

폐출혈을 초기 증상으로 보인 전신홍반루푸스 여아

양윤석, 천보람, 심재원, 김덕수, 정혜림, 박문수, 심정연

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소아청소년과

Pulmonary hemorrhage as an unusual initial manifestation of systemic lupus erythematosus

Yun Seok Yang, Bo Ram Cheon, Jae Won Shim, Deok Soo Kim, Hye Lim Jung, Moon Soo Park, Jung Yeon Shim

Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Pulmonary hemorrhage as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE) has been rarely reported in children. We present the case of a 10-year-old girl who was admitted to Kangbuk Samsung Hospital with hemoptysis. She had a 5-day history of cough with dyspnea. On physical exam, breath sound was significantly decreased combined with rales on both lung fields. Blood tests revealed pancytopenia, decreased complement levels (C3, 21.28 mg/dL; C4, 3.10 mg/dL), positive antinuclear antibody (> 1:640) and anti-double-stranded DNA antibody (262.5 IU/mL). Chest computed tomography revealed patchy ground glass opacity on both lung fields. She had proteinuria and diffuse lupus nephritis (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society class IV-G(A)) confirmed by renal biopsy. High-dose methylprednisolone pulse therapy (30 mg/kg/day) was given for 3 days and then switched to a maintenance dose (1 mg/kg/day). Initially hemoptysis resolved after administration of methylprednisolone, but recurred on the 14th day of treatment. She was then treated with cyclophosphamide pulse therapy and hemoptysis subsided without recurrence. She was discharged on the 31st day of admission. She continued to receive monthly cyclophosphamide pulse therapy until the occurrence of leukopenia and then her regimen was switched to mycophenolate and hydroxychloroquine. SLE continues to be well controlled after 18 months of treatment. Recognition of pulmonary hemorrhage as a possible initial manifestation of SLE is crucial for early diagnosis. SLE was successfully treated with good outcome. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:370-374)

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Pulmonary hemorrhage, Pediatrics

서 론

전신홍반루푸스는 다양한 신체조직의 염증을 특징으로 하는 만성 자가면역질환으로 자가항원에 대한 자가항체가 존재하는 질환이며¹⁾ 피부, 관절, 신장, 조혈 세포, 혈관 및 중추신경계 등 신체의 다양한 기관에 영향을 미치고 매우 광범위한 임상 양상을 보인다.²⁾ 전신홍반루푸스에서 폐출혈의 빈도는 성인 환자의 연구에서 2%에서 5.4%에 불과할 정도로 드물며,³⁾ 더욱이 소아의 전신홍반루푸스에 동반된 폐출혈의 빈도는 성인보다 더 낮다.⁴⁾ 특히 소아의 전신홍반루푸스에 있어 폐출혈을 초기 증상으로 보인 경우는 매우 드물어 보고된 바가 많지 않다.^{5,6)} 소아의 전신홍반루푸스에서 폐출혈의 경우 그 유병률이 매우 낮지만 치사율은 높은 것으로 보고되

고 있어⁷⁾ 이의 진단과 치료는 정확하고 신속하게 이루어져야 한다.

저자들은 이전에 전신홍반루푸스로 진단받지 않은 10세 여아가 폐출혈을 초기 증상으로 내원하여 전신홍반루푸스로 진단받고 성공적으로 치료된 증례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 홍○○, 10세, 여자

주소: 5일 전부터 시작된 객혈

현병력: 이전까지 건강하게 지내오던 10세 환아는 한 달 전부터 시작된 기침, 가래, 콧물 증상으로 인근 종합병원에서 폐렴으로 입원 치료를 받다가 내원 전 5일간 하루에 약 20 mL 가량 선홍색의

Correspondence to: Jung Yeon Shim  <http://orcid.org/0000-0001-9367-2233>
Division of Pediatric Allergy & Pulmonology, Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea
Tel: +82-2-2001-2484, Fax: +82-2-2001-2199, E-mail: jy7.shim@samsung.com
Received: June 8, 2015 Revised: August 7, 2015 Accepted: August 18, 2015

© 2015 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

객혈을 보여 본원으로 전원되었다. 환자는 과거력상 두 달 전부터 신체활동 시 악화되는 양쪽 무릎관절의 통증이 있었으나 특별한 진단이나 치료는 받지 않았으며 이후 이 증상은 수 일 내에 소실되어 더 이상 호소하지 않았다. 가족력상에서도 특이 병력은 없었다.

