

NEFRITA LUPICĂ LA COPIL: CORELAȚII CLINICO-PATOLOGICE ȘI EVOLUȚIE

**Drd. Maria Adriana Baltag, Dr. Mihaela Munteanu, Dr. Doina Mihăilă,
Dr. Ovidiu Brumariu, Codruța Halițchi**

Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

REZUMAT

Introducere: Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală inflamatorie multisistemică de etiologie neconoscută, caracterizată prin recurențe, ce poate afecta orice sistem sau organ. Afectarea renală rămâne una dintre cauzele principale de morbiditate și mortalitate, alături de afectarea sistemului nervos central și cea cardiacă la copiii cu LES. Nefrita lupică (NL) se poate prezenta prin manifestări clinice și histopatologice variate.

Protocoalele standard de tratament utilizate în nefrita lupică includ pulsațiile de corticosteroizi și ciclofosamidă (Ciclo), precum și administrarea orală de prednison, azatioprină și micofenolat de mofeti (MMF).

Scopul: Scopul acestui studiu este de a evalua manifestările clinice și de laborator, răspunsul terapeutic și evoluția pacienților cu nefrită lupică. Am efectuat un studiu retrospectiv și prospectiv, bazat pe studierea foilor de observație a pacienților cu LES și NL internați și tratați în Clinica IV Pediatrie, UMF „Gr. T. Popa“, Iași, pe o perioadă de 12 ani.

Rezultate: Am concluzionat că pulsațiile cu Ciclofosamidă induc remisiunea clinică și renală la majoritatea copiilor cu LES și NL. Terapia de menținere cu MMF a fost eficientă după inducerea remisiunii în cazurile refractare la alte scheme terapeutice.

Cuvinte cheie: lupus eritematos sistemic, nefrita lupică, terapia imunosupresivă, evoluție

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost urmăriți 17 pacienți, cu vârsta sub 17 ani, în intervalul mai 1995 și ianuarie 2007, diagnosticați cu LES, care au îndeplinit cel puțin 4 din cele 11 criterii revizuite ARA (American Rheumatism Association's) (1) pentru diagnosticarea și clasificarea LES. Rezultatele biopsiei renale au fost clasificate conform criteriilor ISN/RPS 2003 (2). S-au evaluat datele clinice și paraclinice inițiale, principalele modificări urinare la momentul efectuării biopsiei renale și evoluția sub diferitele scheme de tratament.

Parametrii utilizați au fost:

- *Clinici:* manifestările specifice din LES, statusul nefritic sau nefrotic, hipertensiunea arterială. Hipertensiunea arterială (HTA) este definită prin valoare medie a presiunii sistolice/diastolice (la cel puțin 3 determinări)

care depășește persistent sau ocazional percentilul 95 pentru vârstă și sex (3).

- *Biologici:* hemoglobina, creatinina serică și rata de filtrare glomerulară (calculată după formula Schwartz). Anemia a fost definită arbitrar prin valori mai mici sau egale cu 10g/dl. Rata de filtrare sub 75ml/min/1.73m² a fost considerată patologică.
- *Imunologici:* titrul Ac anti ADN dc- a fost utilizat pentru monitorizarea activității lupice.
- *Urinari:* testul Addis pentru determinarea hematuriei microscopice și a cilindriuriei, urina din 24 ore pentru dozarea proteinuriei. Am considerat proteinurie de rang nefritic valori ale proteinuriei mai mici de 1,5g‰ în urina din 24 ore și proteinurie de rang nefrotic valori mai mari de 1,5g‰.
- *Histologici:* puncția biopsie renală (PBR) a fost efectuată doar în 14 cazuri. Un pacient

Adresa de corespondență:

Drd. Maria Adriana Baltag, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“, Str. Vasile Lupu, Nr. 62, Iași

(sex feminin) a prezentat obezitate marcată și biopsia a eșuat, iar în două cazuri nu am avut acordul familiei. Momentul efectuării biopsiei renale a variat de la caz la caz, funcție de severitatea simptomelor sau de momentul întrunirii celor patru criterii de încadrare în boala lupică. Intervalul scurs de la debutul bolii până la efectuarea biopsiei renale este redat în tabelul 1.

