

Kliničke karakteristike, tijek bolesti i liječenje bolesnika s IgA vaskulitisom u odrasloj dobi

Mikula, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:268521>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tea Mikula

**Kliničke karakteristike, tijek bolesti i liječenje
bolesnika s IgA vaskulitisom u odrasloj dobi**

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici Dubrava na Zavodu za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom dr. sc. Ane Gudelj Gračanin i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Mentorica rada: dr. sc. Ana Gudelj Gračanin

Popis kratica

ACEi (engl. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>)	inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima
ACR (engl. <i>American College of Rheumatology</i>)	Američko reumatološko društvo
ADCC (engl. <i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>)	stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima
AECA (engl. <i>anti-endothelial cell antibodies</i>)	antiendotelijalna protutijela
AH (engl. <i>arterial hypertension</i>)	arterijska hipertenzija
ANCA (engl. <i>anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i>)	antineutrofilna citoplazmatska protutijela
ARB (engl. <i>angiotensin II receptor blocker</i>)	blokator receptora za angiotenzin II
C1q (engl. <i>component 1q</i>)	komponenta komplementa C1
C3 (engl. <i>component 3</i>)	komponenta komplementa C3
CD71 (engl. <i>cluster of differentiation 71</i>)	klaster diferencijacije 71 (transferinski receptor 1)
CDC (engl. <i>complement-dependent cytotoxicity</i>)	citotoksičnost ovisna o komplementu
CHCC (engl. <i>Chapel Hill Consensus Conference</i>)	zaključak konferencije na Chapel Hillu
CNS (engl. <i>central nervous system</i>)	središnji živčani sustav
EULAR (engl. <i>European League Against Rheumatism</i>)	Europska liga protiv reumatizma
Fab (engl. <i>fragment antigen binding</i>)	dio koji veže antigen
Fc (engl. <i>fragment crystallizable region</i>)	konstantna regija
FcαRI (engl. <i>Fc receptor for IgA</i>)	receptor za konstantnu regiju IgA
Gd-IgA1 (engl. <i>galactose deficient IgA1</i>)	imunoglobulin A1 koji ne sadrži galaktozu
GI (engl. <i>gastrointestinal</i>)	probavni
GK (engl. <i>glucocorticoids</i>)	glukokortikoidi
HLA (engl. <i>human leukocyte antigen</i>)	humani leukocitni antigen
HLA-DRB1 (engl. <i>human leukocyte antigen beta chain 1</i>)	beta lanac 1 humanog leukocitnog antigena

HSP (engl. <i>Henoch-Schönlein purpura</i>)	Henoch-Schönlein purpura
HV (engl. <i>hypersensitivity vasculitis</i>)	hipersenzitivni vaskulitis
IgA (engl. <i>immunoglobulin A</i>)	imunoglobulin A
IgA1, IgA2 (<i>immunoglobulin A1, A2</i>)	imunoglobulin A1, A2
IgAN (engl. <i>immunoglobulin A nephropathy</i>)	imunoglobulin A nefropatija
IgAV (engl. <i>immunoglobulin A vasculitis</i>)	imunoglobulin A vaskulitis
IgAVN (engl. <i>immunoglobulin A vasculitis with nephritis</i>)	imunoglobulin A vaskulitis s nefritisom
IL-8 (engl. <i>interleukine 8</i>)	interleukin 8
IV (engl. <i>intravenous</i>)	intravenski
LTB4 (engl. <i>leukotriene B4</i>)	leukotrijen B4
NEToza (engl. <i>neutrophil extracellular traps</i>)	izvanstanične zamke neutrofila
NSAR (engl. <i>nonsteroidal anti-inflammatory drug</i>)	nesteroidni antireumatici
pIgR (engl. <i>polymeric immunoglobulin receptor</i>)	polimerni Ig-receptor
PMN (engl. <i>polymorphonuclears</i>)	polimorfonukleari
PRES (engl. <i>Paediatric Rheumatology European Society</i>)	Europsko društvo pedijatrijskih reumatologa
PRINTO (engl. <i>Paediatric International Trials Organization</i>)	Međunarodna organizacija za provođenje ispitivanja u dječjoj reumatologiji
ROS (engl. <i>reactive oxygen species</i>)	reaktivni kisikovi radikali
sCD89 (engl. <i>soluble cluster of differentiation 89</i>)	topljivi klaster diferencijacije 89
SE (engl. <i>erythrocyte sedimentation</i>)	sedimentacija eritrocita
SIgA (engl. <i>secretory IgA</i>)	sekretorni IgA
ss (engl. <i>degrees of freedom</i>)	stupnjevi slobode
ŠB (engl. <i>diabetes</i>)	šećerna bolest
TfR (engl. <i>transferrin receptor</i>)	transferinski receptor
TG2 (engl. <i>transglutaminase 2</i>)	transglutaminaza 2
TNF-α (engl. <i>tumour necrosis factor-alpha</i>)	tumor nekrotizirajući faktor- alfa
β2GPI (engl. <i>β2-glycoprotein I</i>)	beta 2 glikoprotein I
Y (engl. <i>years</i>)	godine

Sadržaj

SAŽETAK	
SUMMARY	
1. UVOD.....	1
1.1 Etimologija i povijest	1
1.2 Epidemiologija i etiologija	1
1.3 Imunoglobulin A	2
1.4 Patogeneza	3
1.5 Klinička slika	7
1.6 Dijagnoza	9
1.7 Liječenje	11
2. HIPOTEZA.....	12
3. CILJEVI RADA	12
4. ISPITANICI I METODE	12
5. REZULTATI	14
6. RASPRAVA	17
7. ZAKLJUČAK.....	18
8. ZAHVALE	19
9. LITERATURA	20
10. ŽIVOTOPIS.....	28

SAŽETAK

Kliničke karakteristike, tijek bolesti i liječenje bolesnika s IgA vaskulitisom u odrasloj dobi

Tea Mikula

Imunoglobulin A vaskulitis (IgAV) je sistemski vaskulitis kojeg obilježava taloženje imunoglobulina A (IgA) imunokompleksa u stijenkama malih krvnih žila. Najčešće oboljevaju djeca, dok je u odraslih incidencija znatno niža. Kliničkom slikom dominira palpabilna, netrombocitopenična purpura uz artralgijske ili artritise, abdominalnu bol i bubrežnu bolest. Cilj ovog rada bio je istražiti kliničke karakteristike, tijek bolesti i liječenje bolesnika s IgAV u odrasloj dobi. U retrospektivno, kohortno istraživanje uključeno je 18 bolesnika s dijagnozom IgAV prema EULAR/PRINTO/PRES kriterijima koji su liječeni u Kliničkoj bolnici Dubrava na Zavodu za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju. U istraživanju je bilo 7 muškaraca i 11 žena, prosječne dobi 56 ± 20 godina, najveće pojavnosti IgAV od 45 do 75 godina. Purpura je bila lokalizirana na donjim ekstremitetima u svih bolesnika, u 7 bolesnika na gornjim ekstremitetima (39%), u 4 bolesnika po trupu (22%), bule je imalo 3 (17%), artralgijske 12 (67%), bubrežnu bolest 14 (78%), a bol u trbuhu 6 bolesnika (33%). Recidiva je bilo u 2 bolesnika (11%). Glukokortikoidima (GK) su se liječili svi bolesnici (100%), nesteroidnim antireumaticima (NSAR) 10 (56%), topičkim GK 6 (33%), ciklofosfamidom 3 (17%), azatioprinom 1 (6%), dapsonom 1 (6%), inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEi) 13 (67%), blokatorima angiotenzin II receptora (ARB) 3 bolesnika (17%). Arterijsku hipertenziju je imalo 12 bolesnika (66%), a šećernu bolest 6 (33%). U 11 bolesnika učinjena je biopsija bubrega (61%). Pogoršanja bubrežne funkcije i smrtnih ishoda nije bilo. Rezultati ovog istraživanja su u skladu s rezultatima dosadašnjih istraživanja prema kojima je IgAV u odraslih rijetka bolest, teže kliničke slike, s najvećom pojavnošću u dobi od 45 do 75 godina, sa češćim zahvaćanjem bubrega, a rjeđim zahvaćanjem zglobova i trbuha u usporedbi s djecom. Bolest je prema dosadašnjim rezultatima češća u muškaraca, dok je u našem istraživanju učestalija u žena. GK su temelj u liječenju IgAV uz rjeđu primjenu imunosupresiva. Često se u terapiji koriste ACEi i ARB zbog IgA nefritisa i arterijske hipertenzije kao najčešćeg komorbiditeta. U istraživanje nismo uključili odrasle oboljele od IgAV s blažom kliničkom slikom koji su provodili liječenje u kućnim uvjetima, što je uz mali broj bolesnika glavni nedostatak ovog istraživanja. U skrbi odraslih oboljelih od IgAV nedostaju podaci kliničkih istraživanja o karakteristikama bolesti kao i preporuke i jednoglasni stavovi krovnih društava vezano za obradu i liječenje.

Ključne riječi: IgA vaskulitis, odrasla dob, kliničke karakteristike, tijek bolesti, liječenje

SUMMARY

Clinical features, disease course and treatment of adult patients with IgA vasculitis

Tea Mikula

Immunoglobulin A vasculitis (IgAV) is a systemic vasculitis characterised by immunoglobulin A (IgA) immunocomplex deposits found in the walls of small blood vessels. The incidence of IgAV is significantly higher in children compared to adults. Patients mainly present with palpable non-thrombocytopenic purpura that can be followed by arthralgia or arthritis, abdominal pain and kidney disease. The aim of this paper was to investigate the clinical features, disease progression and treatment of adult IgAV patients. This retrospective cohort study included a total number of 18 patients diagnosed according to the EULAR/PRINTO/PRES criteria and treated in Clinical Hospital Dubrava at the Division of Clinical Immunology, Allergology and Rheumatology. The study included 7 men and 11 women. The age average was 56 ± 20 years. The highest incidence was in the group between 45 and 75 years. All patients presented with purpura of the lower extremities, whereas 7 had purpura of the upper extremities (39%) and 4 had purpura of the corpus (22%). Bullae were reported in 3 patients (17%), arthralgia in 12 patients (67%), kidney disease in 14 patients (78%) and abdominal pain in 6 patients (33%). A relapse occurred in 2 patients (11%). All patients (100%) were treated with glucocorticoids, 10 patients with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (56%), 6 patients with topical glucocorticoids (33%), 3 patients with cyclophosphamide (17%), 1 patient with azathioprine (6%) and 1 with dapsone (6%), 13 patients (67%) with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) and 3 patients (17%) with angiotensin II receptor blockers (ARB). Arterial hypertension was reported as a comorbidity in 12 patients (66%) and diabetes in 6 patients (33%). Kidney biopsy was performed in 11 patients (61%). There were no deaths or kidney disease exacerbations. The results of this paper are in line with other recently conducted studies, according to which IgAV in the adult population is a rare disease with a relatively worse clinical presentation than in children, with the greatest risk at the age between 45 and 75y. Furthermore, kidney disease is more common, whereas abdominal or joint involvement is less common in adults than in children. According to other literature available, IgAV is more common in men, however, in this research it is more common in women. Glucocorticoids are the basis of IgAV patient treatment with a comparatively less frequent use of immunosuppressive drugs. The study did not include adult IgAV patients with milder clinical presentations treated in home conditions, which is, alongside a small number of patients, the main limitation of this research. There is a lack of clinical research regarding the clinical characteristics of adult IgAV, as well as recommendations of an optimal diagnostic and treatment plan.

