

TERAPIA CON MICOFELOATO DE MOFETILO EN NIÑOS CON SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO CÓRTICO RESISTENTE

Nelson Orta (1), Valerio Coronel (1), Elsa Lara (1), Luis Domínguez (1),
Clara Uviedo (1), Adriana Fajardo (2), Yssis Lunar (3), Patricia Zibaoui (4)

Recibido: 7-7-2010
Aceptado: 20-9-2010

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La mayoría de los niños con síndrome nefrótico (SN) responde a tratamiento corticoesteroideo, aunque 15% de los casos son cortico resistentes (CR), y esto constituye un reto clínico.

OBJETIVO: Evaluar la respuesta del SNCR al tratamiento inmunosupresor con Micofenolato de Mofetilo (MMF)

MÉTODOS: Trabajo prospectivo, incluye 42 pacientes, edades de 3.2 +/- 4.4 años. Tratamiento previo: 8-12 semanas con prednisona, demostrándose córtico-resistencia. Se administró MMF 600 mgs/m²/día/ 6-18 meses y prednisona 1-2 mg/kg, con reducción progresiva en esquema piramidal. Se realizó control clínico periódico y cuantificación de proteinuria, creatinina, proteínas totales y fraccionadas, colesterol y triglicéridos, cada 1-3 meses. Se practicó biopsia renal percutánea en 37 pacientes previamente a iniciar MMF.

RESULTADOS: 27 casos (64%) tuvieron remisión completa, 9 remisión parcial y 6 no respondieron. Promedio de seguimiento: 9.2 ± 4.8 meses. 26 pacientes que completaron 18 meses de tratamiento mostraron, después de seguimiento adicional de 4.2 meses, que 18 (69%) mantenían su remisión y 8 (31%) presentaron recaída completa o parcial. Los casos que remitieron totalmente, presentaron lesiones glomerulares mínimas ó lesiones mesangiales en 22 casos (85%); 67% de los 9 casos con remisión parcial mostró lesiones mesangiales y los 6 casos que no respondieron a la terapia mostraron lesiones complejas: 4 glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 1 nefropatía membranosa y 1 glomerulonefritis mesangioproliferativa.

CONCLUSIONES: este trabajo muestra que el MMF es una buena alternativa para el tratamiento de niños con SNCR lográndose remisión completa o parcial en 86% de los casos, con mantenimiento de la remisión en el 70% de los pacientes.

Palabras clave. Síndrome nefrótico, micofenolatos, corticorresistencia

SUMMARY

INTRODUCTION: The majority of children with idiopathic nephrotic syndrome respond to steroid therapy; however, approximately 15% of cases are steroid resistant, and this is a clinical challenge.

OBJECTIVE: To evaluate the response to Mophetyl Mycophenolate (MMF) in children with steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS).

METHODS: We recruited 42 children with SRNS, ages 3.2 +/- 4.4 years. All patients received at least one course of 8-12 weeks of prednisone with no response; renal biopsy was performed in 37/42 cases. Dose of MMF was 600 mgs/m²/ day for 6-18 months and prednisone was reduced stepwise. Patients were evaluated clinically periodically, and proteinuria, serum creatinine, serum proteins, cholesterol and triglycerides were checked every 1-3 months.

RESULTS: 27(64%) patients had complete remission, 9(22%) partial remission and 6(14%) no response. Mean follow up was 9.2 +/- 4.8 months. Of the responders 85% had either minimal change disease or mesangial nephritis (MGN) (22 cases); all but one of the partially responders had MGN and those with no response corresponded to 4 cases with focal and segmental glomerulosclerosis (FGS), 1 membranous nephropathy and 1 MGN. Evaluation of 26 patients who completed 18 months treatment showed, after an additional 4.2 months period of follow up, that 18(69%) maintained their remission and 8 relapsed (31%).

CONCLUSIONS: This report shows that MMF is a good therapeutic alternative for SRNS, achieving either a complete or partial remission in the majority of cases (86%) and stabilization of the remission in almost 70% of them.

Key words: Nephrotic Syndrome, Mycophenolates, Steroid resistant

INTRODUCCIÓN:

El síndrome nefrótico (SN) se presenta con una frecuencia 15 veces superior en los niños que en los adultos (1,2) Su incidencia en pediatría es de 2-3 casos /100.000 niños por año (1-4); la mayor parte de los niños afectados responden al tratamiento esteroideo convencional.(1-4). Sin embargo,

aproximadamente 15 % de los casos no remiten con esta terapia y se tornan cortico-resistentes y esto, en la mayoría de los pacientes, reviste mal pronóstico, con evolución tórpida y progresión a enfermedad renal crónica en un número importante de casos (1,2,5,6).

