

MYCOFENOLATUL DE MOFETIL VERSUS CICLOFOSFAMIDA ÎN SINDROMUL NEFROTIC CORTICOREZISTENT LA COPII

Dr. Florentina Cucer¹, Dr. Ingrith Miron¹, Dr. Mihaela Munteanu¹,
Dr. Codruța Iliescu Halițchi¹, Dr. R. Muller¹, Dr. R. Russu¹, Dr. Anca Ivanov¹,
Dr. Doina Mihăilă², Dr. O. Brumariu¹

¹Clinica a IV-a Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Maria“,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

²Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

REZUMAT

Managementul pacienților cu sindrom nefrotic corticorezistent (SNCR) este dificil. Vom prezenta experiența noastră în tratamentul cu Mycofenolat de mofetil versus Ciclofosfamidă, într-o analiză retrospectivă a 54 de cazuri cu sindrom nefrotic corticorezistent idiopatic cu aspecte histologice diferite. Rata remisiunii complete și susținute a fost de 50% pentru Mycofenolat, ceea ce confirmă eficiența tratamentului, această rată fiind mai mare decât în tratamentul cu Ciclofosfamidă (39,53%).

Cuvinte cheie: sindrom nefrotic, mycofenolat de mofetil, ciclofosfamidă, corticorezistență

Managementul pacienților cu sindrom nefrotic corticorezistent este foarte dificil, având în vedere că mulți dintre acești copii prezintă edeme persistente, hiperlipidemie, tromboză și risc crescut pentru infecții severe. Toate protocoalele de tratament cuprind în mod variabil agenți alkilanți: Ciclofosfamidă (CP) sau Chlorambucil, inhibitori ca Azathioprina sau agentul mai nou Mycofenolatul de mofetil (MMF) și folosirea inhibitorilor de calcineurina și, de asemenea, folosirea Methylprednisolonului i.v. asociat cu agenți alkilanți. La unele cazuri s-au folosit cu preponderență inhibitori de enzimă de conversie ca Lisinopril sau Captopril și plasmafereză (1, 2).

În acest studiu prezentăm experiența noastră la cazurile de sindrom nefrotic corticorezistent tratate cu Mycofenolat de mofetil și Ciclofosfamidă.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat o analiză retrospectivă a unui lot de 82 pacienți cu SNCR idiopatic, tratați în Clinica

IV-a Pediatrie, Iași, între anii 1994-2009. Au fost incluși doar pacienții tratați cu Ciclofosfamidă, Mycofenolat de mofetil sau ambele.

Tratamentul cu CP sau MMF a fost introdus după 4 săptămâni de corticoterapie cu Prednison (2 mg/kg/zi) și 3 pulsații cu Metilprednisolon (30 mg/kg/zi), cu menținerea proteinuriei.

Am folosit MMF în doză de 500 mg/m²/zi, în 2 prize, pentru cel puțin 6 luni. Tratamentul cu CP a fost administrat oral, în doză de 2 mg/kg/zi, timp de 2-3 luni sau administrare i.v., în bolusuri lunare, în doză de 400 mg/m²/zi, pentru 6 luni, urmate de alte 3 bolusuri la 3 luni interval în unele cazuri.

Doar copiii tratați pentru cel puțin 6 luni și care au fost urmăriți pentru cel puțin 1 an de la instalarea imunosupresiei au fost incluși în studiu.

Au fost urmăriți parametrii:

- vârsta la diagnostic
- aspectul histopatologic al biopsiilor renale
- protocolul de tratament și durata terapiei
- evoluția după terapie, pentru pacienții urmăriți cel puțin un an.

Adresa de corespondență:

Dr. Florentina Cucer, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Str. Universității, Nr. 16, Iași

Am considerat răspuns bun dacă pacientul a intrat în remisiune (absența proteinuriei mai mult de 3 zile) la sfârșitul tratamentului cu CP sau MMF și dacă remisiunea persista la 1 an de la începutul terapiei.

Analiza statistică a fost realizată folosind SPSS 16,0 pentru Windows. O valoare a p mai mică de 0,05 a fost definită ca diferență semnificativă.

REZULTATE

Lotul de 197 de copii cu sindrom nefrotic idiopatic a fost urmărit pe o perioadă de 15 ani în clinica noastră, dintre care 82 (41,6%) de pacienți au fost corticorezistenți. Dintre aceștia din urmă, 79 de copii prezentau sindrom nefrotic corticorezistent primar și doar 3 au fost cu sindrom nefrotic corticorezistent secundar.

