



Sistemik Lupus Eritematozus'un Böbrek Dışı Tutulumlarının Tedavisinde Mikofenolat Mofetil: Son Görüşler

Ali ŞAHİN

Mycophenolate mofetil in the treatment of non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: recent insights

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Mikofenolat mofetil (MMF) transplant hastalarında etkinliği gösterilmiş bir immünsüpresif ajandır. Lupus nefriti ve diğer otoimmün hastalıkların tedavisinde; T ve B lenfositleri hedef alan etki mekanizmasına bağlı olarak, hücrel immün yanıtı ve antikor oluşumunu baskıladığı gösterilmiştir. Myastenia gravis, otoimmün hepatit, immün sitopeniler gibi otoimmün hastalıklarda başarıyla kullanılmaktadır. Fakat, lupus hastalarında böbrek dışı tutulumlarda (hematolojik, nöropsikiyatrik, miyokardiyal, pulmoner, kütanöz vb.) optimal kullanımı kesinlik kazanmamıştır. Bu durumlarda kullanımında optimal doz ve süreye dair yol gösterici randomize kontrollü çalışma henüz bulunmamaktadır. MMF iyi tolere edilmesi ve kullanımı güvenli olmasına rağmen; ürtiker, miyopati, Epstein-Barr virüs ilişkili B-hücreli lenfoma, sitomegalovirüs enfeksiyonları ve dissemine varisella zoster gibi birtakım yan etkiler bildirilmiştir. MMF'in uzun süreli kullanımında hastalar için önemli olan bir diğer noktada artan maliyetidir.

Anahtar Kelimeler: sistemik lupus eritematozus, mikofenolat mofetil, tedavi.

ABSTRACT

Mycophenolate mofetil (MMF) is an immunosuppressive agent that has been shown to be effective in transplant patients. It is also efficacious in the management of lupus nephritis, and useful in the treatment of autoimmune conditions as its mechanisms of action target the T- and B – lymphocytes, leading to suppression of the cell-mediated immune responses and antibody formation. It has been used successfully in immune-mediated conditions like myasthenia gravis, autoimmune hepatitis and immune cytopenias. However, its optimal use in non-renal manifestations (hematological, neuropsychiatric, myocardial, pulmonary, cutaneous etc.) in lupus patients is unclear. There are yet to be randomised controlled trials to guide the optimal doses and durations of MMF in such situations. MMF is well tolerated and safe to use, though there are reports of serious adverse effects like urticaria, myopathy, Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma, cytomegalovirus infections and disseminated varicella zoster. Another area of concern for patients is the increased cost of using long-term MMF.

Key words: systemic lupus erythematosus, mycophenolate mofetil, treatment.

Submitted/Başvuru tarihi:
27. 03. 2009
Accepted/Kabul tarihi:
23. 10. 2009
Registration/Kayıt no:
09 01 23

Corresponding Address /Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Ali ŞAHİN
Ankara Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Klinik İmmünoloji ve
Romatoloji Bilim Dalı, 06100,
Sıhhiye-Ankara, Türkiye.

Tel: 0 312 508 22 34
Fax: 0 312 309 77 79

dralsahin@hotmail.com

GİRİŞ

Mikofenolat mofetil (MMF), mikofenolik asidin (MFA) bir ön ilaç şeklidir ve özellikle T ve B lenfositlerdeki inozin-5'-monofosfat dehidrojenaz (IMPDH) enzimini inhibe ederek guanozin nükleotidlerin sentezini ve miktarını azaltmaktadır (1). IMPDH guanozin nükleotidlerin de novo sentezinde hız sınırlayıcı enzimdir. T ve B lenfositler vücutta diğer hücre tiplerine göre bu yola daha fazla bağımlıdır. MFA aynı zamanda, immün sistemle ilişkisiz hücre tiplerinde eksprese edilen tip I IMPDH izoformuna kıyasla aktive lenfositlerce eksprese edilen tip II IMPDH izoformunun potent bir inhibitörüdür (2). Böylece MFA öteki hücrelere nazaran lenfositler üzerinde daha potent sitostatik etki göstermektedir. Bu yolla MFA başlıca hücre aracılı immün yanıtı ve antikor oluşumunu baskılamaktadır. İlave olarak inflamasyon bölgesine lenfosit ve monositlerin yerleşmelerine yardımcı olan adhezyon moleküllerinin glikozilasyon ve ekspresyonu MFA tarafından inhibe edilmektedir (3). MFA,

