# **Sveučilište u Zagrebu**

# **Medicinski fakultet**

# **Ante Vidović**

# **UTJECAJ KOŽNIH MANIFESTACIJA NA KLINIČKE ZNAČAJKE U IgA VASKULITISU**

**Zagreb, 2022.**

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za kliničku imunologiju, reumatologiju i alergologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Referentnom centru za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, pod mentorskim vodstvom prof. dr. sc. Marije Jelušić Dražić u sklopu znanstvenog projekta “**Histološki, klinički, laboratorijski i genski prediktori ishoda bolesnika s Henoch-Schönleinovom purpurom i nefritisom**” (šifra projekta HRZZ-IP-2019-04-8822, voditeljica projekta: prof. dr. sc. Marija Jelušić Dražić) i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2021./2022.

**POPIS KRATICA**

**ACE:** angiotenzin konvertirajući enzim

**ANA:** antinuklearna protutijela

**ANCA:** antineutrofilna citoplazmatska protutijela

**APTV:** aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

**ASTO:** antistreptolizinski O titar

**CRP:** C-reaktivni protein

**CH50:** razina ukupnog komplementa

**eGRF:** procijenjena brzina glomerularne filtracije

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

*Rheumatism*)

**GWAS:** cjelogenomsko sekvencioniranje (eng. *Genome wide association studies*)

**Hb:** hemoglobin

**HSP:** Henoch-Schönleinova purpura

**IgA:** imunoglobulin A

**IgG:** Imunoglobulin G

**IgM:** Imunoglobulin M

**uIgE:**  ukupni imunoglobulin E

**IgAV:** imunoglobulin A vaskulitis

**IgAVN:** IgA vaskulitis nefritis

**IR:** interkvartilni raspon

**MMP-2:** matriks metaloproteinaza 2

**MMP-9:** matriks metaloproteinaza 9

**NSAID:** nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

**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*)

**SHARE:** eng. *Single Hub and Acess point for paediatric Rheumatology in Europe*

**SE:** sedimentacija eritrocita

**PV:** protrombinsko vrijeme

SADRŽAJ RADA

[1. UVOD 1](#_Toc74693060)

[1.1. Etiologija i epidemiologija IgA vaskulitisa 1](#_Toc74693061)

[1.2. Klinička slika i liječenje IgA vaskulitisa 1](#_Toc74693062)

[2. *OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA* 2](#_Toc74693064)

[2.1. Opći cilj rada 2](#_Toc74693061)

[2.2. Specifični ciljevi rada 2](#_Toc74693061)

[3. ISPITANICI I METODE 2](#_Toc74693065)

[4. REZULTATI 4](#_Toc74693069)

[4.1. Usporedba kliničkih i demografskih parametara bolesnika koji su imali kožne lezije samo po donjim ekstremitetima i bolesnika s kožnim lezijama proširenim iznad donjih ekstremiteta 4](#_Toc74693070)

[4.2. Usporedba laboratorijskih parametara bolesnika koji su imali kožne lezije samo po donjim ekstremitetima i bolesnika s kožnim lezijama proširenim iznad donjih ekstremiteta 6](#_Toc74693071)

[4.3. Usporedba kliničkih i demografskih parametara bolesnika koji su imali teške kožne promjene s ostalim bolesnicima 8](#_Toc74693072)

[5. RASPRAVA 9](#_Toc74693073)

[6. ZAKLJUČCI 11](#_Toc74693074)

[7. ZAHVALE 12](#_Toc74693075)

[8. POPIS LITERATURE 13](#_Toc74693076)

[9. SAŽETAK 15](#_Toc74693077)

[10. SUMMARY 16](#_Toc74693078)

[11. ŽIVOTOPIS 17](#_Toc74693078)

1. UVOD
   1. **Etiologija i epidemiologija IgA vaskulitisa**

IgA vaskulitis (IgAV), otprije poznat kao Henoch-Schönleinova purpura (HSP), najčešći je vaskulitis dječje dobi s procijenjenom svjetskom godišnjom incidencijom 3-55,9 na 100 000 djece (1-3). U Republici Hrvatskoj prosječna godišnja incidencija IgAV-a je 6,79 na 100 000 djece (4). Etiologija IgAV-a nije još uvijek u potpunosti poznata, međutim dosadašnji podaci ukazuju na važnost infektivne etiologije. Infekcija gornjeg respiratornog trakta prethodi IgAV-u u 90% slučajeva. Najčešće su to virusne infekcije, ali mogu biti i bakterijske, ponajprije streptokokne (19).

