

Submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek

Submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek najczęściej manifestuje się przebiegiem w postaci zespołu nerczycowego. Obraz histologiczny nerki w mikroskopie świetlnym jest zwykle prawidłowy, w mikroskopie elektronowym obserwowane jest spłaszczenie wyrostków stopowatych podocytów. W patogenezie pod uwagę brane są złożone zaburzenia regulacji układu immunologicznego; występuje też jako postać wtórna po ekspozycji na leki, alergeny a także w przebiegu nowotworów.

W leczeniu immunosupresyjnym stosowane są glikokortykosteroidy, cyklofosfamid, a także inhibitory kalcineuryny, rzadziej mykofenolan mofetylu, azatiopryna, rituksimab czy ACTH. Leczenie objawowe (obrzęki, nadciśnienie) stanowi istotną część postępowania terapeutycznego. Rokowanie jest dobre, do rozwoju przewlekłej choroby nerek dochodzi niezmiernie rzadko.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 44-47)

Minimal change nephropathy

Submicroscopic glomerulonephritis is usually manifested by nephrotic syndrome. In light microscopy, the glomerulus is normal with MCD, while in electron microscopy, effacement of the epithelial cell (podocyte) foot processes are observed. The disease may be caused by complex dysregulation of the immune system. However, the secondary form of the disease occurs as a result of drugs or allergens exposure or in the course of cancer. Corticosteroids, cyclophosphamide, calcineurin inhibitors and, less frequently, mycophenolate mofetil, azathioprine, rituximab, or ACTH are used in immunosuppressive therapy. Symptomatic treatment (oedema, hypertension) is an important part of the therapy. The overall prognosis is good and chronic kidney disease develops very rarely.

(NEPROL. DIAL. POL. 2016, 20, 44-47)

Submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek (SKZN); Nefropatia zmian minimalnych *ang. minimal change nephropathy (MC), nil disease (Nothing-In-Light microscopy)*

Cechy charakterystyczne to przebieg w postaci zespołu nerczycowego (ZN) przy prawidłowym obrazie histologicznym nerki w mikroskopie świetlnym (z wyjątkiem niewielkiej ekspansji mezangium), negatywnym badaniu immunofluorescencyjnym (z wyjątkiem niewielkiej intensywności złożeń C3 i IgM), oraz spłaszczeniu wyrostków stopowatych podocytów przy nieobecności elektronowo-gęstych depozytów w mikroskopie elektronowym. SKZN jest przyczyną 10-25% ZN u dorosłych (do 10 roku życia 90%).

Patogeneza

Zaburzenie regulacji układu immunologicznego – m.in. dysfunkcja limfocytów T regulatorowych – powoduje, że limfocyty T efektorowe (raczej niezróżnicowane) wytwarzają czynnik zwiększający przepuszczalność ściany naczyniowej. Istnieją dowody na udział cytokin Th2, szczególnie IL-13. Pod kątem udziału w patogenezie badano w ostatnich latach dwa białka podocyta – CD80 (B7-1) oraz *angiopoietin-like protein 4 (Angptl4)*. Zaobserwowano także zwiększoną ekspresję czynnika NF-κB w jądrach limfocytów B i T w zaostreniach, stąd koncepcja wykorzystania w terapii leków hamujących proteosomy. Skuteczność

rytuksymabu sugeruje udział limfocytów B w patogenezie. Czynnikiem wywołującym chorobę może być, jak ostatnio stwierdzono, przetrwała infekcja *Respiratory tract virus* nakładająca się na podłoże genetycznej podatności na chorobę.

SKZN występuje także jako postać wtórna, po zastosowaniu leków (NLPZ, selektywne inhibitory COX2, antybiotyki, lit, bifosfoniany, sulfasalazyna, IFNy), ekspozycji na alergeny (pyłki, ugryzienia owadów, szczepienia), a także w przebiegu nowotworów (chłoniak Hodgkin i non-Hodgkin, białaczki, rzadziej guzy lite), oraz infekcji (kiła, gruźlica, HIV).

