

# RUOLO DELLA TERAPIA CON ANTICORPI MONOCLONALI NELLE NEFROPATIE IMMUNO-MEDIATE: INTRODUZIONE AL PROBLEMA

**Sandro Feriozzi**

U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Belcolle, AUSL, Viterbo

## Riassunto

*La terapia delle nefropatie immuno-mediate si basa sull'utilizzo di farmaci in grado di interferire con i processi immuni quali gli steroidi e gli immunosoppressori. Questi gruppi di farmaci hanno portato a risultati significativi nel trattamento delle nefropatie immuno-mediate, tuttavia il loro impiego non si associa sempre a un miglioramento del quadro clinico e inoltre sono associati a frequenti gravi effetti collaterali. Recentemente viene proposto un nuovo gruppo di farmaci caratterizzati da un meccanismo d'azione ristretto, ovvero anticorpi monoclonali diretti verso alcuni componenti cellulari o molecole dell'infiammazione. Il Rituximab (anticorpo anti-CD20) è sicuramente l'anticorpo monoclonale più utilizzato nell'ambito delle patologie nefrologiche immuno-mediate, ma anche altri anticorpi monoclonali come l'Eculizimab (anticorpo anti C5b-9) iniziano a diffondersi nella pratica clinica. Lo scopo di questo lavoro è quello di fornire, partendo dai meccanismi patogenetici delle nefropatie immuno-mediate, il razionale dell'utilizzo di questi farmaci, di riassumere il loro impiego clinico e di porre il problema della loro sicurezza nella pratica clinica.*

## Role of monoclonal antibodies in the treatment of immune-mediated kidney disease: an introduction

*The treatment of immune-mediated kidney disease is based on steroids and immunosuppressive drugs that interfere with the immune processes. These groups of drugs have led to significant treatment results. However, their use is not always associated with an improvement of the clinical picture and severe side effects are frequent. Recently, a new group of drugs characterized by a more restricted mechanism of action has been proposed, namely monoclonal antibodies directed against certain cellular components or molecules of inflammation. The anti-CD20 monoclonal antibody Rituximab is the most widely used in immune-mediated kidney disease, but also others, for example eculizimab (anti C5b-9), have emerged in clinical practice. The aim of this paper is to explain the rationale behind the use of these drugs starting from the pathogenetic mechanisms of immune-mediated kidney disease, to summarize their clinical use, and to raise the issue of their safety in clinical practice.*

Conflict of interest: The author declares to have no conflict of interests related to the content of the manuscript, to have carried out no experiments on humans or animals, and to have used no tables or figures that are subject to copyright.

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Sandro Feriozzi  
Nefrologia e Dialisi  
Ospedale Belcolle  
Strada Sammartinese snc  
01100 Viterbo  
e-mail: sandro.feriozzi@asl.vt.it

## Parole chiave:

Nefropatie,  
Danno immunologico,  
Farmaci immunosoppressori,  
Anticorpi monoclonali  
Steroidi

## Key words:

Nephropathies,  
Immunological damage,  
Immunosuppressive drugs,  
Monoclonal antibodies,  
Steroids