TABELUL 1. Intervalul de timp dintre diagnosticul LES și efectuarea PBR

Momentul efectuării PBR	Număr pacienți
1 lună	1
4-6 luni	4
18 luni	4
20 luni	2
24 luni	1
39 luni	1
42 luni	1

Nefrita lupică a fost clasificată conform criteriilor ISN/RPS 2003 (International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society 2003).

TRATAMENT

Opțiunea terapeutică a fost dictată de activitatea bolii și mai târziu de histopatologia renală. Inițial, pacienții cu proteinurie mică (< 1g%) și funcție renală normală (41,17%) au primit prednison oral în doză inițială de 2mg/kg/zi cu un maxim de 60mg/zi, cu scăderea treptată a dozelor, ulterior. Pacienții cu sindrom nefrotic și cu declinul funcției renale au primit Azatioprină (17,64%) și Ciclofosamidă (29,41%) în asociere cu prednison oral. Un pacient a fost tratat cu Metotrexat și prednison datorită artritei severe. Un singur pacient cu NL clasă IV G(A/C) a fost tratat de la debut cu pulsații de metilprednisolon (MP) și Micofenolat de mofetil oral. După efectuarea biopsiei renale, schemele de tratament au fost modificate funcție de rezultatele obținute. Clasele III și IV au fost tratate cu doze mari de metilprednisolon intravenos (doză de 30mg/kg/zi, alternativ, maxim 1g/zi, 6-12 pulsații), iar ulterior s-a continuat cu prednison oral (1-2mg/kg/zi) timp de 1-2 luni. Dozele de prednison au fost reduse treptat până la 0,2-0,5mg/kg/zi, în regim alternativ. Clasele III și IV cu sindrom nefrotic și valori scăzute ale creatininei, după pulsațiile 3 sau 6 de MP au primit Ciclofosamidă oral (doză de 1-2mg/kg/zi) sau intravenos (0,5-1g/m² suprafață corporală). Pulsațiile de Ciclo au fost administrate lunar, timp de 6-8 luni. Dacă boala renală se menținea activă și

după cea de-a 6 pulsație, Ciclo se administra într-o singură pulsație la 3 luni interval timp de 24-30 de luni. Această schemă terapeutică a fost utilizată în 8 cazuri (47,05%). În 6 cazuri (35,29%) care au menținut boală renală clinic activă, s-a utilizat MMF oral, după 6-12 bolusuri de Ciclo și pulsații de MP. Ca și terapie de întreținere (menținerea a remisiunii), am folosit prednison oral în doze mici asociat cu MMF oral. Perioada de administrare a regimurilor terapeutice a fost individualizată și în concordanță cu răspunsul la tratament al pacienților. Schema de tratament a variat pe parcursul monitorizării. Dozele terapeutice au fost ajustate funcție de răspunsul clinic și datele de laborator. Întreruperea tratamentului a fost condiționată de absența manifestărilor clinice, funcție renală stabilă, proteinurie mai mică de 0,3-0,5g% și teste imunologice normale timp de cel puțin 2 ani.

EVOLUȚIE

Toți pacienții au fost monitorizați pe parcursul tratamentului lunar sau la 3 luni interval, iar ulterior la 3-6 luni interval. În definirea răspunsului clinic și a evoluției am utilizat următorii parametri:

Remisiune renală completă (RC) definită prin prezența următoarelor 3 criterii pentru cel puțin 6 luni: creatinină serică normală (valori < 1,2 mg/dl, proteinurie absentă sau nesemnificativă și sediment urinar inactiv (absența cilindrilor, a leucocituriei, a hematuriei).