Obraz kliniczny

Typową manifestacją jest nagle występujący ZN (zwykle selektywny białkomocz) z obrzękami (w tym ściany jelit imitujący objawy „ostrego brzucha”) i pręsiekami do jam ciała. Stwierdza się hipalbuminemię, hipoproteinemie oraz hiperlipidemię. Krwinkomocz występuje u 10-30%. Funkcja filtracyjna nerek jest prawidłowa, jej ewentualne upośledzenie wiąże się z niedoborem krążącego osocza (szczególnie podczas leczenia diuretykami), rzadziej jest powikłaniem zakrzepicy żył nerkowych a także obrzęku śródmiąższu (*nephrosarca*). Wartości ciśnienia tętniczego krwi mogą być podwyższone, co ma związek z retencją sodu. W ciężkich przypadkach (około 10%) występują powikłania zakrzepowe oraz rośnie ryzyko powikłań infekcyjnych.

Magdalena KRAJEWSKA¹
Agnieszka PERKOWSKA-PTASIŃSKA^{2*}

¹Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
Kierownik:
Prof. dr hab. med. *Marian Klinger*

²Pracownia Histopatologii Kliniki Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych. Instytut Transplantologii im. prof. Tadeusza Orłowskiego. Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Dr hab. med. *Agnieszka Perkowska-Ptasińska*

Słowa kluczowe:

• submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie nerek

Key words:

• minimal change nephropathy

**Autor odpowiedzialny za obraz morfologiczny i dokumentację fotograficzną.*

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Magdalena Krajewska
Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
50-556 Wrocław, ul. Borowska 213
Tel. 71/ 733-25-00
faks 71/ 733-25-09
Email: magdalena.krajewska@umed.wroc.pl

Dr hab. med. Agnieszka Perkowska-Ptasińska
Pracownia Histopatologii,
Klinika Medycyny Transplantacyjnej,
Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Nowogrodzka 59; 02-006 Warszawa
Email: aggape@poczta.onet.pl

Okresy remisji występują naprzemiennie z nawrotami ZN, których częstotliwość zmniejsza się z czasem, jednak nawet po wielu latach należy się liczyć z możliwością nawrotu.

Rozpoznanie

Diagnostyka opiera się na obrazie klinicznym, u dorosłych rozpoznanie stawiane jest na podstawie biopsji nerki. Oporność na GKS jest wskazaniem do weryfikacji rozpoznania, w wielu przypadkach przyczyną białkomoczu nerczykowego jest inna glomerulopatia (FSGS).

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić wtórne postacie SKZN, a także 3 dodatkowe zaburzenia - wariant z przybytkiem komórek mezangium, nefropatię IgM oraz C1q – stanowiące odmianę MCD, lub jak twierdzą niektórzy, odrębne jednostki chorobowe.

Obraz histopatologiczny SKZN

Obraz w mikroskopie świetlnym

Kłębuszki

- obraz nie odbiegający od normy, lub
- niewielkiego stopnia (w części segmentów, lub uogólnione) poszerzenie mezangium

Przypadki z rozplemem mezangium częściej przebiegają z krwinkomoczem,

- obrzmienie, powiększenie podocytów
- w cytoplazmie podocytów są niekiedy widoczne krople resorpcyjne (zmiana wtórna do nasilonego białkomoczu)

Śródmiaższ i cewki

- krople resorpcyjne w nabłonku cewek proksymalnych
- wakuolizacja nabłonka
- obecność kwasochłonnych wałeczków w świetle cewek zbiorczych
- bez zmian zapalnych, bez włóknienia

! Uwaga: u starszych pacjentów MCD może nałożyć się na przewlekłe zmiany związane z wiekiem i naczyniopochodnym twardnieniem nerek, takich jak arterioskleroza, szkliwienie arterioli, przewlekła glomerulopatia niedokrwienna, globalne twardnienie kłębuszków, wtórne ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków, włóknienie zrębu i zanik cewek.

