

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***PROGNOSTICUL GLOMERULONEFRITELOR RAPID
PROGRESIVE ÎN FUNCȚIE DE ETIOLOGIE, ASPECT
HISTOPATOLOGIC ȘI TRATAMENT***

**Conducător de doctorat,
PROF. DR. PENESCU MIRCEA**

**Student-doctorand,
FRANȚESCU (BUHOARĂ) CRISTINA**

2020

Cuprins

Introducere.....	1
CAPITOLUL 1. Glomerulonefritele rapid progresive	2
1.1. Definiția glomerulonefritelor rapid progresive	2
1.2. Etiologia și clasificarea glomerulonefritelor rapid progresive	2
1.3. Epidemiologia glomerulonefritelor rapid progresive	3
1.4. Patogenia glomerulonefritelor rapid progresive	4
1.5. Corelații etio-patogenice în glomerulonefritele rapid progresive.....	5
1.6. Manifestările clinice ale glomerulonefritelor rapid progresive	6
1.7. Investigații paraclinice.....	8
1.7.1. Investigații sanguine	8
1.7.2. Explorări urinare.....	9
1.7.3. Examenul histopatologic	9
1.8. Tratamentul glomerulonefritelor rapid progresive	10
1.9. Prognosticul glomerulonefritelor rapid progresive.....	12
CAPITOLUL 2. GNRP în circumstanțe etiologice bine definite.....	14
2.1. Epidemiologie.....	14
2.2. Etiopatogenie	15
2.2.1. Factori genetici	16
2.2.2. Factori hormonalii	16
2.2.3. Factori de mediu	17
2.3. Procese patogenice	17
2.4. Imunopatologia renală mediată de complexe imune	19
2.5. Aspecte clinice, paraclinice, repere de diagnostic.....	20
2.6. Biopsia renală în nefropatia lupică	24
2.7. Clasificarea histopatologică a nefropatiei lupice.....	25
2.8. Afectarea renală din sindromul anti-fosfolipidic.....	27
2.9. Tratamentul nefropatiei lupice.....	27
2.9.1. Tratament non-imunosupresiv – prescripții generale	27
2.9.2. Tratamentul imunomodulator	28
2.9.3. Tratamentul imunosupresiv	29
2.9.4. Tratamentul de atac	29
2.9.5. Tratamentul de menținere a remisiunii.....	31

2.9.6. Tratamentul cazurilor refractare	32
2.9.7. Monitorizarea pacienților	32
2.9.8. Tratamentul substitutiv renal	32
CAPITOLUL 3. Vasculitele renale asociate cu anticorpi anticitoplasma a neutrofilului (ANCA)	34
3.1. Definiția și clasificarea vasculitelor asociate (ANCA)	35
3.2. Epidemiologia vasculitelor asociate ANCA.....	37
3.3. Etio-patogenia vasculitelor asociate ANCA.....	38
3.3.1. Etiologia	38
3.3.2. Patogenie	39
3.4. Investigații	42
3.5. Clasificarea histopatologică.....	43
3.6. Tratament.....	43
3.6.1. Tratamentul de inducție a remisiunii	44
3.6.2. Tratamentul de menținere a remisiunii	47
3.7. Prognostic	48
3.8. Fertilitatea și sarcina.....	49
CAPITOLUL 4. Contribuții personale	50
STUDIUL 1	16
A. Caracteristici clinico-biologice si histopatologice ale pacienților diagnosticați cu nefropatie lupică cu evoluție rapid progresivă	52
B. Evoluția sub tratament și prognosticul pacienților cu nefropatie lupică.....	92
STUDIUL 2	108
A. Caracterizarea pacienților cu glomerulonefrite pauci-imune din punct de vedere al aspectelor clinice, biologice și histopatologice	108
B. Evoluția și prognosticul pacienților cu GNRP în cadrul vasculitelor ANCA pozitive.	132
CONCLUZII	154
BIBLIOGRAFIE	157
Anexe.....	173

Introducere

Glomerulonefritele rapid progresive (GNRP) sunt nefropatii glomerulare de etiologie diversă care au în comun simptomatologia unui sindrom nefritic acut sever cu evoluție rapid progresivă către insuficiență renală.

Această lucrare își propune să analizeze evoluția și prognosticul pacienților diagnosticați cu glomerulonefrite rapid progresive (din categoria vasculitelor renale asociate cu anticorpi anticitoplasma neutrofilului sau ai nefropatiei lupice) în funcție de entitatea clinică respectivă, a aspectului paraclinic reieșit din investigațiile specifice de laborator și cele histopatologice, precum și în funcție de momentul depistării bolii și a schemei terapeutice urmate.

Lucrarea cuprinde o parte generală, care tratează stadiul actual al cunoașterii, alcătuită din 3 capitole și o parte specială, alcătuită din 2 sub-capitole care prezintă rezultatele cercetării efectuate asupra datelor obținute din lotul de pacienți incluși în studiul doctoral.

Partea generală

Capitolul 1 - Glomerulonefritele rapid progresive

Glomerulonefritele rapid progresive (GNRP) sunt afecțiuni relativ rare de etiologie diversă și complexă, caracterizate histopatologic prin proliferare extracapilară cu formare de semilune în mai mult de 50% din glomeruli, dar și prin scăderea rapidă a funcției renale în câteva săptămâni sau luni, dar care, netratate, conduc la insuficiență renală și la necesitatea terapiei de substituție renală în proporție de până la 30 % din cazuri [1,2,3,4]. GNRP pot fi cauzate de o boală glomerulară primară sau pot fi secundare unor afecțiuni sistemice cu patogenie autoimună [2].

Aceste afecțiuni sunt considerate urgențe diagnostice și terapeutice, intervenția terapeutică aplicată cu celeritate fiind salutară, iar întârzierea tratamentului având consecințe grave [2].

Identificarea mecanismului imunologic de afectare renală are utilitate clinică, contribuind la particularizarea tratamentului și reprezintă baza clasificării:

1. *Glomerulonefritele prin anticorpi anti-membrană bazală glomerulară*
2. *Glomerulonefritele proliferative extracapilare prin complexe imune* - pot să apară secundar în următoarele afecțiuni: glomerulonefrite asociate infecțiilor (glomerulonefrita poststreptococică), nefropatie lupică, purpura Henoch-Schönlein, nefropatie cu IgA, crioglobulinemie, glomerulopatii fibrilare, glomerulonefrita membranoproliferativă [5].
3. *Glomerulonefritele pauci-imune* – așa numitele vasculite ANCA pozitive, categorie în care sunt incluse următoarele entități anatomo-clinice:
 - poliangeita microscopică (MPA)
 - granulomatoza asociată cu poliangeită microscopică (GPA- granulomatoza Wegener)
 - granulomatoza alergică asociată cu poliangeită microscopică (GEPA – sindrom Churg- Strauss) [5].

CAPITOLUL 2

Glomerulonefritele rapid progresive în circumstanțe etiologice bine definite

A. Nefropatia lupică

Din cele prezentate până acum a reieșit complexitatea etiopatogenică, numărul mare de entități ce pot genera GNRP și o serie de particularități de prezentare clinică, terapie specifică, evoluție și prognostic ce nu pot fi tratate unitar în ansamblul lor. Din motive didactice și de claritate a prezentării urmărind de altfel și cazuistica pe care am avut-o la dispoziție, am tratat GNRP prin prisma a două grupe patologice distincte nefropatia lupică și vasculitele renale.