Vârsta la debut în sindromul nefrotic a variat între 1 și 193 de luni, cu o mediană de 102,7 luni, majoritatea cazurilor având vârsta peste 7 ani (46 cazuri, 56,1%).

Biopsiile renale au fost efectuate la 67 de cazuri, înaintea inițierii tratamentului oral sau i.v. cu CP sau MMF. Aspectele histologice (Fig. 1) au inclus: glomerulonefrită mezangioproliferativă (GNMP) – 32 pacienți (39%), sindrom nefrotic cu modificări minimale (MCNS) – 10 pacienți (12,2%), nefropatia membranoasă (MN) – 9 pacienți (11%), glomeruloscleroză segmentală și focală (GSFS) – 9 pacienți (11%) și glomerulonefrită membranoproliferativă (MPGN) – 7 pacienți (8.5%).

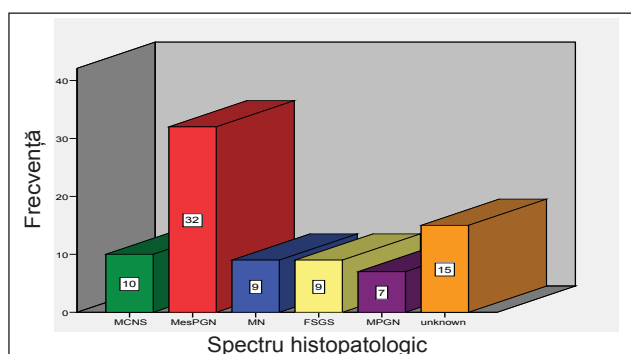


FIGURA 1. Aspectele histopatologice ale SNCR în studiul nostru

S-a folosit CP pentru tratamentul of SNCR în 34 cazuri (41,5%) a variat între 2-3 luni pentru protocolul oral și 6-15 luni protocolul i.v.. MMF a fost administrat la 11 copii cu SNCR (13,4%), iar durata terapiei a variat între 6-32 luni. 9 pacienți au primit atât MMF, cât și CP, iar 28 pacienți (34,1%) au fost tratați cu imunosupresoare.

Remisiunea completă a fost obținută la 34 copii cu SNCR (41,5%), un singur caz fiind pierdut după 4 luni de terapie cu MMF. Restul de 47 cazuri (57,3%) au prezentat doar remisiunea clinică sau nu au prezentat răspuns la tratament. Există o corelație medie, semnificativă statistic ($p=0.002$), între tipul protocolului și tendința la remisiune (Fig. 2).

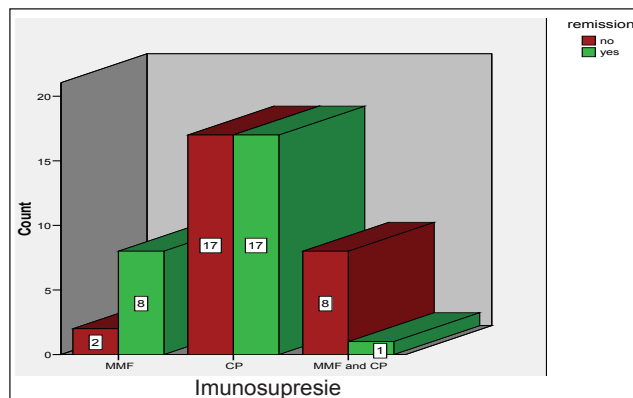


Figura 2. Corelație între protocoalele de imunosupresie și remisiune în analiza noastră

Testul comparativ nonparametric Kruskal-Wallis concluzionează că remisiunea la copiii tratați cu MMF este semnificativ mai crescută decât remisiunea la cei tratați cu CP ($p=0,012$).

Efectele adverse observate la copiii tratați cu MMF au fost: tulburări gastro-intestinale (2 cazuri), infecții severe (2 cazuri: meningită – 1 caz, tuberculoză primară – 1 caz). Pentru CP, efectele adverse au fost: leucopenie (1 pacient), cistită chimică acută (1 pacient), alopecie (1 pacient) și două cazuri cu infecții severe (pleurezie tuberculoasă – 1 pacient și peritonită primară – 1 pacient).

