

## КОРТИКОСТЕРОИД-СЕНЗИТИВНИ НЕФРОТСКИ СИНДРОМ КОД ДЕЦЕ СА СИНДРОМОМ МИЈЕЛОДИСПЛАЗИЈЕ

Радован БОГДАНОВИЋ<sup>1</sup>, Милош КУЗМАНОВИЋ<sup>1</sup>,  
Јасмина МАРКОВИЋ-ЛИПКОВСКИ<sup>2</sup>, Милош ОГЊАНОВИЋ<sup>1</sup>, Драган МИЋИЋ<sup>1</sup>,  
Ивица СТАНКОВИЋ<sup>1</sup>, Наташа СТАЈИЋ<sup>1</sup>, Весна НИКОЛИЋ<sup>1</sup>,  
Гордана БУЊЕВАЧКИ<sup>1</sup>

1. Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд; 2. Институт за патологију Медицинског факултета Универзитета, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Код одраслих особа оболелих од синдрома мијелодисплазије описани су разни облици болести гломерула. У литератури не постоје слични описи код деце. У овом раду приказујемо двоје деце оболеле од синдрома мијелодисплазије с придруженим кортикостероид-сензитивним нефротским синдромом. Код првог оболелог детета, са синдромом мијелодисплазије и мијелофиброзом, болест се приказала хепатоспленомегалијом, панцитопенијом, хроничним хепатитисом, умереном протеинуријом, хипокомплементемијом и повећаним титром антинуклеусних антитела. У току иницијалне терапије кортикостероидним лековима јачина протеинурије се знатно смањила и постигнуто је делимично, мада пролазно хематолошко побољшање. Рецидив, који је убрзо уследио, испољио се комплетним нефротским синдромом и панцитопенијом. Великим дозама метилпреднизолон постигнута је ремисија нефротског синдрома, али је изостала хематолошка ремисија. У следеће две године код болесника је стална панцитопенија праћена понављаним инфекцијама, а терминални догађаји су били сепса, рецидив болести бубрега и хепаторенални синдром. Код другог оболелог детета с рефрактерном анемијом с клонском монозомијом 19, болест се приказала хроничном инфламацијом црева, хепатоспленомегалијом, анемијом и орган-неспецифичним аутоантителима. Терапија преднизолоном довела је до клиничке и хематолошке ремисије. После годину дана је уследио хематолошки рецидив, коме су се придружиле јака протеинурија и блага азотемија. Кортикостероидном терапијом су индуковане дуготрајне ремисије које се одржавају помоћу малих доза преднизона. Код оба болесника, налази биопсије бубрега одговарали су променама које се срећу у идиопатском нефротском синдрому. Претраживањем електронске библиотеке „Медлајн“ пронашли смо извештаје о гломерулопатијама у току мијелодисплазног синдрома код 16 одраслих особа. Клиничке манифестације су обухватале нефротски синдром, обично праћен инсуфицијенцијом бубрега, акутни или хронични или рапидно-прогресивни гломерулонефритис. Биопсијом су нађене промене мембранског, екстракапиларног и мезангиопролиферационог гломерулонефритиса или AL-амилоидозе. Закључили смо да: 1) болест гломерула може да постоји код особа оболелих од синдрома мијелодисплазије и за њом треба да се трага; 2) синдром мијелодисплазије треба да се укључи у списак стања која код деце могу да буду компликована кортикостероид-сензитивним нефротским синдромом.

**Кључне речи:** синдром мијелодисплазије, кортикостероид-сензитивни нефротски синдром, имунолошки поремећаји, болест гломерула, деца. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

### УВОД

Синдром мијелодисплазије обухвата групу хетерогених клонских поремећаја матичне ћелије хематопоиозе, и одликује се ненормалним диферентовањем и матурацијом костне сржи, цитопенијом с нормалном или повећаном целуларношћу костне сржи, морфолошки и функционо измењеним прогениторским ћелијама и варијабилним ризиком за еволуцију у акутну леукемију [1]. Мада обично оболевају одрасле особе, овај синдром се све чешће јавља и код деце [2]. Класификација синдрома у пет категорија, коју предлаже Француско-америчко-британска група (FAB), може се применити и код већине оболелих особа у дечјем узрасту [3].

