dan ili < 40 mg/h/m <sup>2</sup> , albumin/kreatininski omjer < 200 mg/mmol	Dobar
<b>C</b>	Proteinurija > 1 g/dan ili > 40 mg/h/m <sup>2</sup> , albumin/kreatininski omjer ≥ 200 mg/mmol i/ili hipertenzija, glomerularna filtracija >60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	Loš
<b>D</b>	Renalna insuficijencija (procijenjena brzina glomerularne filtracije < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) i/ili završni stadij bubrežne bolesti (procijenjena brzina glomerularne filtracije < 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) ili smrt	Loš

Statistička obrada podataka napravljena je uz pomoć programa jamovi 2.2.5 za Windows operativni sustav, a podaci su prikazani tablično i grafički. Kvantitativne varijable prikazane su kao srednja vrijednost i standardna devijacija, a kvalitativne varijable (kategoričke) prikazane su u postocima. Razlike za numeričke podatke između grupa analizirane su pomoću student t-testa, a p vrijednosti  $<0.05$  smatraju se statistički značajnima.

## 4. REZULTATI

Od 2009. do 2022. godine na Zavodu za imunologiju, reumatologiju, alergologiju i respiracijske bolesti dijagnosticirano je i liječeno 57 pacijenata s IgAVN. Od 57 bolesnika s IgAVN-om, bilo je 29 djevojčica (50.9%) i 28 dječaka (49.1%) s medijanom (rasponom) dobi 7,0 (4,75-10,75 godina) u trenutku dijagnoze.

Od 58 inicijalno dijagnosticiranih pacijenata kroz ovo retrospektivno istraživanje za jednog pacijenta nema podataka nakon šest mjeseci zbog preseljenja te je petero pacijenata izgubljeno iz praćenja. Srednja vrijednost duljine praćenja za sve pacijente je 34,7 mjeseci te medijan 21,8 mjeseci, od čega je minimalno praćenje 6,53 mjeseci te najduže 136,9 mjeseci.

Izdvojeno je 24 pacijenata koji su imali dulje vrijeme praćenja te analizirani razlozi za isto kao i pojavljivanje relapsa bolesti. Pacijenti koji su imali dulje vrijeme praćenja jesu oni koji su bili kontrolirani dulje od godinu dana, među njima je najkraće vrijeme praćenja 18 mjeseci, najduže 114 mjeseci, a medijan praćenja 64 mjeseca. Među izdvojenim pacijentima bilo je tek 6 djevojčica (25%).

Od 24 pacijenta s dugim praćenjem, u njih 18 je učinjena biopsija bubrega (66,6%). U deset pacijenata (41,67%) razlog dugog praćenja je osim IgA vaskulitisa i nefritisa, imunosupresivna terapija te je bilo potrebno praćenje zbog razvoja eventualnih nuspojava terapije. Sedam pacijenata od 24 navedena (29,16%) osim IgA vaskulitisa i nefritisa ima i simptome vezane uz zahvaćenost GI sustava. Jedan pacijent uz zahvaćenost bubrega i GI sustava kao komplikacije IgA vaskulitisa ima i afekciju pluća te još jedan pacijent uz zahvaćenost bubrega i GI sustava je imao i afekciju testisa kod inicijalne prezentacije bolesti. Dvoje pacijenata (8,3%) je razvilo sekundarnu hipogamaglobulinemiju .