DISCUȚII

Obiectivul principal al terapiei în SNCR este de a obține remisiunea (sau cel puțin de a micșora nivelul proteinuriei), pentru a evita sau întârzia insuficiența renală terminală, a evita complicațiile bolii și complicațiile pe termen scurt sau lung ale tratamentului. O metaanaliză publicată de către Habashy et al. (3), în 2003, a relevat faptul că majoritatea articolelor publicate despre terapia SNCR au fost realizate pe un număr mic de pacienți tratați cu terapii multiple, având urmărire de scurtă durată și cu analiza superficială a efectelor secundare.

Studiul nostru este rezultatul unei urmăririi timp de 15 ani pe un lot de copii cu SNCR din toate județele din nord-estul României, evaluați în dinamică, pentru o perioadă de care a variat de la 12 la 132 de luni.

Agenții alkilanți în SNCR sunt de obicei ineficienți, chiar dacă au fost frecvent folosiți, mai ales CP și într-o mai mică măsură Chlorambucilul. Studii de la începutul anilor 1970 au dovedit, în unele cazuri, conversia de la corticorezistență la corticosensibilitate. În 1994, Elhence a stabilit superioritatea administrării i.v. a CP față de administrarea orală (4).

Bajpai et al. au raportat, în 2003, remisiune completă, după 6 luni de tratament cu CP, în 29,2% dintre cazuri.

Majoritatea studiilor au concluzionat că CP are potențialul de a induce remisiunea pe termen lung la 40-90% dintre pacienții tratați cu o cantitate cumulată de medicație variind de la 84 la peste 300 mg/kgcorp (5).

Pacienții tratați cu CP pot dezvolta efecte secundare semnificative: leucopenie, cistită chimică acută, simptome ale tractului gastro-intestinal, alopecie, infecții, o incidență crescută a neoplaziilor, fibroză pulmonară, sterilitate (în special la băieți), efecte prezente în special după cure lungi și repetate.

CP a fost folosită deseori pentru tratamentul SNCR în clinica noastră. CP a fost administrată la 43 de copii SNCR, atât oral, cât și i.v. Protocolul de administrare orală a fost folosit din 1994 până în 1998, după această perioadă fiind raportate diferite protocoale de administrare i.v. (6, 7). În clinica noastră s-a trecut la protocoalele de administrare i.v. mai ales din cauza noncompliancei pacienților, dar și din cauza lipsei ciclofosfamidei orale în ambulator.

Remisiunea totală a SNCR a fost înregistrată la 18 pacienți (reprezentând 39,53% din totalul de 43 copii tratați cu CP). Rezultatele tratamentului cu CP a fost dezamăgitor, rata remisiunii fiind mai scăzută comparativ cu alte studii (8, 9). Efectele secundare au fost observate doar la 5 din 43 de copii tratați cu CP.

MMF este un inhibitor noncompetitiv înalt selectiv al inozin-monofosfat dehidrogenazei, enzimă restrictivă în biosinteza de novo a guanozin-nucleotidelor. MMF inhibă puternic proliferarea atât a limfocitelor T, cât și a limfocitelor B (10).

Există puține raportări în ceea ce privește folosirea MMF în SNCR. În 2007, Okada et al au raportat rezultate ale tratamentului cu MMF în sindromul nefrotic rezistent la steroizi și Ciclosporină A. Dozele de MMF au variat între 750-1.000 mg/m², divizate la 12 ore interval. Opt din 12 pacienți au prezentat remisiune completă după tratamentul cu MMF și nu s-au înregistrat recăderi la 1 an de urmărire (1). Autorii nu au raportat efecte secundare importante și au concluzionat că MMF ar putea fi folosit cu succes în SNCR.

Efectele secundare cunoscute ale terapiei cu MMF sunt: disconfort gastro-intestinal (greață, vărsături, diaree, dureri abdominale), afectare hematologică (leucopenie, trombocitopenie), activarea infecțiilor virale latente și riscul dezvoltării de sindroame limfoproliferative sau disfuncții renale (11).

Am folosit MMF la 20 de copii cu SNCR, la 9 cazuri după eșecul tratamentului cu CP. Remisiunea completă a fost observată la 10 pacienți (50%). Ceilalți copii au avut o evoluție nefavorabilă, aceasta explicându-se probabil prin anomalii genetice, care nu au putut fi studiate (de exemplu, mutațiile genei NPHS2).