Код особа оболелих од синдрома мијелодисплазије све чешће се препознају имунолошке ненормалности: поремећаји функција ћелија В, Т и NK, хипергаммаглобулинемија или хипогамаглобулинемија, разлика аутоантитела (и неспецифична и специфична за поједине органе) и поремећаји система комплемента

[4–9]. Објављени прикази појединачних болесника или малих група оболелих особа омогућили су да се код синдрома мијелодисплазије клинички идентификују поремећаји у имунитету, који обухватају васкулитисе, хроничне или временски ограничене аутоимунске појаве и класичне болести везивног ткива, а сваки од ових поремећаја може да се испољи широким клиничким спектром [6–10]. Осим тога, код особа оболелих од синдрома мијелодисплазије могу бити ненормалности у имунитету које се откривају само при лабораторијским испитивањима а да нису праћене клиничким поремећајима [4–6].

У малом броју публикација о појединачним болесницима или о малим групама болесника описани су код одраслих особа разни облици болести гломерула удружене са синдромом мијелодисплазије [6, 8, 11–14]. Према нашем сазнању, не постоје извештаји у литератури о таквој удружености код деце, с изузетком једног примера публикованог у облику резимеа

меа [15]. У овом раду приказујемо клиничке, лабораторијске и морфолошке податке о двоје деце која су, од 26 оболеле деце са синдромом мијелодисплазије у последњих пет година, боловала и од клинички значајне болести гломерула. Ова два болесника су први описани примери удружености синдрома мијелодисплазије и болести гломерула у децем узрасту [16].

#### Приказ болесника

**Први болесник.** Женско дете, у осмој години живота упућено у нашу установу због хепатоспленомегалије, генерализоване лимфаденопатије и панцитопеније, које су откривене месец дана пре пријема у болницу. У аспириату костне сржи нађени су само лимфоцити и ретке, дисплазичне прогениторске ћелије црвене лозе. Такође су нађене протеинурија умерене јачине, хематурија и стерилна пиурија, а уз то и веома снижени нивои комплементата C3 и C4 у серуму (0,01 g/L, односно 0,02 g/L). Притисак крви и концентрације уреје и креатинина у серуму били су нормални. Остали клинички и лабораторијски подаци наведени су у табели 1.

Биопсијом бубрега нађен је благо увећан матрикс мезангијума у већини гломерула, а у неким и благо повећан број ћелија мезангијума. Налаз имунофлуоресценцијом био је негативан, с антисерумима за IgG, IgA, IgM, C3 и Clq.

Биопсијом јетре нађене су промене хроничног хепатитиса, сличне гигантоцелуларном. У току следећих годину дана болесница је лечена у другој болници под дијагнозама системски еритемски лупус, аутоимунска хемолитичка анемија и цитомегаловирусни хепатитис. Терапија преднизолоном (1,5 mg/kg/24h) довела је до делимичног, мада пролазног хематолошког побољшања. Притисак крви и концентрације уреје и креатинина у серуму остали су нормални, протеинурија се смањила до благог степена или је нестала (у трагу, до „један плус“, помоћу индикатора на папиру), али су заостали хематурија, леукоцитија и хипокомплементација.

