

Łukasz Zdrojewski¹, Żaneta Smoleńska², Andrzej Mital³, Zbigniew Zdrojewski²,
Monika Lichodziejewska-Niemierko^{1, 4}, Alicja Dębska-Ślizień¹

¹Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Układowych Tkanki Łącznej i Geriatrii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

³Katedra i Klinika Hematologii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁴Zakład Medycyny Paliatywnej, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

Nefropatia w przebiegu toczenia układowego i zespołu antyfosfolipidowego — opis przypadku

Nephropathy in course of systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome — a case report

ABSTRACT

This article presents a clinical case of patient with systemic lupus erythematosus, lupus nephropathy and secondary antiphospholipid syndrome. The heterogeneous manifestations, early disease onset accompany severe disease course with multi organ

involvement and resistance to therapy. The role of renal biopsy in diagnosis of lupus nephropathy co-existing with antiphospholipid syndrome nephropathy was underlined.

Forum Nefrol 2018, vol 11, no 1, 33–38

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus nephropathy, antiphospholipid syndrome

OPIS PRZYPADKU

Pacjent 19-letni, dotychczas będący pod opieką pediatryczną z powodu rozpoznanego w 15. roku życia zespołu antyfosfolipidowego (APS, *antiphospholipid syndrome*) i rozpoznanego w 16. roku życia toczenia rumieniowatego układowego (SLE, *systemic lupus erythematoses*) został przyjęty do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii w lipcu 2015 roku. Rozpoznanie zespołu antyfosfolipidowego ustalono na podstawie 2-krotnie przebytego epizodu zakrzepicy żył głębokich podudzia prawego, pojedynczego incydentu zatorowości płucnej oraz obecności wysokiego miana przeciwciał antyfosfolipidowych — przeciwkardiolinowych i przeciwko beta-2-glikoproteinie-1 w klasach IgG i IgM.

Obecne były także autoprzeciwciała przeciwko fosfatydyloserynie. Ponadto chory spełnił następujące kryteria SLE według Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR, *American College of Rheumatology*) z 1997 roku: zmiany skórne, zapalenie stawów, obecne przeciwciała przeciwjądrowe ANA Hep-2 (*antinuclear antibody*) oraz przeciwko antygenowi Smith (anty-Sm). Dotychczas pacjent leczony był metylprednizolonem, azatiopryną, hydroksychlorochiną i warfaryną. Z powodu przewlekającego się gojenia owrzodzenia na prawym podudziu poddany był również leczeniu hiperbarycznemu. W badaniach immunologicznych dominowały nadal wysokie miana przeciwciał antyfosfolipidowych oraz przeciwjądrowych (ANA Hep-2 1:640), stwierdzono obecność autoprzeciwciał dsDNA

Adres do korespondencji:

dr n. med. Łukasz Zdrojewski
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób
Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
e-mail:
lukasz.zdrojewski@gumed.edu.pl

▶▶Przyjmując
pacjenta do
Kliniki Nefrologii,
rozpoznano ciężkie
zaostrenie tocznia
rumieniowatego
układowego
(skala SLEDAI
— 14 punktów),
aktywny zespół anty-
fosfolipidowy◀◀

oraz obniżone stężenie składowej dopełniacza C3 — 0,46 (norma 0,9–1,8). Wobec aktywnej postaci SLE [10 pkt wg skali aktywności choroby SLEDAI (*SLE Disease Activity Index*)], stwierdzanych cech aktywnego APS, zintensyfikowano dotychczasowe leczenie, dołączając mykofenolan mofetilu w dawce 2 × 1,0 g. Wobec braku poprawy po zastosowanym leczeniu, to znaczy utrzymujących się zmianach skórnych i stale obecnej zakrzepicy, zdecydowano następnie o rozpoczęciu terapii cyklofosfamidem. Łącznie, od lutego do lipca 2015 roku, podano 6,0 g cyklofosfamidu. W tym czasie chory otrzymywał również metylprednizolon w dawce 8 mg oraz hydroksychlorochinę (2 × 200 mg) oraz leczenie przeciwkrzepliwe.

