



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
Dissertação | Artigo de Revisão Bibliográfica

A UTILIZAÇÃO DO RITUXIMAB NO SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICODEPENDE E CORTICORRESISTENTE

Estudante

Nome Completo: Fabiana Maria Remédios de Gouveia
Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina
Nº de aluno: 200903515
Correio eletrónico: fabygouveia@hotmail.com

Orientador

Nome Completo: Idalina Maria Almeida Brandão de Melo Beirão
Grau académico: Doutorada em Ciências Médicas
Título profissional: Professora auxiliar convidada do ICBAS; Assistente Hospitalar
Graduada de Nefrologia

Afiliação

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto
Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

RESUMO

O **síndrome nefrótico** é uma doença glomerular comum e a sua forma primária é a mais prevalente, tanto em adultos quanto em crianças.

Os estudos do International Study of Kidney Disease in Childhood identificaram os principais grupos de lesões em biópsias de crianças no início do curso do síndrome nefrótico idiopático, tais como **glomerulopatia de lesões mínimas, glomeruloesclerose segmentar focal, glomerulonefrite proliferativa mesangial difusa** e a **nefropatia membranosa**, sendo esta última rara na infância. No adulto as principais entidades responsáveis pelo SN idiopático são a glomerulopatia de lesões mínimas, a glomeruloesclerose segmentar focal e a nefropatia membranosa.

O síndrome nefrótico apresenta desafios de dependência e resistência a corticosteróides na sua gestão farmacêutica. Assim, os doentes podem necessitar de vários medicamentos **imunossupressores** para otimizar o controlo, cada um dos quais com o seu próprio perfil de segurança. Apesar dos resultados favoráveis, o **tratamento** do síndrome nefrótico complicado continua a ser um desafio, pois a taxa de resposta pode ser não satisfatória em alguns doentes e para algumas glomerulopatias, o que tem levado à pesquisa de novos tratamentos.

Recentemente, o crescente conhecimento do papel das células B na patogénese do síndrome nefrótico e as contrariedades terapêuticas das opções clássicas levaram à utilização do **Rituximab**. Este medicamento é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 que tem como alvo os linfócitos B e oferece uma alternativa segura e eficaz nas terapias imunossupressoras atuais em casos complicados de síndrome nefrótico.

A maioria dos estudos clínicos sobre o Rituximab no síndrome nefrótico mostrou que é eficaz na forma **corticodependente**, uma vez que diminui o número de recidivas e a dose de corticosteróide, mas menos eficaz no síndrome nefrótico **corticorresistente**. Assim, os melhores resultados são observados no síndrome nefrótico corticodependente que não conseguiram responder a terapias múltiplas em comparação com os benefícios mais limitados na forma corticorresistente.

O uso do Rituximab é geralmente seguro e induz remissão prolongada, permitindo a interrupção de outras medicações, estando a maioria dos **efeitos colaterais** transitórios relacionados com a perfusão. O número de publicações que relatam a sua experiência clínica no tratamento do síndrome nefrótico tem aumentado consideravelmente nos últimos anos.

Objetivos: A presente revisão pretende abordar a utilização do Rituximab na terapêutica do Síndrome Nefrótico, analisando o seu mecanismo de ação, perfil de segurança e reunindo evidências sobre a sua **eficácia** nas formas corticodependentes e corticorresistentes da doença.

Metodologia: Revisão bibliográfica efetuada com pesquisa de artigos na base *MEDLINE – Pubmed*, entre os meses de setembro de 2014 e Abril de 2015. As palavras-chave de pesquisa utilizadas foram: “*rituximab*”, “*idiopathic nephrotic syndrome*”, “*steroid-dependent nephrotic syndrome*”, “*steroid-resistant nephrotic syndrome*” e “*nephrotic syndrome treatment*”, tendo sido selecionados um total de 109 artigos, desde 1969 até à atualidade, que se enquadravam no âmbito desta revisão. Foram também consultados livros de referência.

Palavras-chave: síndrome nefrótico, glomerulopatia de lesões mínimas, glomeruloesclerose segmentar focal, glomerulonefrite proliferativa mesangial difusa, nefropatia membranosa, imunossupressores, tratamento, corticodependente, corticorresistente, rituximab, efeitos colaterais, eficácia.

ABSTRACT

The **nephrotic syndrome** is a common glomerular disease. Its primary form is the most prevalent, both in adults and in children.

Studies of the International Study of Kidney Disease in Childhood have identified the major groups of biopsy lesions present early in the course of idiopathic nephrotic syndrome, such as **glomerulonephritis minimal lesions, focal segmental glomerulosclerosis, mesangial diffuse proliferative glomerulonephritis** and **membranous nephropathy**, the latter being rare in childhood. In adults, the main entities responsible for idiopathic nephrotic syndrome are minimal lesions glomerulopathy, focal segmental glomerulosclerosis and membranous nephropathy.

The nephrotic syndrome presents multiple challenges in its pharmaceutical management, due to corticosteroid dependence and resistance. Thus, patients may require several **immunosuppressive drugs** for optimum control, each with its own safety profile. Despite the favorable results, **treatment** of complicated nephrotic syndrome remains a challenge since the response rate may be unsatisfactory in some patients and in some glomerulopathies, which has led to the search for new treatments.

Recently, the increasing knowledge of the role of B cells in the pathogenesis and the therapeutic setbacks of classic choices led to the use of **Rituximab**. This product is a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody that targets B lymphocytes and provides a safe and effective alternative among the current immunosuppressive therapies available complicated cases of nephrotic syndrome.

Most clinical studies about Rituximab showed that the nephrotic syndrome is effective in patients dependent on corticoids, as it reduces the number of recurrences and corticosteroid dose, but less effective in patients resistant to corticoids. Thus, the best results are observed in the **steroid-dependent** nephrotic syndrome cases, which haven't responded to multiple therapies. The benefits in **steroid-resistant** cases are more limited.

Rituximab administration is generally safe and induces a prolonged remission, allowing the discontinuation of other medications, with the majority of transient **side effects** related to the drug's infusion. The number of publications that report their clinical experience in the treatment of nephrotic syndrome has increased considerably in recent years.

Objectives: This review aims to address the use of Rituximab in treatment of Nephrotic Syndrome, analyzing its action mechanism, **safety** profile and gathering evidence on its effectiveness in corticodependent and corticorresistant forms of the disease.

Methodology: A literature review was conducted through the MEDLINE – Pubmed database, between the months of September 2014 and April 2015. The search key words used were: "rituximab", "idiopathic nephrotic syndrome," "steroid-dependent nephrotic syndrome" "steroid-resistant nephrotic syndrome" and "nephrotic syndrome treatment" and was selected a total of 109 articles, from 1969 to the present day, who fit in this review. Reference books were also consulted.

Key-Words: nephrotic syndrome, glomerulonephritis minimal lesions, focal segmental glomerulosclerosis, mesangial diffuse proliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy, immunosuppressive drugs, treatment, steroid-dependent, steroid-resistant, rituximab, side effects, safety.

ÍNDICE

RESUMO.....	2
ABSTRACT	4
LISTA DE ABREVIATURAS	8
INTRODUÇÃO.....	9
Síndrome Nefrótico	9
Principais Glomerulopatias Primárias no Síndrome Nefrótico na Criança.....	11
Glomerulopatia de Lesões Mínimas (GLM).....	11
Glomeruloesclerose Segmentar Focal (GESF).....	12
Glomerulonefrite Proliferativa Mesangial Difusa (GPMesD).....	12
Principais Glomerulopatias Primárias no Síndrome Nefrótico no Adulto.....	13
Glomerulopatia de Lesões Mínimas (GLM).....	13
Glomeruloesclerose Segmentar Focal (GESF).....	13
Nefropatia Membranosa (NM).....	14
Fisiopatologia do Síndrome Nefrótico.....	15
Alterações fisiopatológicas decorrentes do Síndrome Nefrótico.....	15
Fisiopatologia da proteinúria	16
Papel das células B no Síndrome Nefrótico	17
Papel das células B na ativação e regulação das células T.....	17
Tratamento do Síndrome Nefrótico Idiopático	18
1)Corticoterapia	18
Glomerulopatia de Lesões Mínimas (GLM)	18
Glomeruloesclerose Segmentar Focal (GESF).....	18
Glomerulonefrite Proliferativa Mesangial Difusa (GPMesD)	18
Nefropatia Membranosa (NM)	19
2)Imunossupressores	19
Glomerulopatia de Lesões Mínimas (GLM)	19
Glomeruloesclerose Segmentar Focal (GESF).....	19

A utilização do Rituximab no Síndrome Nefrótico Corticodependente e Corticorresistente	
Glomerulonefrite Proliferativa Mesangial Difusa (GPMesD)	20
Nefropatia Membranosa (NM)	21
3) Tratamento de suporte	21
RACIONAL DE UTILIZAÇÃO DO RITUXIMAB NO SÍNDROME NEFRÓTICO	23
Mecanismo de ação do Rituximab.....	23
Perfil de segurança do fármaco e administração.....	24
Resultados da utilização do Rituximab.....	25
1) Rituximab no Síndrome Nefrótico Corticodependente e Recidivante	25
Quando e como começar o Rituximab	25
Doses repetidas de Rituximab.....	26
Estratégias para reduzir as recidivas após administração do Rituximab.....	27
2) Rituximab no Síndrome Nefrótico Corticorresistente.....	28
CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

(SN) – Síndrome Nefrótico

(RTX) – Rituximab

(SNCD) – Síndrome Nefrótico Corticodependente

(SNr) – Síndrome Nefrótico Recidivante

(SNCR) – Síndrome Nefrótico Corticorresistente

(GLM) – Glomerulopatia de Lesões Mínimas

(GESF) – Glomeruloesclerose Segmentar Focal

(GPMesD) – Glomerulonefrite Proliferativa Mesangial Difusa

(NM) – Nefropatia Membranosa

(ISKDC) – International Study of Kidney Disease in Childhood

(ICN) – Inibidores de Calcineurina

(MFM) – Micofenolato de Mofetil

(DRT) – Doença Renal Terminal

(CP) – Creatinina Plasmática

(DCP) – Depuração da Creatinina Plasmática

(FRP) – Fluxo Renal Plasmático

(FF) – Fração de Filtração

(MBG) – Membrana Basal Glomerular

(RFG) – Ritmo de Filtração Glomerular

(MP) – Metilprednisolona

INTRODUÇÃO

Síndrome Nefrótico

O Síndrome Nefrótico (SN) caracteriza-se pela presença de proteinúria maciça, edema, hipoproteinemia e dislipidemia. A proteinúria maciça é definida como uma excreção urinária de mais de 3,5 g de proteína por 1,73 m² de superfície corporal em 24 horas, ou maior que 50 mg/kg de peso em 24 horas (1).