Durante años recientes se han utilizado diversos esquemas terapéuticos para tratar de inducir remisión en los casos de SN resistente a terapia convencional con prednisona (SNCR), tales como metilprednisolona intravenosa, ciclofosfamida, agentes alquilantes, ciclosporina A, con resultados variables, la mayoría no satisfactorios en un elevado porcentaje de casos y con efectos colaterales indeseables de naturaleza diversa, algunos de ellos severos. (7-14)

El micofenolato de mofetilo (MMF) es una nueva droga inmunosupresora la cual reduce la frecuencia de rechazo agudo de injerto vs. huésped en pacientes trasplantados. Es

Primer premio del LVI Congreso Nacional de Pediatría de 2010

- (1) Servicio de Nefrología Pediátrica. Universidad de Carabobo / Hospital de Niños "Jorge Lizarraga", Valencia
- (2) Departamento de Pediatría. Hospital General. Calabozo
- (3) Hospital "Miguel Núñez Tovar". Maturín
- (4) Instituto Docente de Urología. Valencia

Autor de Correspondencia: Nelson Orta
E-mail: nelsonorta1@yahoo.com / Telef: 0414-3406763

un derivado de la sustancia activa del ácido micofenólico, el cual antagoniza el metabolismo de las purinas, suprimiendo de manera selectiva los linfocitos T y B dependientes de la síntesis de novo de las purinas, ejerciendo así su efecto inmunosupresor (15,16). Por lo tanto el MMF tiene poco efecto sobre otras células y es improbable que cause reacciones adversas severas, tal como supresión de la médula ósea. Esta droga ha sido recientemente utilizada en el tratamiento del SN en adultos, no existiendo reportes al respecto en nuestro país y relativamente pocos reportes en niños en el ámbito internacional (17-30),

Por lo expuesto anteriormente, se emprendió un protocolo de tratamiento con MMF en niños con SNCR, atendidos en el Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital de Niños "Jorge Lizarraga" en Valencia. El presente trabajo tiene como objetivos reportar los resultados del MMF en esta patología, así como observar los efectos colaterales y la evolución de los casos.

MÉTODO:

Fueron incluidos en el estudio pacientes con SNCR evaluados entre enero del 2004 y enero del 2010. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la institución y se obtuvo consentimiento informado de los padres o representantes de los pacientes, a quienes se les suministró información detallada del protocolo.

Pacientes: El estudio incluye 42 niños (26 hembras y 16 varones) con SNCR, edad promedio 3.2 +/- 4.4 años. Todos los pacientes recibieron por lo menos un ciclo de 8 a 12 semanas de terapia con prednisona por vía oral a una dosis de 60 mgs/día/m² SC por 4-6 semanas y luego 40 mgs/día/m² SC en días alternos, demostrándose en todos los pacientes corticorresistencia, evidenciada por persistencia de la proteinuria durante la administración y al final del ciclo de terapia corticoesteroides. Algunos casos (4 pacientes) recibieron posteriormente ciclofosfamida + esteroides en días alternos y 7 casos recibieron pulsos de Metilprednisolona durante 4-6 semanas; todos estos 11 casos persistieron con proteinuria significativa, por lo cual fueron incluidos en este protocolo con MMF.

Se practicó biopsia renal en 37 de 42 pacientes antes de iniciar el protocolo con MMF. La causa por la cual no se realizó biopsia renal en los 5 pacientes restantes fue por negativa de la familia.

La dosis de MMF fue de 600 mgs/m²/ día por 6 meses y luego reducida a los 12 meses al 50% y mantenida en este nivel hasta completar 18 meses, (tiempo mínimo y máximo de evaluación de la respuesta terapéutica en este protocolo). Adicionalmente se administró prednisona, la cual se comenzó a 2 mgs/Kg peso / día por 4 semanas y luego en esquema descendente a 1 mg/Kg peso / interdiario por 4 semanas, y en algunos casos se extendió por 4 semanas más a 0.5 mg/Kg peso / interdiario en los casos con persistencia de proteinuria significativa. Es decir, la prednisona fue reducida en esque-

ma piramidal en un lapso de 12 semanas, y discontinuada al cabo de este periodo, manteniéndose el MMF hasta completar el protocolo.