Remisiune renală parțială (RP) a fost definită ca: valori îmbunătățite sau valori normale ale creatininei, proteinurie de rang nefritic (<1g%) – timp de 6 luni, prezența sau absența hematuriei.

Unii pacienți au prezentat proteinurie persistentă, hematurie sau ambele.

Absența remisiunii a fost definită: prezența proteinuriei nefrotice/nefritice, sediment urinar activ (prezența de cilindri și hematurie) ± scăderea/normalizarea valorilor creatininei. Recăderile au fost definite ca reapariția proteinuriei, hematuriei sau valori crescute ale creatininei serice în interval de cel mult 6 luni de la remisiunea completă sau parțială. Am inclus în analiză doar primul episod de reacutizare.

Recăderea a fost clasificată ca fiind: de tip nefrotic – reapariția proteinuriei peste 1,5 g/zi, sediment urinar activ și creatinină serică normală sau de tip nefritic – reapariția proteinuriei sub 1,5 g/zi, sediment urinar activ, celularitate crescută și creatinină serică crescută.

Insuficiența renală terminală a fost definită ca: RFG < 60 ml/min/1,73m³ persistentă ≥ 3 luni.

ANALIZA STATISTICĂ

Am utilizat testul Mann-Whitney U pentru a evalua relațiile statistice dintre două proporții, precum și corelațiile Pearson și Spearman, testul Pearson chi-pătrat. Nu am reușit efectuarea curbei de supraviețuire Kaplan-Mayer din cauza numărului mic de pacienți.

REZULTATE

În studiul nostru am monitorizat un număr de 17 pacienți diagnosticați și tratați pentru LES și NL. Vârsta medie la momentul stabilirii diagnosticului a fost de 13,76 ani, iar perioada dintre momentul stabilirii diagnosticului și apariția manifestărilor renale a fost de aproximativ 6 luni.

Raportul dintre sexe a fost de 3:1 în favoarea sexului feminin.

Perioada medie de urmărire a fost în medie de 3 ani, cu variație între 9 luni și 11 ani. Distribuția pe sexe și vârstă, manifestările clinice renale și extrarenale la momentul diagnosticului sunt redată în tabelul 2.

TABELUL 2. Distribuția pe sex, vârstă, manifestări clinice renale și extrarenale la momentul diagnosticului

Manifestări clinice și paraclinice	Distribuția pacienților	
	Nr.	Procente
Masculin	45	23,54%
Feminin	13	76,47%
Vârstă (ani)		
≤12	6	35,3 %
>12	11	64,7%
Manifestări extrarenale		
Artrită/artralgi	12	70,59%
Rash malar/fotosensibilitate	15	88,23%
Anemie	16	94,12%
Ulceratii orale	7	41,18%
Poliserozite	6	35,29%
Hepatosplenomegalie	5	29,41%
Manifestări renale		
Proteinurie		
– Tip nefritic	4	23,53%
– Tip nefrotic	6	35,29%
Hematuria	10	58,82%
HTA	5	29,41%
RFG		
<75 ml/min/1,73m ²	4	23,53%
>75	13	76,47%

Clasa IV (41,72%) a fost cea mai frecventă clasă de nefrită lupică, bazată pe modificările histopatologice, în lotul nostru, urmată de clasa III (14,28%) și clasa II (14,28%). Conform clasificării ISN/RPS

clasa IV prezintă 4 subclase, iar în lotul de studiu am observat: clasa IVS(A)-28,57%, clasa IV G(A)-14,28%, clasa IV S(A/C)-21,42%, clasa IV G(A/C)-7,14%. Tabelul 3 prezintă datele clinice și paraclinice de la debut, precum și modificările histopatologice. Se remarcă faptul că sindromul nefrotic este mai frecvent în clasa IV și cel nefrotic în clasa III. De asemenea se poate observa că în unele cazuri, în clasa IV de nefrită lupică, proteinuria este absentă.