O SN acomete crianças e adultos, sendo causada por doenças primariamente renais (SN idiopático ou primário) ou por diversas patologias (SN secundário).

As principais doenças renais que causam SN primário são a Glomerulopatia de Lesão Mínima (GLM), Glomeruloesclerose Focal e Segmentar (GESF), Glomerulonefrite Proliferativa Mesangial Difusa (GPMesD), Nefropatia Membranosa (NM) e a Glomerulonefrite Membranoproliferativa (GMP). O SN secundário pode ser decorrente de diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, amiloidose, infecções bacterianas e virais, neoplasias, medicamentos, entre outras.

O diagnóstico de SN é feito por critérios clínicos e laboratoriais. A glomerulopatia subjacente é identificada pela análise histopatológica da biópsia renal (2).

No diagnóstico clínico, o achado mais característico é o edema, insidioso no início e com evolução posterior para edema generalizado. Algumas manifestações clínicas decorrem de complicações comuns como perda aguda de função renal, fenómenos tromboembólicos e infecções, decorrentes das alterações fisiopatológicas associadas ao SN (1).

Na avaliação inicial, a história e o exame clínico bem elaborados permitem levantar suspeitas de potenciais causas secundárias (sintomas de doenças auto-imunes, infecções víricas, neoplasias...) (2).

No diagnóstico laboratorial, os critérios utilizados para o diagnóstico do síndrome nefrótico são (1,2): (a) proteinúria maciça definida anteriormente; (b) hipoproteinemia com albumina sérica inferior a 3 g/dl e (c) dislipidemia, com elevação dos níveis de colesterol total, colesterol de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos, presente na grande maioria dos doentes nefróticos. Na proteinúria, a relação proteína/creatinina numa amostra matinal de urina $\geq 3,0$ tem sensibilidade em torno de 90% em qualquer nível de função renal, para o diagnóstico de “proteinúria nefrótica” (3–5) e os pontos de corte convencionalmente utilizados para definir proteinúria nefrótica em glomerulopatias

primárias são de 3,5 g/24 h ou 3,5 g/g creatinina/24 h. A albuminúria de 2,2 g/24 h também foi preditiva de progressão de doença e sobrevida do doente a curto prazo (6).

O diagnóstico histopatológico nos casos de SN primário e na maioria dos casos de SN secundário, com biópsia renal por punção percutânea, permite definir a etiologia, orientar o plano terapêutico e o prognóstico do paciente. Nas crianças, a glomerulopatia mais comum subjacente ao SN é a glomerulopatia de lesões mínimas. Esta patologia é corticorrespondedora na maioria dos casos, pelo que a terapêutica pode ser instituída antes da biópsia renal (2).

Assim, nas nefropatias primárias, a idade de aparecimento, a ordem sequencial com que se desenvolvem, a análise correta dos dados laboratoriais, a sua evolução cronológica e a resposta clínica à corticoterapia ajudam a estabelecer o diagnóstico (1,2).

Para uma melhor compreensão desta revisão, é prudente clarificar alguns termos-chave de acordo com a definição padrão para crianças da *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie*: o síndrome nefrótico corticodependente (SNCD) foi definido, como pelo menos duas recidivas com o tratamento em dias alternados de prednisolona (40 mg/m²) ou no prazo de 14 dias após terminar o tratamento; o síndrome nefrótico recidivante (SNr) como 2 ou mais recidivas em 6 meses ou 4 ou mais recidivas em 12 meses e o síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR) tem sido definido como uma ausência de remissão (persistência do edema, hipoalbuminemia, dislipidemia e proteinúria de 24 horas $\geq 3,5$ g/1,73 m²), apesar da terapia com prednisolona a 2 mg/kg por dia durante 4 semanas.

No adulto, as definições de SNCD e SNr são equivalentes às da criança, diferindo apenas no SNCR, pois este implica uma ausência de remissão por um período superior a 6 meses de tratamento com corticosteróides (7).

O SN primário é a forma mais prevalente tanto em adultos quanto em crianças. Os estudos do *International Study of Kidney Disease in Childhood* (ISKDC) identificaram os principais grupos de lesões em biópsias de crianças no início do curso do SN idiopático, tais como GLM, GESF, GPMesD e a NM, sendo que esta última é rara na infância (8,9). No adulto as principais entidades responsáveis pelo SN idiopático são a GLM, a GESF e a NM (10).

Principais Glomerulopatias Primárias no Síndrome Nefrótico na Criança

Glomerulopatia de Lesões Mínimas (GLM)

A GLM é o padrão de biópsia mais comum no SN pediátrico e caracteriza-se por pouca ou nenhuma lesão glomerular na microscopia ótica (9,11). A imunofluorescência é negativa para depósitos ou, ocasionalmente, mostra pequenas quantidades de IgM no mesângio. Na microscopia eletrônica, observa-se um apagamento dos pedicelos que sustentam os podócitos epiteliais com enfraquecimento das membranas com fendas e poros (8).

A proporção de crianças que têm GLM varia com a idade de início da doença. Assim, 80 a 95% das crianças com SN e idades entre 1 e 6 anos (primeira infância) têm GLM (9,11), sendo esta frequência menor em crianças mais velhas (65%) (11) e ainda menor em adultos (20%) (12). Raramente ocorre no período neonatal (13).

A apresentação mais comum é o edema súbito, nomeadamente o edema facial ou o aumento da circunferência abdominal. O edema periorbital é frequentemente diagnosticado como sendo alérgico até que a urina seja examinada. Em casos extremos, o edema maciço, com ascite e derrame pleural, pode conduzir a desconforto respiratório, edema escrotal ou dor labial. Crianças com SN podem apresentar peritonite primária, septicemia, ou celulite (sem nenhum local de entrada aparente), complicações associadas ao SN. Na maioria dos casos não existe hipertensão, embora alguns apresentem hipertensão ligeira. Raramente cursa com microhematúria associada (11).

Estas anormalidades geralmente são resolvidas com corticosteróides, o que torna esta resposta uma característica desta glomerulopatia (11). Embora a grande maioria das crianças com GLM possa responder a 1 ou 2 meses de corticoterapia oral, atingindo remissões completas, a resposta a esta é menos comum em crianças com outros padrões de biópsia (9,11).

Com base na incidência da GLM e extensa experiência clinico-patológica, as crianças com SN de novo não complicado são habitualmente tratados com corticosteróides orais sem uma biópsia renal. Assume-se, portanto, que os doentes que respondam a esse tratamento tenham GLM, sendo a biópsia renal reservada a crianças que sejam corticorresistentes ou que apresentem características sugestivas de lesões que não as da GLM (2).

Glomeruloesclerose Segmentar Focal (GESF)

A biópsia em mais de metade das crianças com SN que não entra em remissão com prednisolona revela GESF (9,11). Apesar de incomum em comparação com a GLM, segundo Habib e Gluber, a GESF perfaz cerca de 12% (14) das doenças primárias responsáveis por SN pediátrico e é a doença glomerular progressiva mais frequente na infância, estando entre as causas de insuficiência renal terminal pediátrica (15).

Histologicamente a doença caracteriza-se por uma retração dos tufo glomerulares, com aparecimento nos mesmos de uma lesão hialina de caráter segmentar e focal. Os depósitos de substância amorfa e eosinofílica iniciam-se na porção membranosa do capilar glomerular, englobando células endoteliais e contendo, caracteristicamente, inclusões de material lipídico. Não existe proliferação celular ou depósitos mesangiais, ocorrendo a deposição de IgM e β_1 C-globulina apenas nas áreas onde existem depósitos eosinofílicos. As lesões localizam-se inicialmente nos glomérulos da região justamedular, avançando posteriormente para o córtex (8).

A GESF pode manifestar-se com hematúria, hipertensão e qualquer nível de proteinúria. A proteinúria na faixa nefrótica é um fator de mau prognóstico na evolução para insuficiência renal. Na sua fase inicial, é confundida com a GLM pela sua apresentação clínica indolente (16).

A GESF raramente cursa com remissão espontânea. As crianças com GESF apresentam corticorresistência inicial ou rapidamente a desenvolvem, geralmente seguido de progressão para insuficiência renal (9,11). Alguns autores descreveram uma série de casos com evolução para GESF resistente e doença renal terminal depois de muitos anos com SNCS e/ou GLM diagnosticada por biópsia (17,18).

A GESF é a doença renal primária em cerca de um décimo das crianças a receber um aloenxerto renal. O início da infância e idades inferiores a 15 anos são fatores de risco para a recorrência da GESF após o transplante renal (19).

Glomerulonefrite Proliferativa Mesangial Difusa (GPMesD)

A GMPD é um padrão de biópsia incomum no SN pediátrico (9,11), presente em menos de 15% das biópsias renais (16). Na histologia, há proliferação mesangial em todos os glomérulos na microscopia ótica, a imunofluorescência é negativa ou positiva predominantemente para IgM e não se observam complexos imunes em microscopia eletrônica (8).

Clinicamente pode manifestar-se por graus variáveis de proteinúria e, comumente, hematúria. Como uma lesão renal de mediação imune, com depósitos de IgM, C1q e C3, a evolução clínica é variável. Os doentes com hematúria isolada podem ter uma evolução muito benigna e aqueles com proteinúria maciça progridem ocasionalmente para insuficiência renal (16).