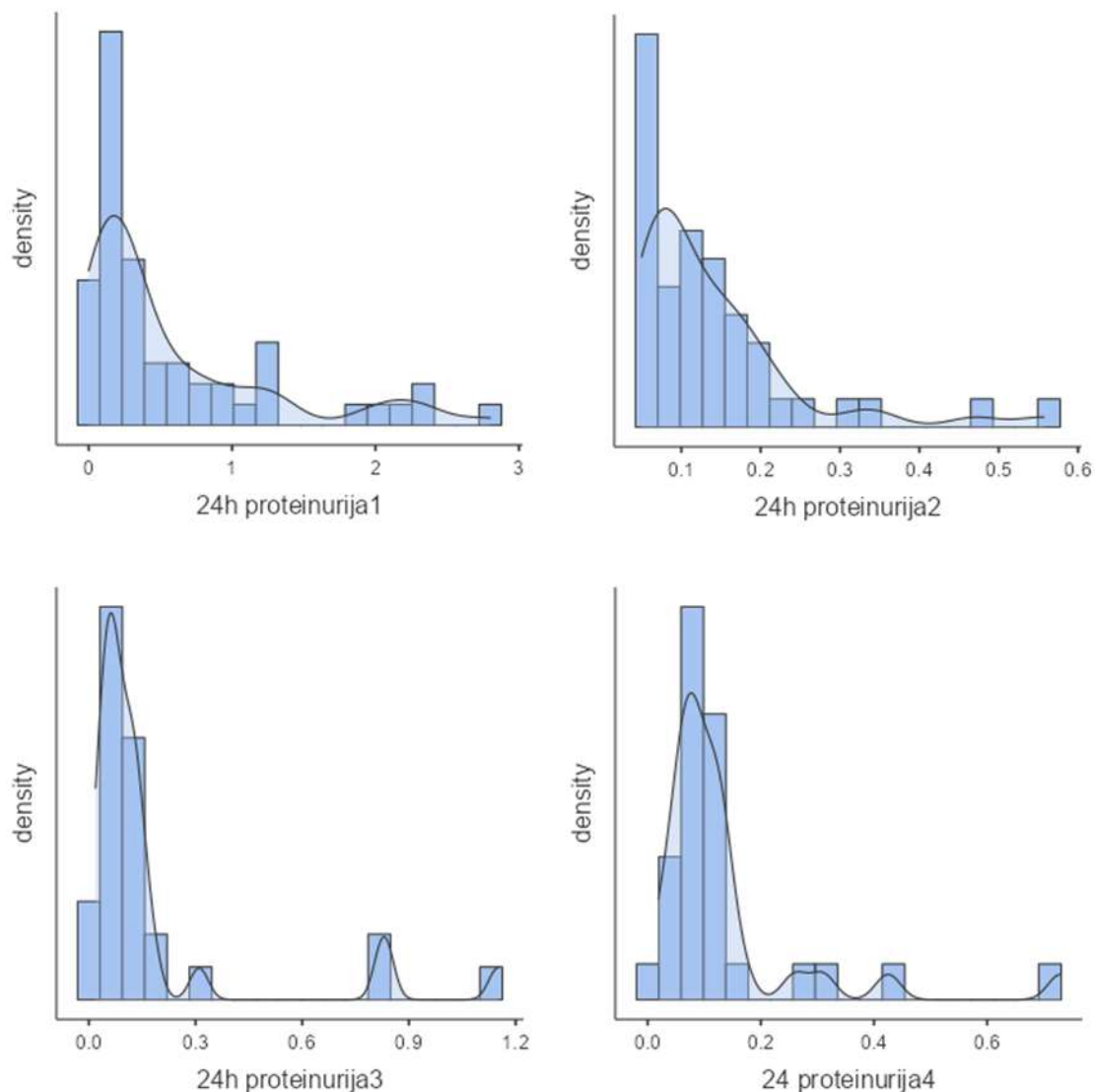
Za dugoročno praćenje bolesnika i određivanje ishoda liječenja korišteni su podaci 24h proteinurije, omjer albumin/kreatinin, vrijednost glomerularne filtracije (eGFR) i nalaz sedimenta urina. Svi navedeni podatci prikupljeni su u trenutku dijagnosticiranja bolesti, zatim na kontroli nakon šest mjeseci, na kontroli nakon godinu dana te na zadnjoj kontroli.

Na inicijalnom pregledu srednja vrijednost 24h proteinurije iznosi 0,584 g/24h ( $\pm 0,698$  g/24h), na kontroli za šest mjeseci 0,14 g/24h ( $\pm 0,107$  g/24h), na kontroli za godinu dana

0,181 g/24h ( $\pm 0,272$  g/24h) te na zadnjoj kontroli 0,135 g/24h ( $\pm 0,143$  g/24h). Rezultati su prikazani tablično i grafički (tablica 4, slika 3).

Tablica 4. 24h proteinurija (g/24h) kod pacijenata s IgA vaskulitisom i nefritisom

	Broj uzoraka	Broj uzoraka koji nedostaje	Srednja vrijednost	Medijan	Standardna devijacija (SD)	Minimum	Maximum
<b>24h proteinurija inicijalni pregled (1)</b>	55	2	0,584	0,28	0,698	0	2,8
<b>24h proteinurija nakon šest mjeseci (2)</b>	45	12	0,14	0,1	0,107	0,05	0,557
<b>24h proteinurija nakon godinu dana (3)</b>	29	28	0,181	0,09	0,272	0,019	1,15
<b>24h proteinurija na zadnjoj kontroli (4)</b>	29	28	0,135	0,09	0,143	0,019	0,73



