

*Prikaz slučaja /
Case report*

KOMPLIKACIJE LEČENJA PRIMARNIH
GLOMERULONEFRITISA
CIKLOFOSFAMIDOM - *Prikazi slučaja*
CYCLOPHOSPHAMIDE INDUCED
COMPLICATION OF PRIMARY
GLOMERULONEPHRITIS - *Case reports*

Correspondence to:

Sonja Golubović

Klinički centar Vojvodine,
Klinika za nefrologiju i kliničku
imunologiju
Hajduk Veljkova 1
21000 Novi Sad, Serbia
E mail: sonjagolubovic@gmail.com

Sonja Golubović^{1,2}, Dejan Čelić^{1,2}, Dušan Božić^{1,2},
Biljana Milić^{1,2}, Bojana Ljubičić³, Siniša Živković¹,
Igor Mitić^{1,2}

¹ Klinički centar Vojvodine, Klinika za nefrologiju i kliničku
imunologiju, Novi Sad, Srbija

² Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija

³ Klinički centar Vojvodine, Urgentni centar, Odeljenje Urgentne
interne medicine, Novi Sad, Srbija

Ključne reči

ciklofosfamid, komplikacije, glomerulone-
fritis, pancitopenija, sepsa

Key words

cyclophosphamide, complications,
glomerulonephritis, pancytopenia, sepsis.

Sažetak

Uvod: Glomerulonefritisi predstavljaju raznovrsnu grupu oboljenja bubrega, kod kojih prvenstveno dolazi do oštećenja funkcije i/ili strukture samog glomerulusa. Raznolikost imunofluorescentnog nalaza bioptata bubrega govori u prilog različitim imunoloških mehanizama koji mogu dovesti do oboljenja koje za posledicu ima oštećenje bubrežne funkcije. Terapija može biti simptomatska i/ili imunosupresivna, pri čemu prvu liniju terapije u većini glomerulonefritisa predstavljaju kortikosteroidi, međutim često postoji potreba za primenom drugih imunosupresivnih lekova poput ciklofosfamida. **Cilj** ovog rada je prikazati neke od komplikacija upotrebe ciklofosfamida nastale tokom lečenja primarnih glomerulonefritisa. **Prikaz slučaja:** U radu su prikazani slučajevi dve pacijentkinje lečene na Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju s dijagnozom mezangioproliferativnog glomerulonefritisa. Kod obe bolesnice u nalazu urina konstatovano je prisustvo proteinurije, uz laboratorijski verifikovano oštećenje bubrežne funkcije sa posledičnim smanjenjem jačine glomerularne filtracije, te je započeta terapija ciklofosfamidom, nakon čega je ubrzo došlo do razvoja pancitopenije i septičnog stanja. **Zaključak:** Ciklofosfamid, iako efikasan lek u terapiji glomerulonefritisa, relativno često dovodi do pojave komplikacija. Ozbiljne komplikacije su retke, ali mogu ugroziti život bolesnika i dovesti do letalnog ishoda.

UVOD

Glomerulonefritisi predstavljaju raznovrsnu grupu oboljenja bubrega, kod kojih prvenstveno dolazi do oštećenja funkcije i/ili strukture samog glomerulusa. Postoji niz podela ovog oboljenja, međutim vrlo često se koristi podela na primarne i sekundarne glomerulonefritise u zavisnosti od toga da li se glomerulonefritis javlja kao izolovana manifestacija neke bolesti ili se pak radi samo o jednom delu kliničke slike multiorganskog oboljenja. U poslednjih nekoliko godina dobijene su korisne informacije u pogledu distribucije i učestalosti glomerulonefritisa, na osnovu retrospektivnih studija renalnih biopsija, prilikom čega su korišćene statističke analize različitih regiona, vremenskih perioda i rasa. Sumirajući dobijene rezultate autori (1) navode da je najčešći primarni glomerulonefritis u Evropi, nekim zemljama Azije i pojedinim delovima Sjedinjenih

Američkih država IgA nefropatija, za razliku od Brazila, Indije i ostalih delova SAD-a gde je najčešći primarni glomerulonefritis fokalno segmentna glomeruloskleroza (FSGS). U našoj zemlji i okruženju u oko dve trećine svih biopsija bubrega, nalaz je ukazivao na neki tip primarnog glomerulonefritisa, od kojih su 25% činili mezangioproliferativni IgA negativni primarni glomerulonefritis. (2,3).