A GMPD responde menos à corticoterapia do que a GLM, mas apresenta uma taxa de remissão espontânea elevada (11).

Principais Glomerulopatias Primárias no Síndrome Nefrótico no Adulto

Glomerulopatia de Lesões Mínimas (GLM)

Como o SN em adultos não é tão facilmente tratado (12,20–23) e a GLM é menos frequente como causa de SN em adultos do que em crianças (12,20), a biópsia renal deve ser sempre realizada. A frequência de GLM em adultos ronda os 20% e a sua prevalência diminui à medida que se torna mais comum a GESF (12,20).

Tal como nas crianças, clinicamente manifesta-se por edema súbito, mas com uma maior frequência de hipertensão e pode associar-se a hematúria microscópica nos adultos. O aparecimento de insuficiência renal aguda em adultos é, com frequência, mais observado em doentes com baixos níveis séricos de albumina e edema intrarrenal, que responde à albumina intravenosa e a diuréticos.

Cerca de 80 a 85% dos adultos entram em remissão completa com a corticoterapia, porém somente após uma duração mais longa de 20-24 semanas de tratamento (16).

Glomeruloesclerose Segmentar Focal (GESF)

Representa até 33% dos casos de SN no adulto com potencial de resposta a terapias longas e agressivas (16). A apresentação, o prognóstico e a resposta terapêutica da GESF no adulto não diferem substancialmente da observada na criança (21).

Quando ainda há preservação da função renal e as lesões tubulointersticiais são discretas, a corticoterapia com esquema semelhante ao da GLM é a terapêutica de primeira linha, com a possibilidade de mantê-la até seis meses (24).

Estima-se que 50 a 70% dos casos evoluam para insuficiência renal crónica avançada ou morte aos 10 anos. Uma minoria dos casos evoluem para remissão espontânea (24). Os fatores de pior prognóstico são a proteinúria intensa (> 10 a 15g/dia) e persistente,

a creatinina plasmática (CP) ≥ 3 mg/dL por ocasião da biópsia renal e o acometimento tubulointersticial renal severo (25).

A recorrência de GESF grave em recetores de rim apresenta um grande desafio na transplantação renal, visto que, após o transplante renal, aproximadamente 30% dos doentes com FSGS desenvolvem FSGS recorrentes. Os fatores de risco para esta recorrência incluem a progressão rápida da GESF primárias para doença renal terminal (DRT), a recorrência de GESF em aloenxerto anterior, a hiper celularidade mesangial difusa no rim nativo, a variante colapsante da GESF e a mutação no gene da podocina (26).

Nefropatia Membranosa (NM)

A nefropatia membranosa idiopática é uma forma comum de SN em adultos, sendo responsável por cerca de 30% dos casos de SN neste grupo etário, com um pico de incidência máxima entre os 30 e 50 anos de idade e uma relação de homens para mulheres de 2:1.

Na microscopia ótica do material biopsado, observa-se espessamento uniforme da membrana basal ao longo das alças capilares periféricas. A imunofluorescência demonstra depósitos granulosos difusos de IgG e C3 e a microscopia eletrônica revela depósitos subepiteliais de eletrões densos. O grau de atrofia tubular e de fibrose intersticial são preditivos da progressão da doença (16).

A doença apresenta um curso benigno ou indolente e o doente quase sempre relata história de edema discreto dos membros inferiores ou periorbital que recidiva antes da instalação de um edema permanente e importante (2).

A evolução da doença é variável e individualizada. A taxa de remissão espontânea do SN, completa ou parcial, pode ocorrer em $\geq 30\%$ dos doentes. Apesar disso, 30% a 40% dos doentes progridem para doença renal de fase terminal no prazo de 5 a 15 anos (27).

A NM não responde à corticoterapia isoladamente e a eficácia e segurança de imunossupressão na NM com SN ainda são controversos (27).

Fisiopatologia do Síndrome Nefrótico

Alterações fisiopatológicas decorrentes do Síndrome Nefrótico

Na proteinúria são perdidos na urina elementos importantes no controle do metabolismo intermediário. O doente entra num estado de hipercatabolismo e a sua massa muscular diminui rapidamente. Assim, o catabolismo exagerado e a albuminúria determinam o aparecimento de uma hipoalbuminemia, pois o nível baixo de albumina sérica nem sempre pode ser explicado pela perda urinária e, por isso, alterações nas velocidades de síntese e de degradação das proteínas devem ser consideradas (28).

A hipoalbuminemia determina uma redução na pressão oncótica do plasma, o que leva a uma transferência de fluido para o espaço extravascular e consequente contração do compartimento intravascular. O fluxo renal plasmático (FRP) diminui e a hemodinâmica intrarrenal é regulada de maneira a manter o mais constante possível o ritmo de filtração glomerular (RFG). A manutenção de um RFG normal ou próximo do normal determina o aumento da fração de filtração (FF). Nas situações em que a FF está aumentada, a reabsorção tubular proximal do sódio e o volume urinário caem. Deste modo, o paciente desenvolve oligúria e o sódio retido irá expandir o interstício, causando edema (29).

O segundo fator importante na gênese do edema é o aldosteronismo que se estabelece secundariamente à contração do compartimento intravascular. A aldosterona age ao nível do túbulo contornado distal, estimulando a reabsorção do sódio contido no fluido tubular, o que determina a criação de um ambiente eletronegativo na luz tubular, para o qual convergem o potássio e o hidrogénio. No aldosteronismo secundário ao SN, entretanto, a intensa atividade de reabsorção proximal deixa pouco sódio para ser permutado por potássio no túbulo distal e, portanto, a hipocalémia e suas consequências não se estabelecem no SN. Porém, o hiperaldosteronismo torna o edema do SN muito resistente às tentativas terapêuticas (28).

O metabolismo lipídico desorganiza-se, possivelmente pela perda urinária dos fatores que o controlam. Os níveis de colesterol, de triglicéridos ligados a lipoproteínas do tipo VLDL e, mais raramente, de triglicéridos ligados a quilomícrons aumentam. Como os defeitos na permeabilidade dos capilares glomerulares manifestam-se também para as lipoproteínas, a lipidúria estabelece-se. As gotículas de gordura e os cristais lipídicos são identificados pela sua birrefringência característica quando observados à luz polarizada, enquanto o material lipídico aprisionado em matriz proteica com formação de cilindros são vistos ao exame microscópico da urina (1).

A diminuição dos níveis plasmáticos de inibidores da coagulação (antitrombina III e proteína S livre), a atividade fibrinolítica reduzida, a hiperfibrinogenémia, o aumento da concentração de fatores de coagulação, principalmente dos fatores V e VIII, e a formação de trombina intravascular excessiva marcada por um aumento dos níveis plasmáticos de fibrinopéptido A determinam o aparecimento de um estado de hipercoagulabilidade sanguínea (30). A trombocitose moderada é observada e uma alteração na atividade de plaquetas, nomeadamente o aumento da agregação, pode estar presente (30). Este estado de hipercoagulabilidade e de hiperagregabilidade torna o doente nefrótico sujeito a acidentes tromboembólicos de dimensão variada, que vão desde pequenos episódios de tromboflebite dos membros inferiores até tromboes de grandes vasos, como a veia renal ou as artérias pulmonar e mesentérica (31).

A redução dos níveis plasmáticos de imunoglobulinas diminui a resistência imunológica do paciente, tornando-o suscetível a episódios de infeção aguda. A suscetibilidade à infeção bacteriana tem sido relacionada com a diminuição dos níveis de IgG. Um estudo não controlado encontrou uma redução na taxa de infeções bacterianas, após a administração intravenosa de IgG (32).

O SN é uma doença multifatorial que leva a uma infinidade de hipóteses que tentam explicar a sua ocorrência e especificidade. Estas hipóteses incluem três mecanismos provavelmente implicados na sua ocorrência: (a) mecanismos de desregulação dos genes implicados no processo de maturação e diferenciação de linfócitos (33), especialmente células T em doentes que apresentam um SNCS; (b) anormalidades nos podócitos que conduzem a alterações do citoesqueleto, e (c) modificação do epigenoma em células infetadas após a infeção viral. O campo da epigenética e os recentes avanços em estudos de associação do genoma deverão abrir novas perspetivas na identificação de possíveis mecanismos fisiopatológicos da doença (34).

Fisiopatologia da proteinúria

Acredita-se que a passagem de proteínas plasmáticas superior a 70 KD através da membrana basal glomerular (MBG) seja normalmente restringida por uma barreira seletiva para cargas e tamanhos moleculares (35,36). Assim, é restringida a passagem de pequenas proteínas polianiónicas plasmáticas (70-150 KD), como a albumina, e a de proteínas plasmáticas maiores (mais de 150 KD). Investigações revelaram que o defeito na GLM resulta principalmente de uma perda de seletividade para cargas (37), enquanto o defeito na nefropatia membranosa se deve a uma perda de seletividade no tamanho (38).

Os doentes com GESF recidivante após o transplante renal submetidos a imunoadsorção apresentaram uma redução considerável da proteinúria (39). Um fator plasmático, presumivelmente produzido por linfócitos (40), aumenta a excreção de albumina em rins de ratos perfundidos (39). Este fator aumenta a permeabilidade do glomérulo à albumina e está associada à recorrência da doença renal após transplante (41).

Papel das células B no Síndrome Nefrótico

Embora haja poucos estudos, a contribuição das células B na patogénese do SN foi explicada recentemente por alguns investigadores, tendo a favor as seguintes evidências: o fator de permeabilidade em doentes com GESF pode ser um fragmento de imunoglobulina (39,42,43); um terço dos doentes biopsados com GLM tem depósitos de imunoglobulinas no mesângio (44); a ativação tanto das células B como das células T ocorrem na recidiva do SN corticossensível; verificou-se a ativação de CD23 (um marcador da ativação de células B) e de CD25 (um marcador da ativação de células T) em crianças com recidivas no SNCD (45). Infelizmente, estes resultados só mostram que as células B são ativadas, não indicam se a sua ativação induz a ativação das células T para libertar citocinas patogénicas. Assim, não se sabe se isto representa uma resposta ao estado nefrótico ou a infeções concomitantes (tais como infeções do trato respiratório) que normalmente ocorrem no SN, ou se tem um papel na patogénese da doença.

