

# Glomerulosclerosis Focal y Segmentaria

Alfons Segarra<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital Arnau de Vilanova. Lleida

## Enlaces de Interés

- [Manejo y tratamiento de enfermedades glomerulares \(Parte 2\): Conclusiones KDIGO](#)

Fecha actualización: 31/03/2018

## TEXTO COMPLETO

### DEFINICIÓN

La glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GSF) es una entidad clinicopatológica que tiene diversas etiologías y mecanismos patogénicos y una lesión anatomopatológica común caracterizada por la presencia de lesiones de esclerosis/hialinosis que afecta a un porcentaje variable de glomérulos (focal) y sólo a una parte de los mismos (segmentaria) [1] [2] [3] [4].

### EPIDEMIOLOGÍA

Su incidencia se estima en unos 0,5-1,5 nuevos casos por 100.000 personas/año [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12]. Según datos del registro Español de glomerulonefritis [5], la GFS representa un 10% de las biopsias realizadas en edad inferior a 65 años y entorno al 5% en enfermos mayores de 65 años. Estos datos son similares a los del registro italiano [6] e inferiores a los registrados en Inglaterra [2] en donde la GFS representa un 20% sobre el total de biopsias. En Europa, su incidencia ha permanecido estable en el transcurso de los últimos 20 años. Por el contrario, tanto en Estados Unidos como en Latinoamérica, se ha descrito un aumento progresivo en el número de casos en el transcurso de los últimos años [7] [12]. En EEUU la GFS es, en la actualidad, la causa más frecuente de síndrome nefrótico del adulto. En el período comprendido entre 1980 y 2000 ha pasado de ser responsable del 0,2 % de los casos de enfermedad renal crónica avanzada a serlo del 2,3 % [7]. En países latinoamericanos, se ha descrito la misma tendencia y, en algunos de ellos, la

GFS se ha convertido en la glomerulonefritis primaria más frecuente por encima de la glomerulonefritis membranoproliferativa [8] [9] [10] [11] [12].

## CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA

La GFS se clasifica en primaria o secundaria en función de si se identifica o no una etiología responsable de la misma [1] [2] [3] [4]. En algunas clasificaciones (Tabla 1), se reserva el término primaria para los casos idiopáticos, lo que excluye las formas debidas a mutaciones en proteínas podocitarias y las debidas a infecciones víricas, toxicidad por fármacos o respuesta adaptativa a la pérdida de nefronas. En otras, por el contrario (Tabla 2), el concepto de forma primaria se identifica con lesión del podocito de causa no adaptativa ni hemodinámica, independientemente de si la lesión es de etiología desconocida, vírica, genética o farmacológica.

## PATOGENIA

Las lesiones de glomeruloesclerosis segmentaria son causadas por lesión irreversible de las células del epitelio visceral o podocitos, aunque algunos datos recientes implican también a las células del epitelio parietal [12] [16]. Los mecanismos patogénicos que causan esta lesión, son poco conocidos tanto en las formas secundarias como en las primarias

### Formas idiopáticas

Se han relacionado [17] [18] [19] [20] [21] con la exposición del podocito a un factor circulante, cuya naturaleza y carácter patogénico todavía no han podido ser identificados. En fecha muy reciente, se ha descrito que en algunos casos, el factor soluble podría ser el receptor soluble de uroquinasa (suPAR) [22] [23] [24] [25], pero los datos de otros estudios recientes [24] [25] indican los niveles de suPAR no son útiles para diferenciar entre GFS y otras glomerulopatías causantes de síndrome nefrótico ni entre formas idiopáticas y secundarias de GFS. Por otra parte, tampoco hay evidencias sólidas sobre su posible papel patogénico en el ser humano y hay controversia acerca de si es más adecuado medir los niveles séricos o urinarios.

Datos recientes describen que los niveles podocitarios de miRNA-193a se hallan elevados en biopsias de enfermos con GFS idiopática pero no en otras enfermedades glomerulares. Este micro RNA inhibe la transcripción de WT-1 y, en consecuencia, de los genes controlados por la misma (NPHS1) y, de esta manera, podría tener un papel en la patogenia de la GFS [26]. Las razones que justificarian este aumento son desconocidas en la actualidad. Por otra parte, datos recientes, indican que la interacción entre talina y β1 integrina podocitaria tiene un papel importante en el control de

la actividad de esta última, puede estar implicada en la patogenia de la GFS y puede ser modulable mediante fármacos como abatacept [27].