Raznolikost imunofluorescentnog nalaza bioptata bubrega govori u prilog različitim imunoloških mehanizama koji mogu dovesti do ovih oboljenja. Iako se prema imunopatogenezi glomerulonefritisa međusobno veoma razlikuju, kliničku sliku odlikuju ograničen broj simptoma i laboratorijskih nalaza. U nalazu urina konstatuje se prisustvo proteinurije sa ili bez mikrohematurije, može doći do oštećenja bubrežne funkcije različitog stepena koje se odlikuje porastom azotnih materija i smanjenjem jačine glomerularne fil-

tracije, a fizikalnim pregledom može se uočiti prisustvo edema i hipertenzije. Rano postavljanje dijagnoze i otkrivanje bolesti mogu doprineti boljoj prognozi bolesti i usporiti njenu progresiju.

Nakon postavljanja dijagnoze tipa glomerulonefritisa, započinje se sa terapijom koja može biti simptomatska i/ili imunosupresivna (5). Simptomatska terapija je usmerena na kontrolu proteinurije, hipertenzije, smanjenje edema i sprečavanje neželjenih posledica. Ona obuhvata primenu više grupa lekova, od kojih su najčešći blokatori angiotenzinskih receptora (AT blokatori) i inhibitori konvertaze angiotenzina (ACE inhibitori), nedihidropiridinski blokatori kalcijumovih kanala, statini i diuretici. U odnosu na konzervativnu terapiju, prvu liniju terapije u većini glomerulonefritisa predstavljaju kortikosteroidi, međutim usled neadekvatnog terapijskog efekta ili postojanja kontraindikacije za primenu istih, često postoji potreba za primenom drugih imunosupresivnih lekova poput ciklofosfamida, kalcineurinskih inhibitora (ciklosporina i takrolimusa), mikofenolat mofetila, azatioprina, hlorambucila ili drugih lekova.

Ciklofosfamid spada u grupu alkilirajućih agenasa, citostatika i koristi se u terapiji različitih oboljenja kao što su leukemije, maligni limfomi, solidni tumori i autoimune bolesti. Dokazana je visoka efikasnost ovog leka, a pogotovo prilikom kombinovane primene ovog leka sa kortikosteroidima, pri čemu se u lečenju glomerulonefritisa njegov efekat ogleda u smanjenju nivoa proteinurije, snižavanju vrednosti azotnih materija i poboljšanju jačine glomerulske filtracije (6). Najveću citotoksičnost ovaj lek ispoljava prema ćelijama u deobi, prvenstveno dejstvom na koštanu srž, sluznicu gastrointestinalnog trakta, folikule dlaka i gonade. Najčešći neželjeni efekti leka jesu alopecija, mučnina i povraćanje, sekundarna amenoreja i sterilitet, ali je takođe registrovana i pojava hemoragijskog cistitisa, miokarditisa, perikarditisa, pneumonitisa (7). Jedna od najznačajnijih komplikacija jeste pojava mijelosupresije (anemija, leukopenija, neutropenija i trombocitopenija) i značajne supresije imunološkog odgovora (8). Česte su pneumonija i druge bakterijske i gljivične infekcije, koje u ređim slučajevima mogu dovesti do razvoja sepse, septičnog šoka, a ponekad i fatalnog ishoda (9). Ne sme se zaboraviti ni onkogeni potencijal ovog leka, koji se najčešće manifestuje pojavom hematoloških maligniteta kao i karcinoma mokraćne bešike nakon primene ciklofosfamida.

Cilj ovog rada je prikazati neke od komplikacija upotrebe ciklofosfamida nastale tokom lečenja primarnih glomerulonefritisa.

MATERIJAL I METODE RADA

Učesnici

U radu su prikazani slučajevi dve bolesnice lečene na Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju i na Odeljenju urgentne interne medicine Kliničkog centra Vojvodine u periodu od decembra 2018. godine do januara 2019. godine s dijagnozom mezangioproliferativnog glomerulonefritisa. Klinički podaci, rezultati laboratorijskih ispitivanja, imuno-fluorescentni i patohistološki nalaz biopsije bubrega, kao i bakteriološki nalaz su dobijeni iz istorija bolesti i medicinske dokumentacije. Vrsta medikamentozne terapije, antibiotska terapija i ishod lečenja su analizirani kod obe pacijentkinje.

