

# STANDART TEDAVİLERE DİRENÇLİ MEMBRANOPROLİFERATİF GLOMERULONEFRİTTE MYCOPHENOLATE MOFETİL TEDAVİSİ

## MYCOPHENOLATE MOFETİL THERAPY FOR MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS REFRACTORY TO STANDARD TREATMENTS

T.Rifki Evrenkaya, Enes Murat Atasoyu, M.Yaşar Tülbek

Gülhane Asked Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İSTANBUL

### ÖZET

*Inozin monofosfat dehidrogenazın yarışmaz inhibitörü olan mycophenolate mofetil glomeruler hastalıklar için yeni bir tedavi ajanıdır. Dirençli membranoproliferatif glomerulonefriti olan 22 yaşındaki bir erkek hastaya düşük doz oral kortikosteroid ve siklosporin-A tedavisine ek olarak mycophenolate mofetil verilmiştir. Tedavinin dördüncü ayında proteinürinin düzeyinde anlamlı azalma ve kreatinin klirensinde anlamlı artış olduğu görülmüştür. Mycophenolate mofetil'in transplantasyon dışı kullanımıyla ilgili klinik deneyimler anektodal olmakla birlikte, glomerulonefritlerin tedavisinde birincil ya da adjuvan ilaç olarak kullanılabilir.*

**Anahtar Kelimeler :** Mycophenolate mofetil (MMF), membranoproliferatif glomerulonefrit

### GENEL BİLGİLER

Otoimmün böbrek hastalıklarında standart tedavi içinde yer almayan mycophenolate mofetil (MMF) bilinen yan etkilerinin az olması ve güçlü immünsupresif etkileri nedeniyle böbrek transplantasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda, başta lupus nefriti olmak üzere, transplantasyon dışında da kullanılmaya başlanmıştır. MMF mycophenolic acidin 2-morfolinoetil ester ve inozin monofosfat dehidrogenaz (İMDG) enziminin inhibitörüdür. İMDG lenfositlerin DNA üretimi ve hücreşl proliferasyonu için gereklidir. MMF ile baskılanması sonucunda lenfositler hücre döngüsünün G1 fazında kalırlar. MMF'nin lenfosit proliferasyonu üzerindeki etkileri yanında, endotel hücrelerine adezyonu sağlayan E-selectin, P-selectin ve ICAM-1 moleküllerinin üretimine

### SUMMARY

*Mycophenolate mofetil, a non-competitive inhibitor of inosine monophosphate dehydrogenase, is a new treatment agent for glomerular diseases. A 22-year-old male patient with resistant membranoproliferative glomerulonephritis was treated with mycophenolate mofetil in combination with low-dose corticosteroid and cyclosporine-A treatment. The treatment resulted in significant reduction in proteinuria and increase in creatinine clearance in 4th month of the therapy. Although clinical experience in non-transplant uses of mycophenolate mofetil remains anectodal, the drug may be a useful primary or adjunctive therapy in glomerulonephritides.*

**Key words :** Mycophenolate mofetil, membranoproliferatif glomerulonephritis

de engel olduğu ortaya konmuştur (1,2). Deneysel çalışmalar ile MMF'nin mesengial hücre proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (3,4).

### OLGU

MG, 22 yaşında erkek hasta, Kasım 1998 tarihinde bacaklarda, karında, gözkapaklarında ani başlayan şişme ve nefes darlığı yakınmaları ile yatırılmıştır. İlk muayenesinde TA: 145/100 mmHg, Vuru: 88 /dk, yüzde bufissür tarzında ödem, her iki akciğer tabanında dinlemekle inspiyum sonu ince railer, karında ascites, presakral ödem ve bilateral pretibial +3 gode bırakan yumuşak kıvamlı ödem saptanmıştır. Laboratuvar incelemesinde Hct: % 36, ESH: 97mm/saat, üre: 29 mg/dl, kreatinin:0.7 mg/dl, total protein :5.2 g/dl, albumin : 2.1 g/dl, kolesterol : 242

mg/dl, trigliserid :168 mg/dl, HBsAg : negatif, Anti-HCV:negatif, ANA:negatif, AMA : negatif, 24 saatlik idrarda protein : 16.79 g/gün, kreatinin klirensi : 146 ml/dk bulunmuştur. Klinik ve laboratuvar bulgular ile nefrotik sendrom tanısı konan hastaya tru-cut böbrek biyopsisi yapılmış ve tip I membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) saptanmıştır. Hastaya prednizolon (1mg/kg/gün), siklofosamid (150mg/gün), dipridamol (225 mg/gün) tedavisine başlanmıştır. Dört ay izlenen hastada ağır proteinürinin devam etmesi ve kreatinin klirensinde azalma görülmesi üzerine, prednizolon tedavisine 10 mg/gün dozuyla devam edilirken, siklofosamid kesilerek, tedaviye siklosporin-A eklenmiştir (150 mg/gün) **(Tablo-1)**. İkinci dört ayın sonunda klirens düşüklüğünün ve ağır proteinürinin sebat etmesi nedeniyle, siklosporin-A ve prednizolona devam edilirken, tedaviye MMF eklenmiştir (2 gr/gün) **(Tablo-1)**. Bu tedaviyle dört ay izlenen hastanın kreatinin klirensinde % 68 oranında artış (76 ml/dk düzeyinden, 128 ml/dk düzeyine), proteinüri miktarında % 90 oranında azalma (15.84 g/gün düzeyinden, 1.53 g/gün düzeyine) saptanmıştır **(Tablo-1)**. Hasta halen düşük doz prednizolon , siklosporin-A ve MMF tedavisi ile herhangi bir yan etki saptanmaksızın izlenmektedir.