Fueron excluidos del presente estudio pacientes con síndrome nefrótico secundario, síndrome nefrótico congénito, pacientes con infecciones severas o con hipertensión arterial de difícil manejo y niños con enfermedades hereditarias.

Los pacientes fueron evaluados clínicamente en forma periódica, y desde el punto de vista de laboratorio con énfasis en determinación de la proteinuria y creatinina sérica cada 1-3 meses. Adicionalmente fueron evaluados los siguientes parámetros: proteínas totales y fraccionadas, colesterol y triglicéridos, transaminasas hepáticas (TGO y TGP).

Se pesquisaron efectos adversos tales como: trastornos gastrointestinales (vómitos, diarrea, dolor abdominal u otros), infecciones intercurrentes de cualquier naturaleza, alteraciones hematológicas (leucopenia, plaquetopenia y/o anemia).

La remisión completa fue definida como la reducción de la proteinuria a un nivel menor de 4 mg/ h/m² SC o Índice Proteína/Creatinina en orina menor de 0.2, manteniéndose estos resultados en exámenes reiterados por varias semanas. La remisión parcial fue definida como una reducción sustancial de la proteinuria a un valor menor de 40 mg /h/m² SC pero mayor de 4 mg/h/m² SC, o índice Proteína/Creatinina en orina menor de 2 pero mayor de 0.2 y, finalmente se consideró como ausencia o falta de respuesta a la persistencia de proteinuria mayor de 40 mg/h/m² SC o Índice Proteína/Creatinina en orina mayor de 2.

RESULTADOS

De los 42 pacientes estudiados, 27 (64%) tuvieron remisión completa, 9 (22%), remisión parcial y 6 (14%) no respondieron al tratamiento con MMF.

El promedio de seguimiento fue de 9.2 ± 4.8 meses posteriores al tratamiento mínimo de 6 meses. Los pacientes que completaron los 18 meses de tratamiento (n 26) mostraron después de un seguimiento adicional promedio de 4.2 meses, que 18 (69%) de éstos se mantenían en remisión y 8 (31%) presentaron recaída completa o parcial de la proteinuria. El resto de pacientes que no han completado 18 meses de tratamiento están en proceso de reevaluación.

La lesión histopatológica en los casos que remitieron totalmente (n 27) correspondió a lesiones glomerulares mínimas o a lesiones mesangiales en 22 casos (85%); en los 9 casos con remisión parcial, la mayoría (67%) mostró lesiones mesangiales y, de los 6 casos que no respondieron a la terapia, todos mostraron lesiones complejas, a saber: 4 glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 1 nefropatía membranosa y 1 glomerulonefritis mesangioproliferativa.

Efectos colaterales: Ningún paciente presentó efectos adversos severos. Dos casos presentaron náuseas y vómitos en las primeras semanas de administración del MMF, lo cual fue controlado con antieméticos de uso corriente, 3 casos presentaron diarrea transitoria controlada espontáneamente

y 4 casos presentaron disminución de los niveles de glóbulos blancos en sangre periférica, lo cual no ameritó terapia específica ni suspensión de la medicación con MMF; el nivel de glóbulos blancos nunca fue menor de 3000 / mm³ con recuperación espontánea en menos de 3 semanas en todos los pacientes.

Todos los casos presentaron niveles de enzimas hepáticas normales y ningún caso mostró signos de infección que ameritara hospitalización o evaluación paraclínica detallada.

DISCUSIÓN:

El porcentaje de pacientes pediátricos con SNCR está estimado que oscila entre 7-18 % del total de casos de síndrome nefrótico idiopático (1-4); en nuestro país, esta frecuencia está reportada en aproximadamente 16 % (5,6).

Los niños con SNCR constituyen un grupo de pacientes que se tornan de manejo difícil, sobre todo por el número de complicaciones de naturaleza y grado variable que pueden presentar, tales como edema / anasarca refractario, complicaciones infecciosas y otras. Un porcentaje elevado de ellos son portadores de lesiones histopatológicas que conducen en la mayoría de los casos al desarrollo de enfermedad renal crónica, con la consecuente necesidad de inclusión en programas de diálisis y trasplante renal (29). En años recientes los Micofenolatos han sido introducidos al arsenal terapéutico inmunosupresor (29a) y el MMF ha sido utilizado en una diversidad de entidades, tales como la nefritis de la púrpura de Henoch Schonlein (31,32), nefritis lúpica (33,34), y otras enfermedades glomerulares (35). En SN ha sido útil en el manejo de la variedad córtico dependiente y en el SN de recaídas frecuentes (17-30).