indüklenebilen nitrik oksit sentaz (iNOS) enziminin kofaktörü olan tetrahidrobiyopterin miktarını azaltarak nitrik oksit sentezini etkilemektedir. Bu mekanizmalar sayesinde MMF antiinflamatuvar ve immünsüpresif aktivite göstermektedir.

Kalsinörin inhibitörlerinin tersine MMF nefrotoksik değildir. Fibrojenik bir sitokin olan transforming growth factor (TGF)- β üretimini indüklemeyiz. İlave olarak, MMF kullanımının kan basıncı, kolesterol ve trigliserid seviyeleri üzerinde herhangi bir yan etkisi yoktur. MFA'nın Epstein-Barr virüs tarafından transforme edilen insan B lenfosit proliferasyonunu inhibe ettiği ve mutajenik olmadığı da gösterilmiştir. MFA aynı zamanda insan arteriyel düz kas hücrelerinin proliferasyonunu da baskılamaktadır. MFA'nın bu özelliklerine bağlı olarak MFA kullananlarda proliferatif arteriyopati ve lenfoma gelişim riski azalmaktadır. Klinik çalışmaların analizi MMF'in erken ve geç rejeksiyon insidansını azalttığını, renal fonksiyonların bozulmasını uzun dönemde önlediğini ve malignite riskini artırmaksızın akut rejeksiyondan bağımsız geç renal allograft kaybını azalttığını göstermiştir (4). Renal transplantasyonda kullanılabildiği gibi pankreatik, hepatik ve kardiyak transplantlarda da kullanılmaktadır.

MMF hem T hem de B lenfosit proliferasyonunu süprese etmekte ve renal allograftların akut ve kronik rejeksiyonunu önlemede başarıyla kullanılmaktadır (10-13). MMF lenfositler üzerinde selektif antiproliferatif etkiye sahiptir ve B lenfositlerin antikor üretimini inhibe etmektedir. MMF deoksiguanozin nükleotid miktarını azaltmakta ve glikoprotein adhezyon moleküllerini içeren fruktoz ve mannoz glikoproteinlere transferini önlemektedir. MMF'in bu lenfosit, endotelial hücreler ve antijen sunan hücreler üzerindeki etkisi sayesinde inflamatuvar süreçler erken dönemde baskılanmaktadır.

Yüksek konsantrasyonlarda immün sistemle ilişkisiz diğer hücreler üzerinde MMF etkili olabilmektedir. Pro-proliferatif uyarıların (anjiyotensin II, TGF- β) varlığında dahi vasküler düz kas hücreleri üzerinde antiproliferatif etkilere sahiptir. Bu etki diğer immünsüpresif ilaçlarda (örneğin siklosporin veya takrolimus) bulunmamaktadır. Vasküler düz kas hücreleri üzerindeki bu antiproliferatif etki MMF'in kronik allograft disfonksiyonu üzerindeki etkisiyle ilişkili olabilir. Çünkü bazı glomerülopatiler vasküler lezyonlar ve mikrotrombüs formasyonu ile giden vasküler rejeksiyona benzemektedir ve MMF bu yüzden kronik glomerülopatilerin ileri evrelerinde kullanılabilmektedir. MMF'in dökümanente edilmiş

diğer kronik etkileri şunlardır; glomerüler hipertrofi ve hiperfiltrasyonda azalma, miyofibroblast formasyonu ve kollajen tip III birikiminde azalma, tübüler hücre proliferasyonu ve intersitisyel fibrozisde azalmadır (10-14).

