



## **Nefrite lupica in età pediatrica: un caso clinico**

Muratore V.<sup>1</sup>, Merli P.<sup>1</sup>, Mangione F.<sup>2</sup>, Esposito C.<sup>2</sup>, Magni-Manzoni S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Clinica Pediatrica e* <sup>2</sup>*Clinica di Nefrologia, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

### **INTRODUZIONE**

La nefrite lupica rappresenta una delle più frequenti manifestazioni cliniche della forma pediatrica di lupus eritematoso sistemico (LES) [1]. Il LES è una patologia infiammatoria cronica a eziologia ancora sconosciuta e a patogenesi autoimmunitaria che colpisce elettivamente il tessuto connettivo. La tappa fondamentale nella patogenesi del LES è la produzione cronica e in quantità elevate di autoanticorpi diretti contro differenti antigeni endogeni; la formazione di immunocomplessi e la conseguente attivazione del complemento genera fenomeni infiammatori a carico dei piccoli vasi, responsabili di una sintomatologia variabile [2].

Per poter porre diagnosi di LES è necessaria la presenza di almeno quattro tra undici criteri definiti dall'*American College of Rheumatology* (ACR): eritema malare, eritema discoide, fotosensibilità, ulcere orali, artrite, sierosità, interessamento renale, interessamento del sistema nervoso,

disordini ematologici, disordini immunologici, positività degli anticorpi anti-nucleo (ANA) [3]. La nefrite si manifesta con una frequenza pari a 40-75% dei bambini affetti da LES già nei primi cinque anni dall'esordio della malattia; la presenza di alterazioni renali è stata comunque dimostrata nel 100% dei casi [4]. Sia la nefrite che le conseguenze dovute ai trattamenti effettuati comportano un significativo grado di morbidità; è stato osservato un rischio di progressione verso uno stadio terminale di insufficienza renale pari a circa il 18-50% dei bambini che abbiano presentato interessamento renale in corso di LES [5-6].

La presentazione clinica dell'interessamento renale in bambini affetti da LES è estremamente variabile, essendo principalmente correlata alla severità delle alterazioni istologiche riscontrate mediante biopsia renale: alcuni pazienti possono presentare solo minime alterazioni urinarie, mentre altri possono andare rapidamente incontro ad insufficienza renale con il quadro di sindrome nefrosica. Le alterazioni più comunemente osservate sono ematuria e proteinuria [7], mentre la sindrome nefrosica si riscontra in circa il 50% dei bambini al momento della diagnosi. Altre anomalie che possono essere presenti nel 50% dei casi all'esordio di nefrite lupica sono ipertensione arteriosa e peggioramento della funzionalità renale [5].

Il processo patologico può interessare tutte le strutture renali, ma le lesioni più frequenti si osservano a carico dei glomeruli (glomerulonefrite). Su tali alterazioni si basa la classificazione istopatologica della nefrite lupica, definita grazie allo studio del materiale biotico mediante microscopia ottica, microscopia elettronica e immunofluorescenza, con lo scopo di guidare i clinici nella scelta del miglior trattamento [2].

- *Classe I* (normale): comprende i casi in cui non è stato possibile rilevare alterazioni patologiche.
- *Classe II* (mesangiale): è stata suddivisa in due sottoclassi: IIa in cui è possibile evidenziare depositi mesangiali con il microscopio elettronico e l'immunofluorescenza, ma non al microscopio ottico; IIb in cui anche al microscopio ottico si evidenziano, oltre ai depositi mesangiali, ipercellularità e aumento della matrice mesangiale.
- *Classe III* (glomerulonefrite proliferativa focale): è una glomerulonefrite proliferativa e necrotizzante a distribuzione focale e segmentaria, con interessamento di meno della metà della superficie totale dei glomeruli e delle anse capillari.
- *Classe IV* (glomerulonefrite proliferativa diffusa): le alterazioni riscontrate nella classe precedente si osservano in più della metà dei glomeruli con aspetto più grave.
- *Classe V* (glomerulonefrite membranosa): si osserva un diffuso e irregolare ispessimento della membrana basale glomerulare.
- *Classe VI* (scleroialina): è caratterizzata da glomeruli scleroialini, atrofia tubulare e fibrosi interstiziale. Sono lesioni croniche non più responsive al trattamento.

Il trattamento ottimale per la nefrite lupica rimane ancora oggi poco chiaro; questa incertezza è dovuta principalmente alla non chiarezza dell'eziopatogenesi della malattia.

La terapia si basa sull'utilizzo di corticosteroidi, farmaci immunosoppressori come la ciclofosfamide, la ciclosporina A, l'azatioprina e il micofenolato-mofetile; talora la plasmateresi ha mostrato efficacia; in caso di progressione verso uno stadio terminale di malattia renale (ESRD-

*end stage renal disease*) gli unici trattamenti disponibili rimangono la dialisi e il trapianto di rene. Recenti prospettive sono rappresentate dal rituximab, anticorpo monoclonale anti-TNF, e dal trapianto di cellule staminali.

In questo studio presentiamo il caso di una ragazza affetta da nefrite lupica trattata presso la nefro-reumatologia pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.

