

Przypadek skuteczności zastosowania mykofenolanu mofetilu u 19-letniej kobiety z ogniskowo-segmentalnym stwardnieniem kłębuszków nerkowych (FSGS) o typie zapadniętych pętli (collapsing glomerulopathy) przebiegającym z ciężkim zespołem nerczycowym

Mykofenolan mofetilu (MMF) jest lekiem immunosupresyjnym o różnych mechanizmach działania, znalazł on zastosowanie nie tylko w transplantologii klinicznej, ale także w leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym, do których zalicza się m.in. pierwotne i wtórne glomerulopatie. Ostatnio obserwuje się zwiększenie częstości występowania ogniskowo-segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych (FSGS) jako przyczyny zespołu nerczycowego u dorosłych chorych. Znaczenie ma również fakt, że FSGS często występuje jako ciężki zespół nerczycowy i prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek. Osiągnięcie częściowej lub całkowitej remisji jest prawdziwym wyzwaniem dla lekarzy nefrologów i świadczy o korzystnym rokowaniu. Przedstawiamy przypadek 19-letniej kobiety, u której w 17 roku życia rozpoznano pierwotne kłębuszkowe zapalenie nerek o typie zmian minimalnych (MCD), przebiegające z ciężkim zespołem nerczycowym, a w kontrolnej biopsji po roku stwierdzono konwersję zmian do aktywnej fazy FSGS o typie zapadniętych pętli naczyń. Pomimo standardowego leczenia (glikokortykoidy, cyklosporyna) nie obserwowaliśmy remisji choroby i w związku z nieskutecznością konwencjonalnej terapii zastosowaliśmy mykofenolan mofetilu. Lek podawano w dawce 2 x 1 g przez okres 10 miesięcy w połączeniu z metyloprednizolonem w dawce 32 mg/ dobę, uzyskując częściową remisję zespołu nerczycowego. Przypadek ten może świadczyć o skuteczności terapii tym lekiem w leczeniu wybranych przypadków pierwotnych glomerulopatii opornych na steroidy i cyklosporynę.

(NEFROL. DIAL. POL. 2006, 10, 116-119)

The case of mycophenolate mophetil efficacy in a 19-years old woman with focal-segmental glomerulosclerosis (FSGS) – collapsing glomerulopathy type with severe nephrotic syndrome

MMF is an immunosuppressant of various mechanisms of action. It has been used not only in clinical transplantology but also in autoimmune diseases: primary and secondary glomerulonephritis. Recently increasing number of FSGS as a cause of nephrotic syndrome in adults has been observed. Importantly, FSGS often leads to end stage renal disease. Achievement of partial or total remission is a real challenge for nephrologists and is linked with favourable prognosis. This is the case of a 19-year old woman, diagnosed to have primary glomerulonephritis at 17 years of age. Histopathologically it was minimal changes disease (MCD) with severe nephrotic syndrome. In the control renal biopsy after one year we observed conversion of MCD to the active form of FSGS – the collapsing type. Standard therapy (steroids, cyclosporin) was ineffective so we introduced MMF. This drug was administered in the dose of 2 g per day during 10 months with prednisolone 32 mg/day. Already after 3 months we achieved partial remission of nephrotic syndrome. This case indicates the efficacy of MMF treatment in selected cases of primary glomerulopathies resistant to steroids and cyclosporine.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2006, 10, 116-119)

Daria CISŁO¹

Magdalena GRZANKA¹

Agnieszka HAŁOŃ²

Zbigniew HRUBY¹

¹Oddział Nefrologiczny Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu
Kierownik: Prof. dr hab. med. Zbigniew Hruby

²Katedra Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: Prof. dr hab. Jarzy Rabczyński

Słowa kluczowe:

- mykofenolan mofetilu
- FSGS - postać zapadniętych pętli
- zespół nerczycowy

Key words:

- mycophenolate mophetil
- FSGS - collapsing glomerulopathy
- nephrotic syndrome

Adres do korespondencji:

Dr Daria Cisło
e-mail: cislo@wssk.wroc.pl
Dr Magdalena Grzanka
e-mail: nessie1@op.pl
Oddział Nefrologiczny
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
51-124 Wrocław, ul. Kamieńskiego 73a

Wstęp

Wyróżnia się 4 warianty histopatologiczne FSGS: postać „zapadniętych pętlej” (*collapsing*), postać ze zmianami bieguna moczowego kłębuszka (*tip lesion*), postać rozplemową-komórkową (*cellular lesion*) oraz przywęłkową (*perihilar*) [4].

Collapsing glomerulopathy (CG) jest morfologiczną odmianą FSGS, która charakteryzuje się segmentalnym lub rozlanym zapadnięciem się włóscinek kłębuszka, wyraźną hipertrofią i hiperplazją podocytów oraz poważnymi zmianami cewkowo-naczyniowymi, do których należą rozdzęcie i zwyrodnienie cewek nerkowych, martwica nabłonka, obrzęk zrębu oraz włóknienie śródmiąższowe [8]. Choroba występuje zarówno wśród rasy kaukaskiej, jak i u Afro-Amerykanów, z silną przewagą tych ostatnich.

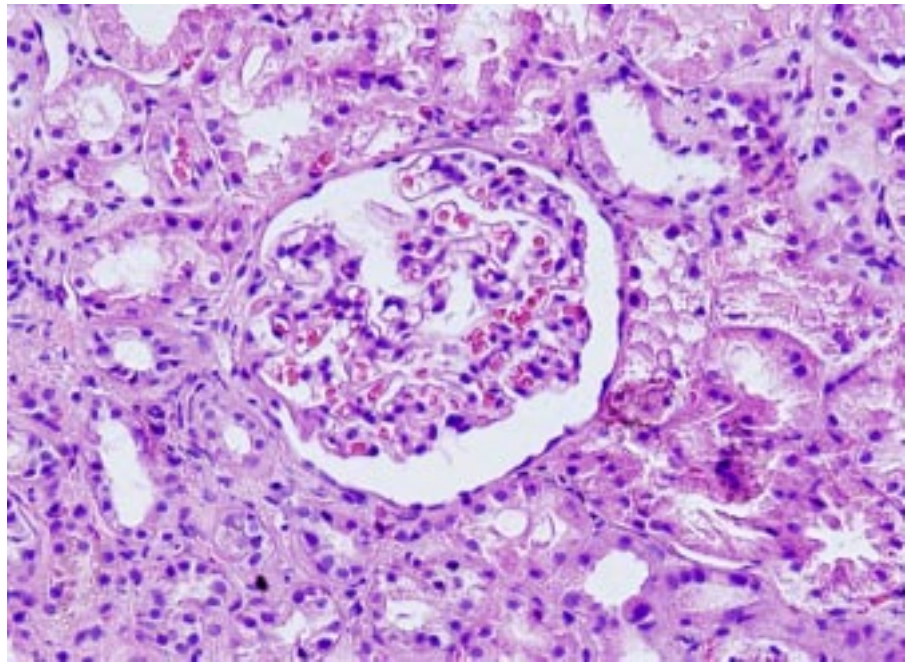
Klinicznie CG charakteryzuje się wysoką częstością zespołu nerczycowego o ciężkim przebiegu, szybko postępującą progresją do schyłkowej niewydolności nerek oraz brakiem odpowiedzi na konwencjonalną terapię. Pomimo leczenia od 50 do 100% pacjentów rozwija schyłkową niewydolność nerek. Ostatnio obserwuje się wzrost częstości występowania przypadków CG. Średni wiek pacjentów waha się między 30 a 40 rokiem życia, bez przewagi płci. Przyczyna zaburzenia nie jest znana. Podejrzewa się, że rozwój patologii może być związany z infekcją wirusową. Większość przypadków CG jest idiopatyczna lub ma związek z zakażeniem HIV. Sugeruje się również udział parwowirusa B 19 w zapoczątkowaniu procesu autoimmunologicznego. Opisywane są również przypadki CG związane z leczeniem dużymi dawkami pamidronianu [8].