#### Formas secundarias no genéticas

Se considera que la lesión podocitaria puede ser debida a un efecto tóxico directo sobre el podocito. En las formas asociadas a infección vírica, por analogía a lo observado en la infección por VIH, se considera que el responsable de la lesión podocitaria puede ser el propio virus, pero no puede descartarse la intervención de citokinas relacionadas con la activación de la respuesta inflamatoria [15] [16].

Las formas adaptativas, se deben a los cambios secundarios a hiperfiltración que se producen como consecuencia de una reducción de masa renal que supera un umbral determinado, de una vasodilatación renal aferente o de ambos a la vez [14] [28] [29] [30]. Tanto en un caso como en el otro, se produce un aumento en el filtrado glomerular por nefrona y una hipertrofia glomerular compensadora que, al no poder acompañarse de un aumento en el número de podocitos, deja áreas de membrana basal sin barrera de filtración funcional y permite el paso de proteínas y macromoléculas a través de la misma [14]. El estrés hemodinámico secundario a la sobrecarga de la nefrona, ocasiona cambios en el fenotipo y función de la célula endotelial y estimula la producción por parte de diversos tipos celulares de citokinas y factores de crecimiento que intervienen en el proceso de esclerosis. A estos factores, puede asociarse estrés oxidativo, isquemia, alteraciones en los ejes auto y paracrinos de señalización podocitaria, entre otros, en función de la etiología responsable [28] [29].

En caso de reducción de masa renal, el riesgo de GFS secundaria depende de tres variables: 1.- La edad de inicio, 2.- El estado del parénquima renal remanente y 3.- El grado de pérdida de masa renal. Cuando la pérdida de masa se produce desde el nacimiento (agenesia renal, nefropatía por reflujo), incluso reducciones de un 50% de masa renal suponen un mayor riesgo de GFS secundaria. En adultos, reducciones de parénquima de 50% (por nefrectomía unilateral), no se asocian a mayor riesgo de GFS y, aunque se estima que es necesaria la reducción de un 75% de masa renal para que aumente el riesgo, la reducción necesaria es menor si el parénquima remanente ha sufrido alguna lesión previa [30] [31] [32] [33] [34] [35].

Los mecanismos por los que la obesidad puede inducir proteinuria, están también relacionados con hiperfiltración glomerular [36] [37] [38] [39] [40]. La prevalencia de proteinuria en individuos con

obesidad extrema es aproximadamente del 2 al 8%. En la mayor parte de los casos, la lesión renal responsable es una GFS. En un estudio en el que se realizó biopsia renal intraoperatoria a individuos obesos sometidos a cirugía bariátrica, se describió que estos enfermos pueden incluso presentar lesiones de GFS asintomáticas [39]. Se ha demostrado que la obesidad induce cambios hemodinámicos renales, con vasodilatación preferente de la arteriola glomerular aferente, incremento del flujo plasmático renal, de la fracción de filtración y de la presión hidrostática del capilar glomerular. La hiperfiltración podría ser iniciada por una menor oferta de sodio a los segmentos distales del túbulo y con ello una activación de los mecanismos de retroalimentación glomerulotubulares. El incremento de la actividad simpática, la hiperinsulinemia y la activación del sistema renina angiotensina, serían factores determinantes en el incremento de reabsorción de sodio [36].

El síndrome de apnea obstructiva del sueño también ha sido asociado a la aparición de lesiones de GFS [41] [42]. Sin embargo, dado que la mayor parte de los enfermos son obesos, es difícil saber si es un factor de riesgo independiente o actúa de forma conjunta a la obesidad.

#### Formas genéticas

En la ([Tabla 3](#)), se resumen los principales genes cuyas mutaciones se han asociado a GFS y su frecuencia en función de la edad de inicio del síndrome nefrótico [45] [46] [47] [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54].

