

# CAN XVI

## EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA GRUPO DE TRABAJO GLOMERULOPATÍAS

**HOSPITAL NAVAL**

**Gustavo Lancestremere**

**HOSPITAL FERNANDEZ**

**Valeria Albertón**

**HOSPITAL BRITÁNICO**


**Vanesa Pomeranz  
Alejandro Iotti  
Hernán Trimarchi**

# CASO 1

# Antecedentes

- Sexo masculino
- 56 años
- Sedentario
- Tabaquista
- Hipertensión arterial
- Obesidad
- Anemia
- Vasculopatía periférica



- ❖ Febrero 2009
  - Pérdida de peso
  - Dolor y parestesias en miembros inferiores
- 
- Laboratorio
  - Ecodoppler venoso de miembros inferiores
  - Ecodoppler arterial de miembros inferiores
  - Electromiografía

Hto	36,7	Creat	1,1	Alfa1	0,38	TGP	20	Calcio	10
Hb	11,6	Na	142	Alfa2	1,14	TG	134	HIV	(-)
GB	4500	K	4,4	Beta	1,03	CPK	118	VDRL	(-)
Glu	105	PT	7,4	Gamma	1,52	Fe	49	CA 19,9	8,15
Urea	34	Alb	3,3	FAL	226	Transf.	234	CEA	176
T3	194	T4	9	TSH	5,9	FR	104		

Febrero 09

# Antecedentes

- Hallazgos compatibles con polineuropatía sensitivo motora en miembros inferiores
- En miembros superiores atrapamiento de ambos nervios medianos en el carpo
- Signos de denervación actual sólo en músculos del pie



❖ Vasculitis vs.  
(Neuropatía  
Inflamatoria  
desmielinizante)



- Meprednisona
- Meloxicam
- Enalapril
- Omeprazol
- Vitamina B1, B6, B12
- Cilostazol

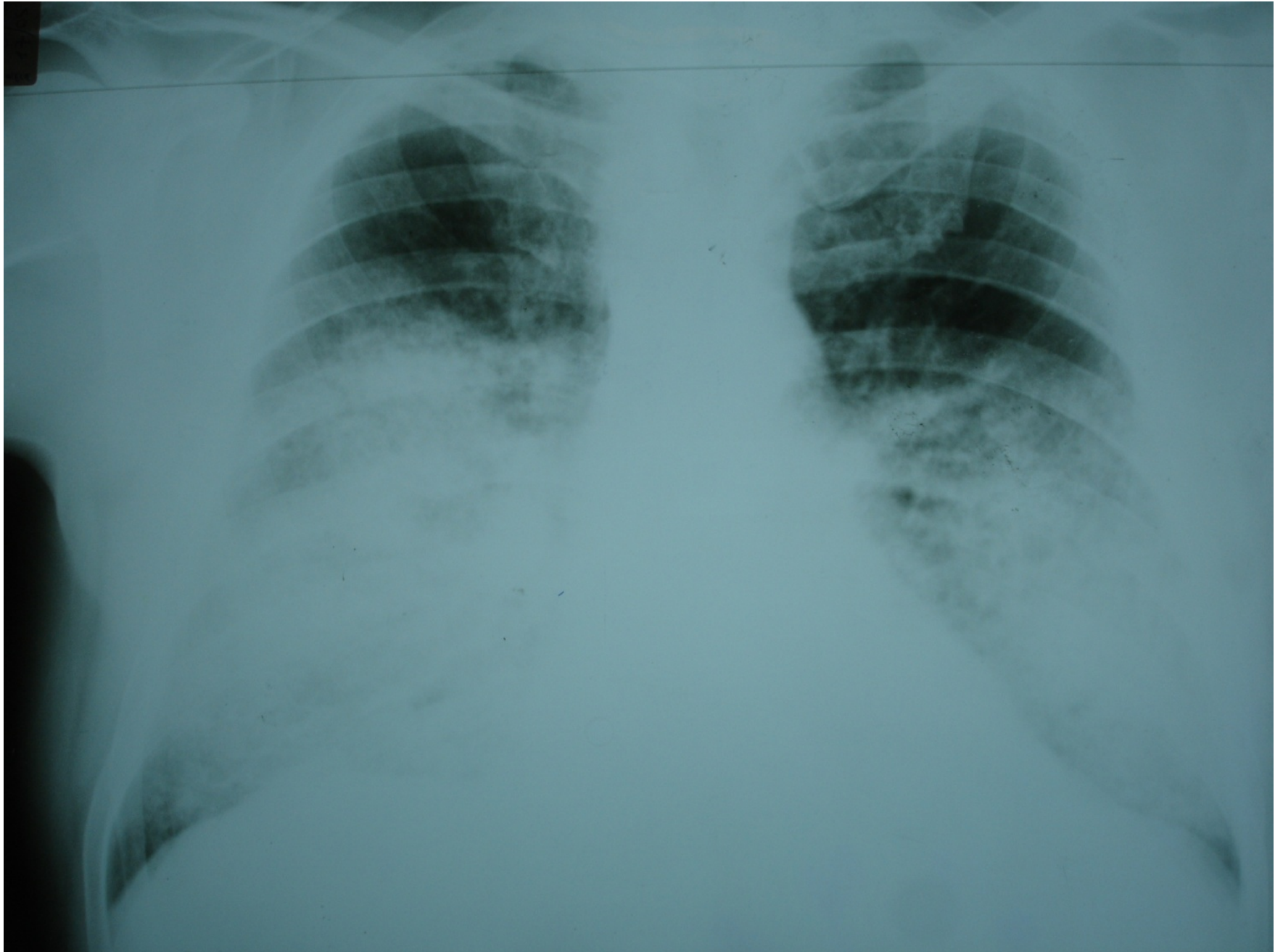
# Enfermedad actual

- ❖ Mayo 2009  
(derivado del interior)
- Hemoptisis
- Insuficiencia respiratoria
- Insuficiencia renal

- Mala mecánica respiratoria, crepitantes bilaterales
- Saturación 84 % (FiO<sub>2</sub> 21%)
- Saturación 98% (FiO<sub>2</sub> 50%)
- Tos con expectoración hemoptoica
- Urea: 125 (34)
- Creatinina: 2,84 (1,1)

Hto	24,8	Creat	2,84	Plaquetas	327.000
Hb	8,2	Na	140	P orina	1 g/l
GB	10500	K	4,1		
Glu	176	PT	5,5		
Urea	125	Alb	3,3		

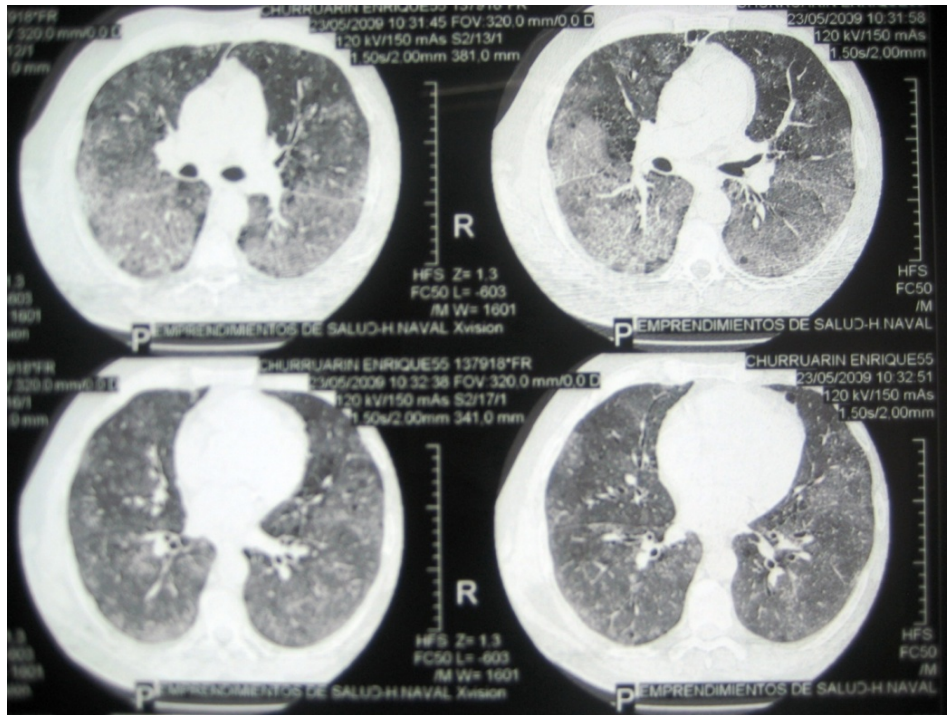
Mayo 09



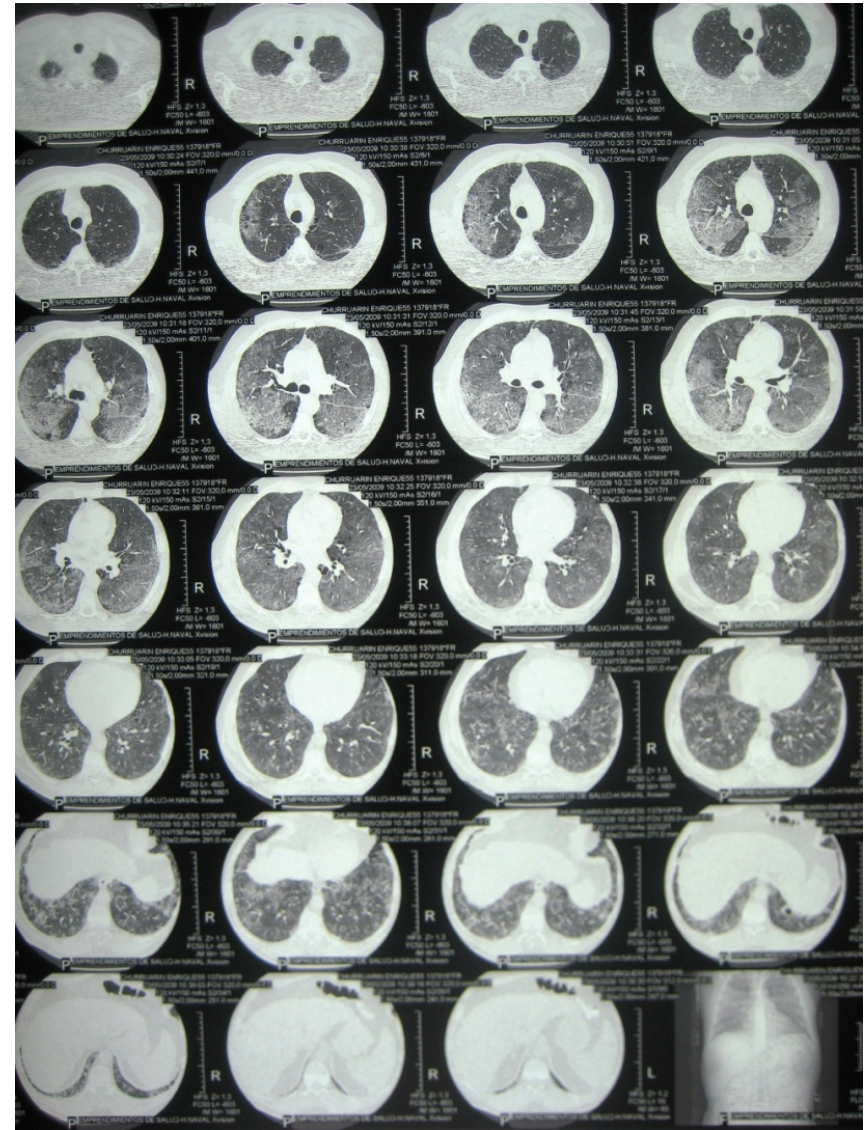
Mayo 09



# Enfermedad actual



Mayo 09



### Sedimento Urinario:

- Hematíes: 60-70 por campo  
Más del 50 % dismórficos
- Leucocitos: 2-3 por campo
- Cristales: No se observan
- Cilíndros hemáticos
- Células epiteliales escasas

### Ecografía:

- Riñones en ubicación habitual, de forma y tamaño conservado
- Distancia cortical seno renal normal. Sin evidencia de quistes, litiasis, ni signos de uronefrosis actual, leve aumento de ecogenicidad cortical

## Tratamiento

- Apoyo ventilatorio no invasivo
- Transfusión de glóbulos rojos
- Inmunosupresión con metil prednisolona 500 MG en pulsos durante 5 días, luego se rotó a metil prednisona 1 mg /kg/ día vía oral
- Ciclofosfamida 1 gr ev

## Evolución I

- Recupera función ventilatoria
- Sin relevamiento microbiológico en muestra para cultivos comunes, hongos y BAAR
- Deterioro función renal leve
- Presenta parestesias en músculos de la cara
- Proctorragia

	Valor hallado	Valor normal
ANA	LINEA CELULAR HEp 2: Negativo	< 1/40
AC ANTI nDNA	Negativo	<1/10
Factor reumatoideo	26.4 UI/ml	< 20 UI ML
Proteína c reactiva	0.70 dl/ml	< 0.8
Complemento	C 3 103 mg/dl C4 17.4 mg/dl	(114 – 202 mg/dl) (21- 44 mg/dl)

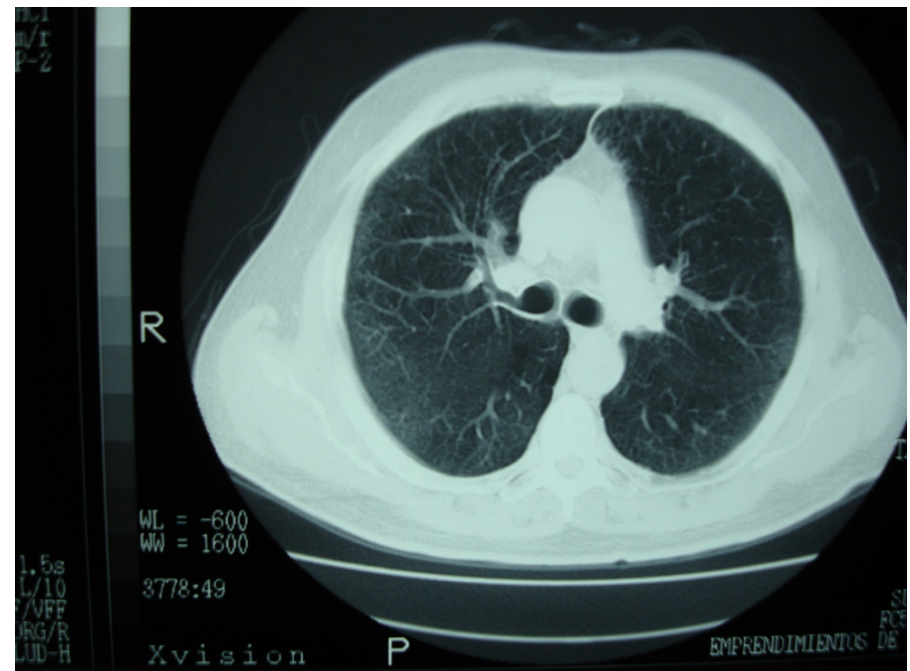
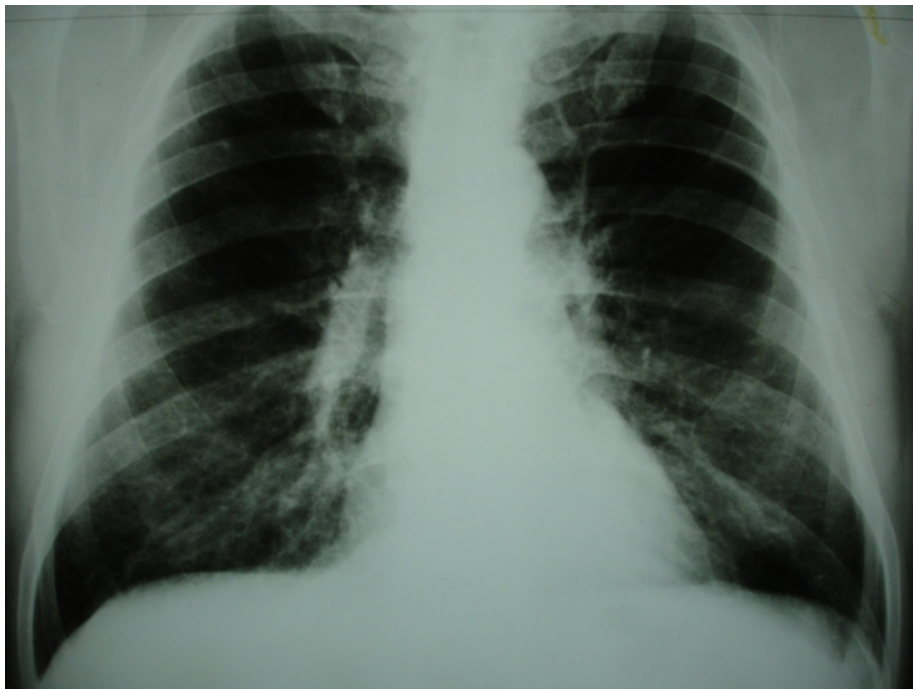
Anti SSA- Ro52 y Ro 60	N/R
Anti SSB- La	N/R
Anti Sm (B y D)	N/R
Anti RNP (70K, A y C)	N/R
Anti SCL70 – Topoisomeras I	N/R
Anti Jo 1	N/R
Anti Ribosomal P	N/R
Anti centromero	N/R
Anti histona	N/R

AMA ANTI MITOCONDRIALES	N/R	<1/20
ASMA ANTI MUSCULO LISO	N/R	<1/20
ACPA ANTI CEL. PARIETALES	N/R	<1/20
LKM	N/R	<1/20

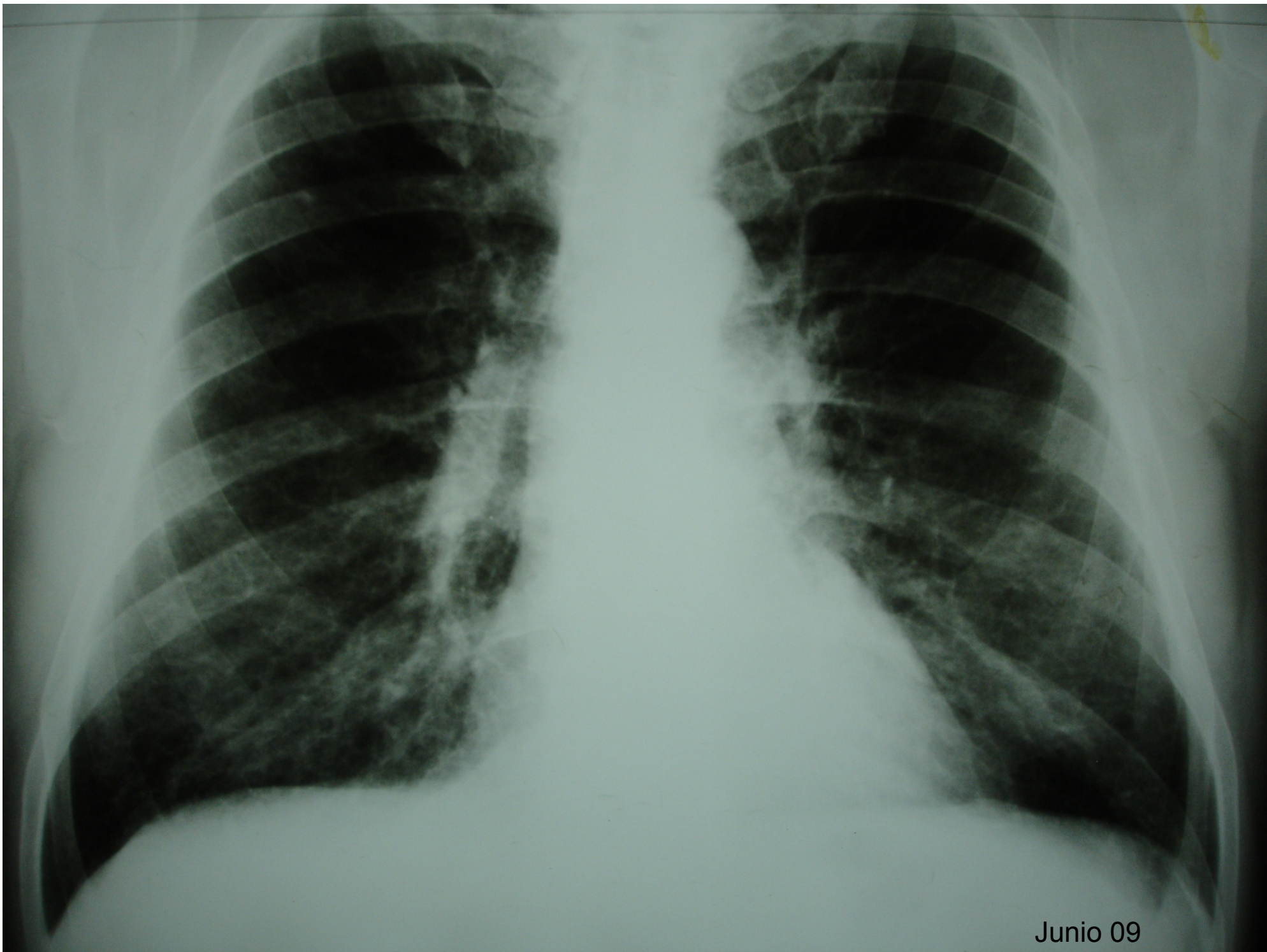
<b>ANCA (IFI)</b>	<b>POSITIVO MODERADO ++ (PATRON P ANCA )</b>
ANTICUERPOS ANTIMIELOPEROXIDASA ELISA	NEGATIVO
ANTICUERPOS ANTI PROTEINASA 3 ELISA	NEGATIVO
ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS	NEGATIVO
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS	NEGATIVO

