

## Przewlekła niewydolność nerek (PNN) oraz zespół Fanconiego po chemioterapii przeciwnowotworowej u 2 nastolatków – opis przypadków

U dzieci z chorobą nowotworową leczenie onkologiczne wyjątkowo prowadzi do przewlekłej niewydolności nerek (PNN). Znacznie częściej spotyka się ich przejściowe ostre uszkodzenie. Przedstawiamy opis dwóch przypadków, w których stwierdzono wystąpienie łączne PNN i zespołu Fanconiego po chemioterapii guzów litych. U pierwszej z pacjentek, 11 letniej dziewczynki z rozpoznaniem kostniakomięsaka kości udowej lewej, po chemioterapii przedoperacyjnej i po resekcji guza z protezowaniem kolana zastosowano dodatkową chemioterapię w związku z przerzutami do płuc. W miesiąc po zakończeniu kompleksowego leczenia (wraz z resekcją fragmentu płuca) stwierdzono pogorszenie funkcji nerek i cechy zespołu Fanconiego (eGFR ok. 62 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Po 7 latach obserwacji stwierdzono progresję niewydolności nerek ze spadkiem GFR poniżej 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, co uzasadnia planowanie rozpoczęcia leczenia nerkozaścępczego. U drugiej z dziewczynek w wieku 15 lat rozpoznano guz zarodkowy jajnika prawego z rozszewem miejscowym do jamy otrzewnowej. Po 4 miesiącach chemioterapii wprowadzonej po leczeniu chirurgicznym wystąpiły objawy zespołu Fanconiego, poprzedzone spadkiem eGFR, wystąpieniem objawów PNN, niedożywieniem i koniecznością rozpoczęcia hemodializoterapii, której zakończenie możliwe było po 14 miesiącach. W badaniu biopsyjnym nerki tej pacjentki stwierdzono cechy uszkodzenia typowe dla chemioterapii, bez cech wznowy choroby nowotworowej. Po 2 latach leczenia zachowawczego obserwowano nieznaczną progresję PNN. Wnioski: Trwałe uszkodzenie nerek po chemioterapii choroby nowotworowej jest niezwykle rzadkie u dzieci. Rokowanie zarówno w kwestii poprawy funkcji nerek jak i właściwego czasu kwalifikacji do transplantacji nerek jest w przedstawionych przypadkach szczególnie trudne.

(NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 266-270)

### Chronic renal failure (CRF) and Fanconi syndrome secondary to tumor chemotherapy in 2 teenagers – case presentation

Chronic renal failure (CRF) is very rare in children after oncologic treatment; acute kidney injury is much more frequent. This paper presents two cases of chronic kidney disease and Fanconi syndrome after solid tumor chemotherapy. One patient, a female aged 11, had been diagnosed with left femur osteosarcoma. Preoperative chemotherapy was followed by tumor resection with knee prosthesis. Additional chemotherapy proved necessary because of right lung metastasis. A month after the end of therapy, renal failure and Fanconi syndrome were observed (with GFR at ca. 62 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). In the seven years' follow-up and conservative therapy, progressing renal failure was observed with a drop of GFR by 40ml/min/1.73m<sup>2</sup>. The patient has been scheduled for renal replacement therapy. In the other patient, a female aged 15, endothelial sinus tumor of left ovary was diagnosed with local peritoneal metastases. Surgical treatment was employed, followed by chemotherapy. Four months into the treatment, symptoms of Fanconi syndrome were observed. A month after ceasing, termination of chemotherapy, features of chronic renal failure were seen. Haemodialysis (HD) was introduced after additional 2 months because of malnutrition and deterioration of GFR. Renal biopsy yielded kidney injury after chemotherapy, with no symptoms of tumor relapse. After 14 months of HD, improved renal function allowed a discontinuation of renal replacement therapy. After two years of follow-up and conservative nephrologic treatment, stable renal function with slight progression towards failure. Conclusions: Chronic kidney injury after oncologic treatment in children is very rare. In the presented cases, diagnosis based upon on renal function improvement and feasibility of renal transplant is particularly difficult.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 266-270)

Katarzyna ZACHWIEJA

Joanna KWINTA-RYBICKA

Katarzyna WILKOSZ

Monika MIKLASZEWSKA

Dorota DROŹDŹ

Jacek A. PIETRZYK

Marta DRABIK<sup>1</sup>

Klinika Nefrologii Dziecięcej Katedry Pediatrii  
Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii  
Collegium Medium UJ w Krakowie  
Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. med. Jacek A. Pietrzyk

<sup>1</sup>Zakład Patomorfologii Uniwersyteckiego  
Szpitala Dziecięcego w Krakowie  
Kierownik Zakładu: Dr med. Witold Mieżyński

#### Słowa kluczowe:

- przewlekła niewydolność nerek
- wtórny zespół Fanconiego
- cisplatyna
- ifosfamid
- chemioterapia