Cuanto menor es la edad de presentación, mayor es la probabilidad de que el síndrome nefrótico sea de herencia monogénica. El 85% de los casos que se presentan en los primeros tres meses de vida y el 66% de los que lo hacen entre el 4º y el 12º mes son causados por mutaciones en uno de cuatro genes (NPHS1, NPHS2, LAMB2 y WT1). La probabilidad de hallar una causa genética en función de la edad de inicio, se representa en la ([Figura 1](#)).

Tanto la edad de inicio del síndrome nefrótico como la evolución a insuficiencia renal crónica, dependen de dos variables:

1.- El gen que sufre la mutación y

2.- El tipo de mutación específica dentro de cada gen y su combinación en los dos alelos.

Como norma, las formas recesivas (NPHS1, NPHS2, LAMB2, PLEC1) causan síndrome nefrótico congénito o que debuta en la infancia mientras que las autosómico dominantes (CDA2P, ACTN4,

TRPC6, IFN2,) pueden tener un inicio tardío y manifestarse en la adolescencia o en adultos jóvenes. WT-1 pueden adoptar ambos patrones. Esta consideración general, debe matizarse con dos consideraciones: 1.- el tipo de mutación y la combinación de mutaciones o de mutación /polimorfismo en ambos alelos es lo que determina la alteración estructural que sufre la proteína y, en consecuencia, el grado de pérdida de función de la misma y su repercusión sobre la estructura renal. 2.- la fase del desarrollo en la que una mutación se vuelve operativa, determina el tipo de lesión histológica observado. La pérdida de función muy temprana interfiere con el desarrollo del glomérulo y causa una esclerosis mesangial difusa o un síndrome nefrótico congénito tipo Finlandés. Las pérdidas de función más tardías, interfieren con los mecanismos de adaptación y reparación glomerular y suelen causar glomeruloesclerosis focal [55] [56].

Entre las formas con transmisión autosómica dominante, las mutaciones en LAMB2 siempre causan esclerosis mesangial difusa y síndrome nefrótico congénito [54] [55]. PLCE1 es la causa más frecuente de esclerosis mesangial difusa y muy rara vez algunas mutaciones pueden dar lugar a GFS de presentación algo más tardía (edad infantil) [49]. WT1, suele causar síndrome nefrótico congénito que se puede asociar a síndrome de Denys-Drash o a síndrome de Frasier [47] [57] [58] [59] [60], pero ha sido descrita como causa de GFS en el 0-13% de casos en adolescentes con patrón de herencia dominante y en el 4% en pacientes mayores de 18 años con casos esporádicos, sin asociación sindrómica [61]. Las mutaciones en TRPC6 se han descrito en el 6-12% de los casos que se presentan entre los 4 meses y los 18 años y por encima de los 18 años, en un 5-6% de los casos con herencia dominante y hasta en un 12% de casos esporádicos [62] [63]. Mutaciones en IFN 2 son de expresión tardía y se han descrito en el 12-17% de casos con herencia dominante, en pacientes mayores de 18 años [53] [64]. Las mutaciones en ACTN4 son también de manifestación tardía y se han descrito en un 3,5% de casos con herencia autosómico dominante [65].

En las formas con herencia autosómico recesiva, las mutaciones homozigotas que afectan de forma grave a la estructura de la proteína, se manifiestan en los tres primeros meses de vida pero hay otras mutaciones o combinaciones mutación heterozigota/ polimorfismos de riesgo que pueden manifestarse en edad infantil o adulta [55] [56].

Las mutaciones en NPHS1, son responsables del 22-44% de los casos de síndrome nefrótico congénito pero se han descrito mutaciones en heterozigosis combinada que se manifiestan en adolescencia y edad adulta y pueden ser parcialmente sensibles al bloqueo de angiotensina II [55] [66].

Las mutaciones en podocina (NPHS2), son responsables del 35-45% de los casos de GFS que aparecen en el primer año de vida [66] pero tienen un espectro clínico mucho más amplio que puede expresarse a lo largo de la infancia, adolescencia y en adultos jóvenes. La edad de presentación y la progresión a insuficiencia renal crónica dependen del tipo de mutación y de la combinación de mutaciones presentes en cada alelo [55] [61] [67] [68] [69] [70] [72] [73] [74] [75].

