Syndrome néphrotique de l'enfant : facteurs prédictifs de corticodépendance

Nephrotic syndrome in children: risk factors for steroid dependence.

Manel Jellouli, Meriem Brika, Kamel Abidi, Meriem Ferjani, Ouns Najja, Yousra Hammi, Tahar Gargah.

Service de Pédiatrie, hôpital Charles Nicolle, Tunis

R É S U M É

Introduction : La majorité des enfants présentant un syndrome néphrotique idiopathique répondent aux corticoïdes, 50% font des rechutes avec évolution vers la cortico-dépendance et sont alors exposés aux risques de toxicité de la corticothérapie au long cours. Le but de notre travail était de déterminer les facteurs prédictifs de corticodépendance dès l'épisode initial à l'aide de variables cliniques et biologiques afin d'adapter la stratégie thérapeutique chez les patients à risque

Méthodes: Etude rétrospective menée au service de néphrologie pédiatrique de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis (2002-2012) qui avait inclus les enfants ayant un syndrome néphrotique idiopathique corticosensible.

Résultats: L'analyse univariée avait mis en évidence les facteurs prédictifs de corticodépendance suivants: saison du premier épisode (hiver ou automne) ($p=0,008$), hyperalpha2globulinemia $>16g/l$ ($p=0,028$), hyperbeta2globulinemia $>3g/l$ ($p=0,003$), hypercholestérolémie >10 mmol/l ($p=0,001$), protéinurie >110 mg/kg/jour ($p=0,05$), un délai pour la rémission initiale >9 jours ($p=0,0001$). L'analyse multivariée avait retenu comme facteur indépendant un délai pour la rémission initiale >9 jours, et l'hypercholestérolémie >10 mmol/l.

Conclusion : Le délai de la rémission initiale, l'hypercholestérolémie supérieure à 10 mmol/l lors du premier épisode et une infection des voies respiratoires déclenchant la première rechute sont des facteurs de risque indépendants de corticodépendance.

M o t s - c l é s

Enfant, Corticoïdes, Facteurs Risques, Syndrome néphrotique

S U M M A R Y

Background: Most patients with idiopathic nephrotic syndrome are steroid-responsive, about 50% relapse and often become steroid-dependent and exposed to long-term steroid complications. The aim of this study was to determine predictive risk factors for steroid dependence using clinical and biological variables present at onset of the disease. It may be useful to adapt the therapeutic strategy.

Methods: Retrospective hospital-based cohort study in the department of pediatric nephrology of Charles Nicolle, Tunis, between 2002 and 2012 included 52 children with idiopathic steroid-responsive nephrotic.

Results: Risk factors for steroid dependency identified from univariate analysis were season of the first episode (winter or autumn) ($p=0.008$), hyperalpha2globulinemia $>16g/l$ ($p=0.028$), hyperbeta2globulinemia $>3g/l$ ($p=0.003$), hypercholesterolemia >10 mmol/l ($p=0.001$), proteinuria >110 mg/kg/day ($p=0.05$), time to achieve remission >9 days ($p=0.0001$). Logistic regression revealed that time to first remission and hypercholesterolemia >10 mmol/l at first presentation were independent risk factors for steroid dependency.

Conclusion : Time to first remission, hypercholesterolemia more than 10 mmol/l at first presentation and a respiratory tract infection at first relapse are independent risk factors for steroid dependency.

Key - w o r d s

Nephrotic syndrome, Child, Corticosteroid, Risk factors.