* 1. **Klinička slika i liječenje IgA vaskulitisa**

U većini slučajeva IgAV prezentira se blagom vrućicom i kožnim promjenama. Palpabilna purpura i/ili petehije bez trombocitopenije i drugog podležećeg koagulacijskog poremećaja prepoznatljivo su obilježje bolesti te ujedno i neophodan kriterij u postavljanju dijagnoze (5). Purpurični osip najčešće je rasprostranjen po ekstenzornim stranama donjih udova i gluteusima premda može biti proširen i na gornje udove, trbuh, lice i uške. U početku se kožne lezije očituju kao grozdovi eritema, urtike i makulopapulozni osip, a potom prelaze u petehije, ekhimoze i ljubičaste induracije promjera do 1 cm koje su raspoređene između prethodno promijenjene kože. Kožne lezije potom mijenjaju boju od crvene i ljubičaste do smećkaste boje da bi nakon desetak dana izblijedjele ostavljajući kod pojedinih bolesnika područja postupalne hiperpigmentacije (6). U manje od 5% djece može doći i do razvitka nekroza, ulceracija i bula na koži, dok je pojava takvih kožnih oblika opisana u čak 60% odraslih bolesnika (7). U takvim slučajevima, kao i kod kožnih lezija koje su difuzno rasprostranjene preporučeno je napraviti i biopsiju kože kako bi se isključili drugi vaskulitisi, posebno ANCA-povezani vaskulitisi (8). Biopsija kože u bolesnika s IgAV pokazuje leukocitoklastični vaskulitis kojeg obilježava fibrinoidna nekroza malih krvnih žila papilarnog dermisa (kapilare, venule i arteriole), perivaskularni edem i neutrofilna infiltracija s fragmentacijom njihovih jezgara dok nalaz direktne imunofluorescencije kože pokazuje predominantne IgA depozite i C3 komponente komplementa u dermisu (5). I dok purpurični osip uobičajeno prolazi spontano, odnosno na primjenu kratkotrajnog simptomatskog liječenja, najteži kožni oblici zahtijevaju posebnu terapiju. Osim toga, već su neka prethodna istraživanja pokazala da rasprostranjenost purpuričnog osipa kao i recidivi purpure mogu značajno pridonositi povećanom riziku za nastanak težih gastrointestinalnih oblika bolesti kao i razvitku IgA vaskulitis nefritisa (IgAVN), najznačajnije kronične komplikacije bolesti (9-12). Osim kožnog osipa, zahvaćeni mogu biti zglobovi, gastrointestinalni sustav ili bubrezi, a vrlo rijetko pogođeni su respiratorni i središnji živčani sustav. Zahvaćenost se zglobova najčešće očituje kao oteklina i/ili bolovi. Od gastrointestinalnih simptoma najzastupljeniji su bolovi i hemoragije, a zahvaćenost bubrega očituje se uglavnom hematurijom i/ili proteinurijom (5). U liječenju bolesnika s IgAV-om primjenjujemo prvenstveno simptomatsku terapiju te analgetike. Kod težih slučajeva u terapiju se mogu uvesti i kortikosteroidi ili pak imunosupresivi, a ako pacijent ima kontinuiranu proteinuriju 3 mjeseca, indicirani su ACE inhibitori (8).

1. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA
   1. **Opći cilj rada**

**Opći cilj** rada jest utvrditi osobitosti kožnih promjena u bolesnika s IgAV-om te ispitati njihov utjecaj na kliničke i laboratorijske značajke te odabir terapije.

* 1. **Specifični ciljevi rada**

**Specifični ciljevi** rada su:

1. ispitati imaju li bolesnici s kožnim promjenama proširenim iznad donjih udova češće zahvaćene druge organe i organske sustave u odnosu na bolesnike s kožnim osipom ograničenim na donje udove i glutealno područje
2. istražiti utječe li težina kožnih manifestacija IgAV-a na laboratorijske nalaze bolesnika
3. ispitati imaju li bolesnici s teškim kožnim promjenama češće zahvaćene druge organe i organske sustave u odnosu na ostale bolesnike
4. istražiti postoji li povezanost između težine kožnih očitovanja bolesti i upotrebe glukokortikoida i antihipertenziva u liječenju
5. analizirati postoje li dugoročne posljedice teških kožnih manifestacija IgAV-a
6. ISPITANICI I METODE

U razdoblju od siječnja 2009. do prosinca 2021. u Zavodu za kliničku imunologiju, reumatologiju i alergologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Referentnom centru za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Republike Hrvatske provedeno je retrospektivno istraživanje u koje su uključeni bolesnici mlađi od 18 godina s postavljenom dijagnozom IgAV-a sukladno EULAR/PRINTO/PRES kriterijima (5). Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Demografski, klinički i laboratorijski podaci o bolesnicima prikupljeni su iz baze podataka temeljene na medicinskoj dokumentaciji. Demografski podaci uključivali su spol i dob pri dijagnozi IgAV, dok su klinički podaci uključivali trajanje hospitalizacije izražene u danima, vodeći početni simptom bolesti, postojanje i vrstu prodromalne infekcije, izolirane mikrobiološke uzročnike, rasprostranjenost purpuričnog osipa, zahvaćenost zglobova, gastrointestinalnog sustava, bubrega i urogenitalnog sustava, prisutnost teških kožnih promjena (ulceracije, nekroze, bule), vrijeme od početka bolesti do pojave nefritisa (u danima), vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka, biopsiju kože, biopsiju bubrega, vrstu lijekova i broj relapsa. Purpurični je osip prema rasprostranjenosti kategoriziran u jednu od dvije skupine: 1. purpurični osip lokaliziran na donjim udovima i glutealno; 2. purpurični osip proširen iznad donjih udova na gornje udove, trup i lice (generalizirana purpura). Relaps bolesti definiran je kao ponovna pojava simptoma i znakova karakterističnih za IgAV nakon asimptomatskog razdoblja u trajanju od najmanje jednog mjeseca. Laboratorijski nalazi uključivali su upalne pokazatelje: sedimentaciju eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP) i feritin; broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, broj leukocita, broj trombocita; biokemijske pretrage krvi: kreatinin, ureju, procijenjenu glomerularnu filtraciju (engl. estimated glomerular filtration rate, eGFR), ukupne proteine, serumske albumine; koagulacijske pretrage: protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), fibrinogen, D-dimere; pretrage urina: prisutnost eritrociturije (definirane kao >5 eritrocita u sedimentu urina) i/ili proteinurije (definirane kao ≥2+ proteina u sedimentu urina), omjer albumin/kreatinin u urinu (vrijednosti >3 mg/mmol smatrane su patološkom); analizu 24-satnog urina za kvantifikaciju proteinurije (definirane kao >0.15 g/dU sveukupno izlučenih proteina); imunološke pretrage: razrede imunoglobulina (IgA, IgG, IgM, ukupni IgE), antinuklearna antitijela (ANA), C3 i C4 komponente komplementa, razinu ukupnog komplementa (CH50), antistreptolizinski O titar (ASTO) i analizu stolice na okultno krvarenje. Mikrobiološke pretrage u bolesnika s anamnezom infekcije uključivale su obrisak nosne sluznice i ždrijela.

