

*Prikazi bolesnika/  
Case reports*

NEFROTSKI SINDROM KOD BOLESNIKA  
NA TERAPIJI INTERFERONOM ALFA  
- prikaz slučaja

NEPHROTIC SYNDROME IN PATIENT  
TREATED WITH INTERFERON  $\alpha$   
- case report

Correspondence to:

**Prof.dr sc.med. Dragan Jovanović**

Klinika za nefrologiju Vojnomedicinske  
akademije, Beograd  
Tel: ++381 64-29-23-366  
E-mail: nefron\_drjovanovic@yahoo.com

Andelka Jovanović<sup>1</sup>, Dragan Jovanović<sup>2</sup>,  
Ljiljana Ignjatović<sup>2</sup>, Jovan Dimitrijević<sup>3</sup>

Klinika za nefrologiju<sup>2</sup>, Odeljenje za NIR<sup>1</sup>, Institut za patologiju<sup>3</sup>,  
Vojnomedicinska akademija, Beograd

*Key words*

interferon, nephrotoxicity,  
nephrotic syndrome, therapy,  
side effects.

*Ključne reči*

interferon, nefrotoksičnost, nefrotski sin-  
drom, terapija, neželjena dejstva.

*Apstrakt*

**Uvod.** Tokom poslednje dve decenije interferoni se sve više primenjuju u lečenju različitih oboljenja. Neželjena dejstva interferona su brojna, ali teški nefrotoksični efekti ove terapije veoma retko se sreću u kliničkoj praksi. Opisana su raznovrsna oštećenja bubrega tokom terapije interferonom, kao što su fokalno-segmentna glomeruloskleroza, membranoproliferativni glomerulonefritis i trombotička mikroangiopatija. Pretpostavlja se da je imunomodulatorno dejstvo interferona odgovorno za nastanak ovih komplikacija.

**Prikaz bolesnika.** U našem radu predstavljamo slučaj muškarca u dobi od 56 godina, obolelog od hronične mijeloidne leukemije, kod kojeg je nakon pet nedelja terapije interferonom-alfa došlo do pojave nefrotskog sindroma i akutne bubrežne insuficijencije.

**Zaključak.** Nefrotoksično delovanje tokom primene interferona je retko, posebno istovremeno prezentovano nefrotskim sindromom i akutnom bubrežnom insuficijencijom. Za kliničkog lekara poseban značaj ima prikaz svih slučajeva koji se retko sreću u svakodnevnoj praksi.

*UVOD*

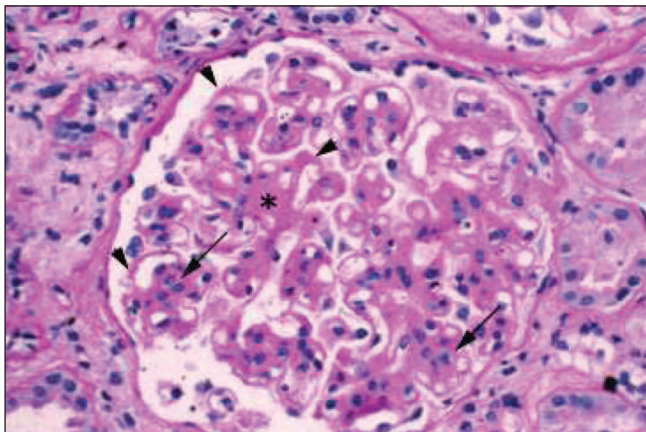
Tokom poslednje dve decenije interferoni (INF) se sve više primenjuju u lečenju različitih oboljenja<sup>(1,2)</sup>. Kao prirodni citokini, ispoljavaju imunomodulatorno, antivirusno, antibakterijsko, antiparazitaro i antiproliferativno dejstvo<sup>(2)</sup>. Postali su ključna komponenta terapije hronične mijeloidne leukemije, leukemije vlasastih ćelija, hroničnog hepatitisa C i B, malignog melanoma, Kapošijevog sarkoma, kao i mnogih drugih malignih, infektivnih i imunskih oboljenja. Opisana su brojna neželjena dejstva interferona među kojima su najčešća "fly-like sindrom" (febrilnost, drhtavica, artralgijske, mialgijske), mijelosupresivni efekat (leukopenija, trombocitopenija), kardiocirkulatorni (tahikardija) i neurološki efekti (konfuzija, depresija)<sup>(1,2,3,4)</sup>. Kod 15-20% pacijenata uočeni su znaci nefrotoksičnog delovanja sa pojavom blage proteinurije i tranzitornog porasta kreatinina u serumu<sup>(1)</sup>. U literaturi je opisano svega nekoliko pacijenata kod kojih je konstatovano teže oštećenje bubrega tokom terapije interferonom<sup>(5,6)</sup>.