진찰 소견: 환자의 의식은 명료하였으나 아파 보였다. 혈압은 132/75 mmHg, 심박 수는 분당 122회, 체온은 37.3°C였으며 호흡 수는 분당 22회였다. 체중은 31 kg (10-25 백분위수), 키는 135 cm (5-10 백분위수)였다. 구강점막에 궤양은 없었으며, 경부 및 양쪽 액와부에 림프절비대가 있었다. 진찰상 양폐야로 수포음이 청진되었고 흡기 시 경도의 늑간 함몰이 관찰되었으나 청색증은 없었다. 심음은 규칙적이었고 심잡음이나 마찰음은 들리지 않았다. 복부는 부드럽고 편평하였으며 압통이나 반발통은 없었고 간비장종대도 보이지 않았다. 사지는 정상적이었고 관절의 종창이나 압통은 없었으며 얼굴을 포함한 전신의 피부에 특별한 이상 소견은 보이지 않았다.

검사 소견: 혈액검사에서 백혈구 3,600/mm³, 혈색소 8.4 g/dL, 적혈구용적 24.9%, 혈소판 169,000/mm³, 적혈구침강속도 36 mm/hr, C-반응단백질 0.53 mg/dL였으며, 혈액요소질소 8.0 mg/dL, 크레아티닌 0.5 mg/dL 및 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase) 22 IU/L, 알라닌아미노전달효소(alanine ami-

notransferase)는 12 IU/L였고 알부민 3.8 g/dL였다. 요검사상 단백뇨는 3+였으며 혈뇨는 관찰되지 않았다. 직접코ombs검사는 양성, 간접코ombs검사는 음성, 합토클로빈은 정상이었고 프로트롬빈시간(prothrombin time)은 12.5초(정상: 10.2-12.0 초)로 약간 증가되어 있었으나, 활성화된 부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time)은 정상이었다. Antinuclear antibody는 양성 (>1:640), 항ds-DNA 항체 양성(262.5 IU/mL), 항Ro, 항La 항체 음성, 항 glomerular basement membrane 항체 음성, 항ribonucleo-protein 항체 음성, 항Smith항체 음성, 류마티스 인자는 음성, C3/C4는 각각 21.28/3.10 mg/dL로 정상에 비해 감소되었다. IgM 항cardiolipin 항체 음성, IgG 항cardiolipin 항체는 24 IgG phospho-lipid U/mL로 증가되어 있었다. Lupus anticoagulant는 음성이었다. IgG는 1,922 mg/dL로 증가되었고, IgA 187.9 mg/dL, IgM 71.6 mg/dL로 정상범위였다. 결핵에 관한 검사에서 tuberculin skin test, interferon gamma release assay, 객담의 항산균염색과 배양, 객담 및 혈청의 결핵균/비결핵성항산균 실시간 중합효소 연쇄반응법(myco-bacterium tuberculosis/nontuberculous mycobacteria real time polymerase chain reaction) 모두 음성이었다. 기타 다른 감염에 의한 폐렴을 감별하기 위해 시행한 검사에서 비인두흡인(nasopharyngeal aspiration)으로 시행한 호흡기바이러스 중합효소 연쇄반



Fig. 1. Chest radiograph at admission (A), at hospital day 20th (B), at discharge (C). (A) Initial chest radiograph shows diffuse ground glass opacities and consolidations in both lung fields. (B) Twenty days later, bilateral ground glass opacities are extended. (C) Previous ground glass opacities are nearly disappeared in both lung fields.