Analiza statistică a dovedit că rata remisiunii este semnificativ mai crescută la copiii tratați cu MMF, comparativ cu cei tratați cu CP ($p = 0,012$).

Efecte secundare au fost observate la 4 din 20 de copii tratați cu MMF.

CONCLUZII

1. MMF poate fi considerat o alternativă terapeutică eficientă în tratamentul SNCR, cu efecte secundare minime, ducând la remisiune completă în 50% dintre cazurile din studiul nostru.
2. CP reprezintă o ultimă opțiune în SNCR, eventual inclusă în schema Tune-Mendoza, în asociere cu pulsațiile de Methylprednisolone, din cauza ratei scăzute a remisiunii când este folosită izolat (39,53% dintre pacienții noștri), cu potențiale efecte severe pe termen lung (sterilitate, risc de malignitate).

Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for steroid-resistant nephrotic syndrome in children

**Florentina Cucer¹, Ingrith Miron¹, Mihaela Munteanu¹,
Codruta Iliescu Halitchi¹, R. Muller¹, R. Russu¹, Anca Ivanov¹,
Doina Mihaila², O. Brumariu¹**

¹*IVth Clinic of Pediatrics, Emergency Children's Hospital "Sf. Maria", Iasi*
²*Histopathological Laboratory, Emergency Children's Hospital "Sf. Maria", Iasi*

ABSTRACT

The management of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome is difficult. We report our experience on treatment with Mycophenolate mofetil versus Cyclophosphamide, in a retrospective analysis of 54 cases of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome with different histological aspects. The complete and sustained remission rate was 50% for Mycophenolate, which confirm the efficacy of treatment, higher than with Cyclophosphamide (39.53%).

Key words: nephrotic syndrome, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, steroid-resistance

The management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) is very difficult, as many of these children have difficult problems such as intractable oedema, hyperlipidemia, thrombosis, as well as the risk for severe infections. All of the protocols range from the alkylating agents such as Cyclophosphamide (CP) or Chlorambucil to the inhibitors such as Azathioprine or the newer one, Mycophenolate mofetil (MMF) and the use of calcineurine inhibitors and onto the i.v. therapies like Methylprednisolone with or without other alkylating agents (i.v. CP). Some case series have pondered on the use of ACE inhibitors such as Lisinopril or Captopril, and plasmapheresis (1,2).

Here we report our experience with MMF and CP in children treated for SRNS.

MATERIAL AND METHODS

We perform a retrospective analysis of 82 patients with idiopathic SRNS, treated in the IV-th Clinic of Pediatrics from Iasi, in the years 1994 through 2009. Only patients who received treatment with CP, MMF or both were included.

The therapy with CP or MMF was introduced after 4 weeks of corticotherapy with Prednisone (2 mg/kg/day) and 3 alternative boluses of Methylprednisolone (30 mg/kg/day), with the maintenance of proteinuria.

We used MMF in a dose of 500 mg/m²/day, divided at 12 hours interval, for at least 6 months. Treatment with CP consisted of oral administration, in a dose of 2 mg/kg/day during 2-3 months or i.v.

administration, in monthly boluses, in a dose of 400 mg/m²/day, for 6 months, followed by another 3 boluses at 3 months interval in some cases.

Only children treated for at least 6 months and who were followed for at least 1 year from the onset of immunosuppression were included in our study.

We followed the next parameters:

- age at first manifestation of nephrotic syndrome
- histopathological spectrum of renal biopsies
- treatment protocol and duration of therapy
- evolution after therapy, for the patients followed at least one year.

We considered a good response if the patient was in remission (the absence of proteinuria for 3 consecutive days) at the end of treatment with CP or MMF, and if there was persistent remission after 1 year from the beginning of therapy.

Statistical analysis was performed using the SPSS 16.0 for Windows. A *p* value of less than 0.05 was defined to indicate a significant difference.

RESULTS

For 15 years we followed 197 children with idiopathic nephrotic syndrome in our clinic, and 82 (41.6%) were steroid-resistant. There were 79 children with primary SRNS and only 3 children with secondary SRNS.

Age at the onset of nephrotic syndrome varied between 1 and 193 months, with a mean of 102.7 months, most of the cases being older than 7 years (46 cases, 56.1%).

