



NEFRITE LUPICA CLASSE IV-G E S, INFILTRATO INTERSTIZIALE E PROGNOSE: ATTUALITÀ E UNMET MEDICAL NEEDS

Gianfranco Ferraccioli, Elisa Gremese

Divisione di Reumatologia e Medicina Interna-CIC, Istituto di Reumatologia e Scienze Affini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Class IV-G and IV-S lupus nephritis, interstitial infiltrates and prognosis: state of the art and unmet medical needs

Nephritis in systemic lupus erythematosus is one of the manifestations of organ damage in this autoimmune disease. Class IV is the most ominous among the classes of nephritides and there are conflicting reports on whether class IV-G lupus nephritis differs from class IV-S as defined by the International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society (ISN/RPS) in terms of kidney and patient survival. There is, however, general agreement that 15-30% of patients with class IV nephritis do not reach remission and that a similar percentage (15-30%) of those reaching remission relapses. The presence of interstitial nephritis may be one of the determinants of a poor disease course. In fact, in recent years new data have emerged regarding the role of interstitial infiltrates in determining a poor outcome, but until now no data have been gathered on the differentiation of outcomes among class IV-G or IV-S with and without infiltrates.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

Interstitial infiltrate,
Lupus nephritis
Class IV-G and
Class IV-S,
Patient survival,
Renal survival

PAROLE CHIAVE:

Infiltrato interstiziale,
Nefrite lupica
Classe IV-G e
Classe IV-S,
Sopravvivenza del paziente,
Sopravvivenza renale

Indirizzo degli Autori:

Prof. Gianfranco Ferraccioli
Direttore delle Divisioni di
Reumatologia e Medicina Interna-CIC
Istituto di Reumatologia e Scienze Affini
Università Cattolica del Sacro Cuore
Via Moscati 31
00168 Roma
e-mail: gf.ferraccioli@rm.unicatt.it

INTRODUZIONE

Il lupus eritematoso sistemico (LES) rappresenta una delle patologie autoimmuni del tessuto connettivo più complesse e difficili. L'aspettativa di vita, la qualità della vita e l'*outcome* sono migliorati in maniera sostanziale negli ultimi 20 anni (1). Anche le localizzazioni più temute, quali la cerebrita (a espressione neuropsichiatrica o più prettamente neurologica) e la nefrite, sono oggi comprese meglio, trattate meglio e con sopravvivenza dell'organo e del paziente modificate sostanzialmente in positivo.

Certamente abbiamo imparato a conoscere meglio la malattia e i suoi fattori di rischio e questo consente indubbiamente al clinico di approntare algoritmi diagnostici e terapeutici più personalizzati a seconda del danno d'organo presente. È stato ormai acquisito, per esempio, che i difetti cognitivi da LES, che compaiono nel 14-90% dei pazienti a seconda delle casistiche, sono condizionati da alcuni fattori clinici e di labo-

ratorio di fondamentale rilievo nel momento in cui il paziente si presenta all'attenzione del medico, quali la presenza di ipertensione e la positività di anticorpi anti-fosfolipidi, potenziati sinergicamente dalla presenza di lesioni ischemiche precedenti dimostrate in risonanza magnetica, anche se clinicamente silenti, e dal danno d'organo complessivo (2). Questi dati, ottenuti in una coorte monocentrica esaminata prospettivamente, venivano confermati in uno studio multicentrico retrospettivo su un'ampia casistica di oltre 900 pazienti, che dimostrava come ipertensione, aterosclerosi carotidea, dislipidemia e anticorpi antifosfolipidi rappresentassero i fattori di rischio fondamentali per la comparsa del primo evento neuro-psichiatrico (3). Questi studi dimostrano come, partendo da coorti studiate in maniera prospettica, si possano ricavare dati cruciali trasferibili poi su ampie casistiche e derivare algoritmi di severità di coinvolgimento e di danno che permettono di definire gruppi a gradiente di severità crescente e quindi a rischio progressivamente aumen-

tato di esito peggiore, che necessitano, quindi, di approcci terapeutici differenziati e più completi.