Obraz immunofluorescencyjny

- bez złogów w kłębuszkach, lub miernie intensywne świecenie w preparatach barwionych na obecność IgM i C3 (obecność tych złogów kojarzy się z podwyższonym ryzykiem steroidooporności)

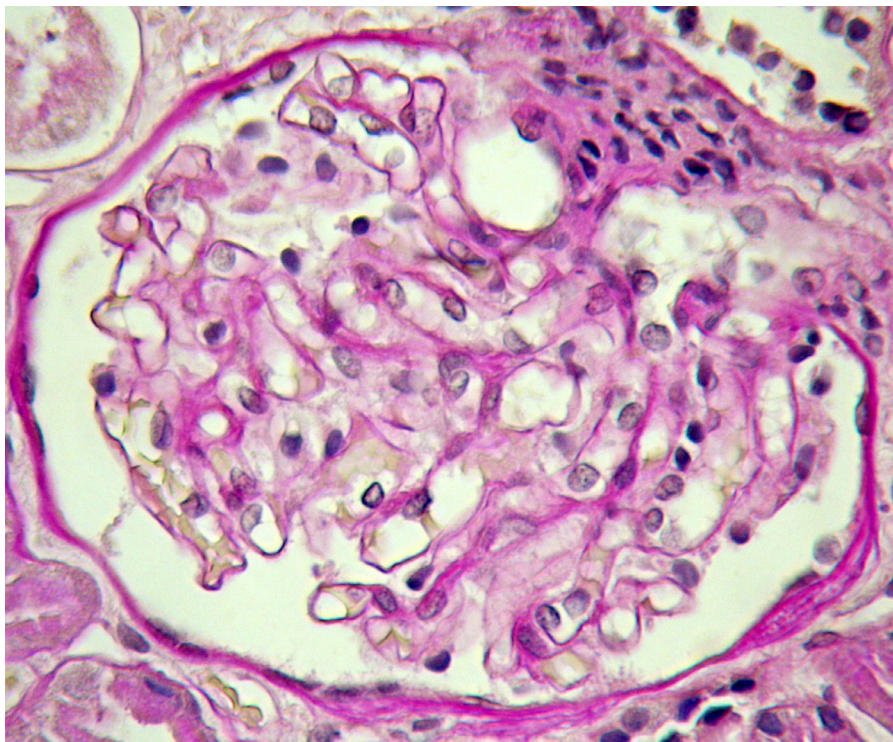
- krople resorpcyjne świecące w preparatach barwiących się na obecność albumin w podocytach i w nabłonku cewek proksymalnych

Obraz ultrastrukturalny

- rozlane (obejmujące ponad 50% pętli) stopień wypustek podocytarnych
- zmniejszenie liczby filtracyjnych błon szczelinowych (*slit diaphragm*)
- obecność kropli resorpcyjnych w cytoplazmie podocytów
- mikrokosmkowa transformacja cytoplazmy podocytów

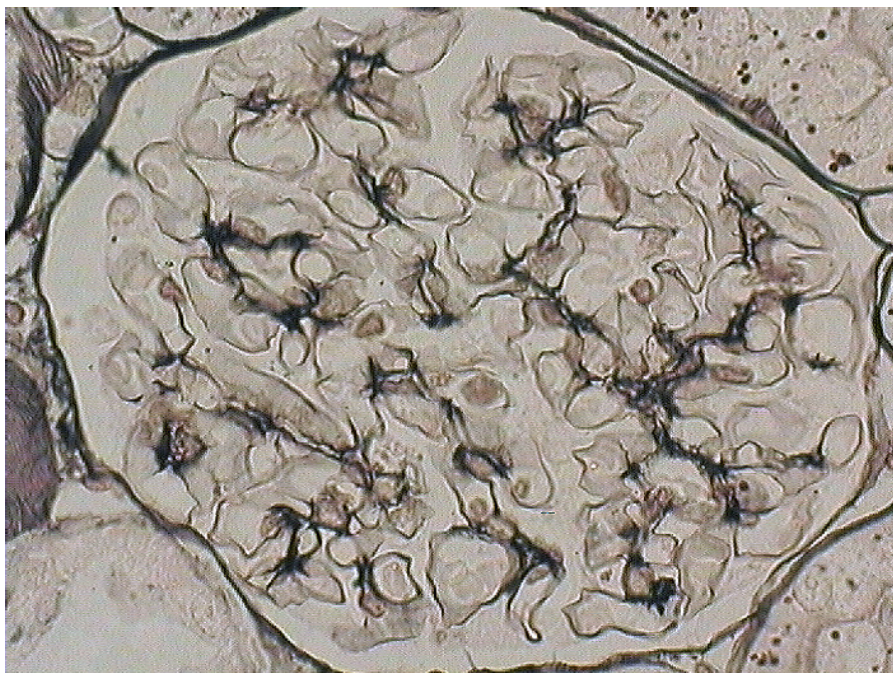
Krąg różnicowy

1. Ogniskowe segmentalne twardnie-



Rycina 1

Zmiany minimalne. Zachowana struktura pęczka naczyniowego kłębuszka. Barwienie PAS. Minimal change disease. The tuft structure is preserved. PAS staining.