Lupusul eritematos sistemic (LES), prototipul bolilor autoimune, se caracterizează prin producție excesivă de autoanticorpi, apariția complexelor imune cu depunerea lor la nivel tisular, având drept consecință apariția fenomenelor inflamatorii cronice [6,7,8]. De asemenea, se caracterizează prin variabilitatea manifestărilor clinice multiorganice cu evoluție progresivă și ondulantă cu episoade cu activitate crescută ce alternează cu perioade de remisiune, care implică cel mai frecvent suferința renală definită ca nefropatie lupică (aproximativ 50% dintre pacienții diagnosticați). [7,8].

Nefropatia lupică reprezintă una dintre cele mai severe manifestări de organ ale LES, afectează mai ales femeile aflate la vârsta fertilă [10] (raportul femei:barbați este cuprins între 8:1 și 15:1), afectând toate grupele de vârstă și populații [6]; prevalența bolii este mai scăzută la copiii aflați înainte de pubertate [6,10] cu o scădere pe măsura înaintării în vârstă [10].

Patogeneza lupusului eritematos sistemic și a nefropatiei lupice este rezultatul interacțiunii cu mai mulți factori, în special factori genetici, hormonali și de mediu care favorizează apariția răspunsului autoimun.[10, 11].

Diagnosticul de LES presupune asocierea manifestărilor clinice cu anomaliile paraclinice și imunologice specifice. Este o patologie polimorfă, cu evoluție ondulantă, criteriile de clasificare au avut drept scop creșterea specificității și sensibilității. Astfel, în 1971, Colegiul American de Reumatologie (ACR) a elaborat primele criterii de diagnostic, revizuite ulterior în 1997 care au fost utilizate pe scară largă la nivel mondial [12]. Acestea nu cuprindeau manifestările cutanate și neurologice, destul de specifice bolii lupice și nici

modificările imunologice (hipocomplementemie) iar biopsia renală nu era menționată. Ulterior, în 2012, Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) au dezvoltat și validat noi criterii de clasificare.[13]

Criteriile SLICC pentru clasificarea SLE necesită (1) îndeplinirea a cel puțin patru criterii, cu cel puțin un criteriu clinic și un criteriu imunologic sau (2) prezența NL la biopsia renală cu anticorpi antinucleari pozitivi (ANA) sau a anticorpilor anti ADN (dsDNA). Comparativ cu criteriile ACR, criteriile de clasificare SLICC au avut o sensibilitate mai mare (97% versus 83%, $p < 0.0001$), și o specificitate mai mică (84% versus 96%, $p < 0.0001$) [13].

În 2019 au fost elaborate noi criterii de diagnostic și clasificare a lupusului eritematos sistemic, prin colaborarea experților din cadrul Societății Europene de Reumatologie (EULAR – European League Against Rheumatism) și Colegiul American de Reumatologie (ACR – American Rheumatology College), cu scopul de a diagnostica cu sensibilitate și specificitate mai mari pacienții și de a detecta formele precoce de boală [14].

Criteriile de clasificare EULAR/ACR 2019 pentru lupusul eritematos sistemic includ ANA pozitivi la cel puțin o determinare drept criteriu obligatoriu de includere; urmate de criterii suplimentare divizate în șapte criterii clinice (constituționale, hematologice, neuropsihiatrice, muco-cutanate, seroase, musculo-scheletice, renale) și trei imunologice (anticorpi antifosfolipidici, nivel scăzut al complementului, anticorpi specifici pentru lupusul eritematos sistemic), aceste criterii primesc între 2 și 10 puncte. Subiecții care acumulează ≥ 10 puncte sunt clasificați. În cadrul cohortei de validare, noile criterii au avut o sensibilitate de 96,1% și o specificitate de 93,4%, comparativ cu sensibilitatea de 82,8% și specificitatea de 93,4% a criteriilor ACR din 1997, respectiv cu sensibilitatea de 96,7% și specificitatea de 83,7% pentru criteriile SLICC 2012 [14].

Biopsia renală reprezintă “gold-standard-ul” în diagnosticul nefropatiei lupice. Examenul anatomo-patologic evidențiază tipul afectării renale în funcție de gradul de activitate și evoluția spre cronicizare, conform criteriilor de clasificare ale Societății Internaționale de Nefrologie (International Society of Nephrology – ISN), Societății de Patologie Renală (Renal Pathology Society – RPS), elaborate în 2004. [15, 16].

ISN/RPS clasifică nefropatia lupică în funcție de locul în care se găsesc complexe imune la nivelul glomerulilor, de proliferarea mesangială sau endocapilară, de

complexitatea afectării glomerulare (focală sau difuză) și leziuni glomerulare (globale sau segmentare) dar și dacă implicarea glomerulară este activă (inflamatorie) sau cronică (sclerotică).[15].

Caracteristicile morfologice specifice nefropatiei lupice sunt:

- prezența depozitelor glomerulare de tip IgG asociate cu IgA, C3, IgM, C1q [17]
- prezența depozitelor de complexe imune în zona subendotelială, subepitelială și mezangială
- prezența depozitelor imune în alte structuri renale (vase de sânge, interstițiu, epiteliul tubular).[17]

Clasificarea histopatologică a nefropatiei lupice:

Clasa I - Nefrită lupică mezangială minimă- este caracterizată prin aspectul normal al glomerulilor la examenul de microscopie optică (MO) și prin prezența depozitelor imune în imunofluorescenta (IF) și microscopie electronică (ME) [15]. Este o formă foarte rar diagnosticată deoarece pacienții sunt adesea asimptomatici. [18]

Clasa a II-a - Nefrită lupică proliferativă mezangială – este definită prin prezența hiper celularității și expansiunea matricei mezangiale, dar cu păstrarea aspectului normal al peretelui capilar în microscopie optică; imunofluorescența evidențiază depunerea depozitelor imune în mezangiu („full house”). În acest stadiu, se pot observa la imunofluorescență sau microscopie electronică depozite izolate subendoteliale sau subepiteliale [15]. Din punct de vedere clinic se poate observa hematurie microscopică, proteinurie non-nefrotică.[18]. Din punct de vedere al managementului terapeutic, pacienții nu au nevoie de terapie specifică pentru boala renală, dar pot avea nevoie de tratament imunosupresiv pentru manifestările extrarenale ale lupusului eritematos sistemic [6].

Clasa a III-a - Nefrită lupică proliferativă focală – este caracterizată prin apariția leziunilor focale care afectează mai puțin de 50% din glomeruli; acestea pot prezenta dispoziție segmentară sau globală – active sau sclerotice la examenul în microscopie optică. Imunofluorescența evidențiază imunofixare pentru IgG, IgA, IgM, C3, C1q [15]. Pacienții acuză hematurie, proteinurie (rar apare sindrom nefrotic), hipertensiune arterială dar și sindrom de retenție azotată [18].