Slika 3. Grafički prikaz 24h proteinurije kod pacijenata s IgA vaskulitisom i nefritisom

Za procjenu bubrežne funkcije prilikom kontrolnih pregleda određivala se vrijednost glomerularne filtracije (eGFR) te budući da se kod IgAVN zahvaćanje bubrega prezentira kao hematurija i/ ili proteinurija analizirani su nalazi sedimenta urina. Hematurija je definirana kao nalaz više od 5 eritrocita u urinu na velikome vidnom polju ili eritrocitnih cilindara u sedimentu urina ili  $\geq 2$  eritrocita u kvalitativnom pregledu urina test trakom. Kriterij za proteinuriju je  $>2+$  na testnoj vrpici ili koncentracija proteina  $> 0,3$  g/24 h.

Prilikom inicijalne analize sedimenta urina kod postavljanja dijagnoze hematuriju je imalo 13 (22,8%) pacijenata, proteinuriju njih 4 (7,0%), hematuriju i proteinuriju 28 (49,1%) te uredan nalaz urina 12 (21,1%). Analizom sedimenta urina na kontroli nakon šest mjeseci hematurija je zabilježena kod 13 (26,5%) pacijenata, hematurija i proteinurija kod dvoje (4,1%)

pacijenata, a nalaz urina je bio uredan kod 34 (69,4%) pacijenata. Na kontroli za godinu dana, pri čemu je važno naglasiti da su se neki pacijenti kontrolirali i kraće od tog vremenskog perioda zbog uredne vrijednosti bubrežne funkcije i poboljšanja kliničke slike zabilježena je hematurija kod 7 (14,9%) pacijenata dok je nalaz sedimenta urina bio uredan kod 40 (85,1%).

Na zadnjoj kontroli pacijenata u istraživanju nalaz sedimenta urina pokazuje hematuriju kod troje pacijenata (6,4%), hematuriju i proteinuriju kod jednog pacijenta (2,1%) te uredne vrijednosti sedimenta urina u 40 pacijenata (91,5%). Rezultati su prikazani tablično u nastavku (tablica 5, 6, 7 i 8).

*Tablica 5. Analiza sedimenta urina pacijenata pri inicijalnom pregledu*

Nalaz sedimenta urina	N=57	%
<b>Hematurija</b>	13	22,8 %
<b>Proteinurija</b>	4	7,0%
<b>Uredan nalaz</b>	12	21,1%
<b>Hematurija + proteinurija</b>	28	49,1%

*Tablica 6. Analiza sedimenta urina pacijenata na kontroli nakon šest mjeseci*

Nalaz sedimenta urina	N=49	%
<b>Hematurija</b>	13	26,5 %
<b>Hematurija + proteinurija</b>	2	4,1%
<b>Uredan nalaz</b>	34	69,4%

*Tablica 7. Analiza sedimenta urina pacijenata na kontroli nakon 12 mjeseci*

Nalaz sedimenta urina	N=47	%
<b>Hematurija</b>	7	14,9 %
<b>Uredan nalaz</b>	40	85,1%

*Tablica 8. Analiza sedimenta urina pacijenata na zadnjoj kontroli*

Nalaz sedimenta urina	N=47	%
<b>Hematurija</b>	3	6,4 %
<b>Uredan nalaz</b>	43	91,5%
<b>Hematurija + proteinurija</b>	1	2,1%



Prema ranije prikazanim kriterijima za svakog pacijenta može se izračunati ishod liječenja, a kriteriji uzimaju u obzir vrijednosti arterijskog tlaka, 24h proteinuriju, albumin/kreatinin omjer, eGFR, analizu nalaza urina te status. Kako je prikazano u nastavku, izračunat je ishod liječenja za svakog pacijenta na kontroli nakon šest mjeseci, godinu dana te na zadnjoj kontroli. Na kontroli nakon šest mjeseci 41 pacijent (77,4%) je imao ishod liječenja A te njih 12 (22,6%) B. Nakon godinu dana 44 oboljelih (91,7%) je zadovoljilo kriterije za ishod liječenja A, a 4 (8,3%) B te nakon zadnje kontrole 44 pacijenata (93,6%) imalo je ishod liječenja A, a troje pacijenata (6,4%) B (slika 4).