1.- La presencia de la mutación R 138q en estado homozigoto o la presencia de cualquier mutación que trunque la proteína en un alelo, asociada a cualquier otra mutación en el otro, se asocian a síndrome nefrótico que se inicia a una edad media de 1,7 años [55] [67].

2.- La presencia de dos mutaciones distintas a R138q, se asocia a síndrome nefrótico de inicio más tardío a una edad media de 4,1 años [55].

3.- La combinación del polimorfismo no silente p.R229q en un alelo (presente en un 4-10 % de la población europea y asociado a riesgo de sufrir microalbuminuria) [71]) con otra mutación en NPHS2 en el otro, puede causar síndrome nefrótico con inicio en la adolescencia o en edad adulta (mayor 18 años). La frecuencia de esta asociación varía en distintos estudios, con prevalencias descritas que oscilan entre el 22 y el 25% en formas autosómico recesivas [72] y entre el 0 [48] [67] [73] y el 10-11% [74] [75] en casos esporádicos.

4.- Mutaciones heterozigotas aisladas en NPHS2 se han descrito en un 0-6% de los casos con patrón autosómico recesivo y en aproximadamente un 0,2-2,5% de casos esporádicos [67]. El valor patogénico de estas mutaciones, es tema de debate. A favor del mismo está el hecho de que su frecuencia es mayor en enfermos con GFS que en controles [76] [77], que en algunos casos se ha demostrado su asociación con alteraciones en la distribución de la podocina en biopsias renales [78], que la mitad de los casos que se han descrito han evolucionado a insuficiencia renal [76] y que hay evidencia de recidiva postrasplante en enfermos homozigotos NPHS2 que recibieron un riñón con una mutación heterozigota [69] [77]. En contra, el hecho de que los padres heterocigotos de enfermos con mutaciones homozigotas no presentan proteinuria y son -en principio- sanos, que la edad de inicio de las manifestaciones clínicas descrita, es muy amplia (desde meses hasta 34 años) [76] [77], que algunos de los casos descritos respondieron al tratamiento con esteroides o ciclосsporina A [77] y, por último, que la probabilidad de recidiva de la GFS es muy superior en caso de mutación heterozigota (38-62,5%) que en casos homozigotos o heterocigotos combinados (0-7,7%) [67]. Estos datos, sugieren que la presencia de determinadas mutaciones en heterozigosis o de determinados polimorfismos de riesgo, por si

sola, no es capaz de inducir enfermedad pero puede condicionar la síntesis de proteínas con interacciones `inestables¿ que pueden resultar en una mayor susceptibilidad a la pérdida de la estructura de la barrera de filtración en caso de una agresión externa por causas diversas.

Como se ha señalado anteriormente, la prevalencia de GFS es significativamente superior en pacientes de etnia afroamericana que en enfermos de raza blanca. Esta mayor susceptibilidad se ha asociado con determinados haplotipos de riesgo en una región del cromosoma 22 el gen MYH9, que codifica la miosina IIA no muscular del podocito. La frecuencia de los haplotipos de riesgo es del 60% en afroamericanos vs 4% en americanos de origen europeo [79] [80] [81]. Por otra parte, polimorfismos en ApoL1 se asocian a mayor riesgo de GFS en afroamericanos pero no en pacientes de otras etnias [82] [83] [84]. En contraposición, la prevalencia de mutaciones NPHS2 en individuos de raza negra, es baja [85].

#### Presentación clínica y diagnóstico diferencial entre formas idiopáticas y secundarias

La característica común a todas las formas de GFS es la proteinuria, que puede aparecer como dato aislado, asociada a microhematuria, hipertensión arterial o reducción del filtrado glomerular, en forma de síndrome nefrótico o de una combinación de todas ellas. Las formas idiopáticas y las secundarias a mutaciones, infecciones víricas o toxicidad por fármacos, suelen presentarse en forma de síndrome nefrótico. No obstante, en algunos casos, la proteinuria puede ser menor y la ausencia de síndrome nefrótico no excluye dichas etiologías Aproximadamente, un 50% de los casos presenta microhematuria, aunque la hematuria macroscópica es excepcional en ausencia de trombosis de venas renales.

La hipertensión arterial es relativamente común (25-50% de los casos) en los pacientes adultos, con mayor frecuencia que los niños y habitualmente asociada a reducción del filtrado glomerular [3] [8] [6].