Statistička obrada podataka izvršena je pomoću programa MedCalc za Windows operativni sustav, a podaci su prikazani tablično i grafički. Normalnost raspodjele podataka ispitivana je pomoću Shapiro-Wilkovljevog testa. Kontinuirane varijable za vrijednosti koje nemaju normalnu distribuciju prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon (od 25 do 75 centile), a kategoričke varijable prikazane su u postocima. Razlike u kategorijskim varijablama između grupa pacijenata ispitivane su pomoću χ2 testa i Fisherovog egzaktnog testa, a u kvantitativnim pomoću Mann-Whitneyjevog U testa. Sve p-vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima.

1. REZULTATI

**4.1. Usporedba kliničkih i demografskih parametara bolesnika koji su imali kožne lezije samo po donjim ekstremitetima i bolesnika s kožnim lezijama proširenim iznad donjih ekstremiteta**

U razdoblju od 1. siječnja 2009. do zaključno 31. prosinca 2021. dijagnosticirano je 234 bolesnika s IgAV-om, među kojima je bilo 124 dječaka i 110 djevojčica, u omjeru 1,13:1 s medijanom dobi od 6,5 (4,5-8,2) godina u trenutku dijagnoze. U tablici 1 prikazane su demografske i kliničke karakteristike bolesnika s IgAV-om.

Tablica 1 Demografske i kliničke karakteristike bolesnika s IgAV-om, N = 234 (%)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Parametri | IgAV bolesnici s kožnim lezijama samo po donjim ekstremitetima (N=131) | IgAV bolesnici s kožnim lezijama proširenim iznad donjih ekstremiteta (N=103) | p vrijednost |
| Ž | 63 (48,1%) | 47 (45,6%) | 0,708a |
| M | 68 (51,9%) | 56 (54,4%) |
| Dob (godine) | 6,5 (4,5-8,1) | 6,5 (4,5-8,3) | 0,7a |
| Prvi simptom bolesti | | | |
| Kožni osip | 67 (51,1%) | 60 (58,3%) | 0,278a |
| Artritis/artralgije | 46 (35,1%) | 26 (25,2%) |
| Probavni sustav | 18 (13,8%) | 17 (16,5%) |
| Hospitalizacija (dani) | 10 (5-13) | 12 (8-18) | **0,006a** |
| Infekcija | 90 (68,7%) | 67 (65%) | 0,554a |
| Klinička slika | | | |
| Subkutani edem | 25 (19,1%) | 18 (17,5%) | 0,753a |
| Recidivirajući osip | 25 (19,1%) | 22 (21,4%) | 0,666a |
| Teške kožne promjene (ulceracije, nekroze) | 6 (6,2%) | 5 (4,8%) | 0,922b |
| Biopsija kože | 0 (0%) | 1 (0,97%) | 0,258b |
| Artritis/artralgije | 102 (77,8%) | 69 (67%) | 0,063a |
| Zahvaćanje GI sustava | 48 (36,6%) | 52 (50,5%) | **0,033a** |
| Teške GI komplikacije (krvarenje iz probavnog sustava, intususcepcija, invaginacija crijeva) | 9 (6,9%) | 11 (10,7%) | 0,301a |
| IgAVN | 26 (19,8%) | 32 (31,1%) | **0,048a** |
| Vrijeme od dijagnoze do pojave IgAVN-a:  medijan (IR) | 2,5 (0-5,25) | 7,5 (3,25-24) | **0,007c** |
| Biopsija bubrega | 9 (6,8%) | 16 (15,5%) | **0,033a** |
| Zahvaćenost skrotuma i urogenitalnog sustava (N= broj dječaka) | 9 (13,2%) | 5 (9%) | 0,573b |
| Terapija | | | |
| NSAID | 79 (60,3%) | 56 (54,4%) | 0,361a |
| Glukokortikoidi | 69 (52,7%) | 70 (68%) | **0,018a** |
| ACE inhibitori | 7 (5,3%) | 15 (14,5%) | **0,016a** |
| Imunosupresivi | 4 (3%) | 8 (7,8%) | 0,137b |
| RELAPS | 25 (19,1%) | 25 (24,3%) | 0,336a |