Prikaz slučaja 1.

Žena stara 65 godina je hospitalizovana na Kliniku za nefrologiju i kliničku imunologiju pod uputnom dijagnozom nefrotskog sindroma. Pri prijemu su anamnestički dobijeni podaci o prisustvu tegoba u vidu edema potkolenica i skočnih zglobova koji su se javili tri meseca pred prijem. Zbog porasta vrednosti krvnog pritiska tada je od strane nadležnog lekara ordinirana antihipertenzivna terapija selektivnim blokatorima kalcijumskog kanala, a potom je terapija korigovana uvođenjem ACE-inhibitora. Postepeno je u daljem toku došlo do progresije i generalizacije edema, sa zahvatanjem lica, šaka i stomaka, nakon čega je pacijentkinja hospitalizovana radi daljeg ispitivanja i lečenja. Inače se radi o pacijentkinji koja unazad 20 godina pred prijem boluje od hipertenzije. Pri prijemu bolesnica je bila normokardna, afebrilna, auskultatorno nad plućima su bili čujni kasnoinspirijumski pukoti obostrano, uz prisutan izražen edem obe potkolenice i stopala i edeme šaka. U inicijalnim laboratorijskim nalazima registrovane su povišene vrednosti parametara bubrežne funkcije, hiperkalemija i hiperfosfatemija, uz blago povišene vrednosti CRP-a i anemija koja odgovara hroničnim bolestima (Tabela 1); Načinjene imunoserološke analize (antinuklearna antitela (ANA), anticitoplazmatska antitela (ANCA), antifosfolipaza A2 antitela (aPLA2)) su bile negativne. Registrovana je proteinurija nefrotskog ranga (>20g/24h), uz hipoalbuminemiju i mikrohematuriju. Ultrazvučnim nalazom bubrega i radiografskim snimkom grudnog koša nisu registrovane patološke promene. Načinjena je perkutana biopsija bubrega, imunoserološkom analizom su u posmatranom preparatu bubrega uočeni glomerulusi sa granuliranim mezangijumskim depozitima, pri čemu je u 25% glomerula bila prisutna periglomerularna fibroza; na osnovu ovog nalaza započeta je primena kortikosteroidne terapije u dozi od 1mg/kg telesne mase (80mg) dnevno. Patohistološkom analizom bioptata bubrega viđeno je 6 glomerula od kojih su 3 u potpunosti sklerozirana, difuzno celularnijeg izgleda uz proširenje mezangijumskog matriksa, kapilari su prepunjeni eritrocitima, uz edematozan intersticijum prožet fokalno gustim mononuklearnim inflamatornim infiltratom uz prisustvo pojedinačnih neutrofilnih granulocita koji zalaze i u epitel lumena tubula (tubulitis). Zaključeno je da se radi o mezangioproliferativnom glomerulonefritisu. Zbog porasta vrednosti azotnih materija i hiperkalemije započete su redovne hemodijalizne procedure, a obzirom na progresiju bubrežnog oštećenja kao i nalaz perkutane biopsije bubrega doneta je odluka o započinjanju lečenja primenom ciklofosfamidskih pulseva u četvoronedeljnim intervalima. Četiri dana nakon ordiniranja redukovane doze ciklofosfamida (800mg) uz premedikaciju dolazi do pojave eritematoznih promena u predelu obe potkolenice i donjem delu abdomena, uz laboratorijski verifikovan porast inflamatornih markera i febrilnost. Uključena je parenteralna antibiotska terapija ceftriaksonom. Naredni dan hospitalizacije bolesnica postaje tahikardna, tahidisonična, uz pojavu bolova u predelu desnog hemitoraksa; auskultatorno nad plućima su bili prisutni znaci bronhospazma, te je bolesnica zbog pogoršanja opšteg stanja premeštena na Odeljenje urgentne medicine radi daljeg monitoringa i lečenja. Tadašnji laboratorijski nalazi ukazali su na tešku leukopeniju sa neutropenijom, umerenu trombocitopeniju,

anemiju, porast inflamatornih markera (Tabela 1). Na RTG pluća su viđeni znaci inflamacije. Započeta je empirijska antibiotska terapija meropenemom i linezolidom, uz nastavak kortikosteroida i vazoaktivnu potporu. Zbog respiratorne insuficijencije započeta je neinvazivna ventilacija koju je bolesnica loše tolerisala, te je postavljena na mehaničku ventilacionu potporu, međutim pored svih primenjenih mera došlo je do smrtnog ishoda.