TABELUL 3. Datele clinice și paraclinice inițiale și modificările histopatologice renale

Clasa de NL	Nr.	Anemie	HTA	Proteinurie nefrotică	RFG <75 ml/min	Proteinurie nefritică
II	2	1	0	0	0	1
III A	2	2	1	0	1	2
IV S(A)	4	4	1	2	2	1
IV G(A)	2	2	1	1	1	1
IV S (A/C)	3	3	1	0	0	0
IV G(A/C)	1	1	1	1	0	1

EVOLUȚIE

La sfârșitul studiului, 3 pacienți: unul cu clasă III, unul cu clasă IV S(A/C) și un pacient fără biopsie renală se aflau în remisiune renală completă. Remisiunea renală parțială s-a constatat în 9 cazuri: un caz încadrat în clasa II, un caz încadrat în clasa III și 7 cazuri încadrate în diferite clase IV de NL.

În studiul de față, decesul s-a înregistrat în 3 cazuri (2 pacienți de sex feminin și un pacient de sex masculin). Cauzele de deces au fost sepsisul și complicațiile neurologice ca accidentul vascular cerebral și polineuropatia. Un pacient încadrat în NL clasa II a decedat din cauza manifestărilor neurologice severe de tip leuconeraxită, dar prezenta funcție renală normală. Ceilalți doi pacienți cu NL clasă IV G(A) și respectiv clasă IV S (A) au decedat prin sepsis și complicații neurologice, dar au dezvoltat și insuficiență renală. Toți acești pacienți au primit regimuri terapeutice cu ciclofosamidă. În contradictoriu cu acest rezultat putem afirma că acei 3 pacienți cu remisiune renală completă au primit de asemenea ciclofosamidă. Pacienții care au primit schemele terapeutice care au conținut Azatioprină și MMF au prezentat în evoluție remisiune renală completă, dar la sfârșitul studiului se aflau în remisiune renală parțială.

DISCUȚII

În studiul de față raportul sex feminin: sex masculin a fost de 3: 1, fapt ce corespunde cu

raporturile demonstrate în alte serii pediatrice (4). Totuși, lotul nostru a cuprins doar pacienții cu LES care au asociat NL, astfel încât nu poate reflecta adevărata preponderență a sexului feminin. Putem considera că apartenența la sexul feminin constituie un factor de risc al LES. Acest lucru sugerează aportul estrogenilor în determinismul afecțiunii și susține interacțiunile dintre influențele de mediu, genetice și endocrine în etiopatologia acestei maladii autoimune. Vârsta medie la momentul stabilirii diagnosticului a fost de 13,76 ani. Valoarea medie a vârstei pacienților de sex feminin a fost de 14,3 ani, iar la sexul masculin de 12.

Se constată că vârsta medie a pacienților de sex feminin în momentul diagnosticului inițial a fost mai mare decât la sexul masculin, diferența fiind semnificativă statistic.

Rezultatele obținute sunt diferite față de cele publicate în studii longitudinale similare (5). Acest lucru se poate explica atât prin adresabilitatea scăzută și tardivă la medicul pediatru, în țara noastră, cât și prin tehnica de diagnostic.

În pofida îmbunătățirii recente a tehnicilor de diagnostic și a schemelor terapeutice în LES, NL rămâne o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la copil. Asemeni studiilor recent publicate (6,7), majoritatea pacienților din lotul nostru au prezentat NL clasă IV (58,8%), fapt care poate fi explicat și de cei 14 pacienți care au prezentat manifestări renale importante și la care s-a practicat biopsia renală. În lotul nostru doar 11,76% dintre cazuri au prezentat NL clasă III, care este apropiat de procentul de 13,9% raportat în alt studiu pediatric (8).

După o monitorizare medie de aproximativ 3 ani, 88,24% dintre pacienții noștri trăiau, iar 11,76% au progresat spre insuficiență renală terminală.

În studiul de față nu am identificat HTA sau alt semn sau simptom, inclusiv histologia renală ca

fiind un factor predictiv independent în ceea ce privește prognosticul bolii.