Rycina 2

Zmiany minimalne. Zachowana struktura pęczka naczyniowego kłębuszka. Srebrzenie metodą Jonesa. Minimal change disease. The tuft structure is preserved. Silver staining.

nie kłębuszków (FSGS)

- obecność odcinkowych zgrubień, rozwarstwień, włóknienia w torebkach Bowmana, ognisk włóknienia zrębu i zaniku cewek jest bardziej typowa dla FSGS.

!Uwaga: w przypadkach, gdy biopłat zawiera mniej niż 20 kłębuszków, lub nie obejmuje kłębuszków z granicy korowo-rdzeniowej diagnostyczność biopłatu jest niepewna (należy się posłużyć stwierdzeniem: nie można wykluczyć FSGS).

Zmiany minimalne polekowe

- w większości przypadków zmian pole-

kowych występuje zapalenie śródmiaższowo-cewkowe,

- obraz mikroskopowy kłębuszków jest taki sam jak w pierwotnych zmianach minimalnych.

Wczesna faza błoniastego kzn

- rozstrzygają obrazy: IFL (ziarniste złogi IgG, lekkich łańcuchów λ, κ i C3 wzdłuż okonturowania kapilar kłębuszkowych) i ultrastrukturalny (amorficzne złogi kompleksów immunologicznych w rejonie podnabłonkowym).

4. Rozlane zwiększenie komórko-



Rycina 3
Zmiany minimalne. Stopienie wypustek podocytarnych. Badanie w mikroskopii elektronowej.
Minimal change disease. Prominent effacement of podocyte foot processes. Electron microscopy.

wości mezangium (Diffuse Mesangial Hypercellularity (DMH))

- charakteryzuje się obecnością ponad 4 komórek w rejonach mezangium ponad 80% kłębuszków,
- w wielu przypadkach złogi C3 i IgM w IFL oraz (niekiedy) złogi elektronowogęste w badaniu ultrastrukturalnym,
- obciążone podwyższonym ryzykiem progresji do FSGS,

5. Nefropatia IgM

- w mikroskopii świetlnej: mierny rozplam mezangium,
- w badaniu IFL charakteryzuje się obecnością rozlanych, globalnych złogów IgM w mezangium, niekiedy także złogów C3,
- obecności złogów w IFL mogą towarzyszyć miernie obfite złogi elektronowogęste w badaniu ultrastrukturalnym.

6. Nefropatia C1q

- C1q w mezangium ($\geq 2+$), bez towarzyszących złogów immunoglobulin,
- miernie obfite elektronowogęste, amorficzne złogi w badaniu ultrastrukturalnym

7. Wrodzony zespół nerczycowy (Congenital nephrotic syndrome (CNS) (typ fiński)

- w większości przypadków początek objawów przed, lub wkrótce po urodzeniu,
- brak filtracyjnej błony szczelinowej (*slit diaphragm*) w badaniu ultrastrukturalnym,
- brak nefryny w kapilarach (można wykazać w badaniu immunohistochemicznym z użycie przeciwciał przeciwko nefrynie).

8. MCD nakładające się na nefropatię IgA.

- o rozpoznaniu rozstrzyga obraz IFL (złogi IgA w kłębuszkach) i badanie

ultrastrukturalne (rozlane stopienie wypustek podocytarnych).

W IgA-N narastanie białkomoczu jest skorelowane z podstępującym wtórnym ogniskowym segmentalnym twardnieniem kłębuszków, rzadziej (w przypadkach z typem uszkodzenia błoniasto-rozplamowym) ze zdwojeniem okonturowania kapilar kłębuszkowych, nie zaś z rozlanym stopieniem wypustek podocytarnych.