Papel das células B na ativação e regulação das células T

Foi proposto que as células B podem ativar e regular as células T através de evidências como a secreção de citocinas (33) e a expressão de moléculas de superfície (46), que podem proporcionar sinais co-estimuladores. As células B são conhecidas por segregar interleucina-10 (IL-10), fator de crescimento transformante beta (TGF- β) (inibidores conhecidos da regulação de células T), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e IL-6, um estimulador conhecido da proliferação de células Th17. Uma falha na produção de IL-10 e TGF- β pelas células B pode conduzir à inibição da função reguladora da célula T, permitindo a ativação da célula T (47). Na verdade, observou-se uma diminuição na função reguladora das células T em doentes com MCD em recidiva (48). As células B também expressam CD80/86, MHCH, CD40, e OX40L na sua superfície celular. Estas moléculas podem interagir com moléculas complementares na superfície das células T, resultando na estimulação (na interação com CD28, CD40L) ou inibição (no caso da OX40L) da resposta das células T (47).

Tratamento do Síndrome Nefrótico Idiopático

1)Corticoterapia

Glomerulopatia de Lesões Mínimas (GLM)

O prognóstico a longo prazo em crianças com resposta à corticoterapia é muito bom, o que faz da prednisolona o tratamento de primeira linha na doença de novo, alcançando a remissão dentro de 4 semanas em cerca de 90% das crianças com GLM e em 20 a 60% dos doentes com GESF (49,50). No entanto, uma recidiva pode ocorrer após muitos anos, geralmente até a puberdade (17). Um pequeno número de crianças com SN pode continuar a ter recorrências na idade adulta, geralmente menos graves e com resposta à prednisolona oral. Cerca de 80 a 90% das crianças corticossensíveis experimentam recidivas e destas 50% são corticodependentes (49,51,52). Estas crianças com SNCD ou SNr sofrem efeitos colaterais dos corticosteróides, incluindo hipertensão, atraso de crescimento, catarata posterior sublenticular e osteoporose (53). Cerca de 10% a 20% não respondem à corticoterapia (corticorresistência), devido a defeitos moleculares de um dos genes podocitários, com risco significativo de desenvolver DRT (54). Embora a maioria dos adultos com GLM possa responder à corticoterapia, a taxa de resposta parece ser menor e com um desenvolvimento mais lento das remissões do que em crianças (20,22). As recidivas da GLM no adulto são menos comuns, porém são mais difíceis de tratar do que na população pediátrica e complicações da corticoterapia como hipertensão e insuficiência renal aguda ocorrem mais comumente do que em crianças, particularmente em adultos mais velhos (20).

Glomeruloesclerose Segmentar Focal (GESF)

Embora a GESF seja pouco responsiva à prednisolona, há relatos de que 20 a 25% dos casos pediátricos de GESF respondem à corticoterapia (14). Estes estudos dão suporte ao uso de prednisolona numa dose de 1 mg/kg/dia, em adultos, como tratamento inicial, por pelo menos 4 meses, não se podendo falar em corticorresistência antes de 6 meses de corticoterapia (7). O aumento de remissões completas em adultos com GESF tratados com corticosteróides orais (para 30 a 60%) parece correlacionar-se com o aumento da duração do tratamento, muitas vezes com 5 a 8 meses de terapia diária (55). Entre os doentes que atingiram remissão induzida por corticosteróides num estudo, as recidivas foram menos frequentes em adultos do que em crianças (21).

Glomerulonefrite Proliferativa Mesangial Difusa (GPMesD)

Apesar da corticorresistência ser frequente, houve variações significativas entre os estudos de GPMesD pediátricos possivelmente por causa dos critérios utilizados para

estabelecer o diagnóstico (11,44). Alguns relatos clínicos sugerem algum benefício na associação de inibidores do sistema renina-angiotensina na terapia com corticosteróides (16).

Nefropatia Membranosa (NM)

Não há nenhuma evidência clara que apoie a monoterapia com corticosteróides (56). Estes diminuem a proteinúria, mas não induzem a remissão, havendo necessidade de combinar corticosteróides com agentes citotóxicos (57).

2)Imunossupressores

Glomerulopatia de Lesões Mínimas (GLM)

As crianças com toxicidade significativa aos corticosteróides ou corticorresistência podem responder à ciclofosfamida oral ou ao clorambucil com uma remissão prolongada e, por vezes, permanente do SN. A eficácia da terapia com um agente alquilante aumenta com a administração concomitante de prednisolona em dias alternados. Os agentes alquilantes orais são bem tolerados, embora algumas crianças (5 a 10%) desenvolvam leucopenia leve. Ocasionalmente, os doentes podem desenvolver convulsões com clorambucil, sendo, portanto o tratamento com ciclofosfamida preferido em crianças com história de convulsões (58,59). Os agentes alquilantes não são habitualmente necessários em doentes com GLM. No entanto, quando necessário, são geralmente eficazes. Casos simples de GLM que não respondam a um agente alquilante podem responder à ciclosporina, mas as respostas são muitas vezes transitórias e a dependência da ciclosporina é comum (60). No entanto, muitos nefrologistas preferem o risco limitado de nefrotoxicidade da ciclosporina na GLM pediátrica aos efeitos colaterais da corticoterapia crônica ou ao risco de esterilidade de um agente alquilante (61).

Nos adultos, as recidivas ocorrem, mas a corticodependência parece ser menos comum. Os agentes alquilantes (20,22) e, possivelmente, até mesmo a azatioprina (22), têm um efeito aditivo aos corticosteróides, produzindo uma remissão mais prolongada da proteinúria. A ciclosporina pode também ser eficaz no adulto com GLM corticorresistente ou corticodependente, com um risco limitado de nefrotoxicidade (60). O prognóstico a longo prazo dos adultos tratados com sucesso na GLM é geralmente bom, embora a taxa de mortalidade em doentes idosos com SN seja superior à das outras faixas etárias (20).

Glomeruloesclerose Segmentar Focal (GESF)

O ISKDC concluiu que a ciclofosfamida é ineficaz no tratamento da GESF (62). No entanto, foi reportado algum benefício dos agentes alquilantes (13, 58 – 60). No SN pediátrico, a ciclosporina é mais eficaz no SNCD do que no SNCR e mais do que a biópsia renal, a eficácia dos corticosteroides é uma determinante importante da capacidade de resposta à ciclosporina. No entanto, existe uma elevada taxa de recidiva após interrupção da ciclosporina (65,66). Além disso, a ciclosporina pode ser mais nefrotóxica no SNCR do que no SNCS (65). As maiores taxas de remissão na GESF corticorresistente em crianças foram atingidas com uma terapia combinada (67,68), verificando-se que, na indução, cerca de 84% destas conseguiram uma remissão completa com a administração de metilprednisolona intravenosa, ciclosporina e prednisolona oral. A metilprednisolona (MP) intravenosa deve ser dada durante 2 semanas e, entre os pulsos desta, a prednisolona oral deve ser administrada e continuada em dias alternados, diminuindo progressivamente a dose até que possa ser retirada após 6 meses. Entretanto, a ciclosporina deve ser continuada por pelo menos 2 anos (54).

Os doentes adultos que não toleram corticosteróides ou apresentam SNCD ou SNCR ou, ainda, SNr, a ciclosporina é a melhor alternativa (24). Contudo, a utilização desta em adultos com GESF nefrótica provou ser problemática, com uma probabilidade mais baixa de eficácia e um risco muito maior de toxicidade do que na GLM (60). O esquema italiano seria usado principalmente quando houvesse limitações no uso da ciclosporina (elevação da creatinina plasmática e lesões tubulointersticiais severas), podendo, ainda, usá-lo somente com pulsos de MP nos meses ímpares juntamente com a prednisolona durante 6 meses nos casos de intolerância à ciclofosfamida (24). Também, a terapêutica combinada do tacrolimus com a prednisolona foi indicada em corticodependentes e nos casos resistentes à ciclosporina como alternativa para controlar a proteinúria a longo prazo (69). O MFM tem demonstrado resultados promissores ao estabilizar a CP e reduzir a proteinúria nos doentes corticorresistentes ou nos casos com respostas discretas ao uso da ciclosporina ou da ciclofosfamida, necessitando de estudos mais aprofundados (70).

Glomerulonefrite Proliferativa Mesangial Difusa (GPMesD)

Os poucos casos que foram tratados sugerem que a terapia tripla, que combina administrações de metilprednisolona com prednisolona em dias alternados e um agente alquilante, seja eficaz (11,44).

Nefropatia Membranosa (NM)

Nos adultos, não foi demonstrado a superioridade da ciclosporina e do MFM sobre os agentes alquilantes. Verificou-se que o tacrolimus e a hormona adrenocorticotrófica reduziram significativamente a proteinúria. Um agente alquilante combinado com corticosteróide teve benefícios a curto e longo prazo na NM no adulto com SN. Entre os agentes alquilantes, a ciclofosfamida era mais seguro do que o clorambucil (27). Embora a alternância de ciclos mensais de corticosteróides com ciclofosfamida durante seis meses tenha sido recomendada como terapia inicial para NM no adulto com SN, os médicos devem informar os seus doentes da falta de evidência destes benefícios bem como os efeitos adversos bem conhecidos da presente terapia. A ciclosporina ou o tacrolimus foram recomendados como esquema alternativo para NM no adulto com SN. No entanto, não houve evidência de que os inibidores de calcineurina (ICN) poderiam atrasar o desenvolvimento de DRT (56).

3) Tratamento de suporte

O edema no SN da GLM pode associar-se ao volume intravascular reduzido e forma-se muito rapidamente. O edema no SN da NM e da GESF está relacionado fundamentalmente com uma provável retenção primária de cloreto de sódio pelo túbulo renal e não tanto com fatores hormonais e/ou estado do volume intravascular (69). O tratamento do edema no SN depende da sua intensidade, a qual é proporcional à dimensão da hipoalbuminemia e da proteinúria. A furosemida é o diurético de escolha quando houver proteinúria > 4g/dia e/ou depuração da creatinina plasmática (DCP) < 50ml/min (70).