Cu privire la regimurile de tratament, acestea au fost administrate inițial în funcție de severitatea și activitatea bolii, iar mai târziu s-a ținut cont de histologia renală. Pacienții încadrați în clasa II de NL au fost tratați cu prednison și Azatioprină oral, iar pacienții cu NL clasă III au fost tratați neadecvat cu pulsații de MP și Ciclo. În cazurile în care remisiunea renală nu s-a obținut prin administrarea Ciclofosfamidei sau au prezentat recăderi, MMF a fost următoarea opțiune terapeutică.

În concluzie, putem afirma că schemele terapeutice care conțin Ciclo pot controla activitatea NL. De asemenea, putem afirma că pacienții cu NL clasă IV nu au progresat spre insuficiență renală indiferent dacă au primit sau nu Ciclo. În pofida acceptării generale că Ciclofosfamida reprezintă „golden standard“ în terapia NL, efectele toxice serioase și eficacitatea parțială/imperfectă impun utilizarea cumpătată a acesteia (9). Cercetările recente au demonstrat că MMF reprezintă o opțiune terapeutică eficientă și sigură atât în manifestările renale, cât și extrarenale din LES (10).

Cercetarea de față relevă faptul că decesele înregistrate nu s-au datorat insuficienței renale, ci complicațiilor non-renale din LES, infecțiile în cazurile tratate cu Ciclofosfamidă. Insuficiența renală a fost prezentă însă la final.

CONCLUZIE

Pacienții cu LES/NL pot avea o rată de supraviețuire generală și renală favorabilă. Efectuarea biopsiei renale este indicată atât pentru stabilirea schemei terapeutice, cât și posibil, pentru estimarea evoluției renale. Îngrijirea medicală și schemele de tratament necesită investigare și dezvoltare continuă.

Pediatric lupus nephritis: clinicopathological correlations and outcome

**Maria Adriana Baltag, Mihaela Munteanu, Ovidiu Brumariu,
Doina Mihaila, Codruta Halitchi**

“St. Mary” Hospital, “Gr. T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iassy

ABSTRACT

Background: Pediatric lupus nephritis: clinicopathological correlations and outcome Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic systemic disease characterized by a plethora of antibodies directed at autoantigenes. Several organs and systems can be affected: skin, joints, cardiorespiratory and nervous systems and the kidneys. Renal disease is a frequent manifestation of SLE and has varying clinical and histopathological manifestations.

Standard treatment protocols for lupus nephritis involve intravenous pulses of corticosteroids and cyclophosphamide (Cyclo), with oral corticosteroids, azathioprine and mycophenolate mofetil (MMF) as long term maintenance treatment.

Aim: The aim of this study was to assess clinical characteristics, pathological findings, therapeutic response and outcome in children with lupus nephritis (LN). We conducted a retrospective study based on observation files of hospitalized children with SLE and lupus nephritis admitted in the Nephrology Department “St. Mary” Hospital during 12 years.

Results: We conclude that iv pulses of Cyclo induced clinical remission of renal disease in the majority of children with severe LN. MMF maintenance therapy was effective after induction of remission in refractory cases.

Key words: systemic lupus erythematosus, nephritis, renal immunosuppression, outcome

PATIENTS AND METHODS

Between May 1995 and January 2007, 17 children with SLE, all under 17 years of age, fulfilled at least four of the American Rheumatism Association’s (1) revised criteria for the classification of SLE and biopsy-proven LN according to ISN/RPS 2003 criteria (2). The medical records of these patients were retrospectively analyzed. The follow-up varied between 1 and 12 years.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES

Clinical and laboratory features included: clinical manifestations, blood pressure, nephrotic and nephritic status, hemoglobin level, serum creatinine (Cr) level with estimated glomerular filtration rate (GFR), urinalysis and 24-h urine protein. We also used serum levels of anti-ds DNA for monitoring lupus activity. Hypertension was defined as a systolic and/or diastolic blood pressure above the 95th percentile for age and sex (3).