#### Key words:

- chronic renal failure
- secondary Fanconi syndrome
- cisplatin
- ifosfamid
- chemotherapy

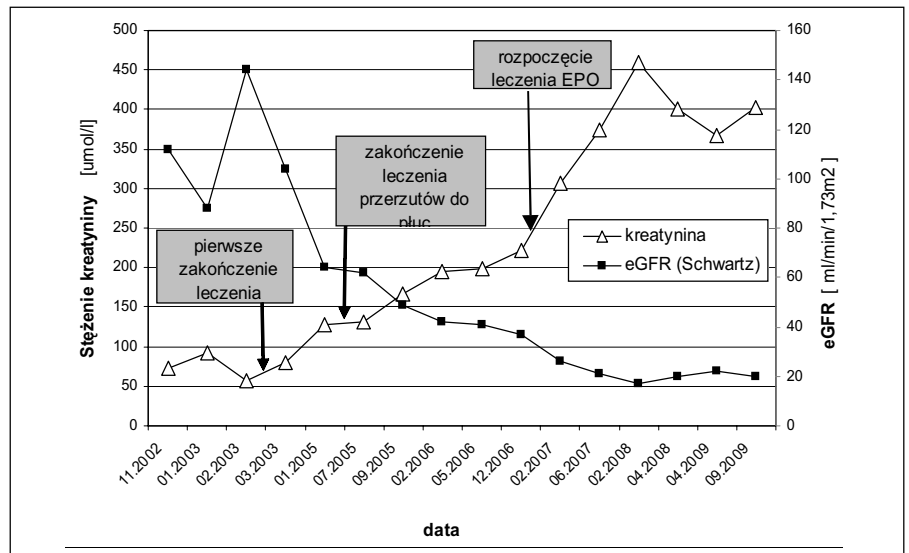
Adres do korespondencji:  
Dr katarzyna Zachwieja  
Klinika Nefrologii Dziecięcej USD  
ul. Wielicka 265, 30-633 Kraków  
e-mail: kzachwieja@poczta.onet.pl

## Wstęp

Stały postęp w terapii przeciwnowotworowej, uwzględniający także zabiegi przeszczepiania komórek macierzystych przyczynia się do poprawy rokowania chorych. Jednakże ceną stosowanej współcześnie agresywnej chemioterapii mogą być poważne powikłania. U dzieci przewlekłe uszkodzenie nerek spowodowane chemioterapią i radioterapią, opisywane jest niezwykle rzadko [9,13]. W tej grupie wiekowej do szybkiej niewydolności nerek z przyczyn onkologicznych najczęściej doprowadzają obustronne guzy *Wilmsa*. W praktyce znacznie częściej spotykamy się z przejściową, ostrą niewydolnością nerek. Szczególnym jej przypadkiem jest zespół lizy guza, występujący zazwyczaj w początkowej fazie leczenia onkologicznego i związany z masywnym rozpadem komórek i uwalnianiem znacznych ilości kwasu moczowego [9,13,16]. Przedstawiamy opis dwóch nastoletnich pacjentek, u których stwierdzono nieodwracalne uszkodzenie nerek pod postacią zespołu *Fanconiego* oraz przewlekłej niewydolności nerek o różnym przebiegu, po chemioterapii guzów litych.