LA NEFRITE LUPICA: PERCHÉ IL 15-30% DELLE NEFRITI NON RISPONDE ALLA TERAPIA?

Il problema nefrite è per certi aspetti ancora più complesso (4, 5). Vi è attualmente un consenso abbastanza generale sul fatto che la Classe III e la Classe IV WHO (6) siano le nefriti a prognosi più riservata e dunque quelle oggetto di maggiore ricerca biologica, cellulare e molecolare. In ogni caso, è l'approccio complessivo che riteniamo sia destinato a variare in modo sostanziale. Già nel 1984, Austin et al. evidenziavano che, in una coorte di 102 pazienti con LES nefritico, gli 11 pazienti che progredivano verso l'insufficienza renale terminale appartenevano alle nefriti Classe IV. Ancora più importante, mentre lo score istologico composto di attività al basale risultava predittivo di successiva insufficienza renale, ma nessuna delle sue componenti risultava singolarmente fattore prognostico significativo, lo score composto di cronicità e i suoi singoli componenti (sclerosi glomerulare, semilune fibrose, atrofia tubulare e fibrosi interstiziale) rappresentavano ciascuno un fattore predittivo di evoluzione verso l'insufficienza renale (7). Questo studio faceva emergere alcuni punti di assoluto rilievo: il primo, che nessuno degli *item* di attività (Tab. I) si associava di per sé con l'*outcome* renale successivo, mentre la necrosi fibrinoide e le semilune da un lato e l'infiltrato interstiziale dall'altro emergevano come fattori condizionanti l'evoluzione della malattia, anche se alla fine solo l'attività istologica complessiva più grave (con la classificazione in essere e con lo score usato) era un fattore prognostico di per sé, indipendentemente dall'impegno del glomerulo; il secondo, che l'impegno cronico dell'interstizio veniva ad assumere un ruolo altrettanto rilevante sotto qualsiasi forma, rispetto al glomerulo. Il fatto che l'infiltrato interstiziale andasse assumendo un'importanza sino ad allora negletta, emergeva chiaramente dalle osservazioni di Cameron (8), che concludeva come l'impegno interstiziale (presente nel 50% delle biopsie) rappresentasse uno dei fattori prognosticamente più rilevanti ai fini del decorso del quadro morboso verso l'insufficienza renale. Sul versante dell'attività, dunque, la necrosi anche segmentale del glomerulo da un lato e, dall'altro, l'intensità dell'infiltrato interstiziale emergevano come lesioni tissutali caratterizzanti. Studi di Najafi et al. dimostravano un outcome renale severo dei pazienti con nefrite segmentale necrotizzante con interessamento di oltre il 50% dei glomeruli. Questo fenotipo veniva allora considerato una nefrite Classe III, ma sembrava avere un'evoluzione sovrapponibile a quella di una nefrite Classe IV (9). Questo ha portato

TABELLA I - INDICI DI ATTIVITÀ E CRONICITÀ NELLA NEFRITE LUPICA: OGNI ITEM PUÒ RICEVERE UNO SCORE DA 0 A 3; LA PRESENZA DI NECROSI E SEMILUNE RADDOPPIA IL PUNTEGGIO (ATTIVITÀ: SCORE 0-24; CRONICITÀ SCORE 0-12) (7)

Danno	Attività	Cronicità
1. Glomerulare	- Proliferazione cellulare - Necrosi o carioressi - Trombi ialini - Semilune cellulari - Infiltrati leucocitari	- Sclerosi glomerulare - Semilune fibrose
2. Tubulo-interstiziale	- Infiltrati cellule mononucleate	- Atrofia tubulare - Fibrosi interstiziale

alla nuova classificazione delle nefriti lupiche proposta dall'*International Society of Nephrology* e dalla *Renal Pathology Society* (ISN/RPS), con l'intento di definire in modo più chiaro in funzione prognostica il grado di danno glomerulare, separando in maniera più netta la Classe III dalla Classe IV, lo stato di attività e lo stato di cronicità e, nell'ambito della Classe IV, la classe segmentale dalla classe globale, intendendo con segmentale una nefrite diffusa con interessamento segmentale di più del 50% dei glomeruli e con globale un interessamento globale di più del 50% dei glomeruli (10) (Tab. II).