Tabela 1. Laboratorijski nalazi (prikaz slučaja 1)

	Pri prijemu	Prilikom razvoja infekcije	Kraj lečenja
Erc(3,90-5,40 x10 ¹² /l)	3,69	3,62	2,70
Hgb(120-160/l)	113	111	82
Hct(0,370-0,470/l)	0,349	0,345	0,251
Lkci(4,0-10,0 x10 ⁹ /l)	8,71	13,97	0,21
Trc(140-400 x10 ⁹ /l)	340	214	93
Urea (2.5-7.5 mmol/l)	34,5	45,2	40,6
Kreatinin (44-98 µmol/l)	471	387	511
Na(135-148 mmol/l)	145	-	140
K(3,5-5,5 mmol/l)	6,1	6,0	5,2
Cl(98-112 mmol/l)	115	110	108
Ca ⁺⁺ (1,00-1,35 mmol/l)	1,05	1,09	0,92
Mg(0,75-1,06 mmol/l)	0,86	0,81	0,66
P(0,74-1,52 mmol/l)	3,21	-	2,94
CRP(0,0-5,0 mg/l)	21,9	47,7	343,6
Fibrinogen(1,86-4,86 g/l)	10,90	5,20	6,01
PCT(<0,05 ng/ml)	0,2	-	77,1

Tabela 2. Laboratorijski nalazi (prikaz slučaja 2)

	Pri prijemu	Prilikom razvoja infekcije	Kraj lečenja
Erc(3,90-5,40 x10 ¹² /l)	2,29	2,80	2,5
Hgb(120-160 g/l)	71	86	74
Hct(0,370-0,470/l)	0,217	0,248	0,215
Lkci(4,0-10,0 x10 ⁹ /l)	0,7	0,79	0,19
Trc(140-400 x10 ⁹ /l)	12	35	11
Urea (2.5-7.5 mmol/l)	31,3	44,1	60,5
Kreatinin (44-98 µmol/l)	351	403	636
Acidum uricum (154-357 µmol/l)	351	293	-
Na(135-148 mmol/l)	143	139	138
K(3,5-5,5 mmol/l)	4,9	4,7	5,1
Cl(98-112 mmol/l)	109	110	104
Ca ⁺⁺ (1,00-1,35 mmol/l)	1,08	0,93	0,99
Mg(0,75-1,06 mmol/l)	0,87	0,68	0,73
P(0,74-1,52 mmol/l)	1,65	2,48	-
CRP(0,0-5,0 mg/l)	12	66,7	285,0
Fibrinogen(1,86-4,86 g/l)	7,70	-	-
PCT(<0,05 ng/ml)	0,22	0,42	17,61

Prikaz slučaja 2.