# LABORATORIO

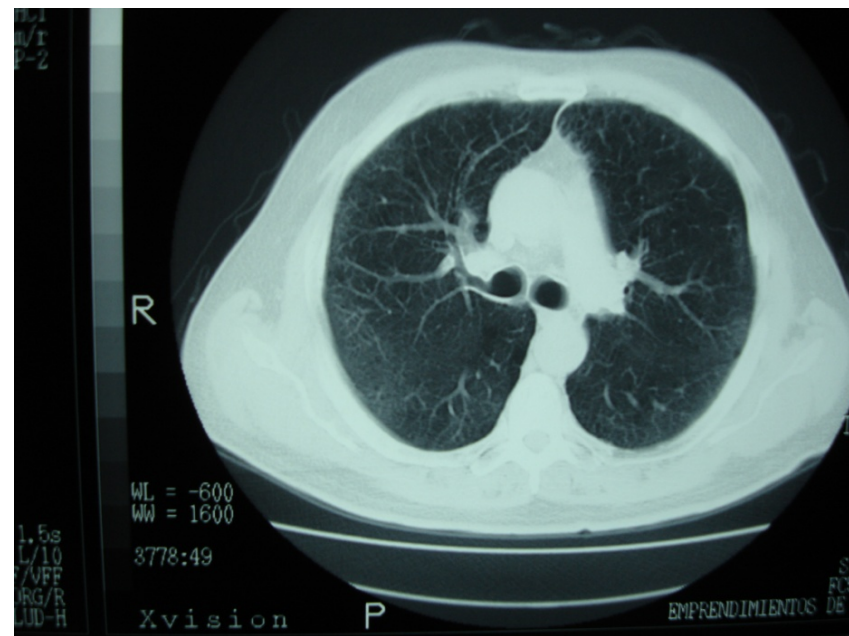
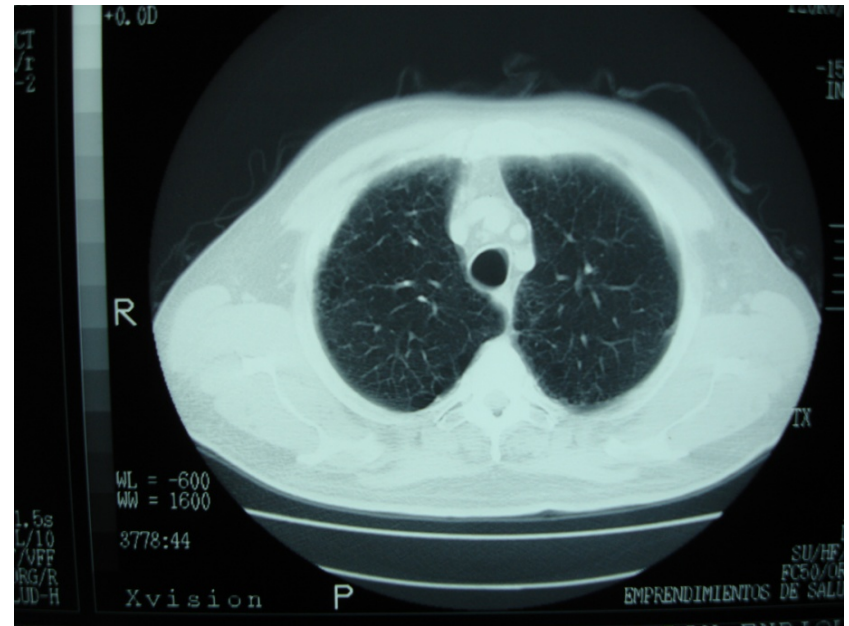
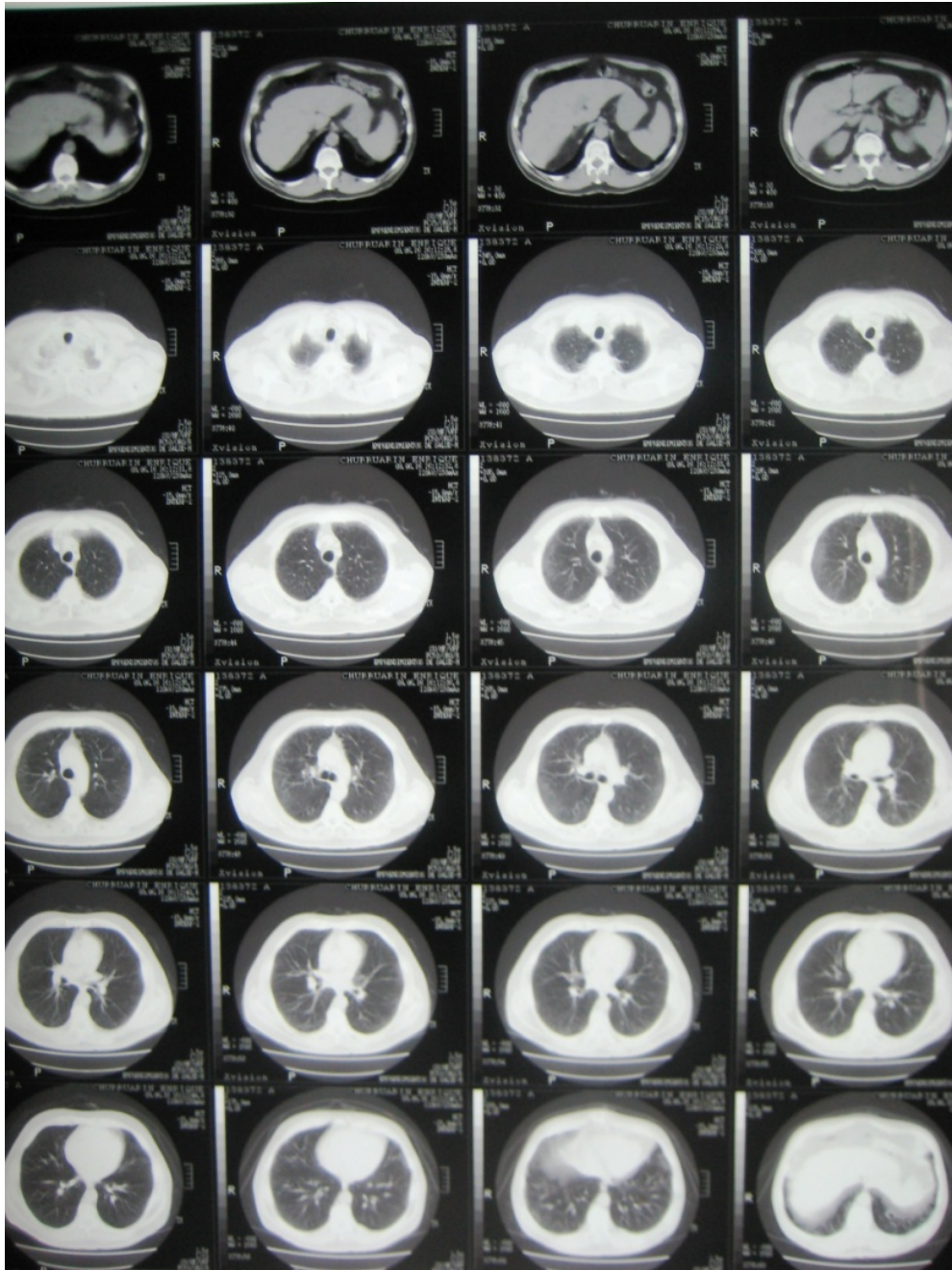
	23-5	27-5	29-5	2-6	16-6	24-6
UREA	125	110	64		72	47
CREAT	2,84	2,1	1,8		2,2	1,7
HTO	24,8	27,7	28,5		34,2	33,2
P orina g/24 <sub>hs</sub>	2,5			1		



Junio 09



Junio 09

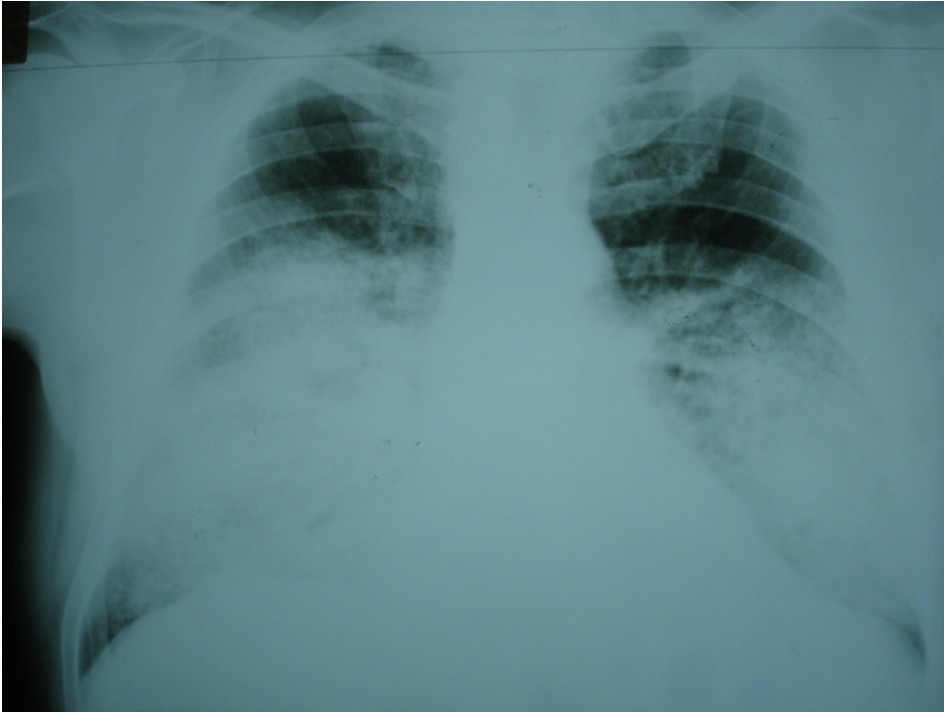


Junio 09

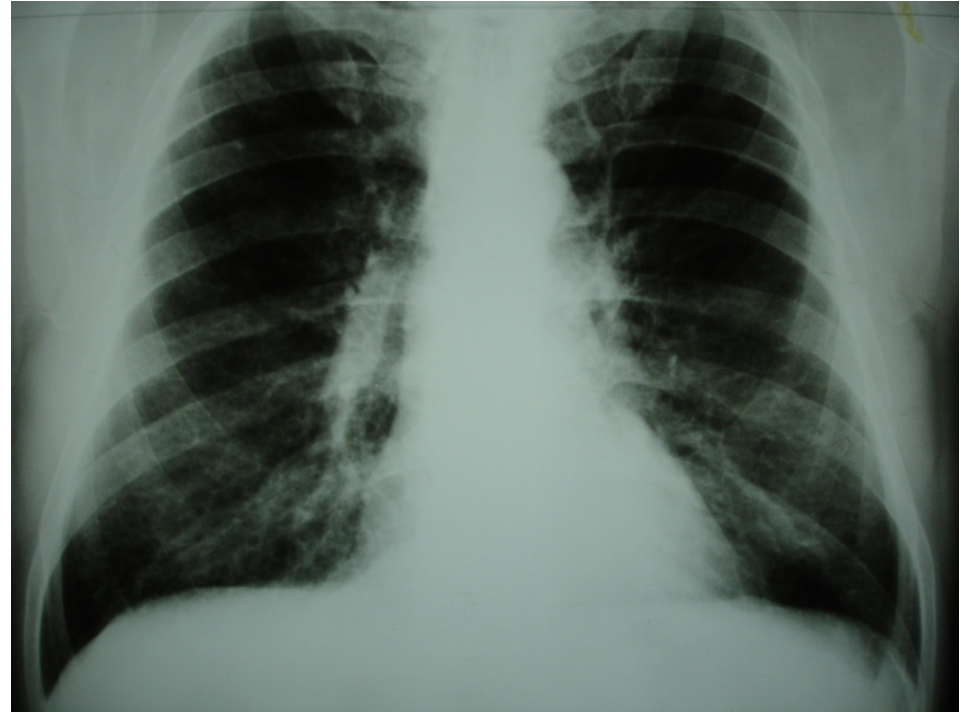


RX Tx

A- 23-05-09. B-16-06-09



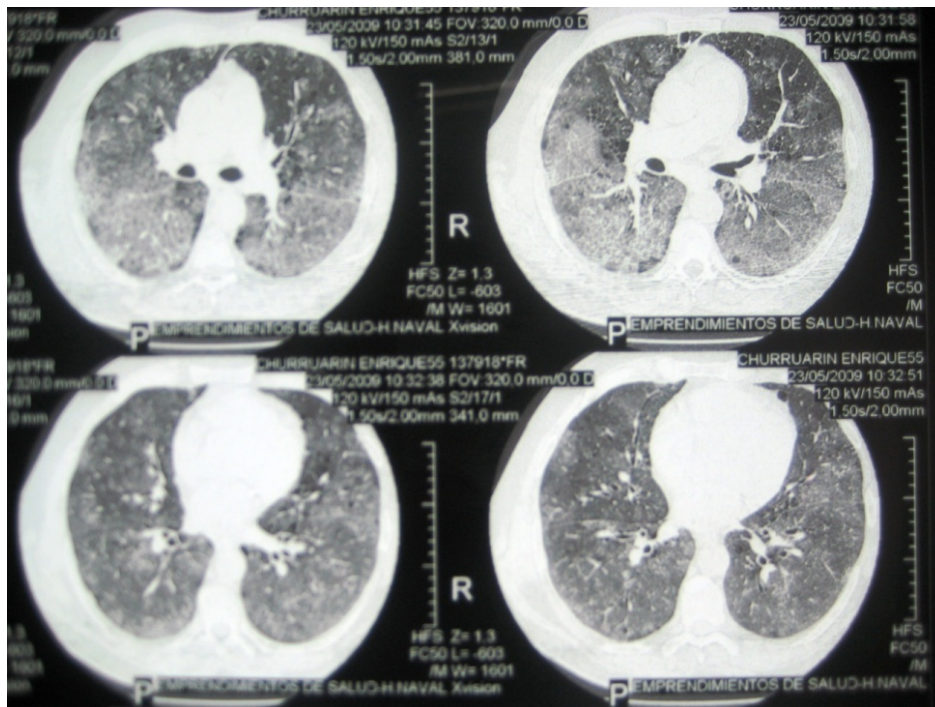
A



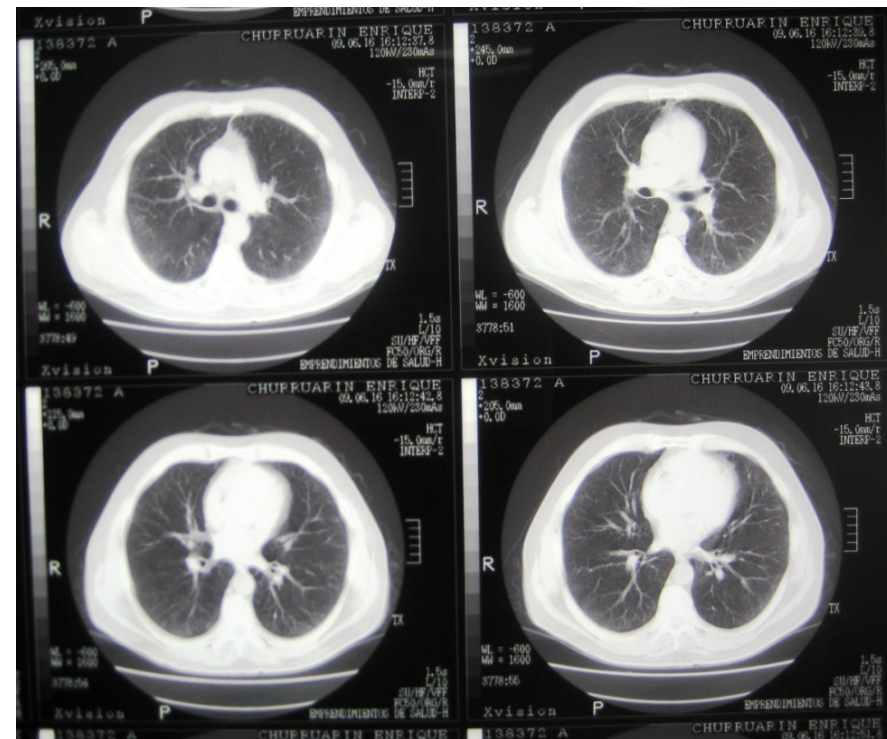
B

# TAC

A- 23-05-09. B-16-06-09



A



B

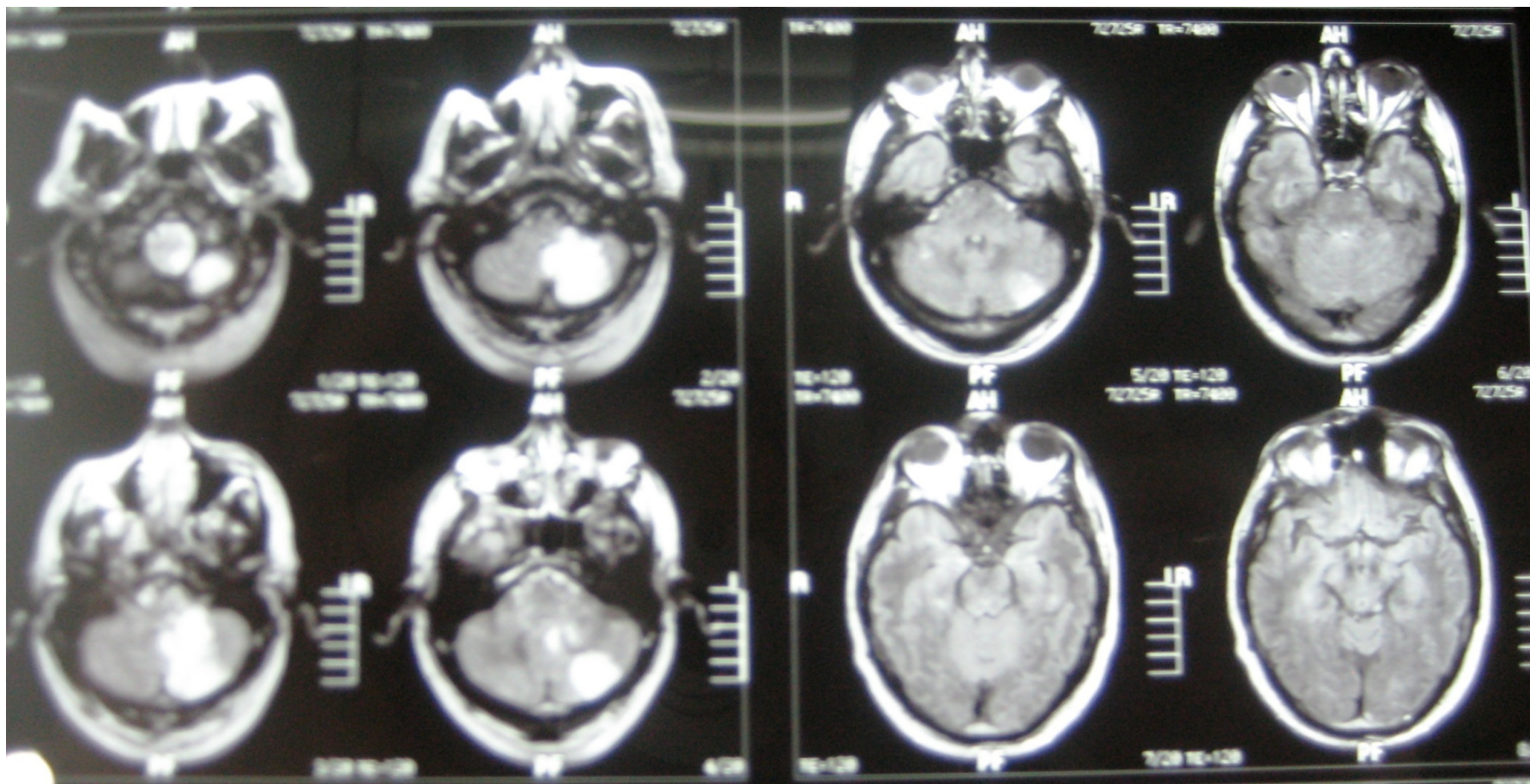
# Evolución II

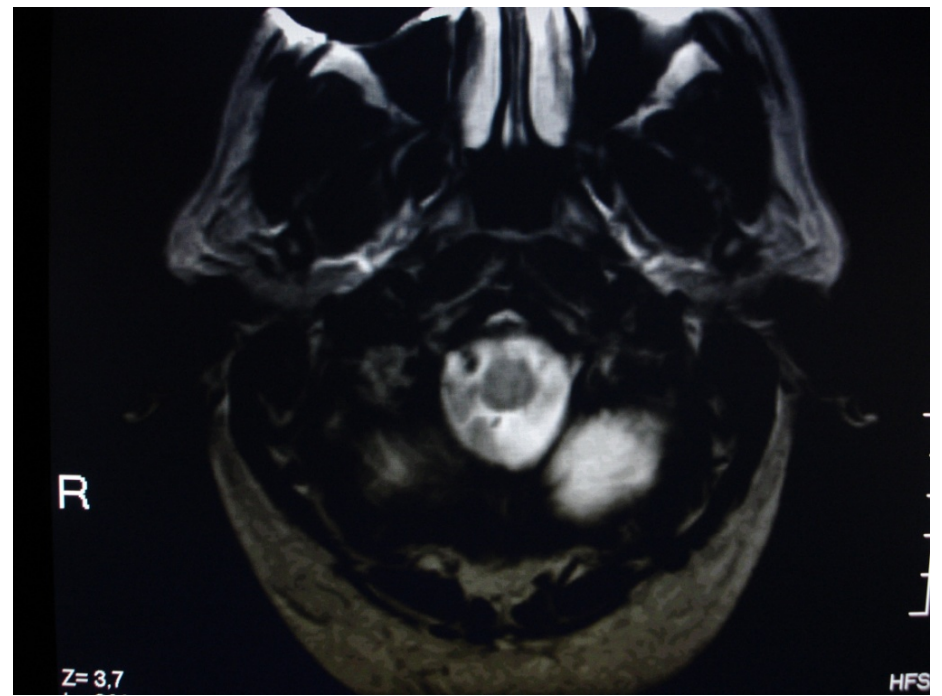
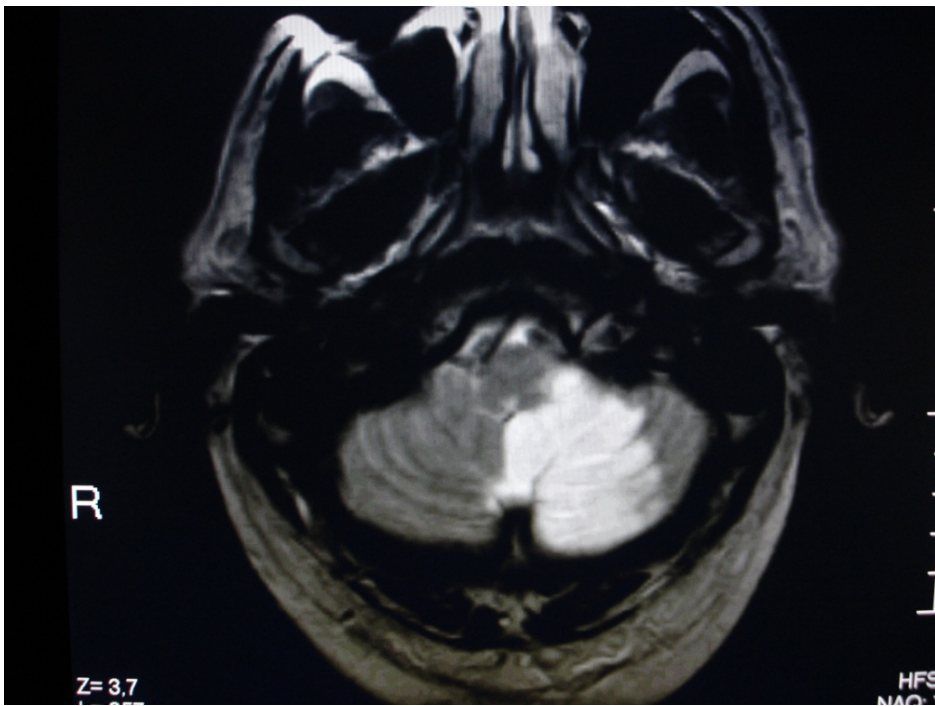
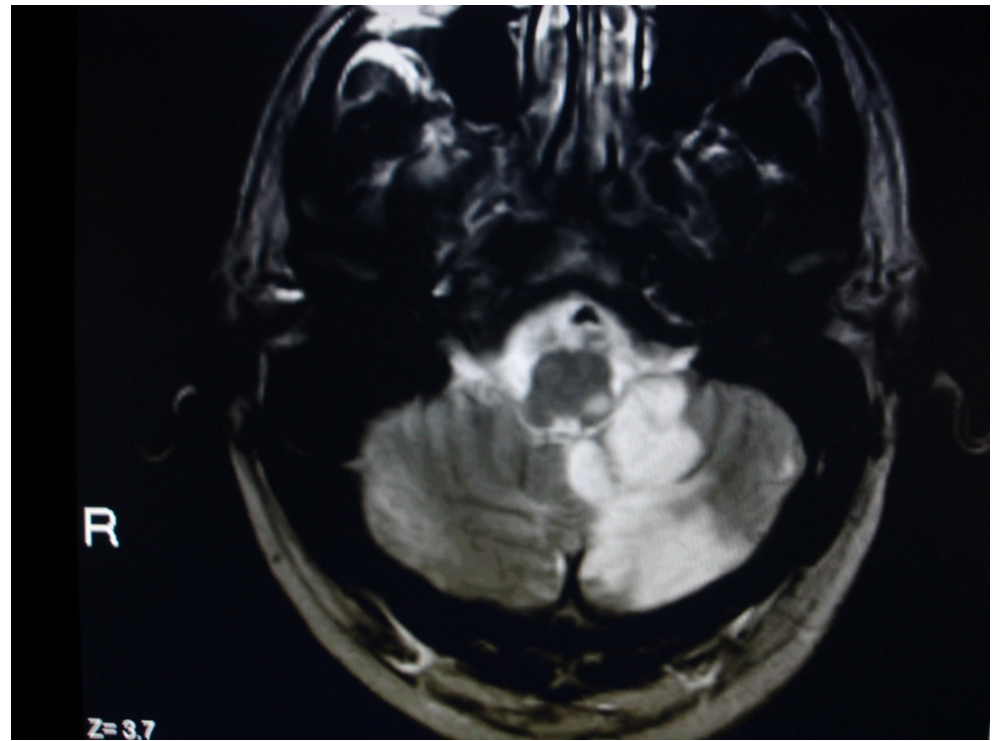
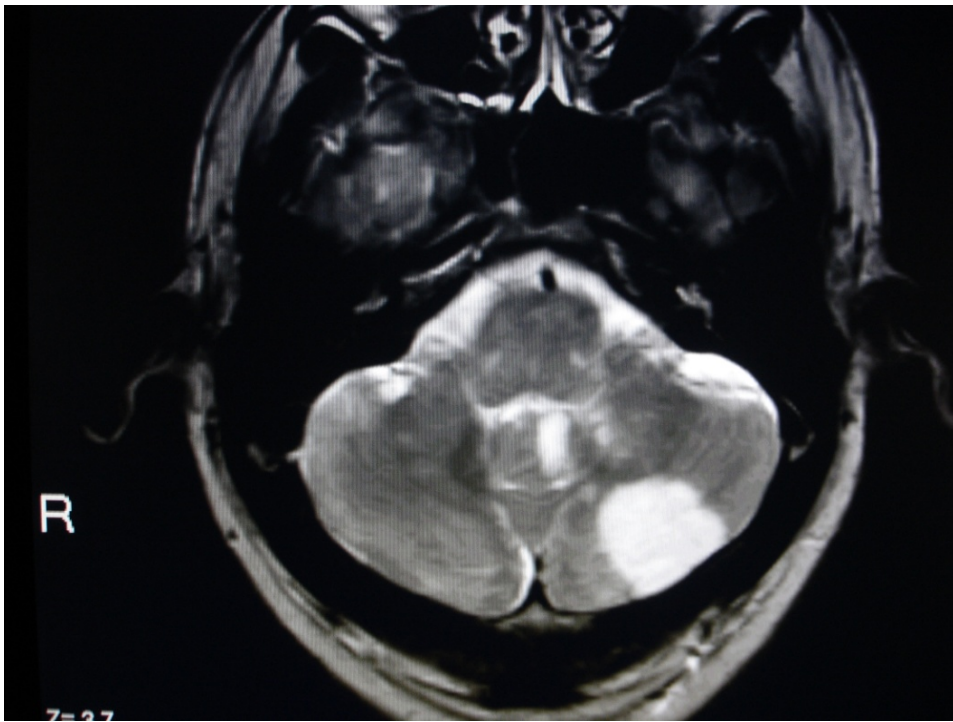
- Parestesias en hemicara izquierda y ataxia cerebelosa
- Se solicita RMN con gadolinio