Zaledwie miesiąc później, w sierpniu 2015, chory był hospitalizowany w Klinice Kardiologii z powodu zapalenia mięśnia sercowego z odczynem osierdziowym. W echokardiografii nie stwierdzono zaburzeń kurczliwości. Jednakże, wobec dolegliwości bólowych w klatce piersiowej oraz podwyższonych markerów martwicy mięśnia sercowego, zdecydowano o wykonaniu koronarografii, w której nie stwierdzono zmian w naczyniach wieńcowych. Wysunięto podejrzenie zapalenia mięśnia sercowego oraz zintensyfikowano steroidoterapię (metylprednizolon 16 mg/d.), uzyskując częściową poprawę kliniczną. W badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym 4 miesiące później (grudzień 2015 r.) wykazano cechy nadal aktywnego procesu zapalnego mięśnia sercowego i ponownie zwiększono dawkę metylprednizolonu do 28 mg/dobę. Równocześnie chory skarżył się na występujące sporadycznie krwioplucie. W wykonanym CT klatki piersiowej opisano obustronnie nieregularne nieostre obszary „matowej szyby” w polach dolnych płuc — obraz nasuwał podejrzenie zmian w przebiegu krwawienia śródpecherzykowego, jednakże bronchofiberoskopia nie potwierdziła cech krwawienia. Wobec powyższego, kontynuowano dotychczas stosowane leczenie przeciwkrzepliwe, redukując jedynie dawkę rywaroksabanu z 20 do 10 mg/dobę.

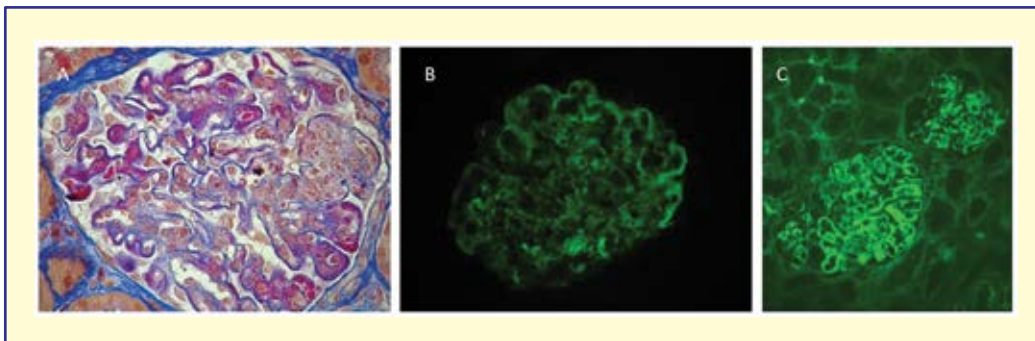
W kwietniu 2016 roku zaobserwowano po raz pierwszy wzrost stężenia kreatyniny z 1,1 do 1,36 mg/dl oraz po raz pierwszy wykazano białkomocz 2,5 g/dobę. Jednocześnie stwierdzono obniżone stężenie obydwu składowych dopełniacza C3 i C4 (kolejno 0,04, 0,02, przy wartościach prawidłowych C3 — 0,9–1,8, C4 — 0,1–0,4 g/l) oraz po raz pierwszy wykazano białkomocz 2,5 g/dobę. Zdecydowano o intensyfikacji leczenia — podaniu cyklofos-

famidu (2 pulsły dożylnie po 1,0 g) oraz skierowano pacjenta do Kliniki Nefrologii w celu wykonania biopsji nerki. W okresie pomiędzy pobytami w szpitalu nastąpiło nasilenie zmian rumieniowo-grudkowych na skórze twarzy, kończyn górnych, owrzodzeń na skórze i błonach śluzowych. Z powodu dolegliwości bólowych przy przełykaniu, chory zaprzestał przyjmowania pokarmów stałych, żywił się głównie dietą papkowatą, doszło do utraty masy ciała około 6 kg w ciągu 2 tygodni.

