

Uso de rituximab en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico córtico-resistente. Experiencia de un centro

Lina María Serna-Higuaita^{1,2}, Juan José Vanegas-Ruiz^{1,2}, Ana Katherina Serrano-Gayubo³, Catalina Vélez-Echeverri^{1,2}, Carolina Lucía Ochoa-García^{3,4}, Luisa Fernanda Rojas-Rosas^{3,5}, Richard Baquero-Rodríguez³, John Fredy Nieto-Ríos², Catalina Ocampo-Kohn², Arbey Aristizábal-Alzate², Juan Pablo Orozco-Forero⁶, Jesús Antonio Flórez³, John Jairo Zuleta-Tobón^{7,8}, Gustavo Adolfo Zuluaga-Valencia²

RESUMEN

Introducción: los esteroides son el tratamiento de elección del síndrome nefrótico con tasas de éxito hasta del 90%. En pacientes que no responden adecuadamente a ellos, se han usado diferentes esquemas de inmunosupresión.

Objetivo y métodos: describir la respuesta terapéutica en un grupo de siete niños con síndrome nefrótico córtico-dependiente (SNCD) o córtico-resistente (SNCR) que recibieron tratamiento con rituximab y micofenolato mofetil en un hospital universitario de la ciudad de Medellín durante los años 2010-2012.

Resultados: dos pacientes tenían SNCD y cinco, SNCR; la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 2 años (p25-75: 1-5); seis meses después de la aplicación del rituximab se encontró disminución de la proteinuria en el 93% de los pacientes; los esteroides se lograron suspender en el 100%; además, disminuyó el número de recaídas; sin embargo, la proteinuria reapareció un año después de dicho tratamiento.

Conclusión: con el rituximab disminuyen la proteinuria y la dosis de esteroides, pero la enfermedad recurre 12 meses después de usarlo. Se sugiere hacer otro estudio evaluando el efecto de una segunda dosis de rituximab al año de la primera.

PALABRAS CLAVE

Agentes Inmunosupresores; Insuficiencia Renal Crónica; Micofenolato Mofetil; Síndrome Nefrótico; Rituximab

¹ Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Grupo de Nefrología y Trasplante, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Departamento de Pediatría y Puericultura, Sección de Nefrología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁴ Nefróloga Pediatra, DaVita Health Care, Calle 9c No 50ff 116, Medellín, Colombia.

⁵ Nefróloga Pediatra, RTS-Baxter, Calle 70 No 52-21, Medellín, Colombia.

⁶ Departamento de Pediatría, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

⁷ Epidemiólogo Clínico, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

⁸ Docente, Maestría en Ciencias Clínicas, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Lina María Serna Higuaita; lm.serna@hotmail.com

Recibido: septiembre 30 de 2013

Aceptado: julio 07 de 2014

SUMMARY

Use of rituximab in pediatric patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. A single center study

Introduction: Steroids are the cornerstone of therapy for nephrotic syndrome (NS) with a remission rate as high as 90%. In patients who do not respond to them or are steroid dependent, other immunosuppressive drugs have been used. Although rituximab use in NS is off-label, many authors have published their experience with it.

Objective and methods: To describe retrospectively a group of seven children with nephrotic syndrome, either steroid-dependent (SDNS) or steroid-resistant (SRNS), treated with rituximab and mycophenolate, at Pablo Tobón Uribe Hospital, in Medellín, Colombia.

Results: Two patients with SDNS and five with SRNS were evaluated; median age at diagnosis was 2 years (p25-75: 1-5); six months after treatment with rituximab there was reduction in proteinuria (93%), in the steroid dose (100%) and in the relapse episodes. However, proteinuria reappeared 12 months after treatment.

Conclusion: During the first year after rituximab treatment of NS there is reduction in proteinuria and in the steroid dose, but thereafter there is relapse. It is suggested to carry out another study using a second dose of rituximab one year after the first one.

KEY WORDS

Chronic Renal Disease; Immunosuppressive Agents; Mycophenolic Acid; Nephrotic Syndrome; Rituximab

RESUMO

Uso de rituximab em pacientes pediátricos com síndrome nefrótica córtico-resistente. Experiência de um centro

Introdução: os esteroides são o tratamento de eleição da síndrome nefrótica com taxas de sucesso até da 90%. Em pacientes que não respondem adequadamente a eles, usaram-se diferentes esquemas de imunossupressão. Não está aprovado o uso do rituximab em pacientes com síndrome nefrótica, mas alguns

grupos publicaram sua experiência com ele nesta doença.