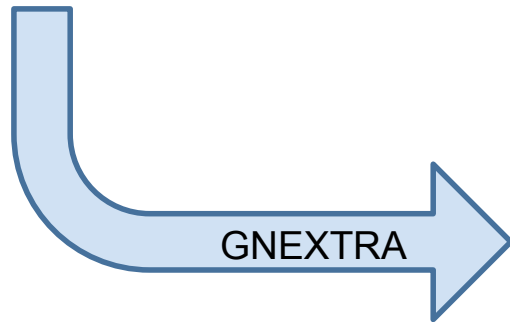
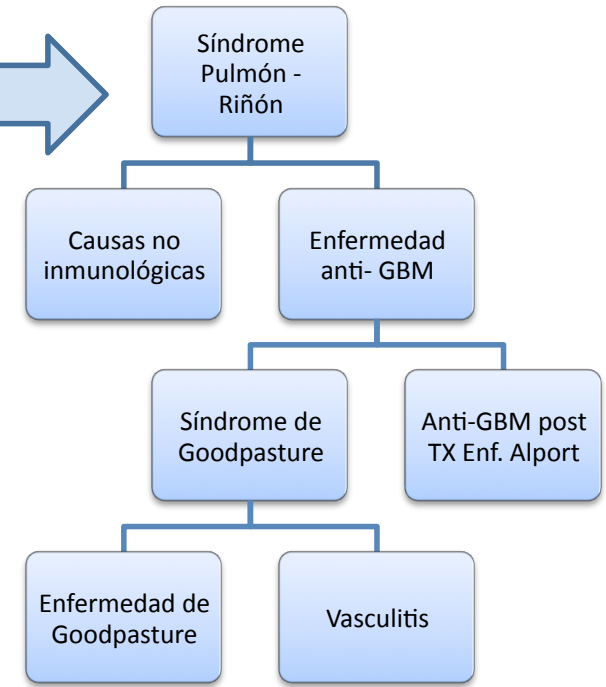
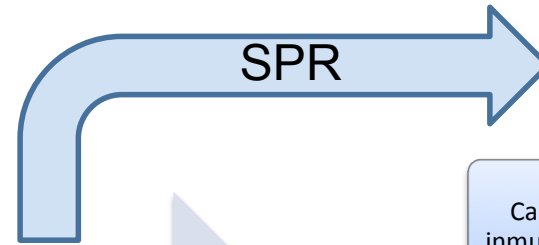
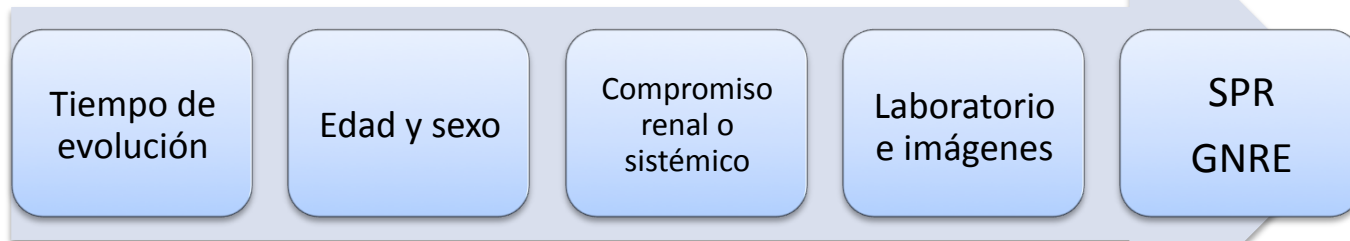


- Encéfalo: lesión de señal hiperintensa en secuencia T2 y Flair cerebelosa izquierda que no se modifica post gadolinio; afecta el pedúnculo cerebeloso izquierdo y al sector izquierdo del bulbo, **infarto.**

RMN. 10-06-2009





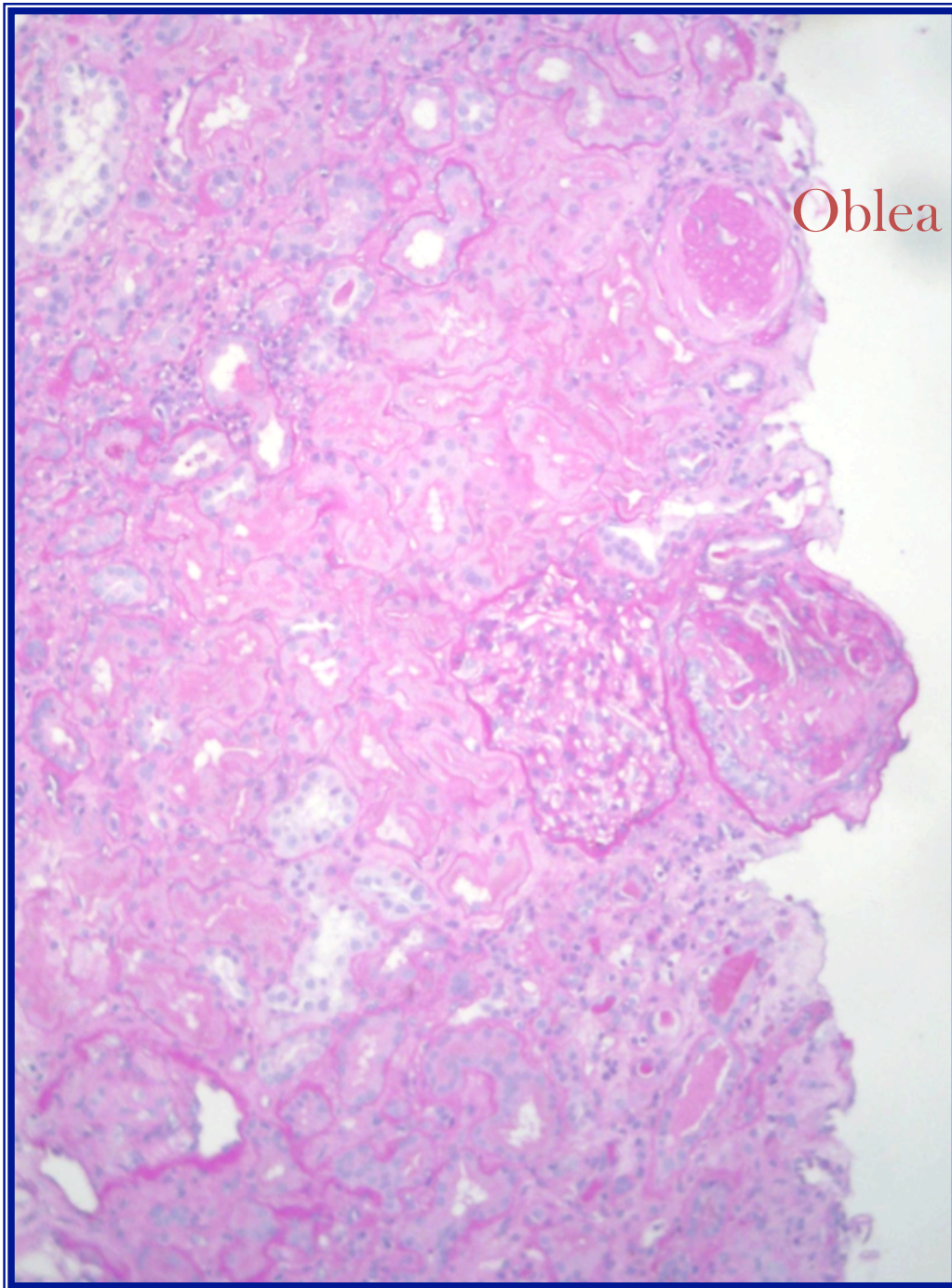


Tipo 1	GN extracapilar por anticuerpos anti-GBM, depósitos de IgG con patrón lineal	Síndrome de Goodpasture
Tipo II	GN extracapilar por inmunocomplejos, con depósitos granulares de diversas Ig o complemento	LES, Ig A, GN Crioglobulinémicas, GN post- infecciosas
Tipo III	GN extracapilar pauciinmune (80 % ANCA +)	Vasculitis: Poliangeítis Microscópica, Síndrome de Churg-Strauss, Granulomatosis de Wegener

Tipo 1	Enf. Anti GBM (Anti GBM +)
Tipo 2	Enf. por ICC (Anti GBM - / ANCA -)
Tipo 3	GN pauciinmune (ANCA+)
Tipo 4	Patrón mixto (Anti GBM + / ANCA +)
Tipo 5	GN pauciinmune (Anti GBM - / ANCA -)

( GLASSOCK )

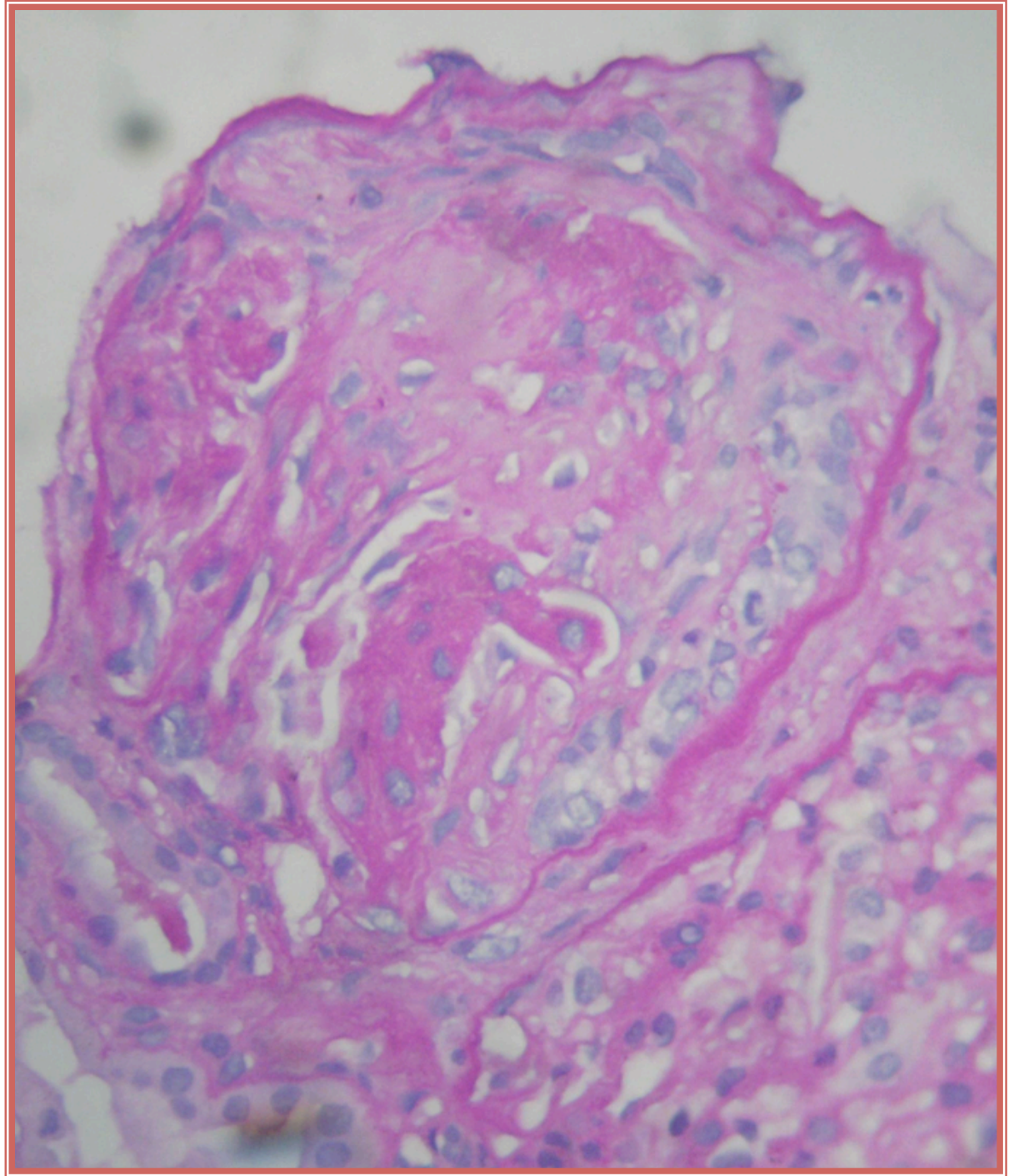
# BIOPSIA RENAL

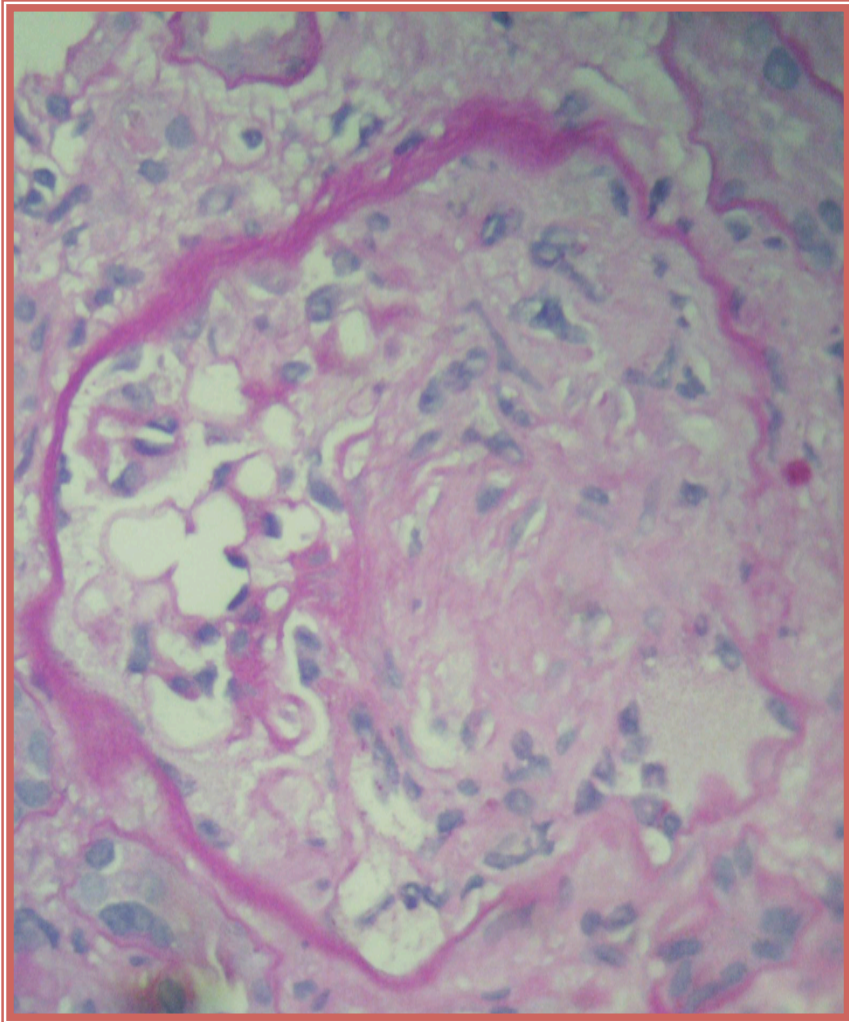


- Tres cilindros de corteza renal
- 27 glomérulos
- 7 globalmente esclerosados



En 10 glomérulos  
se observan  
semilunas  
(50%)