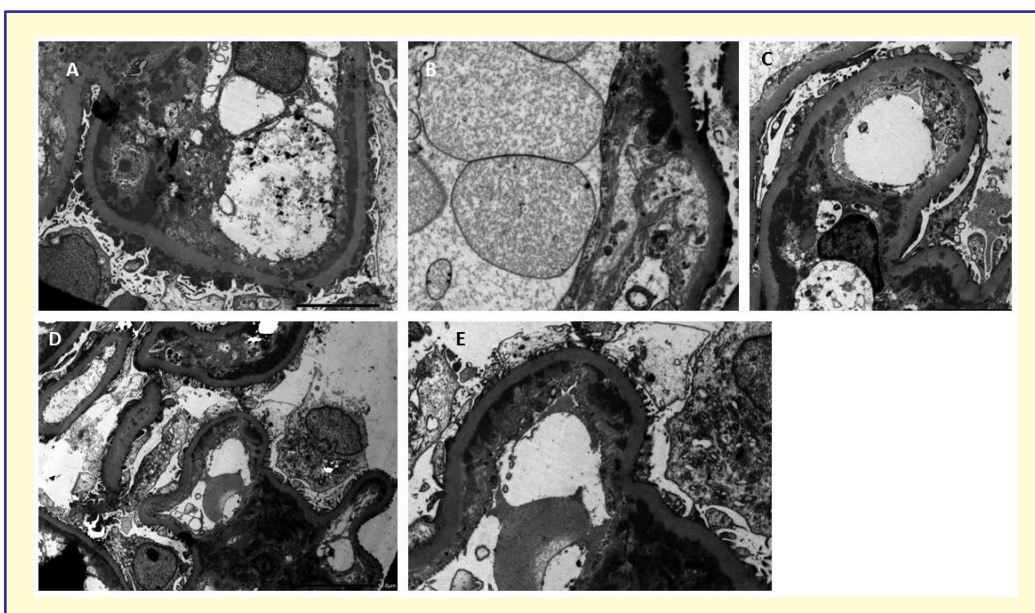
Przyjmując pacjenta do Kliniki Nefrologii, rozpoznano ciężkie zaostrenie tocznia rumieniowatego układowego (skala SLEDAI — 14 punktów), aktywny zespół antyfosfolipidowy. Leczenie rozpoczęto od wykonania 6 zabiegów plazmaferezy, następnie podano 3 dożylnie bolusy metylprednizolonu w łącznej dawce 3,0 g, a następnie metylprednizolon w dawce 24 mg/dobę *p.o.* Obserwowano szybkie ustępowanie zmian skórnych, gojenie owrzodzeń na śluzówce jamy ustnej i poprawę samopoczucia.

Pod koniec hospitalizacji (czerwiec 2016 r.) wykonano biopsję nerki. W uzyskanym materiale stwierdzono między innymi poszerzenie mezangium związane z przybytkiem komórek i macierzy, zdwojenie i pogrubienie okonturowania kapilar, odcinkowe włókniste pogrubienie torebek Bowmana części kłębuszków. Opisano również obrzmienie cytoplazmy nabłonka części cewek. Badanie metodą immunofluorescencji wykazało obecność obfitych, ziarnistych złogów IgG, C1q, C3, lekkich łańcuchów kappa zlokalizowanych w mezangium kłębuszków oraz śladowych złogów IgM i IgA wzdłuż okonturowania kapilar kłębuszkowych, a także w ścianie niektórych tętnic. Ostatecznie postawiono histopatologiczne rozpoznanie nefropatii toczniowej w klasie III (*focal LN, active lesions*) według ISN/RPS, w części segmentów kłębuszkowych cechy nefropatii błoniastej (klasa V) (ryc. 1), komponent miernie nasilonej ostrej mikroangiopatii zakrzepowej oraz ostre uszkodzenie nabłonka cewkowego (ryc. 2).

Poza opisanym leczeniem immunosupresyjnym, pacjent stale otrzymywał leczenie przeciwkrzepliwe dalteparyną w terapeutycznej dawce 2 × 7500 j.m./dobę, bez rutynowego monitorowania aktywności anty-Xa. W lipcu 2016 roku doszło do kolejnego epizodu zatorowości płucnej, powikłanego krwawieniem śródpecherzykowym, potwierdzonym badaniem angio-CT tętnic płucnych. W takiej sytuacji, zdecydowano się intensyfikować leczenie



Rycina 1. Nefropatia toczniowa w klasie III według ISN/RPS. **A.** Barwienie AFOG; segmentalny rozplam wewnątrzkapilarne, w części kapilar podśródbłonkowe złoże białkowe. **B i C.** Badanie metodą immunofluorescencji; złoże IgG, lambda i kappa wzdłuż okonturowania kapilar oraz w mezangium. Dzięki uprzejmości dr hab. n. med. A. Ptaśińskiej-Perkowskiej