Болесница је поново хоспитализована у нашој болници у деветој години живота због артеријске хипертензије и едема периорбите: висина тела 120 cm, маса тела 23 kg, притисак крви 164/106 mmHg, кожа бледа и едематозна, јетра и слезина увећане за 9 cm односно 10,5 cm испод одговарајућих ребарних лукова. Крвна слика: Hb 62 g/L, еритроцити  $2,3 \times 10^{12}/L$ , леукоцити  $0,9 \times 10^9/L$ , тромбоцити  $60 \times 10^9/L$ . Болест бубрега је била заступљена нефротским синдромом (протеинурија 2250 mg/24h, протеини у серуму 43 g/L, албумини 22 g/L), азотемијом (уреја у серуму 13,4 mmol/L, креатинин у серуму 202 μmol/L) и хематуријом (8-10 еритроцита у видном пољу). Ниво комплементата C3 у серуму био је низак (0,26 g/L), титар антигнуклеусних антитела повећан (1:320), а резултат Кумпсовог теста позитиван. Биопсијом костне сржи постављена је дијагноза синдрома мијелодисплазије с мијелофиброзом, категорије која за сада није укључена у класификацију FAB [1, 3]. Кариотип ћелија костне сржи нормалан. Пошто алогена трансплантација костне сржи није била могућа, покушано је лечење супрафармаколошким дозама метилпреднизолонa, интравенски, шест-меркаптопурином и препаратом имуноглобулина за интравенску примену. Притисак крви се нормализовао (100/64 mmHg), наступила је ремисија нефротског синдрома, уз благу заосталу протеинурију (протеини/креатинин у јутарњем урину 43 mg/mmol), а концентрације уреје и креатинина су се нормализовале (6,1 mmol/L, односно 57 μmol/L) у року од два месеца. При отпуста из болнице и даље постојала панцитопенија, а лечење настављено шест-меркаптопурином и котримоксазолом.

У узрасту од 9,5 година поново се јављају артеријска хипертензија (130/100 mmHg) и нефротски синдром праћен анасарком, али уз нормалне концентрације уреје и креати-

нина у серуму. Хоспитализована је у другој болници, где је наступио смртни исход. Завршне дијагнозе су биле сепса и хепаторенални синдром.

ТАБЕЛА 1. Клиничке и лабораторијске одлике екстрареналне болести на почетку и у току надзора.

TABLE 1. Patients' non-renal clinical and laboratory findings at onset and during follow-up.

Пол Gender	Први болесник Patient 1	Други болесник Patient 2
	Женски Female	Мушки Male
Узраст на почетку / у време дијагностике Age at onset / diagnosis of MDS	7,5 / 9 год. 7.5 / 9 yrs	11 / 24 мес. 11 / 24 months
Тип болести Type of MDS	МДС с мијелофиброзом MDS with myelofibrosis	Рефракторна анемија Refractory anaemia
Преживљавање (месеци) Survival (months)	26 (умрла) 26 (dead)	58 (у животу) 58 (alive)
Хематолошки налази Haematological findings		
Хемоглобин Hb (g/L)	60	79
Леукоцити WBC (x 10 <sup>9</sup> /L)	2.8	6.8
Тромбоцити Platelets (X 10 <sup>9</sup> /L)	30	140
Кариотип Karyotype	46, XX	46,XX/ 45,XX(-19)
Екстрареналне клиничке одлике Non-renal clinical characteristics		
Хепатитис Hepatitis	+	+
Инфламациона болест црева Inflammatory bowel disease	-	+
Одлике сличне лупусним Lupus-like features	+	-
Имунолошки налази Immunological findings		
Поликлонска гамопатија Polyclonal gammopathy	-	+
Моноклонска гамопатија Monoclonal gammopathy	+	-
Аутоантитела Autoantibodies		+
Антинуклеарна Antinuclear (ANA)	+	-
Антимитохондријска Anti-mitochondrial (AMA)	-	+
Антиглаткомишићна Anti-smooth muscle (ASMA)	-	+
Антиеритроцитна Anti-RBC	+	-
Снижене концентрације C3/C4 Reduced C3/C4 levels	+	-
Криоглобулини Cryoglobulins	+	-
Инфекције Infections		
Хепатитис В HBV	+	-
Цитомегаловирус CMV	+	-
Септикемија Bacterial septicaemia	+	+
Пнеумонија Pneumonia	+	+
Апсцеси Abscesses	-	+

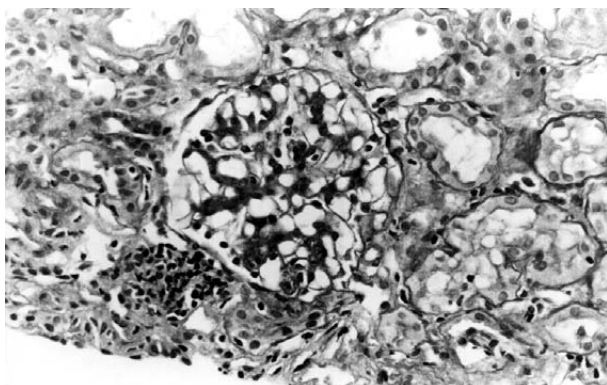
\* Однос концентрација протеини/креатинин у првом јутарњем узорку урина (mg/mmol): <20 = нормално; 20-50 = блага протеинурија; 50-200 = умерена протеинурија; >200 = јака протеинурија; + = постоји; - = не постоји.