No edema severo (albumina plasmática abaixo de 2g/dL e proteinúria acima de 6g/dia), está indicada a restrição da ingestão salina e a administração de furosemida por perfusão contínua na dose de 120-240mg/dia (20mg/hora), precedida ou não de um bólus de 20-40 mg endovenoso (69). Em casos de marcada hipoalbuminemia (<1,5g/L) e proteinúria elevada (>10g/dia), a albumina urinária ligar-se-ia à furosemida, diminuindo a quantidade disponível e a sua ação terapêutica. Neste caso, está indicada a associação endovenosa da furosemida (120mg) e de concentrado de albumina pobre em sal (25 a 50g) (70). Nos casos de resistência diurética, pode-se usar combinações de furosemida (oral ou parenteral) e hidroclorotiazida ou clortalidona (25 a 100mg/dia, via oral). O maior risco é a hipocaliemia secundária, porém consegue-se excelentes diurese com estas combinações diuréticas. A associação com diuréticos poupadores de potássio - espirolactona (100-200mg/dia) ou amilorida (5-10mg/dia) - pode ser

benéfica mas, na presença de insuficiência renal sugere-se monitorizar o potássio plasmático (70).

As estratégias já estabelecidas para retardar a progressão e preservar a função renal no SN do adulto são as seguintes (71):

- 1) Restrição proteica (0,8g de proteínas de alto valor biológico, 85%/kg/dia) quando DCP<50ml/min, ou proteinúria maciça (>10g/dia). Esta medida não tem induzido desnutrição (72).
- 2) Uso de IECA como anti-hipertensor e/ou anti-proteinúrico. Quando não tolerado, pode usar-se antagonistas dos recetores AT1 da angiotensina II.
- 3) Associação de agentes anti-hipertensores para manter níveis de pressão arterial entre 125/75mmHg (proteinúria>1,0g/dia) e 130/80mmHg (proteinúria<1,0g/dia). A terapia farmacológica deve ser acompanhada de cessação tabágica e redução de peso corporal.
- 4) A dislipidemia pode contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose e acelerar a progressão da doença renal. Os inibidores da redutase hidroximetil glutaril coenzima A, como a sinvastatina, (10-20mg/dia à noite) são os agentes terapêuticos de primeira linha, porque reduzem os níveis plasmáticos dos lípidos, melhoram a função endotelial e aumentam a atividade fibrinolítica na parede dos vasos (73).

As tendências tromboembólicas do SN do adulto, principalmente nos casos de NM, poderão ser tratadas preventivamente com varfarina na dose de 5mg/dia, mantendo INR (taxa internacional normalizada) em torno de 3,0. Aqueles doentes nefróticos que já apresentaram complicações, tais como trombose da veia renal ou embolia pulmonar, são tratados inicialmente com heparina por uma semana e depois com varfarina por 6 a 12 meses (74). A heparina de baixo peso molecular pode ser usada na profilaxia da hipercoagulabilidade com possíveis benefícios na proteinúria (73).

Apesar das alternativas farmacológicas clássicas já referidas, alguns doentes com SN idiopático apresentam recidivas após suspensão dos agentes imunossupressores. Nenhum destes agentes "cura" a patologia e o seu mecanismo de ação exato no SN ainda não está completamente esclarecido (75).

Por tudo isto, a taxa de resposta pode ser não satisfatória em alguns doentes e para algumas glomerulopatias o que tem levado à pesquisa de novos tratamentos.

Ultimamente, a crescente conhecimento do papel das células B na patogénese do SN e as contrariedades terapêuticas das opções clássicas levaram à utilização do

Rituximab (RTX) neste contexto. O RTX surge como um potencial agente terapêutico e o número de publicações que relatam a sua experiência clínica no tratamento do SN tem aumentado consideravelmente nos últimos anos.

RACIONAL DE UTILIZAÇÃO DO RITUXIMAB NO SÍNDROME NEFRÓTICO

Mecanismo de ação do Rituximab

O RTX é um anticorpo monoclonal quimérico murino/humano de imunoglobulina G1 que tem como alvo os antígenos CD20+ (76). Estes marcadores de superfície celular, específicos de células B maduras e prematuras, são expressos apenas com níveis altos de células B e não são encontrados noutros tipos de células ou livres em circulação (77). Após a ligação a CD20+, o RTX pode inibir a proliferação e diferenciação de células B e provocar a morte destas por três mecanismos potenciais: citotoxicidade dependente do complemento, citotoxicidade dependente de anticorpos e estimulação das vias apoptóticas (78). A citotoxicidade mediada pelo complemento é o mecanismo dominante mais provável *in vivo* (79).

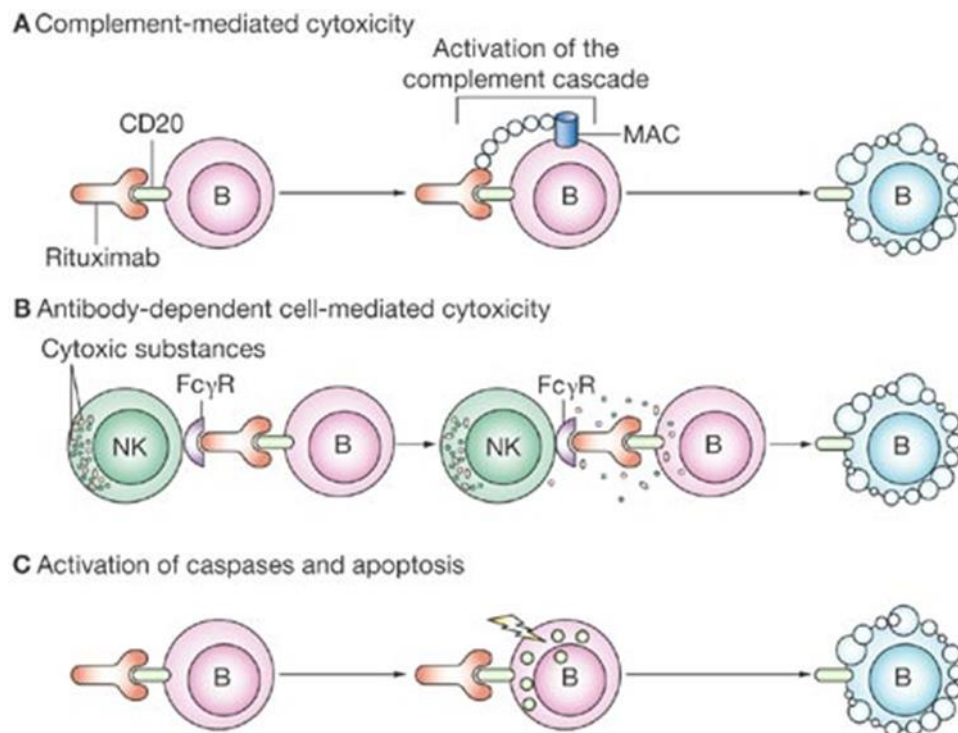


Figura 1. Mecanismos de ação do Rituximab propostos (adaptado de Bayry et al (2007) (80))

Perfil de segurança do fármaco e administração

O RTX é administrado por via intravenosa. A semivida depende da dose e do número de doses administradas, mas varia entre 1,6 e 20 dias (81). O RTX continua a ser detetável no soro até 6 meses após uma única infusão. A depleção de células B ocorre normalmente por 2 semanas e a recuperação destas começa aos 6 meses e continua até os 12 meses, podendo haver irregularidades subtis em populações de linfócitos B por vários anos após o tratamento (82,83).

O RTX já foi utilizado por mais de meio milhão de doentes com doenças malignas hematológicas e por doentes com uma variedade de doenças autoimunes e mostrou um bom perfil de tolerância. As principais contraindicações para a sua utilização incluem a presença de doença maligna, gravidez, infeção ativa, incluindo a hepatite B e a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (84). A maioria dos eventos adversos foram reações leves relacionadas com a infusão com regressão espontânea ou após adrenalina intramuscular. Raramente foram observadas reações graves anafiláticas com dor torácica opressiva, hipotensão ou arritmia cardíaca. A patogénese de tais reações ainda não é clara, mas pode estar relacionada com a libertação de citocinas a partir das células B destruídas (85). Em 33 doentes pediátricos com RTX (24 com SNCD, 9 com SNCR), 4 doentes (12%) desenvolveram reações à infusão (3 tinham arrepios e 1 tinha mialgia) (86). Noutro estudo com 30 doentes, 14 doentes (47%) desenvolveram reações leves relacionadas com a infusão e que não requereram descontinuação do RTX (87). Noutros 37 doentes tratados com RTX, apenas 2 doentes desenvolveram prurido na primeira infusão (88). Estas reações à infusão, devido aos anticorpos anti-CD20 não humanizados (RTX) podem ser minimizadas com pré-medicação (corticosteróides e anti-histamínicos) e com redução da velocidade de perfusão. Atualmente, os anticorpos anti-CD20 humanizados como ofatumumab e o obinutuzumab estão sob investigação clínica (89).

Além das reações acima descritas foram descritas outras reações nomeadamente:

Pele: reações mucocutâneas graves que se assemelham Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica (78).

Eventos respiratórios/lesões pulmonares: foi descrito um caso de uma lesão pulmonar relacionada com o RTX que resolveu sem qualquer sequela grave. A toxicidade pulmonar associada ao RTX pode ser grave e fatal. A toxicidade pulmonar tardia não foi relatada noutros estudos clínicos de doentes com SN pediátrico tratados com RTX (90). No entanto, foram relatados eventos respiratórios agudos leves durante a infusão de RTX em 10/28 doentes (36%) (91).

Eventos hematológicos: foram relatadas reações adversas em dois doentes com SN que receberam RTX, um desenvolveu neutropenia grave e, o outro trombocitopenia transitória (87).