Rycina 2. Badanie mikroskopii elektronowej. Nefropatia toczniowa w klasie III według ISN/RPS. **A.** Bezpostaciowe złoże podnabłonkowe, w mezangium i podśródbłonkowe; **B.** Bezpostaciowe złoże podśródbłonkowe, poszerzenie i rozrzedzenie rejonu podśródbłonkowego typowe dla mikroangiopatii zakrzepowo-zatorowej (TMA); **C.** Bezpostaciowe złoże w mezangium i podśródbłonkowe, poszerzenie rejonu podśródbłonkowego typowe dla TMA; **D i E.** Bezpostaciowe złoże w mezangium i podśródbłonkowe, splatnienie wypustek podocytyarnych (D). Dzięki uprzejmości dr hab. n. med. A. Ptaśińskiej-Perkowskiej

przeciwwkrzepliwe: zwiększono dawkę dalteparyny do $2 \times 10\,000$ j.m. oraz włączono docelowe leczenie warfaryną.

Wobec obserwowanej aktywności nefropatii toczniowej z dobowym białkomoczem 7 g/dobę, wystąpienia kolejnego ciężkiego powikłania zespołu antyfosfolipidowego pod postacią zatorowości płucnej, przy stałe utrzymujących się wysokich mianach przeciwciał antyfosfolipidowych, zdecydowano się podjąć próbę leczenia immunosupresyjnego z zastosowaniem rytuksymabu w dawce 750 mg. Po podaniu pierwszej dawki uzyskano przedłużającą się deplecję limfocytów B CD19 i CD

20, tak, że kolejną dawkę rytuksymabu można było podać dopiero 3 miesiące później. Jednocześnie zanotowano obniżenie się białkomoczu poniżej zakresu nerczykowego (1,64 g/d.) oraz normalizację stężenia kreatyniny (0,99 mg/dl). Nie udało się jednak uzyskać immunologicznej remisji zespołu antyfosfolipidowego. Łącznie w okresie od lipca 2016 do maja 2017 podano 5-krotnie rytuksymab w dawkach 500 do 750 mg/dobę. Przez cały ten okres kontynuowano dotychczasowe leczenie immunosupresyjne, czyli metylprednizolon 1×30 mg z redukcją do 16 mg/dobę, hydroksychlorochinę 1×200 mg/dobę, a w paż-

▶▶ Zdecydowano się podjąć próbę leczenia immunosupresyjnego z zastosowaniem rytuksymabu ◀◀

dzienniku 2016 roku dołączono mykofenolan mofetilu 2 × 1,0 g/dobę.

W okresie tym wystąpiły jednakże kolejne powikłania wynikające z nadal utrzymującej się wysokiej aktywności choroby. Pierwszą z nich była ostra zakrzepica lewej żyły podkolanowej, do której doszło pomimo prowadzonego leczenia przeciwkrzepliwego warfaryną. Uznano, że prawdopodobną przyczyną mogło być nieskuteczne utrzymywanie terapeutycznych zakresów międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) w wyniku słabego zdyscyplinowania pacjenta i znacznej niedogodności w monitorowaniu INR w oddalonym od miejsca zamieszkania pacjenta ośrodku zdrowia. Podjęto decyzję o powrocie do leczenia heparyną drobnocząsteczkową, ustalając jej skuteczną dawkę leczniczą za pomocą oznaczenia aktywności anty-Xa (dalteparyna 2 × 7500 jm.).

Kolejnym zdarzeniem było zaostrzenie zmian skórnych pod postacią żywoczerwonego rumienia twarzy, nasilenia zmian o charakterze rumienia krążkowego na kończynach górnych. Zbiegło się to również z wykryciem krążących krioglobulin. Podjęto decyzję o przeprowadzeniu 3 zabiegów plazmaferezy leczniczej, które poprzedziły ostatnią — piątą — dawkę rytuksymabu.

W maju 2017 roku przeprowadzono autoprzeszczep skóry w miejsce niegojącego się owrzodzenia podudzia, jednak zaledwie 2 miesiące później stwierdzono martwicę przeszczepionego płata skórniego.