### **CASO CLINICO**

Leomarie è una ragazza di origine asiatica di 14 anni che viene ricoverata presso la Clinica Pediatrica il 26/06/06 per la persistenza di febbre da circa un mese e la comparsa di artralgie. All'esame obiettivo viene riscontrata la presenza di tumefazione e dolore a carico delle articolazioni metacarpofalangee, interfalangee prossimali di entrambe le mani, e a carico di entrambe le caviglie. Gli accertamenti ematochimici eseguiti durante il ricovero mostrano velocità di eritrosedimentazione (VES) di 65 mm/h, frazione C3 del complemento di 74 mg/dl, positività degli ANA, anti-dsDNA, anti-RNP, anti-SM, anti-SSB/SSA. La ragazza viene quindi dimessa con diagnosi di sindrome simil-lupica per la presenza di tre criteri ACR e le viene consigliata terapia domiciliare con prednisone per via orale alla dose di 50 mg al giorno (pari a 1.25 mg/kg/die) a scalare. Nel mese di dicembre del 2006 Leomarie viene nuovamente ricoverata per la comparsa di lesioni eritematose al volto, in regione zigomatica, che consentono di porre diagnosi di LES; viene quindi aggiunta alla terapia cortisonica l'idrossiclorochina alla dose di 200 mg al giorno (pari a 5 mg/kg/die). Nel gennaio del 2007, in seguito a un peggioramento delle condizioni cliniche della ragazza, con

comparsa di ulcere al cavo orale, febbre persistente e consumo del complemento, viene intrapresa terapia con azatioprina alla dose di 100 mg al giorno (pari a 2.5 mg/kg/die).

Nei mesi successivi si assiste a un progressivo interessamento renale con proteinuria crescente (il 12/07/07 la proteinuria delle 24 ore era di 0.2318 gr mentre il 22/09/07 era pari a 1.4 gr) che porta all'esecuzione di una prima biopsia renale che evidenzia una nefrite lupica di classe III/IV WHO (figure 1, 2 e 3). Leomarie viene quindi sottoposta, dopo sospensione di idrossiclorochina e azatioprina, al protocollo EUROLUPUS che consiste in sei boli successivi di ciclofosfamide alla dose di 500 mg (pari a 12.5 mg/kg/die) [21].

In seguito a un peggioramento delle condizioni cliniche della ragazza, probabilmente dovuto ad una scarsa *compliance* alla terapia steroidea nei mesi estivi, a settembre del 2008 viene intrapreso il trattamento con micofenolato-mofetile alla dose di 1 gr al giorno (pari a 25 mg/kg/die). Tale dosaggio viene successivamente aumentato dapprima a 1.5 gr al giorno (pari a 35 mg/kg/die) e quindi a 2 gr al giorno (pari a 45 mg/kg/die) per il peggioramento della proteinuria delle 24 ore (2.5 gr/24h a ottobre 2008 e 3.29 gr/24h a dicembre 2008). A gennaio 2009, con il consenso della ragazza e dei famigliari, si decide di effettuare sei sedute di plasmateresi in quanto non si è ancora assistito al miglioramento desiderato.

Nel luglio 2009 viene eseguita la seconda biopsia renale che evidenzia una nefrite lupica di classe IV WHO (figure 4, 5 e 6) e, per il continuo peggioramento della proteinuria (5.52 gr/24h il 28/08/09), si decide di sottoporre Leomarie a tre boli di rituximab al dosaggio di 500 mg a 0-1-3 settimane.

All'ultimo *follow-up* del 28/10/09 all'esame obiettivo si rileva succulenza degli arti inferiori e pressione arteriosa pari a 135/75 mmHg e gli accertamenti ematochimici eseguiti mostrano una protidemia di 5.6 gr/dl e una proteinuria di 4.576 gr/24h.

## **DISCUSSIONE**

Leomarie presenta una nefrite lupica di classe III/IV WHO, una glomerulonefrite proliferativa e necrotizzante, che interessa più della metà dei glomeruli. Le lesioni consistono in obliterazioni dei capillari, aumento della cellularità, parziale scomparsa dello spazio di Bowman, carioressi, necrosi fibrinoide, piccole semilune epiteliali. Al microscopio elettronico e all'immunofluorescenza è possibile mettere in evidenza depositi mesangiali e sottoepiteliali formati da immunoglobuline, frazioni del complemento e antigeni correlati alla fibrina [2].

Clinicamente questa forma si manifesta con alterazioni urinarie importanti, tra cui proteinuria costante e di grado elevato ed ematuria, ipertensione arteriosa e sindrome nefrosica e/o nefritica: Leomarie ha sempre presentato valori di proteinuria piuttosto elevati, ipoprotidemia, ipertrigliceridemia e pressione arteriosa ai limiti superiori della norma.

Nei pazienti affetti da questo tipo di patologia è necessario intervenire tempestivamente con terapie aggressive con lo scopo di controllare le manifestazioni renali (figura 7).

Leomarie è stata inizialmente trattata con cortisonici a basso dosaggio associati ad azatioprina. Alcuni anni fa Pollak *et al* avevano osservato che alte dosi di corticosteroidi orali potevano migliorare il decorso della glomerulonefrite proliferativa diffusa mentre basse dosi erano risultate

inefficaci [8]. Studi successivi hanno invece suggerito che alte dosi di corticosteroidi orali non sono migliori di basse dosi nel trattamento della glomerulonefrite infantile; alti dosaggi di steroidi da soli non solo hanno condotto a risultati poco soddisfacenti nel lungo termine ma si sono associati spesso a effetti collaterali gravi [1]. Leomarie non ha mai sospeso il trattamento steroideo, tuttora in corso al dosaggio di 25 mg al giorno (pari a 1.5 mg/kg/die circa) e presenta un aspetto simil-cushingoide con addome globoso, faccia a luna piena e *striae rubrae*.