Otoimmün hastalıkların patogenezinde T ve B lenfositler önemli role sahiptir. Bu yüzden fonksiyonlarının veya proliferasyonlarının kontrolü otoimmün hastalıkların tedavisinde faydalı olacaktır. Hücresele immün yanıtların ve antikor oluşumunun baskılanması çoğu otoimmün hastalığın tedavisinde temel noktadır. Bu yüzden MMF otoimmün hastalıkların tedavisinde etkin bir rol üstlenmektedir. Vaskülitler, lupus nefriti, özellikle nefrotik sendrom olmak üzere primer glomerülopatilerin bütün formlarında ve allograftlarda tekrarlayan glomerülopatilerin tedavisinde MMF etkin bir şekilde kullanılmaktadır.

Zandman-Goddard ve Shoenfeld; deneysel alerjik ensefalit, deneysel otoimmün üveoretinit, diabetes mellitus, civa ile indüklenmiş otoimmün glomerülopatiler, sistemik lupus eritematozus (SLE) hayvan modellerinde MMF'in etkinliğini göstermişlerdir (15). Klinik olarak MMF monoterapide ve ek tedavi olarak şu durumlarda kullanılmaktadır; myastenia gravis (16-17), kronik immün demiyelinizan polinöropati (18), kronik otoimmün hepatit (19-20), immün sitopeniler (21-23), otoimmün inflamatuvar miyopati (24), psoriatik artrit (25), non-lupus glomerülopatiler (IgA nefropati, membranöz nefropati, fokal segmental glomerüloskleroz, membranoproliferatif glomerülopatiler, hepatit C-ilişkili glomerülopatiler) (26), otoimmün HCV-ilişkili hematolojik bozukluklar (27), sistemik vaskülit (28) ve inflamatuvar cilt hastalıkları (pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus, büllöz pemfigoid) (29).

1. Hematolojik Bulguların Tedavisinde Kullanımı

Hematolojik bulgulara lupus hastalarında sıklıkla karşılaşılmaktadır (30-32) ve immün lökopeni, trombositopeni, hemolitik anemi klinikte çoğunlukla saptanmaktadır. Lupus ilişkili bu sitopenilerin çoğu yüksek doz kortikosteroidlere veya immünsüpresif ilaçlara iyi yanıt vermektedir. Dirençli immün sitopenili hastalarla çok sık karşılaşılmamaktadır, fakat bu grupta yer alan hastalarda yüksek doz kortikosteroid ve/veya immünsüpresiflerle hastalık kontrol altına alınabilmektedir. Tedavi ilişkili komplikasyonlar, örneğin; uzun süreli yüksek doz kortikosteroidlerle ilişkili avasküler nekroz, yüksek doz sitotoksik ilaçlarla tekrarlayan enfeksiyonlar dikkatle değerlendirilmelidir. 2003 yılında Vasoo ve

arkadaşları dirençli trombositopenili lupuslu bir hastada MMF'in başarılı bir şekilde kullanıldığını ve iyi yanıt alındığını göstermişlerdir (33). Hastada daha önce kullanılan yüksek doz kortikosteroidlere, pulse metilprednizolona ve intravenöz immünglobülin tedavisine yanıt alınmamış ve platelet sayısı ilaç rejimine MMF ilavesi sonrası normale gelmiştir. Chang, lupus ilişkili dirençli trombositopeni olgusunda MMF'in etkinliğini göstermiştir (34). Alba (35), Mak ve arkadaşları (36) konvansiyonel tedaviye dirençli hemolitik anemili lupus hastalarında MMF kullanmış ve iyi sonuçlar almışlardır. Yine nadir rastlanılan saf-kırmızı hücre aplazili lupuslu bir hastada MMF ve siklosporin birlikte kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (37). Dirençli immün sitopenili lupuslu hastalarda ikinci veya üçüncü sıra tedavi olarak MMF'in kullanımı hakkında hasta sayısı az da olsa bu çalışmalar bize yol gösterici olmaktadır.