Ž: ženski spol; M: muški spol; GI: gastrointestinalni; IR: interkvartilni raspon;   
Podaci su prikazani u postocima, statistička značajnost postavljena na \*p<0,05   
aX2 test, bFisherov egzaktni test, cMann-Whitneyjev U test

Najčešće kožne eflorescencije u navedenoj kohorti bolesnika bile su papule u kombinaciji s purpuričnim promjenama, koje su bile prisutne u 122 bolesnika (52,2%). Sljedeće su po učestalosti bile izolirane petehije, koje je imalo 82 bolesnika (35%) dok je najrjeđe bila zastupljena kombinacija purpuričnih i makuloznih promjena (u 15 bolesnika odnosno njih 6,4%). Purpurične promjene uz hematome bile su prisutne u 4 bolesnika (1,7%). Teške kožne promjene, ulceracije i nekroze, imalo je 11 bolesnika (4,7%) (slika 1.).

Slika 1. Grafički prikaz učestalosti kožnih oblika u bolesnika s IgAV-om

U 47 bolesnika (20,1%) kožne promjene imale su barem jedan recidiv. Kožni osip lokaliziran po nogama i glutealno imao je 131 bolesnik (56%), u 50 bolesnika je osip osim donjih udova zahvatio i ruke (21,4%) dok je 53 bolesnika imalo zahvaćenu kožu nogu, ruku, trupa i lica (22,6%).

Biopsija kože učinjena je u samo jednog bolesnika koji je po koži ruku i nogu imao gust purpuričan osip s eflorescencijama promjera 1 cm i centralnim nekrozama te papule po koži lica. Bioptat kože ukazivao je na leukocitoklastični vaskulitis s neutrofilnom infiltracijom posebno u malim krvnim žilama dermisa i depozitima IgA i C3 te je time patohistološki nalaz s kliničkom slikom bolesnika uklopljen u dijagnozu IgAV-a.

Statistički značajno veći udio bolesnika s kožnim osipom proširenim iznad donjih udova imao je zahvaćen gastrointestinalni sustav (50,5% u odnosu na 36,6%, p=0,033), razvio je IgAVN (31,1% u odnosu na 19,8%, p=0,048), imao proteinuriju u nalazu urina (24,3% u odnosu na 12,2%, p=0,016) te bio podvrgnut biopsiji bubrega (15,5% u odnosu na 6,8%, p=0,033) u odnosu na bolesnike s kožnim osipom ograničenim samo na donje udove.

Bolesnici s kožnim osipom proširenim iznad donjih udova češće su liječeni glukokortikoidima (68% u odnosu na 52,7%, p=0,018) i antihipertenzivima iz skupine inhibitora angiotenzin konvertaze (14,5% u odnosu na 5,3%, p=0,016) uz dulje trajanje hospitalizacije (p=0,006), a vrijeme do nastupa IgAVN-a također je bilo dulje (p=0,007).

**4.2. Usporedba laboratorijskih parametara bolesnika koji su imali kožne lezije samo po donjim ekstremitetima i bolesnika s kožnim lezijama proširenim iznad donjih ekstremiteta**

Analizom laboratorijskih nalaza nisu uočene statistički značajne razlike između skupina u većini parametara (tablica 2). Trombociti su statistički značajno bili niži kod bolesnika s kožnim osipom proširenim iznad donjih udova (347 u odnosu na 369, p=0,044). Također, ista skupina pacijenata imala je veću proteinuriju (25 u odnosu na 16, p=0,016).