\* First morning urine protein/creatinine concentrations ratio (mg/mmol): <20 normal, 20-50 mild, 50-200 moderate; > 200 heavy proteinuria; + = present, - = absent

*Други болесник.* Женско одојче, узраста 11 месеци, хоспитализовано због продужене дијареје и изосталог напредовања у расту. Биопсијом слузнице танког црева нађена је атрофија вилуса, с повећаним бројем лимфоцита у епителу и постављена је дијагноза целијачне болести. Дијета без глутена довела је до нестанка симптома, који су се, међутим, поново јавили када је дијета прекинута. Поново је хоспитализована после шест месеци због хеморагијске дијареје и бледила. Нађена је и хепатоспленомегалија, уз повећану активност трансминаза у серуму (ASAT 115 J/L, ALAT 122 J/L). Остали лабораторијски налази наведени су у табели 1. Биопсијом јетре је утврђен хронични активни хепатитис, а колоноскопијом и биопсијом слузнице постављена је дијагноза улцерозног колитиса. Посумњало се на синдром мијелодисплазије, али је дијагноза постављена тек десет месеци касније, када је у аспирику костне сржи откривена дисплазија све три лозе ћелија, уз нормоцелуларност. Дијагноза рефрактерне анемије потврђена је биопсијом костне сржи, када је нађен кариотип 46,XX/45,XX(-19). Терапија преднизолом довела је до хематолошке ремисије и смањења јетре за 3 cm, а слезине за 2 cm. Прекид терапије, два месеца касније, узроковао је поново анемију и хепатоспленомегалију.

У трећој години живота поново је хоспитализована због макроскопске хематурије, која се јавила у току инфекције горњих дисајних путева. При пријему у болницу: висина тела 81 cm, маса тела 10,2 kg (оба параметра испод трећег перцентила), притисак крви 100/66 mmHg, јетра и слезина увећане. Резултати лабораторијских анализа: Hb 59 g/L, еритроцити  $2,98 \times 10^{12}/L$ , леукоцити  $7,5 \times 10^9/L$ , тромбоцити  $400 \times 10^9/L$ ; протеинурија нефротска по типу (однос протеини/креатинин у урину 609 mg/mmol), а у седименту урина еритроцити и леукоцити; креатинин у серуму 97  $\mu\text{mol/L}$ , а концентрације протеина, албумина, холестерола и комплемента у серуму нормалне.

Биопсијом бубрега нађен је благо до умерено изражено увећан матрикс мезангијума и повећан број ћелија мезангијума у скоро свим гломерулима; у неколико гломерула било је почетне склерозе мезангијума, а у неким су нађене адхезије капсула. Местимично је било и инфилтрат састављених од мононуклеарних ћелија, распоређених око гломерула и у интерстицијуму (Слика 1). Прегледом имунофлуоресцентним микроскопом нађени су сегментни депозити IgM у мезангијуму.



СЛИКА 1. Снимак светлосним микроскопом репрезентативног гломерула код другог болесника. Постоји повећан број ћелија и количине матрикса у мезангијуму. Инфилтрат интерстицијума садржи CD4+ и CD8+ моноците-макрофагне ћелије [17] (оригинално увећање x 400).

FIGURE 1. Light microscopy of a representative glomerulus from patient 2. There is increased mesangial prominence due to increased cellularity and matrix. Interstitial infiltrate contains CD4+ and CD8+ lymphocytes and very rare CD68+ monocytes/macrophages [17] (original magnification x 400).