2. Nöropsikiyatrik Bulguların Tedavisinde Kullanımı

SLE'li hastalarda nöropsikiyatrik bulgular; psikozdan kognitif defisitlere giden değişik klinik tabloları içermekte ve daha çok hastalığın aktif olduğu lupuslu hastalarda sıklıkla gözlenmektedir. Çoğunlukla, şiddetli nörolojik tutulum durumunda kronik yüksek doz kortikosteroid ve/veya sitotoksik ilaç kullanımı gerekmekte ve bunların yan etkileriyle karşılaşılabilir. Fakat nöropsikiyatrik bulguları olan lupuslu hastalarda MMF'in etkinliğini ölçen randomize kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Deneyimlerin çoğu anektodal yayınların ötesine geçememiştir. Jose ve arkadaşları psikotik bulguları olan lupuslu bir hastayı MMF ile başarılı bir şekilde tedavi etmişler ve idame tedavide MMF kullanmışlardır (38). Yine başka bir çalışmada SLE'li ve herediter komplet C4 eksikliği olan bir hastada serebral vaskülit bulguları immünadsorpsiyon ve MMF ile etkili bir şekilde tedavi edilmiştir (39). Lupus ilişkili miyelopati bir hastada spinal kord lezyonları Mok ve arkadaşları tarafından MMF ile tedavi edilmeye çalışılmıştır (40).

3. Miyokardiyal ve Pulmoner Bulguların Tedavisinde Kullanımı

Perikardit ve serözit, örneğin; plörezi, lupuslu hastalarda karşılaşılmakta ve genellikle kortikosteroidlerle uygun bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Fakat miyokardit ve pulmoner hemoraji gibi daha az rastlanılan ve fatal seyredebilen tutulumlarla da karşılaşılmaktadır. Ciddi lupus ilişkili pulmoner hemorajinin tedavisi sıklıkla güç ve dirençlidir. Tekrarlayan pulmoner hemorajili SLE'li bir çocukta MMF kullanımını etkinliği gösterilmiştir (41). Swigris ve arkadaşları, retrospektif olarak

kollajen doku hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı olan 28 hastada MMF'in güvenli olarak kullanılabileceğini, iyi tolere edilebildiğini ve akciğer fonksiyonlarını koruduğunu gösterdiler (42). Hayvan deneylerinde MMF'in deneysel otoimmün miyokardit gelişimini önlediği gösterilmiştir (43). Ve buna bağlı olarak MMF'in lupus ilişkili miyokardit tedavisinde kullanılabilmesi savunulmaktadır. Yine literatürde 12 lupus ilişkili hemofagositik sendromlu hasta incelendiğinde bunlarda yüksek oranda perikardit ve/veya miyokardit prevalansı saptanmış ve bu hastaların 2'sinin uzun dönem tedavisinde ilave ilaç olarak MMF başarıyla kullanılmıştır (44).

4. Cilt Lezyonlarının Tedavisinde Kullanımı

SLE'li hastalarda cilt lezyonları yine sıklıkla rastlanılan bulgulardan biridir ve diskoid raşlar etkilenen cilt bölgesinde kalıcı skarlara yol açar. 2001 yılında Goyal SLE'li 2 hastada dirençli palmoplantar lezyonların tedavisinde MMF'i başarılı bir şekilde kullanmıştır (45). Daha sonra ise Schanz 2 lupuslu hastada yaygın ve dirençli subakut kutanöz lupus eritematozus lezyonlarının MMF ile gerilediğini göstermiştir. Bu hastalarda yüksek doz kortikosteroid tedavi sırasında ciddi komplikasyonlar gelişmiştir (46). Hanjani ve Nousari, kutanöz SLE'li lupuslu hastalarda (lupus tumidus, lupus pannikülit, diskoid lupus eritematozus, subakut lupus eritematozus) MMF'in etkinliğini göstermiştir (47). Lupus ilişkili cilt lezyonlarının tedavisinde MMF'in kullanımı konusunda bu çalışmalar yol gösterici olmuştur. Fakat, Pisoni dirençli cilt lezyonlarında MMF kullanımının kötü sonuçlarını yayınlamıştır. Ürtikeryal raş, vaskülit, diskoid lupus eritematozus, subakut kutanöz lupus, akut kutanöz lupus gibi dirençli cilt tutulumları olan hastalarda MMF kullanılmış ve 5 hastada yanıt alınmamış, bir hastada parsiyel yanıt, 1 hastada ise başlangıç yanıtının ardından MMF tedavisi altında ardışık relapslar gözlemlenmiştir (48). Bu ve benzeri çalışmalar bize MMF'in lupusun dirençli cilt tutulumlarında kullanımının henüz yeterince anlaşılmadığını, bu konuda ilave randomize çalışmalara olan gereksinimi göstermektedir.