Respecto al SNCR, los escasos reportes publicados en series pequeñas o en casos aislados, muestran resultados variables: en 5 casos publicados por Mendizábal y col, con lesiones de esclerosis glomerular, sólo uno tuvo remisión completa y otro remisión parcial, con progresión a enfermedad renal crónica en un tercio de estos casos (25). Ulinski y col reportan dos casos de SNCR con remisión parcial luego de más de 6 meses de terapia con MMF (26), y en la serie recientemente publicada por Li Zhihui y col. en 24 pacientes con SNCR reportan remisión completa en 62 % de los casos y remisión parcial en el 25% de los pacientes (36). El presente estudio constituye una de las series más numerosas de casos en la literatura pediátrica, y muestra que la mayoría de los pacientes tratados tuvieron remisión completa o remisión parcial, y que un pequeño grupo de casos no respondió al tratamiento con MMF. Esto concuerda con la serie de Li y col (36), con la diferencia de que la presente serie incluyó pacientes de mayor edad que la reportada por dichos autores, quienes incluyeron sólo niños menores de 2 años. Este hecho amplía, de acuerdo a los resultados, el rango de edad de los pacientes tratables con MMF.

Desde el punto de vista de la correlación clínico - patológica y de respuesta al tratamiento, en esta serie se eviden-

ció que la mayoría de los pacientes no respondedores correspondieron a lesiones de glomerulosclerosis segmentaria y focal y otras lesiones complejas glomerulares, lo cual es compatible con la severidad de este tipo de lesiones y concuerda con lo reportado ampliamente en la literatura médica (2, 7, 8, 9, 13,14).

Estudios diversos han mostrado que generalmente los efectos colaterales del MMF son moderados o leves (17-30), y están referidos fundamentalmente a trastornos gastrointestinales y hematológicos. En la presente serie, sólo 2 casos presentaron náuseas y vómitos en las primeras semanas y 3 casos presentaron diarrea leve, todo ello controlado espontáneamente o con medicación sintomática. Cuatro casos presentaron disminución de las cifras de glóbulos blancos en sangre periférica, de naturaleza transitoria, sin ameritar discontinuación de la terapia. Todos los casos presentaron enzimas hepáticas normales y ningún caso mostró signos de infección que ameritara hospitalización o evaluación paraclínica adicional.

En conclusión, el presente trabajo muestra que el MMF es una buena alternativa para el tratamiento de niños con SNCR, lográndose remisión completa o parcial en la mayoría de los casos, con mantenimiento de la remisión a largo plazo y sin efectos colaterales mayores.

REFERENCIAS

- 1.- Niaudet P, Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N. *Pediatric Nephrology*. 6th Edition, Heidelberg, Springer Verlag 2009; pp 667-702
- 2.- Lane J. Nephrotic Syndrome. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/982920-overview> Consultado: 15 de septiembre 2010
- 3.- Orta N, Scovino R, Téllez R, García JL. Síndrome Nefrótico Idiopático en el niño. *Arch Venez Puer y Ped* 1978; 3: 193 - 206
- 4.- Schlesinger P, Sultz H, Mosher W. The Nephrotic syndrome. Its incidence and implications for the community. *Am J Child Dis* 1968; 116: 623-632.
- 5.- Orta N, Moriyon J, Ariza M, Domínguez L, López M, Caviedes N et. al. Epidemiología de las Enfermedades Renales en Niños en Venezuela. *Arch Ven Puer y Ped* 2001; 64 (2): 76-86
- 6.- Orta N, López M, Moriyon JC, Chávez JB. Renal Diseases in Children in Venezuela. *Pediatric Nephrology* 2002; 17(7): 566-570
- 7.- Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up. *Clin Nephrol* 1995; 43:84-88
- 8.- Griswold WR, Tune BM, Reznik VM, Vazquez M, Prime DJ, Brock P. et al. Treatment of childhood prednisone resistant nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis with intravenous methylpredni-