U podstaw patogenezы schorzenia leży degeneracja komórek nabłonka trzewnego kłębuszków nerkowych. Uszkodzone podocyty charakteryzują się zwiększonym obrotem komórkowym i odróżnicowaniem do stadium niedojrzałości. Odklejają się one od błony podstawnej, tracą właściwe dla siebie markery (wimentyna, podokaliksyna, CR1) oraz nabywają epitopy makrofagowe (KP1, PG-M1, M18). Choroba wynika więc z dysregulacji fenotypu krążących i niedojrzałych podocytów [8].

Drugim mechanizmem powstawania zmian w CG jest zjawisko marszczenia i obkurczania się błony podstawnej. Zmiany histopatologiczne w CG nie są ograniczone tylko do kłębuszków nerkowych, ale dotyczą również cewek nerkowych. Najczęściej stwierdza się wakuolizację cytoplazmy, ubytek rąbka szczoteczki, pleomorfizm jąder komórkowych, liczne figury mitotyczne oraz ciała apoptotyczne [8].

Do czynników złego rokowania w CG należą: płeć męska, zaawansowanie zmian o typie szkliwienia pętlej naczyniowych, atrofia oraz zmiany degeneracyjne w obrębie cewek nerkowych.

Jak dotąd nie ma perspektywnych badań dotyczących leczenia tej choroby, badania retrospektywne wskazują, że progresja do schyłkowej niewydolności nerek jest częsta, spontaniczne remisje są rzadkie, a choroba jest względnie odporna na większość leków immunosupresyjnych. Jednak ostatnio opublikowane badania dowodzą, że przy użyciu steroidów, cyklosporyny i leków cytotatycznych można osiągnąć remisję u



Rycina 1

Fragment kory nerek z kłębuszkiem nerkowym wykazującym cechy collapsing glomerulopathy. Barwienie H & E. Powiększenie 210 x.

Fragment of renal cortex with single glomerulus presenting features of collapsing glomerulopathy. HE Stain. Mag. 210 x.

ponad 50% pacjentów, co przynosi długotrwałe utrzymywanie się prawidłowej funkcji nerek [8].

Wszyscy chorzy z zespołem nerczycowym w przebiegu FSGS powinni przyjmować inhibitory konwertazy angiotensyny i/lub blokery receptora AT-1 dla angiotensyny II jako leczenie spowalniające postęp choroby w celu kontroli wartości ciśnienia tętniczego, redukcji białkomoczu, hamowania progresji niewydolności nerek oraz redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.

W leczeniu zespołu nerczycowego w przebiegu FSGS uznaną i efektywną metodą leczenia jest długotrwała glikokortykoterapia. Jej ograniczeniem jest wysoka dawka kumulacyjna steroidów oraz ich nietolerancja, a także działania niepożądane u większości pacjentów.

Wprowadzając steroidoterapię jako leczenie pierwszego rzutu zaleca się stosowanie dużych dawek przez pełne 6 miesięcy, a następnie powolne zmniejszanie dawki dobowej.

W przypadku steroidooporności i braku odpowiedzi na środki alkilujące (cyklofosfamid, chlorambucil) uznanym lekiem jest cyklosporyna w dawce początkowej 3,5 mg/kg mc/dobę, pod kontrolą stężenia leku, utrzymując jego poziom we krwi między 125 a 200 ng/ml.

Jeżeli w ciągu 4 miesięcy nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie dawkę należy stopniowo zmniejszać aż do odstawienia leku. W przypadku ciężkiego przebiegu choroby i oporności na większość leków immunosupresyjnych zaleca się stosowanie MMF.