Le syndrome néphrotique (SN) est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente de l'enfant. Son incidence est estimée de 2 à 7 cas/100000 enfants /an et sa prévalence est de 16 cas/100 000 enfants âgés de moins de 16 ans [1-4]. Sa définition est biologique associant une hypoprotidémie inférieure à 60 g/l, une albuminémie inférieure à 30 g/l et une protéinurie supérieure à 50 mg/kg/jour (ou une protéinurie/créatininurie supérieure à 3 en g/g ou supérieure à 0,33 g/mmol). Le syndrome néphrotique de l'enfant est idiopathique dit néphrose lipidique dans environ 90% des cas [5]. Dans 10% des cas, il est secondaire à une infection, une maladie de système, une néoplasie, etc [1]. Sur le plan anatomopathologique, les lésions glomérulaires minimes présentent l'aspect le plus fréquent dans la néphrose lipidique et sont retrouvées dans 85% des cas [6].

La majorité des patients (85 %) répondent aux corticoïdes permettant une rémission complète: c'est la forme cortico-sensible [6,7]. Le pronostic à long terme est favorable avec préservation de la fonction rénale. Toutefois, 2/3 des enfants ayant un SN idiopathique corticosensible présenteront des rechutes et plus de la moitié deviendront corticodépendants [7,8]. L'obtention d'une rémission prolongée et stable est souvent difficile et la guérison peut être tardive aux prix d'une corticothérapie au long cours. Le recours aux immunosuppresseurs est alors discuté dans le but de réduire la toxicité stéroïdienne et maintenir une rémission prolongée. Prédire le risque de dépendance aux corticoïdes chez un patient dès le début de la maladie serait d'un grand intérêt. Ceci permettrait au praticien de repérer les patients susceptibles d'évoluer vers la corticodépendance et guiderait la prise en charge de ces enfants.

L'objectif de notre étude était de dégager les facteurs prédictifs d'évolution vers la dépendance aux corticoïdes dès l'épisode initial chez l'enfant présentant une néphrose lipidique.

MÉTHODES

Une étude rétrospective était menée comportant l'analyse des dossiers des patients ayant un syndrome néphrotique hospitalisés au service de néphrologie pédiatrique de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis et ce, sur une période de 11 ans allant du 1^{er} janvier 2002 au 31 décembre 2012. Nous avons inclus les patients ayant un syndrome néphrotique idiopathique corticosensible, âgés de 1 à 12 ans, hospitalisés lors de l'épisode initial dans le service d'étude et suivis pendant au moins une année. Ont été exclus de l'étude les 12 patients perdus de vue.

Tous les patients avaient été traités selon le protocole de la société française de néphrologie pédiatrique [9]. Le traitement reposait initialement sur la corticothérapie sous forme de prednisone à la dose de 60mg/ m² de SC /jour (sans dépasser 60 mg/jour). Si le syndrome néphrotique persistait, trois perfusions de méthylprednisolone à la

dose de 1 g/1,73m² de surface corporelle (sc) étaient réalisées à 48 heures d'intervalle. La forme corticosensible était définie par la rémission complète avec disparition de la protéinurie à l'issue de quatre semaines de traitement par corticothérapie orale pleine dose plus ou moins suivie de trois perfusions intraveineuses de méthylprednisolone. La rémission étant définie par une protéinurie inférieure à 4mg/kg/24h (ou protéinurie/créatininurie<0,2 en g/g ou <0,02 en g/mmol) et une albuminémie>30g/l. La rechute était définie par une protéinurie s'accompagnant d'un syndrome néphrotique clinique et/ou biologique ou par la persistance d'une protéinurie isolée (protéinurie/créatininurie supérieure à 1 en g/g ou supérieure à 0,11 en g/mmol) plus de trois semaines. La rechute était précoce si elle survenait lors de la décroissance de la corticothérapie ou moins de trois mois après la fin de celle-ci. Elle était tardive si elle survenait à distance (au minimum 3mois) de l'arrêt du traitement. Les rechutes étaient fréquentes si deux rechutes ou plus survenaient dans les 6 mois suivant le début de la maladie ou bien si quatre rechutes ou plus survenaient en 1 an. La corticodépendance était définie par la survenue d'une protéinurie durant la dégression des doses de corticoïdes ou dans les trois mois suivant l'arrêt des corticoïdes. La corticodépendance à haut seuil est définie par une rechute à des seuils supérieurs à 15 mg/m² de SC, un jour sur deux. La guérison se définit par l'absence de rechutes deux ans au moins après arrêt de tout traitement.