Key words: IgA vasculitis, adult age, clinical presentations, disease progression, treatment

1. UVOD

1.1 Etimologija i povijest

Imunoglobulin A vaskulitis prvi je opisao engleski liječnik William Heberden krajem 18. stoljeća. Naziv Henoch-Schönlein purpura (HSP) potječe od prezimena njemačkih liječnika, Johanna Schönleina i njegova studenta Eduarda Henocha. Schönlein je 1837.g. opisao nekoliko slučajeva purpure povezane s artritisom. Henoch je 1874.g. opisao probavne simptome i bubrežnu bolest kod pacijenata s purpurom i akutnim artritisom (1, 2). U skladu s revidiranim kriterijima za vaskulitise koji su utvrđeni konsenzusom na međunarodnoj konferenciji u Chapel Hillu (CHCC) 2012.g., koja je između ostalog za cilj imala i zamjenu naziva s imenima u nazive bazirane na patofiziološkoj osnovi, umjesto HSP, koristi se naziv imunoglobulin A vaskulitis (3). Drugi nazivi, koji se danas rjeđe koriste, su anafilaktoidna purpura i reumatoidna purpura (2).

1.2 Epidemiologija i etiologija

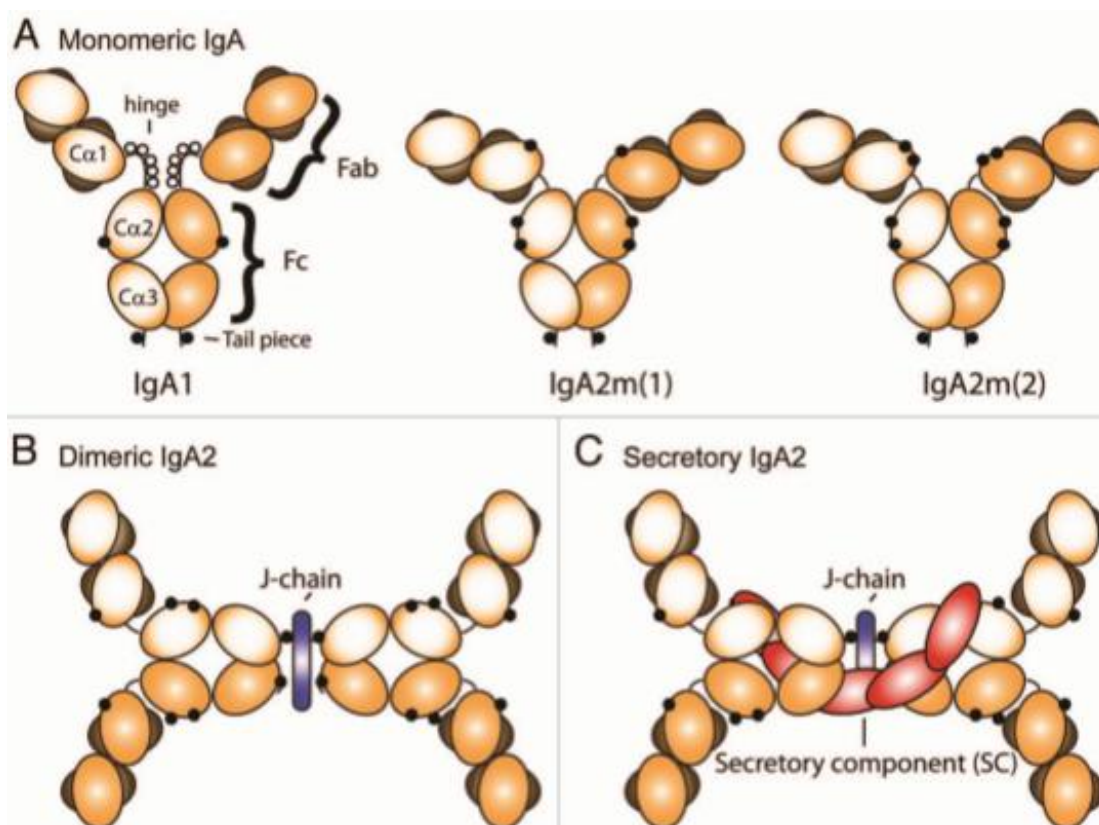
Imunoglobulin A vaskulitis je najčešći sistemski vaskulitis u djece, s incidencijom od 3-26,7/100.000 (4, 5). U odraslih je rijedak, s incidencijom 0,8-1,8/100.000 (4). Pojavnost IgAV razlikuje se među različitim etničkim skupinama. Azijati češće obolijevaju od IgAV u odnosu na pripadnike bijele rase, dok pripadnici crnačke rase imaju najnižu incidenciju bolesti (6, 7). Češći je u muškaraca nego u žena, u omjeru 1.2-1.8:1 (7-11). Također se češće javlja u jesen i zimu što se objašnjava povezanošću IgAV s infekcijama (12). Infekcije gornjeg respiratornog trakta, najčešće streptokokne, prethode približno polovici svih slučajeva IgAV (13, 14). Drugi vanjski čimbenici koji se povezuju s nastankom IgAV uključuju druge bakterijske i virusne infekcije, primjene lijekova, cjepiva, neoplazme, alergene u hrani i ubode insekata (13, 14). Osim streptokoka, drugi infektivni agensi koji mogu prethoditi IgAV su Coxsackievirus, Hepatitis A Virus, Hepatitis B Virus, Parvovirus B19, Campylobacter, Varicella i Adenovirus. U literaturi se opisuju slučajevi IgAV nakon probavnih infekcija i infekcija mokraćnog sustava (15). Navodi se i povećana incidencija IgAV u bolesnika s dijagnozom obiteljske mediteranske vrućice (16, 17). Etiologija IgAV je nepoznata. Najvjerojatnije je da interakcija genetskih i vanjskih čimbenika pokreće stvaranje imunih kompleksa antigen-protutijelo uz razvoj imunološki posredovane upale stijenke malih krvnih žila. Glavni genetski čimbenik koji se povezuje s IgAV je regija humanog leukocitnog antigena (HLA) koja je značajna i u brojnim drugim upalnim, imunološki posredovanim bolestima (18, 19). U vezu s IgAV

dovode se aleli HLA klase II, specifično HLA-DRB1, ali i aleli HLA klase I. Veću vjerojatnost za razvoj IgAV pokazuju bolesnici nositelji određenih HLA antigena (HLA-DRB1 01, HLA-B41:02 i HLA-B35) (20, 21). Polimorfizmi drugih gena, izvan HLA regije, vjerojatno imaju ulogu u određivanju sklonosti za razvoj bolesti, kao i težine kliničke slike. Ti polimorfizmi uključuju gene koji kodiraju citokine, kemokine i adhezijske molekule; gene povezane s djelovanjem T stanica, aberantnom glikozilacijom IgA1, proizvodnjom dušikovog oksida, neoangiogenezom, sustavom renin-angiotenzin i one uključene u kodiranje metabolizma lipida i homocisteina (18).

1.3 Imunoglobulin A

Većina bolesnika s IgAV ima povećanu serumsku razinu IgA. Riječ je o protutijelu, koje ima važnu ulogu u humoralnoj imunološkoj aktivnosti mukoznih membrana gornjeg dišnog i probavnog sustava. IgA postoji u dva oblika, IgA1 prisutan u serumu i IgA2 koji se nalazi u mukoznim membranama. Nadalje, IgA2 dijelimo u dvije subklase IgA2m[1] i IgA2m[2] (22). Imunoglobulin A ima ulogu u održavanju homeostaze u mukozi, ali putem različitih oblika ekspresije i interakcijom s različitim receptorima može pasivno i aktivno inhibirati ili potaknuti upalne procese (22). Receptor za konstantnu regiju imunoglobulina A (Fc α RI, odnosno CD89) ima ulogu u spomenutim procesima (23, 24). Imunoglobulin A se javlja u više formi (slika 1). Predominantna forma polimernog IgA, odnosno dimeri IgA, veže se za polimerni Ig-receptor (pIgR), drugim imenom transmembransku sekretornu komponentu koju nalazimo na bazolateralnoj membrani epitelnih stanica, a prenosi se kroz epitelne stanice i otpušta u lumen kao sekretorni IgA (SIgA) (25–27). Navedenim mehanizmom IgA se luči u probavni, urogenitalni i respiratorni trakt, kao i u suze, slinu i mlijeko (28). Danas poznajemo više staničnih IgA receptora sa sposobnošću vezanja Fc repa, bočnih ugljikohidratnih lanaca ili akcesornih molekula (npr. J-lanac ili sekretorna komponenta SC). Navedenoj skupini receptora pripadaju pIgR (29, 30), Fc α / μ receptori, asijaloglikoproteinski receptori, transferinski receptori (TfR, CD81), SC receptori, i receptori M-stanica (31–35). Gen za Fc α RI nalazimo na kromosomu 19 unutar tzv. klastera leukocitnih receptora (LRC) (36, 37). Sekretorni Iga je lošiji opsonin u usporedbi s monomernim ili dimernim IgA i uglavnom se smatra neupalnom varijantom IgA, dok dimerni IgA može djelovati proupalno interakcijom s Fc α RI (22, 38, 39). Monomerni IgA može djelovati proupalno i protuupalno ovisno o vrsti interakcije s Fc α RI (22). Osnovnu strukturu IgA čine dva istovjetna laka te dva istovjetna teška lanca koji su međusobno povezani disulfidnim vezama. Pola lakoga, odnosno četvrtinu teškog lanca čini varijabilna regija Fab odgovorna za prepoznavanje i vezanje antigena, dok preostali dio čini konstantna regija Fc koja određuje vrstu lanaca i razred imunoglobulina (40). Imunoglobulin A ima svojstvo aktivacije puta komplementa, no, zbog

manjka C1q mjesta vezanja, ne može aktivirati klasični put komplementa, već samo alternativni i lektinski put aktivacije komplementa (12, 41–43).