Tablica 2 Laboratorijski nalazi bolesnika s IgAV-om, N = 234 (%)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Karakteristike | IgAV bolesnici s kožnim lezijama samo po donjim ekstremitetima (N=131) | IgAV bolesnici s kožnim lezijama proširenim iznad donjih ekstremiteta (N=103) | p vrijednost |
| SE (mm/h): medijan (IR) | 17 (11-32) | 17 (10,4-26,5) | 0,685c |
| CRP (mg/L): medijan (IR) | 6,2 (1,9-13,9) | 7,5 (2,4-16,8) | 0,423c |
| Eritrociti (1012/L): medijan (IR) | 4,65 (4,41-5) | 4,65 (4,43-5) | 0,704c |
| Hemoglobin (g/L): medijan (IR) | 126 (118-133) | 127,5 (118-133) | 0,354c |
| Hematokrit: medijan (IR) | 0,36 (0,34-0,39) | 0,37 (0,35-0,39) | 0,629c |
| Leukociti (109/L): medijan (IR) | 10,1 (7,9-12,5) | 10,8 (8,2-13,2) | 0,442c |
| Trombociti (109/L): medijan (IR) | 369 (307-439) | 347 (279-384,5) | **0,044**c |
| Kreatinin (µmol/L): medijan (IR) | 42 (31-54) | 41 (32-59,5) | 0,859c |
| Ureja (mmol/L): medijan (IR) | 4,1 (3,3-4,7) | 4 (3,4-4,8) | 0,227c |
| eGFR: medijan (IR) | 128,5 (115,3-147) | 129 (116,5-150) | 0,979c |
| Feritin (ng/mL): medijan (IR) | 65,3 (43,9-102,8) | 70,5 (50,9-97,9) | 0,895c |
| PV: medijan (IR) | 1,0 (0,9-1,1) | 0,9 (0,8-1,1) | 0,179c |
| APTV (s): medijan (IR) | 25,8 (23,8-27,7) | 25,2 (23,4-26,6) | 0,545c |
| Fibrinogen (g/L): medijan (IR) | 3,4 (2,9-4) | 3,3 (2,7-4,1) | 0,606c |
| D-dimeri (µg/L): medijan (IR) | 2,1 (0,9-4,2) | 2,5 (0,7-5,1) | 0,413c |
| Eritrociturija: n(broj) | 22 (16,8%) | 22 (21,4%) | 0,375a |
| Proteinurija: n(broj) | 16 (12,2%) | 25 (24,3%) | **0,016a** |
| Omjer albumin/kreatinin u urinu: medijan (IR) | 6,2 (1,4-22,3) | 15,7 (3,2-52,6) | 0,327c |
| 24-satna proteinurija (g/dU): medijan (IR) | 0,09 (0,06-0,14) | 0,13 (0,07-0,27) | 0,836c |
| Ukupni proteini (g/L): medijan (IR) | 70 (67-74) | 69,5 (65-73) | 0,243c |
| Albumini (g/L): medijan (IR) | 38,5 (35,1-41,3) | 38,8 (35,9-42,4) | 0,865c |
| IgA (g/L): medijan (IR) | 1,9 (1,4-2,6) | 1,8 (1,3-2,4) | 0,383c |
| IgG (g/L): medijan (IR) | 10,2 (8,7-12,4) | 9,7 (7,7-11,7) | 0,312c |
| IgM (g/L): medijan (IR) | 0,9 (0,7-1,2) | 0,9 (0,7-1,2) | 0,678c |
| uIgE (g/L): medijan (IR) | 85,8 (16,4-217,5) | 36,2 (24,6-79,8) | 0,315c |
| ANA (+/-): n (broj) | 8 (6,1%) | 12 (11,6%) | 0,132a |
| C3 (g/L): medijan (IR) | 1,26 (1,11-1,42) | 1,31 (1,12-1,41) | 0,749c |
| C4 (g/L): medijan (IR) | 0,26 (0,21-0,31) | 0,24 (0,18-0,3) | 0,502c |
| CH50 (%): medijan (IR) | 97 (85-111) | 94 (79-110) | 0,860c |
| ASTO: medijan (IR) | 161 (69-492) | 155 (22-421,8) | 0,161c |
| Stolica pozitivna na okultno krvarenje  (+/-): n(broj) | 26 (19,8%) | 26 (25,2%) | 0,324a |

C3: C3 komponenta komplementa; C4: C4 komponenta komplementa; CH50: ukupni komplement; ASTO: antistreptolizinski titar; IR: interkvartilni raspon  
Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) i u postocima, statistička značajnost postavljena na \*P<0,05   
aX2 test, bFisherov egzaktni test, cMann-Whitneyjev U test

**4.3. Usporedba kliničkih i demografskih parametara bolesnika koji su imali teške kožne promjene s ostalim bolesnicima**

Također nije uočena statistički značajna razlika u zahvaćanju gastrointestinalnog sustava (45,5% u odnosu na 42,6%, p=0,852) i pojavnosti IgAVN-a (45,5% u odnosu na 23,8%, p=0,146) u bolesnika s teškim kožnim promjenama u odnosu na sve preostale bolesnike. Među 11 bolesnika s teškim kožnim promjenama njih 10 (90,9%) liječeno je sistemskim glukokortikoidima dok je u samo jednog bolesnika za ulceracije primijenjena lokalna glukokortikoidna terapija. Bolesnici s ulceracijama i nekrozama su statistički značajnije liječeni sistemskom glukokortikoidnom terapijom u odnosu na sve ostale bolesnike (90,9% u odnosu na 57,8%, p=0,031). Kod 1 bolesnika (9,1%) nakon ulceracija zaostali su ožiljci, a kod 3 bolesnika (27,3%) hiperpigmentacije. Svi bolesnici praćeni su barem 6 mjeseci tijekom kojeg su se recidivi kožnog osipa javili kod 47 bolesnika (20,1%). U 224 bolesnika (95,8%) s IgAV-om došlo je do potpunog izlječenja dok je njih 10 (4,3%) imalo IgAVN s proteinurijom <1 g/dU te je dalje nastavljeno njihovo kliničko praćenje.