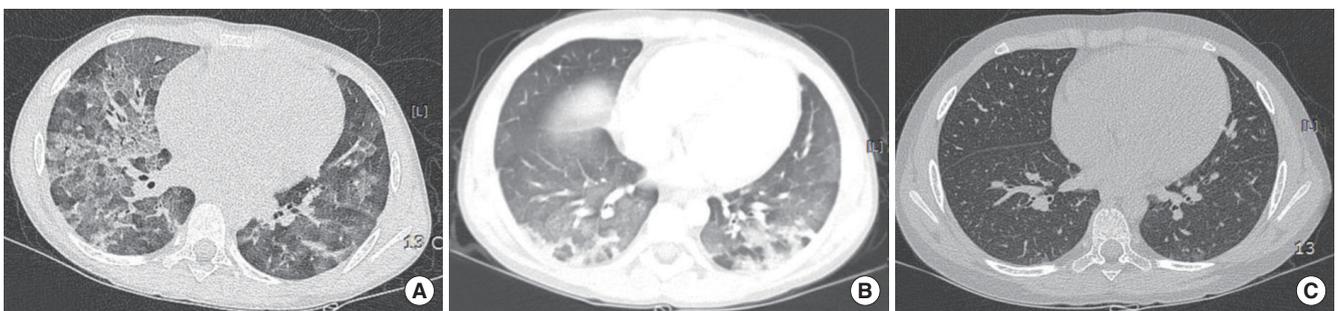


Fig. 2. Computed tomography image at 2nd day (A), at 21st day (B), and at discharge (C). (A) Axial computed tomography image demonstrates diffuse bilateral ground glass opacities with interlobular and intralobular septal line thickening. (B) Previous bilateral ground glass opacities are decreased in the both lung fields, but there are newly developed multifocal ground glass opacities and consolidations at superior segment of both lower lobes. (C) Previous ground glass opacities are disappeared in both lung fields.

응 7종 검사(influenza A virus, influenza B virus, adenovirus, metapneumo virus, respiratory syncytial virus A/B, rhino A virus, parainfluenza virus 1/2/3), 객담의 세균과 곰팡이 염색 및 배양검사, 혈청 마이코플라즈마 항체검사 모두 음성이었고, B형 간염 및 C형 간염, 그리고 기생충검사에서도 특이 소견을 보이지 않았다. 흉부 방사선 및 흉부 컴퓨터 단층촬영상 양폐야에 출혈로 의심되는 ground-glass opacification이 관찰되었다(Figs. 1A, 2A). 심초음파 검사에서 특이 소견은 없었으며 폐기능검사는 forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)/forced vital capacity (FVC) 91%, FVC 1.46 L (예측치의 64%), FEV₁ 1.32 L (예측치의 62%)로 경미한 제한성 양상을 보였다. 신생검에서 mesangium과 subendothelium 침착이 사구체의 50% 이상에서 보이는 diffuse lupus nephritis (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society class IV-G(A))⁸⁾ 소견을 보였다.