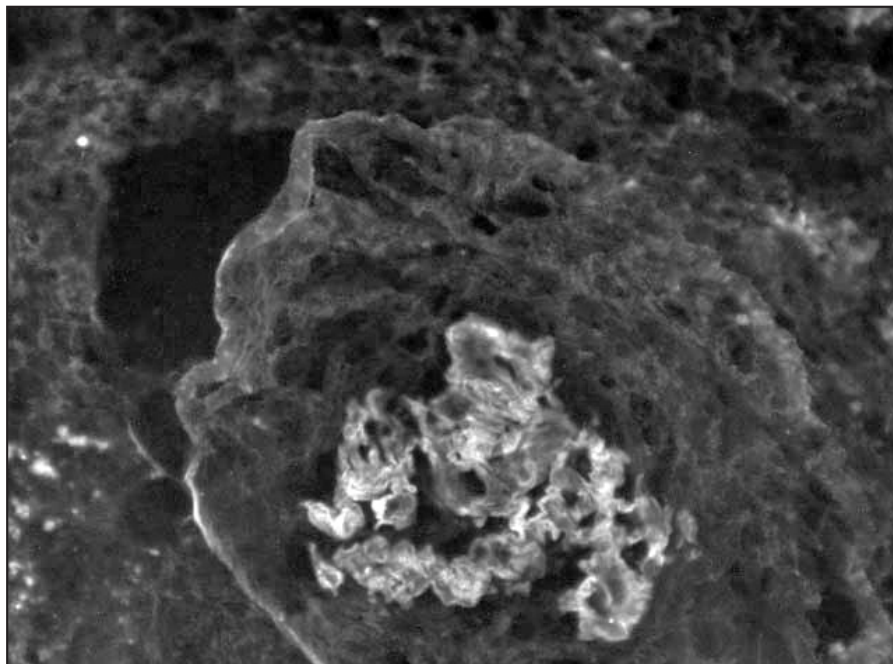
## INTRODUZIONE

### Patogenesi delle nefropatie immuno-mediate

I processi immunologici sottostanti alle nefropatie sono molteplici con ampio di grado di sovrapposizione e di interrelazione e la loro descrizione è sicuramente complessa ed è oltre gli scopi di questa controversia (1). Tuttavia, un riassunto dei principali meccanismi patogenetici è essenziale per cercare di avere ragione nella scelta e nell'utilizzo dei farmaci (2).

I meccanismi patogenetici del danno immunologico si suddividono in due categorie: i processi dell'immunità innata e quelli dell'immunità acquisita o adattiva.

L'immunità adattiva è la prima risposta immune che viene attivata in difesa dell'organismo ed è immediata. I *Toll-like receptor* (3), recettori ubiquitari sulle membrane cellulari e intracellulari (citoplasma ed endosomi), sono tra le prime molecole a essere coinvolte. Essi sono in grado di riconoscere antigeni e altre molecole immunostimolatrici (lipoproteine, peptidici, PAMP, DAMP, NLR) e di interagire modulando l'immunità analogamente ad altri recettori di recente descrizione come i *Nod-like receptor* (4). I *Toll-like receptor* sono in grado di attivare la risposta immune innata con la liberazione di varie citochine, chemochine e altri mediatori e di facilitare la conversione delle cellule dendritiche in cellule presentanti gli antigeni, favorendo così gli eventi che determinano il danno tissutale. Il secondo attore dell'immunità innata è rappresentato dal sistema complementare e dalle proteine atte a regolare la cascata complementare (5). Il complemento attivato, tramite il mannosio legato alle lectine (MBL), determina l'inizio della cascata con l'attivazione delle frazioni successive: C4 e C2. La via alterna di attivazione del complemento salta i primi stadi ed è at-



**Fig. 1** - Immunofluorescenza diretta: un glomerulo con deposizione lineare di IgG (conjugate con fluoresceina) lungo la parete dei capillari in un caso di sindrome di Goodpasture. È evidente una semiluna circonferenziale che comprime la matassa glomerulare.

tivata per idrolisi del C3 sia spontaneamente, per difetti delle proteine regolatrici, sia per azione di prodotti delle cellule danneggiate o di frazioni proteiche virali/batteriche. L'attivazione del C5a determina la formazione del C5b-9 (MAC) che amplifica i processi flogistici (6) richiamando polimorfonucleati neutrofili, macrofagi e piastrine.

L'immunità acquisita richiede alcuni giorni per agire e si basa sull'azione dei linfociti CD4 T *helper* che stimolando le cellule B determinano la formazione di anticorpi. La produzione di questi anticorpi determina un'elevata quantità di immunoglobuline circolanti nel plasma associate o meno agli antigeni che vanno poi a depositarsi nel glomerulo. Storicamente esistono numerosi meccanismi sperimentali che hanno generato la conoscenza delle glomerulonefriti, come la malattia da siero sia acuta che cronica (7), la nefrite indotta da anticorpi anti membrana basale glomerulare (8) (Fig. 1) e così via. Nel tempo la visione di questa patogenesi si

è modificata e oltre all'intrappolamento passivo di questi complessi antigene-anticorpo è diventato evidente che a volte gli anticorpi si depositano su antigeni già presenti nella membrana basale glomerulare. Questi antigeni possono essere normali costituenti (PLA2R) o essere stati acquisiti (antigeni virali/neoplastici) (9) (Fig. 2).