1. RASPRAVA

Svrha ovog retrospektivnog istraživanja provedenog u Referentnom centru za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Republike Hrvatske bila je analizirati kožne manifestacije, ključni klinički kriterij za dijagnozu ovog najčešćeg vaskulitisa dječje dobi te ukazati na moguću povezanost osobitosti kožnih promjena s drugim kliničkim i laboratorijskim značajkama bolesti. U najvećeg broja djece s IgAV-om kožne promjene su tipične u vidu palpabilne netrombocitopenične purpure lokalizirane po donjim udovima i glutealno (5,6). U našoj kohorti od 234 bolesnika svi su imali kožni osip u predjelu donjih udova, najčešće po potkoljenicama i stopalima, a tipičan palpabilni kožni osip sveukupno imalo je 204 bolesnika (87,2%) što u praktičnom smislu kliničaru s velikom sigurnošću omogućuje dijagnosticiranje bolesti. Međutim, moguća je i pojava nešto manje uobičajenih kožnih promjena poput papula, makula ili hematoma u kombinaciji s tipičnim osipom. Najteže kožne promjene u vidu ulceracija i nekroza razvilo je 11 bolesnika (4,7%) što je u skladu s literaturnim podacima (6,7). Točan uzrok i mehanizam nastanka takvih kožnih promjena u IgAV-u nisu jasni, a uključuju traumu, pritisak, fragilitet kože, imunološku disregulaciju, lokalno djelovanje leukocitne esteraze i matriks metaloproteinaza 2 i 9 (MMP-2 i MMP-9) koje dovode do proteolize kolagena u koži (13). Proučavajući mogući utjecaj težih kožnih manifestacija na kliničke osobitosti bolesti uočili smo da su literaturni podaci oskudni i kontradiktorni (9,14-16). U ovoj kohorti od 234 bolesnika s IgAV-om, u kojoj je njih 11 (4,7%) razvilo najteže kožne promjene, nije uočena značajna povezanost s drugim kliničkim manifestacijama bolesti, ponajprije gastrointestinalnim manifestacijama i IgAVN-om.

Više istraživanja ispitivalo je postoji li povezanost između rasprostranjenosti kožnog osipa i sistemskih manifestacija u IgAV-u (9-12,17,18). Neka istraživanja pokazala su da kožne promjene raširene iznad razine struka značajno povećavaju rizik za zahvaćanje gastrointestinalnog sustava (9,11,12) i razvoj IgAVN-a (9,10,17) dok su istraživanja provedena na skupini odraslih bolesnika s IgAV-om pokazala značajniju povezanost s razvojem artritisa (17). S druge strane, Poterucha i suradnici nisu pronašli vezu između rasprostranjenosti kožnog osipa i sistemskih manifestacija u IgAV-u (18). U našoj kohorti bolesnika također je uočeno da bolesnici s kožnim osipom proširenim iznad donjih udova imaju češće zahvaćen gastrointestinalni sustav i veću pojavnost IgAVN-a. Druga povezanost između kožnih promjena proširenih iznad donjih udova i IgAVN-a očituje se i u većoj učestalosti proteinurije i duljem vremenu potrebnom za nastanak IgAVN-a. Ovi bolesnici bili su češće podvrgnuti invazivnim postupcima poput biopsije bubrega. Budući da kožni osip koji se proširio od donjih udova i gluteusa na ruke, trup i lice označava da upalni proces u malim krvnim žilama tinja uz kontinuirano otpuštanje medijatora upale, čini se logičnim zaključiti da takvi bolesnici s većom učestalošću razvijaju gastrointestinalne manifestacije i IgAVN, imaju značajno dulju hospitalizaciju, kao i potrebu za liječenjem sistemskim glukokortikoidima i antihipertenzivnim lijekovima. Prema SHARE (engl. Single-Hub Access for Pediatric Rheumatology in Europe) preporukama peroralni prednizolon indiciran je u liječenju blagog i umjerenog IgAVN-a, dok je antihipertenzive iz skupine inhibitora angiotenzin konvertaze poželjno uključiti u svih bolesnika u kojih se u sklopu IgAVN-a pojavila proteinurija radi povoljnog učinka na prevenciju ili ograničavanje sekundarnog glomerularnog oštećenja (8). Premda u SHARE preporukama nisu navedene smjernice za liječenje proširenih kožnih promjena kao i onih najtežih, većina naših bolesnika je i u takvim slučajevima dobivala sistemske glukokortikoide, osobito bolesnici s ulceracijama i nekrozama. Budući da je u velikog broja bolesnika dijagnoza IgAV-a jasna već na osnovi kliničke slike, biopsija kože rijetko je indicirana. O tome također govore i SHARE preporuke prema kojima je biopsija kože potrebna u slučaju atipičnog osipa kako bi se isključile druge dijagnoze, osobito ANCA-povezani vaskulitisi koji se u starije djece u početku bolesti mogu očitovati simptomima i znakovima kompatibilnim s IgAV-om. U slučaju da postoji indikacija za biopsiju kože, ona se treba napraviti na mjestu najsvježijih kožnih promjena (8). U našem istraživanju biopsija kože je učinjena u samo jednog bolesnika s teškim kožnim promjenama i atipičnim izgledom purpuričnog osipa. Stoga se može reći da je biopsija kože u djece s IgAV-om izuzetak, a ne pravilo. Svi bolesnici praćeni su barem 6 mjeseci i kod svih je došlo do oporavka kožnih promjena, osim u jednog bolesnika s ulceracijama koji je razvio ožiljke. Deset bolesnika i nadalje se klinički prati i liječi zbog IgAVN-a.