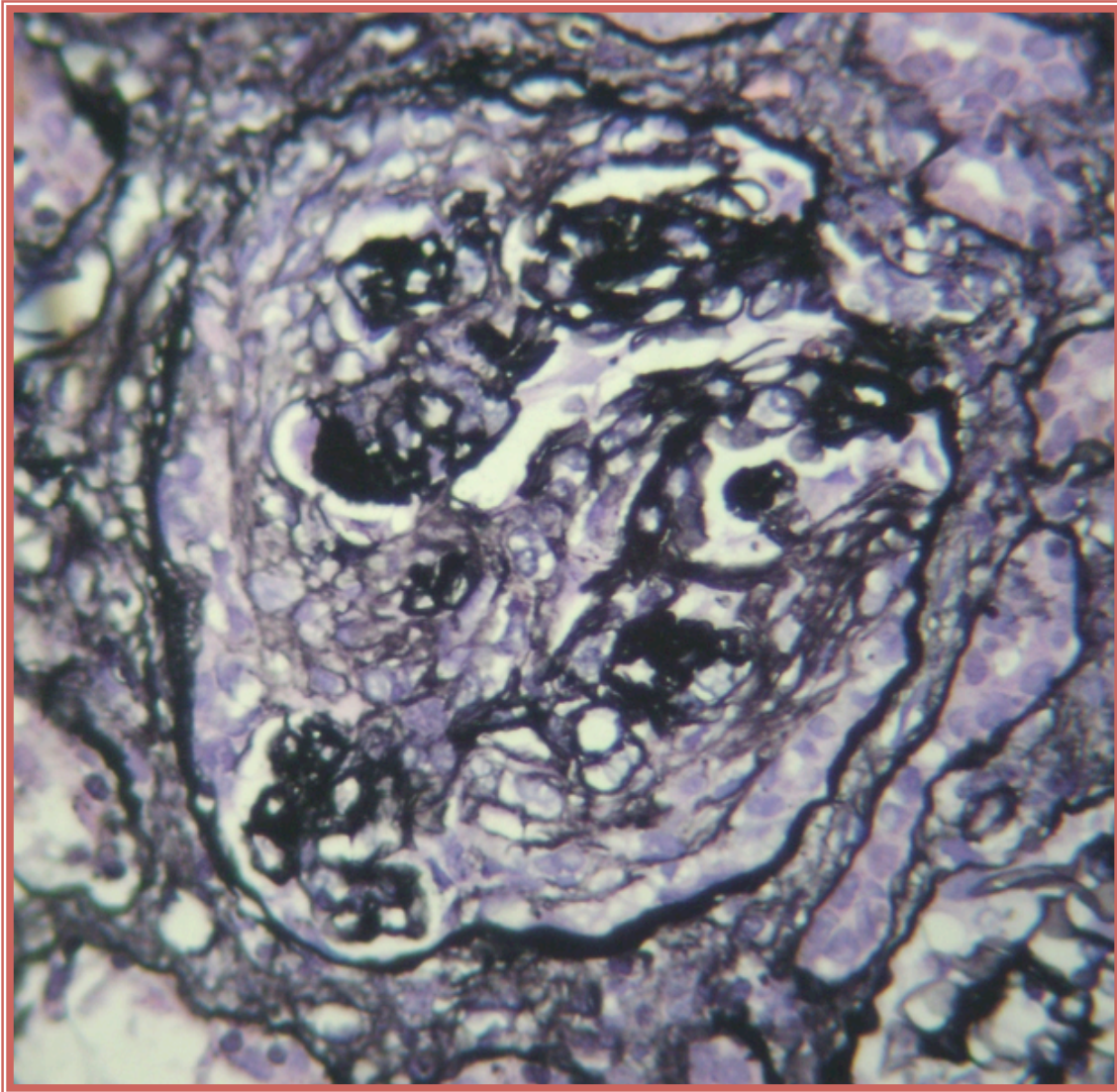




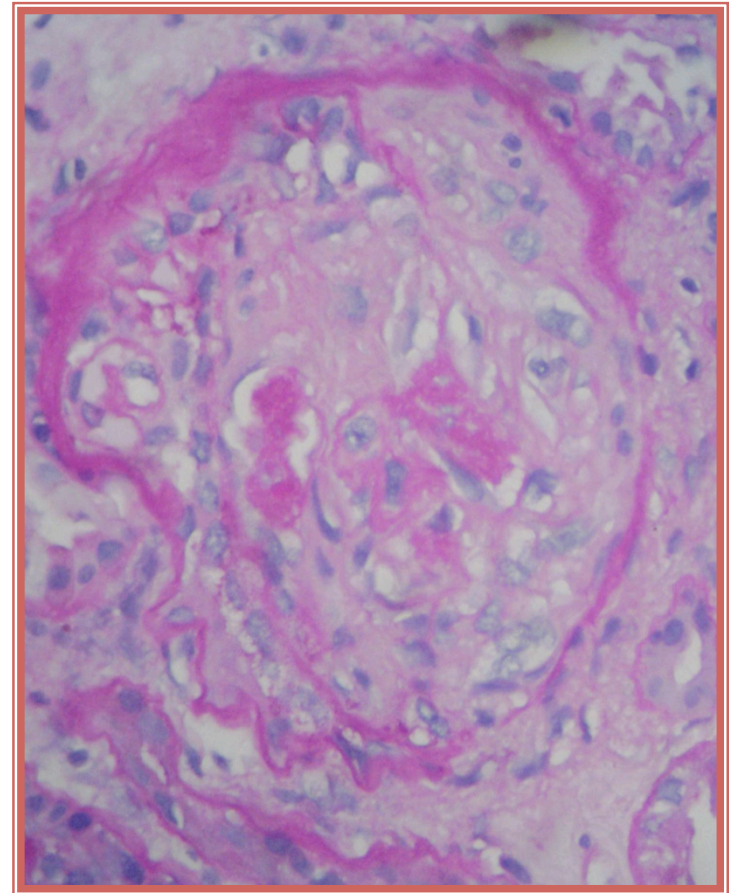
6 semilunas fibrocelulares

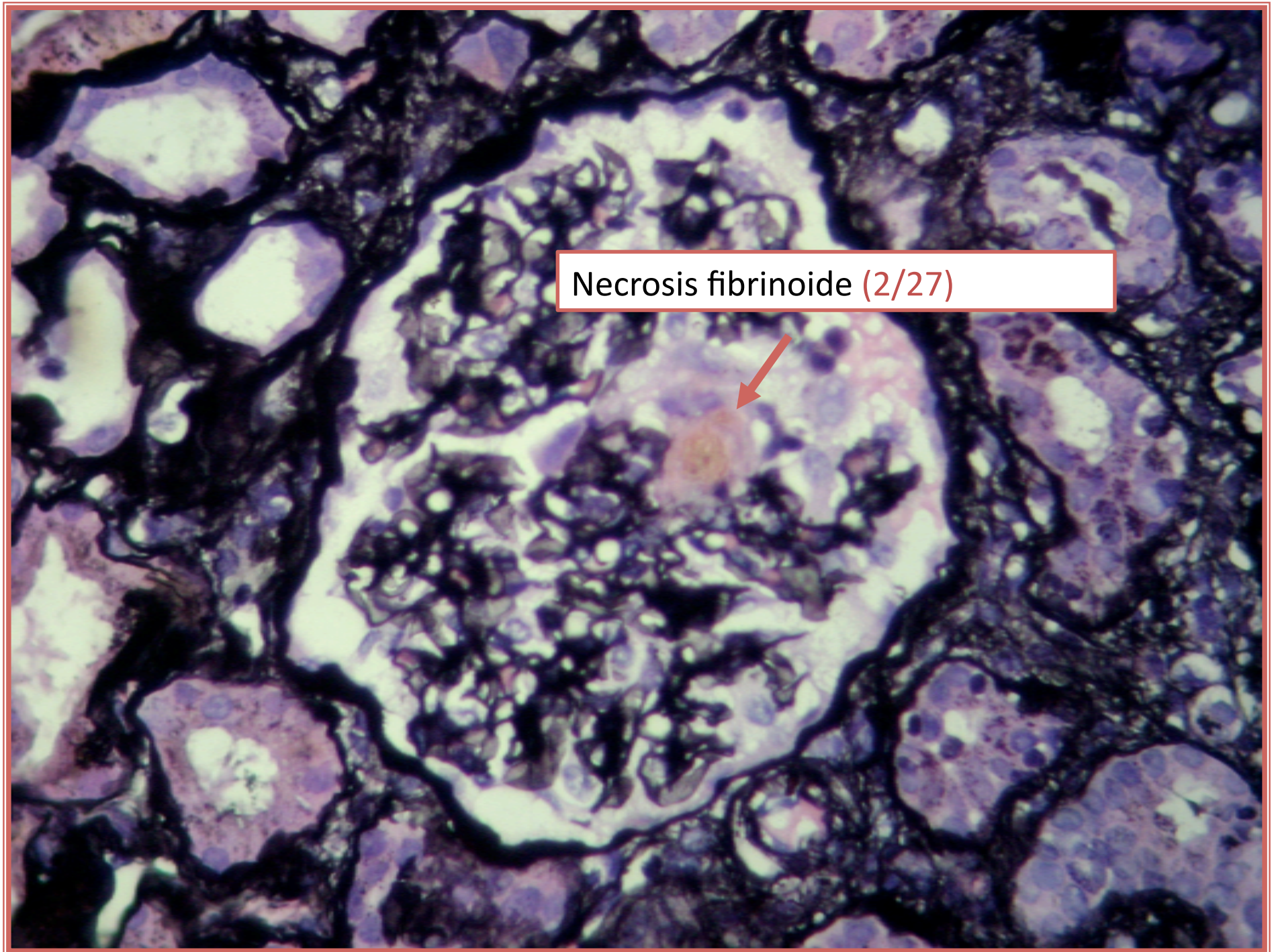


4 semilunas fibrosas



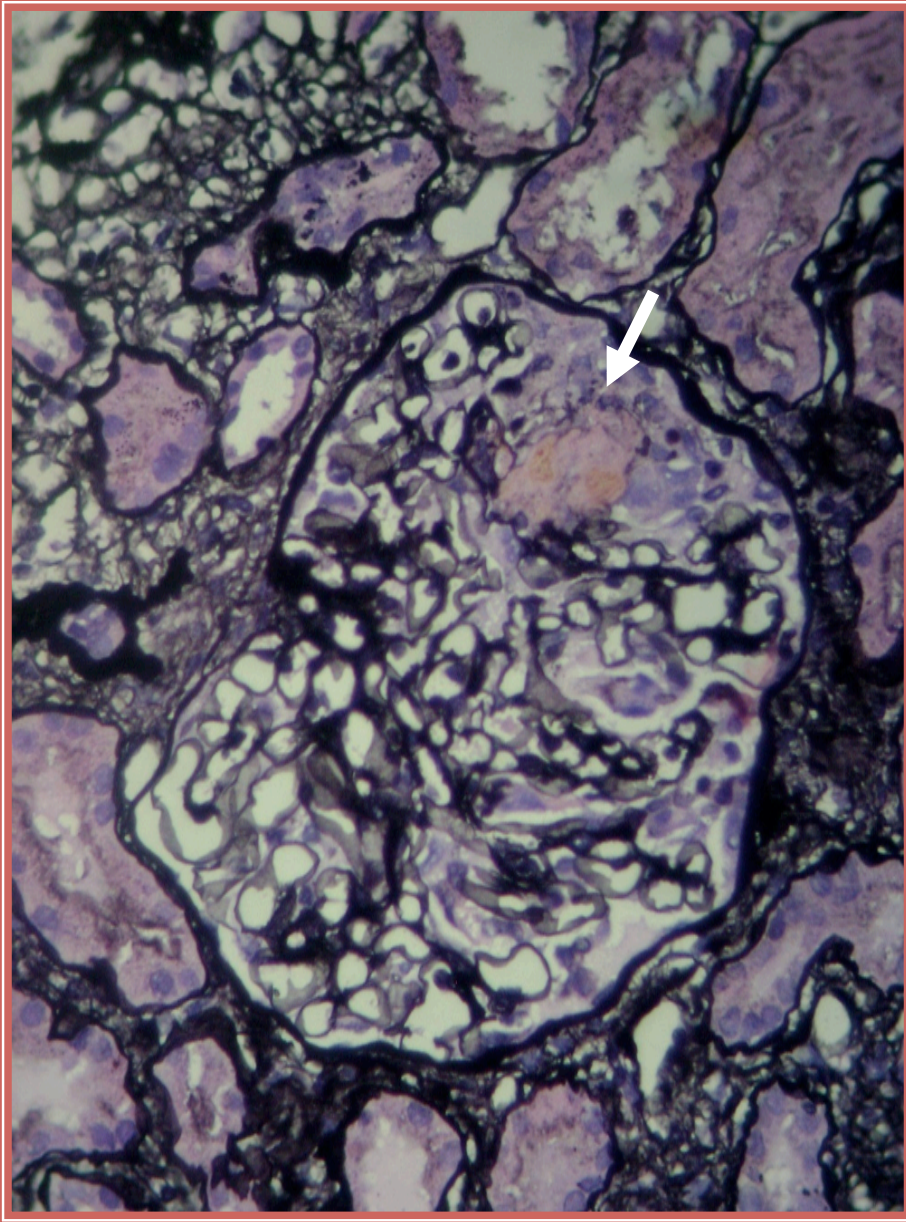
Grados  
variables  
de  
esclerosis  
del  
ovillo capilar



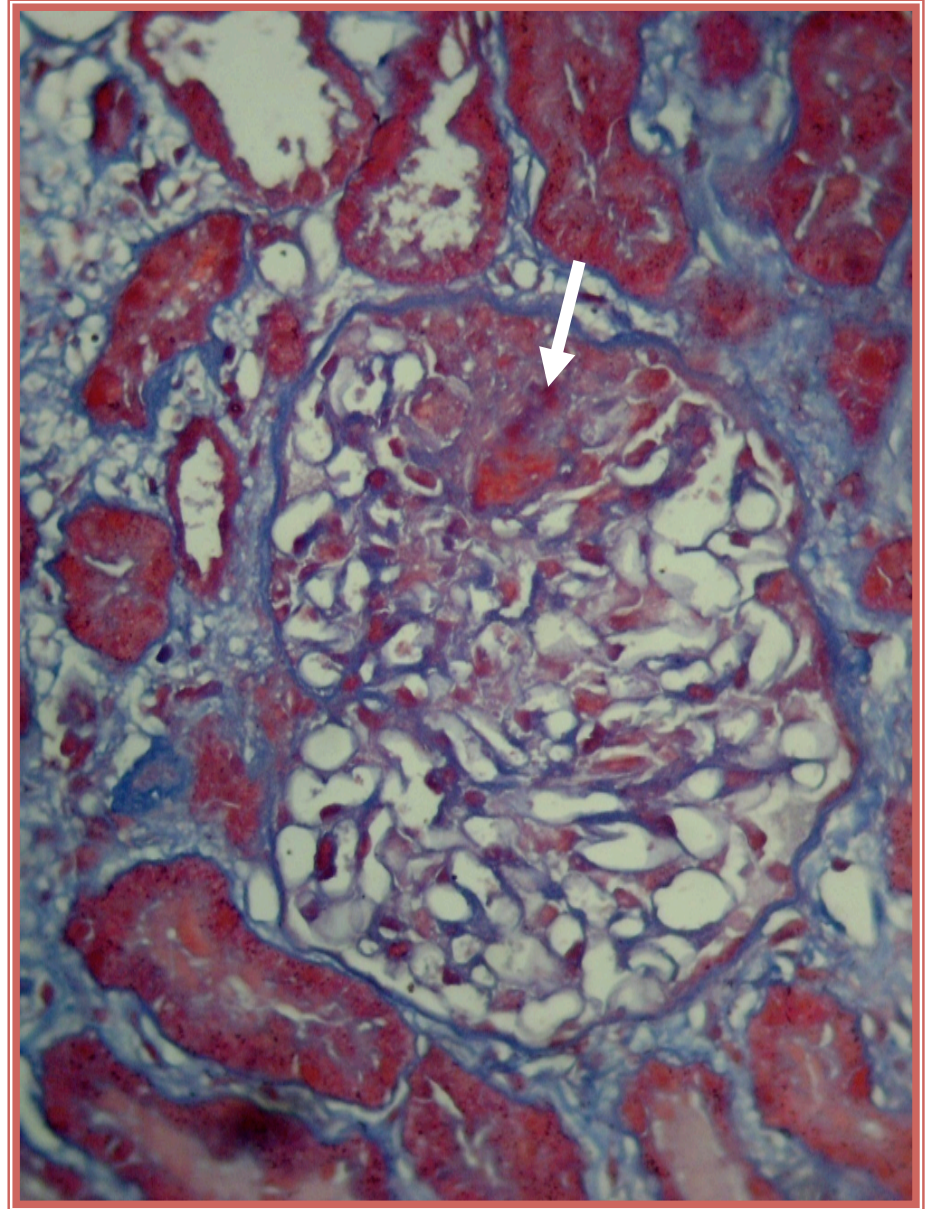


Necrosis fibrinoide (2/27)

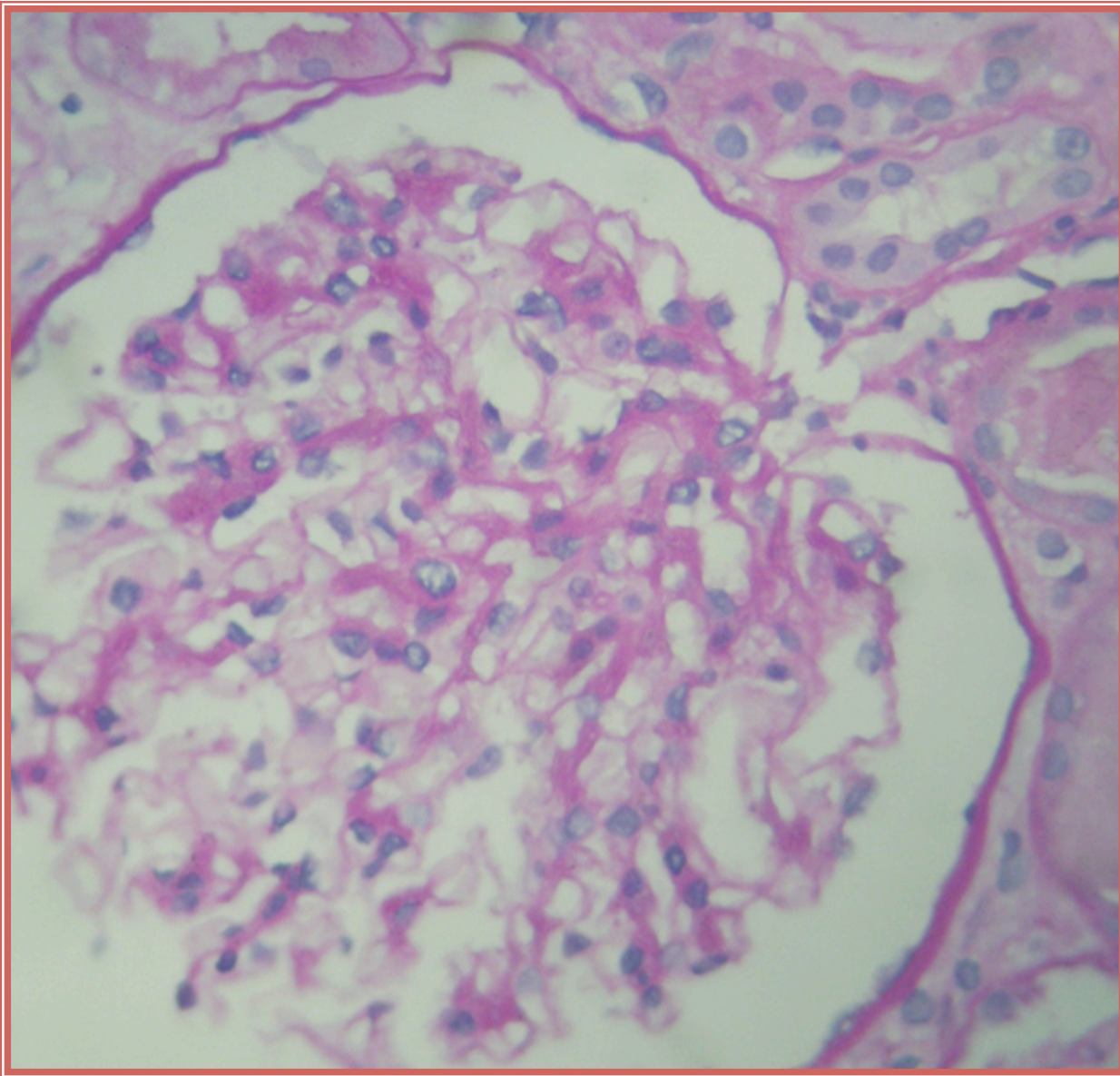
# Necrosis fibrinoide



Metenamina plata



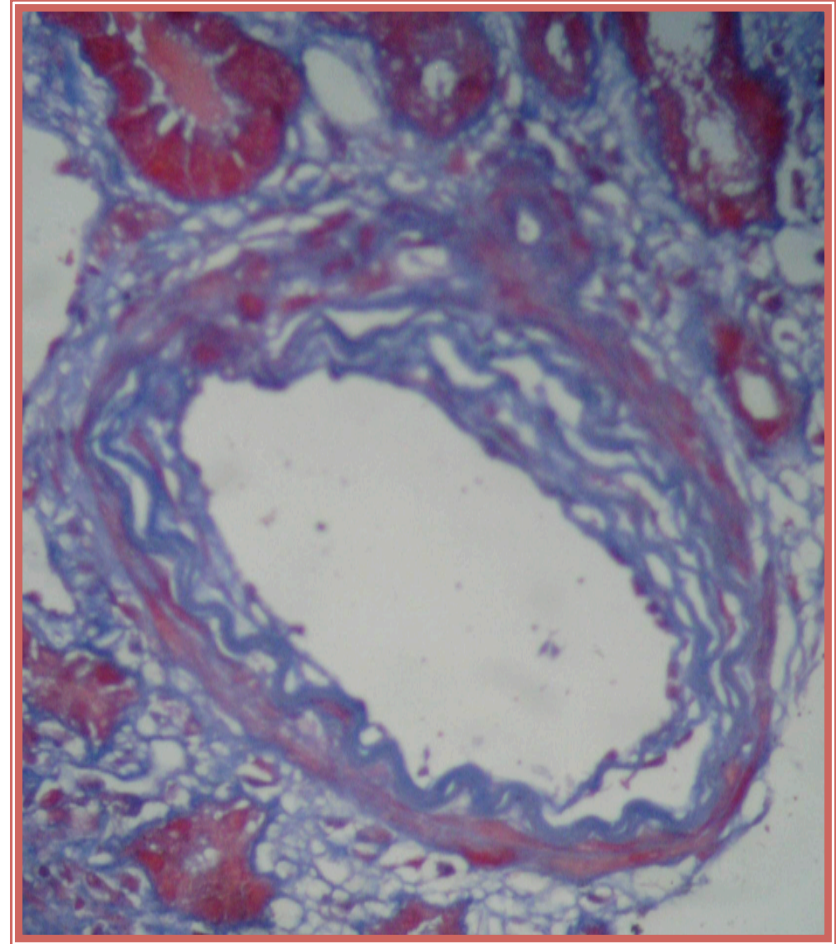
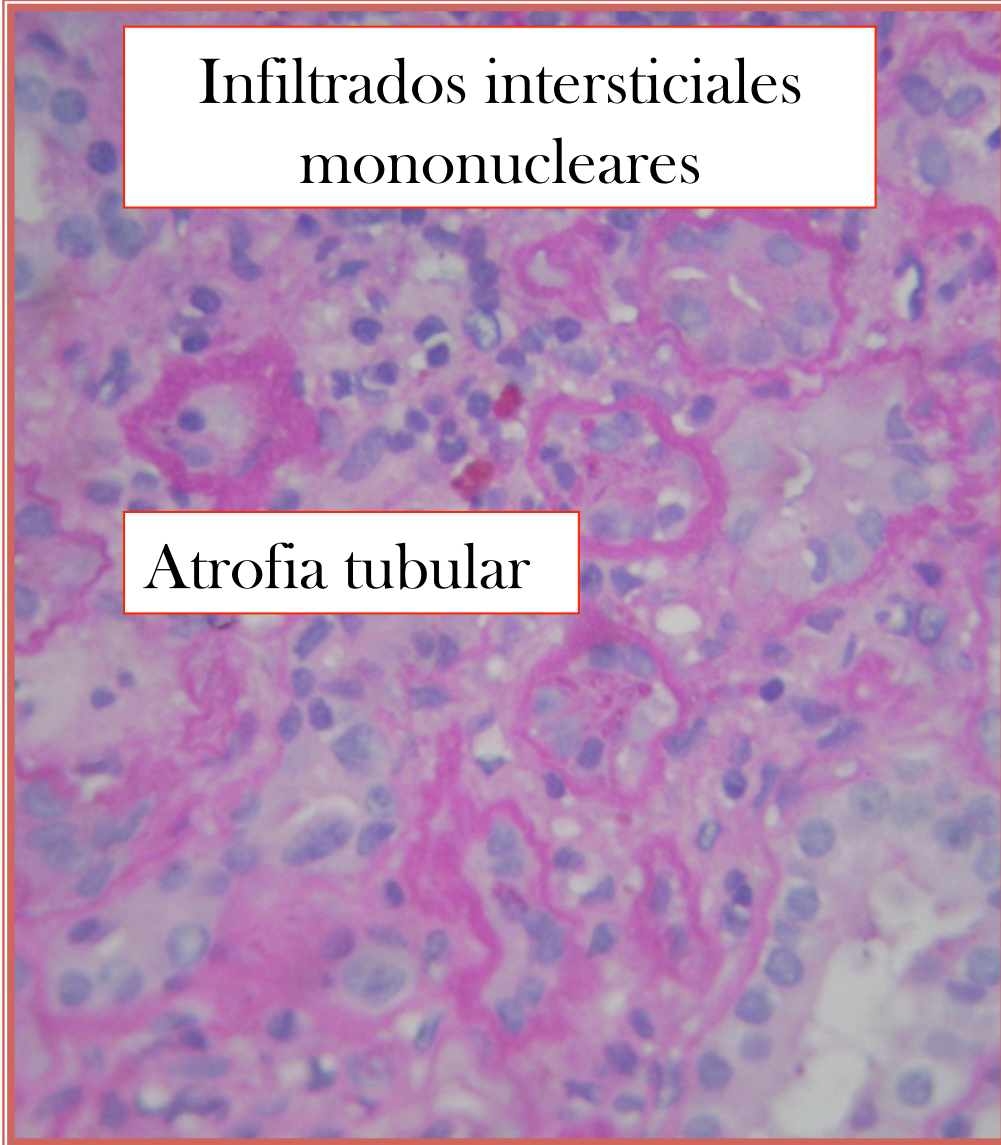
Tricrómico de Masson



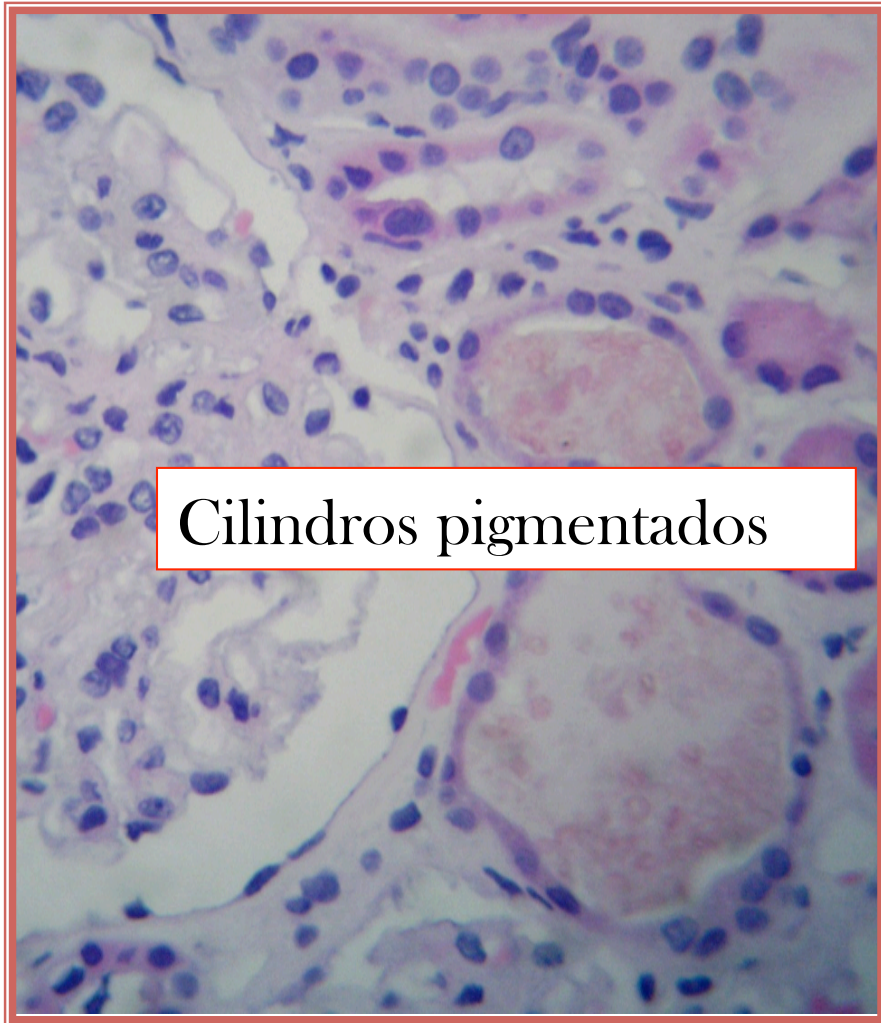
Los restantes  
muestran  
leve expansión  
de la matriz  
mesangial  
y alteraciones  
podocíticas difusas