Anche le cellule T (10) hanno un ruolo nelle patologie immuno-mediate: cellule CD4 localizzate nei glomeruli possono essere sensibilizzate sia da antigeni *self* che *non-self* e indurre danno tissutale anticorpo-indipendente. Possono essere coinvolte tutte le linee delle cellule T: le cellule dendritiche presentanti gli antigeni, CD4 *helper* e le cellule T regolatrici (Treg). In particolare l'attivazione eccessiva o l'inibizione di queste Treg svolgono un ruolo importante nei processi flogistici (11). L'attivazione delle cellule T è associata all'induzione della produzione di numerose citochine come le interleuchine 9, 17 e 21 con amplificazione dei meccanismi

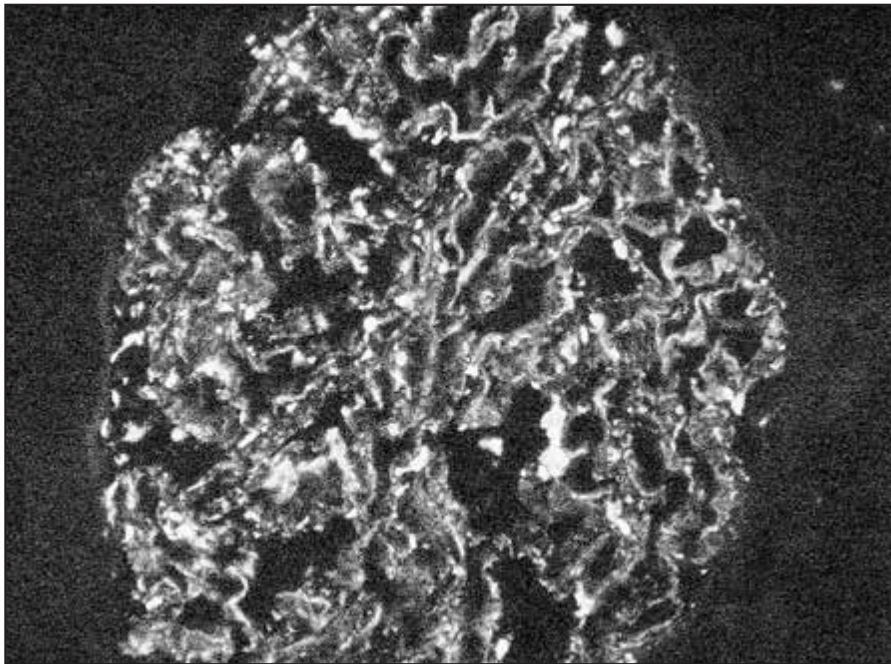


Fig. 2 - Immunofluorescenza diretta: un glomerulo con deposizione granulare di IgG (coniugate con fluorescina) lungo la parete dei capillari glomerulari in un caso di glomerulopatia membranosa.

della flogosi.

I meccanismi dell'immunità innata e di quella acquisita sono interdipendenti tra di loro, per esempio i prodotti attivati del complemento favoriscono la produzione di anticorpi e agiscono in genere contemporaneamente nelle diverse nefropatie assumendo di volta in volta un ruolo preponderante o ancillare (2). Nelle glomerulonefriti post-infettive o nella nefrite lupica ovviamente si pensa a immunocomplessi formati da antigeni e anticorpi che si vadano a fissare sulle strutture glomerulari, anche se alcuni passaggi di questi processi sono tutt'altro che definiti (12). Nella glomerulonefrite da anticorpi anti membrana basale glomerulare (anti-GBM) l'antigene è in grado di indurre la stimolazione delle cellule T con formazione di semilune glomerulari (13). In questa patologia le cellule Treg hanno un'emivita molto lunga e vi è un'inversione del rapporto cellule T effettrici/regolatrici. In altre nefropatie in cui l'infiammazione è assente possono essere pre-

senti delle mutazioni genetiche che determinano alterazioni di strutture (14), come avviene nella glomerulosclerosi focale, o ancora possono essere presenti fattori permeabilizzanti derivanti dalle cellule T come si suppone nella glomerulopatia a lesioni minime (15).

### TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

La terapia delle nefropatie immuno-mediate si basa essenzialmente sull'utilizzo di molecole in grado di interferire con questi meccanismi, bloccarli e ridurli. Le classi dei farmaci impiegati sono storicamente gli steroidi, gli immunosoppressori e gli inibitori della calcineurina associati a volte alla plasmateresi.

I glucocorticoidi si legano a un recettore cellulare e modificano la trascrizione di specifici geni e quindi la sintesi proteica. A dosi elevate inibiscono l'assemblaggio di proteine e quindi il loro effetto è praticamente immediato, mentre a dosi minori bloccano l'attività di

NF-kB e la loro azione richiede un tempo maggiore.

Gli immunosoppressori hanno azioni diverse: gli alchilanti alterano il DNA, l'azatioprina è un antimetabolita e l'acido mofetil micofenolato impedisce la sintesi delle purine. Tutti questi meccanismi hanno come effetto finale una riduzione della riproduzione cellulare e delle molecole prodotte, in particolare citochine e chemochine.

La ciclosporina A un inibitore della calcineurina, determina una riduzione dei linfociti immunocompetenti e agisce prevalentemente contro i meccanismi della flogosi legati all'immunità cellulare (16).

La plasmateresi costituisce una tecnica in grado di rimuovere rapidamente dal plasma gli anticorpi e i prodotti della flogosi ed è efficace soprattutto nelle patologie con anticorpi patogeni come la glomerulonefrite da anticorpi anti membrana basale.

### Risultati e limiti della terapia immunosoppressiva

La terapia immunosoppressiva ha sicuramente portato a ottimi risultati nel trattamento delle patologie immuni del rene. Ne sono prova i risultati straordinari ottenuti con gli steroidi nella nefrite lupica soprattutto con l'introduzione delle alti dosi e dei boli di steroide e/o ciclofosfamide o gli ottimi risultati che si hanno con l'utilizzo della ciclofosfamide nelle vasculiti necrotizzanti ANCA-associate (17, 18). Tuttavia i limiti e gli insuccessi della terapia immunosoppressiva sono evidenti anche nella pratica clinica. Le patologie immuno-mediate del rene sono dovute alla coesistenza di numerosi meccanismi patogenetici e l'utilizzo di farmaci con differenti meccanismi d'azione è giustificato dalla loro capacità di interferire nei vari step del sistema immune. Vengono somministrate al paziente le differenti molecole in tempi successivi o anche contemporaneamente

(riducendo le dosi). La valutazione viene fatta in base a parametri clinici come la creatininemia e/o la proteinuria che sono importanti ma altresì non specifici. Inoltre questi farmaci sono associati a importanti effetti collaterali sia immediati (tossicità midollare) che a lungo termine (insorgenza di neoplasie) (16).

A fronte di tali problematiche la ricerca di base è al lavoro per l'utilizzo di nuove molecole. Molte di queste sono state introdotte nel tempo nell'armamentario del nefrologo, altre non hanno trovato utilizzo e altre ancora sono di recente introduzione e sono al vaglio dei risultati ottenuti nella pratica clinica.

### Gli anticorpi monoclonali

Recentemente la terapia delle nefropatie immuno-mediate ha iniziato a utilizzare in clinica gli anticorpi monoclonali. Attualmente sono in studio vari anticorpi monoclonali diretti contro proteine di membrana espresse sulle cellule B, contro citochine stimolanti le cellule B o contro i componenti del complemento (19).