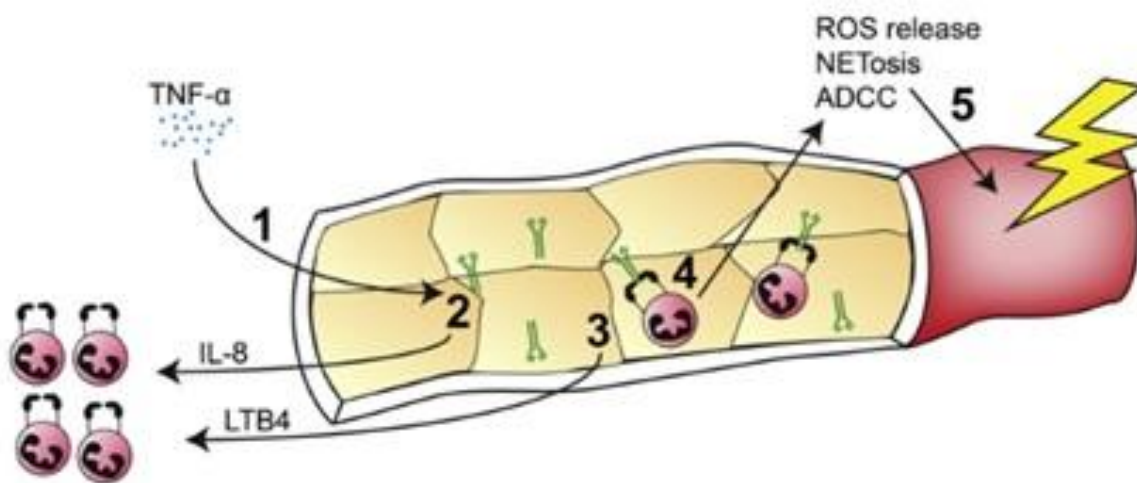


Slika 1. Shematski model (A) monomernog ljudskog IgA1, IgA2m[1] i IgA2m[2], (B) dimernog IgA2 i (C) sekretornog IgA2. Teški lanci su označeni svijetlom i tamnom narančastom bojom, dok su laki lanci smeđe boje. J-lanac označen je plavom bojom, a sekretorna komponenta SC označena je crvenom. O-vezani oligosaharidi u tzv. *hinge* regiji strukture IgA1 su prikazani kao bijeli krugovi, a N-vezani oligosaharidi prikazani su kao crni krugovi. Glikozilacija J-lanca i sekretorne komponente na ovoj slici nije prikazana. Modificirano prema: Bakema i sur. (2011) (22)

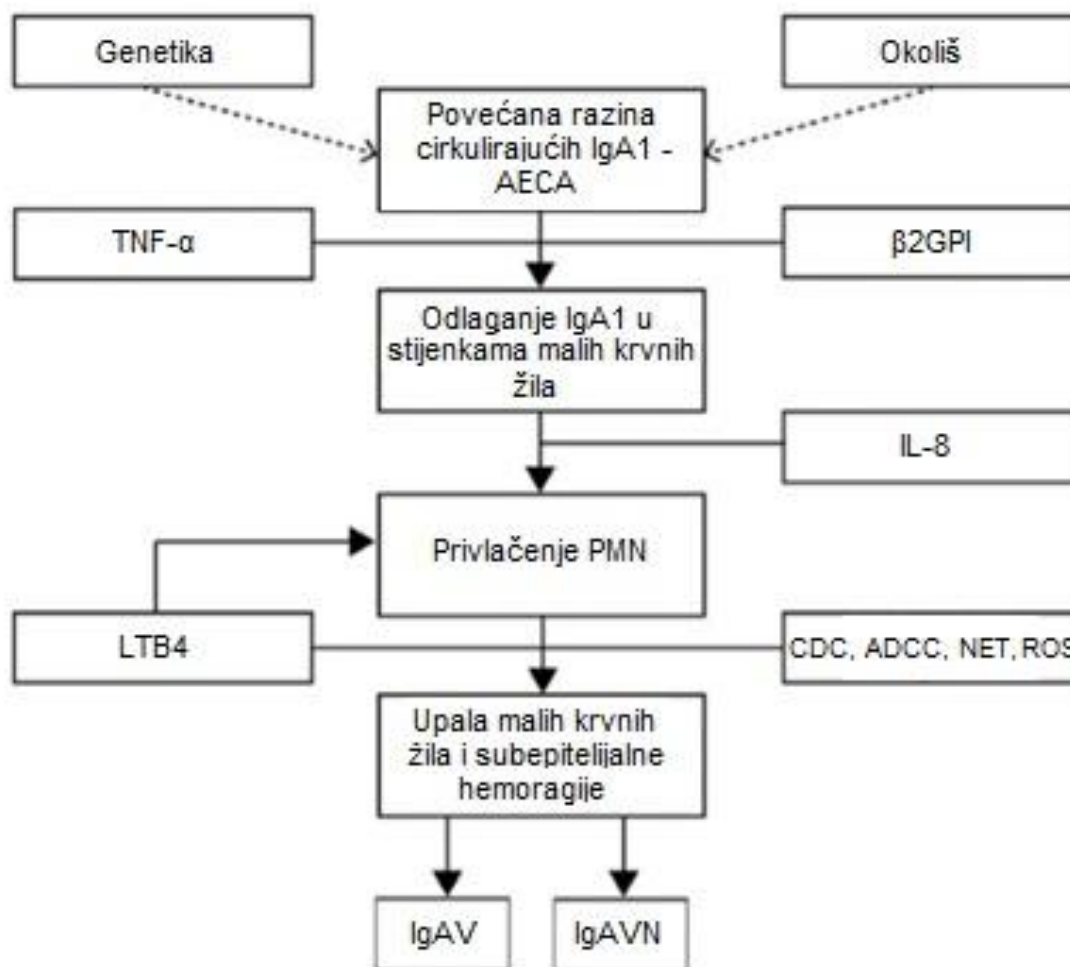
1.4 Patogeneza

Patogeneza IgA vaskulitisa je složena i još uvijek nedovoljno jasna. Riječ je o vaskulitisu s IgA1 imunim depozitima i neutrofilnom infiltracijom stijenki krvnih žila (44). Neutrofilni granulociti infiltriraju stijenke krvnih žila, degeneriraju i tvore nuklearnu prašinu koja se nalazi između ekstravaziranih eritrocita u okolnom dermisu, tvoreći purpuru. Proces razaranja neutrofila, odnosno leukocita, nazivamo

leukocitoklazijom. Stijenke krvnih žila mogu nekrotizirati kao posljedica eksudacije neutrofila i fibrina (45). Osim IgA u stijenci krvnih žila može se taložiti i komplement C3 (46). U određenom broju bolesnika prisutna je nenormalna glikozilacija IgA1 zbog nasljednog ili stečenog manjka galaktoze. Navedeno rezultira retencijom IgA1 te formiranjem polimernih kompleksa IgA1 i IgG uz aktivaciju alternativnog puta komplementa (47). Imunoglobulin A vaskulitis je karakteriziran prisutnošću IgA1 protutijela, ali nije poznato za koji se antigen IgA1 vežu. Među mogućim kandidatima ističe se β 2-glikoprotein I (β 2GPI), serumska molekula koja se veže za fosfolipide i endotel (12, 48, 49). Antiendotelijalna protutijela (eng. antiendothelial cell antibodies (AECA)) su heterogena grupa protutijela usmjerena protiv slabo karakteriziranih antigena na ljudskim endotelnim stanicama (12). In vitro istraživanja pokazuju poticanje upalnog odgovora uz oštećenje stijenke krvnih žila putem interakcije IgA AECA i endotela (50–52). Komplekse IgA1 bez galaktoze (engl. Galactose deficient-IgA1, Gd-IgA1) za koje se smatra da imaju važnu ulogu u patogenezi IgA nefropatije nalazimo i u oboljelih od IgA vaskulitisa sa zahvaćanjem bubrega (12). Svojstvo koje IgA protutijela pokazuju je tvorba imunokompleksa i aktivacija neutrofila preko $Fc\alpha RI$. Na taj način se pokreću proupalni procesi, privlačenje neutrofila i razaranje tkiva. Prema Heineke i sur. (2017) te Yang i sur. (2002) pretpostavlja se da IgA inducira neutrofilnu aktivaciju putem $Fc\alpha RI$, što rezultira aktivacijom neutrofila i kemotaksijom (12, 53). Pretpostavka patogenetskih mehanizama u IgAV prema Heineke i sur. prikazana je na slici 2. i 3. Korišteni su i rezultati dosadašnjih istraživanja (48, 50, 51, 53).



Slika 2. Pretpostavljena uloga AECA u IgA vaskulitisu. (1) $TNF-\alpha$ potiče vezanje IgA1 AECA za stanice endotela. (2) Stanice endotela luče IL-8, potičući neutrofilnu migraciju. (3) Interakcija između IgA1 AECA i $Fc\alpha RI$ na neutrofilima inducira oslobađanje LTB4, inducirajući regrutiranje neutrofila. (4) Nadalje, interakcija između IgA i $Fc\alpha RI$ potiče oslobađanje ROS, NETozu i ADCC. (5) Naposljetku, ovo vodi prema vaskularnom oštećenju. Modificirano prema: Heineke MH i sur. (2017) (12)

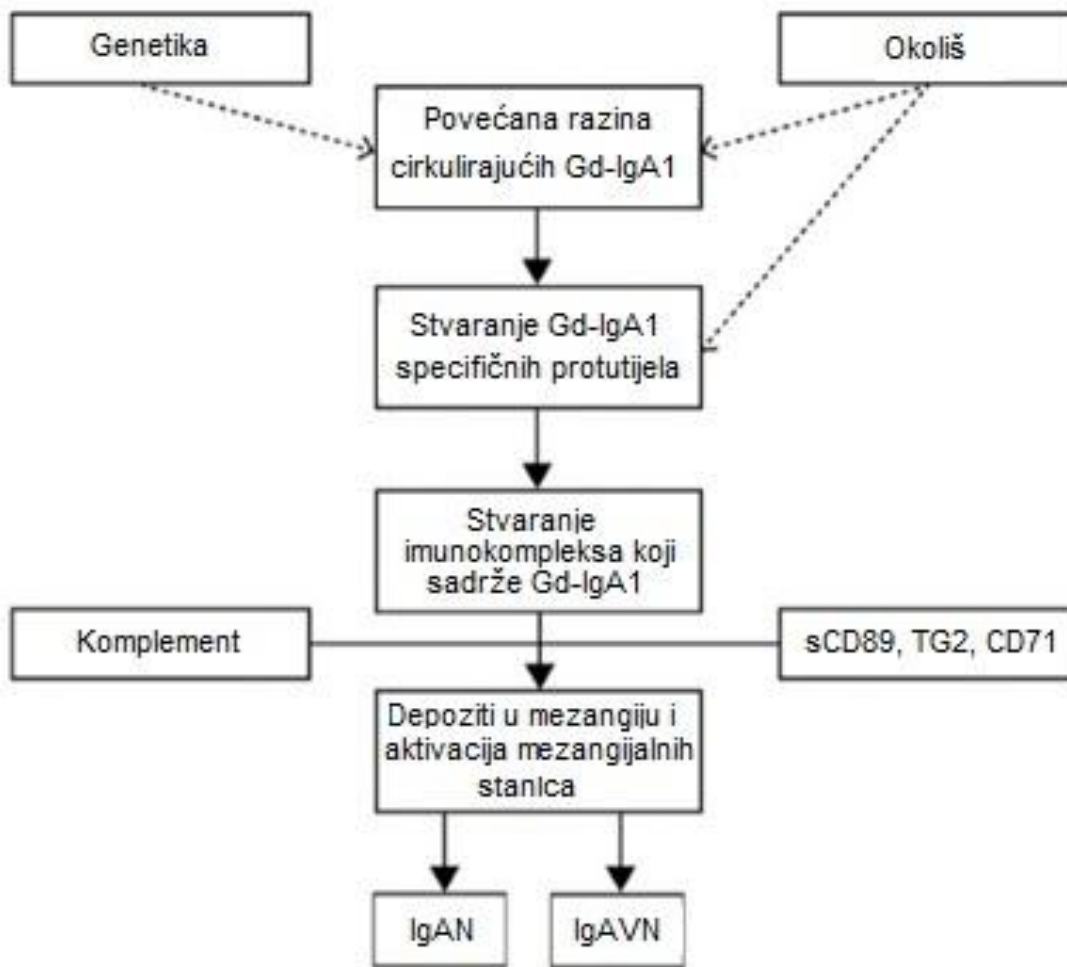


Slika 3. Patogeneza IgAV. Povećana razina IgA1 – AECA dovodi do odlaganja IgA1 u stijenjkama krvnih žila. Posredovanjem IL-8 i LTB4 dolazi do privlačenja polimorfonukleara te razvoja upale i bolesti.