Proteinuria was defined as a presence of albumin in 24-h urine, in at least 2 separate occasions. Nephrotic syndrome was defined as proteinuria > 1,5g%o along with the other clinical and laboratory manifestations. Proteinuria < 1,5g%o was consi-

dered nephritic proteinuria. Anemia was arbitrarily defined as a hemoglobin level less than 10g/dl. An estimated GFR below 75ml/min/1,73m² was considered to be abnormal.

Renal biopsy: From 17 patients only 14 performed a renal biopsy, one patient (feminine sex) had obesity and the renal biopsy failed and at the other two the family refused to perform renal biopsy. Renal biopsy has not been performed at the beginning of the disease because of varied reasons: the patient did not fulfill all four criteria or the renal manifestations were minimal. The time when renal biopsy was performed is given in table 1.

TABLE 1. The period of time between diagnosis and renal biopsy

Time of renal biopsy	Number of patients
1 month	1
4-6 months	4
18 months	4
20 months	2
24 months	1
39 months	1
42 months	1

For the classification of LN we used International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003 classification.

TREATMENT

Treatment was determined by disease activity and later by renal histopathology. Initially, the patients with low proteinuria (<1g%) and normal renal function (41.17%) were treated with oral prednisone at an initial dose of 2mg/kg per day (maximum 60mg/day) that was gradually tapered to low doses. Patients with nephrotic proteinuria or impaired renal function, azathioprine (17.64%) or cyclophosphamide (29.41%) was added to prednisone. One patient was treated with methotrexat and prednisone because of severe arthritis. Only one patient with nephrotic syndrome, impaired renal function and NL class IV G (A/C) was treated with mycophenolate mofetil and intravenous methylprednisolone from the beginning.

When renal biopsy was performed the treatment regime was changed. Class III and IV of nephritis were generally treated with high-doses intravenous methylprednisolone (MP) pulses (30mg/kg every alternate day, maximum 1g, six to twelve doses) followed by oral prednisone (1-2mg/kg daily) for 1-2 months; this regime was then gradually reduced, according the disease activity, to a maintenance regime of at least 0.25-0.5 mg/kg on alternate day. Class III or IV of nephritis with nephrotic syndrome and increasing serum Cr levels after the completion of three or six doses of MP pulses were treated with either oral cyclophosphamide (Cyclo) at 1-2 mg/kg per day or intravenous (i.v.) pulse cyclophosphamide 0,5-1g/m², given monthly for 6-8 months as a single i.v. bolus. If renal disease was clinically active after 6 monthly Cyclo boluses, it was continued every 3 months for a total period of 24-30 months. This regime was used in 8 cases (47.05%). In 6 cases (35.29%) with renal disease clinically active we used mycophenolate mofetil (MMF), after 6-12 boluses of Cyclo and pulses of MP.

As a maintenance therapy we used oral prednisone at low doses alone or added to MMF.

The length of treatment was individualized and depended on the patient's responses. The treatment regime for every patient varied over the course of treatment. Drug doses were adjusted according to clinical response and laboratory data. Discontinuation of treatment was attempted when the patients showed no clinical manifestation, stable renal function, proteinuria less than 0.3-0.5g % and normal immunological tests for at least 2 years.

OUTCOME

All patients were followed during the treatment period on a monthly or 3-monthly basis and 3-6