L'analyse statistique avait été réalisée avec le logiciel SPSS 20.0. Nous avons déterminé les fréquences et les moyennes des variables de nature épidémiologique, clinique et biologique de l'épisode initial du syndrome néphrotique ainsi que des données évolutives et des modalités thérapeutiques. Dans l'analyse univariée, nous avons calculé le rapport des côtes (odds ratio) avec son intervalle de confiance au risque d'erreur de 5% pour les données qualitatives. L'analyse statistique des données qualitatives a utilisé le test du Khi-deux ou le test exact de Fisher. Pour les données quantitatives, nous avons utilisé les tests statistiques T-test et Mann-Whitney Test et nous avons utilisé les courbes ROC afin de localiser le seuil le plus pertinent avec aire sous la courbe>0.7. Dans l'analyse multivariée, nous avons utilisé le modèle de régression logistique pour déterminer parmi les facteurs prédictifs de corticodépendance identifiés par l'analyse univariée, ceux qui intervenaient de manière indépendante. L'adéquation des modèles de régression logistique avait été vérifiée par le test de Hosmer-Lemeshow. Pour tous les tests statistiques, le seuil de signification avait été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

Au total, 52 patients étaient inclus dans cette étude. Ils

s'agissaient de 38 garçons (73%) et de 14 filles (27%) (Sex ratio=2,71). L'âge moyen était de 5,1 ans (extrêmes : 1,2 à 11 ans). Dans 67,3% des cas, la maladie avait débuté avant l'âge de 6 ans. La consanguinité était retrouvée chez 9 patients. La saison durant laquelle le syndrome néphrotique débutait plus fréquemment était l'été : 17 cas (32,6%) suivie de l'hiver : 13 cas (25%). Des antécédents familiaux de néphropathie étaient retrouvés chez 5 patients (9,6%). Une atopie familiale avait été retrouvée dans 48,3% des cas. L'atopie personnelle était notée chez 32,1% des cas. L'épisode initial était déclenché par une infection des voies aériennes chez 23 patients (44,2%) et aucun facteur déclenchant n'avait été retrouvé pour 25 patients (48,1%).

L'examen physique à l'admission lors de l'épisode initial trouvait une prise pondérale moyenne de 2,8 kg (1-5kg), des œdèmes chez tous les patients qui étaient importants sous forme d'anasarque dans 28 cas (53,8%) et modérés dans 24 cas (46,2%), une hématurie microscopique chez 33 patients (63,5 %) et un foyer infectieux dans 9 cas (17,3%).

Sur le plan biologique, l'albuminémie moyenne était de 11,7g/l (4,2-22g/l), la protidémie moyenne était de 39,9g/l (31 -56 g/l), le taux d'alpha 2 globulinémie moyen était de 17,1g/l (9,4 à 29g/l), le taux de beta 2 globulinémie moyen était de 3,1g/l (0,9 à 4,1g/l), le taux de gammaglobulinémie moyen était de 3,3g/l (1,5 à 6,7g/l). Le taux moyen de la cholestérolémie était de 10,7mmol/l (5 -15,4mmol/l) et le taux moyen de triglycérides était de 3,17mmol/l (0,7-9,5 mmol/l). La protéinurie moyenne était de 148mg/kg/j (68 à 405mg/kg/j).

Tous les patients avaient été traités par 60mg/m² de SC/j de prednisone pendant 4 semaines. Une perfusion d'albumine avait été nécessaire pour 11 patients (21,2%). Le recours aux boli de méthylprednisolone était nécessaire pour 10 patients (19,2%).