TABELLA II - CLASSE IV DI NEFRITE LUPICA, CARATTERISTICHE ISTOPATOLOGICHE ED IMMUNOISTOLOGICHE

Classe IV nefrite lupica diffusa

- Glomerulonefrite attiva o inattiva, diffusa, segmentale o globale, endo- o extracapillare che coinvolge $\geq 50\%$ dei glomeruli, tipicamente con depositi immuni diffusi in sede subendoteliale, con o senza depositi mesangiali.
- La Classe è divisa in segmentale diffusa (IV-S) quando $\geq 50\%$ dei glomeruli coinvolti hanno lesioni segmentali e diffusa globale (IV-G) quando $\geq 50\%$ dei glomeruli coinvolti hanno lesioni globali. Segmentale è una lesione glomerulare che coinvolge < metà del flocculo.
- Questa Classe include casi con depositi a filo di ferro diffusi ma con scarsa o nulla proliferazione glomerulare.

Secondo Schwartz et al. (14) i depositi in corso di Classe IV-S sono molto modesti e le anse a filo di ferro molto rare, e questo suggerisce una patogenesi diversa; Yu et al. (34) riportano una maggiore prevalenza di positività ANCA (anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili) e una minore presenza di anticorpi anti-C1q, suggerendo una patogenesi "pauci-immune".

NEFRITE CLASSE IV G E S

Nel 1987 Schwartz et al. (11) focalizzavano l'importanza dell'interessamento segmentale come fattore cruciale nel determinare il decorso e la prognosi severa della nefrite lupica. Alcuni anni dopo, questi dati venivano in parte contestati da Najafi et al. (9) che riportavano come il 60% dei pazienti con nefrite diffusa globale andasse in remissione confrontato con un 38% dei pazienti portatori di una forma diffusa segmentale. La differenza istologica sembrava dunque importante in quanto influenzava l'*outcome* (12). Successivamente, Hill et al. (13) osservavano che vi erano differenze immunofenotipiche molto rilevanti tra i due tipi di nefrite, con proteinuria più severa e maggiore consumo di complemento e, soprattutto, maggiori depositi subendoteliali nella Classe IV-G rispetto a S, ma con un decorso post-terapia sostanzialmente simile, anche se, alla re-biopsia renale effettuata per mancata remissione della malattia, la persistenza del quadro istopatologico condizionava una sopravvivenza a 10 anni drammaticamente diversa (Classe IV-S=60.4% vs Classe IV-G=0%) (Tab. III). Da notare anche che la percentuale di ricaduta nefritica era sovrapponibile (30.7% nella Classe IV-S e 42.8% nella Classe IV-G). Si può quindi ipotizzare una verosimile patogenesi diversa che condiziona esiti differenti. In effetti, Schwartz et al. (14), in una coorte di nefriti lupiche con *follow-up* a 10 anni, confermavano un risultato profondamente diverso, con una funzione renale stabile all'ultimo *follow-up* molto più rara nei pazienti con Classe IV-G (18%), rispetto ai pazienti con Classe IV-S (50%, $p=0.05$). Non è possibile evincere dagli studi precedenti se il risultato potesse essere influenzato da una terapia diversa o da una terapia sospesa per eventi avversi capace di condizionare l'*outcome* o da comorbidità specifiche. La differenza di risultato è stata peraltro ulteriormente sottolineata da Kim et al. (15) che in 52 pazienti con nefrite dimostravano che, dopo terapia di induzione con ciclofosfamide >500 mg/mese per 6 mesi e steroide, la percentuale di remissione era significativamente superiore nei pazienti portatori di Classe IV-S (67%) rispetto ai pazienti portatori di Classe IV-G (33%). No-

nostante questi possibili orientamenti verso una maggiore gravità della Classe IV-G rispetto alla Classe IV-S una recente meta-analisi di Haring et al. (16) non ha evidenziato differenze sostanziali nei risultati nei vari studi. Tutto questo senza considerare altre due variabili che incidono pesantemente sull'evoluzione e sulla prognosi, quali la razza e l'etnia (17, 18).