*Prikaz bolesnika*

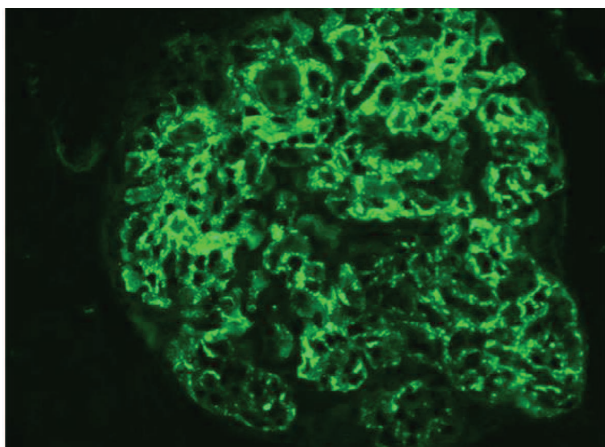
Muškarac, 56 godina, je hospitalizovan radi ispitivanja i lečenja akutne bubrežne insuficijencije i nefrotskog sindroma. Osam godina ranije urađena je resekcija rektuma u sklopu lečenja adenokarcinoma rektuma. Tri godine ranije odstranjeni su benigni polipi kolona. Nakon dopunskog gastroenterološkog ispitivanja isključen je recidiv karcinoma debelog creva. Vrednosti tumorskih markera su bile u granicama normale. Iste godine postavljena je dijagnoza hronične mijeloidne leukemije (HML) sa pozitivnim citogenetskim nalazom Philadelphia hromozoma. Započeta je citoreduktivna terapija hidroksiurejom (Lytalir) i antiproliferativna terapija interferonom-alfa u dozi od 3 x 3 000 000 ij sc nedeljno. Laboratorijski pokazatelji bubrežne funkcije u vreme postavljanja dijagnoze HML bili su u granicama referentnih vrednosti. Nakon pet nedelja terapije interferonom-alfa i hidroksiureom pojavljuju se periorbitalni edema, mučnine, povraćanje, bolovi u mišićima i zglobovima i opšta slabost i malaksalosti. Desetog dana otoci postaju generalizovani i javlja se oligurija. Kliničkim ispitivanjem su nađene povišene vrednosti azotnih amterija u krvi (urea 21mmol/l, krea-

tinin 400 $\mu$ mol/l, klirens kreatinina 18 ml/min), hipoproteinemija sa hipoalbuminemijom (15g/l) i proteinurija do 6.1g/24 h. Prekinuta je terapija interferon-alfa i hidroksiureom. Započeta je korekcija metaboličkog poremećaja u sklopu akutne bubrežne insuficijencije. Obzirom da ni nakon mesec dana simptomatske terapije nije došlo do poboljšanja kliničkog stanja bolesnika preveden je sa Klinike za hematologije na nefrologiju.