L'intervalle moyen entre le début du traitement et la rémission initiale était de 15,8 jours (5-49 jours). Les œdèmes ont disparu chez 30 patients (57,6%) à 15 jours du traitement et chez 45 patients (86,5%) à 30 jours du traitement. La protéinurie à la bandelette a disparu chez 29 patients (55,7%) à J15 et chez 43 patients (83,7%) à J30 du traitement. L'électrophorèse des protides s'est normalisée à J15 chez 28 patients (53,8%) et à J30 chez 42 patients (80,7%).

Après la première poussée, 14 patients (27%) n'avaient pas présenté de rechute avec une durée de suivi moyenne de 20 mois (18-28,8 mois) et 38 patients (73%) avaient présenté des rechutes. L'intervalle moyen entre l'épisode initial et la première rechute était de 5,4 mois (1 -24 mois). Le nombre moyen de rechute par patient était de 2,5 (1 à 13 rechutes). La rechute était précoce chez 32 patients et tardive chez 6 patients. Une infection concomitante à la rechute était retrouvée dans 22 cas. Les enfants âgés de moins de 3ans présentaient en moyenne 3,8 rechutes alors que les enfants de plus de

3 ans avaient fait en moyenne 1,75 rechutes (p=0,007). Le syndrome néphrotique avait évolué vers la corticodépendance dans 31 cas (59,6%) et 21 patients n'étaient pas devenus corticodépendants.

La guérison était obtenue chez 32 patients. L'intervalle moyen entre le début de la maladie et la guérison était de 3,8 années (2-10 ans). La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 6,2 ans quand la maladie avait débuté avant 3 ans et de 3,7ans quand elle avait débuté après l'âge de 3 ans (p=0,001). Les complications principales de la corticothérapie étaient le retard de croissance pour 22 patients (42,3%) et une ostéoporose chez 7 patients (21,8%). Les immunosuppresseurs avaient été indiqués pour 22 patients (42,3%), le délai moyen de leur introduction était de 15,1 mois avec un nombre moyen de rechute avant introduction de 2,6.

L'analyse univariée a permis d'identifier les facteurs prédictifs d'évolution vers la corticodépendance. suivants: la saison de l'épisode initial en hiver ou en automne (p=0,008, RR : 2,743 [IC à 95%=1,52 à 4,73]), l'élévation des alpha 2 globulines supérieure à 16g/l (p=0,028, RR : 1,2 [IC à 95%=0,7 à 2,2]), l'élévation des beta 2 globulines au-delà de 3g/l (p=0,003, RR : 3 [IC à 95%=1,1 à 7,05]), l'élévation de la cholestérolémie au-delà de 10mmol/l (p=0,001, RR : 2,2 [IC à 95%=1,2 à 3,9]), une protéinurie supérieure à 110mg/kg/j (p=0,05, RR : 1,7 [IC à 95%=0,88 à 3,4]), un intervalle entre le début du traitement et la rémission initiale supérieur à 9 jours (p=0,000, RR : 13,3 [IC à 95%=3,4 à 51]), une protéinurie toujours positive à J15 du début du traitement corticoïde (p=0,000, RR : 10,9 [IC à 95%=2,8 à 45]), une électrophorèse des protides toujours pathologique à J15 du début du traitement corticoïde (p=0,036, RR : 3,4 [IC à 95%=1 à 11,3]) (tableau 1).

Après une analyse multivariée par régression logistique, Les facteurs retenus étaient : un délai de rémission initiale supérieure à 9 jours (p=0,002, OR ajusté : 157 [IC à 95%=6,4 à 3852,2]) et un taux de cholestérol lors de l'épisode initial supérieur à 10mmol/l (p=0,009, OR ajusté : 24,4 [IC à 95% = 2,2 à 27]).