month intervals thereafter. The clinical status and outcome were defined as follows: complete renal remission (CR) was defined as the presence of all of the following three criteria for at least 6 months: serum creatinine <1.2 mg/dl, absence of proteinuria (negative or trace on the 24-h urine), and inactive urinary microscopic sediments (absence of cellular casts and hematuria). Partial renal remission (PR) was defined as improvement or stabilization of a previously elevated serum creatinine level, improvement in a previously elevated proteinuria reduced to a non-nephrotic range for at least 6 months, and the presence or absence of hematuria. No renal remission (NR) was defined as a persistent nephrotic-range of proteinuria regardless of the presence of urinary sediment, and/or no improvement in abnormal serum creatinine concentration. An initial response was defined as achieving a first CR or PR without the new appearance of proteinuria, hematuria, or increased serum creatinine for at least 6 months. Renal flares were classified as being either proteinuric or nephritic. Proteinuric flare was characterized by the reappearance of nephrotic-range proteinuria with a stable serum creatinine level. Nephritic flare was defined as an increase in serum creatinine over 1.2-1.4 mg/dl or above (doublechecked) associated with active urinary sediment (hematuria or cellular casts) and an increased quantity of proteinuria.

Chronic renal failure (CRF) was diagnosed when the decreased GFR <60 ml/min per 1.73 m² persisted for at least 3 months or more, which was estimated with the Schwartz formula.

STATISTICAL ANALYSIS

Mann-Whitney U test were employed to assess the statistical relationship between 2 proportions; we also used Pearson and Spearman correlations and Pearson chi-squared test.

Survival and survival free of ESRD can not be calculated by the Kaplan-Mayer method because of the small number of patients.

RESULTS

In our study group we had 17 children treated for SLE and LN. The mean age at the time of diagnosis of SLE was 13,76 years and renal manifestations occurred in time of 6 months from the moment of SLE diagnosis. The female to male ratio was 3: 1 in our study group.

The mean follow-up was 3 years (range 11 months to 9 years). The age, sex distribution and

renal signs and symptoms at the time of diagnosis are given in table 2.

TABLE 2. Age, sex distribution and renal signs and symptoms at the time of diagnosis

Features	Distribution of patients	
	No	Percentage
Male	4	23.54%
Female	13	76.47%
Age (years)		
≤12	6	35.3 %
>12	11	64.7%
Extrarenal manifestation		
Arthritis/arthritis	11	70.59%
Malar rash/ photosensitivity	15	88.23%
Anemia	16	94.12%
Oral ulcerations	7	41.18%
Polyserosity	6	35.29%
Hepatosplenomegaly	5	29.41%
Clinical renal presentation		
Proteinuria	4	23.53%
Nephrotic	6	35.29%
Non nephrotic	10	58.82%
Hematuria	5	29.41%
Hypertension		
GFR		
<75 ml/min/1.73m ³	4	23.53%
>75 ml/min/1.73m ³	13	76.47%

Class IV (71.42%) was the most frequently determined nephritis, based on pathological findings, followed by class II (14.28%) and III (14.28%). Class IV of NL after the classification ISN/RPS 2003 has 4 subclasses. Our group study showed: class IVS(A)-28,57%, class IV G(A)-14,28%, class IV S(A/C)-21,42%, class IV G(A/C)-7,14%.

Table 3 presents the initial clinical serological data and renal histopathology. Nephrotic syndrome is more frequent in class IV, while nephritic syndrome in class III. We also observed that in some cases (21.42%) with class IV, at the beginning had no proteinuria.

TABLE 3. Initial clinical, serological data and renal histopathology

Class of LN	No	Anemia	HTA	Nephrotic proteinuria	GFR <75 ml/min	Nephritic proteinuria
II	2	1	0	0	0	1
III A	2	2	1	0	1	2
IV S(A)	4	4	1	2	2	1
IV G(A)	2	2	1	1	1	1
IV S (A/C)	3	3	1	0	0	0
IV G(A/C)	1	1	1	1	0	1

CLINICAL OUTCOME

At the end of the study 3 patients with class III, class IVS(A/C) and one without biopsy were in

complete renal remission. Partial renal remission was found in 9 cases: one from class II and one from class III, the rest was with different forms of class IV.