Glavno ograničenje u ovom radu retrospektivna je priroda istraživanja kao i mali broj bolesnika s najtežim kožnim manifestacijama u vidu ulceracija i nekroza na osnovu čega bi se mogle donijeti preporuke vezane uz terapiju i praćenje takvih bolesnika, što svakako ostaje jedan od budućih izazova. Ipak, dali smo pregled kožnih manifestacija najčešćeg vaskulitisa dječje dobi u Republici Hrvatskoj u kojem smo uočili da je učestalost teških kožnih promjena u IgAV-u rjeđa od klasične slike purpuričnog osipa i/ili petehija. Također smo uočili da su bolesnici s kožnim osipom koji se proširio od donjih udova na ruke, trup i lice imali češće sistemske manifestacije bolesti, odnosno češće zahvaćen gastrointestinalni sustav i veću pojavnost IgAVN-a, što svakako nalaže pomnije kliničko praćenje takvih bolesnika kako bi se na vrijeme prepoznale i liječile moguće komplikacije IgAV-a.

1. ZAKLJUČCI

Kroz ovo istraživanje uočili smo da bolesnici s kožnim osipom proširenim iznad donjih udova imaju češće zahvaćen gastrointestinalni sustav, češću pojavu IgAVN-a, nižu razinu trombocita i veću proteinuriju. Učestalost teških kožnih promjena poput ulceracija, nekroza i bula u IgAV-u rjeđa je od klasične slike kožnog osipa i takvi bolesnici zahtijevali su liječenje sustavnim glukokortikoidima i antihipertenzivima. Također, u dijelu tih bolesnika zaostale su i dugoročne posljedice kožnog osipa poput ožiljaka i hiperpigmentacije. Sve nam to govori u prilog kako kožne manifestacije IgAV-a utječu na kliničku sliku bolesti odnosno što je kožni osip prošireniji i teži, bit će zahvaćeno više organa i organskih sustava te će liječenje također biti intenzivnije.

1. ZAHVALE

Posebno se zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Mariji Jelušić Dražić na svoj pomoći, trudu, povjerenju, utrošenome vremenu i znanju koje mi je prenijela jer bez nje ovaj rad ne bi ni postojao.

Zahvalan sam i zaposlenicima Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, a posebno dr. Mariu Šestanu, dr. Natasiji Kifer, dr. Marijanu Frkoviću i dr. Danici Grgurić, kao i dr. Martini Held na velikoj pomoći i doprinosu ovome istraživanju.

1. POPIS LITERATURE

1. 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?](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35372148/) Front Pediatr. 2022; 10:853724. doi: 10.3389/fped.2022.853724.

2. Piram M, Maldini C, Biscardi S i sur. Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture-recapture analysis: a population-based study. Rheumatology. 2017. 56(8):1358-66.

3. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. Lancet. 2002; 360 (9341):1197-202.

4. Sapina M, Frkovic M, Sestan M i sur. Geospatial clustering of childhood IgA vasculitis and IgA vasculitis-associated nephritis. Ann Rheum Dis. 2021; 80(5): 610-6.

5. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM i sur. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein 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.

6. Gonzalez LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch-Schönlein purpura. Int J Dermatol. 2009; 48(11): 1157-65.

7. Tancrede-Bohin E, Ochonisky S, Vignon-Pennamen MD, Flageul B, Morel P, Rybojad M. Schönlein-Henoch purpura in adult patients. Arch Dermatol. 1997;1334): 438-42.

8. Ozen S, Marks SD, Brogan P i sur. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis - the SHARE initiative. Rheumatology (Oxford). 2019; 58(9): 1607-16.

9. Sestan M, Srsen S, Kifer N 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): 340-6.

10. St John J, Vedak P, Garza-Mayers AC, Hoang MP, Nigwekar SU, Kroshinsky D. Location of skin lesions in Henoch-Schönlein purpura and its association with significant renal involvement. J Am Acad Dermatol. 2018; 78(1): 115-20.

11. Johnson EF, Lehman JS, Wetter DA, Lohse CM, Tollefson MM. Henoch-Schönlein purpura and systemic disease in children: retrospective study of clinical findings, histopathology and direct immunofluorescence in 34 paediatric patients. Br J Dermatol. 2015; 172(5): 1358-63.

12. Sestan M, Kifer N, Frkovic M i sur. Gastrointestinal involvement and its association with the risk for nephritis in IgA vasculitis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2021; 13: 1759720X211024828. doi: 10.1177/1759720X211024828.

13. Kobayashi T, Hattori S, Nagai Y, Tajima S, Nishikawa T. Differential regulation of MMP-2 and MMP-9 gelatinases in cultured human keratinocytes. Dermatology. 1998; 197(1): 1-5.

14. Nothhaft M, Klepper J, Kneitz H, Meyer T, Hamm H, Morbach H. Hemorrhagic bullous Henoch-Schönlein purpura: case report and review of the literature. Front Pediatr. 2019; 6:413. doi: 10.3389/fped.2018.00413.

15. Ramelli V, Lava SA, Simonetti GD, Bianchetti MG, Ramelli GP, Milani GP. Blistering eruptions in childhood Henoch-Schönlein syndrome: systematic review of the literature. Eur J Pediatr. 2017; 176(4): 487-92.

16. Saulsbury FT. Hemorrhagic bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura. Pediatr Dermatol. 1998; 15(5): 357-9.

17. Beli AA, Dervis E. The correlation between cutaneous IgM deposition and renal involvement in adult patients with Henoch-Schönlein purpura. Eur J Dermatol. 2014; 24(1):81-4.