Терапија преднизолом (15 mg/24h) довела је и до хематолошке и до уринарне ремисије (протеини/креатинин у урину нижи од 20 mg/mmol) у року од три односно осам недеља. Ремисије болести се одржавају све до последњег прегледа, уз терапију преднизолом, у дози од 15 mg, на други дан. У току следеће године настао је рецидив колитиса, компликован периректумним апсцесима и фистулама ануса. Хируршким и медикаментним (сулфасалазин, 5-ASA, метронидазол) лечењем постигнуто је знатно побољшање.

Налази и резултати последњег контролног прегледа: висина тела 93 cm, маса тела 13 kg, јетра и слезина нормалних величина, притисак крви нормалан (94/56 mmHg). Крвна слика: хемоглобин 132 g/L, еритроцити  $4,58 \times 10^{12}/L$ , леукоцити  $5,9 \times 10^9/L$ , ретикулоцити 0,012, тромбоцити  $160 \times 10^9/L$ . Аспират костне сржи показао је нормоцелуларност, с нормалним мијелоидно-еритроидним односом, без знакова дисплазије, али је у два митозама нађена мнотозомија 19. Нормални су били налази рутинског прегледа урина и концентрације протеина, албумина, уреје, креатинина и комплемента у серуму, док су концентрације IgA (6,54 g/L) и IgM (4,12 g/L) биле повећане.

Главне клиничке и лабораторијске одлике болести бубрега код наших болесника приказане су у табели 2.

Оба оболела детета нису била изложена дејству агенса који су могли да доведу до појаве синдрома мијелодисплазије, као што су радијација, цитотоксични лекови, органска једињења и тешки метали [1–3].

ТАБЕЛА 2. Мерила за болести бубрега на почетку и у току надзора.

TABLE 2. Patients' renal disease characteristics at onset and during follow-up.

	Први болесник Patient 1	Други болесник Patient 2
	Почетак / надзор Onset / follow-up	Почетак / надзор Onset / follow-up
Узраст (год.) Age, yrs	7.5 / 10	3 / 5
Едем Oedema	- / +	- / -
Артеријска хипертензија Hypertension	- / +	- / -
Хематурија Haematuria	+ / +	+ / -
Протеинурија* Proteinuria*	>200 / >200	>200 / <20
Протеини у серуму (g/L) Total serum protein (g/L)	60/30	59/79
Албумин у серуму (g/L) Serum albumin (g/L)	25/15	29/37
Креатинин у серуму ( $\mu\text{mol/L}$ ) Serum creatinine ( $\mu\text{mol/L}$ )	58/83	97/31

\* Видети табелу 1.

\* See Table 1.

## ДИСКУСИЈА

После дефинисања синдрома мијелодисплазије, као посебне групе поремећаја [3] све чешће се препознају ненормалности имунитета код тих болесника [4–10]. Поремећаји у имунитету доводе до три типичне манифестације: (1) повећана осетљивост према инфекцијама, (2) појава аутоимуности и (3) повећана инциденција малигнух неоплазми [7].

Аутоимунске манифестације код особа оболелих од синдрома мијелодисплазије можда су чешће него што се раније мислило [6–8]. Оне могу да се јаве пре него што се постави дијагноза синдрома, у исто вре-

ме или после тога [7]. Клиничке манифестације обухватају широк спектар акутних васкулитиса [6–8], хроничне или временски ограничене аутоимунске поремећаје, укључујући инфламационе болести црева, аутоимунску хемолитичку анемију, као и класичне болести везива [6–10]. Често се налазе и асимптомске ненормалности имунитета: хипергамаглобулинемија или хипогамаглобулинемија, криволинејна крива, директно позитиван резултат Кумпсовог теста, реуматоидни фактор, аутоантитела, како специфична за поједине органе тако и неспецифична, и снижене концентрације треће и четврте компоненте комплекса [4–8].

