



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA FACOLTA'
DI MEDICINA E CHIRURGIA DIPARTIMENTO DI
PEDIATRIA

MICOFENOLATO MOFETILE (MFM) NEL TRATTAMENTO DELLE NEFROPATIE AUTOIMMUNI PEDIATRICHE

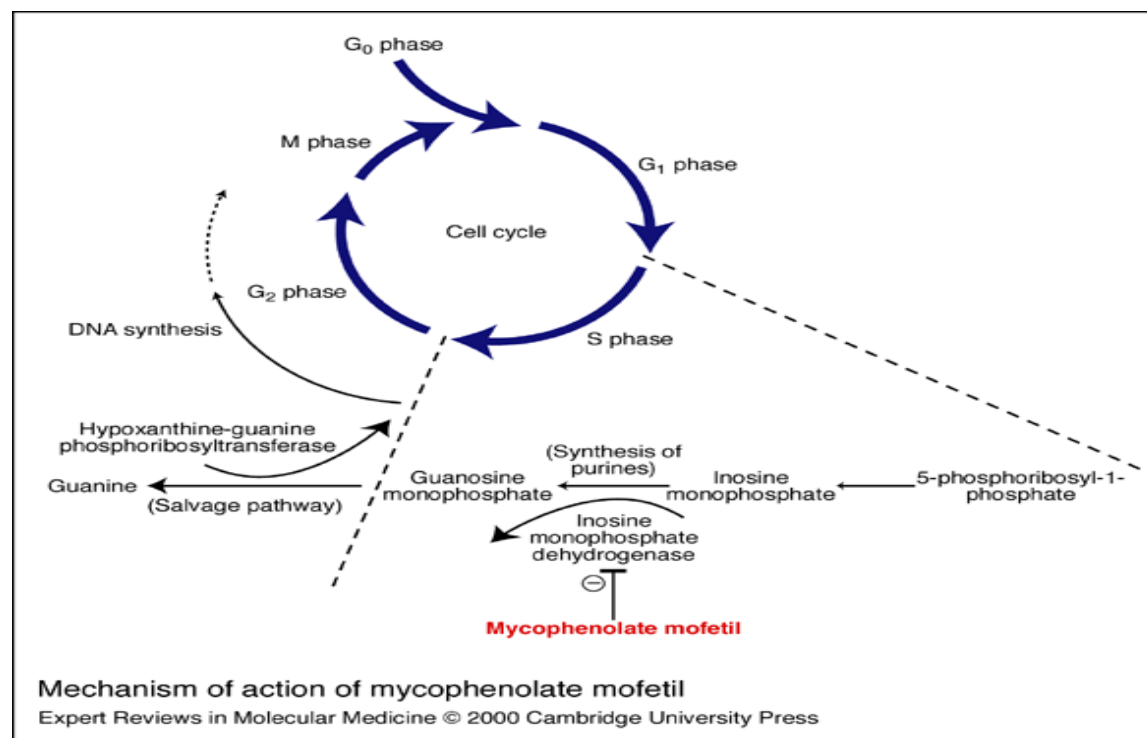
M.R.Politi, I. Conti, R. Pignataro, L. Buscema, P. Barone, R. Garozzo



**XXII Congresso Nazionale
Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
Taormina 27-29 Maggio 2010**

Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni

MECCANISMO D'AZIONE

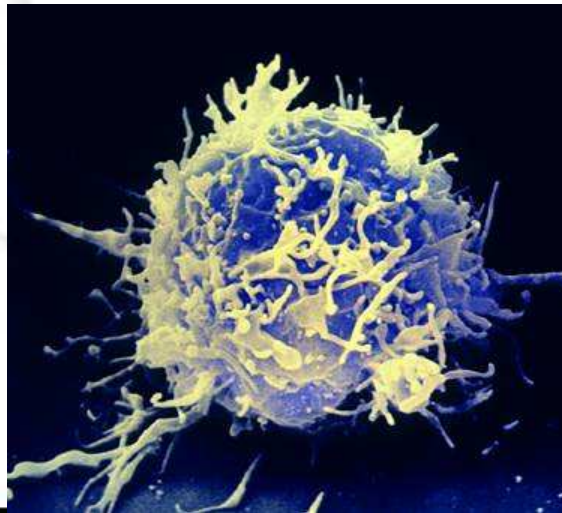


Il **micofenolato mofetile (MFM)**, è un inibitore selettivo, non competitivo e reversibile, dell'inosino monofosfato deidrogenasi (IMPDH) enzima cardine del metabolismo "de novo" delle purine.

Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni

MECCANISMO D'AZIONE

I **linfociti** utilizzano questa via metabolica in modo **obbligato** per il metabolismo purinico. In questa maniera l'effetto citotossico viene esercitato prevalentemente su questa linea cellulare. In più i linfociti attivati utilizzano l'isoenzima II dell'IMPDH sul quale il MFM è cinque volte più attivo rispetto all'isoenzima I utilizzato dalle cellule quiescenti, ottenendo un'esaltazione **dell'effetto linfocitotossico**.



Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni

MECCANISMO D'AZIONE

Inoltre, il MFM è in grado di:

- impedire la sintesi di alcune molecole di adesione
- inibire la produzione del NO, molecola ad intensa attività proinfiammatoria e citotossica, attraverso l'inibizione della forma inducibile dell'ossido nitrico sintetasi.
- in vitro, è stato dimostrato un effetto inibitorio diretto sulla differenziazione e proliferazione dei miofibroblasti, particolarmente importante nei pazienti con nefrite lupica.

Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni

EFFETTI COLLATERALI

Il MMF è generalmente ben tollerato.

Tuttavia:

- disturbi gastrointestinali (nausea e diarrea)
- tossicità midollare con (leucopenia, anemia, rara trombocitopenia).



L'incidenza è **dose dipendente** e può essere gestita con successo riducendo il dosaggio del MMF. Si può ottimizzare la tollerabilità verso il MMF, attraverso il frazionamento in 3-4 dosi giornaliere e un lento e progressivo incremento della sua dose

Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

L'indicazione terapeutica iniziale del MMF, in combinazione con CsA e corticosteroidi, è stata la **profilassi del rigetto acuto** dopo trapianto di organi solidi (rene, cuore, fegato), con particolare riferimento ai trapianti renali in età pediatrica.

Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Al di fuori del trapianto d'organo:

- Malattie dermatologiche: psoriasi, Pemfigo volgare, fogliaceo, bolloso, paraneoplastico e cicatriziale, dermatite atopica severa.
- Nelle malattie croniche intestinali: alternativa di scelta nei pazienti che non tollerano l'AZA.
- uso in associazione al prednisone nei pazienti con **NEFRITE lupica**, refrattari al trattamento a base di ciclofosfamide e prednisone, nell'uveite, nella vasculite, nella nefropatia membranosa, nella sclerosi segmentale focale, nella nefropatia da IgA.

Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni

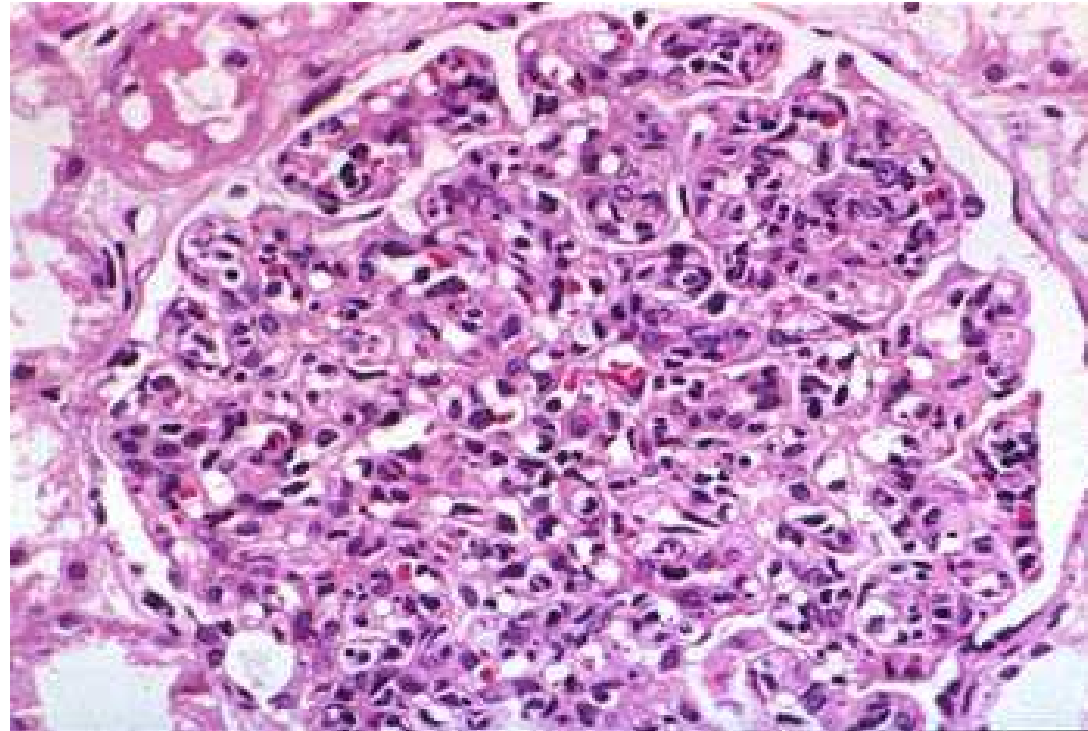
MATERIALI E METODI

Presso l'ambulatorio di nefrologia, negli ultimi 6 anni, è stata praticata terapia con MFM in 7 bambini affetti da nefropatie autoimmuni, biotticamente documentate:

- 4 affetti da *nefrite lupica*
- 2 affetti da *nefrite ANCA positiva*
- 1 da *nefropatia da depositi di IgA*

Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni

NEFRITE LUPICA



Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni

NEFRITE LUPICA

3 dei 4 pazienti con LES sono stati sottoposti inizialmente a terapia **steroidica (prednisone 2 mg/Kg/die)**, per un periodo medio di 12 mesi.

Durante le fasi di riaccensione della malattia è stato eseguito trattamento con **metilprednisolone ev** (30 mg/kg/die, max 1 gr die, per 3 gg consecutivi)

Successivamente, per il mancato miglioramento clinico, è stata associata **terapia immunosoppressiva** con:

- **ciclofosfamide** (500-750 mg/m²) per un periodo di circa 22 mesi (2 pazienti),
- **idrossiclorochina** (6 mg/kg/die) per 24 mesi (1 paziente)

Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni

NEFRITE LUPICA

Tali pazienti hanno proseguito il trattamento con
MFM (300-600 mg/m² in 2).

1 paziente è stato trattato, fin dall'inizio,
con il **MFM** non preceduto da altra terapia
immunosoppressiva.

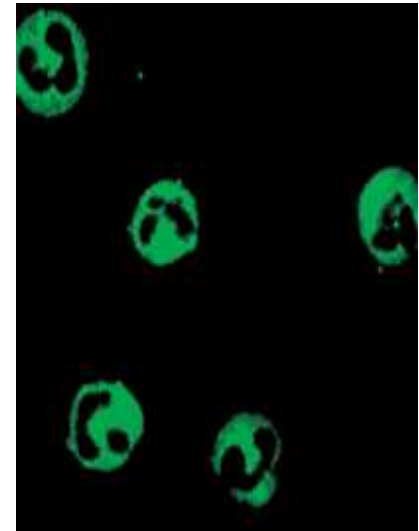
Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni

NEFROPATIA ANCA +

I 2 pazienti affetti da nefropatia vasculitica ANCA positiva sono stati inizialmente trattati con corticosteroidi (sia ev che per os) e successivamente con **Ciclofosfamide ev** in bolo 1 volta al mese per 6 mesi.

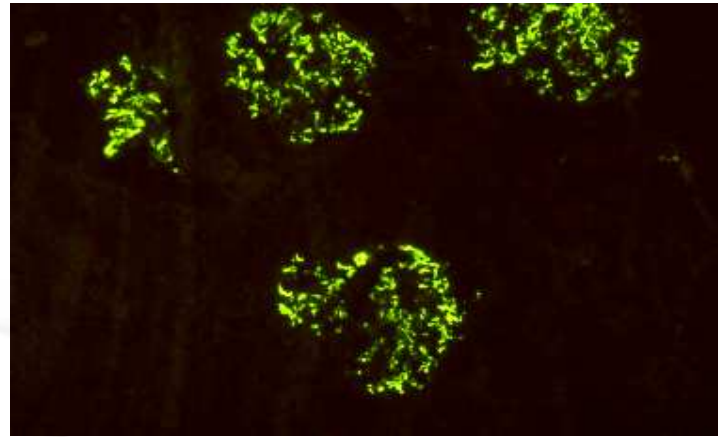
Uno dei due pazienti ha proseguito la tp con **Azatioprina** (in associazione con steroide orale) per 3 anni.

In entrambi i casi, per un **peggioramento della funzionalità renale** è stato intrapreso trattamento con **MFM**



Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni

NEFROPATIA A DEPOSITI DI IgA

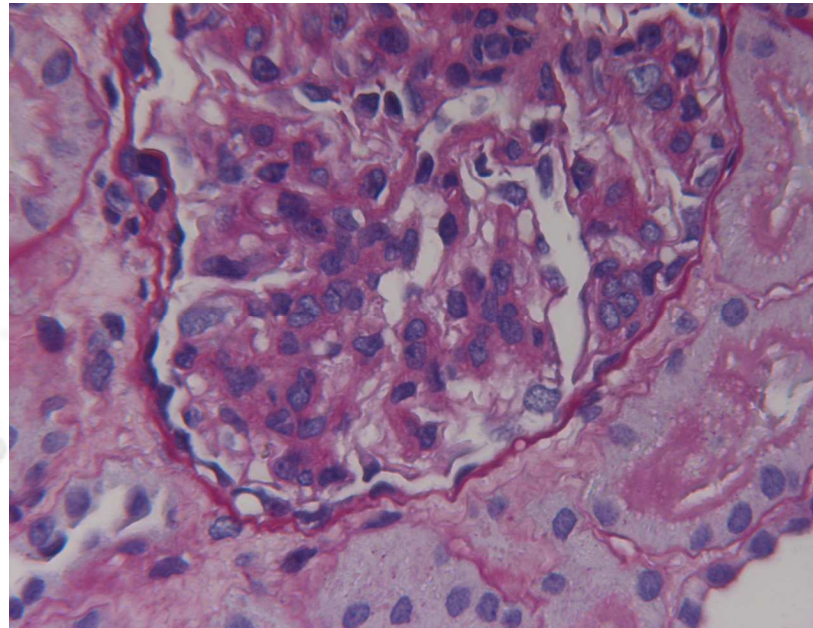


Un solo paziente affetto da nefropatia da depositi di IgA è stato trattato con terapia **cortisonica** (prednisone: 1 mg/Kg/die a scalare per circa 2 mesi).

- 1^a ricaduta: steroide per 12 mesi.

Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni

NEFROPATIA A DEPOSITI DI IgA



2^a ricaduta: **MFM** in associazione a steroide (0,2 mg/Kg).

Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni

RISULTATI

La risposta alla terapia con MFM è stata valutata attraverso monitoraggio :

- parametri di laboratorio: es. urine 24 h (clearance creatinina, proteinuria, albuminuria), Azotemia e creatininemia, elettroliti, funzionalità epatica, emocromo (conta dei GB), C3, C4, ANA.



- Pressione arteriosa

Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni

RISULTATI

Il MFM ha permesso di:

- *bloccare la progressione* della malattia renale
- *ridurre i dosaggi di corticosteroidi* fino alla completa sospensione (1 paziente)



Nessuno ha presentato *effetti collaterali* gravi, solo in 2 casi si è verificata leucopenia transitoria.

Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni

CONCLUSIONI

Primi dati a favore del MMF nel LES risalgono al 1998 (Broggs, Choi e Scheel). Da allora altri studi hanno dimostrato l'efficacia del MMF soprattutto negli adulti.

Efficacia anche sulla patologia cutanea, ematologica, articolare e neurologica.

Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni

CONCLUSIONI

MFM versus Ciclofosfamide

- *Efficacia sovrapponibile* nel trattamento delle nefropatie autoimmuni (talvolta superiore)
- In alcuni casi induce la *remissione più velocemente*.
- *Minori effetti collaterali*
- Riduce le ospedalizzazioni

Keith K et al. Induction therapy for pediatric focal proliferative lupus nephritis: cyclophosphamide versus Mycophenolate mofetil J. Pediatric health care (2008) 22, 282-288.

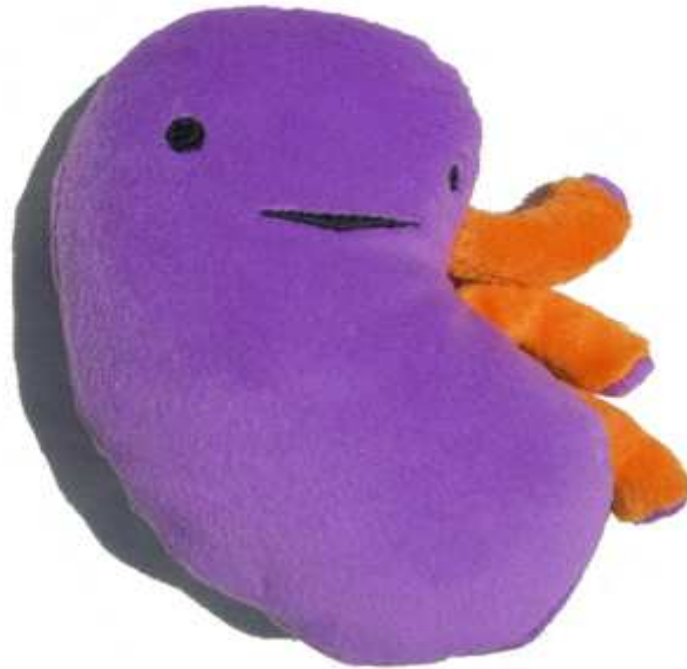
Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni

CONCLUSIONI

Alla luce della potenziale efficacia e sicurezza del MFM nella terapia delle nefropatie autoimmuni dell'età pediatrica, sono necessari *ulteriori studi* su campioni più numerosi e omogenei al fine di:

- Ottimizzare i dosaggi
- Definire la durata del trattamento
- Valutare gli effetti a lungo termine.

Micofenolato mofetile e nefropatie autoimmuni



GRAZIE