Leczenie

Leczenie objawowe

Obrzęki powstają w wyniku zwiększonej reabsorpcji cewkowej sodu, jedynie w najcięższych ZN uczestniczy mechanizm „niedopełnienia” wewnątrznaczyniowego – *underfill* wynikający ze spadku ciśnienia onkotycznego - tacy chorzy odnoszą korzyść z podawania albumin przed furosemidem. Podstawową metodą leczenia obrzęków jest stosowanie diuretyków oraz diety z ograniczeniem sodu (60-80 mmol/d). Przy masywnych obrzękach podawane są diuretyki pętlowe, początkowo zawsze dożylnie. Furosemid silnie wiąże się z albuminami, dlatego dawki powinny być większe (80-200 mg). W przypadku obrzęków umiarkowanych wystarcza podawanie diuretyków tiazydowych, amiloridu, spirinolaktanu lub eplerenonu.

W leczeniu nadciśnienia zaleca się hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) inhibitorami konwertazy angiotenzyny (IKA) lub blokerami receptora angiotenzyny w zwiększających dawkach, ale tak, aby unikać hipotonii. Po-

łączenie tych leków z intensywnym leczeniem odwadniającym może być przyczyną pogorszenia funkcji filtracyjnej. Zaletą jest ich działanie nefroprotektoryjne – zmniejszając białkomocz hamują uszkodzenie śródmiaższu przez białko reabsorbowane przez komórki cewki.

Hamowania układu RAA, podobnie jak stosowania statyn (do leczenia hiperlipidemii) nie zaleca się rutynowo w ZN (szczególnie podczas pierwszego rzutu SKZN), należy je rozważyć gdy nie udaje się uzyskać trwałej remisji. U pacjentów z niskim poziomem albumin konieczna jest terapia przeciwkrzepliwa dla uniknięcia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Leczenie immunosupresyjne

Lekiem z wyboru są glikokortykosteroidy (GKS) działające bezpośrednio na błonę filtracyjną oraz immunosupresyjnie - prednizon, u dorosłych w dawce 1 mg/kg doustnie (maks. 80 mg) codziennie rano (minimalizowanie supresji nadnerczy). Dawkowania co drugi dzień od początku leczenia u dorosłych nie jest zalecane.

W ciężkim ZN, lek powinien być początkowo podawany dożylnie. W przypadku oporności na podawanie doustne można rozważyć 3 pulsy metylprednizolonu (po 500 mg). Dawkę doustną należy utrzymać minimum 4 tygodnie, nawet gdy wystąpi remisja. Przy braku pełnej remisji, lek powinien być kontynuowany przez 16 tygodni. U osób powyżej 65 roku życia po 4 tygodniach dawkę prednizonu należy zredukować do 0.8 mg/kg.

Pełna remisja w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia występuje u około 50% pacjentów, a u dalszych 10–25% pojawia się w ciągu kolejnych 5–16 tygodni. Po 16 tygodniach nieskutecznego leczenia stwierdza się steroidooporność (około 10-30% dorosłych) - przynajmniej w części u re-biopsji rozpoznawany jest FSGS.

Po uzyskaniu remisji dawkę prednizonu należy zmniejszać przez 6 miesięcy (przeciętnie o 5 mg/tydz.), z przejściem na podawanie co drugi dzień od dawki 20-30 mg/dobę. Całkowity okres kortykoterapii nie powinien być krótszy niż 24 tygodnie.

U 50-75% dorosłych, u których wystąpiła remisja samoistna (5-10%) albo po leczeniu, dochodzi do nawrotu choroby. U 10-25% chorych nawroty są częste (ponad 4/rok). Steroidozależność, czyli nawrót ZN przy próbie zmniejszenia dawki prednizonu lub bezpośrednio po jego odstawieniu występuje u 25-30% chorych.