Pri prijemu konstatovano je prisustvo generalizovanih otoka, oligurija, pleuralni izliv sa leve strane a u laboratorijskim analizama visok nivo azotnih materija u krvi (urea 34.7mmol/l, kreatinin 278 $\mu$ mol/l), snižen klirens kreatinina (29.7ml/min), hipoalbuminemija (19 g/l) i hiperlipidemija. Nije bilo poremećaja u parametrima krvne slike. Imunološkim ispitivanjima nađen nizak IgG (3.68g/l) dok su ostali parametri imunološke aktivnosti bili u granicama normale. Kontrolom koagulacionog statusa nađeno je produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (42 do 46 sec). Pregledom urina konstatovana proteinurija do 9.86g/24 h a u sedimntu urina dosta svežih i bleđih eritrocita i cilindurija. Ultrazvučnim pregledom opisan normalni izgled bubrega. Učinjena je perkutana ultrazvukom vođena biopsija bubrega. Svetlosno mikroskopskim pregledom opisana je umeđeno do intenzivno izražena hipercelularnost, prisustvo mononukleara i granulocita u glomerulima, naglašen mezangijski matriks, zadebljale glomerulske bazalne membrane, prošireni tubuli do izgleda mikrocista, nejednake širine lumena, ispunjeni proteinskim sadržajem, te početna fibroza u intersticijumu, što je odgovaralo slici difuznog membranoproliferativnog glomerulonefritisa (Slika 1). Metodom direktne imunofluorescencije u tkivu bubrega nađena je IgG,



Slika 1. Svetlosnomikroskopska slika membranoproliferativnog glomerulonefritisa



Slika 2. Imunofluorescentni nalaz C3 komponente komplementa

IgAGM i C3 izražena granularna fluorescencija u mezangijskom i uz bazalne membrane glomerula (Slika 2), što u kombinaciji sa svetlosnomikroskopskim nalazom odgovara membranoproliferativnom glomerulonefritisu.

Po prijemu je započeta je korekcija metaboličkog poremećaja kao i supstituciona terapija humanim albuminima. Četvrtog dana lečenja dolazi do normalizovanja diureze. U daljem toku održava se azotemija (ureja 8.3 do 32mmol/l, kreatinin 218 do 321  $\mu$ mol/l) i proteinurija nefrotskog ranga (9.86 do 24.5g/24 h) kao i hipoproteinemija sa teškom hipoalbuminemijom (8 do 20g/l). Po dobijanju patohistološkog nalaza započeta je steroidna terapija. Ordinirane su tri pulsne doze metil-prednizolona po 500 mg. Nastavljeno je sa dnevnim dozama pronizona od 60mg, sa postepenim smanjivanjem doze do doze održavanja od 20 mg. Početni efekti terapije su bili pozitivni i u daljem toku se očekuje oporavak bubrežne funkcije i smanjenje proteinurije.

### DISKUSIJA

Klinička slika kojom se ispoljilo oboljenje buberga kod ovog bolesnika, prateće mijeloproliferativno oboljenje (HML), terapija interferonom i popdatak o verifikovanom karcinomu rektuma od pre osam godina, čine kompleks dijagnostičkih i terapijskih pitanja na koje je trebalo dati adekvatan odgovor. Svi klinički i laboratorijski znaci nefrotskog sindroma, povišen nivo azotnih materija u krvi i biopsijom dokazan glomerulonefritis ukazali su na karakter, ali ne i etiologiju bubrežnog oštećenja.

Hronična mijelodina leukemija, kao entitet u grupi mijeloproliferativnih oboljenja, može da dovede do oštećenja bubrežne funkcije na više načina. Oštećenje bubrega može da nastane kako neposrednom infiltracijom malignim ćelijama, tako i indirektno, imunskim mehanizmima, koji dovode do pojave različitih glomerulskih oštećenja (7). Leukemijska infiltracija različitih organa, a među njima i bubrega, poznata je komplikacija malignih klonskih bolesti krvi. Prema istraživanju Barkosa i saradnika infiltracija bubrega leukemijaksim ćelijama najčešća je kod bolesnika sa hroničnom limfocitnom leukemijom i otkrivena je autopsijom kod 60% ovih bolesnika (8). Bolesnici sa hroničnom mijeloidnom leukemijom pokazali su najmanji procenat leukemijske infiltracije bubrega među svim tipovima leukemija (8). Što se tiče drugih mehanizama koji mogu da uzrokuju renalnu disfunkciju kod ovih bolesnika najvažniji su imunski mehanizmi. Kod bolesnika sa hroničnom mijeloidnom leukemijom opisana je pojava raznovrsnih imunskih oštećenja glomerula od sekundarnog membranoproliferativnog glomerulonefritisa do vaskulitisa sa teškom afekcijom bubrega (7). Sekundarna oštećenja glomerula uglavom se javljaju kod bolesnika sa hroničnom limfocitnom leukemijom, dok se kod bolesnika sa HML javljaju izuzetno retko (9). U slučaju našeg bolesnika biopsija buberga je pokazala odsustvo leukemijskih infiltrata. Mogućnost sekundarnog glomerulonefritisa u sklopu maligne klonske bolesti krvi (HML) kod ovog bolesnika je malo verovatna zbog samog tipa leukemije.