Modificirano prema: Heineke MH i sur. (2017) (12)

Na slici 3. prikazana je moguća patogeneza IgAV. Pretpostavlja se da dolazi do vezanja IgA1 AECA na endotel uz povećano lučenje IL-8 koji djeluje kao kemoatraktant za neutrofile. Aktivaciji neutrofila pridonosi i interakcija IgA1 i FcαRI. Aktivirani neutrofile oslobađaju leukotrijen B4 (LTB4), koji nadalje privlače i aktiviraju nove neutrofile mehanizmom pozitivne povratne sprege. Neutrofile oslobađaju tumor nekrotizirajući faktor-alfa (TNFα), koji može djelovati tako da aktivira endotel i potakne ga na ekspresiju skrivenih antigena koje će prepoznati AECA protutijela i vezati se za njih. Aktivacija neutrofila vodi u upalu i hemoragiju (12). Stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima (ADCC), citotoksičnost ovisna o

komplementu (CDC), izvanstanične zamke neutrofila (NEToza) i proizvodnja reaktivnih kisikovih radikala (ROS) uzrokuju oštećenje endotela



Slika 4. Patogeneza IgAV nefritisa i IgA nefropatije. Povećano stvaranje i povećana razina Gd-IgA1 protutijela dovodi do stvaranja imunokompleksa koji se posredovanjem raznih molekula i komplementa talože u mezangiju te dovode do razvoja bolesti. Modificirano prema: Heineke MH i sur. (2017) (12)

Na slici 4. prikazana je moguća patogeneza IgAV i IgA nefropatije. Kao početni događaj navodi se povećana razina cirkulirajućeg Gd-IgA1. Za njih se zatim vežu protutijela i formiraju imunokomplekse uz posredovanje faktora komplementa i IgA receptora poput CD71 i sCD89 (12). Imunokompleksi se talože u mezangiju i vode u renalnu disfunkciju (12, 47, 54).

1.5 Klinička slika



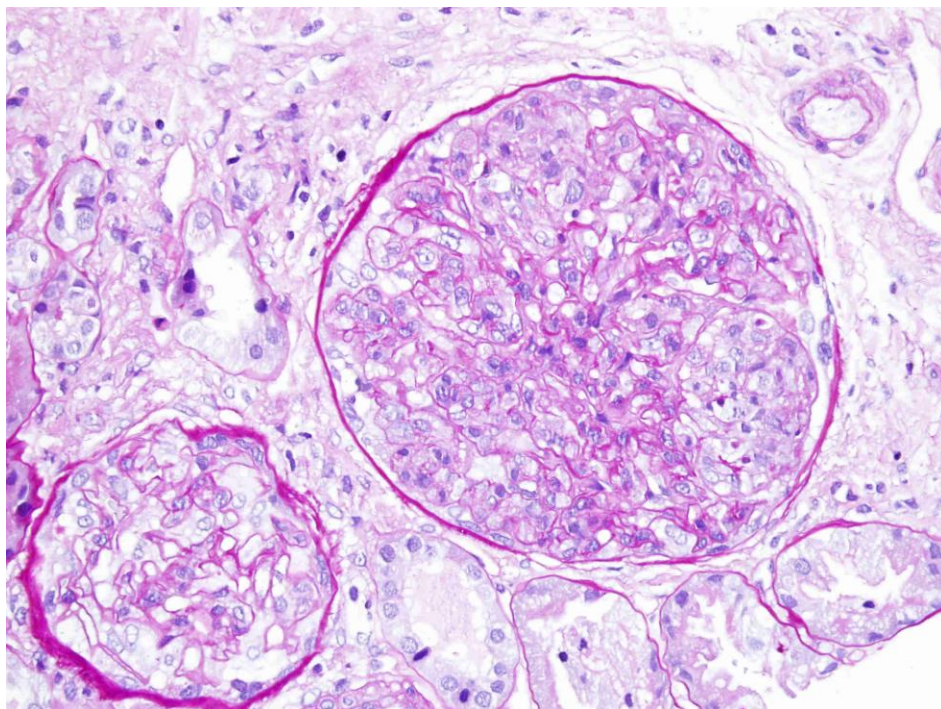
Slika 5. (A i B) Palpabilna purpura donjih i gornjih ekstremiteta, (C) Artritis i purpura na donjem ekstremitetu. (D) Bulozne i nekrotične kožne promjene. Modificirano prema: Hetland L i sur. (2017)

(46)

Klasičnu tetradu IgAV čine palpabilna netrombocitopenična purpura, artralgijske/artritis, bol u trbuhu i zahvaćanje bubrega (46). Kožne promjene se u početku očituju kao eritem, urtike i makulopapulozni osip, a potom prelaze u ekhimoze i petehije (slika 5). Najčešće su raspoređene po ekstenzornim stranama donjih ekstremiteta, područjima češćeg pritiska i većeg gravitacijskog opterećenja (55). U trećine bolesnika purpura se javlja u području trupa i gornjih ekstremiteta (56). U istraživanju Kang Y. i suradnika uočena je veća pojavnost purpure u području gornjih ekstremiteta u odraslih u usporedbi s djecom (57). Moguć je i razvoj vezikula, bula te područja nekroze (46, 56, 58, 59) (slika 5). Purpura vremenom mijenja izgled i boju, a za potpuno povlačenje je potrebno nekoliko tjedana do mjeseci (23, 44).

U otprilike četvrtine bolesnika IgA vaskulitis započinje artralgijama i/ili artritisom i to znatno češće u djece u usporedbi s odraslima (57, 60). Najčešće je riječ o oligoartritisu sa zahvaćanjem koljena, kuka i

gležnja (61). Moguće je i zahvaćanje malih zglobova šaka i stopala, no rjeđe. Zahvaćeni zglobovi su bolni, otečeni i smanjene funkcije (62). Približno dvije trećine bolesnika, pretežno djece, ima u sklopu kliničke slike IgA vaskulitisa bol u trbuhu uzrokovanu submukoznim krvarenjem i edemom stijenke tankog crijeva (45, 63). Ozbiljnije komplikacije IgAV sa zahvaćanjem probavnog sustava obuhvaćaju intususcepciju, perforaciju crijeva, crijevnu gangrenu i masivnu hemoragiju (1, 64). Zahvaćanje bubrega u sklopu IgA vaskulitisa javlja se u više od trećine bolesnika, obično do mjesec dana nakon nastupa sistemskih simptoma (65). Prema kriterijima European League Against Rheumatism/ Paediatric International Trials Organization/ Paediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRINTO/PRES) za IgA vaskulitis, bubrežnu bolest karakterizira proteinurija, hematurija ili histopatološki nefritis s IgA depozitima u mezangiju (66). Od navedenih, najčešća je mikroskopska hematurija. Rizični čimbenici za razvoj nefritisa su dob, komplikacije bolesti, muški spol, trajanje purpura, relaps bolesti, leukocitoza, trombocitoza i niske vrijednosti C3 (67). Bolest bubrega znatno se češće pojavljuje u starije djece i odraslih uz težu kliničku sliku (57). Dijagnoza IgA nefritisa se temelji na kliničkoj prezentaciji, a potvrđuje dokazom IgA depozita u biopsiji bubrega. Biopsija bubrega s patohistološkom dijagnozom je indicirana u nejasnog i težeg bubrežnog oštećenja. U patohistološkoj dijagnostici bolesnika s IgA nefritsom upotrebljava se nekoliko klasifikacija: ISKDC-ova (engl. International Study of Kidney Disease in Children), Haasova i Oksfordska klasifikacija (68–70). Pojedinačna morfološka obilježja kao što su hipercelularnost mezangija, endokapilarna proliferacija, segmentalna glomeruloskleroza i tubularna atrofija/intersticijska fibroza ocjenjuju se Oxfordskom klasifikacijom (slika 6). Vodeći uzrok smrti u oboljelih od IgAV je bubrežna bolest (15, 46). Neurološke manifestacije IgAV su rijetke. Vrlo rijetko se IgA vaskulitis može očitovati vaskulitisom CNS-a, encefalopatijom, ishemijskim infarktom mozga i afekcijom pluća (71, 72). Postoje razlike u kliničkoj manifestaciji, tijeku bolesti i komplikacijama IgAV u odraslih u usporedbi s djecom. Purpura je u djece uvijek polimorfna, dok je u odraslih češće monomorfna. Nekrotične kožne promjene pojavljuju se u 60% odraslih i u manje od 5% djece. Zahvaćanje bubrega u sklopu IgAV uz mogući razvoj bubrežnog zatajenja je češće u odraslih i zahtijeva agresivnije liječenje (47, 48). U odraslih se uz IgAV povezuju solidni tumori za razliku od djece gdje su češće hematološke maligne bolesti (73–76). Djeca, za razliku od odraslih, češće razvijaju artritis ili artralgijske abdominalne bolove u sklopu IgAV (1). Imunoglobulin A vaskulitis je uglavnom bolest blagog tijeka i dobre prognoze, a komplikacije i smrtnost do kojih može doći povezujemo s IgA nefritsom i rijetkim drugim komplikacijama. Rezultati brojnih istraživanja pokazuju da je IgA nefritis u odraslih ozbiljniji nego u djece te ima tendenciju razvoja nefrotskog sindroma, arterijske hipertenzije, porasta serumskih vrijednosti kreatinina i kroničnog bubrežnog zatajenja (77–79).

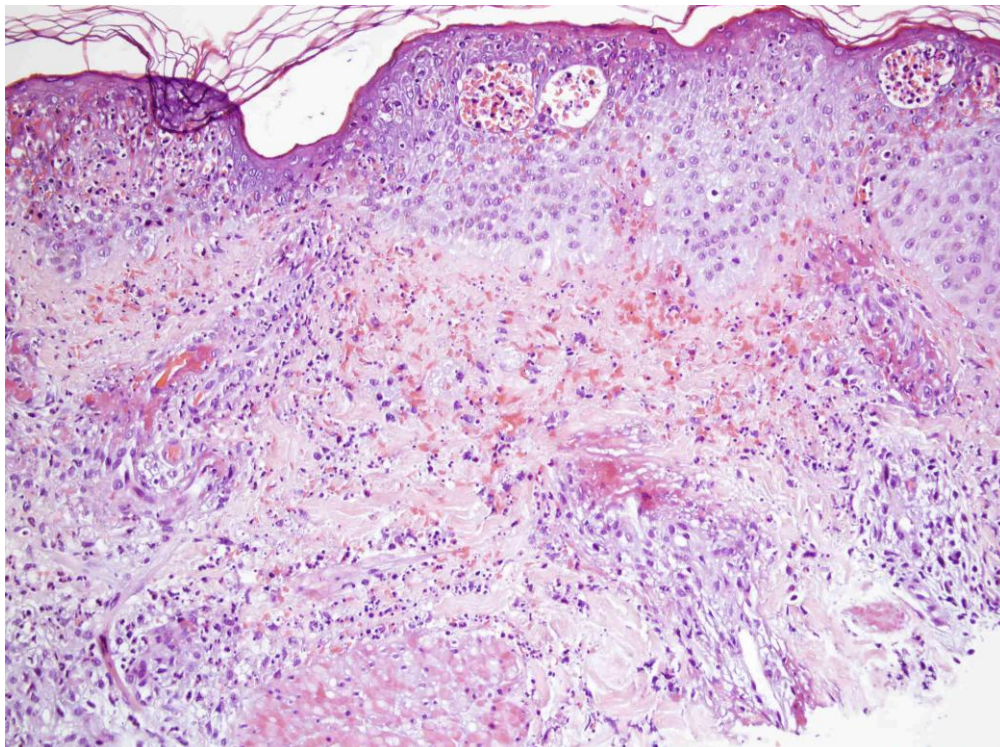


Slika 6. Glomerul s globalnim, endokapilarnim hipercelularitetom (žuta strelica). PAS x 400. Ljubaznošću prof.dr.sc. Danice Galešić Ljubanović i Petra Šenjuga, dr.med; Odjel za nefropatologiju i elektronsku mikroskopiju, KB Dubrava.