5. Tedavi Stratejileri

Mikofenolat mofetil, SLE'nin dirençli böbrek dışı tutulumlarının tedavisinde ikinci veya üçüncü sıra tedavi ajanı olarak kabul edilmektedir. Yine yapılan çalışmalar da, MMF; rölatif olarak iyi tolere edilmekte (49-51), kullanımı güvenli ve nefrotoksik olmayan, kan basıncı, kolesterol ve trigliserid düzeylerini etkilemeyen bir ilaç olarak gösterilmiştir. Ovaryan toksisite riski yoktur. Klinik olarak güvenli olmasına rağmen orta şiddette sık rastlanılan yan

etkileri, örneğin; bulantı, kusma, diyare vardır. Ayrıca ürtiker (52), miyopati (53), Epstein-Barr virüs ilişkili B hücreli lenfoma (54), sitomegalovirüs (cytomegalovirus-CMV) enfeksiyonları (55, 56), dissemine varisella zoster (57, 58) gibi yan etkileri de literatür de yer almaktadır. SLE'nin dirençli böbrek dışı tutulumlarının tedavisinde randomize, çift-kör kontrollü çalışmalar olmadığından dolayı, bu gibi durumlarda MMF kullanımının optimal doz ve süresi kesin olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalar da renal transplantasyonda başlangıçta 2-3 gram/gün gibi dozun etkin olduğu ve idamede 2 gram/gün kullanımının, CMV enfeksiyon sıklığını ve yan etkilerini azaltacağı gösterilmiştir (59).

SONUÇ

Mikofenolat mofetil son yıllarda özellikle lupus nefriti tedavisinde etkinliği, güvenilirliği gösterilmiş bir immünsüpresif ajandır. Sistemik lupus eritematozus'un böbrek dışı tutulumlarının tedavisinde ise gerek optimal doz gerekse süre konusunda ve etkinliği konusunda ise henüz yeterli klinik randomize çalışma bulunmamaktadır. Burada lupus nefriti dışındaki tutulumlarda MMF'in etkinliği ve güvenliği konusundaki sonuçlar özetlenmeye çalışılmıştır. Unutulmaması gereken önemli bir konuda MMF'in uzun süreli kullanımındaki getireceği maliyetin de iyi hesaplanmasıdır.