Unmet medical needs

Nello studio più recente sull'induzione della remissione di nefrite lupica Classe III, IV e V, (Ginzler EM, et al. (19)) è risultato chiaro che oltre il 50% delle nefriti è di Classe IV, ma, nonostante la recente classificazione ISN/RPS, nessuna valutazione è stata data alle sottoclassi. In questo *trial* controllato è stato dimostrato che la percentuale di remissione (*end point primario*), intesa come il raggiungimento di valori di filtrato, di creatinina e di sedimento urinario, entro il 10 per cento rispetto al valore normale, con Micofenolato Mofetile (MMF) era superiore rispetto a quella ottenuta con Ciclofosfamide (CTX) e che il mantenimento di terapia senza *relapse* era superiore se si utilizzava MMF piuttosto che Azatioprina (AZA). Risultava chiaro, peraltro, che oltre il 16% nel braccio in MMF e il 32% in quello AZA presentavano una ricaduta. Sulla base di quanto descritto in questo e di quanto osservato nei diversi studi pubblicati sull'argomento, i problemi ancora sul tappeto si possono riassumere in tre punti sostanziali:

- non è ancora chiaro, a oggi, dopo ormai dieci anni, se vi sia una reale differenza in termini clinici e prognostici nella nefrite lupica Classe IV-G rispetto a quella di Classe IV-S;
- non è ancora chiaro, a oggi, quali siano le basi biologiche che rendono un subset di pazienti nefritici resistenti alla terapia e che favoriscono la progressione nonostante le terapie o le ricadute sotto terapia di mantenimento;
- non sono disponibili dati che facciano ritenere vi sia necessità di una terapia di induzione diversa nella Classe IV-G rispetto alla Classe IV-S, ma è certo che una percentuale tra il 15% e il 30% non va in remissione clinica con le terapie immunosoppress-

TABELLA III - DATI DI SOPRAVVIVENZA DI NEFRITE CLASSE IV-G E IV-S

	IV-G	IV-S	p
Sopravvivenza			
Paziente a 10 anni			
(Hill GS et al. (13))	0%	63%	0.08
(Schwartz MM et al. (14))	32%	58%	0.08

sive convenzionali (19) e che una percentuale che va dal 30% al 50% dei pazienti va incontro a un raddoppio della creatinina o a insufficienza renale terminale entro 5 anni (20, 21) e che, in ogni caso, la ricaduta nefritica è il principale fattore di rischio per un'insufficienza renale successiva (22, 23).

INFILTRATO INTERSTIZIALE: IPOTESI E PROSPETTIVE

Una delle caratteristiche istopatologiche di interesse emerse negli ultimi anni per la prognosi e la severità della nefrite lupica è stata la rivalutazione della componente interstiziale. La nefrite interstiziale va distinta in due tipologie: una esclusivamente interstiziale senza flogosi glomerulare con depositi immuni rilevabili a carico delle membrane basali, dei tubuli o dei capillari peritubulari o della capsula di Bowman, molto rara, con esordio da insufficienza renale acuta nella maggioranza dei casi e prontamente responsiva alla terapia steroidea (24, 25), e una caratterizzata da glomerulonefrite e nefrite interstiziale con infiltrati di cellule mononucleate T e B e plasmacellule, più frequente, più subdola e prognosticamente più complessa (26). Da quando Alexopoulos et al. (27) evidenziano la prognosi più severa di questa seconda forma, numerosi studi osservazionali, soprattutto retrospettivi, dimostravano chiaramente un ruolo sfavorevole dell'infiltrato infiammatorio interstiziale sulla prognosi e sul risultato finale, ossia la comparsa di fibrosi e la perdita di GFR (grado di filtrato glomerulare). Il ruolo del danno tubulare e del danno dei capillari peritubulari in presenza di infiltrato interstiziale (infiltrato T linfoide con CD8>CD4, ma anche B cellulare), che si esprime con progressiva evoluzione sfavorevole in senso fibrotico, è supportato da evidenze molto robuste dal punto di vista immunofenotipico, immunoistotipico (28-34) e sperimentale (35, 36). Dati molto rilevanti, per la casistica studiata e dunque per l'analisi possibile solo con casistiche numerose, delle sottoclassi e dei *subset* sono stati forniti di recente da Yu et al. (37), che hanno descritto caratteristiche cliniche e immunoistotipiche di 313 pazienti con nefrite lupica e hanno osservato che l'interessamento interstiziale, l'atrofia tubulare e la fibrosi erano evidenti in 170 di questi pazienti (54%) e che l'intensità dell'infiltrato interstiziale era significativamente più elevata nella Classe IV-G che nella Classe IV-S. A conferma di quanto riportato, il dato più rilevante era rappresentato dall'osservazione che, all'analisi Cox multivariata, gli indici di infiltrato interstiziale, atrofia tubulare e fibrosi risultavano fattori di rischio indipendente per la sopravvivenza della funzione renale. Ecco, allora, la necessità, per un possibile migliore inquadramento, di definire dal punto di vista biologico e clinico (*take home messages*):