En las formas secundarias a hiperfiltración, se observa proteinuria, que puede llegar a valores dentro del rango de la proteinuria nefrótica, pero, por razones desconocidas, la presencia de un síndrome nefrótico clínico es muy infrecuente y obliga a considerar otras posibles etiologías [38] [87] [88] [89].

Dado que tanto el enfoque terapéutico como el pronóstico son totalmente diferentes en las formas idiopáticas y secundarias, es importante diferenciar entre ambas desde el momento del diagnóstico. En la ([Tabla 4](#)), se resumen las principales características diferenciales que pueden orientar a una u

otra etiología.

Se debe realizar un estudio sistemático para descartar las posibles etiologías víricas, farmacológicas y tóxicas actualmente conocidas. Un aspecto de especial importancia es la identificación de las formas debidas a mutaciones de proteínas de la barrera de filtración ya que, en estos casos no está indicado realizar tratamiento inmunosupresor.

La indicación de realizar estudios genéticos y las posibles mutaciones a estudiar dependen de la edad de inicio, de la presencia o no de síndromes extrarrenales asociados, de la presencia de antecedentes familiares y, en este último caso, del patrón de herencia observado. En la ([Figura 2](#)), se resume el algoritmo propuesto para el estudio genético en función de estos criterios [\[75\]](#) [\[90\]](#) [\[91\]](#). El estudio genético, se indica en los casos congénitos (antes de los 3 meses) y en los que se presentan antes del primer año. A partir del primer año y hasta edad adulta, se aconseja realizarlo si: 1.- hay antecedentes familiares, ya que los resultados pueden tener importancia para el consejo genético, para la selección de posibles donantes emparentados y para la predicción del riesgo de recidiva en caso de trasplante y 2.- en caso de corticorresistencia, aunque hay también opiniones a favor de estudiar NPHS2 antes de iniciar tratamiento con esteroides.

A partir de los 18 años, hay datos a favor de realizarlo en los casos familiares, por las mismas razones expuestas anteriormente [\[90\]](#) [\[91\]](#). En las formas esporádicas, debido a la baja prevalencia esperable [\[61\]](#) [\[73\]](#) no hay un acuerdo sobre las indicaciones y hay dudas sobre el coste/efectividad de analizar posibles mutaciones [\[73\]](#) [\[75\]](#) [\[90\]](#) [\[91\]](#). Se ha propuesto que una aproximación razonable en los enfermos que presentan resistencia a esteroides, sería realizar un estudio genético en dos etapas: en primer lugar, identificar la presencia de la variante pR229Q de NPHS2 y, en caso de hallarla, realizar un estudio del gen NPHS2 para descartar mutaciones asociadas [\[75\]](#). Sin embargo, un estudio reciente, [\[73\]](#) discrepa de este punto de vista y sugiere que un análisis en dos etapas, limitando la secuenciación de NPHS2 a los enfermos que presentan el polimorfismo pR229Q, no identificaría a casi un 50% de los casos debidos a mutaciones en este gen. Por ello, los autores aconsejan estudiar la secuencia entera del gen NPHS2 y los exones 8 y 9 de WT1 en adultos jóvenes con GFS corticorresistente y no sólo en los portadores del polimorfismo p.R229q, y no restringir el estudio WT1 a mujeres. El límite superior de edad para sospechar una forma genética de inicio tardío es difícil de precisar. La inmensa mayoría de formas tardías suelen manifestarse antes de los 25 años, independientemente del patrón de herencia. El debut después de esta edad, es altamente infrecuente pero ha sido descrito a edades tan tardías como los 34 años [\[67\]](#) [\[75\]](#).

## Anatomía Patológica Microscopía óptica

La lesión característica es la esclerosis de segmentos del ovillo glomerular que se distribuyen de forma focal (sólo apreciables en algunos glomérulos) en la muestra de biopsia. La afección es mayor en glomérulos yuxtamedulares, por ello, biopsias excesivamente superficiales pueden llevar a la clasificación errónea de nefropatía por cambios mínimos. Las áreas de esclerosis son característicamente PAS positivas y tiñen intensamente con platametenamina . En tinciones de hematoxilina y PAS, se aprecian como zonas de contenido amorfo y desestructurado con colapso de las luces capilares. Las áreas de esclerosis están integradas por colágenos tipo IV pero también tipo I y III, asociado a otras proteínas de matriz extracelular. Los podocitos circundantes pueden tener aspecto hipertrófico o hiperplásico.