Austin *et al* hanno mostrato che l'aggiunta di farmaci citotossici può migliorare significativamente la funzionalità renale [9].

È noto che l'azatioprina, un farmaco anti-metabolita che interferisce con la sintesi proteica mediante un blocco recettoriale, può essere utilizzata in combinazione con i corticosteroidi nel trattamento iniziale di nefrite lupica di grado severo alla dose di 2-2.5 mg/kg/die [10]; tale dosaggio è risultato sicuro nel lungo periodo, ponendo attenzione al fatto che alte dosi potrebbero indurre leucopenia [5]. Il farmaco può però limitare l'effetto del prednisone [11-13] e la sua sospensione non accompagnata da una riduzione del dosaggio dello steroide può determinare una ricaduta della malattia [5]. Inoltre il trattamento con azatioprina può indurre una soppressione midollare dose-dipendente reversibile con la sospensione del trattamento [13].

Tali eventi non si sono verificati nel caso di Leomarie ma per il peggioramento della sintomatologia si è deciso di sottoporre la ragazza a sei cicli consecutivi di ciclofosfamide a basse dosi (500 mg per bolo), ritenuto un efficace schema terapeutico per la glomerulonefrite proliferativa diffusa [14-15]. Molti studi hanno dimostrato che la funzionalità renale viene significativamente migliorata dall'associazione di ciclofosfamide ai

corticosteroidi [16-19]. La ciclofosfamide può essere somministrata per via orale alla dose di 1-3 mg/kg/die per 8-12 settimane, associata in modo intermittente a boli di ciclofosfamide endovenosi al dosaggio di 500-1000 mg/m<sup>2</sup> [2, 16, 20]. L'utilizzo di ciclofosfamide in bolo può essere efficace nel ridurre il rischio di progressione della patologia renale nei primi anni di trattamento, risulta più tollerabile e meno tossico rispetto a una terapia estesa ma non è ottimale nel prevenire esacerbazioni della malattia o progressione verso l'insufficienza renale [19].

In uno studio del 2002, Houssiau FA *et al* [21] hanno comparato regimi terapeutici basati su basse dosi di ciclofosfamide con regimi basati su alte dosi del farmaco. I risultati ottenuti non hanno mostrato differenze significative per quanto riguarda la probabilità di fallimento della terapia, la cinetica del farmaco, la probabilità di remissione della malattia e la gravità delle lesioni renali tra i due gruppi. Questi dati suggeriscono che buoni risultati terapeutici possono essere raggiunti anche con dosaggi ridotti di ciclofosfamide.

Dopo le sedute di ciclofosfamide, l'azatioprina è stata sostituita con micofenolato-mofetile, farmaco che recenti studi effettuati su pazienti adulti hanno indicato essere particolarmente efficace nel mantenimento della remissione in coloro che avevano precedentemente ricevuto terapia endovenosa con ciclofosfamide [22]. Esso è un immunosoppressore già utilizzato per prevenire il rigetto del trapianto di rene; è un estere dell'acido micofenolico che inibisce la sintesi di purine *de novo*, sulla quale si basa l'attività dei linfociti: in questo modo esso risulta maggiormente selettivo nella sua azione. Gli studi effettuati sull'utilizzo di questo farmaco nella nefrite lupica hanno mostrato un rapido raggiungimento della remissione clinica e biochimica [23-24].



Nonostante questi farmaci abbiano un ruolo importante nella terapia di mantenimento della remissione in pazienti adulti, l'esperienza pediatrica sull'utilizzo di farmaci immunosoppressori come micofenolato-mofetile e azatioprina è ancora relativamente limitata. Buratti *et al* hanno riportato la prima esperienza clinica dell'utilizzo di micofenolato-mofetile alla dose di 22 mg/kg/die in 11 bambini affetti da nefrite lupica refrattaria [25]. Questo studio ha mostrato un miglioramento maggiore della funzionalità renale dei pazienti affetti da glomerulonefrite membranosa rispetto a quelli affetti da glomerulonefrite proliferativa. In 8 bambini su 11 (73%) si sono verificati effetti collaterali come infezioni e leucopenia. Uno studio successivo effettuato su 4 bambini affetti da glomerulonefrite proliferativa non ha rilevato effetti collaterali durante il *follow-up*; in questo caso il dosaggio del farmaco era stato aumentato progressivamente per accertarne la sicurezza e i livelli di acido micofenolico erano stati regolarmente monitorati in tutti i pazienti [26].

Il dosaggio somministrato a Leomarie è stato gradualmente aumentato da 1 gr a 2 gr al giorno, principalmente per apparente mancata risposta alla terapia, e successivamente ridotto per diminuzione della conta leucocitaria, causata dall'azione inibente sulla sintesi delle purine nei linfociti.