Clasa a IV-a - Nefrita lupică proliferativă difuză - Examenul în microscopie optică descrie leziuni glomerulare active sau inactive difuze, segmentare și/sau globale ce

interesează mai mult de 50% din glomeruli [19]. Acestei clase histopatologice îi sunt caracteristice leziuni de tip „wire-loop”, trombi hialini iar leziunile tubulo-interstițiale acute sau cronice sunt adesea constante [20]. La examinarea în imunofluorescență, imunofixarea IgG, IgA, IgM, C3, C1q este descrisă ca „full-house”, depozitele sunt adesea subendoteliale și mezangiale. La microscopul electronic, depozitele apar predominant subendotelial și mezangial, dar pot avea și localizare subepitelială [20]. Din punct de vedere clinic, pacienții prezintă proteinurie, hematurie; de asemenea, apar niveluri crescute ale anticorpilor anti ADNdc și hipocomplementemie severă. [21].

Clasa a V-a - Nefrita lupică membranoasă – apar depozite imune subepiteliale segmentale sau globale vizibile în microscopie optică și imunofluorescență sau microscopie electronică, cu sau fără afectarea mezangiului. Poate fi asociată cu clasa a III-a sau a IV-a. Prezintă evoluție spre scleroză glomerulară [15]. Pacienții prezintă sindrom nefrotic, manifestările sistemice ale lupusului eritematos sistemic pot fi ușoare; indivizii diagnosticați cu această clasă de nefropatie lupică prezintă risc crescut de dezvoltarea complicațiilor trombotice, mai ales în cazul asocierii anticoagulantului lupic [22].

Clasa a VI-a - Nefropatie lupică cu scleroză avansată – mai mult de 90% dintre glomeruli au scleroză globală [15]. Bolnavii prezintă diferite grade de insuficiență renală cronică ce progresează adesea către uremie [20].

Identificarea clasei de afectare glomerulară (acută sau cronică), precum și a gradului de afectare interstițiale sunt decisive în alegerea tratamentului imunosupresiv [16].

Tratamentul nefropatiei lupice

Obiectivul general al tratamentului nefropatiei lupice este păstrarea funcției renale prin inducerea remisiunii și combaterea recăderilor în condițiile reducerii reacțiilor adverse ale medicației imunosupresoare [23].

Regimurile actuale de tratament acceptate pentru nefropatia lupică includ corticosteroizi în doze mari pentru controlul rapid al inflamației și micofenolat mofetil (MMF) sau ciclofosfamidă pentru a limita inflamația și autoimunitatea [24, 25].

Tratamentul de atac

Obiectivul principal al tratamentului de atac este de a atenua rapid inflamația renală mediată de complexe imune și pentru a permite vindecarea parenchimului renal vătămat.

Pacienții cu forme proliferative de nefropatie lupică sunt tratați cu corticosteroizi orali, în mod obișnuit prednison începând cu 1 mg/kg pe zi și redus treptat în câteva săptămâni-luni. În cazurile severe cu deteriorarea rapidă a funcției renale, metilprednisolon intravenos în doză mare (250-1000 mg /zi,) este adesea administrat timp de 3 zile anterior introducerii corticosteroizilor orali [69]. Scăderea dozelor de prednison se efectuează treptat pentru a preveni recăderea bolii (scăderea cu 10 mg la fiecare 2 săptămâni până la o doză de 40 mg/zi, apoi câte 5 mg la 2 săptămâni, până la atingerea dozei de întreținere de 10 mg/zi). De asemenea, reducerea dozelor de prednison este necesară pentru prevenția complicațiilor: gastrointestinale, osteoporoză, diabet cortizonic [24,26].

Asociat corticosteroizilor, este utilizat în general unul dintre cele patru regimuri imunosupresoare care utilizează ciclofosamidă sau MMF.

Regimul NIH constă din pulsuri cu doze mari, intravenoase lunare de ciclofosamidă dozate 0,5-1 g / m² timp de 6 luni. Ciclofosfamida orală administrată 1-1,5 mg / kg pe zi timp de 2 - 4 luni oferă o doză cumulată a ciclofosfamidei similară cu regimul NIH. În ambele cazuri, ciclofosfamida este dozată pe baza greutății corporale.

Regimul de ciclofosamidă intravenoasă Euro-Lupus (doză mică) constă în administrarea a 500 mg la fiecare 2 săptămâni, timp de 3 luni. Ciclofosfamida cumulată pentru regimul Euro-Lupus este de 3 g, ceea ce este cu cel puțin 50% mai mic decât regimul NIH [24].

Tratamentul de menținere a remisiunii

Durata terapiei de inducție este, în general, de 3-6 luni. Obținerea unei remisiuni renale complete clinice sau histologice până la sfârșitul inducției are loc doar la un număr relativ redus de pacienți [27, 28, 29]. Mai mult, nefropatia lupică adesea recidivează și tratamentul continuu este necesar pentru a limita acutizările bolii de-a lungul timpului. Prin urmare, scopul principal al terapiei de menținere este de a consolida răspunsul terapeutic obținut prin terapia de inducție. Ciclofosfamida intravenoasă a fost primul regim de întreținere evaluat pentru nefropatia lupică, dar a fost asociat cu o toxicitate semnificativă [24].

Terapia de menținere a remisiunii este inițiată la aproximativ 2-4 săptămâni de la ultima doză de ciclofosfamidă [20]. Ghidul KDIGO, recomandă ca posibili agenți terapeutici: azatioprina (1-2 mg/kg/zi), ciclosporina (4 mg/kg/zi cu o scădere de 0,5 mg/kg/zi după 2 săptămâni, până la 2,5-3 mg/kg/zi) sau MMF (2 g/zi) asociate cu corticosteroizi, timp de 18-24 luni [20, 30].

Tratamentul cazurilor refractare

Forma refractară este definită prin lipsa răspunsului la schemele NIH și Euro-lupus, după aproximativ 12 luni de tratament [30]. În acest stadiu, puncția biopsie renală este necesară pentru a reevalua activitatea bolii. În cazul existenței leziunilor active, schema cu ciclofosfamidă în administrare orală poate fi reluată, cu excepția depășirii dozei cumulative de 30 grame, altfel terapia cu rituximab sau imunoglobuline pot constitui o alternativă.

CAPITOLUL 3

Vasculitele renale asociate cu anticorpi anticitoplasma neutrofilului (ANCA)

Vasculitele vaselor mici asociate ANCA sunt un grup heterogen de afecțiuni autoimune relativ rare, de cauză necunoscută caracterizate prin infiltrare celulară inflamatorie care determină necroza vaselor mici (capilarele, venulele, arteriolele și arterele mici), fără sau cu puține depozite imune depuse în pereții vaselor și care implică prezența în sânge a anticorpilor îndreptați împotriva a două proteine: proteinaza 3 sau mieloperoxidaza [31, 32].

Definițiile pentru AAV au fost stabilite la Conferința Internațională de la Chapel Hill (CHCC) în 1994 și ulterior revizuite în 2012, astfel nomenclatura actuală definește VVA urmatoarele entități: granulomatoza cu poliangeită (GPA- anterior cunoscută drept granulomatoza Wegener), poliangeita microscopică (MPA) și granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (EGPA - denumirea anterioară fiind de sindrom Churg - Strauss), dar și vasculita limitată la un organ [31].