Drugi važan detalj u anamnestičkom mozaiku našeg bolesnika je podatak o karcinomu rektuma dijagnostikovano pre 6 godina. Poznata je povezanost između glomerulonefritisa i različitih malignih oboljenja (10,11). Kod bolesnika sa

membranoznom nefropatijom u starijoj životnoj dobi, otkričaju se često maligni tumori a najčešće karcinom pluća, kolorektalnog predela i štitaste žlezde (11). Činjenica da je lečenje završeno pre više od pet godina i da učinjenim dijagnostičkim pretragama nije dokazan recidiv bolesti, značajno je smanjila mogućnost da je glomerulopatija sa nefrotskim sindromom sekundarno oboljenje indukovano karcinomom rektuma.

Konačno, dolazimo do još jednog patogenog faktora koji je delovao na ovog bolesnika, a to je terapija HML. Interferon-alfa se od 1982.godine primenjuje u lečenju HML a terapijska strategija njegove primene u ovoj bolesti je eliminacija Philadelphia pozitivnih klonova (12). Stabilna citogenetska remisija se postiže interferonskom terapijom koja traje najmanje godinu dana (12). Antitumorsko dejstvo interferoni ostvaruju različitim mehanizmima koji uključuju uticaj na diferencijaciju ćelija, povećanje imunogenosti malignih ćelija, modulaciju ekspresije onkogeni i citostatskim / citotoksičnim efektima (12).

Proširenje indikacija za primenu interferona u savremenoj kliničkoj praksi dovelo je do pojave velikog broja saopštenja o različitim toksičnim efektima interferona-alfa. Neželjena dejstva opisana u literaturi odnose se skoro na sve organe i organske sisteme (3). Veliki broj mehanizama kojima interferoni ostvaruju svoju biološku ulogu direktno koreliraju sa raznolikošću neželjenih dejstava. Imunomodulatorno delovanje interferona-alfa je verovatan patogenetski mehanizam u razvoju autoimunih oboljenja čija je pojava dovedena u vezu sa interferonskom terapijom (12). Upravo imunska komponenta od najvećeg je značaja za genezu oštećenja bubrega tokom terapije interferonom (INF).

Kod bolesnika na terapiji INF opisani su različiti oblici nefrotoksičnosti, od blagih (umerena proteinurija i prolazna azotemija) do veoma teških oštećenja (1, 5, 13, 14, 15). U grupi težih oštećenja bubrega razlikuju se ona koja se javljaju nakon svega nekoliko nedelja primene INF-alfa i oštećenja koja se razvijaju posle nekoliko godina primene (5, 15). Oštećenja koja se javljuju ubrzo nakon uvođenja terapije INF manifestuju se kao različita oboljenja glomerula. U literaturi je kod ovih pacijenata opisana pojava nefrotskog sindroma sa minimalnim promenama, fokalno-segmentna glomeruloskleroza, i membranoproliferativni glomerulonefritis (16, 17). Zajednička svojstva ovih slučajeva su prisustvo nefrotskog sindroma i porast azotnih materija u krvi, dok su osnovne bolesti koje su bile indikacija za primenu INF raznovrsne (hronični hepatitis C, leukemija vlasastih ćelija, T ćelijski limfom, multipli mijelom, HIV infekcija). U pojedinim slučajevima oštećenje glomerula bila su praćena i akutnom tubulskom nekrozom (1). Studije o kojima je reč su uglavnom prikazi slučajeva tako da su terapijska iskustva individualna, ali većina autora opisuje poboljšanje bubrežne funkcije, povlačenje proteinurije po prestanku terapije INF i nakon uvođenja terapije kortikosteroidima. Nishimura i saradnici opisuju slučaj 57-godišnje žene koja je razvila nefrotski sindrom sa histiološkom slikom nefrotskog sindroma sa glomerulonefritom minimalnih promena tokom terapije INF-alfa zbog hroničnog hepatitisa C (6). Po prekidu primene INF uvedena je terapija prednizolonom 1mg/kg TM dnevno, koja je dovela do potpunog povlačenja proteinurije (6).