Поремећаји у гломерулима откривају се ређе међу клиничким синдромима који указују на поремећену имунску регулацију. Претраживањем електронске библиотеке „Медлајн“ за период 1986–2000. године, пронашли смо извештаје о само 16 одраслих особа са синдромом мијелодисплазије и придруженом гломерулопатијом, и то у виду описа појединачних болесника [11, 13] или малих група болесника [6, 12, 14]. Клинички значајна болест гломерула описана је код четири од 895 [12], код два од 221 [6] и код пет од 125 [14] болесника са синдромом мијелодисплазије *de novo*. Болест гломерула се клинички испољавала нефротским синдромом, често удруженим с инсуфицијенцијом бубрега [6, 11, 12, 14], акутним или хроничним, или рапидно прогресивним гломерулонефритисом [6, 12]. Код оболелих особа код којих је учињена биопсија бубрега, нађена је мембранска нефропатија (код два болесника) [6, 11], мезангиопролиферациони гломерулонефритис, било дифузни (код једног) [14], било фокусно-сегментни, с депозитима IgA, IgG и комплементом C3 у мезангијуму (код једног) [16] и AL-амилоидоза (код једног болесника) [12].

Почетак болести бубрега код наших болесника био је означен појавом протеинурије и хематурије. Код првог болесника протеинурија је у почетку била осредње јачине, али се доцније појачала и довела до појаве нефротског синдрома. Преднизолоном (1,5 mg/kg/24h) или метилпреднизолоном (у супрафармаколошким „болусима“), постигнута је ремисија болести бубрега, али без битног хематолошког побољшања. Код другог болесника, осредње дозе преднизона су индуковале дуготрајне и комплетне ремисије и хематолошке и бубрежне болести, које су потом одржаване малим дозама тога лека. Према томе, може се закључити да су наша два болесника боловала од кортикостероид-сензитивног нефротског синдрома [18, 19]. Морфолошке промене, нађене биопсијом бубрега, одговарале су променама у идиопатском нефротском синдрому, тј. минималним променама (код првог болесника) или благој до средњездраженој дифузној пролиферацији мезангијума (код другог болесника), мада адхезије капсула код тог болесника могу да представљају знак инципијентне фокусне гломерулосклерозе [18, 19].

Иако је идиопатски нефротски синдром, по дефиницији, примарна болест, као могући узроци болести често се наводе, нарочито код одраслих особа, број-

ни ретки чиниоци, као што су инфективне болести, неки лекови, алергија и неоплазматске болести [18, 19]. Веома ретка удруженост идиопатског нефротског синдрома с малигним неоплазмама већином се описује код особа оболелих од лимфома и леукемија, а најчешћа лезија гломерула јесу минималне промене [18, 19]. Већина примера нефротског синдрома с минималним променама и код одраслих особа и код деце описана је код болесника од Хочкинове болести, а код деце је веома ретка појава болести гломерула у току леукемија [20]. Нефротски синдром, по правилу, повлачи се упоредо с успешним лечењем основне болести, али се може срести и дисоцијација у еволуцији малигне неоплазме и нефротског синдрома [18]. Дисоцијација у еволуцији, која се види и на примеру нашег првог болесника, такође се среће и у синдрому мијелодисплазије. Терапија имunosупресивним и/или цитотоксичним лековима довела је до побољшања или резолуције болести бубрега код појединих болесника са синдромом мијелодисплазије, али је само код неколицине болесника то било праћено и хематолошким побољшањем [11, 12, 14].

Патофизиолошки основ настанка гломерулопатија код болесника од синдрома мијелодисплазије није познат и вероватно није код свих истоветан. Патогенетска улога се приписује „дисрегулацији имунитета“, која узрокује читав спектар поремећаја у функцији моноцита/макрофагних ћелија, лимфоцита T и B [6–8, 12–14]. Широк спектар ненормалности имунитета, које наизглед нису у међусобној вези код оболелих од синдрома мијелодисплазије, отежава формулисање патофизиолошког објашњења [6, 8]. Код одраслих болесника са синдромом мијелодисплазије нефротски синдром се чешће открива код оних који болују од хроничне мијеломоноцитне леукемије него код оних с другим категоријама овог синдрома [12, 14]. Као чинилац који узрокује протеинурију код тих болесника, инкриминисан је фактор некрозе тумора-алфа, иако хетерогеност лезија гломерула, нађена у овој категорији, говори против директне повезаности [12, 14]. Наша два болесника веома много личе на болеснике од идиопатског нефротског синдрома, како према реаговању на кортикостероидне лекове, тако и према лезијама нађеним приликом биопсије бубрега [18, 19]. Мада су клиничке и морфолошке одлике болести бубрега код њих биле сличне, треба да се нагласи да међу њима постоје разлике и у спектру нађених имунских ненормалности и у неједнаким еволуцијама нефротског синдрома и синдрома мијелодисплазије. Те разлике можда одражавају хетерогеност поремећаја сабраних у оквиру ентитета синдром мијелодисплазије [1–3]. Пре скоро 30 година формулисана је хипотеза о дисфункцији лимфоцита T у објашњењу патогенезе нефротског синдрома [21]. Међутим, фактор(и) који узрокује протеинурију још није поуздано утврђен [18, 19, 22, 23]. Према томе, узрочна веза између синдрома мијелодисплазије и нефротског синдрома остаје у домену спекулација.