Pierwsze 2 nawroty powinny być leczone jak pierwszy rzut ZN (do rozważenia krótsze leczenie GKS, szczególnie gdy nawrót był wywołany infekcją – do 3 miesięcy), a w przypadku kolejnych nawrotów stosowane są schematy leczenia jak w SKZN steroidozależnym. GKS są zwykle dobrze tolerowane, objawy niepożądane pojawiają się gdy leczenie jest przedłużane lub powtarzane. Stałe podawanie niewielkich dawek (15 mg prednizonu co drugi dzień) przez 6-12 miesięcy, a nawet dłużej należy rozważyć u pacjentów steroidowrażliwych z częstymi nawrotami, bez objawów toksyczności leczenia. Nawrót może być wywołany zakażeniem wirusowym, dlatego w wybranych przypadkach (tak jak u dzieci)

zwiększenie dawki w okresie infekcji wydaje się dobrym zabezpieczeniem.

Wskazania do zastosowania cyklofosfamidami stanowią nietolerancja i/lub skutki uboczne glikokortykosteroidów (niekontrolowana cukrzyca, stan psychiczny) a także częste nawroty ZN, steroïdozależność i steroïdooporność.

Cyklofosfamid p.o. stosuje się w dawce 2-2.5 mg/kg/d przez 8-12 tygodni (całkowita dawka sumaryczna maks. 80-120 mg/kg m.c.). Długotrwałe remisje występują u 70-80% chorych. Jednoczesne stosowanie glikokortykosteroidów nie poprawia wyników leczenia. Alternatywą są wlewy i.v. cyklofosfamidu – w dawce 750 mg/m² co 4 tygodnie przez 24 tygodnie.

Cyklosporyna A (CsA)/takrolimus są stosowane u osób z nawrotami ZN pomimo leczenia cyklofosfamidem, przy steroïdooporności, u chorych u których istotne znaczenie ma zachowanie płodności, a także dla unikania działań ubocznych GKS. Mechanizm działania inhibitorów kalcyneuryny polega na wazokonstrykcji ze zmniejszeniem eGFR, modulowaniu układu immunologicznego, ale także na bezpośrednim wpływie na podocyt (synaptopodyna stabilizująca aktywny cytoszkieletu jest defosforylowana przez kalcyneurynę). Dawka początkowa CsA wynosi 3-5 mg/kg/d (w 2 porcjach) z dostosowaniem dawki, tak aby poziom we krwi pełnej wynosił 100-150 ng/ml. Po 3 miesiącach po uzyskaniu remisji (zwykle w ciągu 6 miesięcy) dawkę należy zmniejszyć do najmniejszej pozwalającej utrzymać remisję i stosować przez 1-2 lata, a następnie bardzo wolno redukować. Odsetek całkowitych remisji wynosi 70-85% po 6 miesiącach leczenia, jednak częstość nawrotów po odstawieniu CsA jest wysoka (60-90%). Zależność od CsA występuje w około 20%, przewlekłe stosowanie leku w dawce poniżej 3 mg/kg/d zwykle pozwala utrzymać remisję. Znaczenie dla uzyskania dłuższych okresów remisji ma jednocześnie podawanie GKS (pulsy metylprednizolonu, prednizon 0,5 mg/kg mc podawany co drugi dzień, a u osób z przeciwwskazaniami 0,15-0,2 mg prednizonu/kg/dobę). Odsetek remisji wynosi 85% po 4-5 miesiącach leczenia. Cyklosporynozależność z nawrotami białkomoczu po odstawieniu CsA wskazuje na konieczność kilkunastomiesięcznego leczenia z powolnym zmniejszaniem dawki. Nie potwierdzono większej skuteczności takrolimusu niż CsA. Wskazania i zasady

stosowania jak w przypadku cyklosporyny, dawki 0,05-0,1 mg/kg/d w 2 równych porcjach. Po 3 miesiącach od uzyskania remisji dawkę zmniejsza się do najmniejszej pozwalającej utrzymać remisję i stosuje się ją przez 1-2 lat. Obecnie trwa badanie które oceni skuteczność leczenia takrolimusem *versus* prednizon w leczeniu SKZN (NCT00982072).

Mykofenolan mofetylu (MMF) stanowi alternatywę, gdy z powodu działań niepożądanych lub nieskuteczności nie można stosować GKS, cyklofosfamid lub inhibitora kalcyneuryny. Doświadczenia u dorosłych są małe (u dzieci jako lek „oszczędzający” GKS). Stosuje się 0,5-1,0 g dwa razy dziennie przez okres 1-2 lat.