Nel mese di gennaio 2009 Leomarie è stata sottoposta a plasmasmaferesi. Il razionale della scelta dell'utilizzo di questa opzione terapeutica sta nel fatto che il plasma di pazienti affetti da LES in forma attiva contiene anticorpi e immunocomplessi che giocano un ruolo fondamentale nel determinare il danno tissutale (figura 8). Alcuni autori concordano nell'indurre una concomitante immunosoppressione per evitare una produzione di anticorpi di *rebound* al termine della procedura [5]. Tuttavia, l'associazione di plasmaferesi a prednisone e ciclofosfamide orale non sembra essere più

efficace nel migliorare le condizioni cliniche dei pazienti con nefrite lupica severa rispetto al solo trattamento standard [27]. Dopo aver ripetuto la biopsia renale, che ha mostrato un'estensione delle lesioni glomerulari, e dopo aver riscontrato un marcato peggioramento della proteinuria, è stato deciso di effettuare 3 infusioni endovenose di rituximab, un anticorpo monoclonale chimerico anti-CD20, che determina una deplezione di linfociti B dal circolo periferico, senza inibirne la produzione da parte del midollo osseo (figura 9). Questo anticorpo causa lisi dei linfociti B mediante attivazione del complemento e riconoscimento dai linfociti citotossici; esso ha inoltre effetti variabili sui livelli di immunoglobuline circolanti, con riduzione del titolo anticorpale. In conseguenza gli effetti collaterali più comunemente osservati in corso di trattamento con rituximab sono stati di origine infettiva, oltre che reazioni in sede d'infusione, *rash* cutaneo pruriginoso, nausea e dolore addominale [28].

Molti autori hanno pubblicato studi sul trattamento di pazienti affetti da LES con rituximab con risultati positivi. Il farmaco è stato generalmente ben tollerato senza la comparsa di effetti collaterali importanti [29]. Vigna-Perez *et al* [30] hanno osservato una significativa riduzione dell'attività di malattia e della proteinuria nei 22 pazienti con nefrite lupica trattati con rituximab in aggiunta alla terapia immunosoppressiva di base. Simili risultati si sono osservati nei pochi studi su pazienti pediatrici finora pubblicati; in particolare Polido-Pereira *et al* [31] hanno osservato nella loro esperienza nell'utilizzo del rituximab in bambini affetti da LES che il farmaco era risultato efficace nell'indurre la remissione delle manifestazioni ematologiche, come leucopenia, trombocitopenia e anemia emolitica, e dei disordini neurologici e renali. Tuttavia uno dei loro pazienti affetto da

nefrite di classe IV WHO, nonostante la buona risposta ematologica, è peggiorato fino a un quadro di insufficienza renale cronica con necessità di ricorrere alla dialisi peritoneale.

Il trattamento con rituximab potrebbe inoltre essere ripetuto: Ng *et al* [32] hanno riportato con successo in 7 pazienti affetti da LES refrattario la ripetizione del trattamento con rituximab, che è stato tollerato senza problemi rilevanti dalla maggior parte dei pazienti. La ripetizione dell'infusione di rituximab potrebbe essere una delle ipotesi terapeutiche nel caso di Leomarie, in quanto all'ultima visita di controllo presentava ancora condizioni cliniche poco soddisfacenti.

Negli ultimi anni la ciclosporina A è stata introdotta nella terapia della nefrite lupica in pazienti che hanno presentato resistenza ai corticosteroidi o in coloro in cui si sono presentati gravi effetti collaterali steroideo-indotti [33]. Il razionale del suo utilizzo è basato sull'interferenza con la produzione di linfocine da parte dei linfociti T attivati; inibendo la produzione di interleuchina 2, viene arrestato il reclutamento di cellule T citotossiche, diminuendo così la risposta infiammatoria e la deposizione di immunocomplessi nel rene [20]. L'utilizzo della ciclosporina A in associazione col cortisone può indurre una riduzione della proteinuria e stabilizzare la funzionalità renale.

È stato osservato che alcune patologie autoimmuni, ad esempio l'artrite reumatoide, possono migliorare dopo trapianto di midollo osseo [34] (figura 10). Il razionale dell'utilizzo di questa strategia terapeutica in malattie autoimmuni si basa sul determinare un *reset* del sistema immunitario aberrante. I registri dell'*European Blood and Marrow Transplant* e dell'*European League Against Rheumatism* (EBMT/EULAR) includono 53

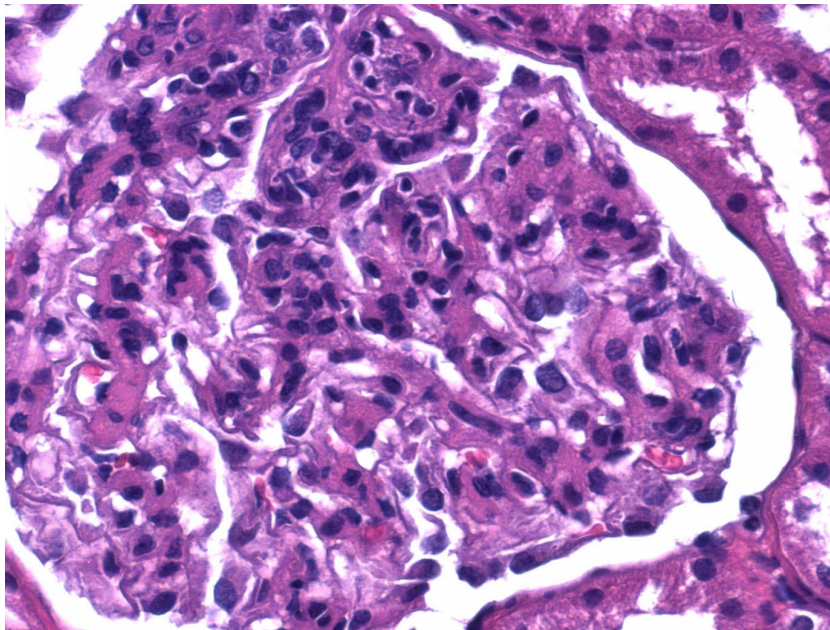
pazienti affetti da LES, di cui il 66% con interessamento renale, trattati con trapianto di cellule staminali in 23 centri differenti. In 33/50 pazienti la malattia andò incontro a remissione dopo 6 mesi dal trapianto ma 10/31 ricaddero dopo altri 6 mesi. 12 pazienti morirono, di questi 7 per complicazioni durante le procedure. La mortalità è stata correlata alla durata della malattia prima del trapianto [35].