Etiologia este plurifactorială. Factorii genetici, agenții de mediu, precum și anomaliile răspunsurilor imune înnăscute și adaptative contribuie la apariția și dezvoltarea VVA.

Patogenie

Anticorpii anti-citoplasma neutrofilului sunt o familie de autoanticorpi care reacționează cu proteine exprimate predominant în granulele citoplasmice ale polimorfonuclearelor. ANCA a fost identificată inițial prin imunofluorescență indirectă, ce a permis diferențierea a două tipare precum p-ANCA (perinucleare) și c-ANCA (citoplasmice). ANCA sunt asociați cu diferite tipuri de vasculite ale vaselor mici, incluzând granulomatoza asociată poliangeitei, poliangeita microscopică și granulomatoza eozinofilică asociată poliangeitei. Anti-proteinaza 3 sunt prezente la mai mult de 90% dintre pacienții cu GPA, și anti-mieloperoxidază MPO afectează 50-75% dintre cei cu MPA și 40-60% din cei cu EGPA. Cea mai puternică asociere cu ANCA se găsește în granulomatoza asociată poliangeitei și poliangeită microscopică. De asemenea, ANCA a fost descrisă în boli precum lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, boli inflamatorii intestinale, endocardită, infecții cronice și maligne hematopoietice, dar poate apare și ca un

efect advers în timpul unui tratament farmacologic (hidralazină, propiltiouracil, levamisol) [33].

Manifestările clinice ale vasculitelor asociate ANCA

Din punct de vedere clinic AAV au un spectru larg de manifestări, de la erupție cutanată până la boală multisistemică fulminantă. Caracteristicile tipice ale GPA includ ulcere orale sau prezența secrețiilor nazale, oboseală, epistaxis, uveită, implicarea tractului respirator superior și adesea, în contextul unui sediment urinar activ, implicarea renală. Pacienții diagnosticați cu MPA au de obicei vârste mai înaintate și prezintă boli renale mai severe decât GPA, dar evoluează cu erupții cutanate și neuropatie. EGPA se prezintă de obicei ca o boală multisistemică pe fondul astmului, polipozei nazale și cu eozinofilie sangvină [34].

Clasificarea histopatologică

În 2010, Berden et al au definit 4 clase de leziuni pentru vasculitele ANCA pozitive: leziuni focale, cu formare de semilune celulare, cu leziuni mixte și sclerotice [35]. Aceste categorii s-au corelat semnificativ cu funcția renală atât la prezentare cât și la următoarele evaluări până la 5 ani. Supraviețuirea renală (fără boală renală în stadiu final) la 5 ani a fost de 93% pentru clasa focală, 76% pentru clasa cu semilune, 61% în categoria mixtă și 50% în categoria sclerotică [35]. Deși această clasificare necesită o validare suplimentară, poate fi un instrument util în prezicerea supraviețuirii renale la momentul diagnosticării [35].

Tratament

Deoarece prognosticul renal este influențat de inițierea precoce a tratamentului, este indicată inducerea rapidă a supresiei leziunii vasculare cu terapie agresivă, care cuprinde adesea doze mari de ciclofosamidă și corticosteroizi [19].

Diagnosticul în timp util și instituirea terapiei imunomodulatoare adecvate este esențial pentru un rezultat renal optim la pacienții cu glomerulonefrite ANCA pozitive; cu toate acestea, pacienții prezintă adesea întârziere atât a diagnosticului cât și a tratamentului. Pacienții cu simptome inițiale nespecifice precum cele asemănătoare celor gripale sau ale altor infecții ale căilor respiratorii superioare au prezentat întârzierea diagnosticului. [36].

Tratamentul de inducție a remisiunii

Instituirea tratamentului are caracter de urgență avînd ca obiectiv reducerea inflamației vasculare și a necrozelor [37].

Cea mai utilizată terapie curentă de inducție cuprinde ciclofosfamida, combinată cu glucocorticoizi. Doza optimă, durata și calea de administrare a ciclofosfamidei și terapiei cu rituximab au fost analizate în mai multe studii clinice [38]. Nu există un consens universal cu privire la schemele de tratament optime.

Inițial se administrează doză mare de corticosteroizi intravenos (500mg/zi, 3 zile) care se continuă apoi cu prednison oral, 1 mg/kg (max 60 mg/zi), 30 zile, cu scăderea săptămânală a dozei, până la 7,5-10 mg/zi, doză care trebuie menținută și în timpul perioadei de remisiune. Doza și durata terapiei cu prednison variază și pot fi influențate de rata și gradul de remisie a bolii. O meta-analiză a concluzionat că terapiile mai lungi cu glucocorticoizi sunt asociate cu mai puține recidive [39]. Acest tratament implică un risc crescut de infecție și poate să nu ofere beneficii semnificative [40]. De asemenea, corticosteroizii, pe lângă efectele antiinflamatoare puternice prezintă și numeroase efecte adverse (diabet, obezitate, ulcer peptic, fracturi, cataractă, osteoporoză, hipertensiune arterială) [41].

Atât Colegiul American de Reumatologie, cât și ghidul NOGG sugerează ca toți pacienții care încep terapia cu corticosteroizi pe termen lung să primească suplimentare orală cu calciu și vitamina D [42, 43].

Ciclofosfamida, se administrează oral sau intravenos. În formele generalizate de boala, ciclofosfamida poate fi administrată iv (15 mg/kg, maxim 1,2 g) sau p.o (2 mg/kg/zi, max 200 mg/zi) în asociere cu corticosteroizi [44]. La pacienții cu vârste peste 60 de ani cu filtrat glomerular sub 20 ml/min/1,73 mp, doza trebuie scăzută la 0.5 g/mp [45]. Doza trebuie ajustată pentru a menține leucocitele peste 3000/mm³, la 14 zile de la administrare. Hiperhidratarea și administrarea de Mesna pot reduce frecvența cistitei hemoragice [20]. De asemenea, este necesară și profilaxia infecției cu pneumocystis carinii cu cotrimoxazol.

Utilizarea **ciclofosfamidei** are numeroase efecte adverse, cum ar fi infecția și malignitatea. S-au utilizat regimuri alternative în terapia de inducție, din dorința de a scădea doza cumulativă prin utilizarea terapiei cu puls intravenos intermitent, spre deosebire de un regim oral zilnic.

Rituximab, anticorp monoclonal anti CD 20, induce depleția limfocitelor B, este o alternativă la ciclofosamidă. Poate fi utilizat în inducerea remisiunii în doze de 375 mg/mp iv, o dată pe săptămână, ă total 4 pulsuri. [45].

Plasmafereza este de obicei rezervată pacienților cu insuficiență renală severă (creatinină peste 5,7 mg/dL) sau a celor cu hemoragie alveolară difuză [130]. În studiul MEPEX, pacienții care au primit plasmafereză pe lângă tratamentul convențional au prezentat un risc de progresie spre tratamentul substitutiv renal cu 24% mai mic față de cei care au primit pulsuri cu metilprednisolon. [46].