Objetivo e métodos: descrever a resposta terapêutica num grupo de sete meninos com síndrome nefrótica córtico-dependente (SNCD) ou córtico-resistente (SNCR) que receberam tratamento com rituximab e micofenolato mofetil num hospital universitário da cidade de Medellín durante os anos 2010-2012.

Resultados: dois pacientes tinham SNCD e cinco, SNCR; a idade no momento do diagnóstico foi de 2 anos (p25-75: 1-5); seis meses depois da aplicação do rituximab se encontrou diminuição de 93% da proteinúria e de 100% na dose de prednisolona; ademais, diminuiu o número de recaídas; no entanto, a proteinúria reapareceu um ano depois de dito tratamento.

Conclusão: com o rituximab diminuem a proteinúria e a dose de esteroides, mas a doença recorre 12 meses depois de usá-lo. Sugere-se fazer outro estudo avaliando o efeito de uma segunda dose de rituximab no ano seguinte da primeira dose.

PALAVRAS CHAVE

Agentes Imunossupressores; Insuficiência Renal Crônica; Micofenolato mofetil; Síndrome Nefrótica; Rituximab

INTRODUCCIÓN

En la actualidad sigue siendo un reto el régimen terapéutico ideal para el paciente con síndrome nefrótico (SN); por más de 50 años los esteroides han sido la terapia de elección en dicho síndrome con tasas de éxito hasta de 90% (1); sin embargo, 40% a 60% de los pacientes recaen (2) y 10% a 20% no responden al tratamiento esteroideo y se comportan como córtico-resistentes o córtico-dependientes (3); para esta población se han propuesto diferentes esquemas inmunosupresores, entre ellos: ciclosporina, ciclofosfamida y micofenolato mofetil (2,4); estudios clínicos controlados han demostrado que la ciclosporina es la terapia de elección en el paciente con síndrome nefrótico córtico-resistente (SNCR), mientras que la ciclofosfamida ofrece mayor beneficio en el paciente con síndrome nefrótico córtico-dependiente (SNCD) (5); sin embargo, un número importante de pacientes

no tienen una respuesta clínica adecuada a estos medicamentos (6). Además, la nefrotoxicidad asociada al uso de ciclosporina (7) y la toxicidad gonadal por ciclofosfamida (3,4), sumadas a los efectos adversos de los esteroides (falla del medro, osteoporosis y obesidad) (8,9), han generado dudas sobre su utilización en la población pediátrica.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra los linfocitos B (6, 8,10,11), que ha sido utilizado con éxito en los pacientes con linfoma de células B y en enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y glomerulonefritis membranosa (12,13). Aunque su uso no está aprobado en SN, algunos grupos lo han utilizado, especialmente en pacientes con SNCD y SNCR (6); tal estrategia permite disminuir la dosis y el número de inmunosupresores utilizados (8). En la literatura se encuentran diferentes informes sobre la eficacia del rituximab en SN, pero con seguimientos cortos (12); en muchos casos, las recaídas se relacionan con la recuperación de las células B (13).

El objetivo de este estudio fue describir la respuesta terapéutica de un grupo de niños con SNCD o SNCR que recibieron tratamiento con rituximab y micofenolato mofetil (MMF) durante los años 2010 al 2012, en el Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín, Colombia).

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo retrospectivo en el que se evaluaron las historias clínicas de los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de SNCD o SNCR que recibieron rituximab y micofenolato; estos pacientes habían tenido poca respuesta a otros inmunosupresores recibidos previamente: prednisolona, ciclofosfamida, ciclosporina y micofenolato.

Definiciones

Recaída: proteinuria mayor de 40 mg/m²/hora, asociada a hipoalbuminemia (albúmina sérica por debajo de 2,5 g/dL), hipercolesterolemia (colesterol sérico mayor de 200 mg/dL) y triglicéridos séricos por encima de 150 mg/dL. *Remisión completa*: disminución de la proteinuria a menos de 4 mg/m²/hora. *Remisión parcial*: disminución de al menos 50% en la proteinuria. *SNCD*: aparición de proteinuria en el

rango nefrótico (mayor de 40 mg/m²/hora) durante la disminución progresiva de los esteroides o en las dos semanas siguientes a la suspensión del medicamento. *SNCR*: persistencia de la proteinuria luego de seis semanas de tratamiento con prednisolona a la dosis de 60 mg/m²/día (14).