MMF, którego aktywną postacią jest kwas mykofenolowy, jest specyficznym, odwracalnym i niekompetentnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, która katalizuje konwersję IMP (monofosforanu inozydu) do monofosforanu ksantyny, prekursora nukleotydów guaninowych. Pro-

wadzi to do zahamowania proliferacji limfocytów T i B zależnej od syntezy puryn. MMF hamuje również produkcję przeciwciał przez limfocyty B, glikozylację oraz ekspresję cząstek adhezyjnych [2].

Oprócz działania na mechanizmy immunologiczne MMF oddziałuje także na komórki nie związane z odpowiedzią immunologiczną. Szczególnie jest to wyrażone we właściwościach antyproliferacyjnych wobec komórek mięśni gładkich naczyń [1]. *In vitro* kwas mykofenolowy hamuje proliferację tych komórek nawet w obecności aktywatorów proliferacji, do których należą m.in. angiotensyna II i beta-FGF. MMF jako czynnik antyproliferacyjny jest również aktywny wobec komórek mezangialnych, fibroblastów i monocytów [6]. W badaniach *in vitro* i *in vivo* ogranicza również proliferację komórek cewek nerkowych [2].

Biorąc pod uwagę te dwa mechanizmy działania MMF w pierwszej fazie wykazuje działanie hamujące proces zapalny, a dopiero w dalszym etapie uwidacznia się jego efekt przeciwwłóknieniowy.

W badaniach doświadczalnych wykazano, że lek może hamować hipertrofię kłębuszków nerkowych, zmniejsza hiperfiltrację kłębuszkową oraz ogranicza wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Dodatkowo stwierdzono pozytywny wpływ MMF na hamowanie nacieku z komórek zapalnych, ograniczenie odkładania kolagenu III w macierzy oraz zmniejszenie proliferacji miofibroblastów [2]. Wymienione własności leku czynią go skutecznym w zapobieganiu procesom włóknienia.

Ze względu na swoje właściwości MMF jest uznanym lekiem immunosupresyjnym, stosowanym po przeszczepie nerki, jako lek hamujący ostre odrzucanie allograftu oraz przewlekłą nefropatię przeszczepu.

Ostatnio w piśmiennictwie pojawiły się doniesienia na temat korzystnego działania

leku w pierwotnych i wtórnych glomerulopatiach, do których należą mezangialno-włośniczkowe i błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek, FSGS, nefropatia Iga, toczeń nerkowy oraz układowe zapalenia naczyń [2].

Dotychczas opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania leku w pierwotnych kłębuszkowych zapaleniach nerek dotyczyły małych grup pacjentów opornych na konwencjonalną terapię. Doniesienia wskazują na różną skuteczność MMF w tych chorobach, co wymaga przeprowadzenia randomizowanych badań na większych grupach pacjentów.

W FSGS wstępne wyniki pokazują korzystne działanie leku przejawiające się częścią, bądź pełną remisją zespołu nerczykowego i poprawą filtracji kłębuszkowej.

Z badań klinicznych wynika, że MMF jest dobrze tolerowany przez większość pacjentów.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą dolegliwości żołądkowo-jelitowe w postaci dyspepsji i biegunki. Często mają one niewielkie nasilenie i ustępują po leczeniu H₂-blokerami, inhibitorami pompy protonowej lub zmniejszeniu dawki MMF. Podczas terapii obserwowano również nieliczne przypadki leukopenii.

Najpoważniejszym powikłaniem leczenia MMF (opisano 1 przypadek) jest rozwój choroby limfoproliferacyjnej [9].

Leczenie MMF często pozwala na zmniejszenie, a nawet całkowite odstawienie steroidów, daje również możliwość uniknięcia niekorzystnych efektów działania inhibitorów kalcyneuryny stosowanych w terapii pierwotnych glomerulopatii.