Tratamentul de menținere a remisiunii

Odată indusă remisiunea, este necesară terapia de menținere la majoritatea pacienților pentru a preveni posibilele recidive. De obicei, terapia de menținere implică glucocorticoizi în doze mici, plus o terapie imunomodulatoare suplimentară, cum ar fi azatioprina, rituximab sau micofenolat mofetil (MMF) timp de 12-18 luni [47].

Pacienții cu GPA prezintă șanse mai mari de recidivă comparativ cu pacienții cu MPA [47].

Indiferent de tipul vasculitei, terapia de menținere a remisiunii trebuie să cuprindă prednison în doză mică (7,5 – 10 mg/zi) asociat cu azatioprină (2 mg/kgc), aceasta având mai puține reacții adverse decât ciclofosfamida [45].

Rituximab este o opțiune pentru menținerea remisiunii. Menținerea remisiunii utilizând Rituximab în studiul MAINRITSAN a comparat rituximab (500 mg iv la fiecare 6 luni) cu azatioprina pentru menținerea remisiunii la pacienții cu MPA, RLV și GPA în remisiune completă după tratamentul cu inducție cu ciclofosamidă și regim glucocorticoid. Rituximab a avut efecte mult mai bune comparativ cu azatioprina în prevenirea recidivelor, inclusiv recidiva renală [45].

Prognostic

Înainte de apariția terapiei imunosupresive, prognosticul glomerulonefritelor pauci-imune era nefast. Netratată, granulomatoza asociată poliangeitei indiferent de vârstă, are un curs rapid fatal, cu o supraviețuire medie la 5 luni de 82% dintre pacienți care au murit

în decurs de un an și > 90% au murit în aproximativ doi ani [49]. În ciuda evoluției tratamentului, boala este în continuare asociată cu aproximativ 20% mortalitate în primul an de la diagnostic și are evoluție către ESRD la aproximativ 25% dintre pacienții supraviețuitori în 4 ani [49]. Tratamentul imunosupresor este, în general, eficient în inducerea remisiunii bolii, indiferent de vârstă, dar complicațiile tratamentului sunt considerabile, iar efectele adverse cresc odată cu vârsta pacientului.

PARTEA SPECIALĂ

Premisa care a stat la baza acestei lucrări este evaluarea în măsura posibilului, a riscurilor complicațiilor, a morbidității și mortalității înregistrate într-un grup heterogen de boli renale și sistemice ce au drept numitor comun afectarea renală, respectiv GNRP.

În cadrul acestei analize, am focalizat atenția asupra prognosticului reieșit din evoluția naturală a diverselor entități incluse în studiu, a importanței precocității diagnosticului și a momentului instituirii precum și a efectelor diverselor scheme terapeutice aplicate ce au fost analizate comparativ.

Pentru a obiectiva și cuantifica cât mai corect gradul de afectare renală, am efectuat examenul morfopatologic renal la toate cazurile studiate încercând astfel să inițiem studiul de la unele repere obiective, urmărind ulterior evoluția și încercând să prefigurăm prognosticul.

Întreaga lucrare se axează pe identificarea soluțiilor terapeutice optime care să aducă un oarecare progres în abordarea terapeutică a GNRP cât mai adecvată entităților patologice respective și a stadiului bolii, evaluat corect printr-un amplu arsenal de investigații care să stabilească situația afectării renale inițiale, a prezenței și intensității dezordinilor imunologice, a inflamației și a tuturor factorilor promotori ai evoluției spre deteriorarea funcției renale.

Glomerulonefritele rapid progresive sunt afecțiuni relativ rare, severe, dar încă incomplet caracterizate, deoarece au o incidență scăzută și o etiologie plurifactorială, ceea ce nu a permis crearea unor loturi mari și omogene de pacienți. Din acest grup de afecțiuni am ales din considerente de omogenizare a loturilor 2 grupe mari de pacienți: bolnavi cu nefropatie lupică și bolnavi cu vasculite pauci-imune ANCA pozitive.

În acest sens, studiul a urmărit următoarele direcții:

Studiul 1A – se referă la particularitățile clinico - biologice și histopatologice la pacienții diagnosticați cu nefropatie lupică cu evoluție rapid progresivă.

Studiul 1B - influența terapiei aplicate asupra cursului evolutiv al bolii, analizând în dinamică aspectele funcționale renale precum și întreaga pleiadă de complicații secundare bolii de fond sau terapiilor de cursă lungă aplicate.

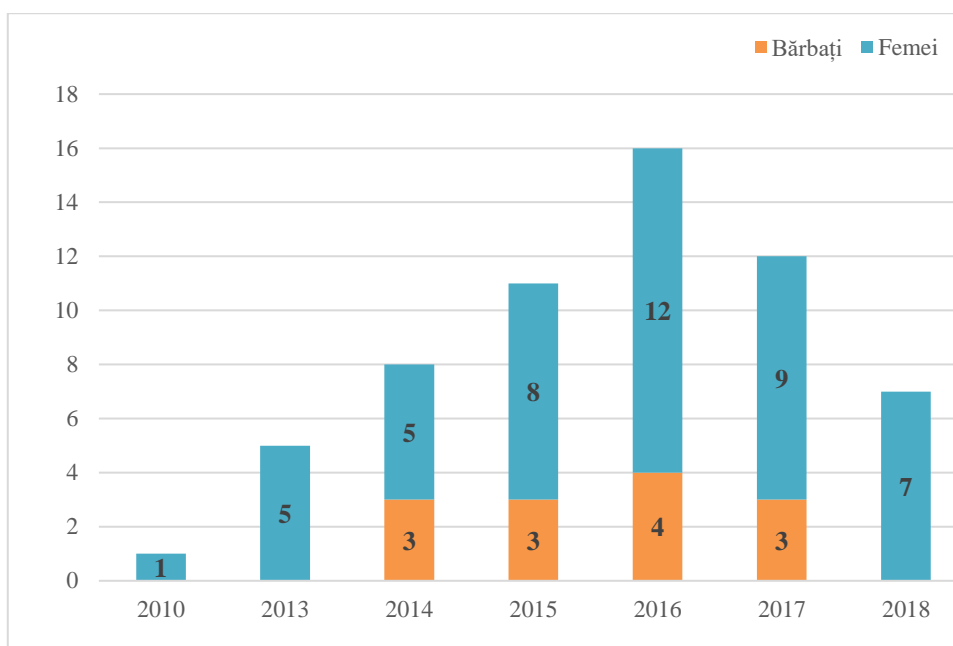
În final, toate aceste observații analizate prin prisma statisticii medicale își propun să obiectiveze trendul evolutiv, prognosticul vital și de calitate al vieții.

Studiul 2A – vizează monitorizarea aspectelor clinice, biologice și histopatologice ale vasculitelor renale asociate ANCA de la momentul prezentării pacientului în clinică și până la finalizarea studiului.

Studiul 2B – obiectivarea răspunsului la tratament și a eventualelor recăderi, prin prisma abordării terapeutice aplicate în cadrul vasculitelor ANCA pozitive.