Infiltrados intersticiales  
mononucleares

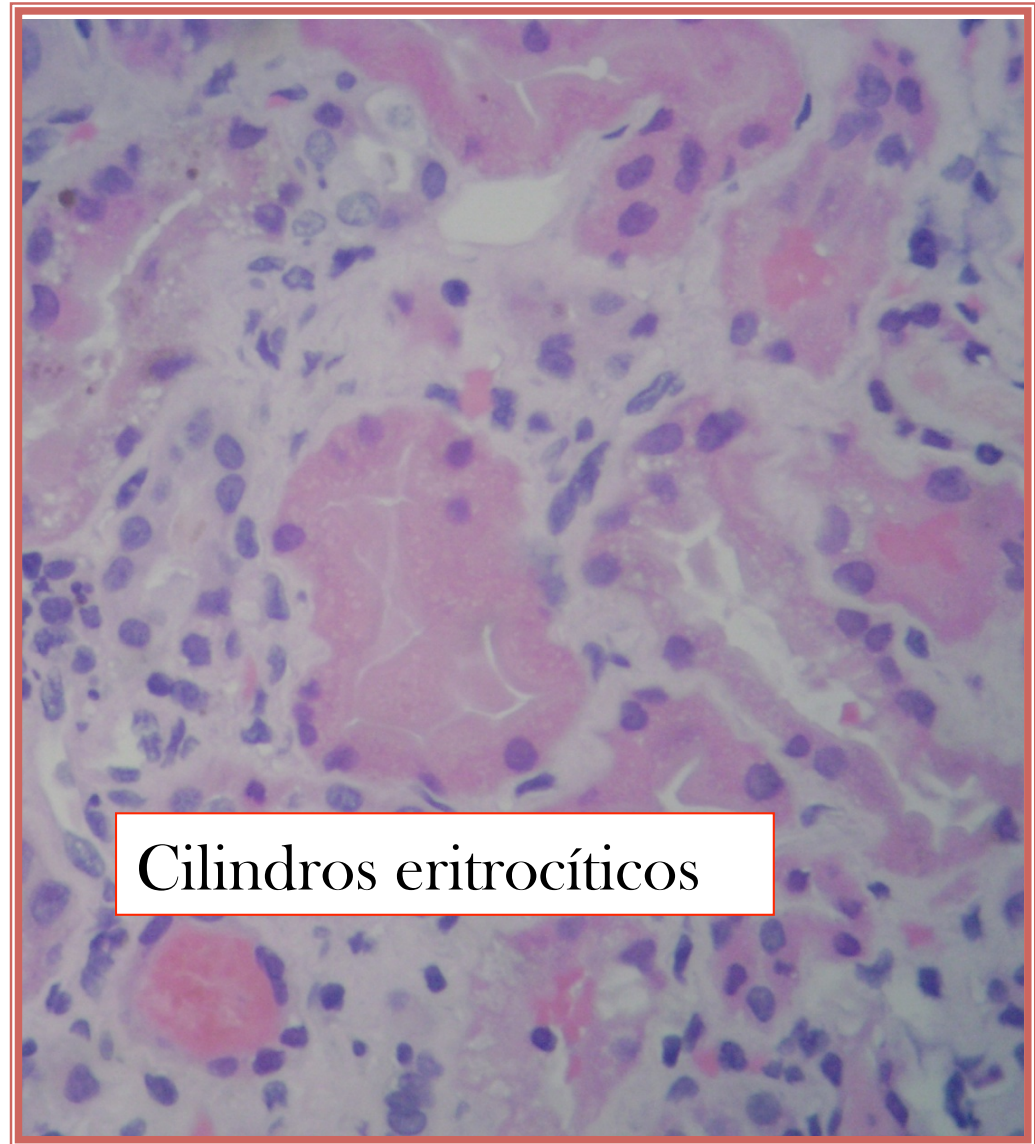
Atrofia tubular



Rama arterial con reduplicación  
de fibras elásticas

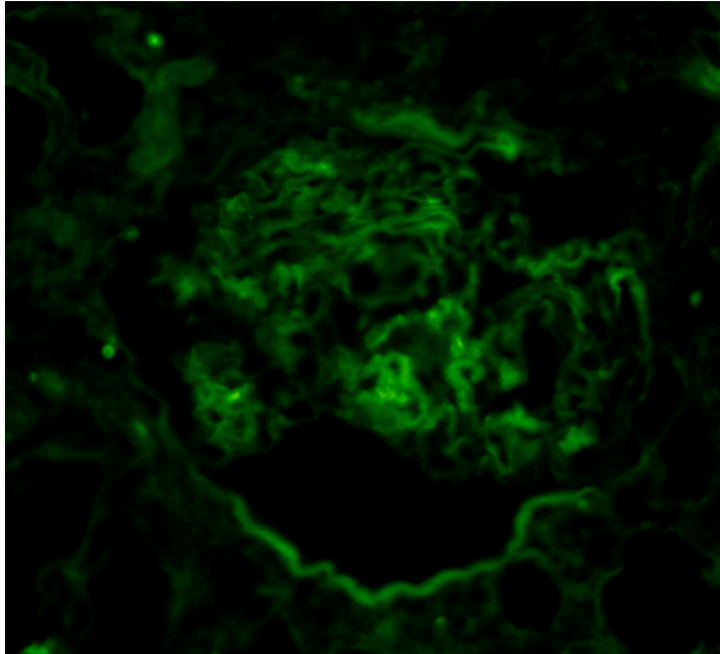


Cilindros pigmentados

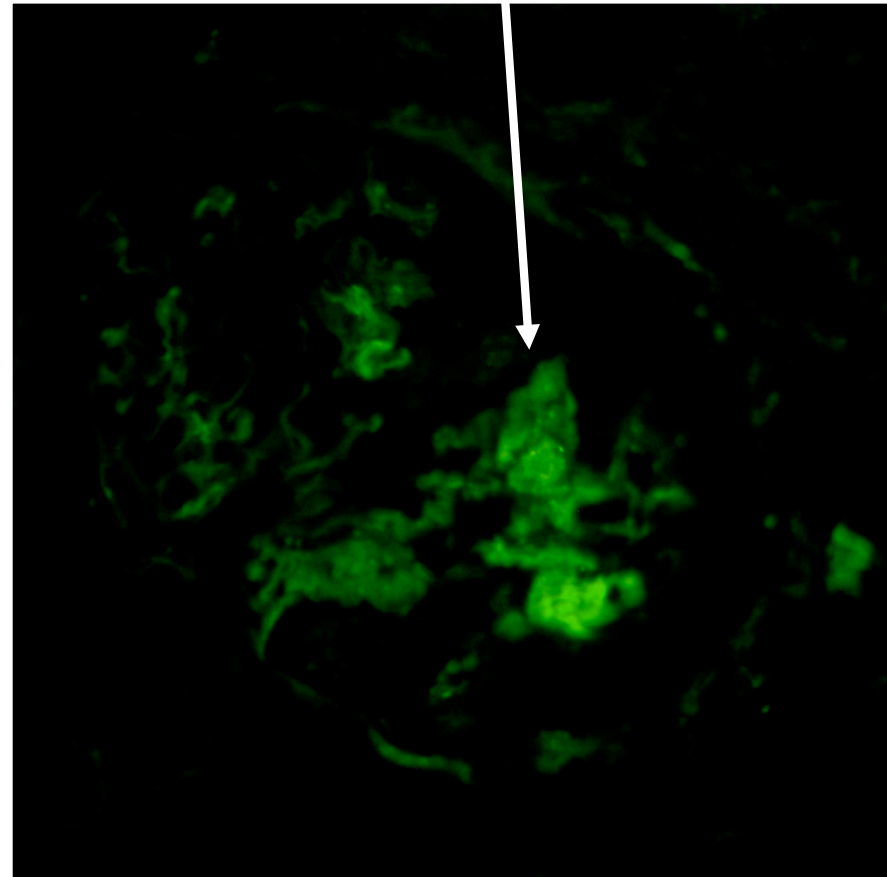
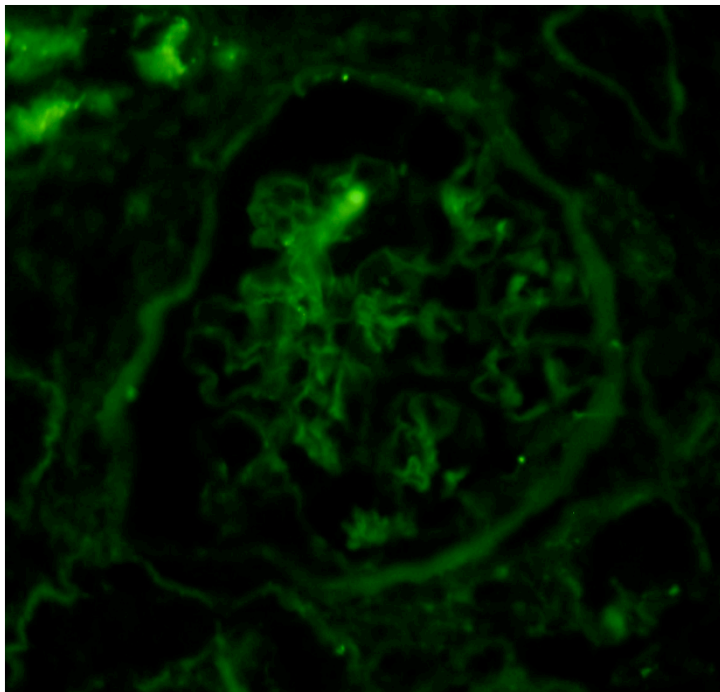


Cilindros eritrocíticos

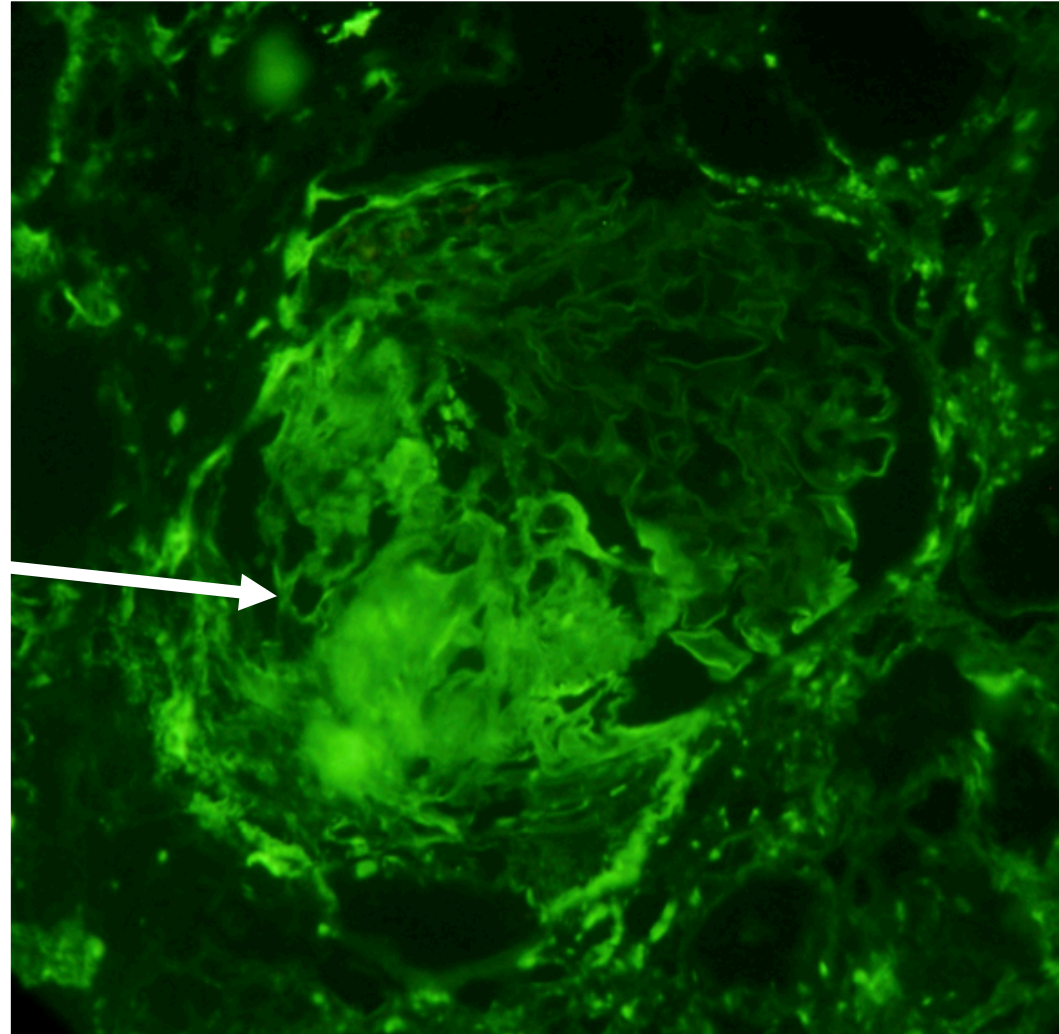




IgG: positivo, intensidad +/-+++  
en acúmulos  
focal y segmentario



Fibrinógeno:  
Positivo en semilunas



**GLOMERULONEFRITIS EXTRACAPILAR  
PAUCIINMUNE  
(TIPO III)**

# CASO 2

# Caso clínico

- Paciente de sexo femenino, 31 años.
- Antecedentes: hipotiroidismo bajo tratamiento médico.
- Oriunda de Comodoro Rivadavia.
- Derivada a nuestra institución por injuria renal aguda (22/10/08 al 22/11/08).

## Examen físico:

Edemas 3/6 en miembros inferiores

TA: 150/96 mmHg

## Laboratorio:

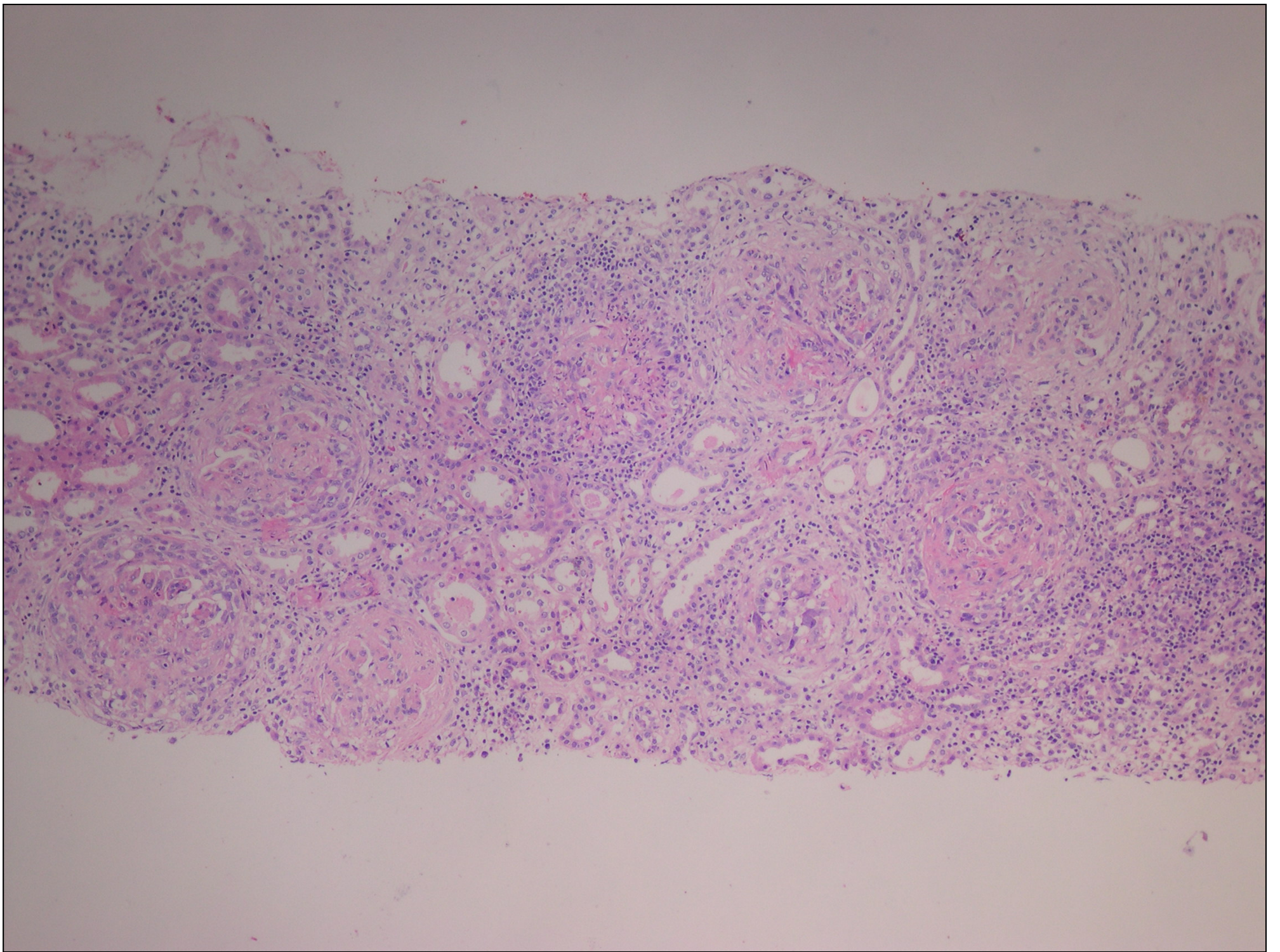
- ✓ Hto: 18%
- ✓ Leucocitos: 8900/mm<sup>3</sup>
- ✓ Plaquetas: 460000/mm<sup>3</sup>
- ✓ Glucemia: 106 mg/dl
- ✓ Na<sup>+</sup>: 136 mEq/L
- ✓ K<sup>+</sup>: 4 mEq/L
- ✓ Urea: 112 mg/dl
- ✓ Creatinina: 6,6 mg/dl
- ✓ Albúmina: 3,1 g/l
- ✓ Ca<sup>++</sup>: 8,5 mg/dl
- ✓ P<sup>-</sup>: 4,4 mg/dl

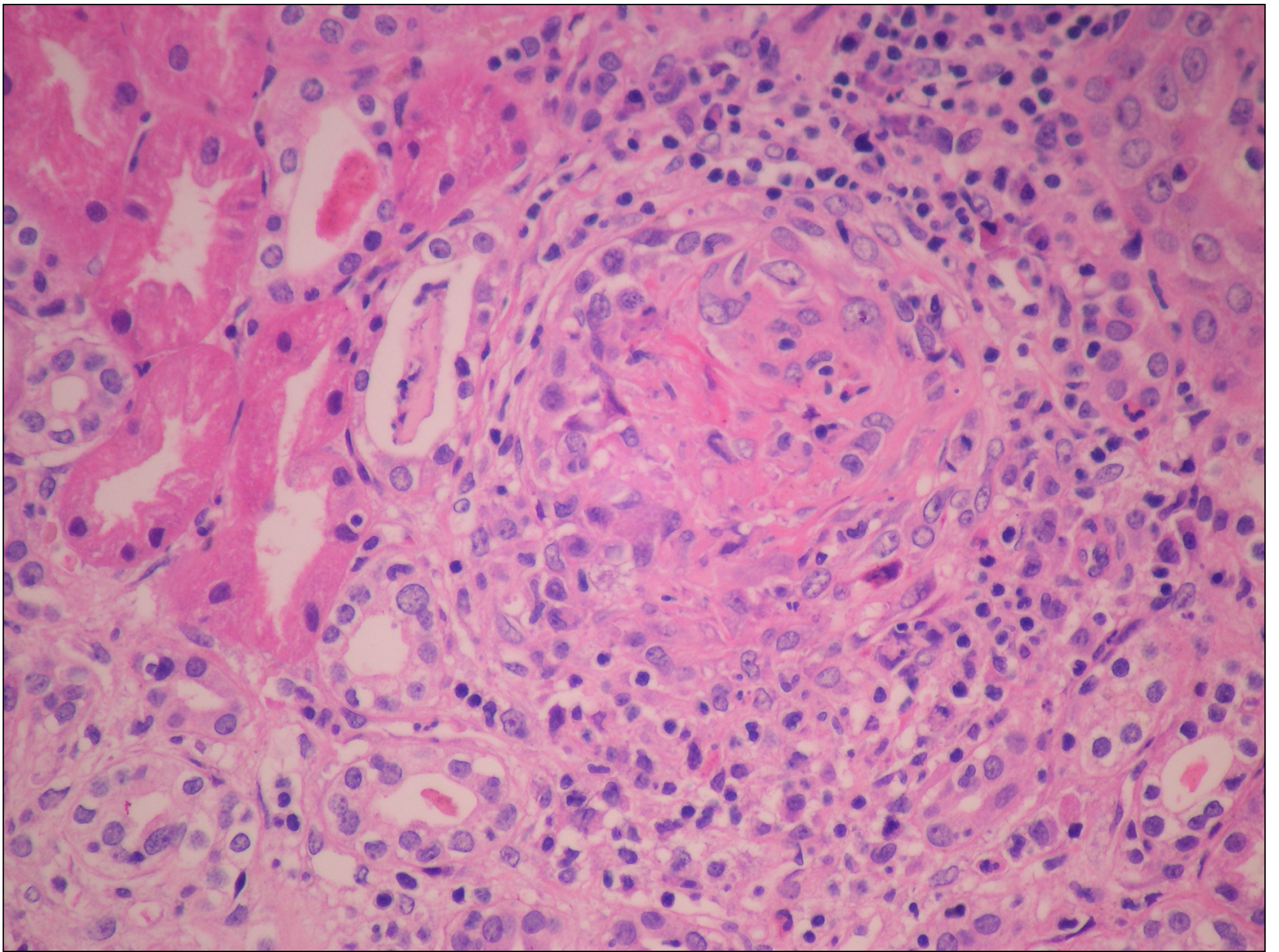
- ✓ ESD: 122 mm
- ✓ Proteinograma: ↑ α1 y α2 globulinas
- ✓ C3: 103
- ✓ C4: 26
- ✓ FAN y antiDNA: neg
- ✓ ASTO: neg
- ✓ HBV: neg
- ✓ HIV: neg
- ✓ HCV: neg
- ✓ cANCA: neg
- ✓ Anti-MBG: neg
- ✓ pANCA: positivo intenso

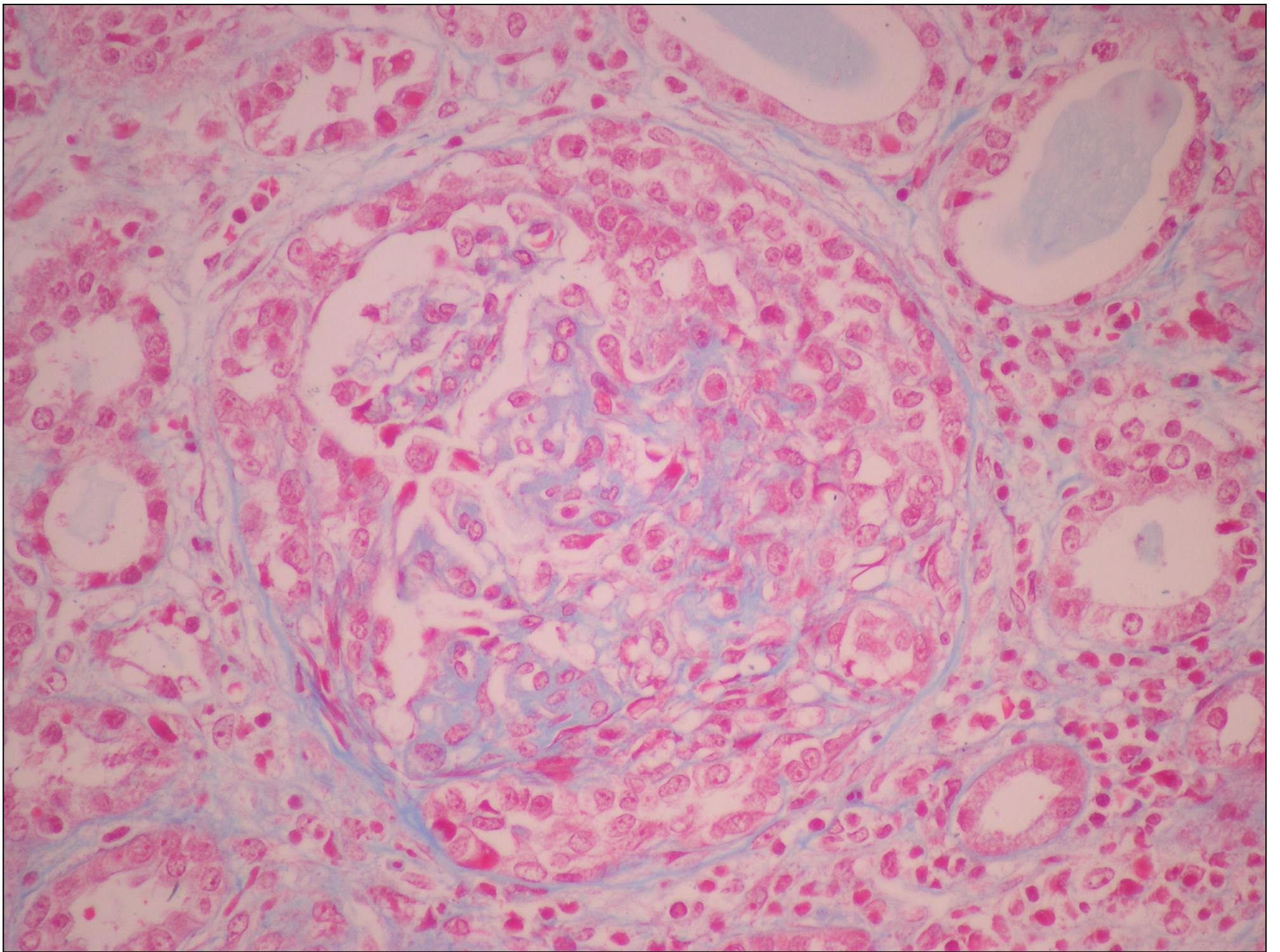
- Día 1 de internación:
  - Hemodiálisis aguda diaria.
- Día 2 de internación:
  - Metilprednisolona 1 gr/día intravenoso x 3 días.
  - Luego prednisona 1 mg/kg/día vía oral.
  - Ciclofosfamida 50 mg cada 12 horas vía oral.
- Día 5 de internación:
  - Punción biopsia renal