L'anticorpo monoclonale più utilizzato in nefrologia è sicuramente il Rituximab, ovvero un anticorpo diretto contro l'antigene CD20 dei linfociti B. È un anticorpo monoclonale chimerico, che contiene catene leggere e pesanti murine nella regione variabile e IgG umane nella regione costante. Questa configurazione consente di utilizzare una quantità minore di anticorpo murino per prolungare l'emivita del farmaco (20). Il Rituximab, una volta legato al CD20, determina la lisi del linfocita B attivando la citotossicità diretta e quella dipendente da anticorpi; il risultato finale è una deplezione dei CD20 che può persistere sino a 12 mesi. La deplezione dei linfociti B di memoria determina una modifica dell'assetto della risposta immune (21): ridotta produzione di anticorpi e di citochine, alterazione del processo di presentazione dell'antigene alle cellule B e

riduzione dell'attività dei CD40 con successivo possibile miglioramento nel tempo del decorso della malattia. Questa profonda interferenza del Rituximab nei processi immuni, tramite la deplezione delle cellule B, costituisce il razionale per il suo impiego nelle patologie immuno-mediate (19).

Il farmaco è stato indicato per il trattamento del linfoma non-Hodgkin e della leucemia linfatica cronica. Successivamente è stato riconosciuto per la terapia dell'artrite reumatoide e delle vasculiti e infine il suo utilizzo è stato rivolto ad altre patologie.

In nefrologia il Rituximab è stato utilizzato in alcune glomerulonefriti sia primitive che secondarie e nella prevenzione del rigetto di trapianto (18, 22-24).

### Glomerulonefriti primitive

La glomerulonefrite membranosa è caratterizzata dalla presenza in genere di una grave proteinuria nefrosica e il trattamento è tuttora incerto e dibattuto. Vi sono Autori che hanno un atteggiamento conservativo e utilizzano solo farmaci di supporto e antiproteinurici, altri utilizzano steroidi alternati ad agenti alchilanti (schema Ponticelli), mentre altri ancora utilizzano la ciclosporina A (25). I risultati sono dibattuti e pertanto vi è molto interesse a conoscere i risultati della terapia con Rituximab rivolta principalmente a ridurre la proteinuria e la sindrome nefrosica. Al momento esistono alcuni *trial* che descrivono come una parte consistente di pazienti con glomerulonefrite membranosa possa beneficiare del trattamento con Rituximab.

La sindrome nefrosica steroide-dipendente o steroide-resistente dovuta a glomerulopatia a lesioni minime o a glomerulo sclerosi focale e segmentale è un altro settore in cui è stato utilizzato il Rituximab. Nei casi di sindrome nefrosica steroide-dipendente il Rituximab ha il

ruolo di risparmiare l'utilizzo di cortisone a dosi elevate che è associato a gravi effetti collaterali (obesità, diabete, ecc.) e i risultati descritti sembrano promettenti. Nei casi di sindrome nefrosica resistente agli steroidi e agli immunosoppressori è descritto che in una certa percentuale di pazienti l'utilizzo del Rituximab era seguito da un remissione della sindrome nefrosica.

### Glomerulonefriti secondarie

Il *lupus* eritematoso sistemico è caratterizzato dalla produzione di un ampio numero di auto-anticorpi che determinano una malattia sistemica dovuta alla deposizione dei complessi immuni antigene-anticorpo nei vari organi. La terapia della nefrite lupica si basa sull'utilizzo dei vari farmaci immunosoppressori a variabile dosaggio con combinazioni diverse a seconda della gravità delle lesioni (classi istologiche secondo la classificazione ISN/RPS). D'altra parte, nonostante tutti i farmaci a disposizione, vi sono alcuni pazienti che non rispondono alla terapia e che progrediscono nella gravità della loro situazione clinica (26). Pertanto in questo gruppo di pazienti è sembrato naturale intervenire con il Rituximab e al momento si vanno accumulando numerose evidenze di efficacia. Tuttavia, proprio per la grande variabilità della malattia lupica e per la difficoltà di avere *trial* controllati, i risultati seppur promettenti non sono ancora definitivi.

Le forme di vasculite associate alla presenza di ANCA sia P-ANCA che C-ANCA sono state un altro capitolo in cui si è utilizzato il Rituximab. Negli studi eseguiti è emerso che il Rituximab è efficace come la ciclofosfamida nell'indurre la remissione delle fasi acute ma è anche molto efficace nel trattamento delle forme refrattarie e/o recidivanti.