У закључку ваља истаћи да болест гломерула може постојати код особа оболелих од синдрома мије-

## CORTICOSTEROID-RESPONSIVE NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROMES

R. BOGDANOVITSH<sup>1</sup>, M. KUZMANOVITSH<sup>1</sup>, J. MARKOVITSH-LIPKOVSKI<sup>2</sup>, M. OGNJANOVITSH<sup>1</sup>, D. MITSHITSH<sup>1</sup>, I. STANKOVITSH<sup>1</sup>, N. STAJITSH<sup>1</sup>, V. NIKOLITSH<sup>1</sup>, G. BUNJEVACHKI<sup>1</sup>

1. Dr. Vukan Chupitsh Institute of Mother and Child Health Care of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Pathology, University Medical School, Belgrade

Several reports have documented various forms of glomerular diseases in adults with myelodysplastic syndromes (MDS), but similar reports in children are lacking. We describe two children with MDS-associated with steroid-responsive nephrotic syndrome (NS). Patient 1, who had MDS with myelofibrosis, presented also hepatosplenomegaly, pancytopenia, chronic hepatitis, moderate proteinuria, hypocomplementemia and elevated ANA titer. During initial prednisone treatment proteinuria markedly diminished and partial but transient haematological improvement occurred. Relapse subsequently occurred that was manifested by overt NS and pancytopenia. High doses of prednisolone led to remission of the renal disease but haematological remission did not occur. Persisting pancytopenia and repeated infections terminated in sepsis, two years after the onset of MDS. Patient 2, who had refractory anaemia with clonal monosomy 19, manifested bowel disease, hepatosplenomegaly, anaemia and non-organic specific autoantibodies. Prednisone led to both clinical and haematological remis-

sion. Haematologic disease relapsed 12 months later, when nephrotic-range proteinuria, haematuria and mild azotaemia were also found. Corticosteroid treatment led to long-lasting renal and haematologic remission, maintained by a small dosage of prednisone. In both patients, renal biopsy findings were consistent with those seen in idiopathic NS. A Medline search disclosed 16 cases of glomerulopathy in the course of MDS in adult patients. Clinical features included NS, usually accompanied by renal insufficiency with either acute, chronic, or rapidly progressive glomerulonephritis. On biopsy, membranous nephropathy, crescentic or mesangial proliferative glomerulonephritis and AL amyloidosis, were found. We conclude: (1) that glomerular disease may be present and should be searched for in patients with MDS; (2) that MDS can be added to the list of rare conditions associated with corticosteroid-responsive NS in children.

**Key words:** Myelodysplastic syndromes, steroid-responsive nephrotic syndrome, immunological disorders, glomerular disease, children. (SRP ARH CELOK LEK).

лодисплазије и за њом треба да се трага, нарочито код болесника с придруженим ненормалностима у имунитету. Овај рад показује да кортикостероид-сензитивни нефротски синдром може да постоји код деце са синдромом мијелодисплазије и да овај синдром треба да се дода списку ретких потенцијалних узрока идиопатског нефротског синдрома.

