

## PRETHODNO SAOPŠTENJE PRELIMINARY REPORT

Medicinski fakultet Novi Sad  
Klinički centar Vojvodine  
Centar za patologiju i histologiju

Prethodno saopštenje  
Preliminary report  
UDK 616.988.21:615.37.06  
DOI: 10.2298/MPNS0904133L

### AKUTNI BUBREŽNI BOL KAO NEŽELJENA REAKCIJA ANTIRABIČNE IMUNIZACIJE

*ACUTE RENAL PAIN AS AN ADVERSE REACTION OF THE RABIES IMMUNIZATION*

Dušan LALOŠEVIĆ

**Sažetak** - Humani antirabijski imunoglobulin predstavlja najviši standard u profilaksi besnila. Smatra se da je optimalna doza 20 internacionalnih jedinica po kilogramu, koje se daju infiltrativno oko rane, a ukoliko je mali broj rana, te nakon infiltracije tkiva oko rane deo doze preostane, daje se muskularno u gluteus. *Vitium artis* je dati ga samo u gluteus, kao i ne dati dovoljnu količinu ili predozirati pacijenta. Kod jednog našeg pacijenta pojavio se akutni obostrani bubrežni bol sa povišenom temperaturom u vreme imunizacije protiv besnila, tako da je imunizacija morala biti prekinuta posle treće od pet potrebnih doza vakcine. Zbog pogrešnog uputstva, ovaj pacijent primio je oko 2.5 puta veću dozu imunoglobulina od deklarisanе na etiketi ampule, cca 10.5 ml samo u gluteus. Radilo se o pacijentkinji staroj 26 godina, dotad zdravoj, koju je ujeo nepoznati pas. Glomerulonefritis kod vakcinacije protiv besnila do sada su opisali samo jednom Singhal i saradnici 1981. godine. Akutni bubrežni bol posle vakcine protiv besnila, koji se pojačava posle narednih doza kod našeg pacijenta, koji je primio i humani imunoglobulin i to u povećanoj dozi, može se objasniti imunopatološkim mehanizmom, tj. fenomenom nastanka cirkulišućih imunokompleksa, njihovim taloženjem na glomerularnoj bazalnoj membrani i razvojem glomerulonefritisa. Imunokompleksni glomerulonefritis nastaje kada je antigen u suvišku, tada se stvaraju mali rastvorljivi imuni kompleksi koji cirkulišu i talože se na glomerularnu bazalnu membranu. Ovo objašnjenje potvrđuje i prestanak bubrežnih bolova nakon prekida protokola vakcinacije.

**Ključne reči:** Vakcina protiv besnila+neželjeni efekti: Besnilo; Glomerulonefritis; Imuni kompleksi

#### Uvod

Lindemann je 1900. godine u Analima Pasterevog instituta u Parizu prikazao razvoj nefrotoksičnog nefritisa kada je eksperimentalnoj životinji ubrizgao heterologi serum [1]. Ovo je poznati mehanizam klasične serumske bolesti. Kako se više ne upotrebljavaju nativni animalni (konjski) terapijski serumi, praktično se ne javlja ni serumska bolest sa razvojem glomerulonefritisa.

Humani antirabijski imunoglobulin (HRIG) predstavlja najviši standard u profilaksi besnila. Znatno je bolji od konjskog i proizvodi se u malom broju država u svetu. Smatra se da je optimalna doza 20 internacionalnih jedinica po kilogramu, koje se daju infiltrativno oko rane, a ukoliko je mali broj rana, te nakon injiciranja oko rane deo doze preostane, daje se muskularno u gluteus. *Vitium artis* je dati HRIG samo u gluteus, kao i ne dati dovoljnu količinu ili predozirati pacijenta.

Vreme od ozlede do početka vakcinacije koje se ne smatra zakašnjenjem je 48 sati, prema preporukama SZO. Međutim, nije navedeno u koje vreme posle ozlede se još uvek može uspešno primeniti profilaksa besnila. Kod nekih lekara postoji zabuna da je ovaj period 7 dana, ali taj period je zapravo samo mogućnost da se primeni i imunoglobulin ukoliko je već data vakcina. Posle tog roka antitela

stvorena pod dejstvom vakcine isključuju potrebu davanja imunoglobulina. Ovakvi problemi nastaju zbog permanentno loše snabdevenosti bilo imunoglobulinom, bilo vakcinom protiv besnila, tako da se u praksi događa da pacijent prvo primi vakcinu, a zatim danima čeka da se obezbedi imunoglobulin. Ovi problemi su naročito izraženi u zemljama gde postoji urbano besnilo sa slučajevima kod ljudi, gde se zbog nestašice vakcine primenjuje intradermalna vakcinacija, pri čemu se jedna doza vakcine podeli na pet pacijenata, prema jednoj od važećih preporuka SZO.