La crioglobulinemia mista è una patologia mediata in genere dal-

la formazione di IgM monoclonali (fattore reumatoide) dirette verso le IgG policlonali con associate manifestazioni cliniche renali ed extra renali. Questa patologia è frequentemente associata alla presenza del virus C dell'epatite. Alcuni anni fa si era soliti trattare questi pazienti con alte dosi di cortisone e ciclofosfamide con risultati non sempre ottimali. Successivamente alla scoperta dell'associazione con il virus C dell'epatite è stata proposta la terapia con l'interferone allo scopo di eradicare l'agente infettivo. Tuttavia i risultati non sono stati così brillanti come si poteva pensare (27). Pertanto è stata tentata anche la terapia con Rituximab con l'intento di ridurre la produzione di crioglobuline tramite la deplezione dei linfociti e i risultati sembrano essere incoraggianti.

### Trapianto renale

L'impiego del Rituximab si è ampliato anche nel campo del trapianto renale ed è stato studiato per contrastare e ridurre il livello di anticorpi preformati sia per il sistema ABO che per i pazienti ipersensibilizzati verso il sistema HLA. È stato impiegato anche nella terapia della prevenzione del rigetto nei pazienti con trapianto e, da ultimo, nella terapia delle malattie linfoproliferative post-trapianto. Le casistiche sono limitate, tuttavia in ognuno di questi settori il Rituximab sembra poter apportare un contributo positivo in associazione alle altre terapie già in uso.

### Eculizumab

Un altro anticorpo monoclonale che viene visto con interesse dai nefrologi è l'Eculizumab nella terapia della sindrome emolitico uremica atipica. La sindrome emolitico ure-

mica è definita dalla triade anemia emolitica meccanica, trombocitopenia e insufficienza renale. La forma atipica è la forma non associata a *Shiga-toxin-HUS*, allo streptococco *pneumoniae* o ad altre cause. Vi è invece un'alterazione della regolazione della via alterna del complemento. Costituisce il 5-10% delle forme nei bambini ma è la maggiore causa nelle forme dell'adulto. Sono state dimostrate mutazioni per i geni che codificano per le proteine regolatrici del complemento e del fattore C3. La plasmaferesi costituisce la prima linea di trattamento, ma recentemente l'utilizzo di questo anticorpo monoclonale diretto contro il C5 si è associato a importanti successi clinici. L'Eculizumab è in grado di bloccare la scissione di C5 a C5b impedendo così di fatto la formazione del C5b-9 (MAC), potente mediatore dei processi di danno tissutale. Al momento esistono solo poche segnalazioni in letteratura che sembrano decisamente positive e si guarda con interesse a Eculizumab per la terapia delle glomerulonefriti associate ad attivazione/difetti del sistema complementare come la membrano-proliferativa tipo I e II (malattia a depositi densi) (28).

### PROBLEMATICHE

In questa introduzione si è cercato di riassumere i meccanismi patogenetici delle nefropatie immuno-mediate e i farmaci che possono essere utilizzati per contrastare il danno renale.

A fronte dei successi terapeutici ottenuti negli anni è evidente che la patologia immuno-mediate è un processo che provoca lesioni gravi del parenchima renale sino al quadro clinico dell'insufficienza renale

terminale. Quindi vengono accolti positivamente nuovi farmaci in grado di interferire nei processi immuni: tra questi attualmente sono nella fase di pratica clinica in nefrologia gli anticorpi monoclonali come Rituximab ed Eculizumab.

Restano aperte numerose problematiche con la terapia con anticorpi monoclonali, per esempio le dosi e gli schemi terapeutici da utilizzare. Per il Rituximab sono stati proposti schemi differenti: 375 mg/m<sup>2</sup> per quattro settimane consecutive oppure 1 g ogni 2 settimane; altri ancora suggeriscono che l'effetto terapeutico debba essere valutato con la conta dei linfociti CD20. Inoltre non vi sono protocolli su quando utilizzare il farmaco, se in concomitanza o meno con la terapia steroidea e immunosoppressiva.

Altro problema aperto è la sicurezza di questi farmaci sia a breve termine con la possibilità di slatentizzare infezioni silenti (leucoencefalite) sia per quanto riguarda gli effetti a lungo termine, che sono a tutt'oggi sconosciuti.