입원 경과(Fig. 3): 제1병일에 혈색소 8.4 g/dL, 적혈구용적 24.9%였으며 제2병일째 농축적혈구를 수혈하였다. 제4병일째 전신홍반성루푸스로 진단되었다. 객혈은 선홍색으로 하루 20 mL 가량의 양으로 지속되었고 제4병일째 혈색소 8.9 g/dL, 적혈구용적 25.8%였다. Methylprednisolone pulse 치료(30 mg/kg/day)를 시작하였으며, 치료 3일 뒤부터 객혈량은 점점 줄어들었고 호흡곤란, 흉부압박감, 심계항진 및 흉부 방사선사진상 미만성의 폐 침윤 소견도 호전되는 양상을 보였다. 이후 methylprednisolone 1 mg/kg/day로 변경하여 투약을 지속하였다. 그러나 제19병일째에 환아는 호흡곤란, 흉부압박감 및 늑막성 흉통을 호소하기 시작하였고 객혈이 다시 시작되었다. 환아의 호흡 수는 분당 29회, 경피적 산소포화도는 실내 공기로 75%로 확인되었으며, 동맥혈가스분석검사에서 경도의 저산소증을 보였다. D-dimer는 771.73 ng/mL로 증가되었고, 혈색소 8.1 g/dL, 적혈구용적 23.7%였다. 흉부 방사선 및 흉부 컴퓨터 단층촬영에서 폐색전증은 관찰되지 않았고 이전에 보이던 ground-glass opacification은 소실되었으나 폐의 위상엽 및 양하엽 윗분절에 새로운 ground-glass opacification이 생겨 이전과는 다른 부위에서 폐출혈이 생겼음을 확인하였다(Figs. 1B, 2B). 제20병일에 methylprednisolone 을 증량하였고(2 mg/kg/day) 제21병일에는 정맥 cyclophosphamide pulse 치료(0.75 g/m²)를 시작하였다. 투여 3일 후부터 호흡 곤란과 흉부압박감, 저산소증 및 객혈량은 점점 호전되기 시작하였고 흉부 방사선사진상 폐 침윤 소견도 호전되는 양상을 보였다. 이후 모든 증상이 소실되어 제31병일에 prednisolone 1 mg/kg/day의 용량을 가지고 퇴원하였으며, 이후 한 달에 한 번 정맥 cyclophosphamide pulse 치료를 받기로 하였다. 퇴원 후 6일째에 hydroxychloroquine (0.2 g/day)을 추가하였고, 4번째 정맥 cyclophosphamide pulse 치료 전 시행한 검사상 백혈구 감소증이 악화되어 경구 mycophenolate로 바꾸어 치료를 지속하였다. Mycophenolate는 초기용량 230 mg/m²/dose를 1일 2회 12일간 투여 후