DISCUSSION

Le syndrome néphrotique idiopathique est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente de l'enfant. Son pronostic est bon dans les formes corticosensibles et la fonction rénale est conservée. Cependant, après la rémission initiale, plus de la moitié des patients feront une rechute et deviendront dans 60% des cas corticodépendants exposant l'enfant au risque de toxicité stéroïdienne. Prédire le risque de dépendance aux corticoïdes chez un patient dès le début de la maladie serait d'un grand intérêt. Ceci permettrait au praticien de repérer les patients susceptibles d'évoluer vers la corticodépendance et guiderait leur prise en charge dans le but d'obtenir une rémission prolongée. Dans notre

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques de la cirrhose chez les patients des deux groupes

	CD (N=31)	NCD (N=21)	p	OR [IC à 95%]
Age				
<2ans	5	1	0,42	
De 2 à 6ans	17	12		
>6ans	9	8		
Sexe				
Masculin	21	17	0,29	0,74
Féminin	10	4		[0,49 à 1,19]
Saison lors du premier épisode				
Automne/Hiver	19	5	0,008	2,743
Printemps/Été	12	16		[1,18 à 6,37]
Atopie familiale	10	7	0,17	
Atopie personnelle	6	3	0,48	
Facteur déclenchant du premier épisode				0,669
Aucun/ Infection	18 /13	7 /14	0,11	[0,42 à 1,06]
Hématurie microscopique	21	12	0,62	1,2009 [0,73 à 1,99]
Recours aux boli de méthylprednisolone	7	3	0,6	1,22 [0,7 à 1,9]
Intervalle entre le début du traitement et la rémission initiale supérieur à 9 jours	25	5	0,0001	13,3 [3,4 à 51]
Persistance de la protéinurie à J 15 de la corticothérapie	20	3	0,0001	10,9 [2,8 à 45]

CD : patients ayant un syndrome néphrotique cortico-dépendant

NCD : patients ayant un syndrome néphrotique non cortico-dépendant

étude, nous avons essayé de dégager les facteurs prédictifs d'évolution vers la dépendance aux corticoïdes dès le début de la maladie chez l'enfant présentant une néphrose lipoïdique.

En revoyant la littérature, plusieurs études trouvaient que l'âge [10-12], le sexe [10,11,13], la consanguinité[14],l'atopie personnelle ou familiale [15], l'hématurie microscopique [16,17] ne constituaient pas des facteurs prédictifs d'évolution vers la corticodépendance. Nos résultats rejoignaient ceux de la littérature. Cependant, concernant l'âge de début de la maladie, de nombreuses études rapportaient qu'un jeune âge notamment un âge inférieur à 4 ans lors du premier épisode était prédictif d'évolution vers la corticodépendance et les rechutes fréquentes [18-20]. Ces auteurs émettaient l'hypothèse que la maladie serait plus active en termes de rechute et de durée d'évolution quand elle débutait avant l'âge de 4 ans, ce que nous avons aussi retrouvé. Concernant l'atopie personnelle, une étude bangladaise [13] rétrospective sur 100 patients démontrait que l'atopie personnelle était un facteur de risque de rechutes fréquentes.

Dans les études antérieures, la saison de l'épisode initial n'avait pas été retrouvée comme facteur prédictif d'évolution vers la corticodépendance [14]. Cependant, dans notre étude, il a été démontré que la première poussée de la maladie en hiver ou en automne était un facteur prédictif d'évolution vers la corticodépendance. Afin d'expliquer nos résultats, nous avons essayé de

rapprocher ce phénomène à un facteur déclenchant notamment une infection virale qui perturberait le système immunitaire et qui, en persistant ou en réapparaissant, rendrait le syndrome néphrotique à rechutes fréquentes ou corticodépendant. Une étude épidémiologique prospective comprenant l'étude des rapports de la première manifestation du syndrome néphrotique avec les infections virales serait intéressante afin d'apporter de nouvelles informations sur cette question.