In our group study 3 patients died (2 females and 1 male). The causes of death were sepsis and neurological symptoms like stroke and polyneuropathy. Of two patients with class II LN, one died from severe neurological manifestations, but with normal renal function. The other 2 patients (class IV G(A) and IVS(A)) developed renal failure. All these three patients received treatment regimens that included Cyclo. But three patients that received also Cyclo boluses achieved complete renal remission. The patients who received treatment regimens that contain Azathioprine and MMF also achieved in time complete renal remission, but at the end of the study they were in partial renal remission.

DISCUSSIONS

In this study, the female-to-male ratio of 3:1 is closer to the female-to-male ratio 2.62:1 found in other pediatric series (4). Our series, which consisted only in patients with renal involvement, may not reflect the true female preponderance.

Despite recent improvement in the diagnosis and treatment of SLE, LN remains a major cause of morbidity and mortality in children. As in other recent pediatric reports, (5, 6) the majority of our patients had NL class IV (58.8%), fact that can be explained by 14 children with more significant renal symptoms and who had received a renal biopsy. Out of our total patient population, 11.76% presented LN class III, which is nearly by 13.9% reported by other authors (7). After a mean follow-up of 3 years, 88.24% of our patients were alive and 11.76% progressed to ESRD. In our study group we did not identify hypertension or any other sign and symptom, including the class of renal histology as an independent predictor of adverse outcome.

In our investigation the treatment regimens were initially applied according with disease activity, and later according to renal histology. Patients with class II were treated with oral prednisone and azathioprine and class III was treated, unnecessarily, with i.v. Cyclo and MP. When renal remission was not obtained, we used oral MMF. We concluded that the regime without Cyclo may control the clinical activity of NL. It is also true that patients with NL class IV did not progress to renal failure when treated with/without iv Cyclo. Despite the general acceptance of Cyclo as standard of care in

LN, serious toxic effects and imperfect efficacy may recommend to use cyclophosphamide only sparingly in SLE and LN (8). Recent studies reveal that MMF appears to be a safe and effective alternative immunosuppressant for renal and extrarenal disease in SLE (9).

It is noteworthy that the main reason for death in our patients was not terminal renal failure but non-renal complications of SLE or infection in patients receiving Cyclo, renal failure being present in the end.

CONCLUSION

Patients with SLE/LN can have favorable survival rates and renal survival rates. The practice of renal biopsy is necessary for establishing the treatment regimes and, possibly, to predict the renal outcome. Medical care and new therapies need continuous investigations and development.

REFERENCES

1. **Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Talal N, Winchester RJ** – The revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25: 1271-1277, 1982
2. **Jan J Weening, Vivette D, D'Agati Melvin, Schwartz M** – The classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol* 15: 241-250, 2004
3. **National High Blood Pressure Education Program** – Update on the 1987 Task Force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 98: 649-658, 1996
4. **Stichweh D, Arce E, Pascual V** – Update on pediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 16: 577-587, 2004
5. **Sulaiman M, Al-Mayouf, Abdullah Al Soubul** – Influence of gender and age of onset on the outcome in children with Systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology* 27: 1159-1162, 2008
6. **Emre S, Bilage I, Sirin A, Kilicaslan I, Nayir A, Uysal V** – Lupus nephritis in children : prognostic significance of clinicopathological findings. *Nephrol* 118-126, 2001
7. **Bogdanovic R, Nikolic V, Pasic S, Dimitrijevic J, Lipkovska-Markovic J, Stajic N** – Lupus nephritis in childhood: a review of 53 patients followed at a single center. *Pediatr Nephrol* 19: 36-44, 2004
8. **Byong Sop Lu, Hee Yeon Cho, Eo Jin Kim, Hee Gyung Kang** – Clinical outcome of childhood lupus nephritis a single center' experience, 22: 222-231, 2007
9. **Ellen M, Mary Anne Dooley, Cyntia Aranow, Jill Buyon, Wallace DJ** – Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *The New England Journal of Medicine* 21: 2219-2228, 2005
10. **M.Y. Karim, P. Alba, M.J. Cuadrado, I.C. Abbs, D.P. Cruz** – Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatol* 41: 876-882, 2002