STUDIUL 1 – A. Caracteristicile clinico-biologice și histopatologice ale pacienților diagnosticați cu nefropatie lupică cu evoluție rapid progresivă

Lotul de studiu a inclus un număr de 60 de pacienți cu tablou clinic și paraclinic sugestiv de nefropatie lupică, internați în Clinica de Nefrologie a Spitalului Clinic „Dr. Carol Davila” București în intervalul de timp ianuarie 2010- decembrie 2019. Modificările biologice au fost monitorizate cu măsurători în evoluție, ținând cont de clasele de diagnostic histopatologic definite conform Clasificării ISN/RPS, în strânsă relație cu gradul de activitate și de cronicitate.



Distribuția pacienților cu NL în funcție de anul intrării în studiu și gen

Planul de evaluare al nefropatiei lupice (lunar în primele 6 luni, trimestrial în următorul an, apoi semestrial încă un an și anual până la finalizarea studiului) asigură evaluarea corectă a parametrilor clinici și biologici identificați ca semnificativi și corelarea cu intensitatea și evoluția nefritei lupice.

Diferențele semnificative statistic înregistrate în studiu trebuie interpretate în funcție de entitățile distincte și ale mecanismelor fiziopatologice care explică instalarea și dezvoltarea leziunilor morfologice.

Analiza statistică a parametrilor clinici depistați în toate cazurile de glomerulonefrite rapid progresive prin nefropatie lupică evidențiază în ordine descrescândă semnele generale urmate de manifestările renale (edeme, oligurie, anurie), musculare și osteoarticulare, dermatologice.

Dintre parametrii biologici se detașează markerii inflamației, modificările hematologice dominate de anemia uneori severă, parametrii imunologici puternic corelați cu însăși prezența nefropatiei lupice și alternarea diverselor grade a funcției renale.

Examenul histopatologic renal practicat la toți pacienții luați în studiu a identificat poziționarea în clase diferite la momentul inițierii studiului, aspect ce se corelează puternic cu tabloul biologic în special cu sindromul inflamator, sindromul funcțional renal și manifestările hematologice.

Evoluția clinico-biologică a pacienților cu nefropatie lupică intrați în studiu nu poate fi încadrată într-un model unic, „rapid progresiv”.

Studiul 1B -Evoluția sub tratament și prognosticul pacienților diagnosticați cu nefropatie lupică

Același lot de studiu de 60 de pacienți cu tablou clinic și paraclinic sugestiv de nefropatie lupică, internați în Clinica de Nefrologie a Spitalului Clinic de Nefrologie „Dr. Carol Davila” București în intervalul ianuarie 2010 - decembrie 2019.

Datele clinice și paraclinice au fost înregistrate la momentul diagnosticului, apoi lunar în primele 6 luni, ulterior semestrial timp de 1 an, la 6 luni încă 1 an și apoi anual până la finalizarea studiului, rezultate prezentate în studiul 1A.

Din cei 60 de pacienți incluși în studiu, un număr de 44 de bolnavi au avut rata filtratului glomerular peste 30 ml/min/1,73 m², la 16 pacienți RFG a fost sub 30 ml/min/1,73 m² iar dintre acestia 12 au avut valori sub 15ml/min/1,73m², și au devenit dependenți de tratament substitutiv renal prin hemodializă (HD).

În ceea ce privește alegerea tratamentului de inducție a remisiunii, un număr de 52 de pacienți au primit ciclofosamidă (regimul NIH sau Euro-Lupus) iar 13 pacienți au primit terapie de inducție cu micofenolat mofetil. La 3 pacienți s-a folosit ciclosporină asociată cu doză mică de corticoterapie orală.

Din cele 48 de femei incluse în studiu, cinci paciente au avut câte o naștere la termen, o singură pacientă a avut o sarcină oprită în evoluție; de-a lungul monitorizării s-a observat că o pacientă a prezentat 2 avorturi spontane, dar și cazul unei paciente care a născut un făt mort.

Un alt aspect deosebit de important în evoluția pacientului lupic este dependența de terapiile cortizonice, imunosupresive sau imunomodulatorii pe termen foarte lung, ceea ce vor determina cu siguranță efecte secundare, incidente, accidente, complicații și își vor pune amprenta asupra aspectului fizic a unei influențe negative multiorganice, cât și a unei afectări psihice ce poate deveni predominantă.

În situația acestor boli ce necesită terapie de lungă durată se pune deseori problema balanței între riscuri și beneficii ale medicației.

Din cei 60 de pacienți, 17 au prezentat complicații ale tratamentului cortizonic consemnate în foile de observație sub formă de: osteopenie cortizonică, miopatie, convulsii, encefalopatie, diabet cortizonic, psihoză cortizonică etc., și cu siguranță

incidența sub forme clinice mai puțin pregnante a acestor complicații a fost mult mai mare.

Recidivele sunt caracterizate de reapariția sedimentului urinar activ însoțit adesea de valori crescute ale creatininei serice precum și de creșterea proteinuriei, modificări ce apar după o perioadă de remisiune.

Din cei 60 de pacienți incluși în studiu, un număr de 39 de pacienți au răspuns la terapia de inducție a remisiunii (majoritatea au obținut chiar remisiunea completă). În studiul nostru 12% din pacienți au prezentat cel puțin 1 episod de recădere. În urma apariției recidivelor a fost necesară reinstituirea pulsterapiei sau reajustarea schemelor terapeutice. Aceste modificări au fost realizate sub strictă supraveghere medicală.

Din totalul de 60 de pacienți incluși în studiu, 39 au obținut și menținut remisiunea bolii, iar dintre aceștia un număr de 10 pacienți au prezentat cel puțin un episod de recidivă, astfel patru bolnavi au suferit câte un sigur episod de recădere, doi pacienți au dezvoltat două episoade de recădere, iar trei episoade de recădere au fost prezente la un pacient care ulterior a ajuns în program cronic de hemodializă.

Prognosticul considerat de regulă imprevizibil poate fi totuși previzionat prin analiza pe măsurători succesive a unor parametrii biologici, utilă în evaluarea indirectă a studierii interacțiunilor biologice în dinamică ale acestor afecțiuni încă de la momentul diagnosticului.

STUDIUL 2 - A. Caracterizarea pacienților cu glomerulonefrite pauci-imune, vasculitele ANCA pozitive - din punct de vedere al aspectelor clinice, biologice și histopatologice

Studiul a inclus 76 de pacienți diagnosticați cu vasculita ANCA pozitivă în perioada ianuarie 2013 - decembrie 2019. Din cei 76 de pacienți, 2 bolnavi au fost excluși din studiu din cauza datelor clinice și biologice incomplete. Frecvența pacienților care au intrat în studiu în perioada 2013-2019 a variat cu o ușoară creștere a numărului de cazuri între 2013 și 2017.

Asemănător celorlalte cohorte de pacienți cu vasculite identificate în literatură, și pacienții incluși în acest studiu au avut debutul bolii în decada a șasea de viață [89]; procesul vasculitic a implicat în studiul nostru predominant femeile, cu toate că în literatură predomină bărbații. Excepție face paritatea observată în grupul de bolnavi care au avut nevoie de hemodializă (raport 1:1, bărbați: femei) [36].

Deși media de vârstă a fost de 59,4 ani cu o medie de 57,4 la bărbați și 60,8 ani la femei, 53 din cei 74 de pacienți aveau comorbidități cardiovasculare la momentul internării, aspect asemănător descris în mai multe studii clinice care au evidențiat asocierea dintre vasculitele ANCA și ateroscleroză.