Žena stara 67 godina je hospitalizovana na Kliniku za nefrologiju i kliničku imunologiju nakon što je tokom redovne kontrole laboratorijski verifikovana pancitopenija. Tokom ranije hospitalizacije na istoj klinici kod bolesnice je načinjena perkutana biopsija bubrega kojom je postavljena dijagnoza mezangioproliferativnog glomerulonefritisa sa crescent formacijama u 3 od 34 glomerula, te je tada doneta odluka o započinjanju terapije primenom pulsniha doza ciklofosfamida u četvoronedeljnim intervalima tokom prvih 6 meseci, a potom jednom u tri meseca. Do trenutka hospitalizacije pacijentkinja je ukupno primila deset pulsniha doza, prosečne vrednosti 1000mg. Od ordiniranja poslednjeg pulsa u regionalnom centru dve nedelje pred prijem, pacijentkinja je imala tegobe u vidu smanjenog apetita, mučnine i malaksalosti. Pri prijemu u laboratorijskim nalazima konstatovana je teška agranulocitoza, blaga anemija i trombocitopenija, uz povišene vrednosti azotnih materija koje u tom trenutku nisu zahtevale metodu zamene bubrežne funkcije (Tabela 2); uočena je proteinurija subnefrotskog ranga (1.9g/24h), i povišeni markeri inflamacije. Objektivno su u fizikalnom nalazu bili prisutni edemi potkolenica i stopala. Započeta je dvojna antibiotska terapija parenteralnim ceftriaksonom i ciprofloksacinom, uz metilprednizolon u dozi od 80mg. Nakon konsultacije hematologa uvedena je terapija filgastrimom. Načinjen je CT grudnog koša na kome su opisane nodularne i mikronodularne promene široke diferencijalne dijagnoze, nakon čega je korigovana dotadašnja antibiotska terapija (metronidazol, diflucan, piperacilin/tazobactam) uz nastavak pređašnje terapije. Uprkos svim primenjenim merama lečenja dolazi do pogoršanja opšteg stanja pacijentkinje, razvoja dispneje, progresije bubrežne slabosti, respiratorne i metaboličke acidoze, a na RTGu pluća su viđeni radiografski znaci pneumonije, te je ponovno korigovana antibiotska terapija uvođenjem klindamicina. Bolesnica je premeštena na Odeljenje urgentne interne medicine nakon čega je plasiran dvolumenski dijalizni kateter i započeto je sa dijaliznim procedurama. U laboratorijskim nalazima registrovano je pogoršanje azotemije sa pancitopenijom (Tabela 2), a s obzirom na respiratornu insuficijenciju i neadekvatan odgovorna neinvazivnu ventilaciju, bolesnica je intubirana i sprovedena je mehanička ventilacija. U daljem toku dolazi do razvoja hemoragijskog sindroma, hemodinamske nestabilnosti, a ubrzo nakon toga i do smrtnog ishoda.

DISKUSIJA

Upotreba imunosupresivne terapije u lečenju glomerulskih oboljenja bi trebala biti zasnovana na osnovu nalaza biopsije bubrega kada god je to moguće. Metilprednizolon i ciklofosfamid i dalje predstavljaju osnovu lečenja glomerulskih bolesti u većini zemalja⁽⁵⁾. S obzirom na različite neželjene efekte koji su asocirani sa upotrebom imunosupre-

sivnih lekova, neophodno je pažljivo proceniti benefit upotrebe ovakve terapije, a nakon toga primeniti intenzivan monitoring u cilju procene efikasnosti lečenja, kliničkog odgovora pacijenta i mogućih neželjenih efekata. Studije iz Južne Afrike u velikom broju govore o visokoj prevalenci infektivnih komplikacija kod osoba lečenih ciklofosfamidom, pri čemu podaci jedne studije govore da učestalost sepse kod pacijenata na terapiji ciklofosfamidom iznosi i do 37.5% (11,12). Neželjena dejstva se u većem procentu javljaju u sklopu terapije sekundarnih glomerulonefritisa, međutim kod oba naša bolesnika radi se o formi primarnog glomerulonefritisa. Sama ozbiljnost nastalih komplikacija uglavnom zavisi od dužine trajanja terapije i kumulativnog dejstva leka, pri čemu je veći broj komplikacija uočen kod kontinuirane primene leka u odnosu na intermitentnu primenu (13). Kod prve pacijentkinje ordinirana je samo jedna doza leka u nivou od 800mg, dok je kod druge u pitanju bilo ukupno 10 pulsnih doza leka prosečne vrednosti 1000mg.

Učestalost ozbiljnih neželjenih komplikacija leka, pri čemu se prevashodno misli na ona koja ugrožavaju život bolesnika ili vitalnog organa, se kroz literaturu očekuju kod 10-26% bolesnika lečenih ciklofosfamidom (14). Iako se radi o mijelotoksičnom leku, postoji vrlo mali broj podataka o tome koji je tačan procenat bolesnika kod kojih se razvija leukopenija (15). Postoje različite granične klinički značajne vrednosti leukocita, koje nisu najjasnije definisane, ali Katsifis i saradnici (16) navode da kritična vrednost leukocita koja je karakteristična za razvoj leukopenije iznosi manje od $1 \times 10^9/l$, a koja se javila kod 1.09% bolesnika lečenih u njihovoj studiji. Kod naše prve pacijentkinje je vrednost leukocita nakon primene ciklofosfamida bila $0,19 \times 10^9/l$, dok je druge bila $0,21 \times 10^9/l$, što je u skladu sa navodima u literaturi. Osim leukopenije, mijelotoksično dejstvo ciklofosfamida se ogleda i u smanjenju kako broja trombocita, tako i crvenih krvnih zrnaca, ali u znatno manje slučajeva. U literaturi ima samo mali broj studija koji uzima u obzir i pojavu trombocitopenije kao kriterijum za procenu ozbiljnosti komplikacija, ali možemo uzeti u obzir podatke od Katsifisa i saradnika koji su radili studiju na grupi bolesnika sa sistemskim lupusom i lupus nefritisom, gde nije