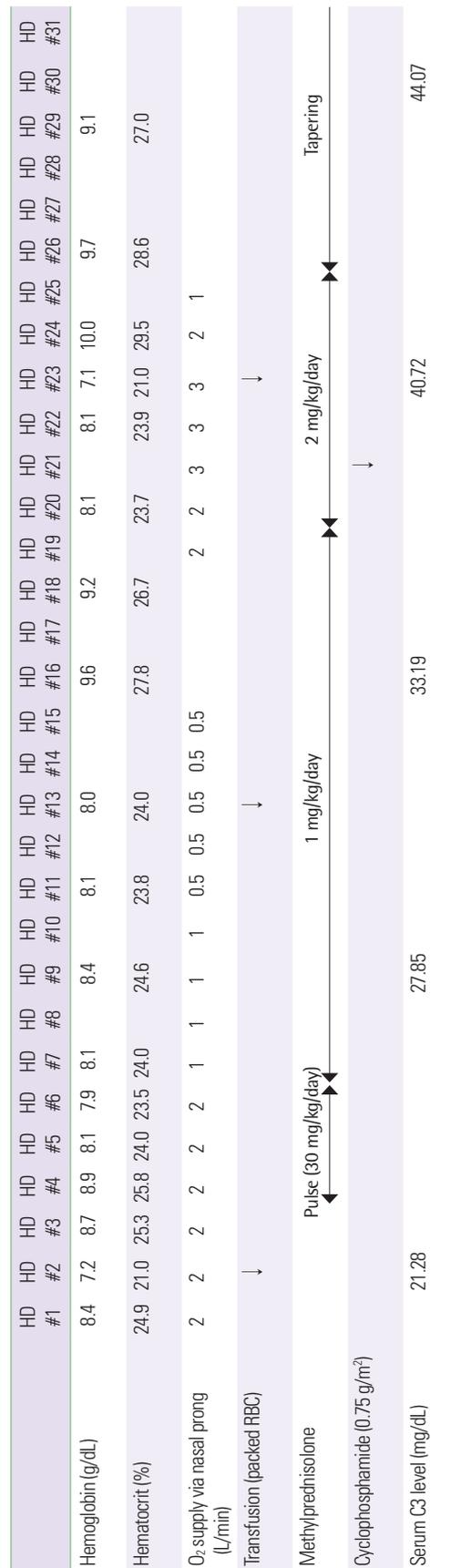


Fig. 3. An overview of clinical course associated with treatment modality. HD, hospital day; O₂, oxygen; C3, complement component 3.

유지용량 450 mg/m²/dose를 1일 2회 투여하였다. 퇴원 이후 환아는 호흡기계 증상을 호소하지 않았으며, 폐기능검사 및 흉부 방사선 촬영상 정상 소견을 보였다(Fig. 1C). 퇴원 한 달 뒤 촬영한 흉부 컴퓨터 단층촬영상 이전에 보였던 양폐야의 ground glass opacity는 모두 소실되었으며(Fig. 2C) 단백뇨도 퇴원 한 달 뒤에 소실되었다. 이후 19개월간 mycophenolate 유지용량으로 투여하다 점진적으로 감량 후 중단하였으며 지금까지 재발 없이 외래에서 경과 관찰 중이다.

고 찰

전신홍반루푸스의 동반 증상으로 흉막염, 만성 간질성 폐렴, 급성 루푸스성 폐렴, 급성 폐포출혈, 폐혈관염, 폐색전증, 횡경막 기능장애 같은 호흡기계 증상이 보고되고 있다.⁹⁾ 특히 폐출혈이 동반된 전신홍반루푸스 환자의 사망률은 성인의 경우 연구자마다 차이가 있지만 23%에서 92%에 이른다는 보고도 있으며,³⁾ 소아의 경우는 성인에 비해 보고된 빈도가 드물지만 자주 재발하고, 치명적인 경과를 밟는 것으로 알려져 있고 사망률은 85%까지 보고되고 있다.⁷⁾ 폐출혈의 증상은 발열, 호흡곤란, 기침 및 객혈 등 다른 흔한 폐 질환 합병증의 증상과 비슷하고 의심할 만한 징후는 비특이적이라서 폐출혈이 의심되면 혈색소, 적혈구용적의 급격한 감소 및 흉부 방사선검사로 침윤 소견 등을 확인해보아야 한다.¹⁰⁾ 폐출혈이 시작되면 그 진행 속도는 매우 빨라 빈호흡, 빈맥, 동맥혈 저산소증, 급성 호흡부전에까지 이를 수 있게 된다. 본 증례의 환아는 전신홍반루푸스 증상이 없었고 폐렴으로 치료를 받다 호흡곤란과 객혈을 보여, 객혈에 관한 검사 중 신 장애(지속적인 단백뇨 및 신생검상 루푸스신장염에 합당한 소견), 혈액학적 장애(용혈빈혈, 백혈구감소증 및 림프구감소증), 면역학적 장애(항 ds-DNA 항체 양성, IgG 항 cardiolipin 항체 양성)와 antinuclear antibody가 양성으로 확인되어 전신홍반루푸스의 진단 기준 11가지 중 4가지를 만족하여 전신홍반루푸스가 진단된 경우이다. 전신홍반루푸스 환자에서 폐출혈의 명확한 기전은 아직 밝혀지지 않았지만 출혈된 폐조직의 전자현미경 소견에서 폐포막에 염증 소견 및 폐포 내에 출혈이 보이고 면역글로불린이 침착된 것이 관찰되며 이는 동일 질환에서 침범될 수 있는 피부, 신장 등의 다른 장기에서 보이는 급성 모세혈관염과 유사한 양상을 보이는 것으로, 이들 모든 장기들의 조직 손상에 관여하는 동일한 기전이 있을 것으로 추측할 수 있으며 아마도 면역복합체의 침착이 연관되어 있을 것으로 생각된다.¹¹⁾ 소아에 있어 폐출혈의 원인은 매우 다양하며 대부분 기관지확장증을 동반한 낭성섬유증 환자나 폐야에 공동이 형성되어있는 폐결핵 환자 등에서 보이는 것 같은 만성적 염증이 원인인 경우가 많으며 기관지염이나 폐렴 같은 급성 질환으로 인해 생길 수도 있다.¹²⁾ 이 외에 급성 혹은 만성적 질환이 진행된 환자에서 요독증, 응고 장애, 고혈압, 폐경색 그리