Opis przypadku

17-letnia dziewczynka przyjęta została po raz pierwszy do naszego Oddziału w grudniu 2003 roku z objawami zespołu nerczykowego w przebiegu kłębuszkowego zapalenia nerek o typie zmian minimalnych. Rozpoznanie ustalono na podstawie biopsji nerki wykonanej w trakcie pobytu w 2000 roku w innym ośrodku nefrologicznym.

Pierwsze objawy choroby pojawiły się w czerwcu 2003 roku w postaci nieznacznych obrzęków kończyn dolnych. Po wstępnych badaniach w szpitalu w Jeleniej Górze pacjentka przekazana została do Wrocławia celem dalszego leczenia specjalistycznego.

Po ustaleniu rozpoznania zapalenia kłębuszków nerkowych o typie zmian minimalnych w terapii stosowano glikokortykoidy, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki moczopędne oraz hipolipemizujące. Jednocześnie oznaczono przeciwciała ANA i ANCA, które wypadły ujemnie, wykluczając wtórny charakter glomerulopatii.

Ze względu na brak skuteczności leczenia rozważano zastosowanie cyklofosfamidu w dawce 100 mg/ dobę, jednak na proponowane leczenie pacjentka nie wyraziła zgody.

W grudniu 2003 roku dziewczynka skierowana została do tut. Oddziału Nefrologicznego z powodu narastających obrzęków kończyn dolnych, przesięków do jam ciała oraz pogorszenia stanu ogólnego. Podczas pobytu obserwowano działania niepożądane steroidoterapii w postaci rozstępów skórnych oraz trądzik posterydowy. W badaniach laboratoryjnych białkomocz dobowy wynosił

ok. 6 g. Z powodu ponownej odmowy na leczenie cyklofosfamidem w terapii zastosowano cyklosporynę, prednizon oraz intensywne leczenie odwadniające. Pacjentka była kilkakrotnie hospitalizowana w tut. Oddziale. W trakcie kolejnych pobytów stwierdzono utrzymywanie się cech zespołu nerczykowego (białkomocz o zmiennym nasileniu od 4 do 10 g/ dobę), kontrolowano poziom cyklosporyny w surowicy krwi dostosowując dawkę terapeutyczną oraz stopniowo zmniejszano dawkowanie steroidów, całkowicie odstawiając prednizon w listopadzie 2004 roku. Kontynuowano również terapię blockerem receptora AT-1 dla angiotensyny II oraz statyną. Po ok. 12 miesiącach, w grudniu 2004 roku ze względu na brak efektu stosowanego leczenia (dobowy białkomocz 6 g/dobę) oraz celem oceny nefrotoksyczności cyklosporyny zdecydowano o kontrolnej biopsji nerki.

Obraz histopatologiczny biopsji nerki wraz z badaniami immunohistochemicznymi odpowiadał rozpoznaniu aktywnej fazy FSGS o typie zapadniętych pętli (*collapsing glomerulopathy*), bez cech nefrotoksyczności pocyklosporynowej. W styczniu 2005 roku zrezygnowano z leczenia cyklosporyną, konwertując pacjentkę na mykofenolan mofetilu (Cell-Sept) w dawce 2 x 1 g. Kontynuowano leczenie losartanem oraz simwastatyną. Po miesiącu w/w leczenia uzyskano zmniejszenie dobowego białkomoczu do 3 g/24 godz. oraz wzrost poziomu białka całkowitego i albumin. Ze względu na poprawę kliniczną zdecydowano o kontynuacji leczenia mykofenolanem mofetilu oraz włączono do terapii metyloprednizolon w dawce 32 mg/ dobę. Podczas kolejnych pobytów w Oddziale Nefrologii w kontrolnych badaniach biochemicznych stwierdzono częściową remisję zespołu nerczykowego z redukcją białkomoczu dobowego do 1,4 g/24 godz. oraz całkowitą normalizację w zakresie proteinemii, albuminemii oraz gospodarki lipidowej. Po 11 miesiącach leczenia odstawiono mykofenolan mofetilu, natomiast jest kontynuowana terapia metyloprednizolonem, losartanem oraz simwastatyną. Obecnie w 3 miesiącu po odstawieniu MMF stwierdzamy utrzymywanie się częściowej remisji choroby (białkomocz dobowy ok. 1,0-1,5 g). W trakcie stosowanego leczenia nie obserwowaliśmy działań niepożądanych stosowanych leków. Prowadzona jest profilaktyka osteoporozy (Alfakalcidol, Calcium carbonicum).