1.6 Dijagnoza

Do danas je predloženo više klasifikacijskih kriterija kao pomoć pri postavljanju dijagnoze IgAV. Američko reumatološko društvo (engl. American College of Rheumatology (ACR)), predložilo je 1990.g. kriterije za identifikaciju oboljelih od HSP. Definirali su četiri kriterija koji uključuju palpabilnu netrombocitopeničnu purpuru, dob manju od 20 godina u trenutku nastupa bolesti, akutne abdominalne bolove i granulocite u stijenkama arteriola i venula u nalazu biopsije (80). Na konferenciji održanoj u Chapel Hill 1994. godine (CHCC) dana je definicija HSP kao vaskulitisa malih krvnih žila s IgA-dominantnim imunim taloženjem, koji tipično zahvaća kožu, crijeva i glomerule, a povezuje se s artralgijom/artritisom. Međutim, ova definicija nije bila namijenjena da služi kao set klasifikacijskih kriterija (81, 82). Kako bi smanjili mogućnost zamjene HSP s drugim bolestima poput urtikarijskog vaskulitisa i mikroskopskog poliarteritisa nodosa, 1995. godine, Helander, DeCastro i Gibson su predložili svoje revidirane kriterije za HSP. Oni su uključivali kutane IgA vaskularne depozite, dob ispod 20 godina, gastrointestinalne manifestacije, prodrom infekcije gornjeg respiratornog trakta i nalaz renalne

biopsije koji pokazuje mezangioproliferativni glomerulonefritis sa ili bez taloženja IgA. Prisutnost tri od pet kriterija u pacijenata s palpabilnom purpurom i histopatološkim leukocitoklastičnim vaskulitisom, značilo je dijagnozu HSP sa specifičnosti i senzitivnosti većim od 90% (82, 83). PRES je 2005.g. predložio nove klasifikacijske kriterije za pedijatrijske vaskulitise, između ostalog i HSP. Nove kriterije podupirao je i EULAR. U suradnji s PRINTO, PRES i EULAR proveli su statističku validaciju navedenih kriterija 2008.g., da bi 2010.g. kriteriji bili službeno objavljeni. Kriteriji uključuju palpabilnu purpuru kao obavezni kriterij uz barem jedan od sljedećih nalaza: difuzni bolovi u trbuhu, leukocitoklastični vaskulitis s predominantnim IgA depozitima u nalazu biopsije kože (slika 7) akutni artritis ili artralgijske u bilo kojem zglobovima, bubrezne manifestacije dokazane proteinurijom i/ili hematurijom uz senzitivnost 100% i specifičnost 87% u djece te senzitivnost 99,2% i specifičnost 86% u odraslih (2, 59, 60, 61) (tablica 1).



Slika 7. Epidermis sa naglašenom spongiozom bazalnog sloja uz mjestimično stvaranje vezikula u kojima se nalaze neutrofili (crna strelica). U dermisu, fibrinoidna nekroza stjenki krvnih žila (crvena strelica) uz brojne, uglavnom raspadnute neutrofile i ekstravazaciju eritrocita (žuta strelica). HE x100. Ljubaznošću prof.dr.sc. Danice Galešić Ljubanović i Petra Šenjuga, dr.med; Odjel za nefropatologiju i elektronsku mikroskopiju, KB Dubrava

Tablica 1. EULAR/PRINTO/PRES kriteriji, Ankara 2008. Naveden je obavezni kriterij purpura potreban uz barem jedan od četiri preostala kriterija za dijagnozu IgAV. Modificirano prema: Ozen S i sur. (2008) (66)

KRITERIJ	OPIS
OBAVEZNI MINIMALNO 1 OD 4	Purpura ili petehije s pretežitim zahvaćanjem donjih ekstremiteta 1. Difuzna abdominalna bol s akutnim početkom 2. Histopatologija koja pokazuje leukocitoklastični vaskulitis ili proliferativni glomerulonefritis s predominantno IgA taloženjem 3. Artritis ili artralgiya s akutnim početkom 4. Renalne manifestacije u vidu hematurije ili proteinurije

1.7 Liječenje

U oboljelih od IgAV primjenjuje se suportivno, simptomatsko i ciljano liječenje. Bolest je najčešće blagog tijeka i dobre prognoze te se većina bolesnika oporavlja spontano. Suportivne mjere obuhvaćaju prikladnu hidraciju i odmor. U terapiji blage do umjerene boli u području lokomotornog sustava koriste se NSAR uz oprez u bolesnika s gastrointestinalnim tegobama i glomerulonefritsom (85). GK se primjenjuju u oboljelih od IgAV s težom kliničkom slikom uz zahvaćanje bubrega i/ili probavnog sustava. GK nemaju učinak na pojavu recidiva bolesti (86). Liječenje IgAV nefritisa u blagom obliku uključuje oralne GK (uz normalnu bubrežnu funkciju i blagu/umjerenu proteinuriju <250 mg/mmol). U liječenju umjerenog IgAV nefritisa koriste se oralni ili parenteralni GK (<50% polumjeseca na biopsiji i oštećena bubrežna funkcija ili teška perzistirajuća proteinurija) uz azatioprin, mikofenolat-mofetil ili ciklofosamid. U liječenju teškog IgAV nefritisa (>50% polumjeseca na biopsiji i oštećena bubrežna funkcija ili teška proteinurija >250 mg/mmol) koriste se parenteralni GK i ciklofosamid za indukciju remisije nakon čega slijedi period terapije održavanja (87). U liječenju se mogu koristiti i plazmafereza i rituximab (88–90). Liječenje hemodijalizom i transplantacija bubrega primjenjuje se u terminalnoj fazi zatajenja bubrega (91–96). U rezistentnim slučajevima IgAV spominje se dobar učinak primjene kolhicina ili dapsona (97, 98). Imunoglobulin A vaskulitis je najčešće samoograničavajuća bolest od koje se bolesnici u potpunosti oporave unutar 4 tjedna. Recidiv se javlja, prema rezultatima dosadašnjih

istraživanja, u 2,7 do 51,7% slučajeva (99, 100). Prognoza IgAV ovisi o komplikacijama bolesti i uglavnom je dobra.

2. HIPOTEZA

Imunoglobulin A vaskulitis u odraslih je rijetka bolest drugačije kliničke prezentacije u usporedbi s djecom. Komorbiditeti, spol i dob bolesnika u mogućoj su korelaciji sa zahvaćanjem probavnog sustava i/ili bubrega, pojavom recidiva i primjenom glukokortikoida i imunosupresiva.

3. CILJEVI RADA

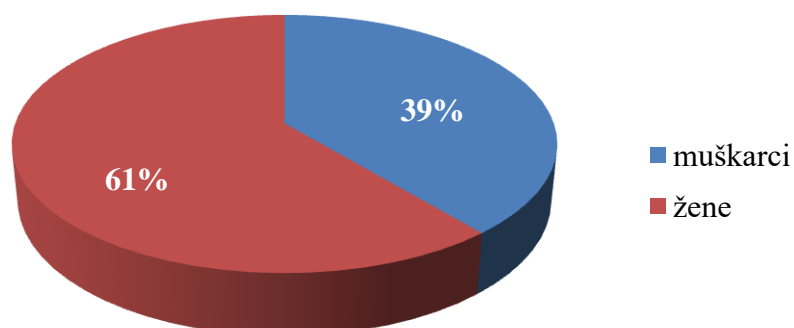
Ciljevi rada su odrediti:

1. kliničke karakteristike IgAV u odrasloj dobi
2. zahvaćanje organskih sustava
3. pojavnost IgA nefritisa s obzirom na poznate rizične čimbenike muškog spola i odrasle dobi
4. komorbiditete
5. tijek bolesti
6. način liječenja

4. ISPITANICI I METODE

U istraživanje je uključeno 18 bolesnika kojima je u razdoblju između 2013. i 2019.g. prema EULAR/PRINTO/PRES kriterijima dijagnosticiran i liječen IgA vaskulitis u Kliničkoj bolnici Dubrava na Zavodu za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju. Prikupljeni su podaci o spolu, dobi, težini kliničke slike IgAV i zahvaćanju pojedinih organskih sustava, kroničnim bolestima kao što su arterijska hipertenzija i šećerna bolest, tijeku bolesti i primjeni različitih lijekova u liječenju IgAV.

U istraživanje je uključeno 7 muškaraca (39%) i 11 žena (61%) (slika 8). U tablici 2 su prikazane karakteristike svih bolesnika i pojedinih dobnih skupina (ispod 45 g, između 45 i 75 g te stariji od 75 g). Prosječna dob je bila 56 ± 20 godina, od 18 do 84 godina, 22% bolesnika bilo je ispod 45 godina, 61% od 45 do 75 godina, a 17% iznad 75 godina. Najviše bolesnika je bilo u skupini između 45 i 75 godina.



Slika 8. Distribucija bolesnika po spolu

Tablica 2. Karakteristike bolesnika s IgAV koji su podijeljeni u dobne skupine

DOBNA SKUPINA	Broj u uzorku (N)	Postotak u uzorku (%)	Prosjek dobi (god)	Max dobi (god)	Min dobi (god)	Standardna devijacija
Svi	18	100	56	84	18	20.34
< 45 g	4	22	23	27	18	4.03
45-75 g	11	61	61	73	47	9.11
> 75 g	3	17	80	84	76	3.30

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava. Retrospektivno su prikupljeni podaci iz povijesti bolesti i otpusnih pisama. Korištene su metode deskriptivne statistike, program 'R' verzija 3.6.3. Izračunate su aritmetičke sredine, postoci, maksimalne i minimalne vrijednosti te standardne devijacije. U analizi podataka korišteni su Pearsonov Hi-kvadrat test i Pearsonov Hi-kvadrat test s Yatesovom korekcijom kontinuiteta. Rezultati su prikazani tablično i grafički.