18. Poterucha TJ, Wetter DA, Gibson LE, Camilleri MJ, Lohse CM. Correlates of systemic disease in adult Henoch-Schönlein purpura: a retrospective study of direct immunofluorescence and skin lesion distribution in 87 patients at Mayo Clinic. J Am Acad Dermatol. 2012; 67(4): 612-6.

19. Roache-Robinson P, Hotwagner DT. Henoch Schönlein Purpura. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; December 2, 2020.

1. SAŽETAK

# UTJECAJ KOŽNIH MANIFESTACIJA NA KLINIČKE ZNAČAJKE U IgA VASKULITISU

Ante Vidović

IgA vaskulitis (IgAV) najčešći je sistemski vaskulitis dječje dobi. Purpurični osip ključan je kriterij za dijagnozu IgAV, a najčešće je rasprostranjen po donjim udovima i gluteusima, iako može biti proširen i na atipičnim mjestima poput lica, trupa i gornjih udova. U najtežim slučajevima mogu biti prisutne ulceracije, nekroze i bule.

Cilj ovog istraživanja jest utvrditi osobitosti kožnih promjena u bolesnika s IgAV-om te ispitati njihov utjecaj na kliničke i laboratorijske značajke bolesti. Retrospektivno smo analizirali podatke bolesnika s IgAV dijagnosticiranih i liječenih u Referentnom centru za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, u razdoblju od siječnja 2009. do prosinca 2021. godine. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: u prvoj su skupini bolesnici s kožnim osipom po donjim ekstremitetima i glutealno, a u drugoj oni kojima je osip proširen iznad donjih ekstremiteta. Također, odvojeno smo uspoređivali bolesnike s teškim kožnim promjenama u obliku ulceracija, nekroza i bula s ostalim pacijentima.

Skupina bolesnika s kožnim osipom proširenim iznad donjih ekstremiteta imala je statistički značajno češće zahvaćen gastrointestinalni sustav, veću pojavnost nefritisa te su češće liječeni sustavnim glukokortikoidima i inhibitorima angiotenzin konvertaze. Gotovo svi bolesnici s ulceracijama i nekrozama zahtijevali su liječenje sustavnim glukokortikoidima u odnosu na sve preostale bolesnike. Ovi rezultati naglašavaju činjenicu da su kožne manifestacije IgAV-a povezane s težinom kliničke slike bolesti u cjelini.

*Ključne riječi: IgA vaskulitis, kožne manifestacije, djeca*

1. SUMMARY

IMPACT OF CUTANEOUS MANIFESTATIONS ON CLINICAL FEATURES OF IgA VASCULITIS

Ante Vidović

IgA vasculitis (IgAV) is the most common systemic vasculitis in childhood. Purpuric rash is a mandatory criterion for diagnosing IgAV, it is mostly localized on the lower extremities and gluteal region, although it can also appear atypically affecting the face, trunk and upper extremities. In the most severe cases, ulcerations, necrosis and bullae can be present.

To evaluate the characteristics of skin manifestations in patients with IgAV and to examine its impact on clinical and laboratory features. We have made a retrospective analysis of data from patients with IgAV diagnosed and treated at the Centre of Reference for Pediatric and Adolescent Rheumatology of the Ministry of Health of the Republic of Croatia, in the period from January 2009 to December 2021. Patients were divided into two groups: the first one included patients with skin rash on lower extremities and gluteal region, while the second group included patients with rash above lower extremities. Also, we compared patients who had sever cutaneous manifestation such as ulcerations, necrosis or bullae to all the other patients.

Patients whose rash spread above lower extremities had statistically significant more gastrointestinal involvement, higher incidence of IgA vasculitis nephritis and they were more frequently treated with systemic glucocorticoids and angiotensin converting enzyme inhibitors. Almost all patients with ulcerations and necrosis required treatment with systemic glucocorticoids compared to the rest. These findings suggest that cutaneous manifestations of IgAV have an impact on how severe clinical presentation of IgA vasculitis is.

*Key words: IgA vasculitis, cutaneous manifestations, children*

1. **ŽIVOTOPIS**

Rođen sam 21.5.1997. u Mostaru. U Širokome Brijegu završio sam Gimnaziju fra Dominika Mandića 2016. godine te sam iste godine upisao Medicinski fakultet u Zagrebu. Dobitnik sam Dekanove nagrade za najboljeg studenta prve godine studija medicine. Kroz svoje akademsko obrazovanje sudjelovao sam u radu Studentske sekcije za neuroznanost te udruge CroMSIC. Bio sam demonstrator na kolegijima Anatomija, Medicinska kemija i biokemija 1 i 2, Medicinska biologija, Medicinska mikrobiologija i Patofiziologija. Trenutno sam student 6. godine s težinskim prosjekom ocjena 4,986. Volontirao sam u epidemiološkom call centru, a tokom pandemije radio sam na PCR testiranju, brzom antigenskom testiranju te cijepljenju protiv COVID-19.

Sudjelovao sam i na raznim kongresima od kojih bih izdvojio poster-izlaganje istraživanja na temu „Akutni učinak oralne galaktoze i antagonista GLP1 receptora na razinu proteina u hipotalamusu štakorskog modela sporadične Alzheimerove bolesti“ pod mentorstvom dr. sc. Ane Knezović na skupštini Hrvatskog društva farmakologa. Tečno govorim engleski, a služim se njemačkim i španjolskim jezikom.