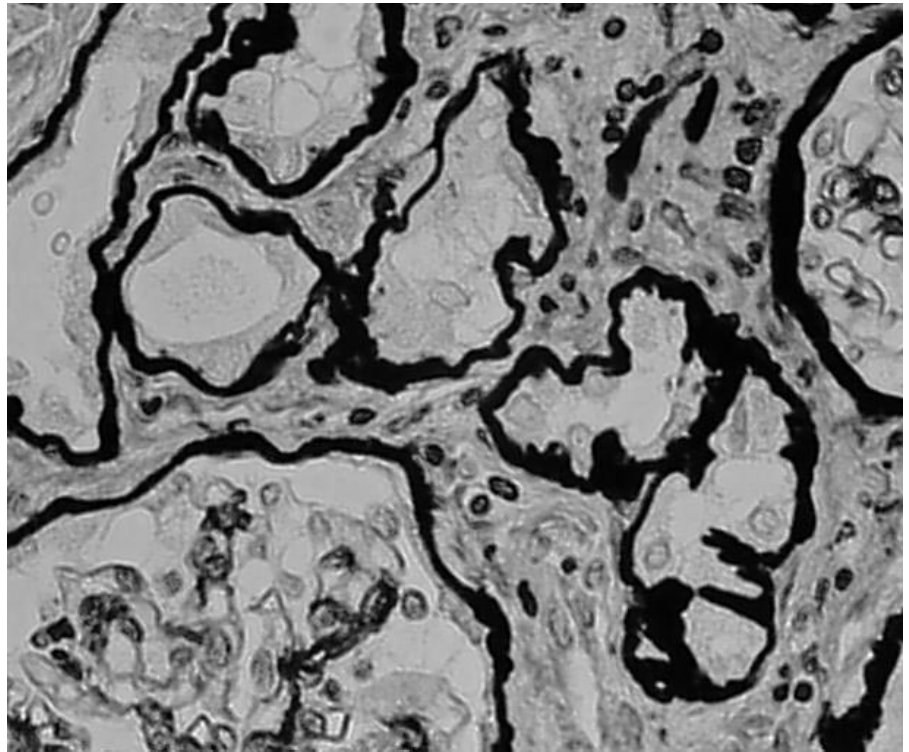
## Przypadek 1

U 11 letniej pacjentki M.I. (nr hist. choroby USD: 456 417) w 2002 rozpoznano kostniakomięsaka (*osteosarcoma*) dystalnego odcinka kości udowej lewej. Po pobraniu wycinka i rewizji histopatologicznej rozpoczęto chemioterapię wg schematu Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Leczenia Guzów Litych, z zastosowaniem doksorubicyny i cisplatin. 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia u pacjentki wystąpiła hipomagnezemia oraz przejściowe pogorszenie czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi – 91  $\mu\text{mol/l}$ , stężenia mocznika w normie). W styczniu 2003 roku u pacjentki przeprowadzono całkowitą resekcję guza wraz z stawem kolanowym, wstawiając w to miejsce protezę wydłużaną elektromagnetycznie. W maju 2003 zakończono kompleksowe leczenie. Czynność nerek pozostawała w normie – stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 67  $\mu\text{mol/l}$ . Półtora roku potem, podczas kontrolnych badań wykryto zmiany przerzutowe w prawym płucu, wymagające usunięcia jego dolnego fragmentu. Pacjentka została zakwalifikowana do kolejnej chemioterapii metotreksatem, etopozydem oraz ifosfamidem. W kwietniu 2005 zakończono leczenie onkologiczne. W maju 2005 w badaniach laboratoryjnych u dziewczynki stwierdzono podwyższone stężenie kreatyniny (128  $\mu\text{mol/l}$ ) oraz mocznika (7 mmol/l), hipokaliemię, hipofosfatemię, hipomagnezemię, śladowy białkomocz i cukromocz oraz krwinkomocz. Stężenie białka całkowitego i albumin w surowicy pozostawały w normie. Ultrasonograficznie obraz nerek był prawidłowy. Z uwagi na wywiad oraz brak innych objawów kłębuszkowego zapalenia nerek (ujemna immunologia), w tym – nadciśnienia tętniczego, odstąpiono od wykonywania biopsji nerki. Za przyczynę niewydolności nerek uznano uszkodzenie po chemioterapii. Włączono leczenie nefroprotecyjne (Ramipril) oraz leczenie objawowe – suplementację preparatami magnezu i potasu. W lipcu 2005 roku eGFR wg wzoru *Schwartz* wynosiła 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Stężenie Cystatyny C było podwyższone, a eGFR wg wzoru *Fillera*



Rycina 1

Zmiany stężenia kreatyniny oraz eGFR (wg wzoru *Schwartz*) u pacjentki nr 1 z kostniakomięsakiem. The creatinine concentration and eGFR changes (according to *Schwartz* formula) in patient no 1 suffering to osteosarcoma.



Rycina 2

Biopsja nerki u pacjentki nr 2. Preparat srebrowy. Widoczne pogrubiałe ściany i włóknienie kanalików. Kidney biopsy in patient nr 2. Silver staining. Tubular fibrosis and thickened tubular walls are seen.

wyliczono na 44 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. W grudniu 2006 z powodu nasilenia niedokrwistości rozpoczęto leczenie darbopoetyną alfa. W tym czasie obserwowano dalszą progresję niewydolności nerek oraz stopniowe narastanie stężenia kreatyniny do 216  $\mu\text{mol/l}$  – w grudniu 2006 i do 376  $\mu\text{mol/l}$  – w lipcu 2007 (eGFR – 22,2 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Aktualnie, w 7 lat od rozpoznania choroby nowotworowej i po skutecznym leczeniu onkologicznym stan ogólny pacjentki jest bardzo dobry, niemniej obserwuje się systematyczną progresję niewydolności nerek (eGFR wg *Schwartz* – 16 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, stężenie kreatyniny 406  $\mu\text{mol/l}$ , cystatyny C – 2,74 mg/l). W leczeniu pacjentki stosowane jest pełne

stępowanie zachowawcze, ze stałą podażą preparatów magnezu i potasu. Stężenie hemoglobiny wynosi 12,6 g/dl, nie występuje nadciśnienie tętnicze. W badaniu ogólnym moczu stwierdza się stały śladowy białkomocz i cukromocz. Pacjentka pozostaje w remisji onkologicznej. Z uwagi na progresję choroby planowane jest przygotowanie chorej do leczenia nerkozastępczego i założenie przepływu tętniczko-żylnego do hemodializy.