Renal biopsies were performed only in 67 cases, before initiation of oral or i.v. treatment with CP or MMF. The histological findings (Fig. 1) included: mesangioproliferative glomerulonephritis (Mes PGN) – 32 patients (39%), minimal change nephrotic syndrome (MCNS) – 10 patients (12.2%), membranous nephropathy (MN) – 9 patients (11%), focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) – 9 patients (11%), and membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) – 7 patients (8.5%).

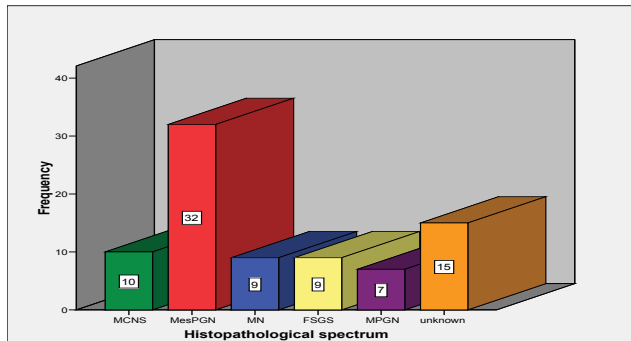


FIGURE 1. Histopathological spectrum of SRNS in our study

We used CP for the treatment of SRNS in 34 cases (41.5%), and the duration of the therapy varied between 2-3 months for oral protocol and 6-15 months for i.v. protocol. MMF was administered for 11 children with SRNS (13.4%), and the duration of the therapy varied between 6-32 months. 9 patients received both MMF and CP, one after another, and 28 patients (34.1%) were treated with other immunosuppressives.

Complete remission was noted in 34 children with SRNS (41.5%) and one case was lost after 4 months of therapy with MMF. The rest of 47 cases (57.3%) had only clinical remission or had no response to treatment. There is a medium correlation, statistically significant ($p=0.002$), between the protocol type and remission tendency (Fig. 2).

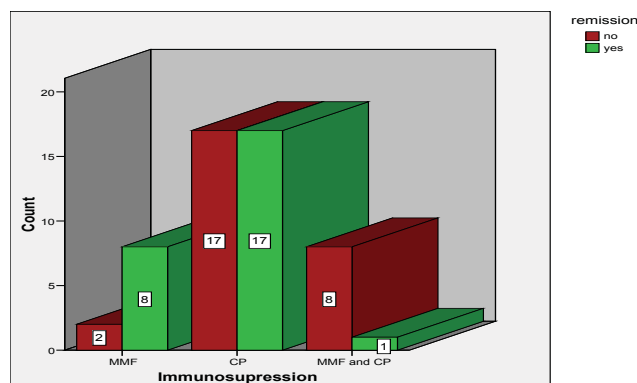


FIGURA 2. Corelation between immunosuppression protocol and remission in our analysis

The nonparametric comparing test Kruskal-Wallis conclude that remission in children treated with MMF is significantly higher than remission in those treated with CP ($p = 0.012$).

The adverse effects noted in children treated with MMF were: gastro-intestinal anomalies (2 cases), and severe infections (2 cases: meningitis – 1 child, primary tuberculosis – 1 child). For CP, the side effects were: leucopenia (1 patient), acute chemical cystitis (1 patient), alopecia (1 patient), and two cases with severe infections (tuberculous pleurisy – 1 patient, and primary peritonitis – 1 patient).

DISCUSSIONS

The main purpose of therapy in SRNS is to obtain the remission (or at least to decrease the level of proteinuria), to avoid or to delay the end stage renal disease, to avoid the complications of the disease, and the short-term or long-term complications of the treatment. A meta-analysis published by Habashy et al. (3), in 2003, revealed that most of the articles published on SRNS therapy were realised on a small number of patients, treated with multiple drugs, with short-term follow-up and superficial analysis of side-effects.

Our study is the result of follow-up for 15 years of a cohort of children with SRNS from all the counties of north-estern Romania, evaluated in dynamics, for a period that varied between 12 and 132 months.

The alkylating agents in SRNS are usually ineffective, even they were largely used, mainly CP and less Chlorambucil. Studies from the early 1970s have proved, in some cases, the conversion from steroid-resistance to steroid-sensitivity. In 1994 Elhence established the superiority of i.v. administration of CP over the oral administration (4).