고 정맥을 통한 수액의 용적과부하 등이 있을 때에도 잘 발생할 수 있다. 호흡기계 이외의 폐출혈의 원인으로는 선천성 심 질환이나 외상에 의해서도 발생하는 것으로 되어 있는데,¹²⁾ 본 증례에서는 폐출혈을 유발할 만한 혈액응고 장애는 없었고 결핵이나 선천성 심 질환도 없었다. 또한 루푸스신장염에 의한 요독증도 없는 상태였으며, 혈압도 정상이었고 심초음파를 통해 심부전의 가능성도 배제할 수 있었다. 입원 기간 중 제3병일까지 발열이 있었고, 한 달여 전부터 발열 및 기침, 가래, 콧물 등의 호흡기 증상이 있어 감염으로 인한 폐출혈 가능성을 생각해 볼 수도 있겠으나, 한 달 전부터 폐렴으로 인근 개인병원 및 종합병원에서 입원 치료를 받았음에도 불구하고 증상이 호전되지 않았으며, 본원에 입원하여 시행한 검사상 기타 다른 감염으로 인한 폐출혈의 가능성을 배제할 수 있었다. 또한 전신홍반루푸스로 진단된 뒤에 methylprednisolone 등의 면역억제제에 증상이 호전된 점으로 미루어 이 증례에서 보인 폐출혈의 원인은 전신홍반루푸스에 의한 것이라고 생각할 수 있다. 전신홍반루푸스에 동반된 폐출혈의 치료로는 고용량 corticosteroid, cyclophosphamide, 혈장분리교환술, mycophenolate mofetil, hydroxychloroquine 등을 이용한 치료가 시도되고 있으나,^{13,14)} 아직까지 확립된 치료 방법이 없는 실정이다. 이 증례의 환아는 폐출혈로 인해 호흡곤란 증상이 있었으나 고용량 스테로이드를 사용한 이후 임상 증상이 호전되었다. 하지만 제19병일에 호흡곤란과 늑막성 흉통, 객혈이 다시 발생하여 methylprednisolone을 증량하였고 정맥 cyclophosphamide pulse 치료를 시작하여 증상이 호전되었으며, 퇴원 후 한 달에 한 번 정맥 cyclophosphamide pulse 치료와 hydroxychloroquine 경구제를 복용하여 재발 없이 완화된 상태를 유지하였다. Cyclophosphamide에 따른 백혈구감소증이 있어 cyclophosphamide를 mycophenolate로 바꾼 뒤 현재까지 더 이상의 폐출혈은 보이지 않았다.