En algunas ocasiones, el contenido tiene un aspecto hialino, eosinofílico y fucsinófilico y tiñe intensamente con el PAS pero no con la plata. Se considera que en estos casos, los depósitos están integrados por acúmulos de proteínas plasmáticas extravasadas al espacio urinario. Algunos patólogos describen estas lesiones como hialnosis en lugar de esclerosis. En una misma biopsia pueden apreciarse lesiones de ambos tipos pero se ignora si la patogenia de las lesiones hialinas es o no la misma que la que causa las lesiones de esclerosis.

Los glomérulos sin lesiones, suelen tener un aspecto normal pero en casos secundarios a respuestas adaptativas o hiperfiltración pueden mostrar aumento de volumen (glomerulomegalia) e hipertrofia o, por el contrario, en casos secundarios a arteriolonefroangioesclerosis, pueden presentar signos indirectos de isquemia. Por otra parte, la pérdida de podocitos puede causar una desestructuración de la arquitectura del ovillo glomerular y dar lugar a una imagen de falso incremento en la celularidad mesangial. A nivel del intersticio, es frecuente encontrar focos de atrofia tubular, fibrosis intersticial e infiltrado inflamatorio. En los túbulos es frecuente encontrar, como en cualquier otra causa de síndrome nefrótico, gotas de reabsorción PAS positivas. Con frecuencia hay algún grado de fibrosis intimal arterial y de arterioloesclerosis hialina, principalmente en adultos. [1] [94] [95] [96] [97].

## Inmunofluorescencia/ Inmunohistoquímica

En los glomérulos sin lesión y en los segmentos del ovillo glomerular que no presentan esclerosis o hialnosis no se aprecian depósitos de inmunoglobulinas o complemento. En las lesiones segmentarias, se aprecia frecuentemente depósitos de IgM y de C3. La evidencia de depósitos mesangiales extensos de IgM en áreas sin esclerosis, debe sugerir el diagnóstico de

glomerulonefritis proliferativa mesangial IgM en lugar de una GFS [97].

#### Microscopía electrónica

Los segmentos de esclerosis /hialinosis son electrondensos y mal delimitados y en su interior se aprecia incremento de la matriz mesangial y colapso de las luces capilares así como estructura de aspecto similar a la membrana basal. Se aprecia un borramiento de los pies podocitarios que suele tener carácter difuso en las formas idiopáticas mientras que en las secundarias suele ser de distribución focal y a menudo limitado a los territorios de esclerosis. Con frecuencia, la célula epitelial se halla desprendida de la membrana basal glomerular (MBG) dejando áreas claras y la membrana basal tiene un aspecto laminado [97].

#### Variantes histopatológicas

Una vez excluidos los procesos de esclerosis segmentaria que aparecen como consecuencia de cicatrización de lesiones de proliferación o de necrosis segmentaria, se ha propuesto una clasificación en 5 variantes morfológicas que pueden observarse tanto en formas idiopáticas como secundarias. Esta clasificación, supone un intento en unificar los criterios de descripción de las lesiones pero, como se comentará más adelante, salvo en el caso de la variante colapsante, su relación con etiologías concretas, respuesta al tratamiento y pronóstico no siempre es clara ni universalmente aceptada. Aunque se describen como formas separadas, la clasificación en una u otra forma requiere la exclusión de las restantes, por ello, en biopsias en las que se aprecian lesiones de distintos tipos, la clasificación está influenciada por el número de glomérulos disponibles y por el número de cortes realizados de cada uno. En la (Tabla 5), se resumen la terminología referente a la descripción de las lesiones y los criterios para la clasificación de cada una de las formas [1] [94] [95] [96] [97].

(Puede hallarse una excelente descripción detallada de las lesiones anatomopatológicas acompañada de imágenes representativas en: [http://www.kidneypathology.com/GE\\_focal\\_y\\_segmentaria.html](http://www.kidneypathology.com/GE_focal_y_segmentaria.html))

#### Curso clínico y pronóstico

Tanto el curso clínico como el pronóstico dependen de si se trata de una forma idiopática o secundaria.