- solone and oral alkylating agents. *Nephron* 1987; 46:73-77
9. Goonasekera CD, Koziell AB, Hulton SA, Dillon MJ. Vincristine and focal segmental sclerosis: do we need a multicentre trial? *Ped Nephrol* 1998; 12:284-289
 10. Almeida MP, Almeida HA, Rosa FC. Vincristine in steroid resistant Nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:79-80
 11. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A, Kershaw DB, Valentini RP, Johnson K et al. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:543-549
 12. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE et al. North America Nephrotic Syndrome Study Group. Cyclosporine in patients with steroidresistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59:1484-1490
 13. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *North America Nephrotic Syndrome Study Group. Kidney Int* 1999; 56:2220-2226
 14. Peralta C, Orta N, Coronel V, Lara E, Domínguez L, Zibaoui P. Metil Prednisolona EV en Síndrome Nefrótico Cortico Resistente (resumen). *Arch Latinoam Nef Ped* 2008; 8: 42
 15. Allison A, Eugui E: Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000; 47: 85-118.
 16. Allison AC, Eugui EM. Immunosuppressive and other effects of mycophenolic acid ester prodrug, Mycophenolate mofetil. *Immunol Rev* 1993; 136:5-28
 17. Barletta G, Smoyer W, Bunchman T, Flynn J, Kershaw D. Use of Mycophenolate Mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Ped Nephrol* 2003; 18:833-837
 18. Okada M, Sugimoto K, Yagi K, Yanagida H, Tabata N, Takemura T. Mycophenolate mofetil therapy for children with intractable nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2007; 49:933-937
 19. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroiddependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1114-1120
 20. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid dependent nephrotic syndrome. *Ped Nephrol* 2007; 22:2059-2065
 21. Moudgil A, Bagga A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil therapy in frequently relapsing steroid-dependent and steroid resistant nephrotic syndrome of childhood: current status and future directions. *Ped Nephrol* 2005; 20:1376-1381
 22. Dorresteyn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic Syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:2013-2020
 23. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y et al. Prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Ped Nephrol* 2007; 22:71-76
 24. Novak I, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, Trachtman H. Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Ped Nephrol* 2005; 20:1265-1268
 25. Mendizábal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/ resistant nephrotic syndrome. *Ped Nephrol* 2005; 20:914-919
 26. Ulinski T, Dubourg L, Saïd MH, Parchoux B, Ranchin B, Cochat P. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Ped Nephrol* 2005; 20:482-485
 27. Gellermann J, Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Ped Nephrol* 2004; 19:101-104
 28. Chandra M, Susin M, Abitbol C. Remission of relapsing childhood nephrotic syndrome with mycophenolate mofetil. *Ped Nephrol* 2000; 14:22 4-22
 29. Peña A, Bravo J, Melgosa M, Fernandez C, Meseguer C, Espinosa L et al. Steroid-resistant nephrotic syndrome: long-term evolution after sequential therapy. *Ped Nephrol* 2007; 22:1875-1888
 - 29a. Andrade LC, Carmo P, Carmo W, Rogerio P, Bastos M. Tratamento da doenca glomerular con micofenolato mofetil. *J Bras Nefrol* 2005; 27 (3):124-129
 30. Montané B, Abitbol C, Chandra J, Strauss J, Zilleruelo G. Novel therapy of focal glomerulosclerosis with Mycophenolate and angiotensin blockade. *Ped Nephrol* 2003; 18:772-773
 31. Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M. Therapy for children with Henoch-Schonlein purpura nephritis: a systematic review. *Scientific World Journal* 2007; 7:20-30
 32. Algoet C, Proesmans W. Renal biopsy 2-9 years after Henoch Schönlein purpura. *Ped Nephrol* 2003; 18:471-473
 33. Liu HM, Xu H, Zhou LJ, Zhang J. Efficacy of Mycophenolate mofetil and Methylprednisolone alternate-day therapy in childhood lupus nephritis. *Chinese Journal of Practical Pediatrics* 2007; 22:137-138
 34. Appel AS, Appel GB. An update on the use of mycophenolate mofetil in lupus nephritis and other primary glomerular diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5:132-142
 35. Xu G, TuW, Jiang D, Xu C. Mycophenolate mofetil treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis. *Am J Nephrol* 2009; 29:362-367
 - 36.- Li Z, Duan C, He J, Wu T, Xun M, Zhang Y, Yin Y. Mycophenolate Therapy for children with steroid-resistant Nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol* 2010; 25:883-888