Infeções: foram relatadas infeções virais graves com agentes como o parvovírus B19, a varicela, o citomegalovírus e o vírus herpes simplex (92). Num estudo multicêntrico com RTX em 22 doentes, um doente desenvolveu pneumonia por *Pneumocystis carinii*, apesar da respetiva profilaxia (85). Noutro estudo com base num questionário multicêntrico, 3/70 doentes que receberam RTX desenvolveram infeções graves com um caso de agranulocitose com sepsis e dois de pneumonia (93). De quatro doentes com SNCR que receberam RTX, um doente desenvolveu peritonite clínica (94). Em alguns doentes foi observado febre de origem desconhecida após o RTX sem uma causa clara microbiana (85). Foi relatado um caso de miocardite fulminante após 4 meses de infusão com RTX numa criança com SN que sobreviveu após ter recebido um transplante de coração (95). De 370 doentes adultos alemães que receberam RTX para várias doenças imunológicas, a taxa global de infeções graves foi de 5,3 por 100 doentes-ano durante a terapia com RTX. Neste estudo, as infeções oportunistas foram raras e a maioria ocorreu em doentes com lúpus eritematoso sistémico. Registaram-se 11 óbitos (3,0% dos doentes) após o tratamento com RTX (96).

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva: é uma doença desmielinizante grave do sistema nervoso central resultante da reativação do vírus John Cunningham. Normalmente ocorre dentro de 12 meses após a primeira infusão. Tem sido relatada em diversas doenças imunológicas e com a utilização de vários agentes biológicos, incluindo o RTX, mas não foi relatada em doentes pediátricos com SN que foram tratados com RTX (45).

Resultados da utilização do Rituximab

1)Rituximab no Síndrome Nefrótico Corticodependente e Recidivante

Quando e como começar o Rituximab

A dose inicial de RTX é variável em estudos que focam o SN e, desconhece-se a dose inicial ideal em doentes com SNCD e SNr. Também não é claro se os doentes necessitam de uma dose única ou múltipla de infusão de RTX no início. Alguns estudos sugeriram infusão semanal de 375 mg/m², durante 4 semanas. Há registos que recomendam 2 doses semanais ou apenas uma única dose de 375 mg/m² embora as duas tomas estejam associadas a menos recidivas do que uma única dose. Importa

realçar que têm sido propostos diferentes números de infusões RTX nos diferentes estudos e é difícil comentar sobre o número ideal de infusões RTX. No entanto, Kemper *et al* (88) observaram que 3-4 infusões iniciais de RTX não foram associadas a melhores ou prolongadas taxas de remissão, em comparação com 1-2 infusões RTX iniciais. Um estudo no Japão mostrou a resposta completa ao RTX em todos os 12 doentes com dose única, mas com recidiva na maioria dos doentes numa mediana de 129 dias (44).

A maioria dos estudos sobre a utilização do RTX no SNCD e no SNr tem incidido em doentes com toxicidade ou resposta insuficiente à ciclosporina. Ainda não se sabe se é melhor começar o RTX antes ou depois de terapias imunossupressoras (ciclofosfamida, ciclosporina, etc.).

Um ponto importante é administrar RTX na fase não proteinúrica. Acredita-se que o efeito é menor na fase proteinúrica, na qual há uma significativa quantidade de anticorpos anti-CD20 que é perdida na urina (85), o que resulta em níveis baixos de RTX e uma recuperação mais rápida de células B (97).

Doses repetidas de Rituximab

Um dos problemas mais importantes é a recidiva do SN alguns meses após a infusão de RTX. Embora a remissão de longo prazo tenha sido relatada em alguns doentes com a primeira infusão de RTX, a maior parte dos doentes sofre recidivas 9 a 12 meses após a infusão inicial de RTX. A maioria dos estudos têm mostrado que as recidivas são geralmente associadas ao aumento na contagem de células CD19, havendo necessidade do RTX para continuar a supressão de células B (97).

Um protocolo sugerido propõe a administração de 2 a 4 doses iniciais de RTX e doses repetidas quando a contagem de células CD19 periféricas aumenta acima de 1% (98).

Noutro protocolo, sugerido por Guignonis *et al* (85), as doses repetidas de RTX dependem da ocorrência de recidivas nos primeiros 6 meses após o tratamento. Se houver alguma recidiva durante os primeiros 6 meses de tratamento, é sugerido doses adicionais de RTX para a supressão de células CD19 durante 18 meses.

Em contraste com os estudos acima mencionados, outros estudos demonstraram que nem todos os doentes sofrem recidiva, apesar do aumento de células CD19, sendo também possível que as recidivas ocorram apesar da supressão sustentada de células B (97). Logo, estes estudos aceitam que outros fatores, que não o número de células B circulantes, sejam também responsáveis por estas recidivas. Isto pode ser devido à falta de associação entre as células B circulantes e o número de células B não circulantes. As células B em compartimentos não periféricos são mais resistentes à depleção

induzida pelo RTX e têm um papel importante na resposta a este fármaco e nas taxas de recidiva (99). Estes tipos de células B podem não ser completamente detetados pela medição de células B circulantes e, por isso, a estratégia terapêutica exata para a reinfusão de RTX não pode ser definida com base nas alterações das células CD19 circulantes.

São necessários mais estudos sobre o papel das células B na SN, especialmente sobre os subtipos de células B. Estudos preliminares têm avaliado alterações dos subtipos de células B nos diferentes tempos após a infusão de RTX em doentes nefróticos. Parece que o tempo de regeneração de células B CD27 de memória está mais associado com o tempo da recidiva do que o total de células B circulantes (100). Assim, a identificação de funções precisas dos diferentes subtipos de células B na recidiva do SN pode ajudar a prever recidivas no futuro, havendo necessidade de mais investigação neste campo.

O uso do RTX em intervalos regulares é outra abordagem terapêutica. Kimata *et al* (101) demonstraram que a infusão do RTX trimestral num total de quatro doses é uma estratégia eficaz para manter a remissão e períodos livres de corticosteróides. Neste estudo, o número anual de recidivas antes reduziu de 1,4 (1,1-3,5) vezes/ano para 0 com este esquema e a dose mediana de corticosteróide reduziu de 0,80 (0,23-0,96) mg/kg/dia para 0. Estes resultados foram estatisticamente significativos.

Atualmente, sugere-se a administração de doses repetidas de RTX com base nos sintomas clínicos e não no número de células B circulantes. A maioria dos estudos têm demonstrado a eficácia de doses repetidas de RTX no tratamento de recidivas mas a eficácia e as complicações a longo prazo destas doses repetidas não estão claras. Parece que doses repetidas de RTX podem induzir anticorpos responsáveis pela sua resistência, não se verificando este problema na nova geração de anticorpos humanizados anti-CD20 (98). Toda esta falta de evidências reforça a necessidade de mais estudos para determinar diretrizes e protocolos para doses repetidas de RTX no SN.

Estratégias para reduzir as recidivas após administração do Rituximab

A administração mais precoce das doses pode reduzir recidivas futuras e ampliar o período de remissão (88). Existe um intervalo de tempo entre as infusões do RTX e o aparecimento dos seus efeitos, entre 2 a 4 semanas ou superior se o RTX for infundido na fase proteinúrica, podendo chegar a 10 semanas (102). Outro ponto importante nestes doentes é a taxa de redução gradual de corticosteróides e sugere-se que a dose máxima de corticosteróides seja administrada após a administração de RTX durante 4 semanas seguida de um período de redução lento (103).

Embora alguns estudos tenham demonstrado a eficácia de apenas uma dose de RTX, a duração desta remissão, na maioria dos casos, é curta e inferior a um ano (91). Para contornar esta adversidade, alguns autores sugerem na manutenção da remissão o uso do MFM após a administração inicial de RTX, pois parece eliminar a necessidade de repetir as infusões de RTX e, conseqüentemente, reduz os efeitos secundários. Verificou-se que o número de recidivas é significativamente menor em doentes tratados com a combinação de RTX e MFM em relação ao grupo controlo sem administração de MFM após o RTX (104,105).

Fujinaga *et al* (106) realizaram uma única infusão de RTX (375 mg/m²) em 29 crianças com SN dependente de corticosteróides e de ICN. Depois do RTX, 16 doentes receberam MFM e 13 doentes receberam ciclosporina como terapia de manutenção. Neste estudo, a ciclosporina foi superior ao MFM na manutenção da remissão. O insucesso do tratamento ocorreu com maior frequência no grupo de MFM (7/16) do que no grupo da ciclosporina (2/13). A taxa de remissão prolongada também foi significativamente mais elevada no grupo de ciclosporina do que no grupo de MFM. Precisamos, portanto, de mais estudos para mostrar a eficácia do MFM e da ciclosporina na continuação da remissão em doentes tratados com RTX, e de doseamento dos níveis séricos de MFM e de ciclosporina para determinar a melhor dose destes na manutenção da remissão (103).

2) Rituximab no Síndrome Nefrótico Corticorresistente

O tratamento do SNCR tem causa genética num quarto a um terço destes doentes (107) que não beneficiam de tratamento imunossupressor.

Embora os agentes mais utilizados para SNCR sejam os ICN, pois cerca de 60 a 70% dos doentes com SNCR têm resultados promissores com ICN (108), foi sugerido o uso do RTX no SNCR, pode desempenhar um papel na manutenção da remissão no SNCR e reduzir a dose de corticosteróides e de outros agentes imunossupressores, sendo um tratamento alternativo quando os doentes experimentam eventos adversos sérios com outros agentes imunossupressores. Além disso, em alguns doentes com SNCR resistentes a outros agentes imunossupressores, o tratamento com o RTX pode produzir resultados encorajadores (108).

Num estudo controlado randomizado (109), o RTX foi avaliado em 31 crianças com SNCR com uma idade média de 8 anos (2-16 anos). Todos os doentes foram negativos para as mutações NPHS2 e WT-1. A biópsia renal revelou que a GESF foi o diagnóstico histológico mais comum em 19 doentes (61%), seguindo-se a GLM em 7 doentes (23%). Os doentes foram divididos em dois grupos: um grupo controlo com 15 doentes que

continuaram o tratamento imunossupressor convencional com prednisolona e ciclosporina e um grupo de intervenção que incluiu 16 doentes que receberam 2 doses de RTX, além do tratamento com prednisolona e ciclosporina. O RTX não reduziu a proteinúria em 3 meses e os resultados do estudo não sustentaram a adição de RTX a ICN e prednisolona em crianças com SNCR. A resposta ao tratamento com RTX não diferiu com o diagnóstico histológico.