#### Formas idiopáticas

En las formas idiopáticas, se han identificado dos tipos de variables pronósticas relacionadas con: 1.-

Las características clínicas e histopatológicas en el momento del diagnóstico. 2.- La respuesta al tratamiento.

Entre las variables clínicas, las de mayor importancia son la magnitud de la proteinuria y el filtrado glomerular en el momento del diagnóstico . Los casos con proteinuria no nefrótica, presentan una evolución más lenta con preservación de función renal normal en más del 80% a los 10 años de evolución. Por el contrario, los pacientes con síndrome nefrótico, en ausencia de tratamiento, tienen un pronóstico malo, con una probabilidad de evolución a enfermedad renal crónica estadio V del 60-70% a los 15 años. Algunos enfermos presentan una evolución muy rápida en un período de 2-3 años. Estos casos generalmente cursan con proteinurias masivas resistentes a todo tipo de tratamiento. La presencia de insuficiencia renal y de hipertensión arterial suponen un peor pronóstico pero es cuestionable que sean variables pronósticas independientes dado que ambas están claramente relacionadas con la severidad de las lesiones de glomeruloesclerosis y de fibrosis intersticial [4] [86] [98] [101] .

Entre las variables anatomico-patológicas, las más importantes son la extensión de las lesiones de glomeruloesclerosis, atrofia tubular y fibrosis intersticial asociadas. Hay controversia acerca del significado pronóstico de las variantes morfológicas descritas. Los datos disponibles proceden exclusivamente de escasas series retrospectivas. Se acepta que las formas 'tipicas' tienden a responder mejor a esteroides [102] y tienen mejor pronóstico a largo plazo mientras que las formas colapsantes y las celulares responden peor al tratamiento y tienen peor pronóstico [103] [106].

En los enfermos con síndrome nefrótico, la variable con mayor poder predictivo en cuanto al pronóstico de la función renal es la respuesta al tratamiento. La remisión completa del SDE nefrótico se asocia a un pronóstico excelente y la remisión parcial, tiene mejor pronóstico en relación a la ausencia de respuesta (Figura 3) [4] [86] [107] [108].

#### Formas secundarias

En los casos relacionados con exposición a fármacos o tóxicos como pamidronato [109] [118], anabolizantes hormonales [119], interferón [120] [123] o heroína [124] [126], la supresión de los mismos suele asociarse a remisión total o parcial de la proteinuria. Sin embargo, hay casos descritos de evolución a insuficiencia renal progresiva.

Los datos acerca del pronóstico de las GSF secundarias a hiperfiltración son escasos . En las formas con reducción del número de nefronas, como se ha señalado anteriormente, el pronóstico depende

de la edad de inicio y del grado de pérdida de parénquima renal [30] [31] [32] [33]. La función renal al inicio del seguimiento, la magnitud de la proteinuria y el grado de esclerosis glomerular e intersticial son también predictores independientes del pronóstico [38] [41].

#### Tratamiento Formas idiopáticas Criterios de tratamiento

Los pacientes deben recibir tratamiento con corticosteroides (asociados o no a anticalcineurínicos o micofenolato, como se comentará posteriormente) si presentan los siguientes criterios:

- 1.- Síndrome nefrótico y
- 2.- Ausencia de etiologías secundarias.

La respuesta al tratamiento es mejor en caso de función renal normal. En caso de insuficiencia renal, la probabilidad de remisión es menor y el beneficio del tratamiento menos claro pero no hay datos suficientes para descartar que pueda haberlo [127] [130].

#### Corticosteroides

En la actualidad, se considera el tratamiento de primera línea para los enfermos que no presentan contraindicación a los mismos . La probabilidad de respuesta a esteroides, depende de la función renal inicial (menor si insuficiencia renal), del grado de pérdida podocitaria y de la extensión de las lesiones de fibrosis intersticial [131] [133]. La recomendación del tratamiento con esteroides, se fundamenta en los resultados de estudios observacionales y series de casos (Tabla 6) [134] [141]).