#### Prikaz slučaja

Kod jednog pacijenta upućenog na konsultaciju [2], pojavio se akutni obostrani bubrežni bol u vreme imunizacije protiv besnila, tako da je imunizacija morala biti prekinuta posle treće doze vakcine. Radilo se o pacijentkinji staroj 26 godina, dotad zdravoj, koju je ujedo nepoznati pas u Požarevcu. Prvu i ostale dve doze vakcine pacijentkinja je primila u Zavodu za javno zdravlje u Požarevcu u dane nulti, tj. na početku imunizacije, a zatim treći i sedmi. Imunoglobulin protiv besnila primila je u Pasterovom zavodu u Novom Sadu, u pratnji nadležnog epidemiologa iz Požarevca, u gluteus, a ne oko rane, u dozi oko 2.5 puta većoj od

**Skraćenice**

HRIG - humani antirabijski imunoglobulin

deklarisane. Naime, radilo se o uvoznom humanom imunoglobulinu protiv besnila proizvodnje Imunološkog zavoda Zagreb, serija 19, za koji je dato domaće interno pismeno uputstvo "da se ima smatrati kao da sadrži 100 internacionalnih jedinica", iako je deklarisan kao 275 po mililitru. Kako se doza imunoglobulina proračunava individualno od 20 jedinica po kilogramu telesne mase, pacijentkinja je dobila "bolus" od 10,5 ml muskularno samo u gluteus. U međuvremenu dobijen je rezultat superanalize koja je potvrdila deklaraciju preparata, tako da je nadalje davan pacijentima po originalnom uputstvu.

Ovako dat imunoglobulin resorbovao se u cirkulaciju, kao i istovremeno data prva doza vakcine, koja se kod nas takođe daje muskularno, u deltoidni mišić. Sledeće dve doze vakcine date trećeg i sedmog dana takođe muskularno, mogle su da reaguju sa cirkulišućim imunoglobulinom, te je sa svakom dozom vakcine dolazilo do pojave sve jačeg bola u obe bubrežne lože, praćenog visokom temperaturom, slabošću i glavoboljom. Zato je posle treće doze vakcine odlučeno da se imunizacija prekine, tj. da se ne daju doze vakcine u dane 14. i 30.

**Predoziranje imunoglobulinom kao faktor u nastanku glomerulonefritisa**

Imunokompleksni glomerulonefritis izazvan je taloženjem malih solubilnih imunokompleksa na glomerularnoj bazalnoj membrani. Glomerulonefritis kod vakcinacije čoveka protiv besnila dosad je opisan samo jednom [3]. Na eksperimentalnom modelu vakcinacije kuna protiv štenećaka opisan je razvoj glomerulonefritisa ponovljenim dozama vakcine [4].

Klinička simptomatologija kod našeg pacijenta sa temperaturom i obostranim bubrežnim bolom bila je razlog za prekid protokola vakcinacije protiv besnila. Očigledno povezivanje vremena vakcinacije i pojave bubrežnog bola koji se pojačavao posle druge i treće doze vakcine date trećeg i sedmog dana od početka imunizacije, upućuje na razvoj imunokompleksnog glomerulonefritisa. Kako je napravljen vitium artis u smislu predoziranja imunoglobulina, davanja imunoglobulina samo muskularno u gluteus, došlo je do njegove brze resorpcije u krvotok i stvaranja imunih kompleksa sa po-

novljenim dozama vakcine date na početku, kao i trećeg i sedmog dana.

Poznato je da se cirkulišući imuni kompleksi talože na glomerularnoj bazalnoj membrani, za njih se vezuje komplement i započinje inflamatornu reakciju aktiviranjem neutrofila koji imaju receptore za komplement. Imunokompleksni glomerulonefritis nastaje kada je antigen u suvišku, a to je postignuto ponavljanjem vakcinacije trećeg i sedmog dana, te su stvoreni uslovi za formiranje malih rastvorljivih imunih kompleksa koji cirkulišu i talože se na glomerularnu bazalnu membranu. Simetrični bubrežni bol kao i rutinska laboratorijska analiza isključili su pijelonefritis kao mogući uzrok, a očigledna veza sa vakcinacijom sa istovremenim predoziranje imunoglobulinom, ukazuju na mogući razvoj akutnog imunokompleksnog glomerulonefritisa kao neželjene reakcije kod ove imunizacije. Poluzivot humanog imunoglobulina u cirkulaciji duži je od konjskog, tako da bi nastavak vakcinacije četvrtom i petom dozom vakcine u dane 14. i 30. od početka tretmana mogao ozbiljno da ugrozi pacijentkinju, te je doneta odluka o prekidu vakcinacije.