Siklofosamid tedavisine rağmen sık nökseden lupus nefriti olan 12 hastaya MMF / prednizolon tedavisi onüç ay boyunca uygulanmış, kreatinin ve proteinüri düzeylerinde anlamlı düşme olduğu saptanmıştır (9). Glicklich ve Acharya siklofosfamide dirençli diffüz proliferatif lupus nefriti olan iki hastada MMF tedavisi ile remisyon oluştuğunu bildirmiştir (10). İnsandaki membranöz nefropatinin hayvandaki deneysel modeli olan Heymann nefritini MMF'nin önlediği belirlenmiştir (11). Schiele ve ark. MMF'nin böbrek allograftlarında IgA nefropatisi nöksüne engel olduğu yolunda bulgular elde etmiştir (12). Klasik tedavilere dirençli ya da sık nökseden nefrotik sendromu olan sekiz hastaya ( 3 MPGN, 2 minimal değişiklikli nefropati, 1 fokal sklerozan glomerulonefrit, 2 lupus nefriti) 1.5 - 2.0 g/gün dozunda MMF uygulanmış, kısa dönemde non-lupus nefritli hastalarda steroid gereksiniminin ortadan kalktığı ve tüm hastalarda remisyon oluştuğu görülmüştür (13). Wegener granülomatöz dokuz ve mikroskopik anjiitisi iki olmak üzere, toplam onbir nekrotizan glomerulonefritli hastaya oral siklofosamid / kortikosteroid ile indüksiyon tedavisini takiben MMF / düşük doz oral kortikosteroid ile idame tedavisi başlanmış, ondüncü ayın sonunda yalnız bir hastada nöks görülmüştür (14).

**Tablo 1** : Tip I MPGN olgusunun mycophenolate mofetil (MMF), siklosporin-A ve düşük doz prednizolon tedavisine verdiği yanıt.

| Tedavi                            | İzlem süresi | Üre (mg/dl) | Kreatinin (mg/dl) | Kreatinin klirensi (ml/dk) | 24-saatlik proteinüri (g/gün) |
|-----------------------------------|--------------|-------------|-------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Başlangıç                         | -            | 29          | 0.7               | 146                        | 16.79                         |
| Prednizolon + siklofosamid        | 4 Ay         | 46          | 1.2               | 75                         | 18.09                         |
| Prednizolon + siklosporin-A       | 4 Ay         | 77          | 1.5               | 76                         | 15.84                         |
| Prednizolon + siklosporin-A + MMF | 4 Ay         | 22          | 0.8               | 128                        | 1.53                          |

## TARTIŞMA

Amerikan Besin ve İlaç Derneği (FDA) tarafından transplant hastalarında kullanılmak üzere 1995 yılında onaylanmış olan MMF son zamanlarda non-transplant alanda da kullanıma girmiştir (2). Lupusa yatkın farelere uygulanan MMF'nin siklosporin-A kadar etkin olduğu (5), CD4:CD8 oranlarını etkilemeksizin otoimmüniteyi baskıladığı (6), glomerül kapiler duvarına immün kompleks adezyonunu azalttığı (7), T ve B lenfositler üzerinde selektif antiproliferatif etkisi olduğu (8) ortaya konmuştur.

Standart immünsupresif tedaviye dirençli tip I MPGN'si olan olgumuzun MMF / düşük doz oral kortikosteroid / siklosporin-A tedavisiyle dört ayda remisyona girdiği görülmüştür. MMF'nin non-transplant alanda kullanılması ile ilgili çalışmalar anektodal olmakla birlikte, yakın gelecekte bu ilacın standart tedavi protokollerinde yer alma olasılığı hiç de uzak gözükmemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Jayne D : Non-transplant uses of mycophenolate mofetil . *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999 ; 8: 563-567.
2. Ishikawa H : Mizoribine and mycophenolate mofetil . *Curr Med Chem* 1999; 6: 575-597.
3. Hauser IA, Renders L, Radeke HH, Sterzel RB, Goppelt-Struebe M: Mycophenolate mofetil inhibits rat and human mesangial cell proliferation by guanosine depletion. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 58-63.
4. Ziswiler R, Steinmann-Niggli K, Kappeler A, Daniel C, Marti HP: Mycophenolic acid : a new approach to the therapy of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 9:2055-2066.
5. Jonsson CA, Svensson L, Carlsten H: Beneficial effect of the inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor mycophenolate mofetil on survival and severity of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus (SLE)-prone MRLlpr/lpr mice. *Clin Exp Immunol* 1999; 116:534-541.
6. McMurray RW, Elbourne KB, Lagoo A, Lai S: Mycophenolate mofetil suppresses autoimmunity and mortality in the female NZBxNZW F1 mouse model of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25:2364-2370.
7. Van Bruggen MC, Walgreen B, Rijke TP, Berden JH: Attenuation of murine lupus nephritis by mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1407-1415.
8. Corna D, Morigi M, Facchinetti D, Bertani T, Zoja C, Remuzzi G : Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease. *Kidney Int* 1997;51:1583-1589.
9. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, Falkenhain ME, Hogan SL, Falk RJ, Hebert LA: Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis : clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:833-839.
10. Glicklich D, Acharya A : Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:318-322.
11. Penny MJ, Boyd RA, Hall BM: Mycophenolate mofetil prevents the induction of active Heymann nephritis: association with Th2 cytokine inhibition. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2272-2282.
12. Schiele J, Nowack R, Julian BA, van der Woude FJ: Treatment of immunoglobulin A nephropathy. *Ann Med Intern* 1999; 150: 127-136.
13. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ Jr : Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:213-217.
14. Nowack R, Gobel U, Klooker P, Hergesell O, Andrassy K, van der Woude FJ: Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10: 1965-1971.