L'esperienza americana riportata da Traynor *et al* [36] è risultata più incoraggiante con 15 pazienti trapiantati senza mortalità trapianto-relata. 10/12 pazienti dopo un anno sospesero la terapia immunosoppressiva. 2 pazienti andarono incontro a ricaduta della malattia, uno con necessità di trattamento. Il punto chiave risulta essere la selezione dei pazienti; a sfavore del trapianto di cellule staminali in pazienti affetti da LES va il fatto che l'insufficienza renale può essere trattata mediante dialisi o trapianto renale. Quest'ultima procedura ha in particolare un'elevata percentuale di successo, con un basso rischio di recidiva di nefrite lupica.

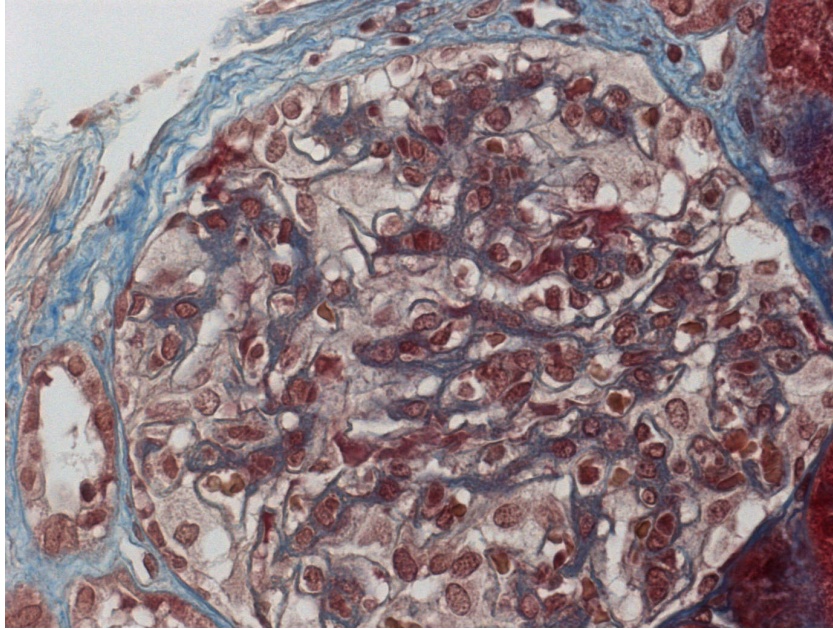
La prognosi della nefrite lupica severa (classe IV) rimane tuttora negativa, soprattutto quando alla biopsia renale si riscontra un alto grado di fibrosi interstiziale. In particolare il rischio di progressione verso uno stadio terminale (*ESRD-end stage renal disease*) in bambini affetti da nefrite lupica varia dal 18 al 50%. Dal 10 al 28% dei pazienti che sviluppano insufficienza renale necessitano la dialisi, che può determinare un miglioramento della sintomatologia clinica, soprattutto quando associata a corticosteroidi e ciclofosfamide [37].

Il trattamento di scelta per i bambini che progrediscono verso un'insufficienza renale severa rimane il trapianto di rene; è stato osservato che nei pazienti che vengono sottoposti a trapianto sono rare recidive di

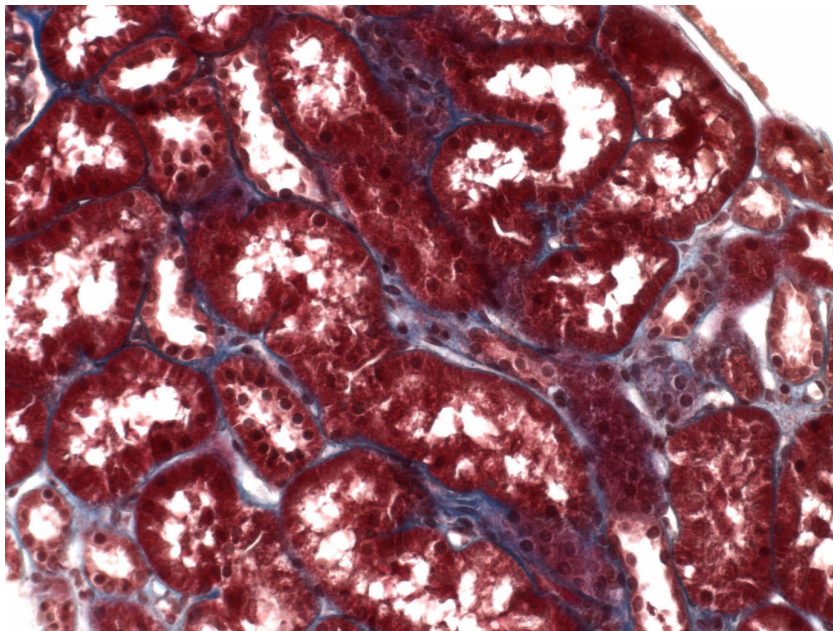
malattia [38]. In conclusione possiamo affermare che la nefrite lupica in età pediatrica rimane una patologia con elevata prognosi negativa e di difficile gestione terapeutica.