Debutul bolii a fost în sezonul rece la 50 dintre pacienții luați în evidență în lunile septembrie-martie, aspect care susține impactul infecțiilor respiratorii în declanșarea autoimunității. Intervalul de timp de aproximativ 2 luni, de la debutul simptomatologiei și până la momentul diagnosticului, nu permite analiza asociației dintre un anumit factor infecțios și riscul de apariție a vasculitei.

De asemenea, pacienții au fost îndrumați către clinica de nefrologie în general tardiv, în momentul în care tabloul clinic (oligurie, anurie, hematurie macroscopică) și biologic (sindrom de retenție azotată, anemie) a devenit evident.

Vasculita ANCAp pozitivă a fost mai frecvent diagnosticată comparativ cu vasculita ANCAc pozitivă și împreună cu debutul bolii în anotimpul rece, explică prezența factorilor de mediu în favorizarea apariției bolii.

Similar cu alte cohorte de pacienți diagnosticați cu vasculite pauci-imune, și pacienții înrolați în acest studiu s-au prezentat cu boală sistemică severă caracterizată de sindromul

inflamator, anemie, important sindrom de retenție azotată, precum și de prezența semnelor generale. Astfel, în contextul unei afectări sistemice prezente, organele puternic afectate cu predilecție au fost rinichiul și plămânul.

Pacienții ANCA_p au fost mai frecvent femei, au avut tabloul biologic renal mai sever comparativ cu pacienții ANCA_c.

Din punct de vedere morfopatologic, ne-am propus să încadrăm cazuistica noastră în criteriile de clasificare histologică propuse în 2010 de către Berden et al. (focală, cu semilune, mixtă și sclerotică). În ciuda așteptărilor nu s-a constatat o corelație semnificativă între clasele histologice, în relație cu specificitatea ANCA_c/ANCA_p și necesitatea recurgerii de urgență la metode de epurație extrarenală.

Studiul 2 B - Evoluția și prognosticul pacienților cu GNRP în cadrul vasculitelor ANCA positive

Experiența clinicii noastre a determinat utilizarea predilectă, de regulă cu succes, a pulsterapiei cu ciclofosamidă precedată de administrarea de metilprednisolon, având în vedere riscurile mai mari de reacții adverse la administrarea orală.

În acest lot, mai mult de $\frac{3}{4}$ din pacienți au răspuns la tratament, procent asemănător cu alte studii observaționale [41, 49]. Asemănător altor studii, majoritatea recăderilor au fost observate în timpul tratamentului de menținere a remisiunii cu azatioprină și prednison. Aceasta evidențiază necesitatea unor scheme terapeutice mai eficiente.

Leziunile histologice au fost asociate cu prognosticul renal [49]. Leziuni acute sau cronice, glomerulare (semilune celulare, glomeruloscleroza), tubulare (atrofie tubulară), interstițiale (inflamație, fibroza interstițială) s-au corelat cu funcția renală pe termen lung, astfel cele acute sunt asociate cu prognostic favorabil iar cele cronice cu prognostic nefavorabil.[51]. Leziunile cronice identificate la examenul histopatologic pot avea semnificația unei nefropatii preexistente ignorate, a leziunilor legate de vârsta înaintată a pacienților sau a unei vasculite cu istorie mai lungă în faza de recădere la momentul PBR.

Există o variabilitate a incidenței anuale a vasculitelor ANCA pozitive, înregistrată atât pe plan mondial, cât și la nivelul Spitalului Clinic de Nefrologie „Dr. Carol Davila”. Este însă de remarcat că variabilitatea mare a incidenței nu se datorează numai realității, ci și faptului că din lotul studiat au fost excluși pacienții care nu întruneau, din diferite motive setul de investigații convenit ca obligatoriu.

Funcționalitatea renală a fost sever afectată în momentul internării. Din cei 74 de pacienți incluși în lot numai 5 au avut creatinina serică sub 2 mg/dl, mai mult de jumătate dintre pacienți au prezentat valori peste 5,7 mg/dl, prag peste care prognosticul renal a fost nefavorabil.

Din totalul de 74 de pacienți, 35 de pacienți au necesitat tratament substitutiv renal prin hemodializă și 9 pacienți au asociat și procedura de plasmafereză.

Ca observație generală privind starea de funcționalitate și prognosticul, din studiul nostru a reieșit că la o creatinină serică < 4 mg/dl există șanse de reabilitare prin tratament conservator energic și aplicat de urgență. La valori de peste 7 mg/dl șansa recuperării funcționale fără hemodializă sau/și plasmafereză este practic nulă.

În cazul pacienților cu vasculite ANCA pozitive, având afectare renală severă răspunsul la terapia standard este obținut la mai mult de 60% din pacienți iar durata medie până la răspuns este de 4-6 luni, răspunsul constând în diminuarea netă a sindromului inflamator, scăderea valorilor ANCA și ameliorarea semnificativă până la normalizare a funcției renale.

Aparent, specificitatea ANCA nu influențează răspunsul la tratament.

În ciuda faptului că pacienții cu vasculită ANCAp au prezentat forme de boală mai agresive inițial, evoluția sub tratament nu pare a fi influențată de acest factor.

Recăderile sunt rare fiind depistate, de regulă, atât în timpul tratamentului de menținere a remisiei, dar mai ales după sistare. Recăderile sunt precedate de creșterea titrului ANCA și agravarea sindromului inflamator, sugerând activitatea crescută a vasculitei.

Prognosticul bolii este categoric grav în afara unei intervenții terapeutice adecvate și aplicate la timp, dar terapiile expuse au ameliorat net prognosticul, aspect ce reiese și din studiul nostru. Faptul că la sfârșitul studiului nu mai regăsim întreg lotul de pacienți respectând controalele periodice recomandate, poate avea semnificația unei ameliorări sau chiar a unei aparente vindecări ce determină pacienții să ignore necesitatea prezentării la spital. Din acest motiv nu putem să cuantificăm precis proporțiile celor vindecați sau ameliorați păstrând însă un grad de insuficiență renală cronică compatibil cu un trai cvasinormal. Avem însă date certe despre cei decedați, despre cei intrați în program de hemodializă dar și datele celor care au putut fi urmăriți până la sfârșitul studiului.

Prognosticul bolii renale și cel de morbi-mortalitate al pacientului depind categoric atât de momentul diagnosticării bolii cât și a gradului de severitate la acel moment, precum și de aplicarea precoce (în timp util) sau tardivă a tratamentului.

Decesele înregistrate nu sunt, de regulă, cauzate de suferința renală intrinsecă, ci mai ales de complicațiile pulmonare (sângerările intraalveolare abundente) sau infecțiilor severe supraadaugate.