Anderson et ses collaborateurs [18] ne trouvaient pas que le taux d'albuminémie était lié à l'évolution vers la corticodépendance. D'un autre côté, des études [21,22] avaient démontré qu'une albuminémie < 20g/l au début de la maladie était un facteur de risque d'évolution vers les rechutes fréquentes. Dans notre série, le taux d'albuminémie lors de l'épisode initial n'était pas lié à la corticodépendance, un taux d'alpha 2 globulines sur l'EPP supérieur à 16g/l et un taux des betas 2 globulines supérieur à 3 g/l étaient des facteurs prédictifs de corticodépendance. Ceci n'a pas été rapporté dans la littérature et notre étude est originale sur ce point. Dans notre étude, l'étude univariée trouvait qu'une protéinurie supérieure à 110mg/kg/j était prédictive d'évolution vers la dépendance aux corticoïdes mais ceci n'avait pas été retenu comme facteur indépendant. L'importance de la protéinurie n'a pas été rapportée dans la littérature comme étant un facteur prédictif de corticodépendance. Une protéinurie massive induirait-elle des lésions plus rapidement pouvant expliquer des altérations tubulointerstitielles et donc l'évolution vers la corticodépendance [21] ? Plusieurs études montraient, par ailleurs une liaison significative entre un taux de cholestérol élevé lors de l'épisode initial du syndrome néphrotique et une augmentation de la fréquence des rechutes [23,24]. Dans notre étude, un taux de cholestérol sérique supérieur à 10mmol/l lors de l'épisode initial était un facteur prédictif d'évolution vers la corticodépendance.

En revoyant la littérature, il avait été démontré que la durée et la dose de la corticothérapie de l'épisode initial ou dose d'induction pouvait influencer sur l'évolution de la maladie [25,26]. Le groupe Cochrane [27] avait examiné plusieurs essais publiés sur l'impact de la durée et de la dose du traitement par prednisone chez les enfants lors du premier épisode du syndrome néphrotique. Ils rapportaient notamment les résultats de quatre études [28,29] comparant un protocole thérapeutique avec une corticothérapie initiale pleine dose pendant 4 semaines suivie d'une dégression progressive (total de 04 mois) et un autre avec une corticothérapie initiale pleine dose pendant 6 semaines suivie d'une corticothérapie à la dose de 40 mg/m² SC 1 jour sur 2 pendant 6 semaines suivie d'une dégression progressive (total 06 mois). Ces études montraient qu'un traitement plus long réduirait le risque d'évolution vers la corticodépendance et les rechutes fréquentes de 80% à 40% [25,27]. Dans notre

série, tous les patients avaient été traités selon le même protocole ainsi ces données n'avaient pas pu être évaluées.

La majorité des études s'accordent à retenir que le délai d'obtention de la rémission initiale comme facteur prédictif de corticodépendance avec cependant une différence dans le délai en nombre de jours allant de 7 à 20 jours [8,10,11,20]. Les résultats de notre étude rejoignent ceux retrouvés puisque nous avons trouvé qu'un délai afin d'obtenir la rémission initiale supérieur à 9 jours était un facteur prédictif de corticodépendance. Ce délai nécessaire afin d'obtenir la rémission supposerait que la cible immunitaire serait moins sensible chez les patients à risque d'évolution vers la corticodépendance ou encore qu'elle rendrait l'organisme plus susceptible aux facteurs déclenchants (rechute) ou qu'elle persisterait dans l'organisme (d'où la corticodépendance) ?

La principale limite de notre étude réside dans sa conception puisqu'il s'agissait d'une étude rétrospective ce qui est inévitablement source de biais notamment par

la présence de données manquantes. Par conséquent, une sous-estimation des résultats est possible. Les autres biais de notre étude étaient le faible effectif et l'inégalité du nombre de patients dans chaque groupe.

De plus, certains patients avaient été suivis pendant seulement une année ainsi l'évolution après la première année vers une corticodépendance pourrait alors être sous-estimée. De ce fait, les résultats doivent être interprétés avec prudence. Une étude prospective avec un suivi de deux ans au moins aurait analysé les différentes informations avec plus d'exactitude.