**Figura 1.**

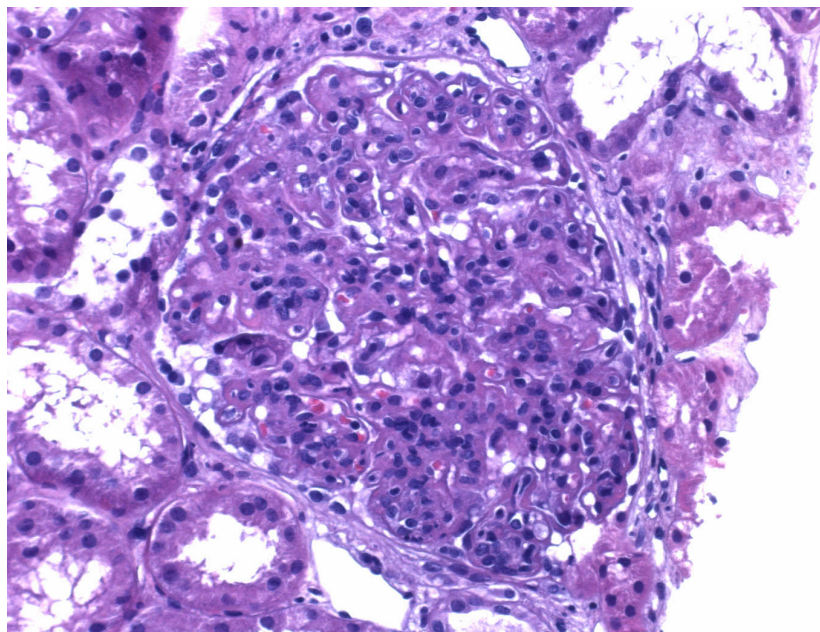


**Figura 2.**

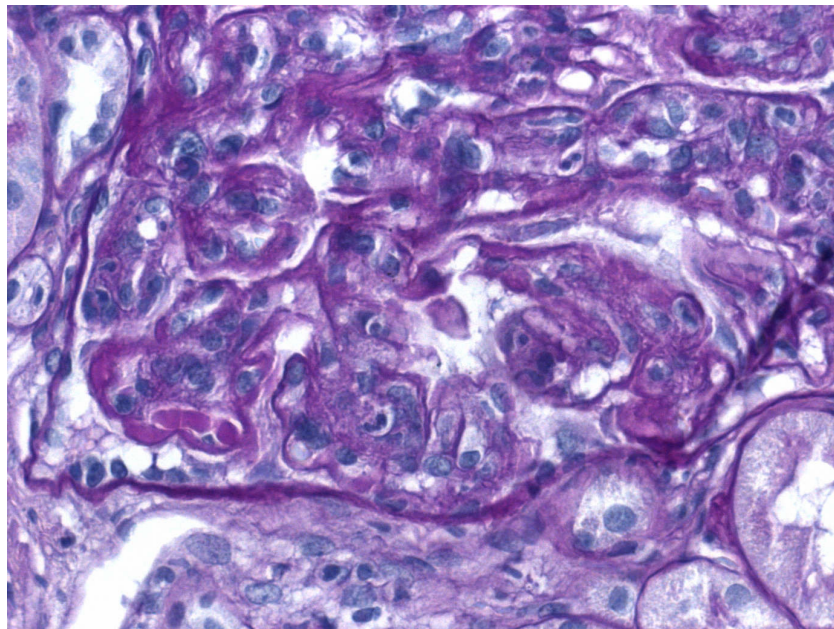


**Figura 3.**





**Figura 4.**



**Figura 5.**

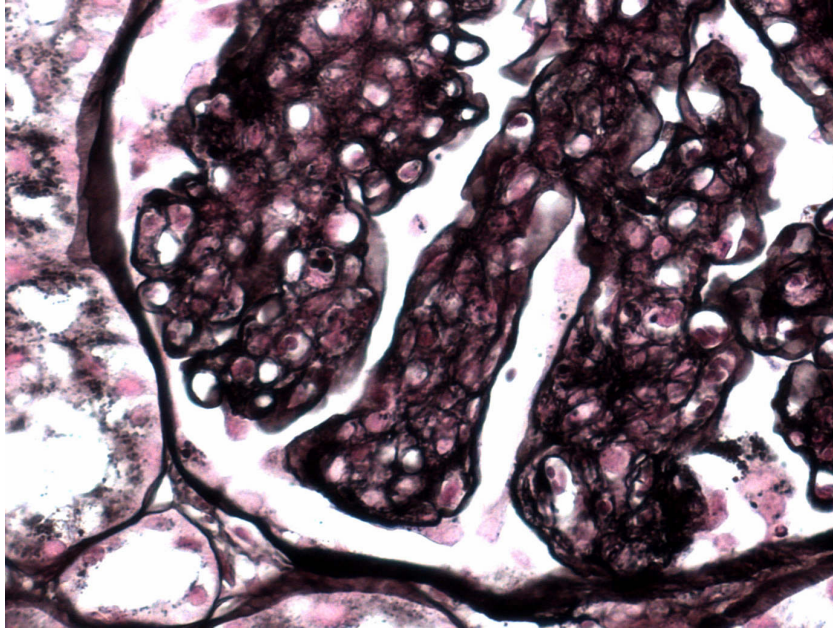
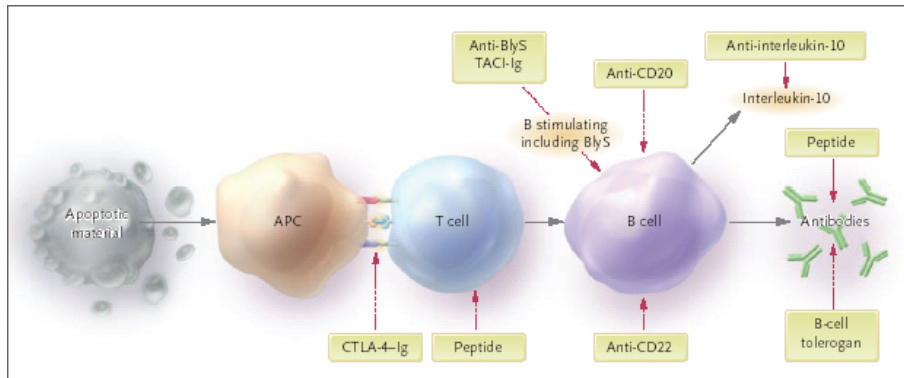