Protocolo evaluado

El tratamiento consistió en 4 dosis de rituximab intravenoso de 375 mg/m²/semana (dosis total 1.500 mg/m²), previa verificación de serología negativa para hepatitis B y C, sífilis y VIH; no uso previo de rituximab y tasa de filtración glomerular por encima de 60 mL/min calculada con la fórmula de Schwartz. Todos los pacientes recibieron premedicación con acetaminofén (10 mg/kg/dosis), difenhidramina (1 mg/kg/dosis) e hidrocortisona intravenosa (2 mg/kg/dosis). En forma simultánea recibieron micofenolato oral a la dosis de 600-900 mg/m²/día por vía oral dividido en dos dosis. Las recaídas se trataron con prednisolona 60 mg/m²/día hasta la desaparición de la proteinuria, seguida por prednisolona a la dosis de 40 mg/m²/interdiario por 4 a 6 semanas y posterior desmonte; no se suspendió el micofenolato durante los episodios de recaída.

Para evaluar la respuesta al tratamiento con rituximab se tuvo en cuenta el número de recaídas (definidas como la reaparición de proteinuria en el rango nefrótico) antes y después de su aplicación; también se tuvieron en cuenta algunos exámenes de laboratorio hechos en el momento de la aplicación del rituximab y 6 y 12 meses después; entre ellos: nivel de albúmina sérica, perfil lipídico, proteinuria y función renal; se consignaron además los efectos adversos asociados al uso del rituximab, como reacciones alérgicas e infecciones, según lo reportado por los médicos tratantes en la historia clínica.

Los datos se consignaron en un formulario previamente diseñado; se tuvieron en cuenta las variables demográficas (edad y sexo), el uso previo de esteroides, el tiempo de evolución de la enfermedad definido como los años transcurridos entre el diagnóstico del SN y la aplicación del rituximab, los hallazgos histológicos en la biopsia renal, la respuesta al rituximab, los efectos adversos asociados al uso de esteroides y los antecedentes familiares de síndrome nefrótico. Debido al bajo número de pacientes, los resultados de

las variables cuantitativas se presentaron como mediana y percentiles 25 y 75. Los cálculos se hicieron con el programa Microsoft Excel versión 2011.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución y se siguieron las normas sobre aspectos éticos de la investigación en seres humanos contenidas en la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia; además se conservó la confidencialidad de los datos personales de los pacientes.

RESULTADOS

En total se evaluaron dos pacientes con diagnóstico de SNCD y cinco con SNCR. La mediana de la edad

en el momento del diagnóstico fue de 2 años (p25-75: 1-5) y la del tiempo de evolución de la enfermedad antes del uso del rituximab, de 6 años (p25-75: 4-12).

Previo al uso del rituximab, todos los pacientes recibían esteroides, dos recibieron ciclosporina-micofenolato y cinco, ciclosporina-micofenolato-ciclofosfamida; ningún paciente tenía historia familiar de SN; sin embargo, no se hizo análisis genético; algunos pacientes presentaban efectos adversos asociados a los esteroides, a saber: obesidad en dos, talla baja en seis, cataratas en dos, necrosis de la cadera en uno y osteoporosis en dos; la edad, el sexo, los hallazgos histológicos y el tiempo de evolución de la enfermedad se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Características generales de siete pacientes con diagnóstico de SNCD o SNCR tratados con rituximab entre 2010 y 2012

Paciente	Sexo	Edad* (años)	Comportamiento clínico	Hallazgos histológicos	Tiempo de evolución (años)	Tratamiento antes del RTX
1	Hombre	2	SNCR	GEFS	12	CF-CA-MMF
2	Mujer	1	SNCR	GEFS	17	CA-MMF
3	Hombre	1	SNCD	ECM	10	CF-CA-MMF
4	Mujer	2	SNCR	GEFS	4	CF-CA-MMF
5	Hombre	2	SNCD	ECM	6	CF-CA-MMF
6	Mujer	10	SNCR	GM	5	CA-MMF
7	Hombre	5	SNCR	GEFS	1	CF-CA-MMF