TABELLA IV - BULLET POINTS DI OUTCOME DELLA NEFRITE LUPICA

Classe IV nefrite lupica diffusa

- La sopravvivenza dei pazienti e la sopravvivenza del rene nella nefrite Classe IV è migliorata, ma una percentuale significativa di pazienti ancora progredisce verso l'insufficienza renale terminale.
- La frequenza di ricadute è ancora elevata e ha un impatto negativo sull'*outcome* renale. Per questo, definire le differenze tra Classe IV-G e S è clinicamente rilevante.
- È necessario chiarire con studi prospettici il ruolo dell'infiltrato interstiziale nel condizionare la risposta clinico-funzionale nei pazienti di Classe IV-G e IV-S.
- È necessario ricordare sempre che la mediana temporale per raggiungere la remissione della nefrite è normalmente abbastanza lunga (10-15 mesi). Vanno definiti universalmente i criteri di remissione.
- L'attività di malattia non è in genere soppressa in tempi rapidi durante l'induzione terapeutica, ma questo avviene in genere durante la fase di mantenimento.
- I *trial* più recenti suggeriscono che la terapia di mantenimento attuale riduce la frequenza di ricadute, ma non è ancora in grado di prevenire le ricadute in maniera completa.

- la nefrite lupica di Classe IV-G o S con infiltrato interstiziale è più severa;
- la terapia della Classe IV-G con infiltrato interstiziale deve essere analizzata separatamente da quella IV-G senza infiltrato e, così, la Classe IV-S con e senza infiltrato;
- i diversi *subset* devono essere valutati nel tempo per verificare risultati e ricadute in modo separato, per chiarire se vi siano evidenze prognosticamente di rilievo. Un *trial* recente ha dimostrato che l'induzione con micofenolato o con ciclofosfamide è sovrapponibile ma che le ricadute sono certamente ridotte quando si usa micofenolato rispetto ad azatioprina come mantenimento (38, 39) (Tab. IV).

Tutte queste evidenze clinico-sperimentali suggeriscono che solo avendo queste informazioni basilari sarà possibile in un prossimo futuro interpretare il motivo per cui alcuni pazienti rispondono meglio di altri alle varie terapie utilizzate (ciclofosfamide, micofenolato, azatioprina, ciclosporina, rapamicina, tacrolimus, rituximab, belimumab, ecc.). Saranno soprattutto le ricerche di biologia cellulare e molecolare che dovranno chiarire se bersagli cellulari o molecolari diversi debbano essere utilizzati in tempi diversi o con sequenza diversa, per bloccare aspetti della flogosi renale differenti, a seconda dei *subset* nefritici all'interno della Classe IV.

TEST DI VERIFICA

1) La nefrite Classe IV è la più severa delle nefriti e presenta remissione nel:

- a. 95% dei casi
- b. 85% dei casi
- c. 55% dei casi
- d. 35% dei casi.