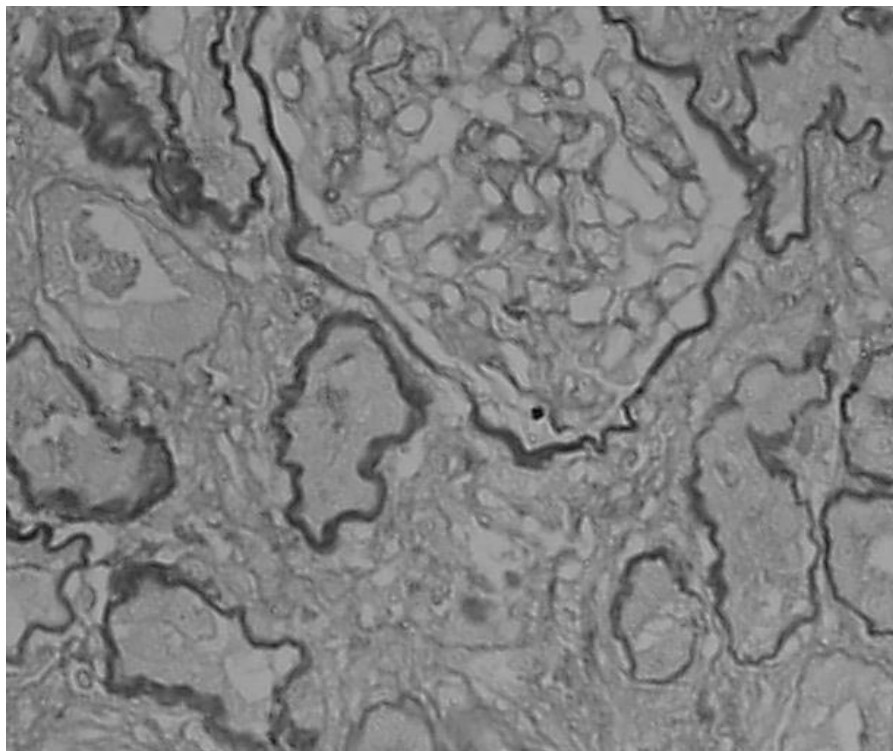
Wykres stężenia kreatyniny w surowicy i progresję niewydolności nerek (w czasie obserwacji) u pierwszej z pacjentek przedstawiono na rycinie 1.

## Przypadek 2

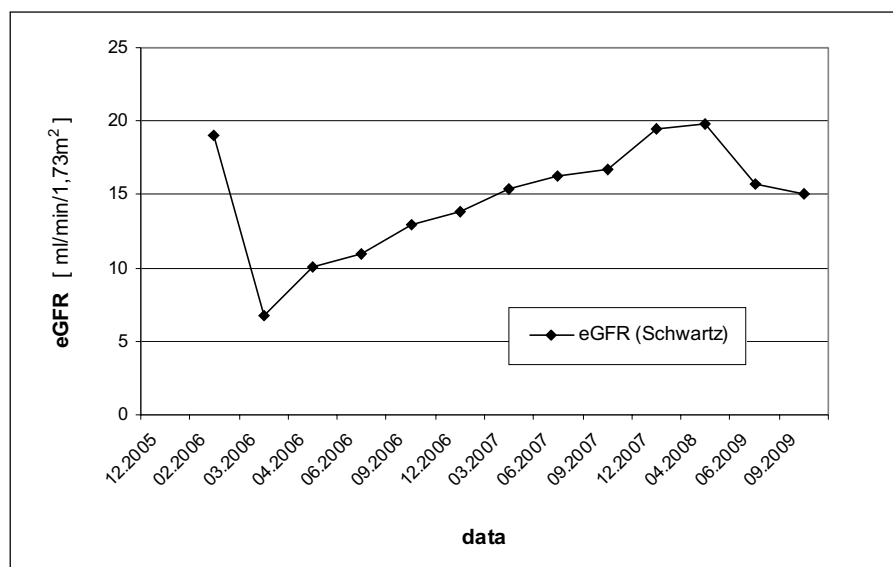
U 15 letniej dziewczynki (S.B. nr hist. chor. USD: 510 006) w czerwcu 2005 rozpoznano zarodkowy guz terminalny (*endothelial sinus tumor*, *yolk sac tumor*) jajnika prawego z obecnymi przerzutami miejscowymi do jamy otrzewnej. Zastosowano leczenie operacyjne oraz następną chemioterapię w postaci etopozydu, ifosfamidu i cisplatyny oraz vinblastyny, bleomycyny i cisplatyny. Przebiegające bez powikłań leczenie onkologiczne zostało zakończone w grudniu 2005 niemniej, dwa miesiące wcześniej stwierdzono cechy zespołu *Fanconiego*. W styczniu 2006 u pacjentki wystąpił cukromocz, niewielki białkomocz oraz cechy przewlekłej niewydolności. W marcu 2006 dziewczynka została przyjęta do szpitala na oddział nefrologiczny z powodu znacznego osłabienia i niedożywienia. U dziecka przy przyjęciu nie stwierdzono obrzęków ani nadciśnienia tętniczego. Badania laboratoryjne wykazały zaawansowaną mocznicę, rozpoczęcia leczenia nerko zastępczego było koniecznością. W wynikach badań zwracała uwagę nasilona niedokrwistość, nieznaczna małopłytkowość i leukopenia (Ht: 18%, Hb – 5,8 g/dl, erytrocyty – 2 020 000/mm<sup>3</sup>, płytki 98 000/mm<sup>3</sup>, leukocytoza 3200/mm<sup>3</sup>). Stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 1178 μmol/l a mocznika – 24,3 mmol/l. Obserwowano niewyrównaną kwasycę metaboliczną (pH: 7,265; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 13,5; BE (-12) mmol/l) oraz niewielką hiperkaliemię i hiperfosfatemię (Na – 141 mmol/l; K – 5,47 mmol/l; Ca – 2,38 mmol/l; P – 1,81 mmol/l), stężenie magnezu było w normie (0,77 mmol/l). Stężenie cystatyny C wynosiło 5,47 mg/l (norma do 0,95 mg/l). W badaniu moczu stwierdzano śladowy białkomocz i cukromocz oraz niewielki krwinkomocz. W badaniu ultrasonograficznym nerki były powiększone, o silnie wzmożonej echogeniczności, z wyraźnym zróżnicowaniem korowo-rdzeniowym. W badaniach immunologicznych stwierdzono nieznacznie obniżone stężenie komponenty C3c dopełniacza oraz podwyższone miano antystrepolizyn (ASO), co mogło sugerować współistnienie ostrego kłębuszkowego zapalenia nerek z uszkodzeniem nerek po chemioterapii. Rozpoczęto natychmiastową hemodializoterapię. Wyrównano niedokrwistość poprzez kilkakrotne przetoczenie KKCz – a następnie rozpoczęto leczenie erytropoetyną.