Dyskusja

W przedstawionym przypadku początkowo rozpoznano kłębuszkowe zapalenie nerek o typie minimal change disease (biopsja 08.2003), a następnie po roku leczenia w kontrolnej biopsji (12.2004 roku) opisano zmiany o typie FSGS. Sugeruje to prawdopodobną wspólną etiologię obu jednostek chorobowych lub też przejście łagodnej glomerulopatii, jaką jest MCD w FSGS świadczące o niekorzystnym przebiegu choroby. Jest też możliwe, że dopiero druga biopsja z pobraniem wycinków z głębszych warstw kory nerki pozwoliła ustalić prawidłowe rozpoznanie. Jak podaje piśmiennictwo MCD przebiegające z ciężkim steroido-opornym zespołem nerczykowym trudno poddaje się leczeniu. Początkowo u naszej pacjentki obserwowano korzystny efekt steroidoterapii, jednak po zmniejszeniu dawki objawy choroby nawróciły, a nawet rozwinęła się

oporność na sterydy, co było powodem decyzji o włączeniu cyklofosfamidu. Pacjentka nie wyraziła zgody na proponowane leczenie. Po kilku miesiącach została zakwalifikowana do terapii cyklosporyną w dawce 4 mg/ kg mc/dobę, co jest uznanym schematem leczenia immunosupresyjnego w tym typie kłębuszkowego zapalenia nerek. W kilkumiesięcznej obserwacji nie stwierdzono remisji zespołu nerczykowego (w dobowej zbiórce moczu białkomocz wahał się od 4 do 10 g/ dobę). Pacjentka wymagała leczenia objawowego w postaci doustnych leków moczopędnych (Furosemid, Hydrochlorotiazyd, Spironolaktone), co pozwoliło zmniejszyć obrzęki kończyn dolnych. Jednocześnie stosowano blocker receptora AT-1 dla angiotensyny II celem działania nefroprotekcijnego oraz statynę z powodu zaburzeń gospodarki lipidowej. Po 12 miesiącach terapii cyklosporyną zdecydowano o kontrolnej biopsji nerki, w której opisano cechy FSGS o typie zapadniętych pętli. Opierając się na pozytywne doniesienia innych autorów na temat skuteczności mykofenolanu mofetilu w FSGS i biorąc pod uwagę ciężki przebieg choroby oraz oporność na dotychczasowe leczenie zdecydowano o włączeniu MMF. Już po miesiącu terapii uzyskano znaczną poprawę w postaci częściowej remisji zespołu nerczykowego. Pacjentka nadal pozostaje pod naszą obserwacją. W bieżących badaniach stwierdza się prawidłowe poziomy albumin oraz białka całkowitego, parametry funkcji nerek w granicach normy, dobowy białkomocz ok. 1,4 g, bez zaburzeń gospodarki lipidowej. Przypadek ten pokazuje możliwość uzyskania wysokiej skuteczności mykofenolanu mofetilu w leczeniu pierwotnego kłębuszkowego zapalenia nerek FSGS o typie zapadniętych pętli.

Mykofenolan mofetilu jest lekiem immunosupresyjnym o różnych mechanizmach działania, co zostało wykorzystane nie tylko w transplantologii klinicznej, ale także w leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym. Współczesne piśmiennictwo donosi o różnej skuteczności leku przy generalnie dobrej tolerancji i nieznacznych objawach niepożądanych.