Slika 4. Grafički prikaz ishoda liječenja kod pacijenata s IgA vaskulitisom i nefritisom

Od 24 pacijenta koji su izdvojeni i analizirani zbog dugog praćenja, troje pacijenata je nakon zadnje kontrole zadovoljilo kriterije za ishod B. Od njih troje, sva tri pacijenta su bile djevojčice. Prvi pacijent se u trenutku dijagnosticiranja bolesti prezentirao nefritisom u vidu proteinurije i hematurije te je učinjena biopsija bubrega, patološkohistološki nalaz govorio je u prilog IgA fokalnog proliferativnog nefritisa. Vrijeme koje je proteklo od prvih simptoma bolesti do biopsije bubrega je pet dana. Pacijent je po prezentaciji bolesti hospitaliziran te otpušten uz glukokortikoidnu terapiju i ACE- inhibitor (enalapril). Nakon godinu dana ukinuta je glukokortikoidna terapija, ali je pacijent imao relaps bubrežne bolesti nakon tri mjeseca, u vidu proteinurije i hematurije. Zbog relapsa je uvedena imunosupresivna terapija – azatioprin koja se nakon šest mjeseci morala prekinuti zbog CMV infekcije. Pacijent se nastavio kontrolirati kroz iduće tri godine, bez imunosupresivne terapije uz primjenu nižih doza glukokortikoida te su laboratorijski nalazi 24h proteinurije i sedimenta urina bili uredni. Drugi relaps zabilježen je tri godine od prekida terapije azatioprinom, te je uveden mikofenolat mofetil. Pacijent je i dalje u redovitim kontrolama, zbog dobi, kod specijalista nefrologa.

Drugi pacijent se također prilikom dijagnosticiranja bolesti prezentirao nefritisom u obliku proteinurije i hematurije uz zahvaćanje GI sustava u obliku bolova u trbuhu. Biopsija bubrega je učinjena 12 dana od pojave simptoma uz patohistološki nalaz fokalnog proliferativnog IgA nefritisa, s 6% segmentalnih, fibrocelulalnih polumjeseca. U trenutku dijagnosticiranja bolesti pacijent je bio hospitaliziran i otpušten uz glukokortikoidnu terapiju. Nakon godinu i pet mjeseci prezentira se relapsom bubrežne bolesti. Provedena je inicijalna terapija pulsним dozama ciklofosfamida (6x) uz nastavak terapije održavanja mikofenolat mofetilom. Na kontroli za godinu dana ukinuta terapija mikofenolat mofetil te se pacijent nastavlja kontrolirati ambulantno bez pogoršanja proteinurije i hematurije. Nakon devet godina i deset mjeseci pacijent se prezentirao relapsom bubrežne bolesti u vidu pogoršanja proteinurije uz makrohaturiju. Učinjena je rebiopsija bubrega, a u terapiju uz niske doze glukokortikoida ponovno uveden mikofenolat mofetil i ACE- inhibitor.

Treći pacijent se također u trenutku postavljanja dijagnoze prezentirao nefritisom u obliku proteinurije (vrijednosti do 1,3g/dU) i hematurije te je bioptiran trideseti dan od pojave simptoma uz patohistološku dijagnozu fokalnog mezangioproliferativnog IgA nefritisa. Liječen je po postavljanju dijagnoze pulsним dozama glukokortikoida. Zabilježena su dva relapsa kožnih promjena, jedan nakon mjesec te drugi nakon dva mjeseca od početka bolesti.

Nakon tih epizoda relapsa u terapiju je uveden imunosupresivni lijek azatioprin i ACE-inhibitor.

Analizirajući laboratorijske podatke pacijenata, specifično 24h proteinuriju i nalaz sedimenta urina u trenutku postavljanja dijagnoze IgAVN i laboratorijskih nalaza na zadnjoj kontroli uočena je statistički značajna promjena što je vidljivo u tablici 9.

*Tablica 9. Usporedba laboratorijskih parametara (24h proteinurija i nalaz sedimenta urina) u trenutku postavljanja dijagnoze i na zadnjoj kontroli*

Parametri	Vrijednosti u trenutku dijagnosticiranja	Vrijednosti nakon zadnje kontrole	p- vrijednost
<b>24h proteinurija</b>	0,584±0,698	0,135±0,143	<0.001
<b>Uredan nalaz sedimenta urina</b>	21.1%	91.5%	<0.001

Budući da dio pacijenata nije imao inicijalno tešku kliničku prezentaciju bolesti i zahvaćenost bubrega, većinom su prema SHARE preporukama bili praćeni godinu dana zbog čega su se usporedili laboratorijski podaci (24h proteinurija i nalaz sedimenta urina) u trenutku dijagnosticiranja bolesti i na kontroli za godinu dana te je uočena statistički značajna promjena, čiji su rezultati prikazani u tablici 10.