KAYNAKLAR

1. McMurray RW, Harisdangkul V: Mycophenolate mofetil: selective T cell inhibition. *Am J Med Sci* 323:94-6, 2002.
2. Allison AC, Eugui EM: Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 47:85-118, 2000.
3. Allison AC: Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus* 14:2-8, 2005.
4. Lang P, Pardon A, Audard V: Long-term benefit of mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation* 79:47-8, 2005.
5. Garcia VD, Keitel E, Santos AF, et al: Immunosuppression in pancreas transplantation: mycophenolate mofetil versus sirolimus. *Transplant Proc* 36:975-7, 2004.
6. Pierini A, Mirabella S, Brunati A, Ricchiuti A, Franchello A, Salizzoni M: Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation. *Transplant Proc* 37:2614-5, 2005.
7. Klupp J, Pfitzmann R, Langrehr JM, Neuhaus P: Indications of mycophenolate mofetil in liver transplantation. *Transplantation* 80:5142-6, 2005.
8. Kobashigawa JA, Meiser BM: Review of major clinical trials with mycophenolate mofetil in cardiac transplantation. *Transplantation* 80:235-43, 2005.
9. Sanchez V, Delgado JF, Morales JM, et al: Chronic cyclosporine-induced nephrotoxicity in heart transplant patients long-term benefits of treatment with mycophenolate mofetil and low-dose cyclosporine. *Transplant Proc* 36:2823-5, 2004.
10. Badid C, Desmouliere A, Laville M: Mycophenolate mofetil: implications for the treatment of glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 16:1752-1756, 2001.
11. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF et al: Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 61:1098-1114, 2002.
12. Harzallah K, Badid C, Fouque D et al: Efficacy of mycophenolate mofetil on recurrent glomerulonephritis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 59:212-216, 2003.
13. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ: Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 31:213-217, 1998.
14. Romero F, Rodriguez B-Iturbe, Parra G et al: Mycophenolate mofetil prevents the progressive renal failure induced by 5/6 renal ablation in rats. *Kidney Int* 55:945-955, 1999.
15. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y: Mycophenolate mofetil in animal models of autoimmune disease. *Lupus* 14:12-6, 2005.
16. Cahoon WD Jr, Kockler DR: Mycophenolate mofetil treatment of myasthenia gravis. *Ann Pharmacother* 40:295-8, 2006.
17. Prakash KM, Ratnagopal P, Puvanendran K, Lo YL: Mycophenolate mofetil—as an adjunctive immunosuppressive therapy in refractory myasthenia gravis: The Singapore experience. *J. Clin. Neurosci.* 14: 278–281, 2006.
18. Gorson KC, Amato AA, Ropper AH: Efficacy of Mycophenolate mofetil in patients with chronic immune demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 63:715-7, 2004.
19. Chatur N, Ramji A, Bain VG, et al: Transplant immunosuppressive agents in non-transplant chronic autoimmune hepatitis: the Canadian association for the study of liver (CASL) experience with Mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Liver Int* 25:723-7, 2005.
20. Devlin SM, Swain MG, Urbanski SJ, Burak KW: Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to Standard therapy. *Can J Gastroenterol* 18:321-6, 2004.
21. Hou M, Peng J, Shi Y, et al: Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Hematol* 70:353-7, 2003.
22. Lin JT, Wang WS, Yen CC, et al: Myelodysplastic syndrome complicated by autoimmune hemolytic anemia: remission of refractory anemia following Mycophenolate mofetil. *Ann Hematol* 81:723-6, 2002.
23. Zimmer-Molsberger B, Knauf W, Thief E: Mycophenolate mofetil for severe autoimmune hemolytic anemia. *Lancet* 350:1003-4, 1997.
24. Majithia V, Harisdangkul V: Mycophenolate mofetil (Cellcept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology* 44:386-9, 2005.
25. Schrader P, Mooser G, Peter RU, Puhl W: Preliminary results in the therapy of psoriatic arthritis with Mycophenolate mofetil. *Z Rheumatol* 61:545-50, 2002.
26. Karim MY, Abbs IC: Mycophenolate mofetil in nonlupus glomerulonephropathy. *Lupus* 14:39-41, 2005.
27. Ierardi E, Rendina M, Francavilla R, et al: Mycophenolate