CONCLUSION

Le délai de la rémission initiale, l'hypercholestérolémie supérieure à 10mmol/l lors du premier épisode et une infection des voies respiratoires déclenchant la première rechute sont des facteurs de risque indépendants de corticodépendance.

Références

- Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362:629-39.
- Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res* 2005;122:13-28.
- Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in childhood : clinical aspects. *Pediatr Nephrol* 2009; 667-702.
- Deschênes G, Leclerc A. Epidémiologie du syndrome néphrotique de l'enfant. *Arch Pediatr* 2010;17:622-3.
- Schachter AD. The pediatric nephrotic syndrome spectrum: clinical homogeneity and molecular heterogeneity. *Pediatr Transplant* 2004; 8:344-8.
- Vivarelli M. Time for initial response to steroids is a major prognostic factor in idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 2010; 156:965-71.
- Nakanishi K. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent-relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:756-62.
- Wong W. Idiopathic nephrotic syndrome in New Zealand children, demographic, clinical features, initial management and outcome after twelve-month follow-up: results of a three-year national surveillance study. *J Pediatr Child Health* 2007; 43:337-41.
- Harambat J. Prediction of steroid-sparing agent use in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:631-8.
- Bérard E, Broyer M, Dehennault M et al. Syndrome néphrotique pur (ou néphrose) corticostéroïde sensible de l'enfant : Protocole de traitement proposé par la Société de Néphrologie Pédiatrique. *Nephrol Ther* 2005;1:150-6.
- Letavernier B, Letavernier E, Leroy S et al. Prediction of high-degree steroid dependency in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:2221-6.
- Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N. Early identification of steroid dependency in Japanese children with steroid-sensitive nephrotic syndrome undergoing short-term initial steroid therapy. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:485-6.
- Rüth EM, Kemper MJ, Leumann EP et al. Children with steroid sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr* 2005;147:202-7.
- Sarker MN, Islam MMSU, Saad T et al. Risk factor for relapse in childhood nephrotic syndrome - a hospital based retrospective study. *Med Coll J* 2012;7:18-22.
- Al Salloum A, Muthanna A, Bassrawi R et al. Long-term outcome of the difficult nephrotic syndrome in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; 23:965-72.
- Lin CY, Lee BH, Lin CC et al. A study of the relationship between childhood nephrotic syndrome and allergic diseases. *Chest* 1990; 97:1408-11.
- Noer MS. Predictors of relapse in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36:1313-20.
- Sureshkumar P, Hodson EM, Willis NS et al. Predictors of remission and relapse in idiopathic nephrotic syndrome: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:1039-46.
- Anderson RF, Thrane N, Noergaard K et al. Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1299-304.
- Kabuki N, Okugawa T, Hayakawa H. Influence of age at onset on the outcome of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:467-70.
- Yap HK, Han EJ, Heng CK et al. Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:1049-52.
- Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Interstitial inflammation, sodium retention, and the pathogenesis of nephrotic edema: a unifying hypothesis. *Kidney Int* 2002; 62:1379-84.
- Takeda A, Takimoto H, Mizusawa Y et al. Prediction of subsequent relapse in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16:888-93.
- El-Melegy NT, Mohamed NA, Sayed MM. Oxidative modification of low-density lipoprotein in relation to dyslipidemia and oxidant status in children with steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Res* 2008; 63:404-9.
- Ghodake SR, Suryakar AN, Ankush RD et al. Role of free radicals and antioxidant status in childhood nephrotic syndrome. *Indian J Nephrol* 2011; 21:37-40.
- Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993;152:357-61.
- MacHardy N, Miles PV, Massengill SF et al. Management patterns of childhood-onset nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2193-201.
- Hodson EM, Craig JC. Corticosteroid therapy for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children: dose or duration? *J Am Soc Nephrol* 2013;24:7-9.
- Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K et al. A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1155-62.