소아 루푸스신장염(lupus nephritis)의 치료 기간에 대해서는 아직 표준화된 치료지침이 없는 실정이다. 대부분 성인의 연구 결과를 토대로 치료를 하고 있으며, 성인에서도 루푸스신장염의 치료 기간에 대해서는 일치된 치료지침이 없는 것으로 보인다. 성인의 경우, 과거에는 유도 치료로서 cyclophosphamide pulse 치료를 한 달에 한 번씩 총 6회 투여 후 3개월에 한 번씩 총 2년간 유지하는 방법이 많이 사용되었으나,¹⁵⁾ 최근에는 cyclophosphamide의 부작용을 줄이기 위해 cyclophosphamide 유도 치료 후 유지치료로서 azathioprine이나 mycophenolate를 사용하거나¹⁶⁾ 유도 치료부터 mycophenolate만을 사용하는 방법이 사용되고 있다.¹⁷⁾ 하지만 유지치료 기간에 대해서는 아직 일치된 지침은 없다. 일부 연구에서는 6개월, 12개월, 24개월 혹은 30개월까지 유지치료를 하였다고 했고,¹⁸⁾ 유럽의 치료지침에서는 최소 3년은 유지하라고 되어있는가 하면¹⁷⁾ 미국에서 발표된 성인 치료지침에는 유지치료의 점진적 감량과 중단 시기에 대해서 연구된 바가 많지 않기 때문에 알 수 없다고 명시

해두고 있다.¹⁶⁾ 더욱이 소아에 있어서는 연구된 바가 드물어 유지치료 기간으로 12개월을 권하는 연구도 있으며,¹⁹⁾ 적어도 2년에서 3년까지 유지할 것을 권하는 연구도 있지만²⁰⁾ 합의된 지침은 없는 실정이다. 특히 소아의 경우는 성인과 달리 성장, 발달 및 약물의 순응도까지 고려해야 하기 때문에 관해가 이루어지고, 환자 개개인의 상황에 맞추어 독성 효과가 가장 적고, 관해의 유지가 지속될 것으로 판단될 때 점진적 감량 및 중단이 이루어지는 것이 바람직하다고 생각된다.

전신홍반루푸스에 있어 폐출혈은 상대적으로 흔하지 않은 증상 이긴 하지만 빨리 치료하지 않을 경우 사망률은 매우 높기 때문에 이전에 류마티스 질환으로 진단받은 적이 없다 하더라도 폐출혈 환자에서는 감별 진단으로 전신홍반루푸스를 반드시 생각해야 한다. 저자들은 이전에 전신홍반루푸스로 진단받지 않은, 폐출혈을 주소로 내원한 10세 여아를 전신홍반루푸스로 진단하고 성공적으로 치료하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003;56:481-90.
2. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299-308.
3. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest* 2000;118:1083-90.
4. Ciftci E, Yalcinkaya F, Ince E, Ekim M, Ileri M, Orgerin Z, et al. Pulmonary involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a report of five cases. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:587-91.
5. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschenes G, Kone-Paut I, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr* 2005;146:648-53.
6. Uziel Y, Laxer RM, Silverman ED. Persistent pulmonary hemorrhage as the sole initial clinical manifestation of pediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:697-700.
7. Miller RW, Salcedo JR, Fink RJ, Murphy TM, Magilavy DB. Pulmonary hemorrhage in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 1986;108:576-9.
8. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-30.
9. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr* 2008;152:550-6.
10. Eagen JW, Memoli VA, Roberts JL, Matthew GR, Schwartz MM, Lewis EJ. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1978;57:545-60.
11. Belmont HM, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Interactions of inflammatory cells and activated endothelium. *Arthritis Rheum* 1996;39:9-22.
12. Bidwell JL, Pachner RW. Hemoptysis: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2005;72:1253-60.
13. Samad AS, Lindsley CB. Treatment of pulmonary hemorrhage in childhood systemic lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *South Med J* 2003;96:705-7.
14. Ruiz-Iratorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20-8.
15. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-9.
16. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:797-808.
17. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771-82.
18. Paredes A. Can mycophenolate mofetil substitute cyclophosphamide treatment of pediatric lupus nephritis? *Pediatr Nephrol* 2007;22:1077-82.
19. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1114-20.
20. Marks SD, Tullus K. Modern therapeutic strategies for paediatric systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Acta Paediatr* 2010;99:967-74.