*Tablica 10. Usporedba laboratorijskih parametara (24h proteinurija i nalaz sedimenta urina) u trenutku postavljanja dijagnoze i na kontroli za godinu dana*

Parametri	Laboratorijske vrijednosti u trenutku dijagnosticiranja	Laboratorijske vrijednosti na kontroli za godinu dana	p- vrijednost
<b>24h proteinurija</b>	0,584±0,698	0,181±0,272	0.001
<b>Uredan nalaz sedimenta urina</b>	21.1%	85.1%	<0.001

## 5. RASPRAVA

IgA vaskulitis je najčešći vaskulitis dječje dobi koji u većine djece ima dobar ishod i prognozu, međutim može se reći da zapravo težina IgA vaskulitisa ovisi o stupnju zahvaćenosti bubrega budući da su svi ostali simptomi najčešće samoograničavajući. Zahvaljujući istraživanjima ovog tipa gdje se detaljno analizira klinički tijek bolesti te laboratorijski nalazi kroz vrijeme, kao i ishod liječenja, može se dobiti uvid u dugoročnu prognozu pacijenata s ovom bolesti.

U ovom retrospektivnom istraživanju od 58 pacijenata kojima je dijagnosticiran IgAVN izdvojeno je 24 pacijenata koji su imali dulje vrijeme praćenja te analizirani razlozi za isto kao i pojavljivanje relapsa bolesti. Srednja vrijednost duljine praćenja za sve pacijente je 34,7 mjeseci te medijan 21,8 mjeseci, od čega je minimalno praćenje 6,53 mjeseci te najduže 136,9 mjeseci. Od 24 navedena pacijenta, u 18 pacijenata je učinjena biopsija bubrega (66,6%), što odgovara podacima iz literature budući da kriteriji za biopsiju podrazumijevaju početnu težu kliničku prezentaciju bolesti, a što samim tim ukazuje na potrebu za dužim praćenjem.[14]

Studije pokazuju kako je biopsija bubrega neophodan pokazatelj visokog rizika za razvoj lošeg ishoda kao i pokazatelj dugog praćenja.[30] U ovom istraživanju potvrđena je ova činjenica budući da je od 24 pacijenta koji su imali dugo praćenje, u njih 18 (16,66%) učinjena biopsija bubrega.

Istraživanje Ronkainen i suradnika koje uključuje 52 pacijenta pokazuje kako su djevojčice u početku imale težu prezentaciju bolesti, duže su se pratile i imale su nepovoljniji ishod bolesti dugoročno. [29] U ovom istraživanju među pacijentima s duljim praćenjem je bilo tek 6 djevojčica (25%), ali od troje pacijenata s ishodom B nakon zadnje kontrole, sve tri su bile djevojčice što odgovara ranijim spoznajama.

Među 24 pacijenta s dugim praćenjem samo troje pacijenata je imalo ishod B nakon zadnje kontrole (6,4%) odnosno dobar ishod dok su ostali pacijenti imali ishod A što se također karakterizira kao dobar ishod. U studiji Van de Perre E. i suradnika koja prikazuje praćenje pacijenata kroz 24 godine, 35% koji su prema podjeli spadali u grupu 3 (što odgovara grupi „pacijenti s dugim praćenjem“ u ovom istraživanju) imalo je ishod C ili D, odnosno loš ishod. [30]

Recidivi se prema dosadašnjoj literaturi pojavljuju češće kod pacijenata koji imaju IgA vaskulitis uz zahvaćenost bubrega. [28] U ovdje prezentiranim podacima u troje pacijenata od 24 pacijenta s dugim praćenjem kojima je bio dijagnosticiran IgAVN javljale su se ponavljajuće epizode bolesti, od toga kod jednog nakon tri mjeseca te nakon tri godine, kod drugog dvije epizode nakon godinu i pet mjeseci te nakon devet godina i deset mjeseci, kod oba pacijenta u vidu pogoršanje proteinurije i hematurije. Kod trećeg pacijenta zabilježene su također dvije epizode, jedna nakon mjesec te druga nakon dva mjeseca od postavljanja dijagnoze, ali u obliku relapsa kožnih promjena. U literaturi su također opisani relapsi dviju pacijentica nakon deset godina od ulaska u remisiju u obliku proteinurije. [30]