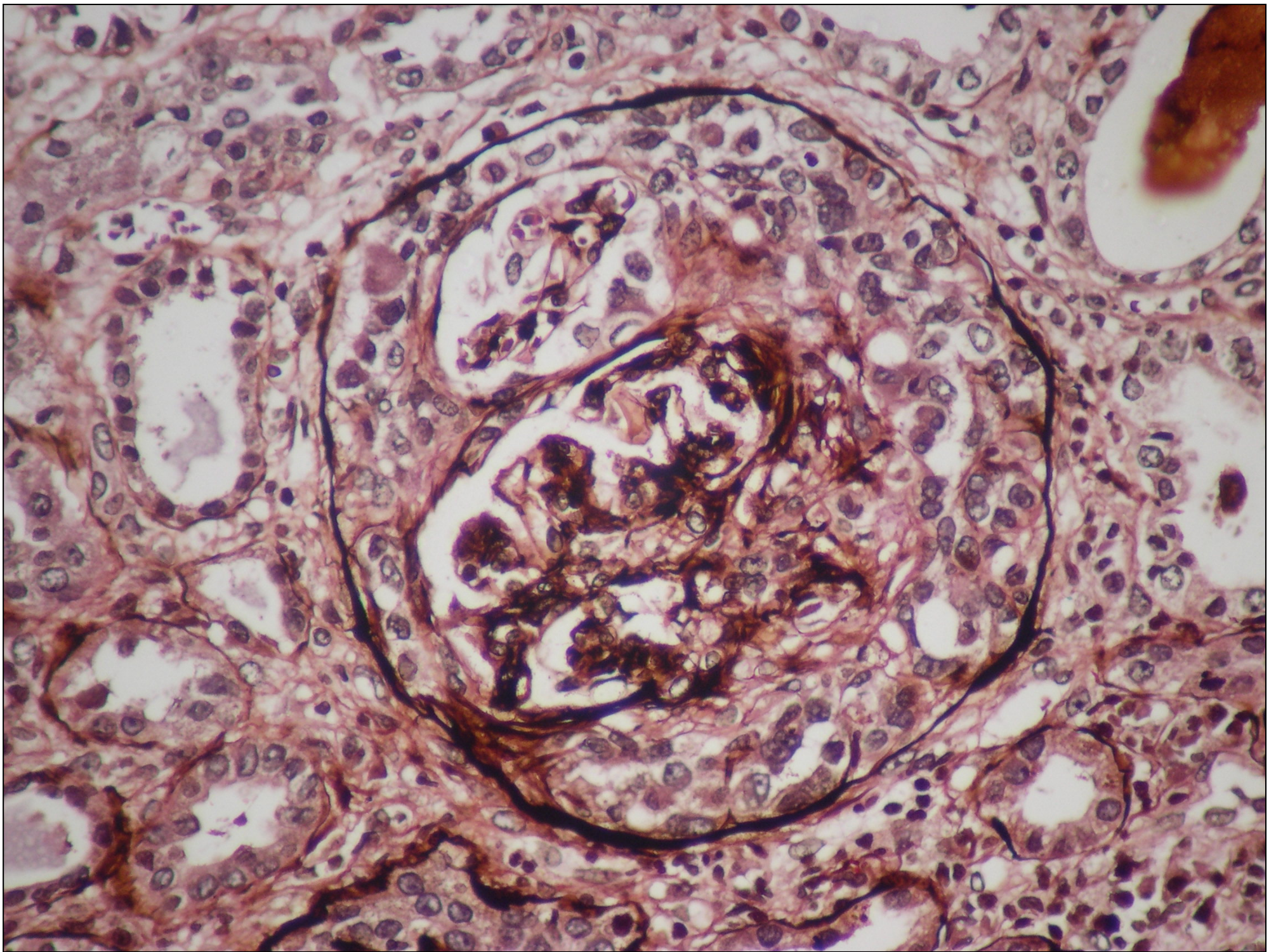
**Biopsia renal**

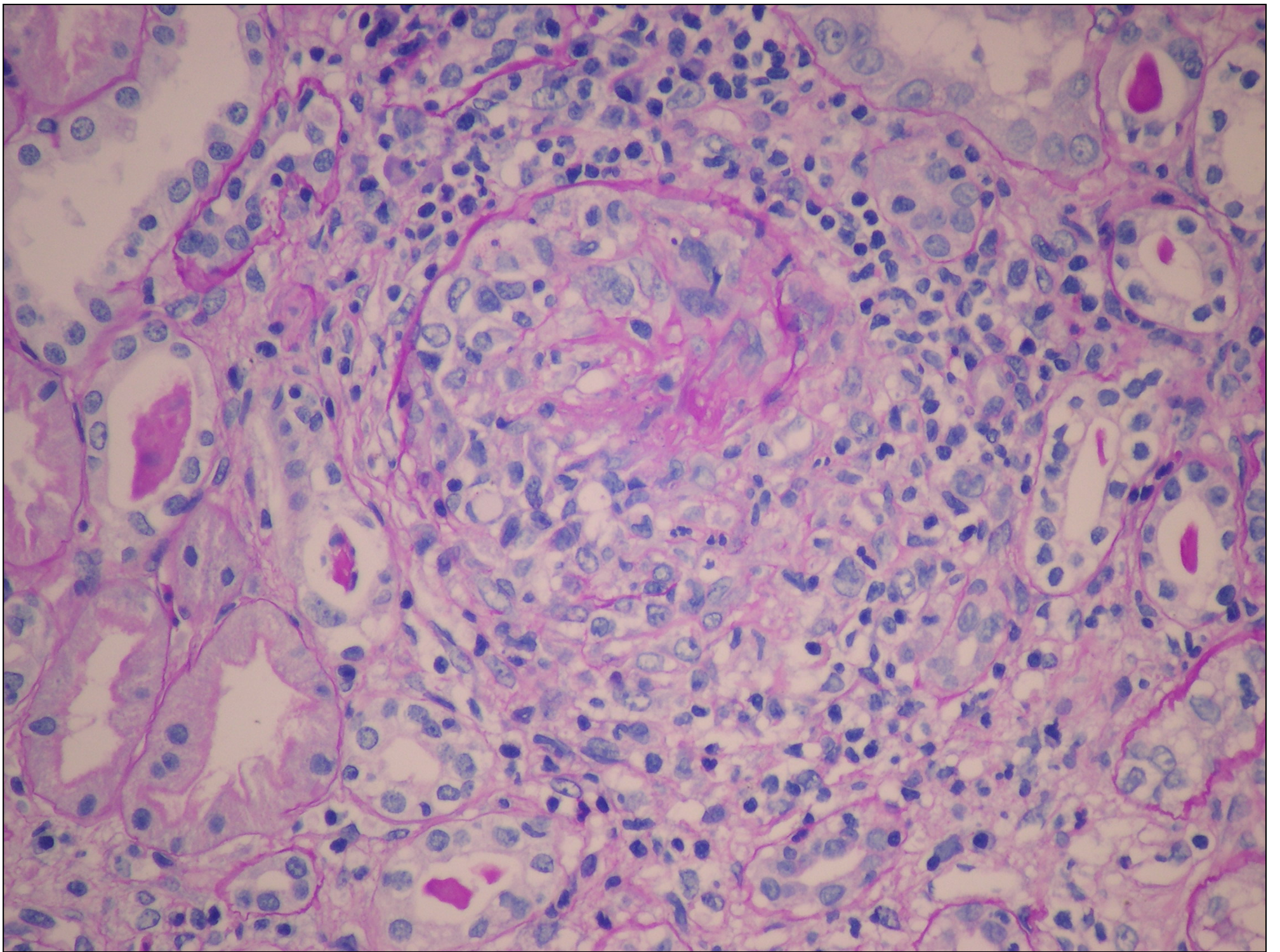


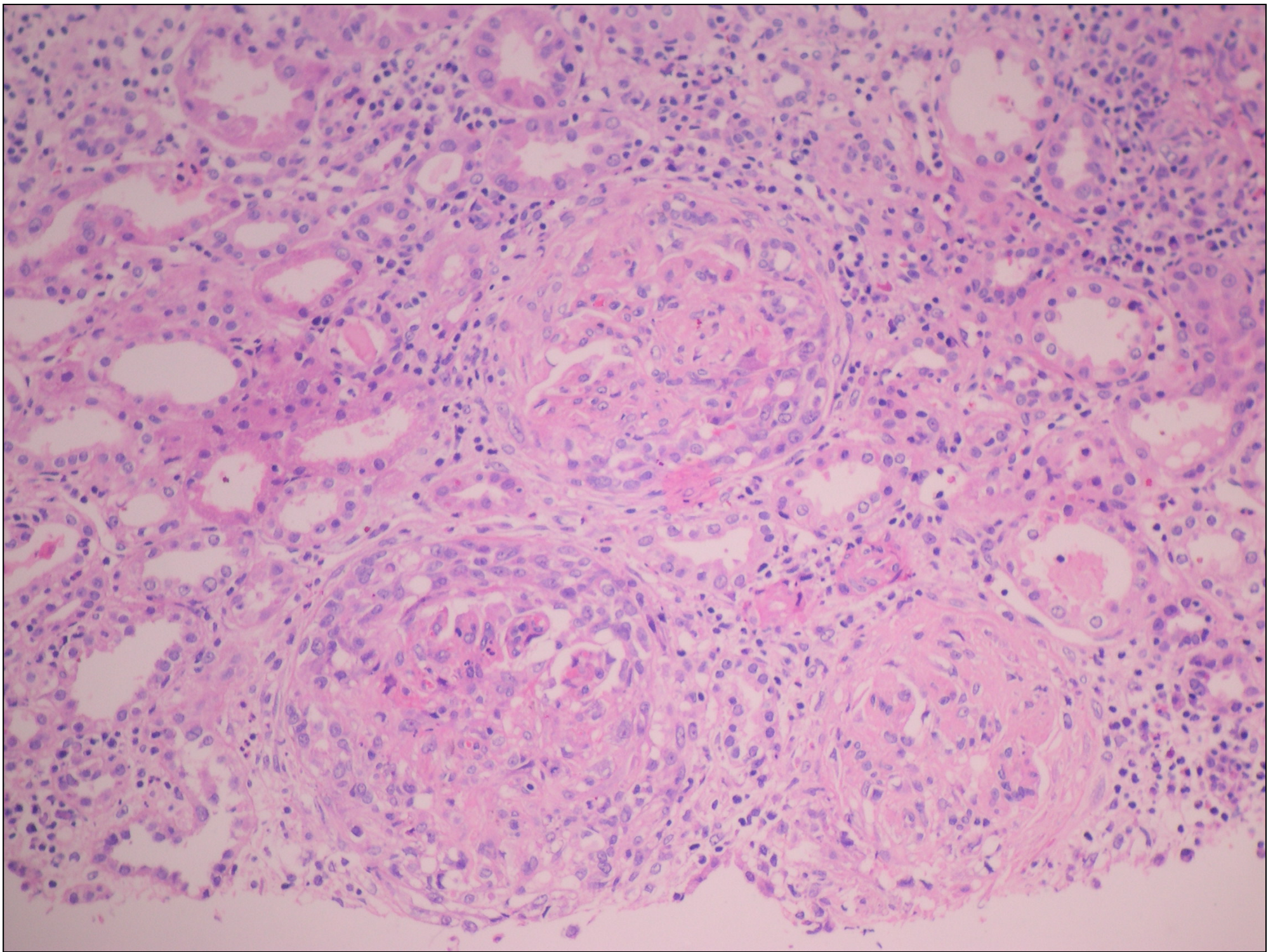












**DIAGNÓSTICO**

**GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA  
EXTRACAPILAR NECROTIZANTE CON SEMILUNAS  
PAUCIINMUNE TIPO III**

- Día 6 de internación:
  - Evoluciona con compromiso pulmonar y hemoptisis
  - **TAC de tórax:** imágenes en vidrio esmerilado compatibles con **hemorragia alveolar bibasal**
  - Se indica *plasmaféresis* por 7 sesiones
  - *Rituximab* (anti CD20) 500 mg iv semanalmente por 4 semanas, comenzando posteriormente a última sesión de plasmaféresis
  - Se disminuye dosis de ciclofosfamida a 50 mg/día



# Evolución

- Luego de la segunda sesión de plasmaféresis cede la hemóptisis
- Pasa a hemodiálisis cada 48 horas a la décima sesión y se suspende luego de 14 sesiones, dos días después de la segunda dosis de rituximab
- Franca mejoría del estado general

## Laboratorio al alta:

- ✓ Hto: 29%
- ✓ Leucocitos: 6000/mm<sup>3</sup>
- ✓ Plaquetas: 114000/mm<sup>3</sup>
- ✓ Na<sup>+</sup>: 132 mEq/L
- ✓ K<sup>+</sup>: 4,1 mEq/L
- ✓ Creatinina: 1,71 mg/dl
- ✓ Urea: 82 mg/dl
- ✓ Albúmina: 4 g/dl
- ✓ Proteinuria de 24 hs: 4,1 g/día
- ✓ Clearance de creatinina: 39 ml/min

## Tratamiento ambulatorio

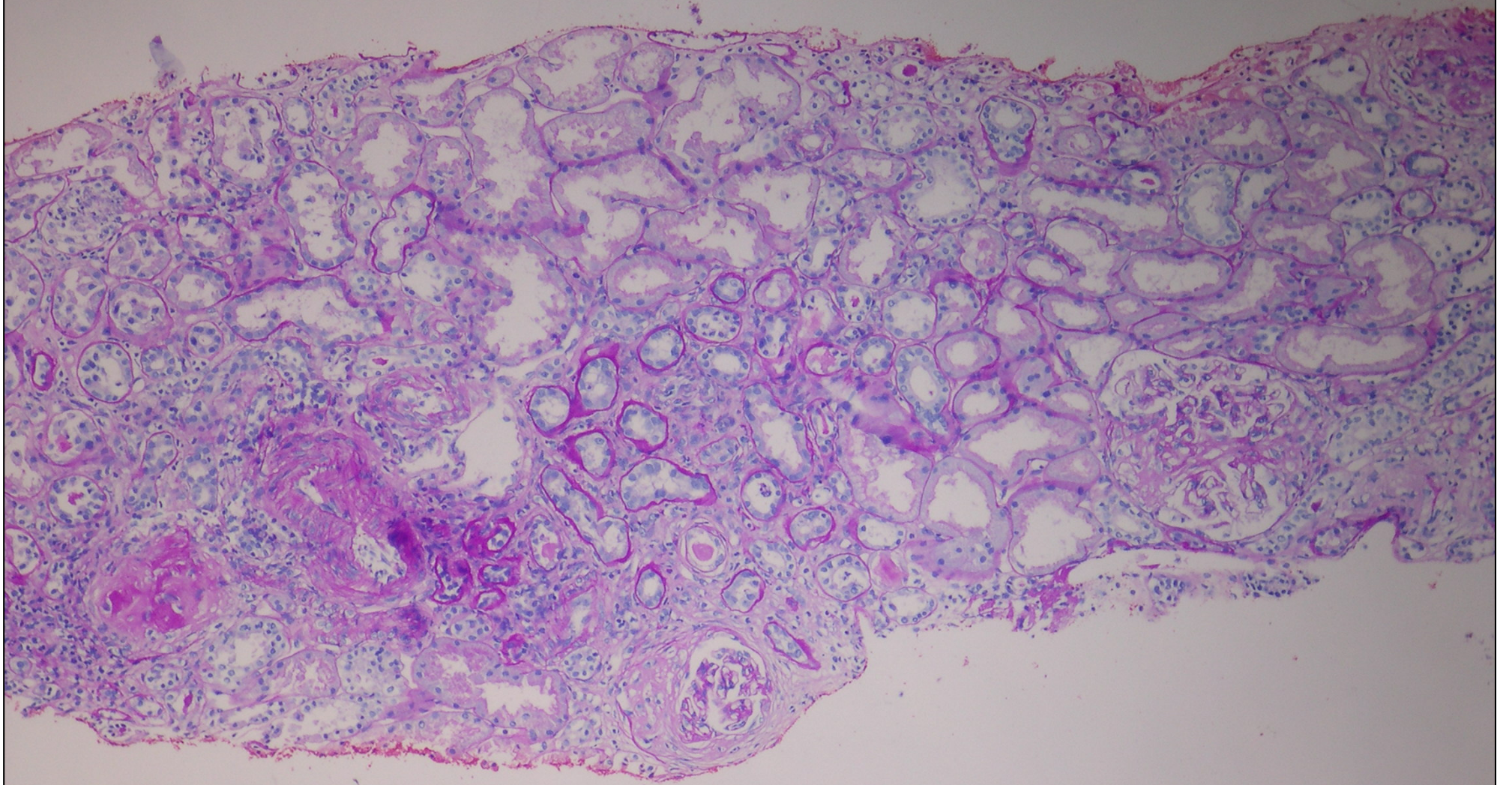
- Meprednisona vo 50 mg/día (en descenso)
- Ciclofosfamida vo 100 mg/día
- Enalapril 20 mg/día
- Valsartán 320 mg/día
- Eritropoyetina 4000 U/semana
- TMS/SMZ, omeprazol, ácido acetilsalicílico, estatinas, calcio y vitamina D

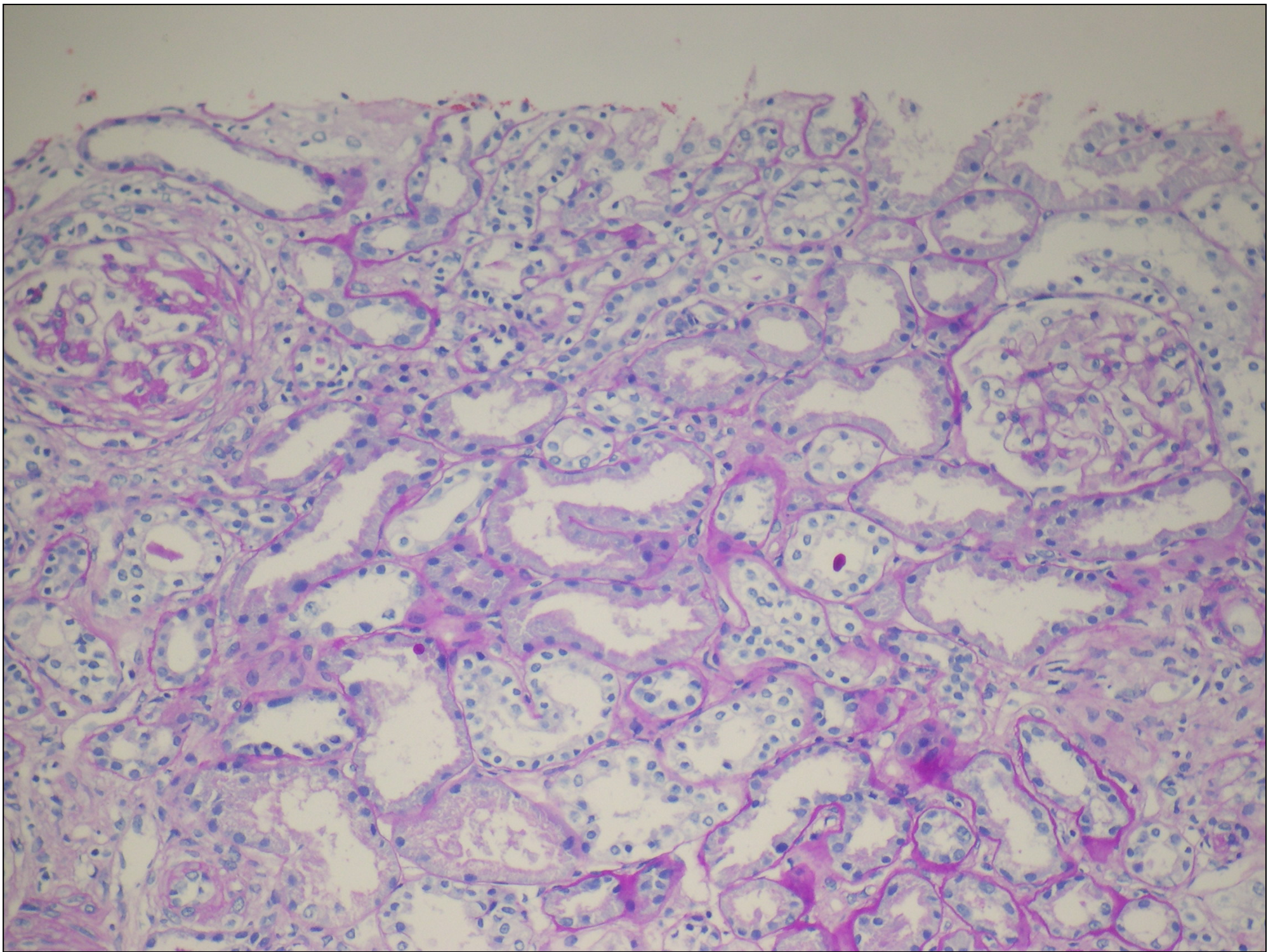
## Evolución

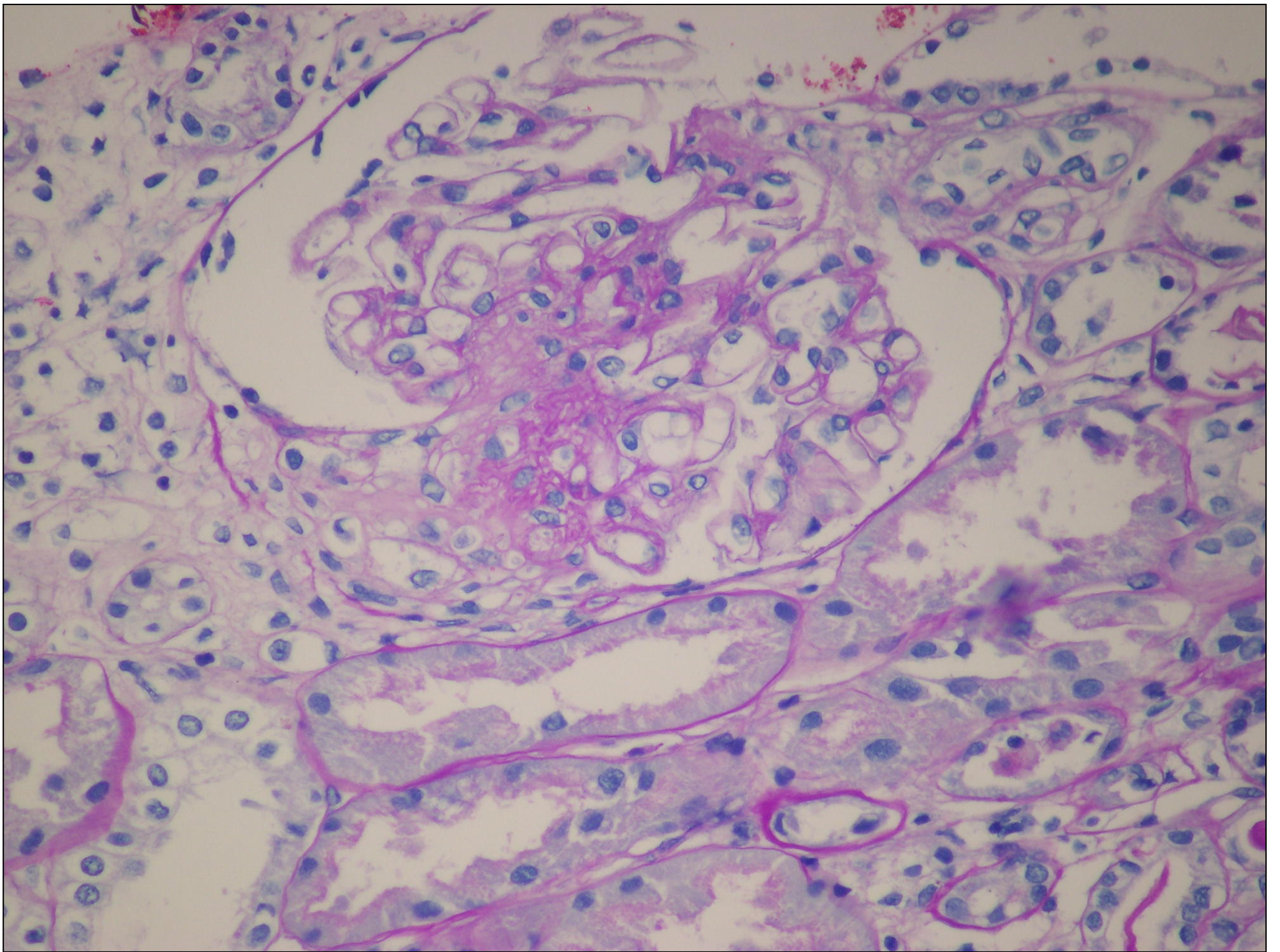
### Laboratorio (4 meses de egreso):