**Diskusija i zaključak**

Kao što mogu da nastanu autoimune manifestacije kod virusnih ili bakterijskih infekcija, takve komplikacije moguće su i kod primene virusnih, a i bakterijskih vakcina. Glomerulonefritis je opisan kao komplikacija kod primene i drugih vakcina osim besnila. Opisan je slučaj krescentnog glomerulonefritisa posle pneumokokne vakcine, kod pacijenta kod koga je urađena splenektomija, koji je ranije imao pneumokoknu sepsu [5]. Hipersenzitivne i autoimune reakcije opisane su najčešće kod hepatitis B vakcine - reumatoidni artritis, reaktivni artritis, vaskulitis, encefalitis, neuropatija, trombocitopenija. Kod vakcine protiv morbila, mumpsa i rubeole (MMR) - akutni artritis, hronični artritis, trombocitopenija. Kod vakcine protiv gripa i polio vakcine - Guillain-Barre sindrom, vaskulitis. Kod varicele - različiti neurološki sindromi [6].

Akutni bubrežni bol posle vakcine protiv besnila, koji se pojačava posle narednih doza kod pacijenta koji je primio i humani imunoglobulin i to u povećanoj dozi, može se objasniti imunopatološkim mehanizmom, tj. fenomenom nastanka cirkulišućih imunokompleksa i razvojem glomerulonefritisa. To je vrlo retka neželjena reakcija, do sada opisana samo jednom kod vakcinacije protiv besnila, a više puta kod drugih vakcina.

**Literatura**

1. Ogden LL, Morgan TS, Wood DK, Stoddard LD. Hypersensitivity nephritis in rabbits: experimental methods and results. In: Bajusz E, Jasmin G, eds. Methods and achievements in experimental pathology. Vol. 2. Basel: Karger; 1967. p. 243-56.
2. Protokol vakcinacija br. 171 od 13.11.2006. Požarevac: Zavod za javno zdravlje; 2006.
3. Singhal PC, Gupta VK, Nampoory MR, Lazar AI, Chugh KS. Case report: glomerulonephritis after immunization with antirabies vaccine. Ann Allergy. 1981;46(2):98-9.
4. Newman SJ, Johnson R, Sears W, Wilcock B. Investigation of repeated vaccination as a possible cause of glomerular disease in mink. Can J Vet Res 2002;66(3):158-64.

5. Tan SY, Cumming AD. Vaccine related glomerulonephritis. *BMJ* 1993;306(6872):248.

6. Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 2005;23(30):3876-86.

### Summary

#### Introduction

HRIG is the best preparate in rabies prophylaxis, and it's considered that optimal dose is 20 international units per kilogram and must not be reduced or overdosed. HRIG have to be injected infiltrative around bite wounds, and if after that remains a part of the dose, it has to be given in gluteal muscle. Application only in gluteus is vitium artis.

#### Case report

At one patient immunized against rabies has occurred acute bilateral renal pain and fever at time of immunization against rabies, and because of that vaccination must be stopped after the 3rd dose of vaccine. Patient was a 26-year-old female without significant pre-existing disease, bitten by stray dog. After the start of immunization, because the wrong direction, she received about 2.5 more amount of human rabies immunoglobulin (HRIG) then is recommended on declaration at etiquette of ampoule, and only in gluteus in quantity of 10.5 ml.

**Key words:** Immune prophylaxis, rabies, adverse reactions, glomerulonephritis

#### Discussion

Glomerulonephritis after rabies vaccination until now was described just once by Singhal et al. in 1981. year. Acute renal pain, after rabies vaccine, which aggravated after repeated vaccine doses in our patient who received overdosed HRIG, may be explained by immunopathological mechanism, rather with formation of circulating immune complexes, their precipitation on the glomerular basement membrane and developing glomerulonephritis.

#### Conclusion

Low weight soluble molecular immune complexes formed when antigen is in excess, as in case after repeated doses of rabies vaccine, circulate and precipitate on glomerular membrane and causes glomerulonephritis. As contribution to this explanation, is that symptoms as renal pain disappeared after interrupting vaccination protocol in our patient.

Rad je primljen 20. X 2008.

Prihvaćen za štampu 25. XI 2008.

BIBLID.0025-8105:(2009):LXII:3-4:133-135.