Danych na temat stosowania azatiopryny jest mało, pojedyncze opisy przypadków pokazują skuteczność leczenia w dawce 2-2,5 mg/kg/d przez 2 - 4 lata.

Rituksimab to chimeryczne przeciwciało anti-CD20. Sugeruje się, że rola rituksimabu nie ogranicza się do usuwania komórek B, a jego celem jest też białko SMPDL-3b stabilizujące włókna aktyny w podocyocie. Stosowany jest w steroïdozależnym SKZN przy częstych nawrotach ZN mimo leczenia cyklofosfamidem lub CsA w dawce 375 mg/m², druga dawka po 6 miesiącach (brak badań randomizowanych). Nie jest skuteczny u pacjentów ze steroïdoopornością.

Lewamizol u dorosłych nie jest zalecany.

Pojedyncze opisy przypadków pokazują skuteczność ACTH w steroïdoopornych postaciach SKZN (leczenie 3 linii). Mechanizm działania polega na stymulacji produkcji endogennych steroidów, aktywacji receptorów malanokortyny na limfocytach B, T i komórkach prezentujących antygen, a także bezpośrednim wiązaniu do receptorów melanokortyny na podocyocie.

Koncepcję hamowania proteasomów realizowano z sukcesem wykorzystując lek anty-retrowirusowy saquinawir, podawany przez okres od 12 do 60 miesięcy w dawce 30 mg/kg/dobę.

Leczenie wtórnego SKZN polega na eliminacji czynnika wywołującego - odstawieniu leków, leczeniu chłoniaka - remisja zwykle powoduje ustąpienie glomerulopatii.

Powikłania

Ostra niewydolność nerek (ONN) występuje u 20-25% dorosłych z SKZN, zwykle jest odwracalna. Czynniki rozwoju ONN to starszy wiek, płeć męska, nadciśnienie, niski

poziom albumin, oraz zmiany miażdżycowe. Należy monitorować stan nawodnienia, kontynuować leczenie GKS oraz stosować leczenie objawowe ONN, z dializoterapią włącznie. Suplementacja albumin tylko przy wyraźnym niedoborze płynów wewnątrznaczyniowo i znacznej hipalbuminemii.

W przypadku upośledzenia funkcji filtracyjnej dawki leków immunosupresyjnych muszą być zredukowane (ryzyko objawów ubocznych). W trakcie leczenia cytostatykami obowiązuje kontrola obrazu morfologii krwi - spadek liczby leukocytów poniżej 4x 10⁶/l stanowi wskazanie do redukcji dawki leku lub jego odstawienia. Kontroli wymaga CsA stężenie we krwi pełnej, a także ze względu na możliwość wystąpienia działania nefrotoksycznego, stężenie kreatyniny w surowicy krwi.

Rokowanie

Rokowanie jest pomyślne, ponieważ PChN rozwija się wyjątkowo rzadko, prawie wyłącznie w przypadkach steroïdoopornych. Postępujące upośledzenie przesączania kłębuszkowego jest wskazaniem do powtórnej biopsji nerki (możliwość FSGS).

Piśmiennictwo

1. Coppo R, Camilla R, Porcellini MG, Peruzzi L, Gianoglio B. et al: Saquinawir in steroid dependent and resistant nephrotic syndrome: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 1902-1910.
2. **Diagnostic Pathology:** Kidney Diseases, 2nd Edition, By Robert B Colvin, MD and Anthony Chang, MD, Elsevier, 2016.
3. Gibson KL, Glenn D, Ferris ME: Back to the future: therapies for idiopathic nephrotic syndrome. *Blood Purif.* 2015; 39: 105-109.
4. Heptinstall's Pathology of the Kidney, 7. Edycja, Wolters Kluwer 2015.
5. Hogan J, Radhakrishnan J: The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 702-711.
6. KDIGO. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012; 2 (Suppl): 209.
7. Munyentwali H, Bouachi K, Audard V, Remy P, Lang P. et al: Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int.* 2013; 83: 511-516.
8. Wenderfer SE: Can inhibition of proteasomes or NF-kappaB help control idiopathic nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 1698-1701.
9. Zhang H, Wang Z, Dong L, et al: New insight into the pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome: role of persistence of respiratory tract virus in immune disorders. *Autoimmunity Rev.* 2016; article in press.