Bajpai et al. reported, in 2003, complete remission, after 6 months of treatment with CP, in 29.2% cases.

Most of the studies concluded that CP proved potential to induce long-term remission in 40-90% of the patients treated with a variety of cumulative drug exposure ranging from 84 to more than 300 mg/kg body weight (5).

Patients treated with CP may develop significant side effects: leukopenia, acute chemical cystitis, symptoms of gastro-intestinal tract, alopecia, infections, an increased incidence of neoplasms, pulmonary fibrosis, sterility (mainly in males), particularly with prolonged and repeated courses.

CP was the widely used drug for the treatment of SRNS in our clinic. CP was administered in 43

children with SRNS, and the protocols varied from oral to i.v. therapy. The oral protocol was used in the years 1994 through 1998, after that period being reported varied protocols of i.v. administration (6,7). In our clinic we passed to i.v. protocols due mostly to noncompliance of patients, and also due to the absence of oral CP in the ambulatory.

Total remission of SRNS was noted in 18 patients (39.53% from the 43 children treated with CP). The success of CP treatment was found to be rather disappointing, the remission rate being lower than other reported studies (8,9). Side effects were noted only in 5 from 43 children treated with CP.

MMF is a highly selective, noncompetitive inhibitor of inosine monophosphate dehydrogenase, the rate-limiting enzyme in de novo biosynthesis of guanosine nucleotide. MMF strongly inhibits both T- and B-lymphocyte proliferation (10).

There are few reports on the use of MMF in SRNS. In 2007, Okada et al reported the results of MMF in nephrotic syndrome resistant to steroids and Cyclosporin A. The doses of MMF varied between 750-1000 mg/m², divided at 12 hours interval. Eight over 12 patients had complete remission during treatment with MMF and no relapse was noted for 1 year of follow-up (1). The authors did not report important side effects and concluded that MMF could be successfully use in SRNS.

The known side effects of therapy with MMF are: gastro-intestinal discomfort (nausea, vomiting,

diarrhea, abdominal pain), hematological abnormalities (leukopenia, thrombocytopenia), the activation of latent viral infections, and risk of lymphoproliferative disorders or impaired renal functions (11).

We used MMF in 20 children with SRNS, in 9 cases after the failure of treatment with CP. Complete remission was noted in 10 patients (50%). The other children had an unfavorable evolution and this is possible to be explained by genetic features, that we are not be able to study in our clinic (for example, the mutations of NPHS2 gene).

Statistical analysis have proved that remission rate is significantly higher in children treated with MMF, comparative with those treated with CP ($p = 0.012$).

Side effects were noted in 4 of 20 children treated with MMF.

CONCLUSIONS

MMF could be considered an efficient therapeutic alternative in the treatment of SRNS, with few side effects, leading to complete remission in 50% of cases in our study.

CP represent an ultimate option in SRNS, eventually included in Tune-Mendoza protocol, in association with pulse Methylprednisolone therapy, due to a low remission rate when it is used isolated (39.53% in our patients), and with potentially severe long-term side effects (sterility, malignancy risk).

REFERENCES

1. Okada M, Sugimoto K, Yagi K, Yanagida H, Tabata N, Takemura T. Mycophenolate mofetil therapy for children with intractable nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2007; 49(6): 933-937
2. Oliveira L, Wang D, McCormick BB. A case report of plasmapheresis and cyclophosphamide for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: recovery of renal function after five months on dialysis. *Clin Nephrol* 2007; 67(4): 250-254
3. Habashy D, Hodson E, Craig J. Intervention for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 906-912
4. Elhence R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK. Intravenous pulse cyclophosphamide – a new regimen for steroid resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:1-3
5. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN. Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:351-356
6. Adhikari M, Bhimma R, Coovadia HM. Intensive pulse therapies for focal glomerulosclerosis in South African children. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 423-428
7. Frange P, Frey MA, Deschênes G. Immunity and immunosuppression in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Archives de pédiatrie* 2005; 12: 305-315
8. Hodson EM. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1): CD002290
9. Alshaya HO, Al-Maghrabi JA, Kari JA. Intravenous pulse cyclophosphamide-is it effective in children with steroid-resistant nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2003; 18(11): 1143-1146
10. Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer Immunosuppressive Drugs. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1366-1380
11. Mendizábal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(7): 914-919