Dressle i saradnici međutim iznose slučaj 46-godišnjeg muškarca koji je nakon četiri nedelje terapije INF-alfa, zbog multiplog mijeloma, ispoljio znake akutne bubrežne insuficijencije i nefrotskog sindroma sa patohistološkom slikom fokalno-segmente glomeruloskleroze (13). Primenjena je terapija prednizolonom 30 mg dnevno. Nakon četiri meseca lečenja dolazi do normalizovanja nivoa azotnih materija u krvi i klirensa kreatinina uz perzistiranje nefrotske proteinurije (13).

Mehanizam oštećenja glomerula tokom terapije INF je nepoznat. Međutim, imunomodulatorni efekti INF verovatno predstavljaju najvažniji faktor u patogenezi ovih glomerulopatija (18). INF mogu da indukuju sintezu autoantitela što je dokazano brojnim studijama (19). Wandl i saradnici su pokazali da je INF-alfa kod bolesnika lečenih zbog HML indukovao sintezu antinuklearnih atitela kod više od 20% pacijenata uključenih u studiju što je rezultiralo kliničkom slikom lupus-like sindroma (19). Postoje podaci o drugim autoimunim poremećajima koji su nastali tokom terapije INF (diabetes mellitus, vitiligo, autoimuni thyreoiditis, sarcoidosis) (18, 20, 21).

Pored ovih renalnih poremećaja koji nastaju nekoliko nedelja posle uvođenja INF opisana su oštećenja koja se ispoljavaju nakon višegodišnje terapije INF (18,22). Radi se o pojavi trombotičke mikroangiopatije (TMA) koja se klinički manifestuje akutnom bubrežnom slabošću, znacima intravaskularne hemolize, što odgovara kliničkoj slici hemolitičko-uremijskog sindroma. Predpostavlja se da je i ova komplikacija terapije INF posredovana imunskim mehanizmima, odnosno imunomodulatornim delovanjem. Pojedini autori ističu moguću ulogu antifosfolipidnih antitela indukovanih interferonom u genezi TMA kod ovih bolesnika (22). Mogućnost pojave mikrovaskularnih komplikacija nakon nekoliko godina primene INF ukazuje na potrebu stalnog praćenja renalne funkcije tokom ove terapije.

## ZAKLJUČAK

Nefrotoksično delovanje tokom kliničke primene INF je retko, pogotovo udruženo sa kliničkom slikom nefrotskog sindroma i akutne bubrežne insuficijencije, pa je zbog toga i opravdan prikaz svakog takvog slučaja u cilju sticanja novih iskustava u lečenju ovakvih bolesnika.



*Abstract*

**Introduction:** During the last two decades interferons are widely used as a therapy in various diseases. Side effects of interferon therapy are numerous, but severe nephrotoxicity was present occasionally. So far, several renal lesions are documented: focal segmental glomerulosclerosis, membranoproliferative glomerulonephritis and thrombotic microangiopathy. It is assumed that interferons immunomodulatory effects are responsible for these complications.

**Case report:** Medical history of 56 years old male is presented. He had previously diagnosed chronic myeloid leukemia. After 5 weeks of interferon therapy he developed nephrotic syndrome with acute renal failure.

**Conclusion:** Nephrotoxic effects of interferon therapy are rare, especially with parallel presentation of nephrotic syndrome and acute renal failure in the same time. For clinicians special training points have presentation of patients medical history rarely met in everyday clinical practice.

**LITERATURA**

1. Dimitrov Y, Heibel F, Marcellin L, Chantrell F, Moulin B, Hannedouche T: Acute renal failure and nephrotic syndrome with alpha interferon therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:200-3.