5. REZULTATI

Tablica 3. Kliničke karakteristike IgAV, zahvaćanje pojedinih organskih sustava, zahvaćanje bubrega prema proteinuriji ili eritrocituriji i učinjene biopsije bubrega

	(N)	(%)
KOŽA		
Zahvaćena	18	100
Donji ekstremiteti	18	100
Gornji ekstremiteti	7	39
Trup	4	22
Bule	3	17
ZGLOBOVI		
Zahvaćeni	12	67
PROBAVNI SUSTAV		
Zahvaćen	7	39
Hematohezija	1	6
Rektoragija	3	16
Bolovi	6	33
Mučnina	2	11
Povraćanje	1	6
Proljev	1	6
BUBREG		
Zahvaćen	14	78
Ženski spol	8	57
Muški spol	6	43
Proteinurija	14	78
Eritrociturija	13	72
Biopsija	11	61

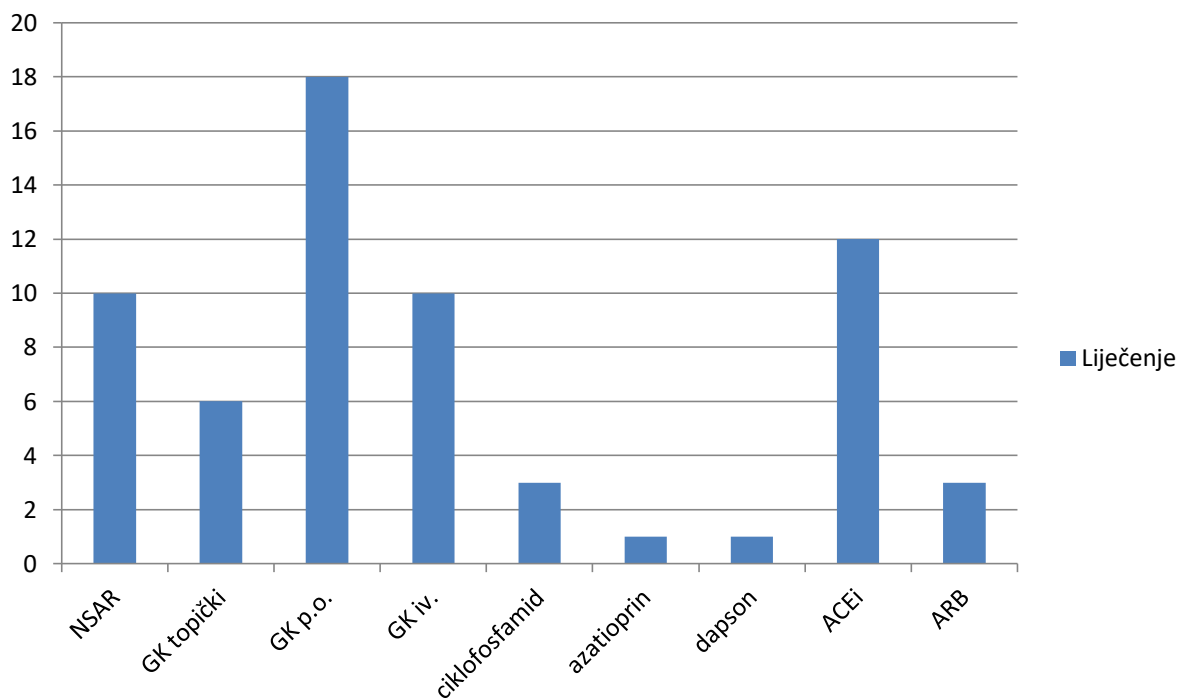
Koža, odnosno donji ekstremiteti, je bila zahvaćena purpustom kod svih bolesnika (100%). Purpura je bilo na gornjim ekstremitetima u 7 bolesnika (39%), a na trupu u 4 bolesnika (22%). Bula je bilo kod 3 bolesnika (17%). Zglobovi su bili zahvaćeni kod 12 bolesnika (67%). Probavni sustav je bio zahvaćen kod 7 bolesnika (39%). Hematoheziju je imao 1 bolesnik (6%), rektoragiju 3 bolesnika (16%), bolove 6 bolesnika (33%), mučninu 2 bolesnika (11%), povraćanje 1 bolesnik (6%) i proljev 1 bolesnik (6%). Bubrež je bio zahvaćen kod 14 bolesnika (78%), od čega je bilo 8 žena (57%) i 6 muškaraca (43%). Proteinuriju je imalo svih 14 bolesnika sa zahvaćenim bubregom, a eritrocituriju je imalo 13 bolesnika (72%). Biopsija bubrega je učinjena kod 11 bolesnika (61%).

Tablica 4. Čimbenici koji su prethodili IgAV

	N	(%)
Primjena cjepiva	1	6
Infekcija	7	39
Ugriz kukca	1	6
Maligna bolest	0	0
Nejasna	9	49

Pojavi IgAV prethodila je primjena cjepiva u 1 (6%), infekcije u 7 (39%), a ugriz kukca u 1 bolesnika (6%), nije bilo maligne bolesti te je u 9 bolesnika (49%) nastanak IgAV bio nejasan (tablica 4).

Od ukupno 18 bolesnika, 12 su imali dijagnosticiranu arterijsku hipertenziju (66%). Šećernu bolest imalo je 6 bolesnika (33%).



Slika 9. Liječenje bolesnika u uzorku

Od ukupnog broja bolesnika s IgAV NSAR je primalo 10 (56%), glukokortikoide 18 (100%), ciklofosamid 3 (17%), azatioprin 1 (6%), dapson 1 (6%), ACEi 13 (67%), ARB 3 bolesnika (17%) (slika 9).

Tablica 5. Istraživani odnosi i rezultati Pearsonovog Hi-kvadrat testa (odnosno Pearsonovog Hi-kvadrat testa s korekcijom koninuiteta po Yatesu*)

ODNOS	χ^2	ss	P
Životna dob / Zahvaćenost probavnog sustava i/ili bubrega	2,5758	4	0,6311
Spol / Zahvaćenost probavnog sustava i/ili bubrega	0,2338	2	0,8897
Hipertenzija / Zahvaćenost probavnog sustava i/ili bubrega	0,6000	4	0,9631
Šećerna bolest / Zahvaćenost probavnog sustava i/ili bubrega	2,7500	4	0,6005
Životna dob / Recidiv	7,7850	2	0,0195
Spol / GK iv.*	2,4575	1	0,1170
Hipertenzija / GK iv.	2,0700	2	0,3552
Šećerna bolest / GK iv.	3,1500	2	0,2070

Prema prikazanim podacima u Tablici 5. nije bilo statistički značajne povezanosti životne dobi i spola s IgAV manifestacijama u probavnom sustavu i bubregu, dok se recidiv pojavio u dva oboljela ispod 45 godina. Nije bilo statistički značajne povezanosti arterijske hipertenzije i šećerne bolesti sa IgAV manifestacijama u probavnom sustavu i/ili bubregu. Spol, arterijska hipertenzija i šećerna bolest nisu bili statistički značajno povezani s primjenom parenteralnih GK..

U ovom istraživanju nije bilo bolesnika koji su liječeni mikofenolat-mofetilom kao ni bolesnika kojima je provedena hemodijaliza ili učinjena transplantacija bubrega. Nije bilo ni smrtnih ishoda niti pogoršanja bubrežne funkcije tijekom perioda praćenja.

6. RASPRAVA

Imunoglobulin A vaskulitis je rijetka bolest u odraslih, što potvrđuju rezultati dosadašnjih istraživanja, ali i mali broj bolesnika uključenih u ovo istraživanje, u kojem su se retrogradno analizirali podaci svih IgAV bolesnika koji su liječeni u velikom bolničkom centru u periodu od 6 godina. U istraživanje nisu uključeni oboljeli od IgAV koji su imali blažu kliničku sliku i koji su liječeni u kućnim uvjetima, što je nedostatak ovog istraživanja. Iznenadjući je veći broj žena u usporedbi s muškarcima u ispitivanoj skupini bolesnika, što nije u skladu s rezultatima Hočevar i sur. koji definiraju muški spol kao jedan od rizičnih čimbenika (84). Dob između 45 i 75 godina rizična je za pojavu IgAV prema rezultatima ovog istraživanja, ali i rezultatima dosadašnjih istraživanja (84). Purpura lokalizirana na donjim ekstremitetima bila je prisutna u svih bolesnika, te je zahvaćala gornje ekstremitete kod 7 bolesnika (39%), trup kod 4 bolesnika (22%), a bule su bile prisutne kod 4 bolesnika (17%), što je u skladu s rezultatima istraživanja Kang Y. i suradnika koji su uočili veću pojavnost purpura u području gornjih ekstremiteta u odraslih nego kod djece (57). Zglobne manifestacije IgAV u ovom istraživanju bile su prisutne u oko tri četvrtine bolesnika što se razlikuje od rezultata dosadašnjih istraživanja prema kojima se artralgijske ili/i artritise javljaju u oko četvrtine oboljelih od IgAV, znatno češće u djece u usporedbi s odraslima (57, 60). Zahvaćanje probavnog sustava češće je u djece i javlja se prema dosadašnjim istraživanjima u oko dvije trećine bolesnika (45, 63). U našem istraživanju bol u trbuhu se javila u trećine oboljelih. IgA nefritis se znatno češće pojavljuje u starije djece i odraslih uz težu kliničku sliku (57). Najvažniji rizični čimbenici za zahvaćanje bubrega u IgAV su dob i muški spol (67). Više od dvije trećine bolesnika, 8 žena i 6 muškaraca, u našem istraživanju je imalo bubrežnu bolest u sklopu IgAV. Navedeno je za očekivati s obzirom na rizični čimbenik odrasle dobi za zahvaćanje bubrega. Neočekivan je, međutim, veći broj žena sa zahvaćenim bubregom, što nije u skladu s literaturom, koja spominje muški spol kao rizični čimbenik (67). Cao i sur. su u svom istraživanju zaključili da IgAV bolesnici stariji od 30 godina imaju trostruko veći rizik od zahvaćanja bubrega te da je rizik od teže bubrežne bolesti veći s porastom dobi i prisutnosti kožnih bula i/ili nekroze (101). Poterucha i sur. navode veći rizik bubrežne bolesti u oboljelih od IgAV starijih od 40 godina i bez prisutnih eozinofila u uzorku biopsije kože. S obzirom na velik postotak

zahvaćanja bubrega u ovom uzorku (78%), od čega je većina bolesnika bilo srednje životne dobi, naši rezultati govore u prilog istraživanjima Cao i sur. i Poterucha i sur., koji navode dob iznad 30, odnosno 40 godina kao rizične čimbenike za zahvaćanje bubrega (101, 102). Multidisciplinarni pristup nužan je u skrbi za bolesnike s IgAV nefritisom što potvrđuje i velik broj bolesnika kojima je u ovom istraživanju učinjena biopsija bubrega. S druge strane, dob mlađa od 40 godina u IgAV se povezuje s većim rizikom od zahvaćanja probavnog trakta (102). U našem istraživanju, u kojem je većina ispitanika iznad 45 godina, probavni sustav je bio zahvaćen u 39% slučajeva, što ne govori protivno hipotezi da je dob mlađa od 40 godina rizična za zahvaćanje probavnog trakta. U ovom istraživanju se nije pokazala statistički značajna povezanost dobi, spola kao ni arterijske hipertenzije i šećerne bolesti sa zahvaćanjem bubrega i/ili probavnog trakta u IgAV, što nije u potpunosti u skladu s očekivanjima, budući da drugi radovi spominju povezanost navedenih čimbenika. Hočevar i sur. navode muški spol i dob između 45 i 75 godina. U ovom istraživanju bilo je samo 2 bolesnika koji su imali recidiv, što je relativno mali broj s obzirom na to da su prema Batu ED i sur. recidivi češći u odraslih u usporedbi s djecom. Oni također ističu perzistentnu hematuriju kao samostalni čimbenik rizika za recidiv (103). Treba naglasiti i ograničenja ovog istraživanja, relativno mali uzorak uvjetovan rijetkom pojavnošću bolesti u odrasloj dobi i retrogradnu analizu podataka.