U studijama koje su pratile ishod IgA vaskulitisa u odraslih pacijenata ( 85 pacijenata, medijan praćenja 43 mjeseca) primijećen je drugačiji tijek bolesti za razliku od IgA vaskulitisa u djece mlađe od 18 godina kako je ovdje opisano. Opisan je veći broj perzistentnih i recidivirajućih oblika bolesti uz bubrežne komplikacije predominantno, ali i pojavnost izvanbubrežnih komplikacija u >50% pacijenata. Također, nisu doneseni jasni zaključci o izboru terapije koja bi pacijente uvela u remisiju. [31]

U istraživanju Scharer i suradnika opisano je kako je u 18 od 38 pacijenata (47%) koji su se u početku prezentirali nefritičkim ili nefrotskim sindromom bolest napredovala prema bubrežnom zatajenju te je njih 9 bilo na hemodijalizi, a od njih je 8 kasnije i transplantirano.[32]

U ovom istraživanju niti jedan pacijent nije ušao u fazu terminalnog bubrežnog zatajenja, niti je bilo potrebno primijeniti hemodijalizu te nijedan pacijent nije transplantiran. Isto tako, niti jedan pacijent se nije prezentirao kriterijima koji bi zadovoljili loš ishod (C ili D) ni nakon kontrole za šest mjeseci, godinu dana te na zadnjoj kontroli. Na ovaj način ogleda se i uspješnost u vođenju i liječenju ovog vaskulitisa u pacijenata u ovom istraživanju, također uzevši u obzir i vremenski odmak i napredak terapije u odnosu na istraživanje i rezultate s kojim se uspoređuje.

U retrospektivnoj studiji s 267 pacijenata odrasle dobi s IgA vaskulitisom uočeno je kako su navedeni pacijenti imali veći CCI (Charlson Comorbidity Indeks) koji predviđa desetogodišnju smrtnost za pacijente s komorbiditetima, stopa smrtnosti je bila viša među pacijentima nego u kontrolnoj skupini i u općoj populaciji te je bila značajno češća smrtnost

od infekcija. [31] Sve navedeno podcrtava važnost adekvatnog liječenja i praćenja ovih pacijenata.

Smatra se da ne postoji rizik od bubrežnog oštećenja u odrasloj dobi kod bolesnika kod kojih se bolest prezentirala izvanbubrežnim simptomima, ali kod bolesnika koji su imali bubrežne komplikacije osobito teže, potrebno je dugotrajno praćenje i tijekom odrasle dobi. [30]

## 6. ZAKLJUČAK

U ovom istraživanju analizirani su i prikazani podaci o vrijednosti 24h proteinurije, omjeru albumin/kreatinin, procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) te nalaz sedimenta urina pacijenata kojima je dijagnosticiran IgAVN. Podaci o dugoročnim ishodima pacijenata praćeni su navedenim laboratorijskim pretragama na osnovu kojih se izračunao ishod (outcome) na kontroli za šest mjeseci, godinu dana te na zadnjoj kontroli koja je bila u različito vrijeme, specifično za svakog pacijenta.

Prema izračunatom ishodu za pacijente u ovom istraživanju nakon šest mjeseci 41 pacijent (77,4%) je zadovoljio kriterije za ishod A te njih dvanaest B (22,6%), nakon godinu dana 44 pacijenata (91,7%) je imalo ishod liječenja A te četvero B (8,3%), a na zadnjoj kontroli 44 pacijenata (93,6%) je imalo ishod liječenja A, a tek troje B (6,4%). Prema navedenom, većina pacijenata je nakon zadnje kontrole imala uspješan ishod liječenja dok je tek troje pacijenata imalo ishod liječenja B (6,4%).

Od 58 pacijenata, 24 pacijenata je imalo dugo praćenje, među njima je najkraće vrijeme praćenja 18 mjeseci, najduže 114 mjeseci, a medijan praćenja 64 mjeseca. Kod dvoje oboljelih prezentirale su se ponavljajuće epizode bubrežne bolesti., kod jednog nakon tri mjeseca te nakon tri godine, kod drugog dvije epizode nakon godinu i pet mjeseci te nakon devet godina i deset mjeseci, a kod oba pacijenta u vidu pogoršanje proteinurije i hematurije.

Nijedan pacijent nije imao kliničku sliku ni laboratorijske nalaze koji bi bili okarakterizirani kao loš ishod, C ili D, što govori u prilog uspješnosti vođenja i liječenja ovih pacijenata.