- ✓ Hto: 33%
- ✓ Leucocitos: 5000/mm<sup>3</sup>
- ✓ Plaquetas 228000 mm<sup>3</sup>
- ✓ Na<sup>+</sup>:140 mEq/L
- ✓ K<sup>+</sup>: 4,4 mEq/L
- ✓ Urea: 65 mg/dl
- ✓ Creatinina:1,56 mg/dl
- ✓ Albúmina: 3,9 g/L
- ✓ Proteinuria:1,7 gr/día
- ✓ Clearance de creatinina: 53 ml/min

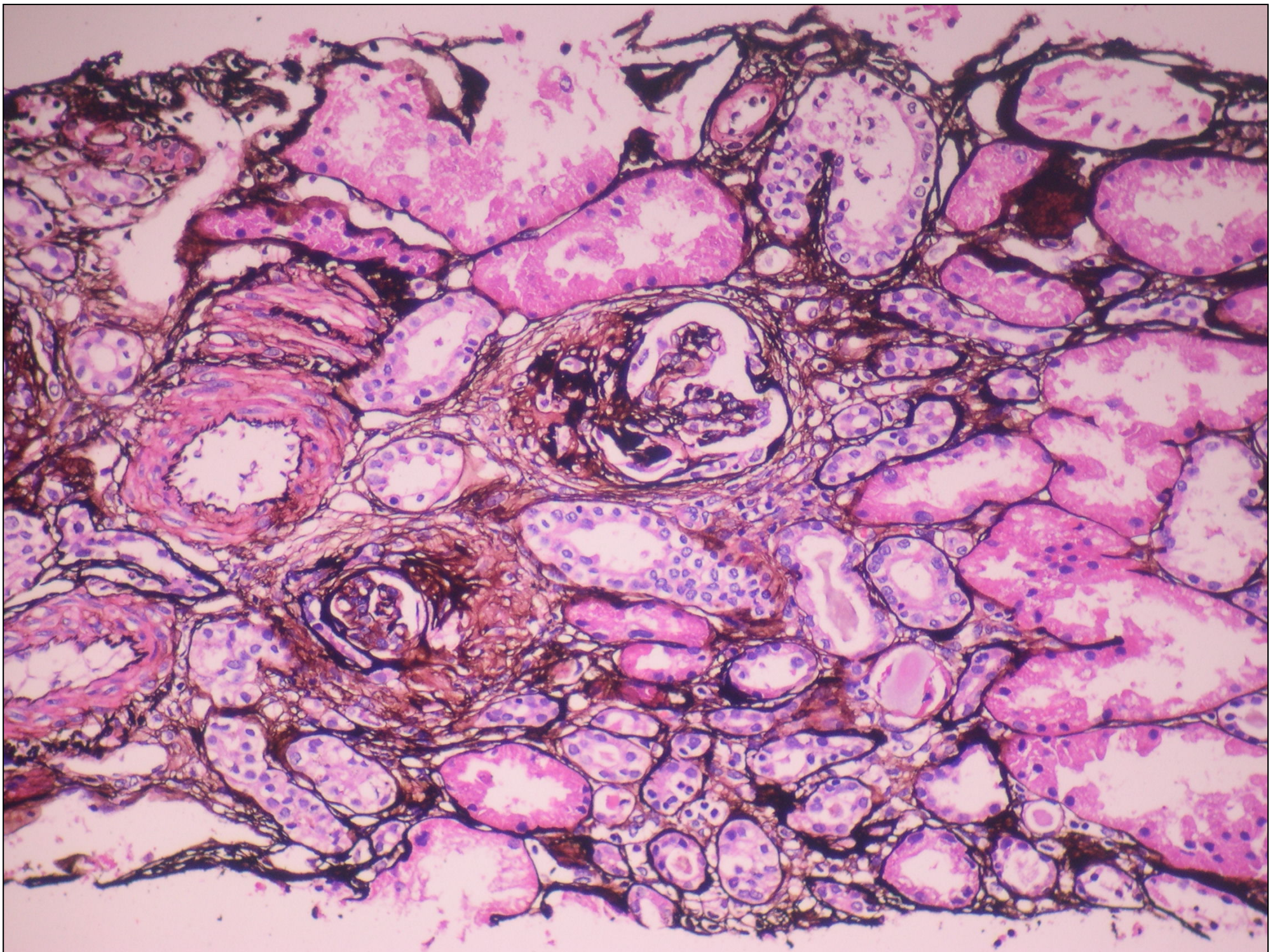
Nueva biopsia renal (5<sup>to</sup> mes)

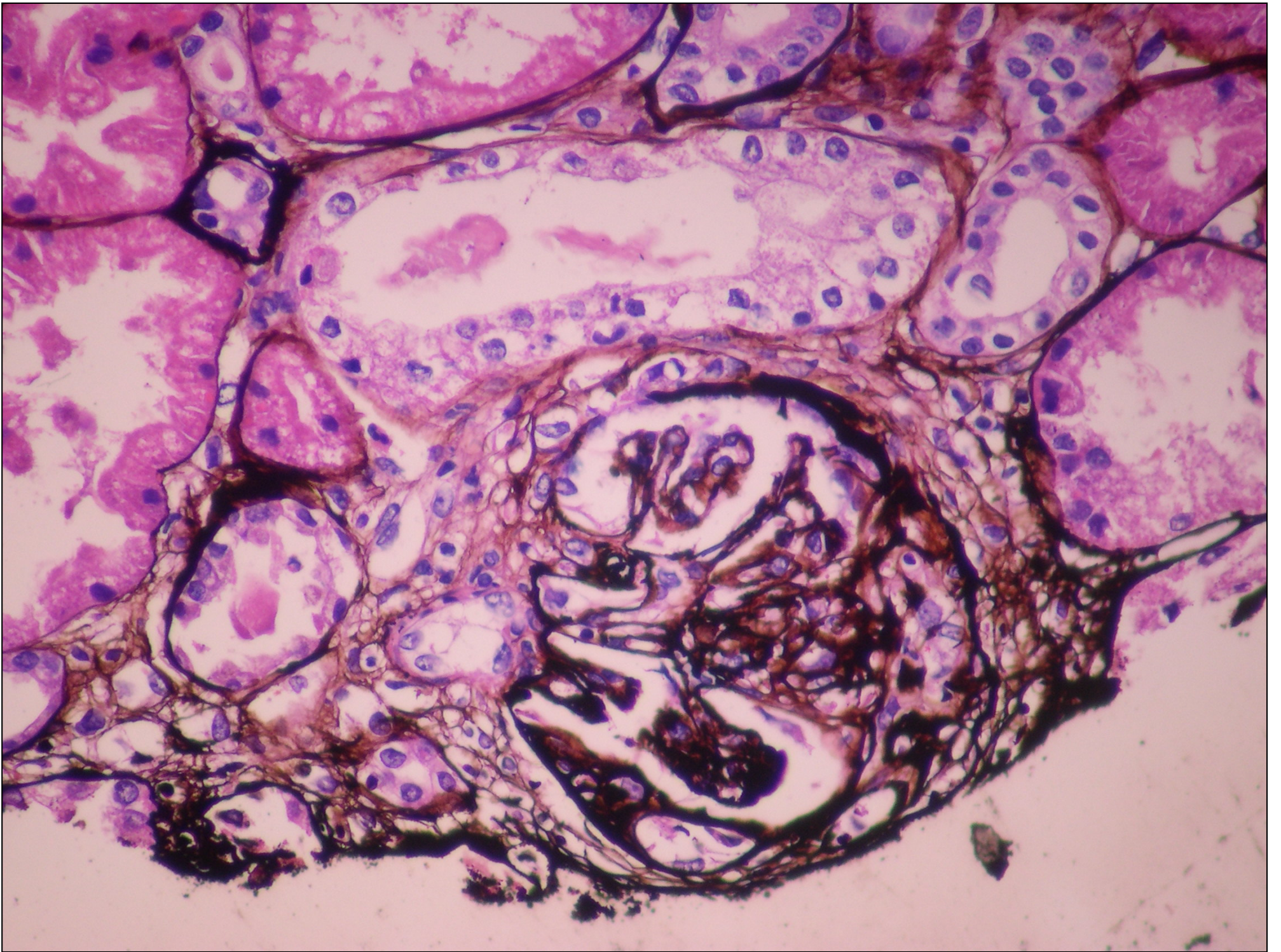


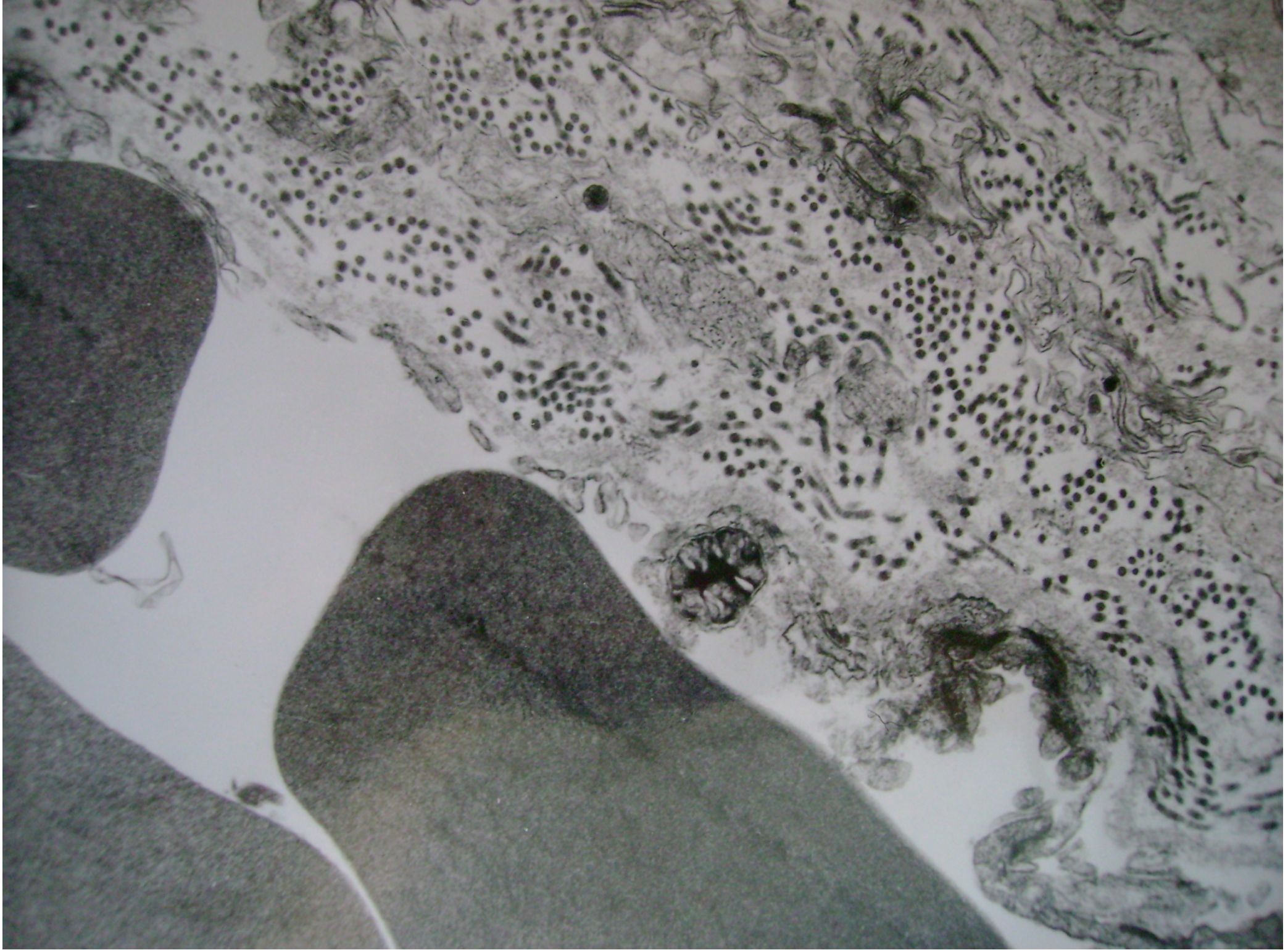


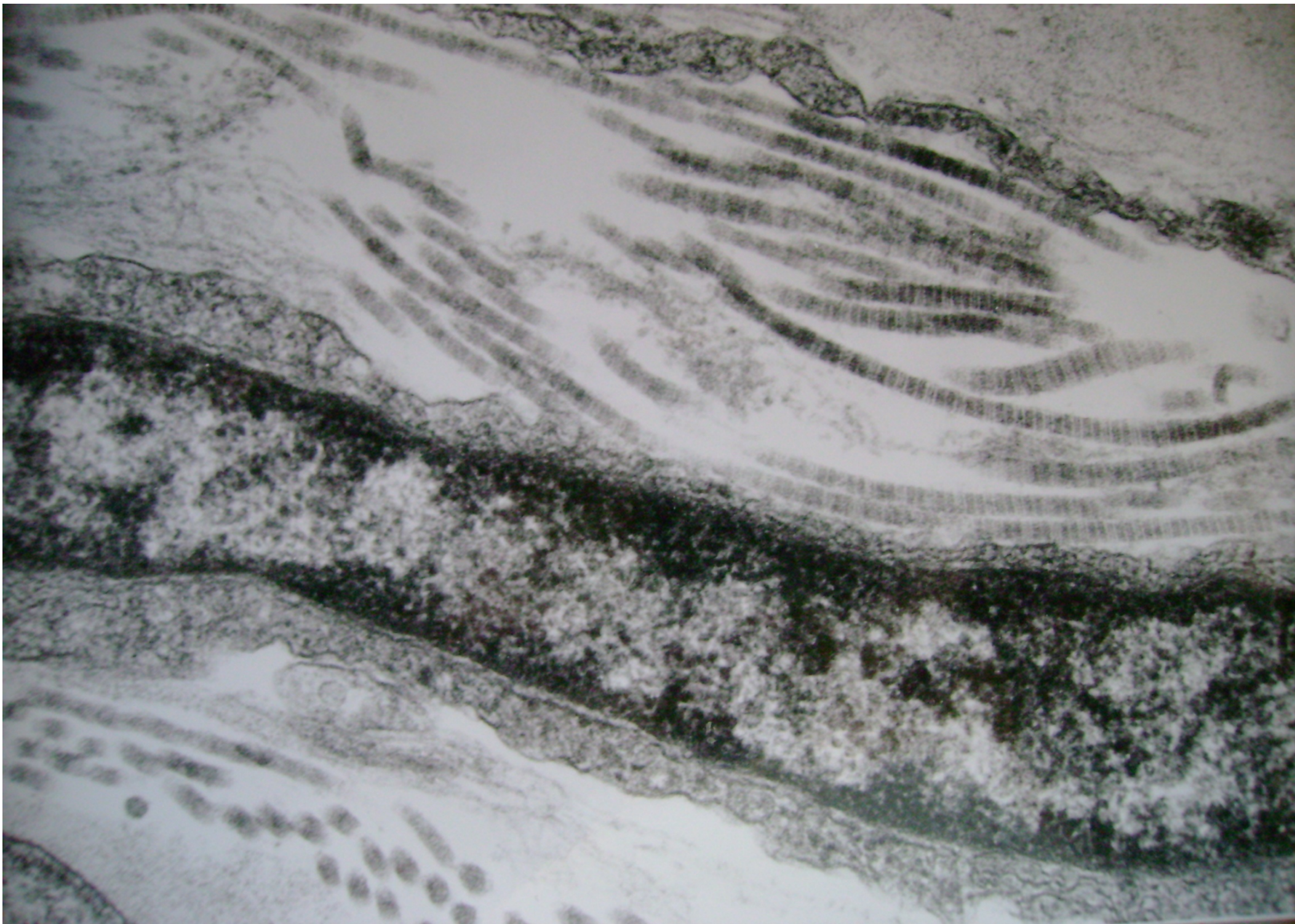












## DIAGNÓSTICO

GLOMÉRULOESCLEROSIS FOCAL RESIDUAL  
VINCULABLE A PROGRESIÓN  
DE SU ANTECEDENTE  
DE GLOMERULONEFRITIS EXTRACAPILAR

## Evolución (Septiembre 2009)

Buen estado general TA: 120/70 mmHg

### Laboratorio (4/9/09):

- ✓ Hto: 32%
- ✓ Leucocitos: 4100 mm<sup>3</sup>
- ✓ Urea: 65 mg/dl
- ✓ Creatinina: 1,53 mg/dl
- ✓ Glucemia: 92 mg/dl
- ✓ Calcemia: 9,9 mg/dl
- ✓ Fosfatemia: 4,3 mg/dl
- ✓ Clearance de creatinina: 54 ml/min
- ✓ Proteinuria: 0,7 g/24 hs

Preguntas

1. En relación a los ANCA:

1. No ejercen papel en la fisiopatología de las vasculitis ANCA +
2. El tratamiento con corticoides o ciclofosfamida produce un efecto inmediato en la disminución de sus títulos
3. La interacción “ANCA-linfocito-endotelio” es la responsable del daño vascular
4. El ANCA es un anticuerpo dirigido contra antígenos del citoplasma del linfocito T



## 2. La insuficiencia renal rápidamente progresiva de origen glomerular:

1. Presenta en general hematuria dismórfica > 80% como un rasgo distintivo
2. Ecográficamente los riñones presentan en general disminución de su tamaño
3. Está siempre contraindicado el tratamiento inmunosupresor
4. Suele presentarse sin proteinuria

3. En las vasculitis ANCA +, la ciclofosfamida se indica:

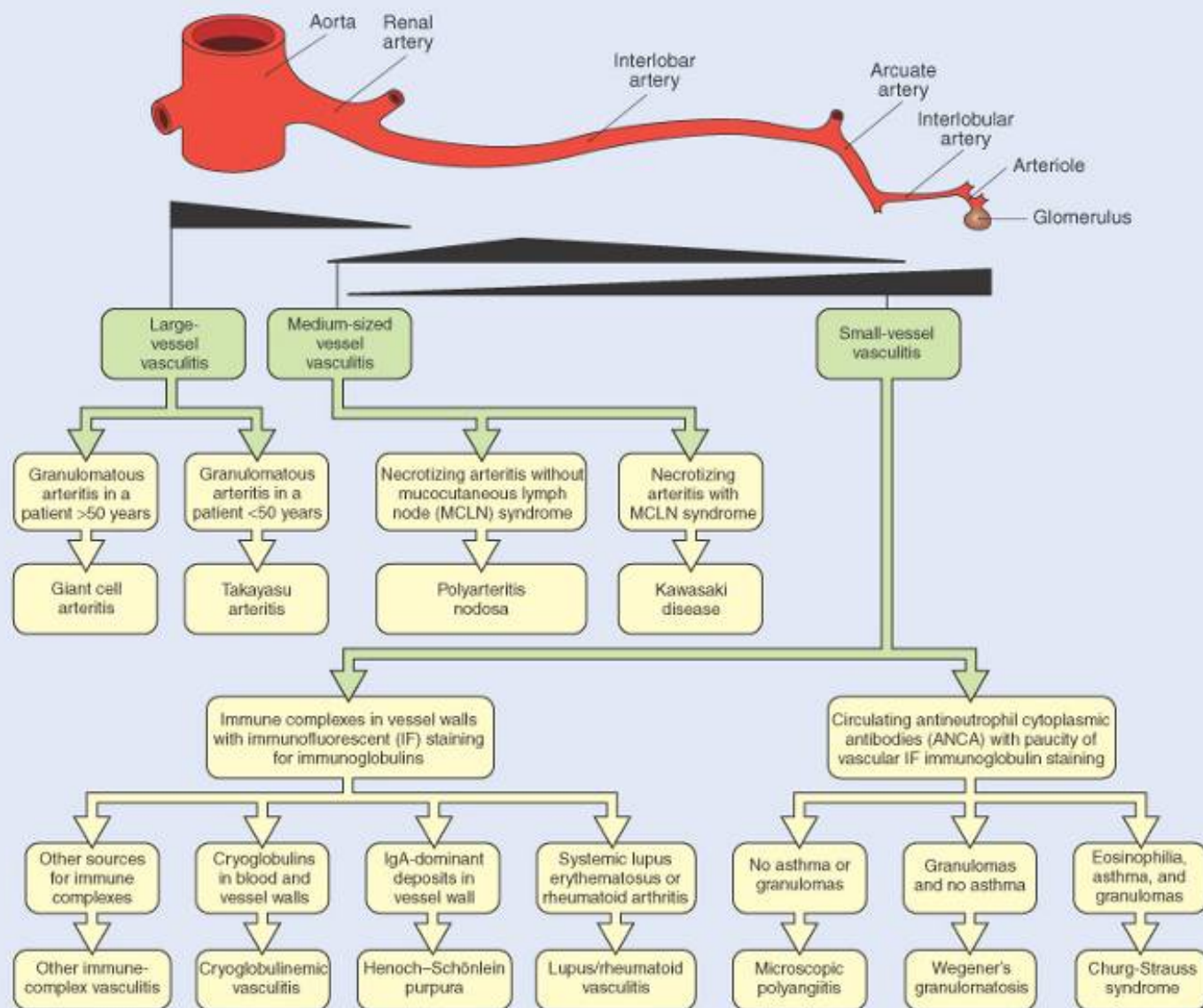
1. Vía oral en pulsos 1 vez por mes por 6 meses
2. Intravenosa y sin corticoides adyuvantes
3. Vía oral o intravenosa previas a la biopsia si el cuadro es grave
4. La ciclofosfamida no tiene indicación en estas entidades

4. El tratamiento con plasmaféresis de las vasculitis ANCA +:

1. No tiene lugar
2. Se puede emplear en casos graves
3. Es útil como tratamiento único
4. La respuesta clínica positiva a su prescripción se evidencia siempre en las primeras 24 hs de su inicio

# ENFOQUE FISIOPATOLÓGICO DEL ESQUEMA TERAPÉUTICO

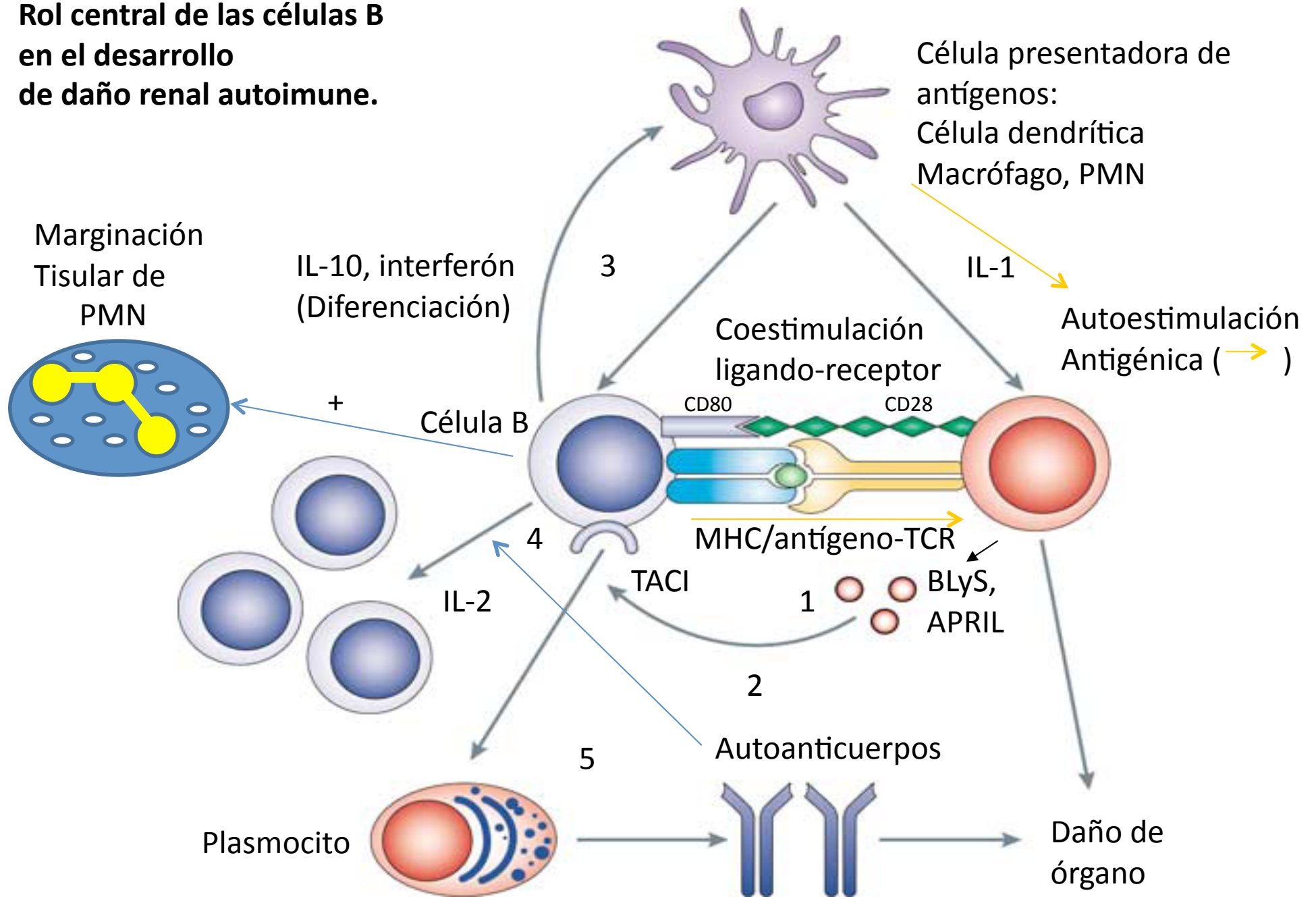
## Renal vascular involvement in vasculitides