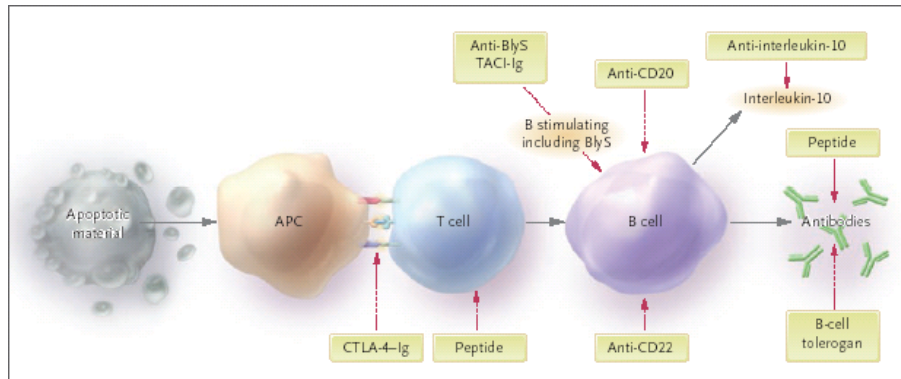
Figura 6.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

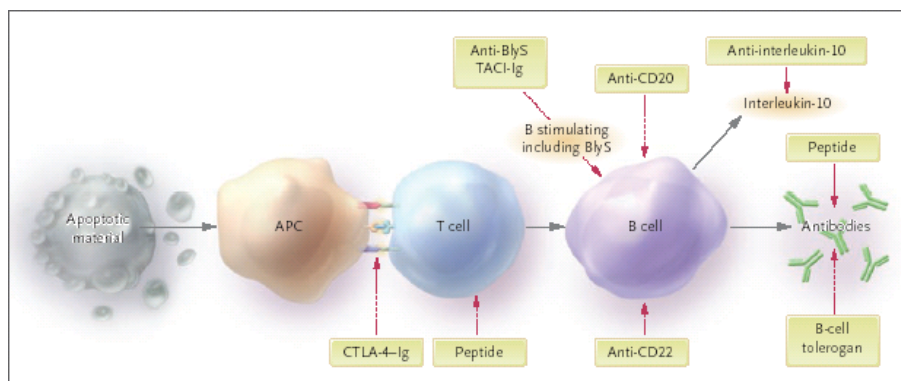
Figura 7.





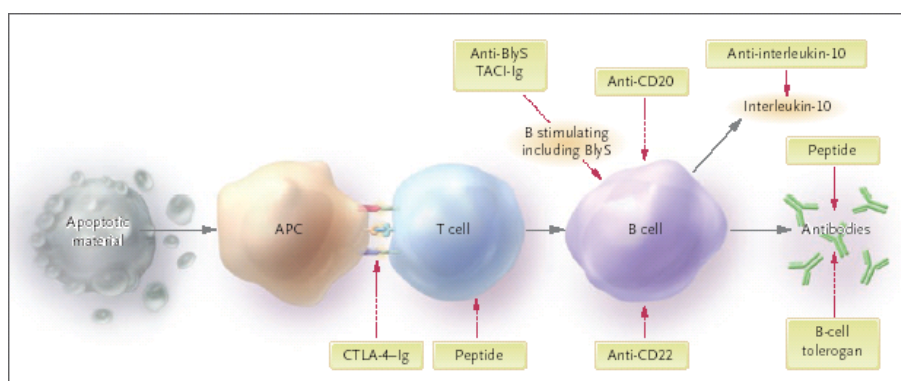
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Figura 8.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Figura 9.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Figura 10.

**RIASSUNTO**

La nefrite lupica rappresenta una delle più comuni manifestazioni della forma giovanile di lupus eritematoso sistemico (LES); essa presenta manifestazioni cliniche variabili in base alla gravità delle alterazioni istologiche, sulle quali si basa la classificazione WHO. Il trattamento ottimale rimane ancora oggi poco chiaro, principalmente per le scarse conoscenze sull'eziopatogenesi della malattia.

Descriviamo il caso di una ragazza affetta da nefrite lupica di grado severo (classe III/IV WHO) seguita presso la Nefro-Reumatologia del Policlinico S.Matteo, il cui trattamento è risultato particolarmente difficile e le cui condizioni cliniche rimangono tuttora poco soddisfacenti.

Il trattamento attuale della nefrite lupica si basa sulla somministrazione di corticosteroidi eventualmente associati a farmaci immunosoppressori, quali la ciclofosfamide, l'azatioprina, la ciclosporina A e il micofenolato-mofetile; altre opzioni terapeutiche che possono essere utilizzate sono la plasmateresi e, in caso di insufficienza renale grave, la dialisi o il trapianto di rene. Nuove frontiere terapeutiche sono il rituximab e il trapianto di cellule staminali.