Budući da je IgA vaskulitis najčešći vaskulitis dječje dobi, ali su moguće ponavljajuće epizode bubrežne bolesti, postoji potreba za konsenzusom oko duljine praćenja djece koja su preboljela IgA vaskulitis i nefritis i ušla u remisiju. Na osnovi prikazanih rezultata ovog istraživanja, ali i opisanih drugih studija i dugoročnih komplikacija ove bolesti, među kojima je najznačajnija progresija u završni stadij bubrežne bolesti, postoji potreba za pronalaskom kriterija koji bi bili rani pokazatelji nepovoljnog tijeka bolesti. Tek bi se na osnovu toga mogao razviti i plan liječenja tih pacijenata koji bi promijenio tijek i konačni ishod ove bolesti i njenih komplikacija.

## 7. ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici na kraju ovog diplomskog rada, prof.dr.sc. Mariji Jelušić na svim stručnim savjetima i izdvojenom vremenu, kao i primjeru posvećenosti i stručnosti u medicini. Zahvaljujem dr. Martini Held na savjetima i pomoći prilikom prikupljanja podataka. Zahvaljujem dr. Peri Hrabaču i kolegi Luki Prgometu za statističku obradu podataka.

Neizmjereno hvala mojoj majci i ocu na moru pružene ljubavi i požrtvovnosti kroz moje školovanje te što mi primjerom svjedočite izvrsnost. Hvala pok. baki Mariji koja je vjerovala da će doći ovaj dan kad me vodila prvi dan u školu. Hvala pok. djedu Anti što je vječna inspiracija u dosljednosti, ustrajnosti i čovjekoljublju, u životu i medicini.

Hvala mojim prijateljima na svim zajedničkim uspomnama, učinili ste ovo vrijeme studiranja radosnijim i lakšim. Posebno hvala Josipi i Luciji što ste uvijek tu za mene.

Prije svega, hvala Bogu što me odabrao za ovaj poziv.

*„Neka ti svaki dan tvog postojanja bude kao prvi- kao da je početak- i uvijek djeluj s jednakom gorljivošću kao na dan kad si započeo.“ (sv. Antun Padovanski)*



## 8. LITERATURA

1. Mardešić D. i suradnici Pedijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2016
2. Trnka, P. Henoch-Schönlein purpura in children, *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2013; 49: 995–1003. Trnka P.
3. González LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch-Schönlein purpura. *Int J Dermatol*. 2009 Nov;48(11):1157-65
4. Jelušić M, Malčić I i sur. Pedijatrijska reumatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014
5. Jelusic M, Sestan M, Giani T, Cimaz R. New Insights and Challenges Associated With IgA Vasculitis and IgA Vasculitis With Nephritis-Is It Time to Change the Paradigm of the Most Common Systemic Vasculitis in Childhood? *Front Pediatr*. 2022 Mar 15;10:853724.
6. Oni L, Sampath S. Childhood IgA Vasculitis (Henoch Schonlein Purpura)-Advances and Knowledge Gaps. *Front Pediatr*. 2019 Jun 27;7:257
7. 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. *Ann Rheum Dis* 2021 May;80(5):610-616
8. Song Y, Huang X, Yu G, Qiao J, Cheng J, Wu J, Chen J. Pathogenesis of IgA Vasculitis: An Up-To-Date Review. *Front Immunol*. 2021 Nov 9;12:771619

9. Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, Ben Mkaddem S, Monteiro RC, Van Egmond M. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmun Rev.* 2017 Dec;16(12):1246-1253
10. Pohl M. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2015 Feb;30(2):245-52.
11. Ozen S. et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010 May;69(5): 798-806.
12. Čekada N, Šestan M, Held M, Frković M, Sršen S, Vrljičak K i sur. Henoch-Schönleinov purpurni nefritis u djece: iskustva dvaju tercijarnih centara za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Republike Hrvatske u razdoblju od 2006. do 2017. godine. *Liječnički vjesnik.* 2019 ;141(5-6):115-123.
13. Šestan M, Kifer N, Frkovic M, Sapina M, Srsen S, Batnozic Varga M i sur. Persistence and severity of cutaneous manifestations in IgA vasculitis is associated with development of IgA vasculitis nephritis in children. *Dermatology* 2022;238(2):340-346
14. Zaffanello M. Henoch-Schönlein Purpura Nephritis in Childhood. U: Prabhakar S (ur.). *An Update on Glomerulopathies.* Rijeka: IntechOpen; 2011, str. 210–30.
15. Tudorache E, Azema C, Hogan J, Wannous H, Aoun B, Decramer S, et al. Even mild cases of paediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis show significant long-term proteinuria. *Acta Paediatr.* 2015 Aug;104(8):843-8
16. Dalpiaz A, Schwamb R, Miao Y, Gonka J, Walzter W, Khan SA. Urological Manifestations of Henoch-Schonlein Purpura: A Review. *Curr Urol.* 2015 Jul;8(2):66-73