Bibliografie

1. Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev.* 2014;13(7):723-729. doi:10.1016/j.autrev.2014.02.007
2. Kantauskaitė M, Laučytė-Cibulskienė A, Miglinas M. Histopathological Classification-A Prognostic Tool for Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *Medicina (Kaunas).* 2018;54(2):17. Published 2018 Apr 17. doi:10.3390/medicina54020017
3. Halfon M, Teta D, Rotman S, Pruijm M, Humbert A. Glomérulonéphrite rapidement progressive: une urgence diagnostique et thérapeutique [Rapidly progressive glomerulonephritis: a diagnostic and therapeutic emergency]. *Rev Med Suisse.* 2014;10(419):480-486.
4. Wu T, Peng J, Meng T, et al. Clinicopathological features and prognostic analysis of 49 cases with crescentic glomerulonephritis. *Exp Ther Med.* 2019;18(5):3984-3990. doi:10.3892/etm.2019.8023
5. Naik RH, Shawar SH. Rapidly Progressive Glomerulonephritis. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
6. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):825-835. doi:10.2215/CJN.05780616
7. Stichman J, Zell Jo Ann, *Systemic Lupus Erythematosus*, in *Rheumatology Secrets*, editia a-3a, Elsevier, 2015
8. Chung SA, Brown EE, Williams AH, Ramos PS, Berthier CC, Bhangale T, Alarcon-Riquelme ME, Behrens TW, Criswell LA, Graham DC, Demirci FY, Edberg JC, Gaffney PM, Harley JB, Jacob CO, Kamboh MI, Kelly JA, Manzi S, Moser-Sivils KL, Russell LP, Petri M, Tsao BP, Vyse TJ, Zidovetzki R, Kretzler M, Kimberly RP, Freedman BI, Graham RR, Langefeld CD; International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics: Lupus nephritis susceptibility loci in women with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 25: 2859–2870, 2014
9. Jaryal A, Vikrant S. Current status of lupus nephritis. *Indian J Med Res.* 2017;145(2):167-178. doi:10.4103/ijmr.IJMR_163_16

10. Schwartzman-Morris J, Putterman C. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:604892. doi:10.1155/2012/604892
11. Chan OT, Madaio MP, Shlomchik MJ: The central and multiple roles of B cells in lupus pathogenesis. *Immunol Rev* 169: 107–121, 1999
12. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677–86.
13. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151-1159. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214819
14. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi L-M, Makino H, Moura LA, Nagata M: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 15: 241–250, 2004
15. Bandari J, Fuller TW, Turner Ii RM, D'Agostino LA. Renal biopsy for medical renal disease: indications and contraindications. *Can J Urol.* 2016;23(1):8121-8126.
16. Lee LC, Lam KK, Lee CT, et al. "Full house" proliferative glomerulonephritis: an unreported presentation of subacute infective endocarditis. *J Nephrol* 2007; 20:745-749.
17. Seshan SV, Jennette CJ: Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus With Emphasis on Classification of Lupus Glomerulonephritis Advances and Implications. *Arch Pathol Lab Med* (2009) **133**:433-448
18. Thorner PS, Ho M, Eremina V, Sado Y, Quaggin S. Podocytes contribute to the formation of glomerular crescents. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(3):495-502. doi:10.1681/ASN.200610111
19. Thorner PS, Ho M, Eremina V, Sado Y, Quaggin S. Podocytes contribute to the formation of glomerular crescents. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(3):495-502. doi:10.1681/ASN.2006101115

20. Ursea N. Manual de Nefrologie. Editura Fundatiei Române a Rinichiului. P 677-685
21. Lloyd W, Schur PH. Immune complexes, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE). *Medicine (Baltimore)*. 1981;60(3):208-217. doi:10.1097/00005792-198105000-00004
22. Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(10):1771-1778. doi:10.1093/ndt/17.10.1771
23. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho AD, Andrassy K: Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 62: 435–439, 2003
24. Parikh SV, Rovin BH: Current and Emerging Therapies for Lupus Nephritis [published online ahead of print June 9, 2016]. *J Am Soc Nephrol* doi:10.1681/ASN.2016040415, 2016
25. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: *Kidney Int Suppl* 2: 139–274, 2012
26. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, Roccatello D, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*. 2019;95:281–295. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.008.
27. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuca R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G, Group LI; LUNAR Investigator Group : Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 64: 1215–1226, 2012
28. Maltzman JS, Koretzky GA: Azathioprine: old drug, new actions. *J Clin Invest* 111: 1122–1124, 2003
29. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D; Aspreva Lupus Management Study Group : Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 20: 1103–1112, 2009
30. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, Roccatello D, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, et al. Management and treatment of

- glomerular diseases (part 2): Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2019;95:281–295. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.008.
31. Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(1):60–64. doi:10.7861/clinmedicine.17-1-60
 32. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference
 33. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int.* 2019;68(4):430–436. doi:10.1016/j.alit.2019.06.004
 34. Kronbichler A, Leierer J, Gauckler P, Shin JI. Comorbidities in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Supplement_3):iii79–iii83. doi:10.1093/rheumatology/kez617
 35. Nohr E, Girard L, James M, Benediktsson H: Validation of a histopathologic classification scheme for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Hum Pathol* 45: 1423–1429, 2014
 36. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(10):1680–1691. doi:10.2215/CJN.02500317
 37. Mircescu G. Glomerulopatiile. Editura enciclopedica. București, 2016. P 37–40
 38. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Pusey CD, Rasmussen N, Sinico RA, Tesar V, Vanhille P, Westman K, Savage CO; EUVAS (European Vasculitis Study Group): Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 150: 670–680, 2009
 39. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D: Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62: 1166–1173, 2010
 40. McGregor JG, Negrete-Lopez R, Poulton CJ, Kidd JM, Katsanos SL, Goetz L, Hu Y, Nachman PH, Falk RJ, Hogan SL: Adverse events and infectious burden,

- microbes and temporal outline from immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with native renal function. *Nephrol Dial Transplant* 30[Suppl 1]: i171–i181, 2015
41. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(8):1095–1110. doi: 10.1002/acr.23279.
 42. de Groot K, et al: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 670–681.
 43. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney int*, (2013) **Suppl 3**:1–150.
 44. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):2180-2188. doi:10.1681/ASN.2007010090
 45. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, Maurier F, Decaux O, Ninet J, Gobert P, Quémeneur T, Blanchard-Delaunay C, Godmer P, Puéchal X, Carron PL, Hatron PY, Limal N, Hamidou M, Ducret M, Daugas E, Papo T, Bonnotte B, Mahr A, Ravaud P, Mouthon L; French Vasculitis Study Group: Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 371: 1771–1780, 2014
 46. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Tchao NK, Viviano L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Iklé D, Jepsen B, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh K, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Stone JH; Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group: Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 65: 2441–2449, 2013
 47. Mirsaeidi M, Syed F, Jaffe ES. Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Associated Systemic Vasculitis is Associated with Epstein-Barr virus in the Setting of HIV Infection. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)* 2013;21:50–3. doi: 10.1097/IPC.0b013e3182601ea1.

48. King C, Harper L. Avoidance of Harm From Treatment for ANCA-Associated Vasculitis. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2017;3(4):230-243. doi:10.1007/s40674-017-0082-y
49. Berden AE, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2010;21:1628–1636.
50. Holle JU, Gross WL, Latza U, Nölle B, Ambrosch P, Heller M, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener’s granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* (2011) 63:257–66.10.1002/art.27763
51. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier J-F, Hamidou M, Viallard J-F, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* (2013) 65:270–81.10.1002/art.37721