uočena trombocitopenija (16). Kod naša dva pacijenta nije uočena signifikantna teška trombocitopenija. Veoma često neželjeno dejstvo je takođe i pojava infekcije, što je takodje bio slučaj kod naših pacijenata, kod kojih je došlo do razvoja pneumonije, a potom i septičnog stanja. Procenat bolesnika kod kojih dolazi do razvoje infekcije u raznim studijama varira između 8-50% (17) pri čemu se teškim komplikacijama smatraju one koje su zahtevale parenteralnu primenu antibiotika što je slučaj kod obe pacijentkinje. Studije ukazuju na veću učestalost infekcija u slučajevima sekundarnog glomerulonefritisa (18). Što se tiče dužine primene ciklofosfamida i kumulativnog dejstva leka, ne možemo sa sigurnošću utvrditi povezanost, što je u skladu sa navodima u literaturi. Kod obe pacijentkinje uočen je porast azotnih materija nakon primene ciklofosfamida. U nekim studijama se navodi da postoji povezanost između postojanja signifikantne proteinurije na početku lečenja i ozbiljnosti komplikacija, što je uočeno u oba slučaja, s obzirom da se kod obe pacijentkinje radilo o postojanju proteinurije nefrotskog, odnosno subnephrotskog ranga. Kao najteža komplikacija ovog leka navodi se letalan ishod, koji se uglavnom dešava kao posledica kombinacije aktivnosti osnovne bolesti i samog terapijskog postupka (5, 11, 12). Pokazano je da prilikom razvoja leukopenije i posledične teške sepse, u većoj meri dolazi do letalnog ishoda. U oba slučaja koja su prikazana došlo je do razvoja ozbiljne infekcije, septičnog šoka a potom i smrtnog ishoda što je u skladu sa literaturnim podacima.

ZAKLJUČAK

Ciklofosfamid predstavlja efikasan lek u terapiji kako primarnih tako sekundarnih glomerulonefritisa, međutim relativno često dovodi do pojave komplikacija. Ozbiljne komplikacije su retke, ali mogu ugroziti život bolesnika i dovesti do letalnog ishoda. Kako bi se dobilo više podataka o učestalosti ozbiljnih, letalnih komplikacija prilikom primene ovog leka neophodna su detaljnija i opsežnija istraživanja.

Abstract

Introduction: Glomerulonephritis presents a diverse group of diseases which affect the kidney by primarily damaging the function of the kidney and/or the structure of the glomeruli. The diversity of pathohistological findings emphasize the complexity of immunological mechanisms which cause the disease, further resulting in the decline of kidney function. Therapy can be symptomatic and/or immunosuppressive, whilst the first line of therapy in most of the cases includes corticosteroids. However, quite often there is a need for further administration of other immunosuppressants such as cyclophosphamide. **The goal** of this paper is to present some of the complications caused by the usage of cyclophosphamide in primary glomerulonephritis treatment. **Case report:** We present two cases of female patients with mesangioproliferative glomerulonephritis treated at the Clinic for Nephrology and Clinical Immunology of Clinical Centre of Vojvodina. In both patients urine samples indicated the presence of proteinuria, with damaged kidney function and consequential decline in glomerular filtration rate. Cyclophosphamide treatment was started which was soon followed by the development of pancytopenia and septic state. **Conclusion:** Cyclophosphamide is an efficient drug in the treatment of glomerulonephritis, however relatively frequently leads to complications. Serious complications are rare, however can be life threatening and have a lethal result.