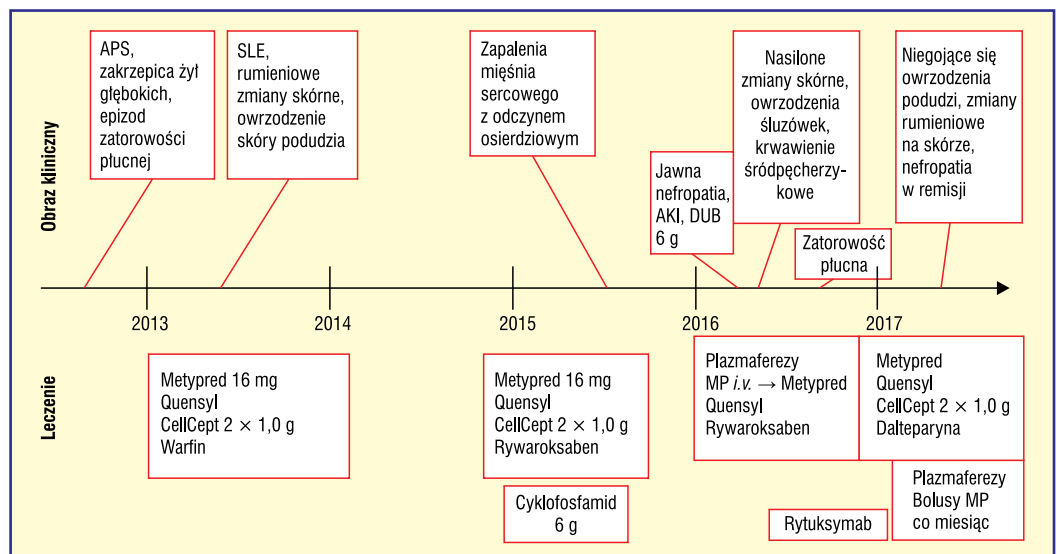
Na przestrzeni od lipca do października 2017 roku 4-krotnie wykonywano cykle zabiegów plazmaferezy w odstępach miesięcznych.

Na chwilę obecną pacjent nie uzyskał remisji APS i SLE. Regularnie wymaga hospitalizacji, podczas których wykonywane są plazmaferezy i podawane pulsy metylprednizolonu. Należy jednak zaznaczyć, że od czasu wdrożenia comiesięcznych planowych plazmaferez nie obserwowano nowych incydentów zakrzepowo-zatorowych i pogorszenia funkcji nerek.

Przebieg choroby, objawy i zastosowane leczenie podsumowano na rycinie 3 i w tabeli 1.

DYSKUSJA

Przedstawiony przypadek kliniczny dotyczący młodego pacjenta ukazuje złożoną mozaikę współistniejących zespołów chorobowych (toczeń układowy z zajęciem nerek, zespół antyfosfolipidowy, krioglobulinemia). Taki obraz kliniczny utrudnia diagnostykę i postawienie jednoznacznego rozpoznania, a co za tym idzie, utrudnia podjęcie skutecznej terapii. Nasz przypadek dotyczy chorego, u którego objawy wystąpiły jeszcze przed 15. rokiem życia (ryc. 3). Pierwszymi manifestacjami choroby były objawy związane z APS (zakrzepica i zatorowość płucna, a następnie niegojące się martwicze owrzodzenia skórne). Rozpoznanie SLE postawiono dwa lata później na podstawie objawów klinicznych (charakterystyczne zmiany skórne o typie rumienia na twarzy, zapalenie mięśnia sercowego, zajęcie nerek),



Rycina 3. Podsumowanie przebiegu choroby, objawów klinicznych i zastosowanego leczenia. APS (*antiphospholipid syndrome*) — zespół antyfosfolipidowy; SLE (*systemic lupus erythematoses*) — toczeń rumieniowaty układowy; AKI (*acute kidney injury*) — ostre uszkodzenie nerek; DUB — dobowa utrata białka; MP — metylprednizolon