2. M Colovic, V Jurisic, G Janković, D Jovanovic, L Nikolic, J Dimitrijevic: Interferon alfa sensitisation induced fatal renal insufficiency in a patient with chronic myeloid leukaemia: case report and review of literature. *Journal of Clinical Pathology* 2006 ; 000 : 1-3.

3. Vučetić D, Gligorović V, Balint B, Mirić M: Interferoni-place and role in citokine network and use in therapy, Beograd; M & D dizajn; 2000.

4. Toccaceli F, Rosati S, Scuderi M, Iacomi F, Picconi R, Laghi V: Leucocyte and platelets by some interferon types during viral hepatitis treatment. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(23): 1748-52.

5. Capuron L, Ravaud A: Prediction of the Depressive Effects of Interferon Alfa Therapy by the Patient Initial affective State. *N Engl J Med* 1999; 17(340): 1370.

6. Badid C, McGregor B, Faivre JM, Guerard A, Juillard L, Fouque D, Laville M: Renal thrombotic microangiopathy induced by interferon alfa. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:646-8.

7. Nishimura S, Miura H, Zamada H, Shinoda T, Kitamura S, Miura Z: Acute onset of nephrotic syndrome during interferon-alpha retreatment for chronic active hepatitis C. *J Gastroenterol* 2002; 37(10):854-8,

8. Bane AL, Enright H, Sweeney EC: Chronic myelomonocyte leukemia revealed by uncontrollable hematuria. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:657-9.

9. Barcos M, Lane W, Gomez GA, Han T, Freeman A, Preisler H, Henderson E: An autopsy study of 1206 acute and chronic leukemias. *Cancer* 1987;60(4):827-37.

10. Seney FD Jr, Federgreen WR, Stein H, Kashgarian M: A review of nephrotic syndrome associated with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Intern Med* 1986; 146:137-41.

11. Birkeland SA, Storm HH: Glomerulonephritis and malignancy: A population-based analysis. *Kidney International* 2003; 63(2):716-21.

12. Kantarjian H, Smith T, O'Brien S: Prolonged survival in CML after cytogenetic response of IFN alpha therapy. *Ann of Internal Medicine* 1995;122(4):254-61.

13. Dressler D, Wright JR, Houghton JB and Kalra PA: Another case of focal segmental glomerulosclerosis in an acutely uraemic patient following interferon therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2049-50.

14. Harbi AA, Al Ghambi S, Subaity Y, Khalil A: Interferon induced acute renal failure in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1316-8.

15. Coroneos E, Petrussevska G, Varghese F, Truong L: Focal segmental glomerulosclerosis with acute renal failure associated with interferon therapy. *Am J Kid Dis* 1996; 28:888-92.

16. Shah M, Jenis EH, Mookerjee BK, Schriber JR, Bear MR: Interferon associated

focal segmental glomerulosclerosis with massive proteinuria in patients with chronic myeloid leukemia following high dose chemotherapy. *Cancer* 1998;83:1938-46.

17. Herrman J, Gabriel F: Membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with hairy-cell leukemia treated with alpha-II interferon. *Engl J Med* 1987; 316:112-3.

18. Adoul M, Piessevaux H, Ferrant A, Cosyns JP: Renal thrombotic microangiopathy in patient with chronic myelogenous leukemia treated with interferon-2b. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:111-3.

19. Wandl UB, Nagel-Hiemke M, May D, Kloke O, Seeber S: Lupus-like autoimmune disease induced by interferon therapy for myeloproliferative disorders. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;65(1):70-4.

20. Nakao K, Ugiyama H, Makino E, Matsura H, Ohmoto A, Sugimoto T, Makino H: Minimal Change nephrotic syndrome developing during postoperative interferon-beta therapy for malignant melanoma. *Nephron* 2002;90:498-500.

21. Alazemi S, Campos MA: Interferon-induced sarcoidosis. *International Journal of Clinical Practice* 2006;60(2):201-11.

22. Pette JC, Papo T: Potential role for antiphospholipid antibodies in renal thrombotic microangiopathy induced by interferon. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1781.