- mofetil in the treatment of autoimmune HCV-associated hematological disorders showing steroid resistance or dependence. *J Viral Hepat* 10:390-3, 2003.
28. Koukoulaki M, Jayne DR: Mycophenolate mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron Clin Pract* 102:100-7, 2006.
 29. Nousari HC, Sragovich A, Kimyasi-Asadi A, Orlinsky D, Anhalt GJ: Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 40:265-8, 1999.
 30. Fong KY, Thumboo J, Koh ET, et al: Systemic lupus erythematosus: initial manifestations and clinical features after 10 years of disease. *Ann Acad Med Singapore* 26:278-81, 1997.
 31. Alsaeid K, Kamal H, Haider MZ, Al-Enezi HM, Malaviya AN: Systemic lupus erythematosus in Kuwaiti children: organ system involvement and serological findings. *Lupus* 13:613-7, 2004.
 32. Mok CC, Lau CS: Lupus in Hong Kong Chinese. *Lupus* 12:717-22, 2003.
 33. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY: Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophenolate mofetil. *Lupus* 12:603-2, 2003.
 34. Chang HK: Successful treatment of refractory thrombocytopenia with mycophenolate mofetil in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci* 20:883-5, 2005.
 35. Alba P, Karim MY, Hunt BJ: Mycophenolate mofetil as a treatment for autoimmune hemolytic anaemia in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus* 12:633-5, 2003.
 36. Mak A, Mok CC: Mycophenolate mofetil for refractory hemolytic anaemia in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 14:856-8, 2005.
 37. Arcasoy MO, Chao NJ: T-cell mediated pure red-cell aplasia in systemic lupus erythematosus: response to cyclosporine A and Mycophenolate mofetil. *Am J Hematol* 78:161-3, 2005.
 38. Jose J, Paulose BK, Vasuki Z, Danda D: Mycophenolate mofetil in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Indian J Med Sci* 59:353-6, 2005.
 39. Lhotta K, Wurzner R, Rosenkranz AR, et al: Cerebral vasculitis in a patient with hereditary complete C4 deficiency and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 13:139-41, 2004.
 40. Mok CC, Mak A, To CH: Mycophenolate mofetil for lupus related myelopathy. *Ann rheum Dis* 5:971-3, 2006.
 41. Samad AS, Lindsley CB: Treatment of pulmonary hemorrhage in childhood systemic lupus erythematosus with Mycophenolate mofetil. *South Med J* 96:705-7, 2003.
 42. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, et al: Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 130:30-6, 2006.
 43. Kamiyoshi Y, Takahashi M, Yokoseki O, et al: Mycophenolate mofetil prevents the development of experimental autoimmune myocarditis. *J Mol Cell Cardiol* 39:467-77, 2005.
 44. Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, et al: Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 85:169-82, 2006.
 45. Goyal S, Nousari HC: Treatment of resistant discoid lupus erythematosus of the palms and soles with Mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 45:142-4, 2001.
 46. Schanz S, Ulmer A, Rassner G, Fierlbeck G: Successful treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus with Mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 147:174-8, 2002.
 47. Hanjani NM, Nousari HC: Mycophenolate mofetil for the treatment of cutaneous lupus erythematosus with smoldering systemic involvement. *138:1616-8, 2002.*
 48. Pisoni CN, Obermoser G, Cuadrado Mj, et al: Skin manifestations of systemic lupus erythematosus refractory to multiple treatment modalities: poor results with Mycophenolate mofetil. *Clin Exp Rheumatol* 23:393-6, 2005.
 49. Riskalla MM, Somers EC, Fatica RA, McCune WJ: Tolerability of Mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 30:1508-12, 2003.
 50. Pisoni CN, Sanchez FJ, Karim Y, et al: Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. *J Rheumatol* 32:1047-52, 2005.
 51. Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ: Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology (Oxford)* 41:876-82, 2002.
 52. Szyper-Kravitz M, Sheinberg P, Sidi Y, Schiffenbauer Y, Trubniykov E, Shoenfeld Y: Hypersensitivity to Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: diagnostic measures and successful desensitization. *Int Arch Allergy Immunol* 138:334-6, 2005.
 53. Galindo M, Cabello A, Joven B: Mycophenolate mofetil induced myopathy in a patient with lupus nephritis. *J Rheumatol* 32:188-90, 2005.
 54. Waldman MA, Callen JP: Self-resolution of Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma in a patient with dermatomyositis following withdrawal of Mycophenolate mofetil and methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 51:124-30, 2004.
 55. Woywodt A, Choi M, Schneider W, Kettritz R, Gobel U: Cytomegalovirus colitis during Mycophenolate mofetil therapy for Wegener's granulomatosis. *Am J Nephrol* 20:468-72, 2000.
 56. Song AT, Abdala E, Bonazzi PR, Bacchella T, Machado MC: Does Mycophenolate mofetil increase the risk of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients? – A mini-review. *Braz J Infect Dis* 10:132-8, 2006.
 57. Rothwell WS, Gloor JM, Morgerstern BZ, Milliner DS: Disseminated varicella infection in pediatric renal transplant recipients treated with Mycophenolate mofetil. *Transplantation* 68:158-61, 1999.
 58. Lauzurica R, Bayes B, Frias C, et al: Disseminated varicella infection in adult renal allograft recipients: role of Mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* 35:1758-9, 2003.
 59. The Tricontinental Mycophenolate mofetil Renal Transplantation Study Group: A blinded, randomized clinical trial of Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 61:1029-37, 1996.