Tabela 1. Wybrane parametry immunologiczne i biochemiczne

Badanie		Rok obserwacji				
		2013	2014	2015	2016	2017
ANA Hep2	Norma laboratoryjna	1:640 typ homogeny/ziarnisty	–	–	1:640 ziarnisty; 1:12560 cytoplazmatyczny	–
Przeciwciała dsDNA	(< 100 IU/ml)	35,85		42,2	90,86	34,47
Składowa dopełniacza C3	(0,9–1,8 g/l)			0,27	0,85	
Składowa dopełniacza C4	(0,1–0,4 g/l)			0,02	0,02	
Przeciwciała przeciwko kardiolinie						
IgA	(< 10 U/ml)	> 120		33,11		30,4
IgM	(< 7 U/ml)	> 120		> 88		> 88
IgG	(< 10 U/ml)	> 120		106,03		> 132
Przeciwciała przeciwko fosfatydyloserynie						
IgM	(< 10 U/ml)	> 120			> 110	> 110
IgG	(< 10 U/ml)	> 120			> 110	89,45
Przeciwciała przeciwko β_2 -glikoproteinie						
IgG	(< 5 U/ml)				> 110	> 110
IgA	(< 5 U/ml)					72,21
Kreatynina	(0,6–1,3 mg/dl)	N	N	N	1,1–1,36–1,1	1,04
Dobowa utrata białka z moczem	[g/d.]	–	–	–	2,5	1,6

wyniki badań immunologicznych (przeciwciała ANA Hep-2, p/dsDNA).

Wydaje się uzasadnione twierdzenie, że w tym przypadku można zaobserwować powikłania zespołu antyfosfolipidowego wtórnego do SLE. Potwierdza to przebieg kliniczny z obserwowanymi na przemienne występującymi objawami obu zespołów. Liczne dane literaturowe wskazują, że przebieg tocznia układowego wieku dziecięcego (c-SLE) wykazuje wyraźne różnice epidemiologiczne, kliniczne i serologiczne w porównaniu z postacią pojawiającą się u osób dorosłych. Toczeń układowy wieku dziecięcego dotyczy znacznie częściej płci męskiej w porównaniu z grupą chorych dorosłych; c-SLE przed 12. rokiem życia występuje w stosunku kobiet do mężczyzn 3–5:1, w okresie dojrzewania 5:1, w wieku dorosłym 9:1 [1]. W postaci dziecięcej szybciej niż u dorosłych i w bardziej agresywny sposób dochodzi do zmian w ważnych narządach, takich jak nerki, układ nerwowy oraz układ krwiotwórczy. W postaci dziecięcej w odróżnieniu od dorosłych stwierdza się liczne autoprzeciwciała przeciwko różnym składnikom jądra komórkowego, co często utrudnia wczesne postawienie diagnozy. Opi-

sany przypadek chorego potwierdza te odrębności [2–5].

Jak stwierdzono w artykule pogładowym dotyczącym nefropatii związanej z APS (APSN) zamieszczonym w poprzednim numerze „Forum Nefrologicznego”, częstość jej występowania sięga 40% chorych z SLE i obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL) [6].

W wykonanej biopsji nerki stwierdzono cechy nefropatii toczniowej w klasie III i V zmian. Jednakże uwagę zwraca również komponenta mikroangiopatii zakrzepowo-zatorowej, co z kolei może być wykładnikiem zmian w przebiegu APSN. Klinicznie nefropatia manifestowała się okresami zaostrzeń, którym towarzyszył wzrost stężenia kreatyniny oraz białkomocz nerczycowy. Chory był leczony pulsami metylprednizolonu, a następnie otrzymywał ten lek doustnie. Otrzymał także 1 cykl leczenia cyklofosfamidem w sumarycznej dawce 6,0 g. Niestety, mimo nawrotu cech aktywnej nefropatii, nie było możliwe podanie kolejnych dawek cyklofosfamidu z powodu zgłaszanej przez pacjenta złej tolerancji takiego leczenia (chory otrzymał jedynie 1 dawkę drugiego cyklu). Zdecydowano się natomiast na zastosowanie leczenia drugiego rzutu z zastosowaniem rytuksyma-

►►Poza poprawą funkcji nerek trudno mówić o osiągnięciu remisji choroby◄◄

bu. W efekcie, uzyskano remisję nefropatii pod postacią zmniejszenia białkomoczu do wartości subnerczycowych i stabilizacji stężenia kreatyniny w zakresie 1,1–1,3 mg/dl.