Per cercare di analizzare tutte queste problematiche abbiamo chiesto a 2 nefrologi di rivedere la letteratura e di esporre i lati positivi (PROS) e quelli che fanno sorgere dubbi (CONS) della terapia con anticorpi monoclonali in base alle loro esperienze cliniche.

### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non aver alcun conflitto di interessi con i contenuti del manoscritto, di non aver effettuato studi sperimentali su esseri umani e/o animali, le immagini e le tabelle non sono soggette ad autorizzazioni.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nangaku M, Couser WG. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 183-91.
2. Couser WG. Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 381-99.
3. Anders H. Toll-like receptors and danger signaling in kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1270-4.
4. Goncalves GM, Castoldi A, Braga TT, Camara NO. New roles for innate immune response in acute and chronic kidney injuries. *Scand J Immunol* 2011; 73: 428-35.
5. Pickering M, Cook HT. Complement and glomerular diseases: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 271-7.
6. Puri TS, Qigg RJ. The many effects of complement C3 and C5 binding proteins in renal injury. *Semin Nephrol* 2001; 27: 321-37.
7. Wilson CB, Dixon FJ. Diagnosis of immunopathologic renal disease. *Kidney Int* 1974; 5: 389-401.
8. Cochran CG, Koffler D. Immune complex disease in experimental animals and man. *Adv Immunol* 1973; 16: 185-264.
9. Couser WG. Mechanisms of glomerular injury in immune-complex disease. *Kidney Int* 1985; 17: 1-13.
10. Kim AH, Markiewicz MA, Shaw AS. New roles revealed for T cells and DCs in glomerulonephritis. *J Clin Invest* 2009; 119: 1074-6.
11. Strom TB, Kolkumanda M. Recently discovered T cell subsets cannot keep their commitments. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1677-80.
12. Agmon-Levin N, Mosca M, Petri M, Shoenfeld Y. Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimmun Rev* 2011 [Epub ahead of print].
13. Tipping PG, Holdsworth SR. T cells in crescentic glomerulonephritis. 2006; 34: 598-610.
14. Liu Z, Blattner SM, Tu Y, et al. Alpha-actin-4 and CPL36 protein deficiencies contribute to podocyte defect in multiple human glomerulonephritis. *J Biol Chem* 2011; 286 (35): 30795-805.
15. Zhang S, Audard V, Fan Q, et al. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Contrib Nephrol* 2011; 169: 94-106.
16. Doyle MA, Turka LA. Immunosuppressive Therapy in Immunologic Renal Disease and Transplantation. In: Brady HR, Wilcox CS. *Therapy in Nephrology and Hypertension*, London: Saunders 2003; 12: 103-12.
17. Illei GG, Austin HA, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus methylprednisolone improve long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 248-57.
18. Wilde B, van Passen P, Witzke O, et al. New pathophysiological insights and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2011; 79: 599-612.
19. Ponticelli C, Coppo R, Salvadori M. Glomerular diseases and transplantation: similarities in pathogenetic mechanisms and treatment options. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 35-44.
20. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 2003; 22: 2211-30.
21. Takei T, Nitta K. Rituximab and minimal change nephrotic syndrome a therapeutic option. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 641-7.
22. Salama D, Pusey CD. Drug Insight: Rituximab in renal disease and transplantation. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006; 2: 221-8.
23. Ramanath V, Nistala R, Chaudhary K. Update on the role of Rituximab in kidney diseases and transplant. *Exp Opin Biol Ther* 2012; 12 (2): 223-33.
24. Jayne D. Role of Rituximab therapy in glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 14-7.
25. Cattran DC. Treatment of idiopathic membranous nephropathy in UpToDate 2012 website: [www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com).
26. Falk RJ, Schur PH, Appel GB. Therapy of diffuse or focal proliferative lupus nephritis in UpToDate 2012 website: [www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com).
27. Flamm S, Chopra S, Kaplan A, Appel GB. Treatment of essential cryoglobulinemia in UpToDate 2012 website: [www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com).
28. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 60.