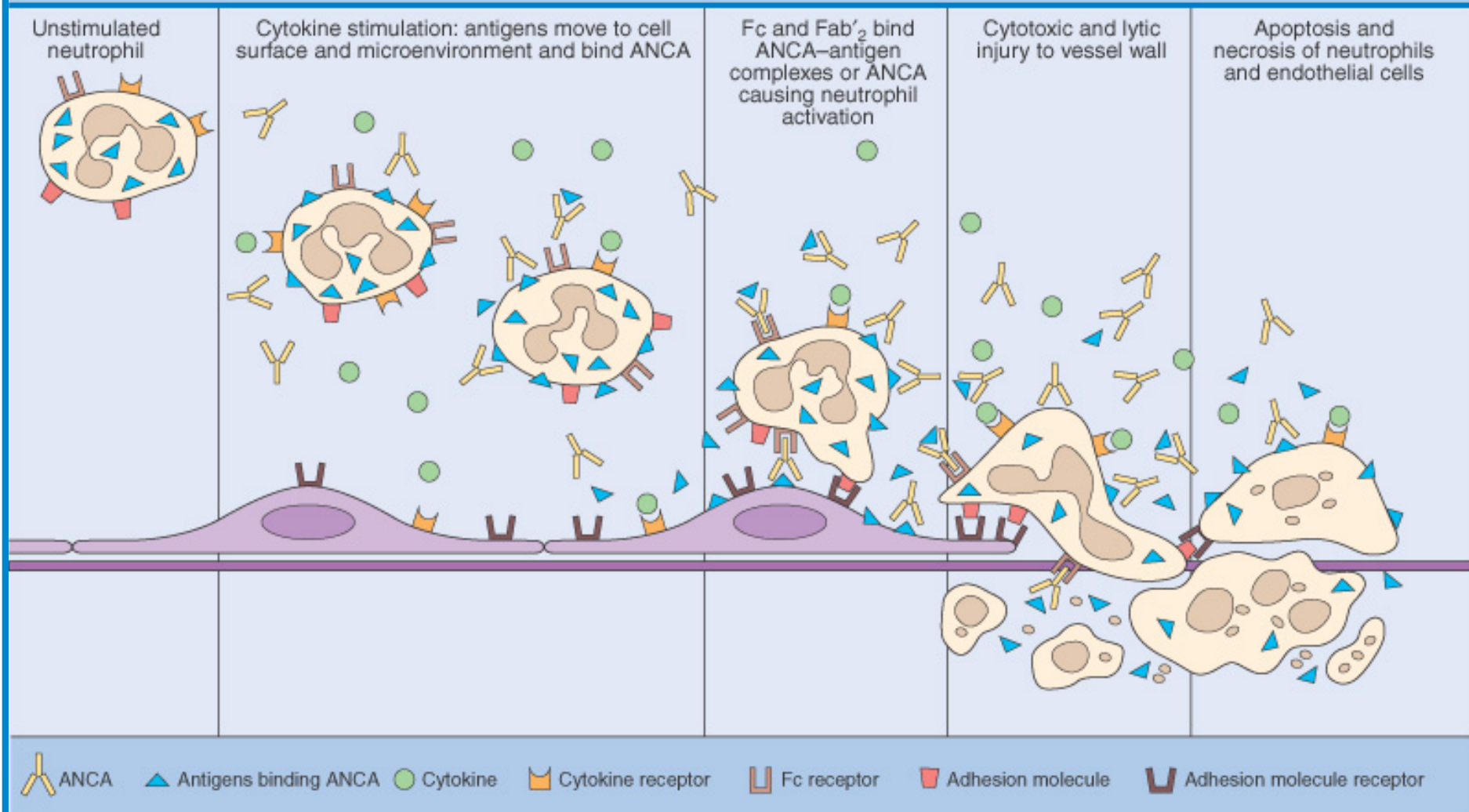
**Figure 23.1 Renal vasculitis: the predominant distribution of renal vascular involvement by a variety of vasculitides.** The heights of the trapezoids represent the relative frequency of involvement of different portions of the renal vasculature by the three major categories of vasculitis.

(Adapted from Jennette JC, Falk RJ: Renal involvement in systemic vasculitis. In Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, et al, eds. National Kidney Foundation nephrology primer, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2005, pp 226–233.)

# Rol central de las células B en el desarrollo de daño renal autoinmune.



## ANCA-induced vasculitis: a possible pathogenetic path



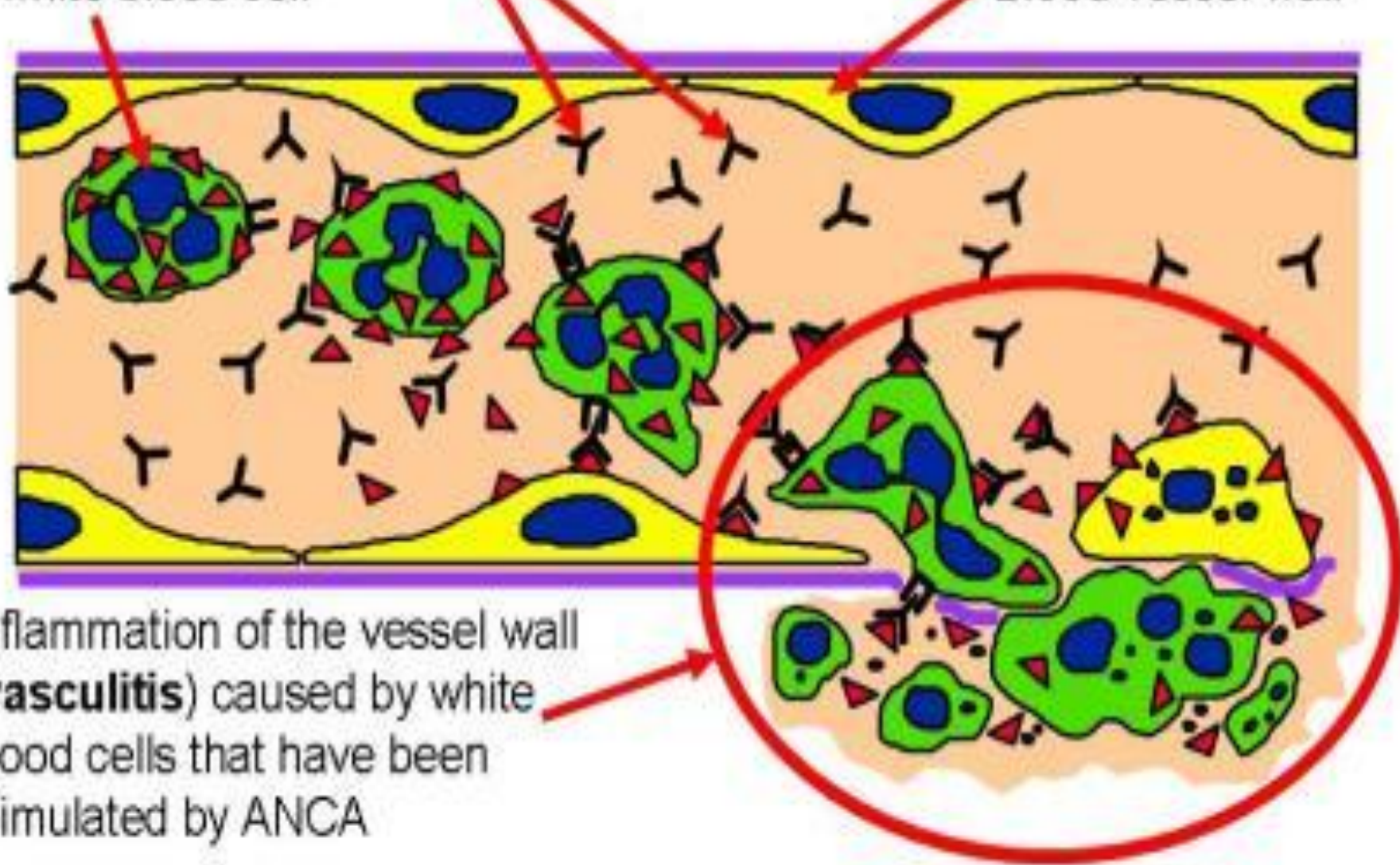
**Figure 23.4 Vasculitis induced by antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): a hypothetical sequence of pathogenetic events.**

(Adapted with permission from Jennette JC, Falk RJ: Pathogenesis of the vascular and glomerular damage in ANCA-positive vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13[Suppl 1]:16–20.)

**Neutrophil** type  
of white blood cell

**ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody)**

Blood vessel wall



Inflammation of the vessel wall  
(**vasculitis**) caused by white  
blood cells that have been  
stimulated by ANCA



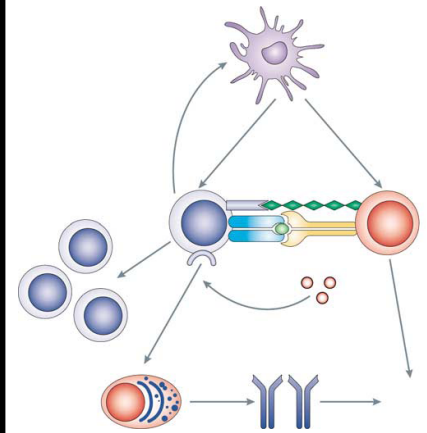
## MOTIVOS PARA UNA TERAPIA DIRIGIDA A LA CÉLULA B

La célula B ocupa un rol central en el sistema inmune normal. Dentro del contexto de autoinmunidad, la autoreactividad de la célula T, crucial en los fenómenos vasculíticos, está sostenida por las células B, ya sea por la presentación de antígenos o por co-estimulación.

A diferencia de las células dendríticas o de los macrófagos, las células B son antígeno-específicas y capaces de expansión clonal amplificando la respuesta inmune.

Las citoquinas derivadas de la célula T (BLyS y APRIL) modifican la actividad de la célula B a través de receptores de superficie (TACI).

Luego de la activación y maduración, las células B se dirigen a los sitios de inflamación para reclutar más células inflamatorias o para diferenciarse a plasmoblastos.



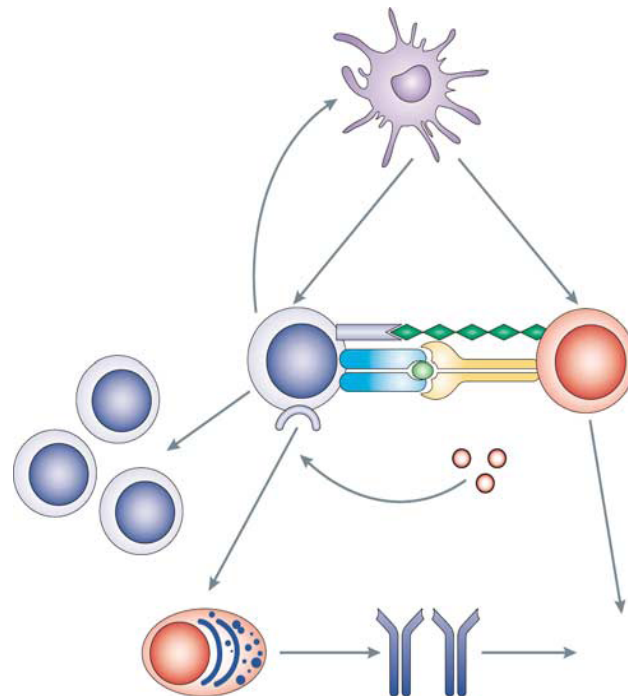
Por lo tanto, una estrategia para modificar la actividad de la célula B puede ser planificada:

Disminuyendo la producción de citoquinas estimuladoras de los linfocitos B

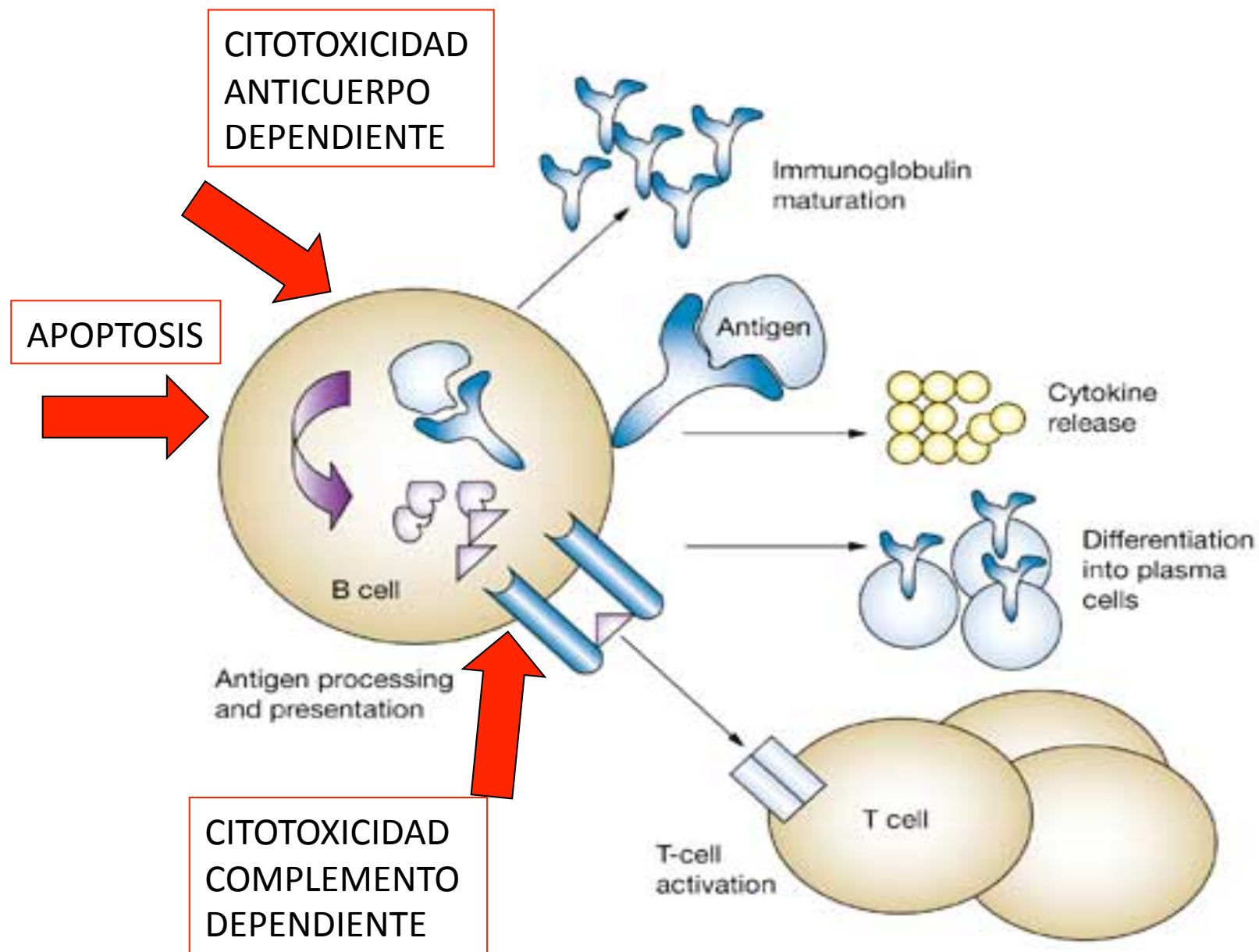
Bloqueando los Receptores de superficie de los linfocitos B

Deplecionando a las células B.

Si bien los plasmocitos no están afectados directamente por terapias dirigidas a la célula B, la depleción de las células B, que pueden a su vez diferenciarse a plasmocitos productores de autoanticuerpos o alterar la función plasmoblástica circulante, convierte al linfocito B en un blanco lógico.







Salama AD and Pusey CD (2006) Drug Insight: rituximab in renal disease and transplantation

*Nat Clin Pract Nephrol* 2: 221–230 doi:10.1038/ncpneph0133

Como tratamiento experimental, los reportes publicados del uso del RTX en vasculitis ANCA+ (VANCA+) son limitados a series retrospectivas y a pequeños ensayos prospectivos de etiqueta abierta de pacientes tratados con RTX para casos refractarios o con recaídas frecuentes.

Estos estudios generalmente ocurren en centros de referencia con experiencia en las VANCA+ refractarias y con la administración de inmunoterapias.

Más aún, el efecto del RTX respecto a resultados a largo plazo, remisiones sostenidas de la enfermedad, y la prevención de objetivos duros, como por ejemplo mortalidad e insuficiencia renal, no están referidos aún en la literatura.

No obstante y con estas advertencias presentes,  
los resultados obtenidos de los estudios  
con RTX  
en esta población de difícil manejo  
han demostrado resultados clínicos y biológicos alentadores

Los estudios de pacientes con VANCA+ tratados con RTX demostraron depleción selectiva de células B periféricas dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento.

El retorno de las células B periféricas ocurre entre los 6–12 meses de tratamiento.

Los títulos de ANCA disminuyeron significativamente en la mayoría de los estudios y se negativizaron en un 30% de los trabajos (IFI, ELISA).

Las reducciones en los títulos de ANCA se dieron siempre en forma más lenta que la depleción de células B, y generalmente los ANCA no retornaron o comenzaron a elevarse nuevamente luego de la reconstitución de la población de células B.

El retratamiento con RTX está reportado sólo aisladamente y sus efectos tóxicos permanecen en general sin conocerse, si bien no ha habido reportes diferentes a los de primer uso.

Sin embargo, el retratamiento de la VANCA+ con RTX generalmente impresiona efectivo, si bien la duración de la depleción de las células B parece ser algo más corta.

La recaída post-tratamiento con RTX es una preocupación mayor.

En estudios VANCA+, 20 de 44 pacientes tuvieron recaídas.

Las recaídas ocurrieron entre 12 y 24 meses post-tratamiento.

Los aumentos en los títulos de ANCA frecuentemente precedieron a las recaídas clínicas y con reconstitución parcial de las células B.



Hay cierta preocupación con el uso reiterado del RTX debido a su antigenicidad por su componente murino.

Esto puede aumentar el riesgo de fenómenos como la enfermedad del suero o reacciones de hipersensibilidad.

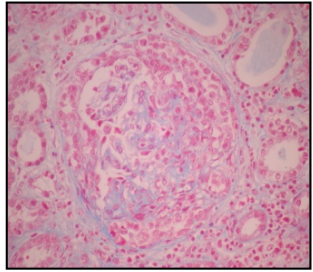
Dosis repetidas también pueden inducir altos niveles de anticuerpos humanos contra el RTX, lo que podría neutralizar la acción misma del RTX.

Otros eventos: coagulopatías, vasculitis.

Estudios randomizados controlados en curso:  
RITUXVAS y RAVE

La idea es demostrar que el RTX es no inferior, más efectivo y menos tóxica que otras drogas como la ciclofosfamida.

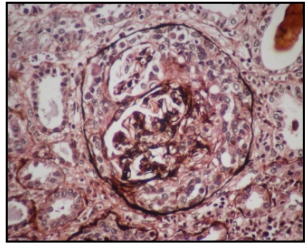
Por otro lado se busca evaluar el uso del RTX como un inmunosupresor crónico más que como droga de inducción, el papel y el timing de la re-dosis, y el rol de los biomarcadores en el retratamiento



**CORTICOIDES**

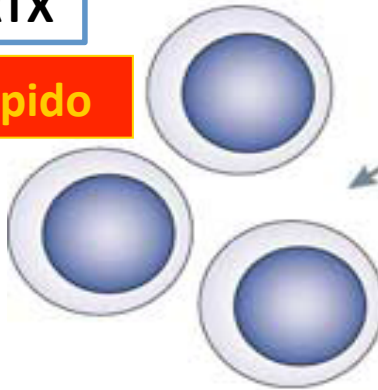
**rápido**

Creatinina 6,6 mg/dl



**RTX**

**rápido**



Célula B

4

IL-2

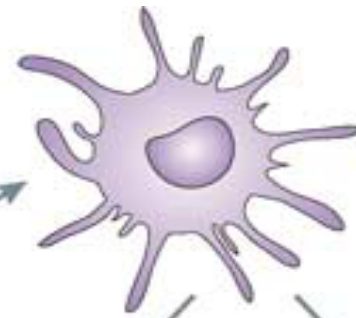
Plasmocito



5

**PLASMAFÉRESIS**

**rápido**



Célula dendrítica  
Macrófago

3

IL-10, interferón

IL-1

Coestimulación  
ligando-receptor

**CY**

**lento**

MHC/antígeno-TCR

TACI

1

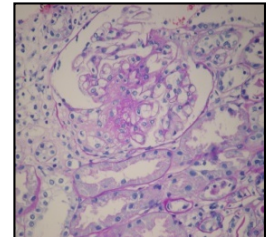
BlyS,  
APRIL

2

Autoanticuerpos



Daño renal



Creatinina 1,5 mg/dl  
Proteinuria 0.7 g/día

## Bibliografía

Takemura S, Klimiuk PA, Braun A et al. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol* 2001; 167: 4710–4718.

Odendahl M, Jacobi A, Hansen A et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2000; 165: 5970–5979.

Voswinkel J, Mueller A, Kraemer JA et al. B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis: a comparative analysis of VH genes from endonasal lesions. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 859–864.

Popa ER, Franssen CF, Limburg PC et al. In vitro cytokine production and proliferation of T cells from patients with anti-proteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis, in response to proteinase 3 and myeloperoxidase. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1894–1904.

Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ. From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol* 2001; 1: 147–153.

Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 853–858.

Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibodypositive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Internal Med* 2005; 257: 540–548.

Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 173: 180–187.

Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 262–268.

Omdal R, Wildhagen K, Hansen T et al. Anti-CD20 therapy of treatmentresistant Wegener's granulomatosis: favourable but temporary response. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 229–232.

Stasi R, Stipa E, Del PG et al. Long-term observation of patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology* 2006; 45: 1432–1436

Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 913–920.

van Vollenhoven RF, Gunnarsson I, Welin-Henriksson E et al. Biopsyverified response of severe lupus nephritis to treatment with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) plus cyclophosphamide after biopsy-documented failure to respond to cyclophosphamide alone. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 423–427.

Rituximab Information: FDA alert US Food and Drug Administration Website. 18 December 2006, <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/rituximab/default.htm>.

Bearden CM, Agarwal A, Book BK et al. Rituximab inhibits the in vivo primary and secondary antibody response to a neoantigen, bacteriophage phiX174. *Am J Transplant* 2005; 5: 50–57.

Hellerstedt B, Ahmed A. Delayed-type hypersensitivity reaction or serum sickness after rituximab treatment. *Ann Oncol* 2003; 14: 1792.

Clatworthy MR, Jayne DR. Acquired hemophilia in association with ANCA-associated vasculitis: response to rituximab. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 680–682.

Dereure O, Navarro R, Rossi JF, Guilhou JJ. Rituximab-induced vasculitis. *Dermatology* 2001; 203: 83-4.

Kandula P, Kouides PA. Rituximab-induced leukocytoclastic vasculitis: a case report. *Arch Dermatol* 2006; 142: 246–247.

MUCHAS GRACIAS