2) La nefrite Classe IV-G presenta, rispetto alla Classe IV-S, un outcome renale (end stage):

- a. Uguale
- b. Decisamente peggiore
- c. Uguale o peggiore
- d. Uguale o migliore.

3) La prognosi e l'outcome della nefrite lupica possono essere influenzati dalla presenza di infiltrato interstiziale. In che percentuale l'infiltrato interstiziale risulta presente alla biopsia?

- a. Nel 30% dei casi
- b. Nel 50% dei casi
- c. Nel 90% dei casi
- d. Sempre.

4) L'infiltrato interstiziale in corso di nefrite lupica è composto prevalentemente da:

- a. Cellule T CD8 positive
- b. Cellule T CD4 positive
- c. Cellule B e cellule T CD8>CD4
- d. Cellule B.

5) La Classe IV-S è una nefrite nella quale sono coinvolti i glomeruli con:

- a. Interessamento segmentale in <50% dei glomeruli
- b. Interessamento segmentale in >50% dei glomeruli
- c. Interessamento segmentale della maggioranza dei glomeruli
- d. Interessamento di meno del 50% dei glomeruli.

6) I depositi immuni nella Classe IV-S sono:

- a. Diffusi e abbondanti
- b. Diffusi ma scarsi
- c. Scarsi e sparsi
- d. Assenti.

7) L'infiltrato cellulare si associa a danno tubulare (atrofia) e, quando è contemporaneamente presente la glomerulite, l'effetto finale del danno è:

- a. Perdita di filtrato glomerulare
- b. Fibrosi interstiziale e perdita di filtrato
- c. Difetto di acidificazione
- d. Difetto di concentrazione.

8) I dati della letteratura più recente fanno ritenere che l'induzione della remissione nella nefrite lupica Classe IV (e III e V) sia:

- a. Migliore con ciclofosfamide

- b. Migliore con micofenolato
- c. Simile tra ciclofosfamide e micofenolato
- d. Inferiore con ciclofosfamide.

9) La percentuale di ricadute dopo induzione di remissione della nefrite lupica Classe IV, con ciclofosfamide o micofenolato è risultata:

- a. Maggiore se il mantenimento è con ciclofosfamide
- b. Maggiore se il mantenimento è con azatioprina
- c. Maggiore se il mantenimento è con micofenolato
- d. Indipendente dal farmaco usato in mantenimento.