7. ZAKLJUČAK

U ovom radu istraživale su se karakteristike IgAV u odraslih, u kojih je bolest rijetka te većinom ima dobru prognozu. Na tijek IgAV utječe razvoj komplikacija sa zahvaćanjem bubrega i probavnog sustava. Prema podacima iz literature, IgAV je češći u muškaraca, dok je u ovom radu češći u žena. Dosadašnji podaci i rezultati ovog rada podudarni su glede činjenice da se IgAV u odraslih najčešće pojavljuje u dobi između 45 i 75 godina te da je u odnosu na djecu češća pojava purpure na gornjim ekstremitetima i zahvaćanje bubrega. GK se često, za razliku od imunosupresiva, koriste u liječenju IgAV uz dobru učinkovitost. Lijekovi koji su često primjenjivani u IgAV zbog zahvaćanja bubrega i arterijske hipertenzije kao najčešćeg komorbiditeta su ACEi i ARB. Većina istraživanja o IgAV provodi se u djece te nedostaju podaci o kliničkim karakteristikama, tijeku bolesti i liječenju IgAV u odrasloj dobi. Naglašava se potreba daljnjih istraživanja kako bi se definirale jedinstvene smjernice i preporuke glede pristupa u dijagnosticiranju i liječenju IgAV u odraslih.

8. ZAHVALE

Posebno zahvaljujem svojoj mentorici dr. sc. Ani Gudelj Gračanin na pomoći, savjetima i stalnoj podršci pri pisanju ovog rada.

Također želim zahvaliti prof. dr. sc. Jasminki Dobši na pomoći u statističkoj obradi podataka.

Naposljetku, najveće hvala mojoj obitelji, mami Koraljki, tati Ivanu i sestri Mii. Hvala dečku Borni i najboljoj prijateljici Matei. Hvala i široj obitelji te svim prijateljima i prijateljicama na stalnoj potpori i lijepim riječima kada su bile potrebne.

9. LITERATURA

1. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(12):995–1003.
2. Lanzkowsky S, Lanzkowsky L, Lanzkowsky P. Henoch-Schoenlein Purpura. *Pediatr Rev*. 1992 Apr 1;13(4):130–7.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1–11.
4. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):171–8.
5. Roberts P, Waller T, Brinker T, Riffe I, Sayre J, Bratton R. Henoch-Schönlein Purpura: A Review Article. *Southern Medical Journal*. 2007;100(8):821–4.
6. Galla JH, Kohaut EC, Alexander R, Mestecky J. Racial difference in the prevalence of IgA-associated nephropathies. *Lancet Lond Engl*. 1984;2(8401):522.
7. Gardner-Medwin JMM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet Lond Engl*. 2002;360(9341):1197–202.
8. Yang Y-H, Hung C-F, Hsu C-R, Wang L-C, Chuang Y-H, Lin Y-T, et al. A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schönlein purpura in Taiwan. *Rheumatol Oxf Engl*. 2005;44(5):618–22.
9. Hočevar A, Rotar Z, Ostrovršnik J, Jurčić V, Vizjak A, Dolenc Voljč M, et al. Incidence of IgA vasculitis in the adult Slovenian population. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):524–7.
10. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(3):143–53.
11. Calviño MC, Llorca J, García-Porrúa C, Fernández-Iglesias JL, Rodríguez-Ledo P, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(5):279–90.
12. 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;16(12):1246–53.
13. Levy M, Broyer M, Arsan A, Levy-Bentolila D, Habib R. Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: natural history and immunopathology. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1976;6:183–228.
14. Saulsbury FT. Epidemiology of Henoch-Schönlein purpura. *Cleve Clin J Med*. 2002;69 Suppl 2:SII87-89.

15. Reamy BV, Williams PM, Lindsay TJ. Henoch-Schönlein purpura. *Am Fam Physician*. 2009;80(7):697–704.
16. Bayram C, Demircin G, Erdoğan O, Bülbül M, Caltik A, Akyüz SG. Prevalence of MEFV gene mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2011;100(5):745–9.
17. Dillon MJ. Henoch-Schönlein purpura: recent advances. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(1 Suppl 44):S66-68.
18. López-Mejías R, Castañeda S, Genre F, Remuzgo-Martínez S, Carmona FD, Llorca J, et al. Genetics of immunoglobulin-A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): An updated review. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):301–15.
19. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium. *Nature*. 1999;401(6756):921–3.
20. López-Mejías R, Genre F, Pérez B, Castañeda S, Ortego-Centeno N, Llorca J et al. Association of HLA-B*41:02 with Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis) in Spanish individuals irrespective of the HLA-DRB1 status. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17(1).
21. Pellegrin M, Matarazzo L, Neri E, Pennesi M, Crovella S. HLA-B35, a common genetic trait, in a familial case of Henoch-Schoenlein purpura and Berger's disease. *Genetics and Molecular Research*. 2014;13(2):2669-2673.
22. Bakema JE, van Egmond M. Immunoglobulin A. *mAbs*. 2011;3(4):352–61.
23. Maliszewski CR, March CJ, Schoenborn MA, Gimpel S, Shen L. Expression cloning of a human Fc receptor for IgA. *J Exp Med*. 1990 Dec 1;172(6):1665–72.
24. Morton HC, van Egmond M, van de Winkel JG. Structure and function of human IgA Fc receptors (Fc alpha R). *Crit Rev Immunol*. 1996;16(4):423–40.
25. Johansen FE, Braathen R, Brandtzaeg P. The J chain is essential for polymeric Ig receptor-mediated epithelial transport of IgA. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2001;167(9):5185–92.
26. Braathen R, Sorensen V, Brandtzaeg P, Sandlie I, Johansen F-E. The carboxyl-terminal domains of IgA and IgM direct isotype-specific polymerization and interaction with the polymeric immunoglobulin receptor. *J Biol Chem*. 2002;277(45):42755–62.
27. Lewis MJ, Pleass RJ, Batten MR, Atkin JD, Woof JM. Structural requirements for the interaction of human IgA with the human polymeric Ig receptor. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2005;175(10):6694–701.
28. Norderhaug IN, Johansen FE, Schjerven H, Brandtzaeg P. Regulation of the formation and external transport of secretory immunoglobulins. *Crit Rev Immunol*. 1999;19(5–6):481–508.
29. Mostov KE. Transepithelial transport of immunoglobulins. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:63–84.
30. Wines BD, Hogarth PM. IgA receptors in health and disease. *Tissue Antigens*. 2006;68(2):103–14.

31. Shibuya A, Sakamoto N, Shimizu Y, Shibuya K, Osawa M, Hiroshima T, et al. Fc alpha/mu receptor mediates endocytosis of IgM-coated microbes. *Nat Immunol.* 2000;1(5):441–6.
32. Stockert R, Kressner M, Collins J, Sternlieb I, Morell A. IgA interaction with the asialoglycoprotein receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1982;79(20):6229–6231.
33. Moura IC, Centelles MN, Arcos-Fajardo M, Malheiros DM, Collawn JF, Cooper MD, et al. Identification of the transferrin receptor as a novel immunoglobulin (Ig)A1 receptor and its enhanced expression on mesangial cells in IgA nephropathy. *J Exp Med.* 2001;194(4):417–25.
34. Lamkhioed B, Gounni AS, Gruart V, Pierce A, Capron A, Capron M. Human eosinophils express a receptor for secretory component. Role in secretory IgA-dependent activation. *Eur J Immunol.* 1995;25(1):117–25.
35. Mantis NJ, Cheung MC, Chintalacheruvu KR, Rey J, Corthésy B, Neutra MR. Selective adherence of IgA to murine Peyer's patch M cells: evidence for a novel IgA receptor. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2002;169(4):1844–51.
36. Kremer EJ, Kalatzis V, Baker E, Callen DF, Sutherland GR, Maliszewski CR. The gene for the human IgA Fc receptor maps to 19q13.4. *Hum Genet* 1992; 89:107-8.
37. Martin AM, Kulski JK, Witt C, Pontarotti P, Christiansen FT. Leukocyte Ig-like receptor complex (LRC) in mice and men. *Trends Immunol.* 2002;23(2):81–8.
38. Vidarsson G, van Der Pol WL, van Den Elsen JM, Vilé H, Jansen M, Duijs J, et al. Activity of human IgG and IgA subclasses in immune defense against *Neisseria meningitidis* serogroup B. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2001;166(10):6250–6.
39. van der Steen L, Tuk CW, Bakema JE, Kooij G, Reijerkerk A, Vidarsson G, et al. Immunoglobulin A: Fc(alpha)RI interactions induce neutrophil migration through release of leukotriene B4. *Gastroenterology.* 2009;137(6):2018-2029.e1-3.
40. Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M, Taradi M, Višnjić D. U: Taradi M, ur. *Imunologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str 10.
41. Crago SS, Kutteh WH, Moro I, Allansmith MR, Radl J, Haaijman JJ, et al. Distribution of IgA1-, IgA2-, and J chain-containing cells in human tissues. *J Immunol.* 1984;132(1):16–8.
42. Roos A, Bouwman LH, van Gijlswijk-Janssen DJ, Faber-Krol MC, Stahl GL, Daha MR. Human IgA activates the complement system via the mannan-binding lectin pathway. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2001;167(5):2861–8.
43. Hiemstra PS, Gorter A, Stuurman ME, Van Es LA, Daha MR. Activation of the alternative pathway of complement by human serum IgA. *Eur J Immunol.* 1987;17(3):321–6.
44. Yang Y-H, Tsai I-J, Chang C-J, Chuang Y-H, Hsu H-Y, Chiang B-L. The Interaction between Circulating Complement Proteins and Cutaneous Microvascular Endothelial Cells in the Development of Childhood Henoch-Schönlein Purpura. *PLOS ONE.* 2015;10(3):e0120411.