*En el momento del comienzo del SN

RTX: rituximab; GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria; ECM: enfermedad de cambios mínimos; GM: glomerulopatía membranosa; CA: ciclosporina; CF: ciclofosfamida; MMF: micofenolato mofetil; SNCR: síndrome nefrótico córtico-resistente; SNCD: síndrome nefrótico córtico-dependiente

Los pacientes recibieron una dosis total de rituximab de 1.500 mg/m² y el micofenolato se inició a una dosis promedio de 720 mg/m²/día (p25-75: 700-720). Antes de la aplicación del rituximab los pacientes cursaban con dos a cinco recaídas por año; en el seguimiento a un año se encontró una disminución del número de recaídas (figura 1); sin embargo, al año de seguimiento todos los pacientes cursaron de nuevo con proteinuria en el rango

nefrótico (la mediana de la proteinuria al inicio del tratamiento fue de 82 mg/m²/hora [p25-75: 50-114], a los 6 meses, de 5.7 mg/m²/hora [p25-75: 2-24] y al año, de 89 mg/m²/hora [p25-75: 45-322], figura 2); la mediana de la dosis de prednisolona en el momento de la aplicación del rituximab fue de 12,5 mg/m²/día (p25-75: 5-60), a los 6 meses, de 0 mg/m²/día (p25-75: 0-2,5) y al año de seguimiento, de 60 mg/m²/día (p25-75: 20-60).

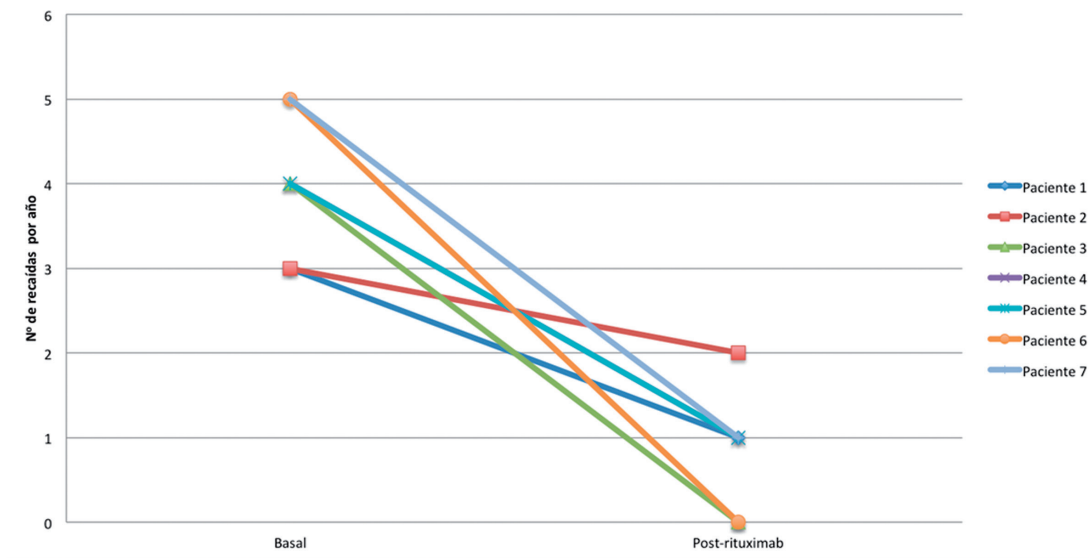


Figura 1. Número de recaídas por año antes y después de la aplicación de rituximab