RIASSUNTO

Il rene in corso di lupus Eritematoso Sistemico (LES) rappresenta uno dei target del danno d'organo nella malattia autoimmune sistemica. La nefrite Classe IV è la più severa tra le varie forme di nefrite e vi sono dati contrastanti sul decorso della funzione renale e sulla sopravvivenza complessiva del paziente, a seconda che sia portatore di Classe IV-G o Classe IV-S, come definito dall'International Society of Nephrology e dalla Renal Pathology Society (ISN/RPS). Ciò su cui vi è accordo generale è il fatto che il 15-30% dei pazienti in Classe IV non raggiunge la remissione e che un'importante percentuale simile (15-30%) presenta ricadute dopo aver raggiunto la remissione. La presenza di infiltrato interstiziale potrebbe essere uno dei fattori determinanti un decorso peggiore. Numerose osservazioni infatti fanno supporre come la presenza di infiltrato interstiziale sia un fattore determinante per l'outcome renale, anche se, a oggi, non vi sono dati che chiariscano se l'evoluzione della Classe IV-G o IV-S sia diversa in presenza o meno di infiltrato interstiziale.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 929-39.
2. Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2007; 57: 1461-72.
3. Govoni M, Bombardieri S, Bortoluzzi A, et al. Factors and comorbidities associated with first neuropsychiatric event in systemic lupus erythematosus: does a risk profile exist? A large multicenter retrospective cross-sectional study in 959 Italian patients. *Rheumatology* 2012; 51: 157-68.
4. Churg J, Sobin LH. *Renal Disease: Classification And Atlas Of Glomerular Disease*. Tokyo, Igaku-Shoin, 1982.
5. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. *Renal Disease: Classification And Atlas Of Glomerular Diseases*. 2nd Ed, New York, Tokyo, Igaku-Shoin, 1995.
6. McCluskey RT. Lupus Nephritis, In *Kidney Pathology Decennial 1966-1975*, Edited By Sommers Sc, East Norwalk, Ct, Appleton-Century-Crofts 1975: 435-50.
7. Austin III HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, James EB. Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984; 25: 689-95.
8. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 413-24.
9. Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ, et al. Significance Of Histologic Patterns Of Glomerular Injury Upon Long-Term Prognosis In Severe Lupus Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 2156-63.
10. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521-30.
11. Schwartz MM, Kawala KS, Corwin HL, Lewis EJ. The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1987; 32: 274-9.
12. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group*. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 904-14.
13. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Bariety J. Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis: Clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis. *Kidney Int* 2005; 68: 2288-97.
14. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1298-306.
15. Kim YG, Kim HW, Cho YM, et al. The difference between lupus nephritis class IV-G and IV-S in Koreans: focus on the response to cyclophosphamide induction treatment. *Rheumatology* 2008; 47: 311-4.
16. Haring CM, Rietveld A, van den Brand JA, Berden JH. Segmental and Global Subclasses of Class IV Lupus Nephritis Have Similar Renal Outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 149-54.
17. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 274-83.
18. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* 2002; 112: 726-9.
19. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219-28.
20. Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 549-57.
21. Mok CC, Wong RWS, Lau CS. Lupus nephritis in southern Chinese patients: clinicopathological findings and long term outcome. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 315-23.
22. Ciruelo E, de la Cruz J, Lopez I, Gomez-Reino JJ. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2028-34.
23. Moroni G, Quaglini S, Maccaiuo M, Banfi G, Ponticelli C. "Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996; 50: 2047-53.
24. Illei GG, Takada K, Parkin D, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 995-1002.
25. Singh AK, Ucci A, Madias NE. Predominant tubulointerstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 273-82.
26. Yamamoto T, Nagase M, Hishida A, Honda N. Interstitial inflammatory and chronic tubulointerstitial lesions in lupus nephritis: comparison with those in IgA nephropathy. *Lupus* 1993; 2: 261-8.
27. Brentjens JR, Sepulveda M, Balliah T, et al. Interstitial immune complex nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1975; 7: 342-50.
28. Alexopoulos E, Cameron JS, Hartley BH. Lupus nephritis: Correlation of interstitial cells with glomerular function. *Kidney Int* 1990; 37: 100-9.
29. Christine H, Chang A, Brandt D, Guttikonda R, Utset TO, Clark MR. Predicting Outcomes of Lupus Nephritis With Tubulointerstitial Inflammation and Scarring. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 865-74.
30. Gur H, Kopolovic Y, Gross J. Chronic predominant interstitial nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus: a follow up of three years and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 617-23.
31. Nath K. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 1-17.
32. Ferraccioli G, Romano G. Renal interstitial cells, proteinuria and progression of lupus nephritis: new frontiers for old factors. *Lupus* 2008; 17: 533-40.
33. Capuano A, Costanzi S, Peluso G, et al. Hepatocyte growth factor and transforming growth factor beta1 ratio at baseline can predict early response to cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus nephritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3633-9.
34. Couzi L, Merville P, Deminière C, et al. Predominance of CD8+ T lymphocytes among periglomerular infiltrating cells and link to the prognosis of class III and class IV lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2362-70.
35. Satoskar AA, Brodsky SV, Nadasdy G, et al. Discrepancies in glomerular and tubulointerstitial/vascular immune complex IgG subclasses in lupus nephritis. *Lupus* 2011; 20: 1396-403.
36. Lee SB, Kalluri R. Mechanistic connection between inflammation and fibrosis. *Kidney Int* 2010; 78 (Suppl. 119): S22-6.
37. Anders HJ, Ryu MI. Renal microenvironments and macrophage phenotypes determine progression or resolution of renal inflammation and fibrosis. *Kidney Int* 2011; 80: 915-25.
38. Yu F, Wu LH, Tan Y, et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int* 2010; 77: 820-9.
39. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1886-95.