45. Jelušić M, Malčić I, et al. *Pedijatrijska reumatologija*. Medicinska naklada, Zagreb. 2014.
46. Hetland L, Susrud K, Lindahl K, Bygum A. Henoch-Schönlein Purpura: A Literature Review. *Acta Dermato Venereologica*. 2017;97(10):1160-1166.
47. Knoppova B, Reily C, Maillard N, Rizk DV, Moldoveanu Z, Mestecky J, et al. The Origin and Activities of IgA1-Containing Immune Complexes in IgA Nephropathy. *Front Immunol*. 2016;7:117.
48. Yang YH, Chang CJ, Chuang YH, Hsu HY, Yu HH, Lee JH, et al. Identification and characterization of IgA antibodies against β 2-glycoprotein I in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Br J Dermatol*. 2012;167(4):874-81.
49. Del Papa N, Guidali L, Sala A, Buccellati C, Khamashta MA, Ichikawa K, et al. Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies. Human polyclonal and monoclonal anti-beta 2-glycoprotein I antibodies react in vitro with endothelial cells through adherent beta 2-glycoprotein I and induce endothelial activation. *Arthritis Rheum*. 1997;40(3):551-61.
50. Yang Y, Lai H, Huang C, Wang L, Lin Y, Chiang B. Sera from children with active Henoch-Schönlein purpura can enhance the production of interleukin 8 by human umbilical venous endothelial cells. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(11):1511-3.
51. Yang Y-H, Huang Y-H, Lin Y-L, Wang L-C, Chuang Y-H, Yu H-H, et al. Circulating IgA from acute stage of childhood Henoch-Schönlein purpura can enhance endothelial interleukin (IL)-8 production through MEK/ERK signalling pathway. *Clin Exp Immunol*. 2006;144(2):247-53.
52. Besbas N, Saatci U, Ruacan S, Ozen S, Sungur A, Bakkaloglu A, et al. The role of cytokines in Henoch Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(6):456-60.
53. Yang Y-H, Wang SJ, Chuang Y-H, Lin Y-T, Chiang B-L. The level of IgA antibodies to human umbilical vein endothelial cells can be enhanced by TNF- α treatment in children with Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Immunol*. 2002;130(2):352-7.
54. Novak J, Rizk D, Takahashi K, Zhang X, Bian Q, Ueda H, et al. New Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Kidney Dis Basel Switz*. 2015;1(1):8-18.
55. González LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch-Schönlein purpura. *Int J Dermatol*. 2009;48(11):1157-65.
56. Einhorn J, Levis JT. Dermatologic Diagnosis: Leukocytoclastic Vasculitis. *Perm J*. 2015;19(3):77-8.
57. Kang Y, Park J, Ha Y-J, Kang M, Park H-J, Lee S-W, et al. Differences in Clinical Manifestations and Outcomes between Adult and Child Patients with Henoch-Schönlein Purpura. *J Korean Med Sci*. 2014;29(2):198-203.
58. Kamath N, Rao S. Henoch-Schonlein purpura: An update. *Indian J Rheumatol*. 2012;7(5):92.
59. Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(3):311-40.

60. Hamdan JM, Barqawi MA. Henoch-Schonlein purpura in children. Influence of age on the incidence of nephritis and arthritis. *Saudi Med J*. 2008;29(4):549–52.
61. Wang X, Zhu Y, Gao L, Wei S, Zhen Y, Ma Q. Henoch-Schönlein purpura with joint involvement: Analysis of 71 cases. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14.
62. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hölttä T, et al. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schonlein purpura: a 6-month prospective study. *Arch Dis Child*. 2010;95(11):871–6.
63. Da Dalt L, Zerbinati C, Strafella MS, Renna S, Riceputi L, Di Pietro P, et al. Henoch-Schönlein purpura and drug and vaccine use in childhood: a case-control study. *Ital J Pediatr*. 2016 Jun 18;42(1):60.
64. Bailey M, Chapin W, Licht H, Reynolds JC. The effects of vasculitis on the gastrointestinal tract and liver. *Gastroenterol Clin North Am*. 1998;27(4):747–82, v–vi.
65. Dalpiaz A, Schwamb R, Miao Y, Gonka J, Walzter W, Khan S. Urological Manifestations of Henoch-Schonlein Purpura: A Review. *Current Urology*. 2014;8(2):66-73.
66. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, 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;69(5):798–806.
67. Chan H, Tang Y-L, Lv X-H, Zhang G-F, Wang M, Yang H-P, et al. Risk Factors Associated with Renal Involvement in Childhood Henoch-Schönlein Purpura: A Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(11):e0167346.
68. Haas M. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. U: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (ur.). *Pathology of the Kidney*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, str. 423–86.
69. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1997;29(6):829–42.
70. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts ISD, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int*. 2009;76(5):534–45.
71. Stefek B, Beck M, Ioffreda M, Gardner L, Stefanski M. Henoch-Schönlein Purpura with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *J Pediatr*. 2015;167(5):1152–4.
72. Rajagopala S, Parameswaran S, Ajmera JS, Ganesh RN, Katrevul A. Diffuse alveolar hemorrhage in IgA nephropathy: a case series and systemic review of the literature. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:109-21.
73. Podjasek JO, Wetter DA, Pittelkow MR, Wada DA. Cutaneous small-vessel vasculitis associated with solid organ malignancies: the Mayo Clinic experience, 1996 to 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(2):e55-65.

74. Zurada JM, Ward KM, Grossman ME. Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5 Suppl):S65-70.
75. Mitsui H, Shibagaki N, Kawamura T, Matsue H, Shimada S. A clinical study of Henoch-Schönlein Purpura associated with malignancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2009;23(4):394–401.
76. Podjasek JO, Wetter DA, Pittelkow MR, Wada DA. Henoch-Schönlein purpura associated with solid-organ malignancies: three case reports and a literature review. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(4):388–92.
77. Uppal SS, Hussain M a. S, Al-Raquum HA, Nampoory MRN, Al-Saeid K, Al-Assousi A, et al. Henoch-Schönlein's purpura in adults versus children/adolescents: A comparative study. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2 Suppl 41):S26-30.
78. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in Adults: Outcome and Prognostic Factors. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1271–8.
79. Audemard-Verger A, Terrier B, Dechartres A, Chanal J, Amoura Z, Le Gouellec N, et al. Characteristics and Management of IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein) in Adults: Data From 260 Patients Included in a French Multicenter Retrospective Survey: IgA VASCULITIS IN ADULTS. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(9):1862–70.
80. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1114–21.
81. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37(2):187–92.
82. Kr L, D K, Jr MM, Mp H. Immunoglobulin-A--associated small-vessel vasculitis: a 10-year experience at the Massachusetts General Hospital. *J Am Acad Dermatol*. 2011;66(5):813–22.
83. Helander SD, De Castro FR, Gibson LE. Henoch-Schönlein purpura: clinicopathologic correlation of cutaneous vascular IgA deposits and the relationship to leukocytoclastic vasculitis. *Acta Derm Venereol*. 1995;75(2):125–9.
84. Hočevár A, Rotar Z, Jurčić V, Pižem J, Čučnik S, Vizjak A, et al. IgA vasculitis in adults: the performance of the EULAR/PRINTO/PRES classification criteria in adults. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1).
85. Bluman J, Goldman RD. Henoch-Schönlein purpura in children: limited benefit of corticosteroids. *Can Fam Physician Med Fam Can*. 2014;60(11):1007–10.
86. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(6):395–409.
87. 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. *Rheumatol Oxf Engl*. 2019;58(9):1607–16.

88. Bellan M, Pirisi M, Sainaghi PP. Long-term remission of corticosteroid- and cyclophosphamide-resistant Henoch-Schönlein purpura with rituximab. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(1):83–4.
89. Kattah AG, Fervenza FC, Roccatello D. Rituximab-based novel strategies for the treatment of immune-mediated glomerular diseases. *Autoimmun Rev*. 2013;12(8):854–9.
90. Shenoy M, Ognjanovic MV, Coulthard MG. Treating severe Henoch-Schönlein and IgA nephritis with plasmapheresis alone. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2007;22(8):1167–71.
91. Meulders Q, Pirson Y, Cosyns JP, Squifflet JP, van Ypersele de Strihou C. Course of Henoch-Schönlein nephritis after renal transplantation. Report on ten patients and review of the literature. *Transplantation*. 1994;58(11):1179–86.
92. Nast CC, Ward HJ, Koyle MA, Cohen AH. Recurrent Henoch-Schönlein purpura following renal transplantation. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1987;9(1):39–43.
93. Hasegawa A, Kawamura T, Ito H, Hasegawa O, Ogawa O, Honda M, et al. Fate of renal grafts with recurrent Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Transplant Proc*. 1989;21(1 Pt 2):2130–3.
94. Kanaan N, Mourad G, Thervet E, Peeters P, Hourmant M, Vanrenterghem Y, et al. Recurrence and graft loss after kidney transplantation for henoch-schonlein purpura nephritis: a multicenter analysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2011;6(7):1768–72.
95. Thervet E, Aouizerate J, Noel LH, Brocheriou I, Martinez F, Mamzer M-F, et al. Histologic recurrence of Henoch-Schonlein Purpura nephropathy after renal transplantation on routine allograft biopsy. *Transplantation*. 2011;92(8):907–12.
96. Ponticelli C, Moroni G, Glassock RJ. Recurrence of Secondary Glomerular Disease after Renal Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1214–21.
97. Saulsbury FT. Successful treatment of prolonged Henoch-Schönlein purpura with colchicine. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009;48(8):866–8.
98. Shin JI, Lee JS, Chung KS. Dapsone therapy for Henoch-Schonlein purpura. *Arch Dis Child*. 2006;91(8):714.
99. Byun J-W, Song H-J, Kim L, Shin J-H, Choi G-S. Predictive factors of relapse in adult with Henoch-Schönlein purpura. *Am J Dermatopathol*. 2012;34(2):139–44.
100. Prais D, Amir J, Nussinovitch M. Recurrent Henoch-Schönlein purpura in children. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2007;13(1):25–8.
101. Cao R, Lau S, Tan V, Tey HL. Adult Henoch-Schönlein purpura: Clinical and histopathological predictors of systemic disease and profound renal disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(5):577–82.
102. Poterucha TJ, Wetter DA, Gibson LE, Camilleri MJ, Lohse CM. Histopathology and correlates of systemic disease in adult Henoch-Schönlein purpura: a retrospective study of microscopic and clinical findings in 68 patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):420-424.e3.

103. Batu ED, Sarı A, Erden A, Sönmez HE, Armağan B, Kalyoncu U, et al. Comparing immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) in children and adults: a single-centre study from Turkey. *Scand J Rheumatol.* 2018;47(6):481–6.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 26.2.1996. u Zagrebu, gdje sam završila OŠ Matka Laginje i XV.gimnaziju. Tijekom školovanja natjecala sam se na državnim natjecanjima iz engleskog jezika. Upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu 2014.g. Tijekom studiranja bila sam članica organizacije Croomsic. Volontirala sam u raznim aktivnostima, kao što su držanje predavanja na temu prve pomoći u srednjim školama u Daruvaru i Bjelovaru. U sklopu sekcije za neuroznanost držala sam predavanja tijekom Tjedna mozga na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Natjecala sam se kao predstavnica Medicinskog fakulteta u Zagrebu na sportskim natjecanjima u stolnom tenisu. Provela sam mjesec dana u Španjolskoj na internacionalnoj razmjeni studenata tijekom koje sam odradila kliničku praksu u bolnici Quirónsalud Málaga. Područje interesa mi je interna medicina. Bila sam demonstrator na engleskim studijima u sklopu kolegija „History Taking and Physical Examination“ tijekom jedne akademske godine. Sudjelovala sam u pisanju radova za časopise i sažetaka za domaće i međunarodne kongrese iz područja kliničke imunologije i reumatologije. Govorim engleski tečno te se služim španjolskim i njemačkim jezikom.