Ponadto wtórnie rozpoznano krieglobulinemię mieszaną typu 3. W odróżnieniu od typu 1 i 2, choroba ta nie jest związana z chorobami onkohematologicznymi czy infekcją wirusami hepatotropowymi, lecz może towarzyszyć chorobom układowym tkanki łącznej. Objawy kliniczne obserwowane u opisywanego pacjenta nie przyjmowały obrazu charakterystycznego dla krieglobulinemii. Najbardziej dokuczliwe dla pacjenta objawy skórne pod postacią owrzodzenia i martwicy skóry podudzia oraz nieskuteczny w efekcie autoprzeszczep skóry, leżą w spektrum objawów APS. U chorego stwierdzono przeciwciała antyfosfolipidowe w klasie IgA w wysokim mianie, co według nie-

których badaczy wiąże się z obecnością częstszych owrzodzeń skóry i zapalenia naczyń w tym zespole [7, 8]. Dane literaturowe potwierdzają skuteczność leczenia rytuksymabem nefropatii toczniowej i obserwowany brak wpływu na zmiany skórne i objawy neurologiczne [9, 10].

WNIOSKI

Przedstawiony opis przypadku dobitnie obrazuje złożoną sytuację kliniczną, współwystępowanie wielonarządowych manifestacji u chorego z toczniem układowym z zajęciem nerek i zespołem antyfosfolipidowym. Jak dotychczas, w opisywanym przypadku poza poprawą funkcji nerek trudno mówić o osiągnięciu remisji choroby. Chory jest zależny od regularnych plazmaferez i powtarzanych pulsów metylprednizolonu.

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono przypadek kliniczny pacjenta z toczniem rumieniowatym układowym, nefropatią toczniową i wtórnym zespołem antyfosfolipidowym. Bogactwo objawów i wczesny początek choroby towarzyszą ciężkiej postaci klinicznej z zajęciem kluczowych narządów wewnętrznych,

licznymi nawrotami i opornością na stosowaną terapię, zarówno pierwszego, jak i drugiego rzutu. Podkreślono również rolę biopsji nerki w diagnostyce nefropatii toczniowej współistniejącej z zajęciem nerek w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego.

Forum Nefrol 2018, tom 11, nr 1, 33–38

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, nefropatia toczniowa, zespół antyfosfolipidowy

Piśmiennictwo

1. Fatemi A., Matinfar M., Smiley A. Childhood versus adult-onset systemic lupus erythematosus: long-term outcome and predictors of mortality. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36: 343–350.
2. Huggins J.L., Holland M.J., Brunner H.I. Organ involvement other than lupus nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016; 25: 857–863.
3. Quinlan C., Marks S.D., Tullus K. Why are kids with lupus at an increased risk of cardiovascular disease? *Pediatr. Nephrol.* 2016; 31: 861–883.
4. Bhaduria D., Etta P., Kaul A., Prasad N. Childhood lupus with microangiopathic antiphospholipid syndrome and pulmonary hemorrhage. *Indian. Pediatr.* 2015; 52: 333–334.
5. Freeman H., Patel J., Fernandez D., Sharples P., Ramanan A.V. Fitting and flailing: recognition of paediatric antiphospholipid syndrome. *Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed.* 2014; 99: 28–36.
6. Zdrojewski Z., Zdrojewski Ł. Zmiany w nerkach w zespole antyfosfolipidowym. *Forum Nefrol.* 2017; 10: 241–249.
7. Mejjide H., Sciascia S., Sanna G. i wsp. The clinical relevance of IgA anticardiolipin and IgA anti-beta2 glycoprotein I antiphospholipid antibodies: a systematic review. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12: 421–425.
8. Andreoli L., Fredi M., Nalli C. i wsp. Clinical significance of IgA anti-cardiolipin and IgA anti-beta2glycoprotein I antibodies. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2013; 15: 343.
9. Basu B., Roy B., Babu B.G. Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32: 1013–1021.
10. Pirone C., Mendoza-Pinto C., van der Windt D.A. i wsp. Predictive and prognostic factors influencing outcomes of rituximab therapy in systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2017; 47: 384–396.