W wykonanej biopsji nerki stwierdzono prawidłowy obraz kłębuszków bez złogów immunologicznych oraz pogrubienie ścian cewek wraz z ich włóknieniem. Zmiany cewkowe przypominały uszkodzenie po radioterapii (której pacjentka nie otrzymywała). Obrazy z biopsji nerki przedstawiono na rycinach 2 i 3.

Na podstawie obrazu klinicznego oraz biopsji nerki rozpoznano uszkodzenie nerek po chemioterapii. U dziewczynki wykluczono nawrót choroby onkologicznej. Po wyrównaniu stanu ogólnego pacjentkę zakwalifikowano do przewlekłej hemodializoterapii i założono cewnik permanentny do żyły szyjnej wewnętrznej prawej. U pacjentki nadal utrzymywała się znaczna diureza resztkowa, nie obserwowano nadciśnienia. Z uwagi na nieznaczne podwyższenie ASO kontynuowano leczenie fenoksymetylopenicyliną przez 4 miesiące. Po 7 miesiącach terapii nerko zastępczej zmniejszono ilość zabiegów HD do 2 tygodniowo, a następnie, wobec spadku stężenia kreatyniny, do jedne-



Rycina 3  
Biopsja nerki u pacjentki no 2. Barwienie PAS. Widoczne włóknienie cewek.  
Kidney biopsy in patient no 2. PAS staining. Tubular fibrosis is evident.



Rycina 4  
Zmiany eGFR (wg wzoru Schwartz) u pacjentki SB z zarodkowym guzem terminalnym.  
The eGFR changes (according to Schwartz formula) in patient no 2 with yolk sac tumor.

go zabiegu na tydzień. Pacjentka stale wymagała podawania erytropoetyny oraz korygowania nasilonej kwasicy metabolicznej.

W czerwcu 2007 podjęto próbę zakończenia hemodializoterapii. Stężenie kreatyniny w surowicy (ok. 490 μmol/l) oraz stężenia mocznika pozostawały stabilne, nie obserwowano zaburzeń jonowych i wahań pH krwi. Po 3 tygodniach usunięto cewnik permanentny.

Aktualnie, po prawie 2 latach obserwacji, wyniki badań laboratoryjnych pacjentki są stabilne. Obserwuje się bardzo powolną progresję niewydolności nerek oraz niewielkie podwyższenie ciśnienia tętniczego.