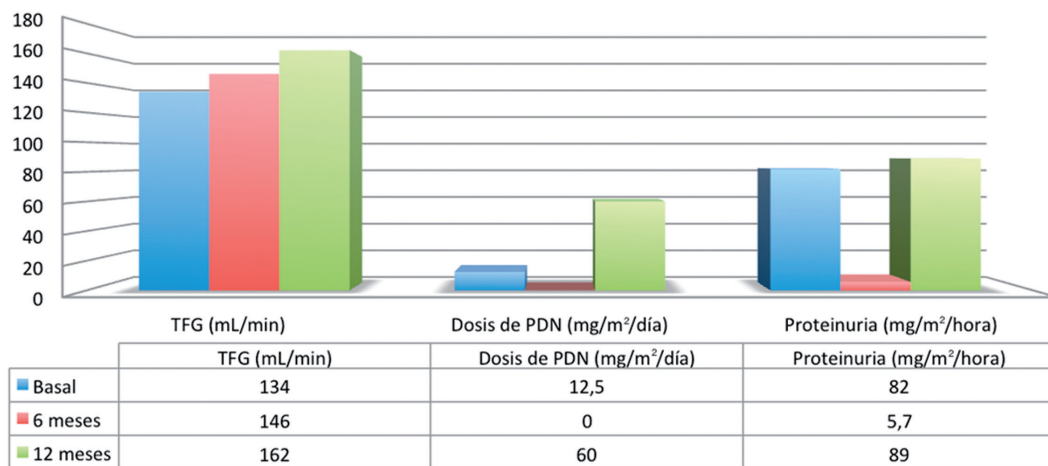


Figura 2. Hallazgos durante el seguimiento, luego de la aplicación de rituximab

Los niveles de colesterol total, triglicéridos, albúmina, proteinuria y función renal durante el seguimiento se presentan en la tabla 2. La función renal fue estable en todos los pacientes (figura 2); entre los efectos adversos

asociados a la terapia con rituximab, se presentó un episodio de meningitis en una paciente seis meses después de la aplicación del medicamento; no hubo muertes durante el seguimiento.

Tabla 2. Parámetros metabólicos durante el seguimiento

Paciente	Albúmina (g/dL)			Colesterol total (mg/dL)			Triglicéridos (mg/dL)		
	0 m	6 m	12 m	0 m	6 m	12 m	0 m	6 m	12 m
1	3,5	3,6	3,0	200	216	269	363	188	220
2	4,4	4,2	4,0	193	165	230	48	76	77
3	3,0	5,0	4,2	391	Sin dato	161	174	Sin dato	125
4	1,4	2,6	1,6	491	323	494	620	252	142
5	3,5	3,5	2,2	154	234	253	183	214	253
6	3,6	3,9	3,8	255	190	164	239	152	108
7	1,3	1,2	1,2	406	390	396	383	400	202

m: meses

DISCUSIÓN

Este estudio describe la experiencia con el uso del rituximab en siete pacientes con SNCD o SNCR previamente tratados con varios inmunosupresores (ciclosporina, ciclofosfamida y micofenolato), con poca respuesta al tratamiento con esteroides y persistencia de recaídas a pesar de recibir un segundo inmunosupresor.

Históricamente se ha considerado el SN como una enfermedad asociada a los linfocitos T; sin embargo, estudios recientes reportan la importancia de las células B en esta enfermedad (2). Como causante de la proteinuria en los pacientes con SN se ha planteado un factor de permeabilidad circulante, aún no identificado y que podría ser producido por los linfocitos B; por ello, la disminución de estas células puede llevar a remisión de la proteinuria en el SN (8,10). El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el receptor CD20 localizado en las células B; su aplicación lleva a una depleción de linfocitos B por lisis dependiente de anticuerpos y citotoxicidad celular (9); otro mecanismo de acción propuesto para el rituximab en el SN es su efecto modulador directo sobre la función podocitaria, basado en el hecho de que los pacientes tratados con este medicamento tienen un aumento en la expresión de la fosfodiesterasa ácida de esfingomielina 3B (SMPDL3B) en la superficie de los podocitos (4); dicha proteína es esencial para la organización de receptores y vías de señalización de células altamente especializadas como los podocitos

y, según estudios previos, está disminuida en los pacientes con SN y glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) (15).

Dos de los pacientes evaluados tenían SNCD con enfermedad de cambios mínimos en la biopsia renal; en ellos se observó una resolución completa de la proteinuria seis meses después del uso de rituximab; en varias publicaciones se ha demostrado este efecto a corto plazo; un estudio de no inferioridad en 54 niños con SNCD comparó el uso del rituximab asociado a bajas dosis de esteroides e inhibidores de calcineurina con las dosis estándar de estos medicamentos; tres meses después de una dosis única de rituximab la proteinuria fue 70% menor en los pacientes que recibieron el medicamento comparados con los controles (1); Tellier y colaboradores (16) evaluaron la respuesta al rituximab en un grupo de 22 pacientes con SNCD o SNCR y hallaron respuesta inicial adecuada en el 86% de los casos.