17. Hong J, Yang HR. Laboratory markers indicating gastrointestinal involvement of Henoch-Schönlein purpura in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015 Mar;18(1):39-47.
18. Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: an updated review. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):355-8
19. Kanik A, Baran M, Ince FD, Cebeci O, Bozkurt M, Cavusoglu D, et al. Faecal calprotectin levels in children with Henoch-Schönlein purpura: is this a new marker for gastrointestinal involvement? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar;27(3):254-8
20. Utsch B, Klaus G. Urinalysis in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Sep 12;111(37):617-25
21. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Apr;30 ( Suppl 1):I14-22.
22. Sestan M, Kifer N, Frkovic M, Sapina M, Srsen S, Batnozic Varga M. i sur. Gastrointestinal involvement and its association with the risk for nephritis in IgA vasculitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Jun 30;13:1759720X211024828.
23. Williams CEC, Toner A, Wright RD, Oni L. A systematic review of urine biomarkers in children with IgA vasculitis nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2021 Oct;36(10):3033-3044.

24. Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Sep 1;58(9):1607-1616.
25. Fellström BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, de Fijter W, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 2017 May 27;389(10084):2117-2127
26. Van de Perre E, Smith RM, Bardsley V, Crawley C, Willcocks LC, Jayne DR. Successful outcome using bortezomib in adult refractory IgA vasculitis: a case report. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Nov;55(11):2089-2091.
27. Rizk DV, Maillard N, Julian BA, Knoppova B, Green TJ, Novak J, et al. The Emerging Role of Complement Proteins as a Target for Therapy of IgA Nephropathy. *Front Immunol*. 2019 Mar 19;10:504.
28. Lei WT, Tsai PL, Chu SH, Kao YH, Lin CY, Fang LC, et al. Incidence and risk factors for recurrent Henoch-Schönlein purpura in children from a 16-year nationwide database. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 Apr 16;16(1):25
29. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2002 Aug 31;360(9334):666-70.
30. Van de Perre E, Jones RB, Jayne DRW. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): refractory and relapsing disease course in the adult population. *Clin Kidney J*. 2021 Jan 11;14(8):1953-1960.

31. Schärer K, Krmar R, Querfeld U, Ruder H, Waldherr R, Schaefer F. Clinical outcome of Schönlein-Henoch purpura nephritis in children. *Pediatr Nephrol.* 1999 Nov;13(9):816-23

32. Nossent J, Raymond W, Isobel Keen H, Preen D, Inderjeeth C. Morbidity and mortality in adult-onset IgA vasculitis: a long-term population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Dec 24;61(1):291-298

## 12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 08.11.1998. u Splitu. Završila sam Opću gimnaziju Ljubuški i Srednju glazbenu školu Široki Brijeg, instrumentalni odjel, smjer glasovir.

Upisala sam Medicinski fakultet 2017. godine te sam nakon prve godine studija nagrađena Dekanovom nagradom za najboljeg studenta prve godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u akademskoj godini 2017./2018.

Tijekom studiranja sudjelovala sam na katedrama za patofiziologiju i kliničku propedeutiku kao demonstrator. 2022. godine sam položila Tečaj neposrednih mjera održavanja života (eng. Immediate Life Support, ILS) , Europskog društva za reanimatologiju.

Bila sam član sekcije za pedijatriju, anesteziologiju te aktivni član studentske sekcije za hipertenziju. U sklopu sekcije za hipertenziju i Hrvatske lige za hipertenziju sudjelovala sam u studentskom projektu Lov na tihog ubojicu, za što smo nagrađeni Rektorovom nagradom 2022. godine. Tijekom studiranja sudjelovala sam na kongresima od kojih bih izdvojila sudjelovanje na međunarodnom kongresu „ Stevo Julius Zagreb Conference On Prehypertension, Hypertension And Cardiovascular Protection Zagreb, 2022“ te ove godine u lipnju na međunarodnom kongresu u Milanu, pod naslovom „32nd Scientific Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) on „Hypertension and Cardiovascular protection“ na temelju podataka prikupljenih i obrađenih u navedenom projektu. Aktivo govorim engleski te se služim njemačkim jezikom.