**SUMMARY**

Lupus nephritis represents one of the most common manifestations of the paediatric onset of systemic lupus erythematosus (SLE); the clinical manifestations of lupus nephritis depend on the severity of histologic abnormalities, defined by WHO classification in different patterns. The optimal treatment remains still unknown.

We describe the management of a severe lupus nephritis (class III/IV WHO) in one of our patients. Despite several treatments her nephritis is not under

control yet. The current treatment of lupus nephritis is based on corticosteroids eventually associated with immunosuppressive drugs, such as cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporine A and mycophenolate mofetil; other therapeutic options are plasmapheresis and dialysis; renal transplantation is considered in case of end-stage renal disease (ESRD). Novel therapies are rituximab and hematopoietic stem cell transplantation.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Al Salloum A. Lupus nephritis in childhood. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2003;14:43-56
2. Todesco S, Gambari PF. *Malattie reumatiche, McGraw-Hill*, 2002
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277
4. Sorof JM, Peroz MD, Brewer ED et al. Increasing incidence of childhood Class V lupus nephritis. *J Rheumatol* 1998;25:1413-1418
5. Cameron JS. Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 1994;8:230-249
6. Batrosh SM, Fine RN, Sullivan K. Outcome after transplantation of young patients with systemic lupus erythematosus: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 2001;72:973-978
7. Yang L, Chen W, Lin C. Lupus nephritis in children-a review of 167 patients. *Pediatrics* 1994;94:335-340
8. Pollak VE, Piranic L, Kurk KM. Effect of large doses of prednisone on the renal lesions and life span of patient with lupus glomerulonephritis. *J Lab Clin Med* 1961;57:495-511
9. Austin HA, Klippel JH, Balow JE et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-619
10. Nossent HC, Koldingsnes W. Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis. *Rheumatology* 2000;39:969-974
11. Mosca M, Pasquariello A, Tavoni A et al. Predictors of renal outcome in diffuse proliferative glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:371-378

12. Steinberg AD. The treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 1986;30:769-787
13. Donadio JV, Glassock RJ. Immunosuppressive drug therapy in lupus nephritis. *AM J Kidney Dis* 1993;21:239-250
14. Houssiau FA, D'Cruz DP, Haga HJ et al. Short course of weekly low-dose intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of lupus nephritis: a preliminary study. *Lupus* 1991;1:31-35
15. Haga HJ, D'Cruz D, Asherson R et al. Short term effects of intravenous pulses of cyclophosphamide in the treatment of connective tissue disease crisis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 885-888
16. Lehman TJ, Onel K. Intermittent intravenous cyclophosphamide arrests progression of the renal chronicity index in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2000;136:243-247
17. Conlon PJ, Fischer CA, Levesque MC et al. Clinical, biochemical and pathological predictors of poor response to intravenous cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1996; 46(3):170-175
18. Esdaile JM, Joseph L, Mackenzie T et al. The benefit of early treatment with immunosuppressive agents in lupus nephritis. *J Rheumatol* 1994;21:2046-2051
19. Boumpus DT, Austin HA, Vaughn EM et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-745
20. Gloor JM. Lupus nephritis in children. *Lupus* 1998;7:639-643
21. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-2131
22. Contreras G, Pardo V, Leclercq B et al. Sequential therapy for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-980
23. Fu YF, Liu GL. Mycophenolate mofetil therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphamide and cyclosporine. *Clin Nephrol* 2001;55:318-321
24. Wallman L, Stewart G, Chapman J et al. Mycophenolate mofetil for treatment of refractory lupus nephritis: four pilot cases. *Aust N Z J Med* 2000;30:712-715
25. Buratti S, Szer IS, Spencer CH et al. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in paediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:2103-2108

26. Fujinaga S, Ohtomo Y, Hara S et al. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil for children with severe lupus nephritis after low-dose intravenous cyclophosphamide regimen. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1877-1882
27. Lewis EJ, Hunsiker LG, Lan SP et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992;326:1373-1379
28. Karim MY, Pisoni CN, Khamashta MA. Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus-what's hot and what's not! *Rheumatology* 2009;48:332-341
29. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004;50:2580-2589
30. Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopulos O et al. Clinical and immunological effects of rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R83
31. Polido-Pereira J, Ferreira D, Rodrigues AM et al. Rituximab use in paediatric autoimmune diseases. Four case reports. *Ann NY Acad Sci* 2009;1173:712-720
32. Ng KP, Leandro MJ, Edwards JC et al. Repeated B-cell depletion in treatment of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2006;65:942-945
33. Fu LW, Yang LY, Chen WP et al. Clinical efficacy of cyclosporin A neoral in the treatment of pediatric lupus nephritis with heavy proteinuria. *Br J Rheumatol* 1998;37:217-221
34. Lowenthal RM, Cohen ML, Atkinson K et al. Apparent cure of rheumatoid arthritis by bone marrow transplantation. *Rheumatology* 1993;20:137-140
35. Jayne D, Passweg J, Marmont A et al. Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:168-176
36. Traynor AE, Barr WG, Rosa RM et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe and refractory lupus. Analysis after five years and fifteen patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:2917-2923
37. Niaudet P. Treatment of lupus nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2000;18:270-279
38. Nossent IC, Stenzel KH. End-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1993;21:2-8