## Захвалница

Биопсије костне сржи прегледала је проф. др Весна Јовановић, Институт за патологију Медицинског факултета Универзитета у Београду. Биопсија костне сржи првог болесника прегледана је и у Служби за патологију Ospedale San Gerardo, Monza, Италија. Исуцртне клиничке податке за истог болесника доставила нам је др Марија Каса, Дечје одељење Медицинског центра у Суботици. Бранкица Крсмановић и Дејан Радомировић, из Службе социјалне медицине Института, изванредно су помогли у припреми рукописа овог рада.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kouides PA, Bennett JM. Morphology and classification of the myelodysplastic syndromes and their pathogenetic variants. *Semin Hematol* 1996;33:95-110.
2. Hasle H. Epidemiology of childhood myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 1999;23:51.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick H et al. The French-American-British (FAB) Cooperative Group. Proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-99.

4. Mufti GJ, Figs A, Hamblin TJ, Oscier DG, Coppstone JA. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1986;63:143-7.
5. Colombat PH, Renoux M, Lamagnere JP, Renoux G. Immunologic indices in myelodysplastic syndromes. *Cancer* 1988;61:1075-81.
6. Enright H, Jacob HS, Varcellotti G, Howe R, Belzer M, Miller W. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 1995;91:403-8.
7. Hamblin TJ. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1996;33:150-62.
8. Enright H, Miller W. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1997;24:483-9.
9. Castro M, Conn DL, Su WP, Garton JP. Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. *J Rheumatol* 1991;18:721-7.
10. Harewood GC, Loftus EV, Tefferi A, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Concurrent inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndromes. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:98-103.
11. Paydas S, Paydas S, Tuncer I, Zorludemir S, Gonlusen G. A case with membranous glomerulonephritis and myelodysplastic syndrome. *Nephron* 1992;62:231-2.
12. Morschhauser F, Wattel E, Pagniez D, Lovi V, Rose C, Bauters et al. Glomerular injury in chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1995;18:479-83.
13. Komatsuda A, Miura I, Obtain H, Hamai K, Wakui H, Imai H et al. Crescentic glomerulonephritis accompanied by myeloperoxidase - anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in a patient having myelodysplastic syndrome with trisomy 7. *Am J Kidney Dis* 1998;31:336-40.
14. Saitoh T, Murakami H, Uchiumi H, Moridaira K, Maehara T, Matsushima T et al. Myelodysplastic syndromes with nephrotic syndrome. *Am J Hematol* 1999;60:200-4.
15. Paticroglu T, Gimduz Z, Paticroglu TE, Ozdemir MA, Dusunsel R. An eleven years old boy with chronic glomerulopathy and myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 1999;23:54.
16. Bogdanovic R, Kuzmanovic M, Jovanovic-Basta G, Nikolic V, Ognjanovic M, Bunjevacski G et al. Glomerular injury in myelodysplastic syndromes (abstract). *Pediatr Nephrol* 1999;13:57.

17. Markovic-Lipkovski J, Muller CA, Risler T, Bohle A, Muller GA. Mononuclear leukocytes expression of HLA-class II antigens and of intercellular adhesion molecule 1 in focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 1991;59:286-93.
18. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P, Habib R. Minimal changes and focal segmental glomerular sclerosis. In: Davison AM, Cameron JS, Grinfeld J-P, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (Eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University, Oxford 1998;493.
19. Clark AG, Barratt TM. Steroid-responsive nephrotic syndrome. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (Eds). *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams-Wilkins, Baltimore 1999;131.
20. Moorthy AV, Chesney RW. Renal and metabolic effects of extrarenal neoplasms. In: Edelmann CM (Ed). *Pediatric Kidney Disease*. Little, Brown, Boston 1992;1557.
21. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974;2:556-60.
22. Garin EH. Circulating mediators of proteinuria in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000;14:872-8.
23. Ghiggeri GM, Artero M, Carraro M, Perfumo F. Permeability plasma factors in nephrotic syndrome: more than one factor, more than one inhibitor. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:882-5.

RADOVAN BOGDANOVIĆ  
Institut za zdravstvenu zaštitu majke  
i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“  
11 070 Beograd, Radoja Dakića 8  
Tel./faks: 38111/694-415  
E-mail: maloun@eunet.yu

---

*Рукопис је достављен Уредништву 18. IX 2001. године*