Además de la disminución de la proteinuria a corto plazo, encontramos una disminución en el número de recaídas por año; esto permitió rebajar las dosis de esteroides e inmunosupresores; sin embargo, doce meses después del tratamiento los pacientes cursaban nuevamente con proteinuria en rango nefrótico; este hallazgo fue similar al de estudios como el de Gulati y colaboradores (17) en el que la tasa de remisión a 12 meses fue de 83,3%. Prytula y colaboradores (18) evaluaron el uso de rituximab en 28 pacientes con SNCD y recaídas frecuentes; informaron efectividad de 82%,

el tiempo promedio de remisión fue de 4,5 meses y la recurrencia de recaídas seis meses después de la aplicación del medicamento se relacionó con la recuperación del recuento de células CD19⁺, parámetro no evaluado en el presente trabajo.

En este estudio se incluyeron cinco pacientes con SNCR, cuatro de ellos con hallazgos histológicos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria; la respuesta al rituximab en estos pacientes fue similar a la descrita en los pacientes con SNCD, con disminución de la proteinuria y la dosis de esteroides a los seis meses, pero el efecto no se mantuvo al año de seguimiento; varias publicaciones han descrito hallazgos similares en relación con el efecto transitorio del rituximab sobre la proteinuria en estos pacientes; en el 2008, Nakayama y colaboradores (19) publicaron su experiencia exitosa con dos pacientes pediátricos con SNCR y GEFS resistentes a otros inmunosupresores quienes recibieron rituximab y estuvieron libres de recaídas durante ocho meses. Posteriormente Peters y colaboradores (11) publicaron un informe de cuatro pacientes con SN resistente a esteroides e inhibidores de calcineurina, en quienes se utilizó rituximab a la dosis semanal de 375 mg/m² por cuatro semanas; en tres de ellos la proteinuria disminuyó, pero meses después reapareció. Tellier y colaboradores (16) estudiaron 33 pacientes con SNCR que recibieron cuatro dosis de rituximab de 375 mg/m²/semana; en ellos se observó una reducción de 95% en la tasa de recaídas y disminución de la dosis de esteroides al año de seguimiento; sin embargo, seis meses después de la primera infusión solo 27,2% estaban en remisión completa. Fujinaga y colaboradores (20) llevaron a cabo un estudio en 29 pacientes en el que compararon el uso de ciclosporina con el de micofenolato como terapia de mantenimiento después de una infusión única de rituximab; encontraron que el número de recaídas disminuyó, especialmente en el grupo con micofenolato, pero el tiempo de remisión fue más prolongado en el grupo tratado con ciclosporina.

En este trabajo se incluyó un solo paciente con SNCR y nefropatía membranosa idiopática; fue el único que, un año después de la administración de rituximab, se mantenía en remisión parcial con proteinuria en el rango no nefrótico. Una publicación reciente acerca de la efectividad del rituximab en

diferentes indicaciones *off-label* (20% de las cuales correspondían a enfermedades renales), mostró una respuesta a corto y largo plazo de 100% y 83,3% respectivamente en los pacientes con glomerulonefritis membranosa (21). En una revisión sistemática de series y reportes de casos que incluyó 85 pacientes con nefropatía membranosa tratados con rituximab, la tasa de remisión parcial fue de 15% a 20% y la de remisión completa, de 35% a 40% (22). Parece haber una mejor respuesta en el grupo específico de pacientes con glomerulonefritis membranosa primaria (23).

Con respecto a los efectos adversos del tratamiento con rituximab, diferentes estudios han reportado asociación con neumonía intersticial, colitis ulcerativa, hipogammaglobulinemia (6) mialgias, sudoración y escalofríos (9). Otro efecto grave reportado es la infección por virus JC (polioma), que induce una leucoencefalopatía multifocal (4); en el año 2009 Chaumais y colaboradores (24) describieron un niño con SNCR que desarrolló una fibrosis pulmonar rápidamente progresiva de etiología desconocida luego de la aplicación de rituximab; ese mismo año, Bitzan y colaboradores (25) describieron un paciente con diagnóstico de GEFS que presentó disnea progresiva, hipoxemia y fatiga 18 días después de la aplicación del rituximab, síntomas que mejoraron en un período de tres semanas. Diferente a lo informado en la literatura, el rituximab en este grupo fue bien tolerado y no se encontraron efectos adversos significativos.