Gulati *et al* (86) avaliaram a eficácia de RTX em 33 doentes pediátricos com SNCR (24 com resistência inicial e 9 com a resistência tardia). O tratamento consistiu em quatro doses semanais de RTX (375 mg/m² cada). Dos 33 doentes, 5 tinham mutações NPHS1 ou NPHS2. Nove doentes (27,2%) alcançaram a remissão completa, 7 doentes (21,2%) alcançaram remissão parcial e 17 doentes (51,5%) não responderam ao RTX. O tempo médio de resposta foi de 32 dias (8-60 dias) após a última dose de RTX. Nos 6 meses de seguimento, todos os 16 doentes permaneceram em remissão (completa ou parcial). A taxa de remissão foi maior em doentes com doença de lesões mínimas (64,7%) do que naqueles com GESF (31,2%).

Prytula *et al* (93) realizaram um estudo multicêntrico baseado num questionário para avaliar a resposta inicial ao RTX em crianças com SNCR e encontraram uma resposta inicial de 44%. No entanto, um estudo randomizado conduzido por Magnasco *et al* (109) não mostrou nenhum benefício na terapia com RTX.

Numa avaliação de cinco crianças com SNCR, Bagga *et al* (110) mostraram que 4 doses de RTX de 375 mg/m² foram eficazes no atingimento da remissão completa em quatro doentes, enquanto um paciente obteve resposta parcial.

Pode-se inferir a partir dos resultados dos estudos aqui incluídos que o RTX é menos eficaz no tratamento de SNCR do que no SNCD. Cravedi *et al* (97) atribuíram o baixo nível sérico de RTX em doentes com SNCR à perda urinária de RTX nestes durante o estado nefrótico da doença (e não durante a remissão). Aliás, as mutações em genes que codificam uma proteína essencial para o diafragma do filtro glomerular desempenham um papel etiológico importante em doentes com SNCR, o que pode explicar esta perda.

No entanto, têm sido relatados mais casos de resistência ao RTX em doentes com SNCR, o que mostra a necessidade de terapias alternativas (108,109). Novos anticorpos monoclonais anti-CD20 têm sido utilizados no SNCR resistente ao RTX. O Ofatumumab e o Obinutuzumab foram aprovados no tratamento de leucemia linfocítica e ambos são anticorpos monoclonais humanizados (111). O Ofatumumab mostrou resultados promissores no tratamento de doentes com SNCR que são resistentes ao RTX (112).

CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS

O SN é comum na infância e apresenta desafios terapêuticos pela dependência e resistência a corticosteróides.

A patogênese exata do SNCS, SNCR e SNCD não foi totalmente esclarecida, mas fatores imunológicos parecem desempenhar um papel vital, tendo o uso de imunossuppressores e intervenções de tratamento imunológico alcançado resultados promissores. Assim, os doentes podem necessitar de vários medicamentos imunossuppressores para otimizar o controlo, cada um dos quais com o seu perfil de segurança. Ainda que os resultados sejam favoráveis, o tratamento do SN complicado continua a ser um desafio.

Agentes alquilantes como a ciclofosfamida são alternativas terapêuticas em doentes com corticodependência. A ciclosporina é utilizada em alternativa aos corticosteróides e à ciclofosfamida. Alguns doentes permanecem corticodependentes e nestes são sugeridas outras estratégias terapêuticas como o tacrolimus, o MFM ou o levamisol. No entanto, estas terapêuticas de segunda linha muitas vezes não conseguem manter a completa remissão do SN com recidiva de proteinúria após estes serem descontinuados e podem estar contraindicados devido aos seus efeitos sistémicos adversos. Estudos clínicos controlados com outros protocolos de combinação destes fármacos são necessários em crianças e adultos.

Estudos clínicos recentes mostraram que o RTX oferece uma alternativa segura e eficaz nas terapias imunossupressoras atuais nos casos complicados de SN. A evidência acima descrita mostra que o RTX é um agente eficaz em crianças com SNCD que não responderam a outras medicações, tanto em termos de manutenção de remissão prolongada como na diminuição da exposição aos corticosteróides, revelando-se um importante agente poupador destes.

No entanto, o RTX é menos eficaz em alcançar a remissão com benefícios mais limitados. O papel do RTX em crianças com SNCR precisa ser melhor avaliado, uma vez que existem resultados controversos em relação à sua eficácia neste grupo de doentes

Embora a maioria dos relatos sobre o uso do RTX não reconheçam efeitos colaterais significativos, os eventos adversos a longo prazo não são conhecidos. Contudo, o RTX parece ser seguro, estando os principais eventos adversos relacionados com reações à perfusão.

Permanecem por definir as estratégias de tratamento antes e após a infusão do RTX bem como o momento do início do RTX no SNCD e SNCR, não havendo *guidelines* sobre a dose e a duração do tratamento.

A maioria dos estudos apresenta limitações como o pequeno tamanho da amostra e a falta de grupos controlo. Por outro lado acredita-se que os resultados positivos de utilização do RTX no SN são muito mais publicados do que os resultados negativos, o que pode constituir um viés importante.

São necessários estudos mais robustos randomizados controlados para avaliar os padrões de eficácia, segurança e dosagem ideal de RTX. Também seria útil a criação de um registo a nível mundial para reunir mais dados a fim de sermos capazes de recomendar o RTX como um tratamento de rotina no SN no futuro, caso os resultados sejam promissores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 1998 Apr 23;338(17):1202–11.
2. John Feehally, Johnson RJ, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. Elsevier Health Sciences; 2015.
3. Morales JV, Weber R, Wagner MB, Barros EJG. Is morning urinary protein/creatinine ratio a reliable estimator of 24-hour proteinuria in patients with glomerulonephritis and different levels of renal function? *J Nephrol*. 2004 Oct;17(5):666–72.
4. Antunes VVH, Veronese FJV, Morales JV. Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinuria in patients with primary glomerulopathies: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2008 Jul;23(7):2242–6.
5. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M, et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol*. 2001 Jun;55(6):436–47.
6. Stoycheff N, Stevens LA, Schmid CH, Tighiouart H, Lewis J, Atkins RC, et al. Nephrotic syndrome in diabetic kidney disease: an evaluation and update of the definition. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2009 Nov;54(5):840–9.
7. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl*. 1999 Jun;70:S26–32.
8. Nash M, Edelmann CM, Bernstein J, Barnett HL. Minimal change nephrotic syndrome, diffuse mesangial hypercellularity and focal glomerular sclerosis. *Pediatr Kidney Dis*. 1992;1276–90.
9. Churg J, Habib R, White RH. Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet*. 1970 Jun 20;760(1):1299–302.
10. Alaniz C, Brosius FC, Palmieri J. Pharmacologic management of adult idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Pharm*. 1993 Jun;12(6):429–39.

11. White RH, Glasgow EF, Mills RJ. Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 1970 Jun 27;1(7661):1353–9.
12. Haas M, Spargo BH, Coventry S. Increasing incidence of focal-segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies: a 20-year renal biopsy study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1995 Nov;26(5):740–50.
13. Sibley RK, Mahan J, Mauer SM, Vernier RL. A clinicopathologic study of forty-eight infants with nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1985 Mar;27(3):544–52.
14. Habib R, Gubler MC. [Focal glomerular lesions in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. Observations of 49 cases]. *Nephron*. 1971;8(4):382–401.
15. Tejani A, Stablein DH. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1992 Jun;2(12 Suppl):S258–63.
16. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed. 2015.
17. Zagury A, Oliveira AL de, Montalvão JAA, Novaes RHL, Sá VM de, Moraes CAP de, et al. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease. *J Bras Nefrol 'orgão Of Soc Bras E Lat-Am Nefrol*. 2013 Sep;35(3):191–9.
18. Hayslett JP, Krassner LS, Bensch KG, Kashgarian M, Epstein FH. Progression of “lipoid nephrosis” to renal insufficiency. *N Engl J Med*. 1969 Jul 24;281(4):181–7.
19. Weber S, Tönshoff B. Recurrence of focal-segmental glomerulosclerosis in children after renal transplantation: clinical and genetic aspects. *Transplantation*. 2005 Sep 27;80(1 Suppl):S128–34.
20. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int*. 1986 Jun;29(6):1215–23.
21. Pei Y, Cattran D, Delmore T, Katz A, Lang A, Rance P. Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Regional Glomerulonephritis Registry Study*. *Am J Med*. 1987 May;82(5):938–44.

22. Meyrier A, Simon P. Treatment of corticoreistant idiopathic nephrotic syndrome in the adult: minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1988;17:127–50.
23. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellin G, D’Amico G, Ponticelli C. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol.* 1991 Aug;36(2):53–9.
24. Passerini P, Ponticelli C. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001 Mar;10(2):189–93.
25. Valeri A, Barisoni L, Appel GB, Seigle R, D’Agati V. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Kidney Int.* 1996 Nov;50(5):1734–46.
26. Shimizu A, Higo S, Fujita E, Mii A, Kaneko T. Focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Clin Transplant.* 2011 Jul;25 Suppl 23:6–14.
27. Schieppati A, Perna A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD004293.
28. Alpern RJ, Caplan MJ, Moe OW. Seldin and Giebisch’s *The Kidney: Physiology & Pathophysiology*. 5th ed. Academic Press; 2013.
29. Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2012 Sep;82(6):635–42.
30. Kendall AG, Lohmann RC, Dossetor JB. Nephrotic syndrome. A hypercoagulable state. *Arch Intern Med.* 1971 Jun;127(6):1021–7.
31. Kanfer A. [Thrombosis and disorders of hemostasis in nephrotic syndrome]. *Néphrologie.* 1992;13(4):151–7.
32. Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, Hisada Y, Ohta S, Takaeda M, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1994 Sep;24(3):427–36.
33. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet.* 1974 Sep 7;2(7880):556–60.