W publikacji [5] autorzy udowodnili skuteczność MMF w leczeniu opornego idiopatycznego zespołu nerczykowego w przebiegu FSGS, uzyskując jedną częściową i jedną całkowitą remisję choroby. W innej pracy [3] badacze opisali 46 pacjentów z pierwotną glomerulopatią, w tym 18 z FSGS przebiegającym z ciężkim zespołem nerczykowym i/lub towarzyszącą niewydolnością nerek, u których zastosowano MMF z powodu braku skuteczności standardowego leczenia. Spośród 18 chorych całkowitą remisję uzyskano w 2 przypadkach, częściową w 6, a u 2 obserwowano wzrost proteinurii. W artykule [7] przedstawiono badanie, w którym zastosowano MMF u 11 dorosłych pacjentów z FSGS i współistniejącym zespołem nerczykowym przez średni okres 28 tygodni, uzyskując zmniejszenie białkomoczu z 6,8 do 5,7 g/dobę, w żadnym przypadku nie uzyskano jednak remisji choroby.

W świetle dotychczasowych badań klinicznych na niezbyt dużych grupach pacjentów mykofenolan mofetilu wydaje się być korzystną opcją terapeutyczną u pacjentów

z opornym na standardowe leczenie zespołem nerczycowym. Nawet w fazie początkowej niewydolności nerek zastosowanie MMF może przynieść efekty w postaci całkowitej lub częściowej remisji zespołu nerczycowego, a nawet poprawę filtracji kłębuszkowej. Jednak istnieją również doniesienia o braku skuteczności, a nawet pogorszeniu funkcji nerek w przebiegu leczenia MMF. Nie są znane czynniki pozwalające przewidzieć pozytywny efekt terapeutyczny po zastosowaniu MMF w leczeniu FSGS. W publikacji [5] opisano efekty leczenia MMF w dawce 1,5-2,0 g/dobę u 10 pacjentów z FSGS opornym na steroidoterapię, którzy byli cyklosporyno-zależni lub oporni, w połączeniu z prednizonem przez okres 6 miesięcy. Tylko w jednym przypadku zaobserwowano umiarkowane zmniejszenie białkomoczu z 12,6 do 10,8 g/ dobę. Na końcu badania u wszystkich pacjentów nadal utrzy-

mywały się objawy zespołu nerczycowego. Należy również pamiętać, że MMF może przynosić korzyści w innych pierwotnych glomerulopatiach (błoniaste i mezangialno-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek opisywane są również pozytywne skutki wprowadzenia leku we wtórnych kłębuszkowych zapaleniach nerek w przebiegu tocznia lub ziarniniaka *Wegnera*).

Piśmiennictwo

1. Allison A.C., Eugui E.M., Sollinger H.W.: Mycophenolate mofetil (RS-61443): Mechanism of action and effects in transplantation. *Transplant. Rev.* 1993, 7, 129.
2. Badid C., Desmouliere A., Laville M.: Mycophenolate mofetil for the treatment of glomerular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001, 16, 1752.
3. Choi J., Eustace J.A., Gimenez L.F., Atta M.G.: Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Intern.* 2002, 10, 1523.

4. Chun J.M., Korbet S.M., Schwartz M.M., Lewis E.J.: Focal Segmental Glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis and response to therapy of the histologic variants. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 2169.
5. Day C.J., Cockwell P., Lipkin G.W., Savage C.: Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephritic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 2011.
6. Hauser LA., Renders L., Radeke H.H. et al.: Mycophenolate mofetil inhibits rat and human mesangial cell proliferation by guanosine depletion. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14, 58.
7. Ponticelli C., Passerini P.: Other immunosuppressive agent for focal segmental glomerulosclerosis. *Sem. Nephrol.* 2003, 23,242
8. Schwimmer J.A., Markowicz G.S., Valery A. et al.: CoUapsing glomerulopathy. *Sem. Nephrol.* 2003, 23, 209.
9. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group: Mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 34, 296.