REFERENCES

- Zhou Q, Yang X, Wang M, Wang H, Zhao J, Bi Y, et al. Changes in the diagnosis of glomerular diseases in east China: a 15-year renal biopsy study. *Renal failure*. 2018 Nov;40(1):657-64. PubMed PMID: 30484732. Pubmed Central PMCID: Pmc6282433. Epub 2018/11/30. eng.
- Naumovic R, Pavlovic S, Stojkovic D, Basta-Jovanovic G, Nestic V. Renal biopsy registry from a single centre in Serbia: 20 years of experience. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009 Mar;24(3):877-85. PubMed PMID: 18927123. Epub 2008/10/18. eng.
- Polenakovic MH, Grcevska L, Dzikova S. The incidence of biopsy-proven primary glomerulonephritis in the Republic of Macedonia-long-term follow-up. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003 Jul;18 Suppl 5:v26-7. PubMed PMID: 12817063. Epub 2003/06/21. eng.
- Yang F, Li B, Cui W, He C, Liu S, Guo Q, et al. A clinicopathological study of renal biopsies from 288 elderly patients: analysis based on 4,185 cases. *International urology and nephrology*. 2015 Feb;47(2):327-33. PubMed PMID: 25539617. Epub 2014/12/30. eng.
- KDIGO. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012;2(Suppl 2):139-274.
- Resic H. [Remission of nephrotic syndrome in patients treated with corticosteroids and other immunosuppressive agents]. *Medicinski arhiv*. 2002;56(2):85-8. PubMed PMID: 12014102. Epub 2002/05/17. Remisija nefrotskog sindroma u pacijenata liječenih kortikosteroidima i drugim imunosupresivnim lijekovima. hrv.
- Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, (eds.) AGG. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. (eds.) AGG, editor. New York, NY: McGraw-Hill,; 1996.
- Wang YF, Long F, Tang Z, Cao HC, Ye ZZ, Hou XL, et al. [Effects of Side-effect Attenuation Prescriptions on Cyclophosphamide-induced Myelosuppression in Mice]. *Sichuan da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Sichuan University Medical science edition*. 2016 Mar;47(2):214-6, 61. PubMed PMID: 27263297. Epub 2016/06/07. chi.
- Qian P, Peng CH, Ye X. Interstitial pneumonia induced by cyclophosphamide: A case report and review of the literature. *Respiratory medicine case reports*. 2019;26:212-4. PubMed PMID: 30733918. Pubmed Central PMCID: 6354618. Epub 2019/02/09. eng.
- Bosanac P, Castle DJ. Schizophrenia and depression. *The Medical Journal of Australia*. 2012;1(4):36-9.
- Okpechi IG, Ayodele OE, Jones ES, Duffield M, Swanepoel CR. Outcome of patients with membranous lupus nephritis in Cape Town South Africa. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012 Sep;27(9):3509-15. PubMed PMID: 22610989. Epub 2012/05/23. eng.
- Ayodele OE, Okpechi IG, Swanepoel CR. Predictors of poor renal outcome in patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2010 Jun;15(4):482-90. PubMed PMID: 20609103. Epub 2010/07/09. eng.
- Okpechi IG, Ameh OI. Update on the Treatment of Glomerulonephritis in Adults in Low to Middle Income Countries *EMJ Nephrol*. 2018;6(1):65-73.
- Dötsch J, Müller-Wiefel DE, Kemper MJ. Rituximab: is replacement of cyclophosphamide and calcineurin inhibitors in steroid-dependent nephrotic syndrome possible? *Pediatr Nephrol* 23:3-7, 2008.
- Osol Ae. Remington's Pharmaceutical Sciences. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co; 1980.
- Katsifis GE, Tzioufas AG, Vlachoyiannopoulos PG, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM, Ioannidis JP. Risk of myelotoxicity with intravenous cyclophosphamide in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2002 Jul;41(7):780-6. PubMed PMID: 12096228. Epub 2002/07/04. eng.
- Peña A, Bravo J, Melgosa M, Fernandez C, Meseguer C, Espinosa L, et al. Steroid-resistant nephrotic syndrome: long-term evolution after sequential therapy. *Pediatr Nephrol*, 22:1875-1880, 2007
- Hodson EM, Craig JC, Willis NS. Evidence-based management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 20: 1523-1530, 2005

■ The paper was received / Rad primljen: 01.12.2020.
Accepted / Rad prihvaćen: 23.05.2020.