34. Elie V, Fakhoury M, Deschênes G, Jacqz-Aigrain E. Physiopathology of idiopathic nephrotic syndrome: lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2012 Aug;27(8):1249–56.
35. Comper WD, Glasgow EF. Charge selectivity in kidney ultrafiltration. *Kidney Int*. 1995 May;47(5):1242–51.
36. Goode NP, Shires M, Davison AM. The glomerular basement membrane charge-selectivity barrier: an oversimplified concept? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1996 Sep;11(9):1714–6.
37. Bridges CR, Myers BD, Brenner BM, Deen WM. Glomerular charge alterations in human minimal change nephropathy. *Kidney Int*. 1982 Dec;22(6):677–84.
38. Shemesh O, Ross JC, Deen WM, Grant GW, Myers BD. Nature of the glomerular capillary injury in human membranous glomerulopathy. *J Clin Invest*. 1986 Mar;77(3):868–77.
39. Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y, et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 1994 Jan 6;330(1):7–14.
40. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int*. 1991 Sep;40(3):453–60.
41. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 1996 Apr 4;334(14):878–83.
42. Sharma M, Sharma R, McCarthy ET, Savin VJ. “The FSGS factor:” enrichment and in vivo effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1999 Mar;10(3):552–61.
43. Sharma M, Sharma R, McCarthy ET, Savin VJ. The focal segmental glomerulosclerosis permeability factor: biochemical characteristics and biological effects. *Exp Biol Med Maywood NJ*. 2004 Jan;229(1):85–98.

44. Habib R, Girardin E, Gagnadoux MF, Hinglais N, Levy M, Broyer M. Immunopathological findings in idiopathic nephrosis: clinical significance of glomerular "immune deposits." *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 1988 Oct;2(4):402–8.
45. Kemper MJ, Meyer-Jark T, Lilova M, Müller-Wiefel DE. Combined T- and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 2003 Oct;60(4):242–7.
46. Maloney DG, Smith B, Rose A. Rituximab: Mechanism of action and resistance. *Semin Oncol*. 2002 Feb;29(1):2–9.
47. Ireland S, Monson N. Potential Impact of B Cells on T Cell Function in Multiple Sclerosis. *Mult Scler Int*. 2011;2011:1–9.
48. Araya C, Diaz L, Wasserfall C, Atkinson M, Mu W, Johnson R, et al. T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009 Sep;24(9):1691–8.
49. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1997 May;8(5):769–76.
50. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2007 May;2(3):445–53.
51. Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*. 1982 Jul;57(7):544–8.
52. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM, Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2013 Mar;28(3):415–26.
53. Kyrieleis HAC, Löwik MM, Pronk I, Cruysberg HRM, Kremer JAM, Oyen WJG, et al. Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2009 Oct;4(10):1593–600.

54. Ehrich JHH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2007 Aug;22(8):2183–93.
55. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1994 Jun;23(6):773–83.
56. Chen Y, Schieppati A, Chen X, Cai G, Zamora J, Giuliano GA, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD004293.
57. Xie G, Xu J, Ye C, Chen D, Xu C, Yang L, et al. Immunosuppressive Treatment for Nephrotic Idiopathic Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis Based on Chinese Adults. *Stadler K, editor. PLoS ONE.* 2012 Sep 5;7(9):e44330.
58. Barratt TM, Soothill JF. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet.* 1970 Sep 5;2(7671):479–82.
59. Grupe WE, Makker SP, Ingelfinger JR. Chlorambucil treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 1976 Sep 30;295(14):746–9.
60. Meyrier A, Noël LH, Auriche P, Callard P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Société de Néphrologie. *Kidney Int.* 1994 May;45(5):1446–56.
61. 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 JASN.* 1996 Apr;7(4):543–9.
62. Geary DF, Farine M, Thorner P, Baumal R. Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. *Clin Nephrol.* 1984 Sep;22(3):109–13.
63. Siegel NJ, Kashgarian M, Spargo BH, Hayslett JP. Minimal change and focal sclerotic lesions in lipoid nephrosis. *Nephron.* 1974;13(2):125–37.

64. Mongeau JG, Corneille L, Robitaille P, O'Regan S, Pelletier M. Primary nephrosis in childhood associated with focal glomerular sclerosis: is long-term prognosis that severe? *Kidney Int.* 1981 Dec;20(6):743–6.
65. Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol.* 1991;35 Suppl 1:S31–6.
66. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. *J Pediatr.* 1994 Dec;125(6 Pt 1):981–6.
67. Tune BM, Lieberman E, Mendoza SA. Steroid-resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis: a treatable disease. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 1996 Dec;10(6):772–8.
68. 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 Feb;43(2):84–8.
69. Humphreys MH. Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int.* 1994 Jan;45(1):266–81.
70. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med.* 1998 Aug 6;339(6):387–95.
71. Levey AS. Clinical practice. Nondiabetic kidney disease. *N Engl J Med.* 2002 Nov 7;347(19):1505–11.
72. Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int.* 2000 May;57(5):1803–17.
73. Schwarz A. New aspects of the treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2001 Feb;12 Suppl 17:S44–7.
74. Yang GF, Schoepf UJ, Zhu H, Lu GM, Gray JC, Zhang LJ. Thromboembolic complications in nephrotic syndrome: imaging spectrum. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2012 Dec 1;53(10):1186–94.
75. Kemper MJ, Altrogge H, Ludwig K, Timmermann K, Müller-Wiefel DE. Unfavorable response to cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2000 Aug;14(8-9):772–5.

76. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994 Jan 15;83(2):435–45.
77. Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, Waldichuk C, Rosenberg J, Grillo-Lopez A, et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood*. 1994 Oct 15;84(8):2457–66.
78. Selewski DT, Shah GV, Mody RJ, Rajdev PA, Mukherji SK. Rituximab (Rituxan). *Am J Neuroradiol*. 2010 Aug 1;31(7):1178–80.
79. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2006 May;6(5 Pt 1):859–66.
80. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Monoclonal antibody and intravenous immunoglobulin therapy for rheumatic diseases: rationale and mechanisms of action. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 May;3(5):262–72.
81. Ng CM, Bruno R, Combs D, Davies B. Population pharmacokinetics of rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in rheumatoid arthritis patients during a phase II clinical trial. *J Clin Pharmacol*. 2005 Jul;45(7):792–801.
82. Adeli MMG, Eichner BH, Thornburg C, Williams L. Persistent antibody depletion after rituximab in three children with autoimmune cytopenias. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Nov;26(8):566–72.
83. Quartier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Le Deist F, Fischer A. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet*. 2001 Nov 3;358(9292):1511–3.
84. Salama AD, Pusey CD. Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006 Apr;2(4):221–30.
85. Guignon V, Dalocchio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2008 Aug;23(8):1269–79.

86. 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 CJASN*. 2010 Dec;5(12):2207–12.
87. Sellier-Leclerc A-L, Macher M-A, Loirat C, Guérin V, Watier H, Peuchmaur M, et al. Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2010 Jun;25(6):1109–15.
88. Kemper MJ, Gellermann J, Habbig S, Krmar RT, Dittrich K, Jungraithmayr T, et al. Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2012 May;27(5):1910–5.
89. Zhao Z, Liao G, Li Y, Zhou S, Zou H. The efficacy and safety of rituximab in treating childhood refractory nephrotic syndrome: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:8219.
90. 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.
91. Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakayama M, Sako M, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2009 Jul;24(7):1321–8.
92. Goldberg SL. Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab. *Blood*. 2002 Feb 15;99(4):1486–8.
93. Prytuła A, Iijima K, Kamei K, Geary D, Gottlich E, Majeed A, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2010 Mar;25(3):461–8.
94. Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, Alshaya HO, Rahim KA, Edrees BM. Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2011 May;26(5):733–7.
95. Sellier-Leclerc A-L, Belli E, Guérin V, Dorfmueller P, Deschênes G. Fulminant viral myocarditis after rituximab therapy in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2013 Sep;28(9):1875–9.

96. Tony H-P, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M, Henes J, Kötter I, et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R75.
97. Cravedi P, Ruggenti P, Sghirlanzoni MC, Remuzzi G. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2007 Sep;2(5):932–7.
98. Peters HPE, van de Kar NC a. J, 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.
99. Gong Q, Ou Q, Ye S, Lee WP, Cornelius J, Diehl L, et al. Importance of cellular microenvironment and circulatory dynamics in B cell immunotherapy. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2005 Jan 15;174(2):817–26.
100. Roll P, Palanichamy A, Kneitz C, Dorner T, Tony H-P. Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2377–86.
101. Kimata T, Hasui M, Kino J, Kitao T, Yamanouchi S, Tsuji S, et al. Novel use of rituximab for steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Am J Nephrol.* 2013;38(6):483–8.
102. Takei T, Nitta K. Rituximab and minimal change nephrotic syndrome: a therapeutic option. *Clin Exp Nephrol.* 2011 Oct;15(5):641–7.
103. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K, Ito S, Ohtomo Y, et al. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2010 Mar;25(3):539–44.
104. Sharma AP, Filler G. Role of mycophenolate mofetil in remission maintenance after a successful response to rituximab. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2009 Feb;24(2):423–4.
105. 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 Berl Ger.* 2011 Oct;26(10):1823–8.

106. 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.
107. Santín S, Bullich G, Tazón-Vega B, García-Maset R, Giménez I, Silva I, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2011 May;6(5):1139–48.
108. Sinha A, Bagga A. Rituximab therapy in nephrotic syndrome: implications for patients' management. *Nat Rev Nephrol*. 2013 Mar;9(3):154–69.
109. 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 JASN*. 2012 Jun;23(6):1117–24.
110. Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 2007 Jun 28;356(26):2751–2.
111. Lim SH, Levy R. Translational medicine in action: anti-CD20 therapy in lymphoma. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2014 Aug 15;193(4):1519–24.
112. Basu B. Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Mar 27;370(13):1268–70.