Przez kilka miesięcy utrzymywała się tendencja do hipokalcemii oraz nasilona, wtórna nadczynność przytarczyc (wzrost stężenia PTH do 628,9 pg/ml), wynikające częściowo z nieregularnego zażywania leków przez pacjentkę, która wymagała bardzo wysokich dawek aktywnych metabolitów witaminy D<sub>3</sub> oraz węgla wapnia. W scyntygrafii przytarczyc nie stwierdzono przerostu gruczołów przytarczycznych, w badaniu densytometrycznym uwidoczniło się cechy osteoporozy. W ostatnich badaniach biochemicznych krwi z września 2009 stężenie kreatyniny wynosiło 531 μmol/l (eGFR wg wzoru Schwartz – 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), stężenie PTH powróciło do normy, stężenie elektrolitów

pozostaje w normie, utrzymuje się niewielka hipokaliemia, obserwuje się stały niewielki białkomocz i cukromocz. Pacjentka otrzymuje pełne leczenie zachowawcze jak w PNN, w tym suplementację potasu i magnezu oraz duże dawki mieszanki alkalinizującej. Dziewczynka pozostaje w remisji onkologicznej i jest w trakcie przygotowań do rodzinnego, wyprzedzającego przeszczepu nerki a w razie braku możliwości przeszczepienia - do ponownego rozpoczęcia dializoterapii (matka pacjentki została wstępnie zdyskwalifikowana jako potencjalna dawczyni nerki z powodu nadciśnienia tętniczego i musi przejść rozszerzoną diagnostykę).

Zmiany eGFR u pacjentki SB przedstawiono na rycinie 4.

## Dyskusja

Występowanie przewlekłego uszkodzenia nerek po leczeniu cytostatykami jest u dzieci niezwykle rzadkie. Potwierdza to doniesienie badaczy węgierskich, którzy oceniali funkcje nerek dzieci w leczonych w przeszłości lekami przeciwnowotworowymi [23]. Częściej opisuje się przejściowe zaburzenie czynności nerek, do ich ostrej niewydolności włącznie, wymagającej leczenia nerkozastępczego [13]. W większości przypadków uszkodzenie ma charakter odwracalny. Powszechnie znane są czynniki zwiększające toksyczność chemioterapii, takie jak odwodnienie, choroba nerek, podeszły wiek, zaburzenia elektrolitowe [16]. Do znanych nefrotoksycznych leków z grupy cytostatyków należy cisplatyna, stosowana między innymi w terapii guzów litych. Cisplatyna uszkadza nerki głównie przez wpływ na mitochondria i zmniejszenia funkcji Na-K/AT-Pazy, nasilenie apoptozy i wywoływanie stanu zapalnego w komórkach cewek bliższych, szczególnie w odcinku S3 zewnętrznej warstwy rdzenia. *Sheikh-Hamad* i wsp. wykazali na modelu szczurzym niekorzystny wpływ cisplatyny na szlaki regulujące mechanizm apoptozy komórki tj. niektórych kaspaz i aktywację kinazy JNK [18]. Inni badacze podkreślają rolę aktywacji TNF-alfa jako czynnika uszkadzającego komórki i wywołującego stan zapalny po zastosowaniu cisplatyny [11,17]. Niektórzy postulują wpływ cisplatyny na hemodynamikę tętniczkową doprowadzającej i następowe niedokrwienie odcinka S3 cewki proksymalnej [13]. W biopsji nerek najczęściej stwierdza się martwicę komórek cewek proksymalnych, wraz z ich poszerzeniem i tworzeniem wałeczków. Opisuje się także włóknienie śródmiąższu i stwardnienie kłębuszków. U dorosłych wykazano, że nefrotoksyczność jest proporcjonalna do dawki leku. Najczęściej przejściowy wzrost stężenia kreatyniny w surowicy chorego (o około 25-30%) pojawia się w kilkanaście dni po podaniu leku. Toksyczność leku można zmniejszyć przez prawidłowe nawadnianie pacjenta, podaż mannitolu, diuretyków, teofiliny i N-actetylocysteiny oraz dostosowanie dawki leku do wydolności nerek pacjenta [4]. Ostatnio wykazano na modelu zwierzęcym, że hiperurykemia zwiększa ryzyko ostrego uszkodzenia nerek indukowane cisplatyną [12]. Uważa się, że cisplatyna może wywoływać trwałe obniżenie filtracji kłębuszkowej [4,9]. Opisano śmiertelny przypadek pacjentki, u której za-

stosowano N-actetylocysteinę w celu odwrócenia uszkodzenia nerek po błędnie podanej zbyt dużej dawce cisplatyny [19]. Nowa liposomalna forma cisplatyny – lipoplatyna jest uważana za postać leku mniej toksyczną dla nerek [2,22].

Innym lekiem o znanym wpływie nefrotoksycznym jest metotreksat, stosowany w mega-wysokich dawkach jako jeden z podstawowych leków w terapii białaczek i chłoniaków u dzieci. Jego wpływ na nerki jest znany i wiąże się z precypitacją metabolitów w cewkach dystalnych i wywoływaniu ostrej niewydolności nerek przez mechanizm zatykania cewek [9]. Powszechnie uznanymi sposobami zapobiegania i leczenia tego uszkodzenia jest odpowiednie nawadnianie chorego, alkalizacja moczu, stosowanie leukoworyny oraz karboxypeptydazy 2, metabolizującej metotreksat do nieaktywnych form [16].