Este estudio tuvo las limitaciones de ser retrospectivo y con bajo número de pacientes; también la ausencia de un grupo control y la coadministración simultánea de micofenolato mofetil y rituximab; sin embargo, se utilizó el mismo protocolo de tratamiento en todos los casos y se logró un seguimiento adecuado de todos los pacientes.

CONCLUSIÓN

Con el uso simultáneo de rituximab y micofenolato en pacientes con SNCR o SNCD se logró disminuir la proteinuria y la dosis de esteroides; sin embargo, hubo recurrencia de la enfermedad doce meses después de usarlo. Entre los interrogantes que quedan con la utilización del rituximab en estos pacientes están: la dosis adecuada, el momento ideal para su aplicación,

por cuánto tiempo se debe continuar, especialmente por su costo y el escaso conocimiento sobre los efectos a largo plazo, y la terapia de mantenimiento ideal posterior. Una propuesta para evaluar sería un protocolo de administración de una dosis única de rituximab cada año con lo cual probablemente se podría lograr una remisión sostenida, sin administración de otros inmunosupresores (9).

Declaración de conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun;6(6):1308–15.
- Kemper MJ, Gellermann J, Habbig S, Krmar RT, Ditrlich K, Jungraithmayr T, et al. Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 May;27(5):1910–5.
- Gulati A, Bagga A, Gulati S, Mehta KP, Vijayakumar M. Management of steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr*. 2009 Jan;46(1):35–47.
- Greenbaum LA, Benndorf R, Smoyer WE. Childhood nephrotic syndrome--current and future therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Aug;8(8):445–58.
- Filler G, Huang S-HS, Sharma AP. Should we consider MMF therapy after rituximab for nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol*. 2011 Oct;26(10):1759–62.
- Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, et al. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013 Mar;28(2):257–64.
- van Husen M, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2011 Jun;26(6):881–92.
- Takei T, Itabashi M, Moriyama T, Kojima C, Shiohira S, Shimizu A, et al. Effect of single-dose rituximab on steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 May;28(5):1225–32.
- Hofstra JM, Deegens KJ, Wetzels JFM. Rituximab: effective treatment for severe steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jul;22(7):2100–2.
- Haffner D, Fischer D-C. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. *Pediatr Nephrol*. 2009 Aug;24(8):1433–8.
- Peters HPE, van de Kar NCAJ, Wetzels JFM. Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: report of four cases and review of the literature. *Neth J Med*. 2008 Nov;66(10):408–15.
- Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jun;23(6):1117–24.
- Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, et al. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2011 Oct;26(10):1823–8.
- Eknoyan G, Lameire N, Founding KDIGO Co-Chairs. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012 Jun;2(2):139.
- Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguilon-Prada R, Jauregui AN, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med*. 2011 Jun;3(85):85ra46.
- Tellier S, Brochard K, Garnier A, Bandin F, Llanas B, Guignon V, et al. Long-term outcome of children treated with rituximab for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013 Jun;28(6):911–8.
- Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Dec;5(12):2207–12.
- Prytuła A, Iijima K, Kamei K, Geary D, Gottlich E, Majeed A, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2010 Mar;25(3):461–8.
- Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2008 Mar;23(3):481–5.
- Fujinaga S, Someya T, Watanabe T, Ito A, Ohtomo Y, Shimizu T, et al. Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission

- of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. *Eur J Pediatr*. 2013 Apr;172(4):513–8.
21. Danés I, Agustí A, Vallano A, Martínez J, Alerany C, Ferrer A, et al. Available evidence and outcome of off-label use of rituximab in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Sep;69(9):1689–99.
22. Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG, Kshirsagar A V, Falk RJ, Nachman PH. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr;4(4):734–44.
23. Ponticelli C. What is the role of rituximab in idiopathic membranous nephropathy? *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Jan;9(1):13–6.
24. Chaumais M-C, Garnier A, Chalard F, Peuchmaur M, Dauger S, Jacqz-Agrain E, et al. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr Nephrol*. 2009 Sep;24(9):1753–5.
25. Bitzan M, Anselmo M, Carpineta L. Rituximab (B-cell depleting antibody) associated lung injury (RALI): a pediatric case and systematic review of the literature. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Sep;44(9):922–34.