Ifosfamid ma mniej jasny mechanizm nefrotoksyczności [7]. Lek ten jest metabolizowany analogicznie jak powszechnie używany w nefrologii cyklofosfamid, ale w odróżnieniu od niego powoduje przewlekłe zaburzenia czynności cewek nerkowych. Najczęściej opisywanym zaburzeniem po stosowaniu ifosfamidu jest zespół *Fanconiego*, raportowany u dorosłych i u dzieci [5,7,14,15]. Objawy uszkodzenia cewek mogą pojawić się nawet w kilka miesięcy po zakończeniu terapii i rzadko doprowadzają do ciężkiego upośledzenia filtracji kłębuszkowej, mogą mieć charakter przejściowy. Toksyczność leku ma związek z dawką sumaryczną i nasila ją równocześnie podawanie cisplatyny i innymi lekami nefrotoksycznymi, takich jak aminoglikozydy, amfoterycyna B czy acyklowir [6,20,21]. Opisano przypadki nieodwracalnej niewydolności nerek z koniecznością leczenia dializacyjnego po zastosowaniu ifosfamidu u dorosłych [3,7].

Z uwagi na zwiększającą się w ostatnich latach liczbę przeszczepień szpiku kostnego (bone marrow transplantation – BMT, obserwuje się wzrost liczby przypadków nefrotoksyczności towarzyszących temu leczeniu. Uważa się, że częstość ostrej niewydolności nerek po BMT u dzieci może wynosić do 6-50% przypadków, w tym około 5-10% chorych wymaga leczenia nerkozastępczego [8,9,13]. Wiąże się to jednakże nie tylko z bezpośrednim wpływem cytostatyków, ale także z wystąpieniem zespołu wątrobowo-nerkowego, posocznicy, stosowaniem innych leków nefrotoksycznych jak np. amfoterycyny B czy cyklosporyny A oraz bezpośrednią toksycznością przeszczepionego szpiku. Podkreśla się szczególnie istotną rolę uszkodzenia endothelium i wystąpienia zespołu hemolityczno-mocznicowego jako przyczyny ostrej niewydolności nerek u dzieci po BMT [9]. *Antignac* i wsp. przedstawił grupę 7 dzieci po BMT z przewlekłą niewydolnością nerek i ZHU oraz charakterystycznymi zmianami w postaci mezangiolizy w biopsjach nerek [1]. Wydaje się, że w kontekście coraz szerszego zastosowania BMT u dzieci należy wnikliwie oceniać funkcję nerek i poszukiwać markerów uszkodzenia nerek w tej grupie pacjentów. W piśmiennictwie są też nieliczne doniesienia o przewlekłym uszkodzeniu nerek w mechanizmie mikroangiopatii za-

krzepowej po leczeniu radio- i chemioterapią oraz BMT u dorosłych [10]. Natomiast w grupie pediatrycznej praktycznie nie ma doniesień na temat nieodwracalnej niewydolności nerek, w większości przypadków autorzy opisują cechy uszkodzenia cewek, niewielkie obniżenie filtracji kłębuszkowej lub mikroalbuminurię [6,13,23].

W leczeniu guzów litych u opisanych przez nas nastoletnich pacjentek stosowano zarówno ifosfamid jak i cisplatynę, co nasiliło ich nefrotoksyczność. Do manifestacji niewydolności nerek i cech zespołu *Fanconiego* doszło w krótkim okresie czasu, 1-2 miesiące po zakończeniu leczenia. Zwraca uwagę, że u pacjentki nr 2 z powodu progresji niewydolności nerek oraz złego stanu klinicznego konieczne było natychmiastowe rozpoczęcie dializoterapii a progresja uszkodzenia nerek była bardzo dynamiczna. Biopsja nerki potwierdziła etiologię niewydolności nerek. Po rocznym leczeniu dializacyjnym doszło do poprawy i stabilizacji funkcji nerek z możliwością zaprzestania hemodializy. U drugiej pacjentki stwierdzano systematyczną progresję niewydolności nerek, w ciągu 4 lat nastąpił spadek GFR o ok. 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Charakterystyczne cechy zespołu *Fanconiego* ze znaczną tendencją do hipomagnezemii i hipokaliemii utrzymującej się pomimo niskiej filtracji kłębuszkowej były obecne w obydwu przypadkach. Hipomagnezemia jest jedną z bardzo charakterystycznych zaburzeń opisywanych po leczeniu cisplatyną [4]. U obydwu dziewczynek występowała znaczna niedokrwistość, natomiast nie obserwowano nadciśnienia tętniczego. U obu pacjentek konieczne będzie w bliskiej przyszłości ponowne rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego oraz kwalifikacja do przeszczepienia nerki. W przypadku guza zarodkowego ryzyko nawrotu choroby po transplantacji jest małe, natomiast pacjentka z kostniakiem saskim wymaga wg aktualnych zaleceń 5 letniego okresu karencji po zakończeniu leczenia onkologicznego. Ponadto, to właśnie w jej przypadku istnieje zwiększone ryzyko nawrotu choroby nowotworowej po transplantacji nerki.

## Wnioski

1. Ciężkie i nieodwracalne uszkodzenie nerek po chemioterapii guzów litych u dzieci jest wyjątkowo rzadko przyczyną schyłkowej niewydolności nerek.
2. Zespół *Fanconiego* w postaci białkomoczu, cukromoczu, hipokaliemii i hipomagnezemii może być pierwszym, rozpoznawanym powikłaniem chemioterapii, jeżeli w stosowanym schemacie leczenia są cisplatyna i ifosfamid.
3. Przebieg kliniczny i rokowanie co do poprawy funkcji nerek po leczeniu nefrotoksycznymi cytostatykami są u dzieci trudne do przewidzenia.

## Piśmiennictwo

1. *Antignac C., Gubler M., Leverger G. et al.*: Delayed renal failure with extensive mesangiolysis following bone marrow transplantation. *Kidney Int.* 1989, 35, 1336.
2. *Arienti C., Tesei A., Ravaioli A. et al.*: Activity of lipoplatin in tumor and in normal cells in vitro. *Anticancer Drugs* 2008, 19, 983.
3. *Berns J., Haghghat A., Staddon A. et al.*: Severe, irreversible renal failure after ifosfamide treatment:

- A clinicopathologic report of two patients. *Cancer* 1976, 3, 497.
4. **Brillet G., Deray G., Lucsko M. et al.**: Definitive end-stage chronic kidney failure after cisplatin treatment. *Nephrologie* 1993 14, 227.
  5. **Canpolat C., Pearson P., Robertson R. et al.**: Ifosfamide tolerance in osteosarcoma patients previously treated with cis-Diamminedichloroplatinum-II: Renal, hematologic, and neurologic observations. *Med. Pediatr. Oncol.* 1996, 26, 36.
  6. **Ferrari S., Zolezzi C., Cesari M. et al.**: Prospective evaluation of high-dose ifosfamide-related nephrotoxicity in young adult patients with recurrent osteosarcoma previously treated with cisplatin, methotrexate and standard-dose ifosfamide. *Anticancer Drugs* 1999, 10, 25.
  7. **Girón F., Lasso de la Vega R., Eguinoa J. et al.**: End-stage chronic renal failure secondary to cisplatin and ifosfamide combination chemotherapy. *Nephron* 1999, 82, 281.
  8. **Patzer L., Kentouche K., Ringelmann F. et al.**: Renal function following hematological stem cell transplantation in childhood. *Pediatr. Nephrol.* 2003, 18, 623.
  9. **Patzer L.**: Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr. Nephrol.* 2008, 23, 2159.
  10. **Raife T., Lager D.**: Chronic thrombotic microangiopathy associated with antineoplastic therapy with minimal hematologic effects. *Mayo Clin. Proc.* 2002, 77, 323.
  11. **Ramesh G., Reeves W.**: TNF- $\alpha$  mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. *J. Clin. Invest.* 2002, 110, 835.
  12. **Roncal C., Mu W., Croker B. et al.**: Effect of elevated serum uric acid on cisplatin-induced acute renal failure. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007, 61, 116.
  13. **Rossi R., Kleta R., Ehrich H. et al.**: Renal involvement in children with malignancies. *Pediatr. Nephrol.* 1999, 13, 153.
  14. **Rossi R., Pleyer J., Schafers P. et al.**: Development of ifosfamide-induced nephrotoxicity: prospective follow-up in 75 patients. *Med. Pediatr. Oncol.* 1999, 32, 177.
  15. **Rossi R.**: Tubular function and histological findings in ifosfamide-induced renal Fanconi syndrome - a report of two cases. *Eur. J. Pediatr.* 1992, 151, 384.
  16. **Rutkowski B.**: Ostra niewydolność nerek w oddziale hematologicznym. *Nefrol. Dial. Pol.* 2005, 9, 147.
  17. **Schrier R.**: Cancer therapy and renal injury. *J. Clin. Invest.* 2002, 110, 743.
  18. **Sheikh-Hamad D., Cacini W., Buckley A. et al.**: Cellular and molecular studies on cisplatin-induced apoptotic cell death in rat kidney. *Arch. Toxicol.* 2004, 78, 147.
  19. **Sheikh-Hamad D., Timmins K., Jalali Z.**: Cisplatin-induced renal toxicity: possible reversal by N-acetylcysteine treatment. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997, 8, 1640.
  20. **Skinner R., Cotterill S., Stevens M.**: Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br. J. Cancer* 2000, 82, 1636.
  21. **Skinner R.**: Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003, 41, 190.
  22. **Stathopoulos G., Boulikas T., Vougiouka M. et al.**: Pharmacokinetics and adverse reactions of a new liposomal cisplatin (Lipoplatin): phase I study. *Oncol. Rep.* 2005, 13, 589.
  23. **Bardi E., Olah A., Bartyik K. et al.**: Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. *Pediatr. Blood Cancer* 2004, 43, 668.