La duración del tratamiento y la dosis de esteroides son dos aspectos sobre los que no es posible realizar recomendaciones basadas en altos grados de evidencia, por ello, resulta muy difícil definir un criterio claro e indiscutible de corticorresistencia. Con pautas de duración inferior a 12 semanas, los porcentajes de remisión no superan el 30%, mientras que las máximas frecuencias de remisión se han descrito con tratamientos de 6 a 12 meses [130] [137]. En la (Tabla 7), se resumen las recomendaciones para la dosificación inicial y ajustes de dosis, encaminadas a optimizar la ratio eficacia/toxicidad del tratamiento con prednisona. Se aconseja iniciar el tratamiento con una dosis de 1 mg/kg/día (máximo 80 mg/día) y realizar controles mensuales de la excreción urinaria de proteínas. Dado que la exposición a dosis tan elevadas de esteroides durante largos períodos de tiempo puede inducir efectos tóxicos graves, y que la mayor parte de los enfermos que van a responder presentan algún grado de reducción en la proteinuria en el plazo de 12 a 16 semanas, se considera que el criterio de corticorresistencia puede aceptarse si en el plazo de 12-16 semanas no se ha apreciado ningún cambio en la excreción urinaria de proteínas o bien sí, en caso de haberla

presentado, el enfermo persiste con síndrome nefrótico tras haber finalizado un ciclo de 6 meses de tratamiento. Con este criterio, se han descrito remisiones en un 60-70% de los pacientes con función renal normal en la evaluación inicial [128] [130] [137]. Un 25% de los enfermos mantienen remisiones estables tras tratamiento con esteroides y aproximadamente el 50% presentan corticorresistencia tras el tratamiento inicial o la desarrollan tras una o varias recidivas [134] [141].

#### Inhibidores de la calcineurina.

La indicación de tratamiento con anticalcineurínicos suele realizarse cuando el enfermo cumple criterios de corticorresistencia bien definidos. Sin embargo, en los casos en los que el tratamiento con corticoesteroides implique alto riesgo de efectos adversos (enfermos diabéticos, úlcera péptica, glaucoma, depresión mayor) o sea mal tolerado, es aconsejable acortar el período de exposición a estos fármacos y reducir su dosis, asociando anticalcineurínicos de forma precoz.

Se dispone de datos sobre eficacia de ciclosporina en enfermos corticodependientes y corticoresistentes pero no como tratamiento de primera línea. En ambos casos, la eficacia ha sido contrastada en distintos estudios observacionales y está avalada por los resultados de ensayos clínicos aleatorios ([Tabla 8](#)) [142] [147]. Se aconseja iniciar el tratamiento a una dosis de 5 mg/kg/día, dividida en dos dosis, administradas cada 12 horas, para mantener unos niveles valle entre 150 y 200 ng/ml. El tratamiento debe durar un mínimo de 6 meses y, si al final de este período no se ha conseguido la remisión del síndrome nefrótico, debe considerarse que el paciente presenta resistencia a la CsA. Con esta pauta, suele inducirse remisión completa o parcial aproximadamente en un 60-70% de los casos [127] [131]. En caso de que haya remisión, se aconseja mantener el tratamiento al menos 12 meses y después disminuir progresivamente un 25% cada 2-3 meses hasta la supresión del mismo o la evidencia de recidiva. En los casos recidivantes, se aconseja realizar tratamientos más prolongados pero no hay evidencia que permita aconsejar un período de tratamiento concreto [127] [128] [130]. Un 15-20% de los casos, desarrollan dependencia y requieren tratamiento continuo con dosis bajas de CsA para mantener la remisión. Alrededor del 40% de los enfermos corticorresistentes, son también inicialmente resistentes a la CsA y la mitad de los casos que responden, se hacen resistentes a la CsA. Los datos con tacrolimus tanto como tratamiento de primera línea como en formas de GFS corticorresistente, se limitan a estudios observacionales [148] [151] que sugieren que este fármaco tiene una eficacia y un perfil de toxicidad renal similar a CsA. En niños con GFS corticorresistente, se ha publicado un ensayo clínico [152] en el que se compara la eficacia CsA frente a tacrolimus, en ambos casos asociado a bajas dosis de esteroides, y se concluye que ambos fármacos tienen una eficacia similar pero con un perfil de

efectos adversos extrarrenales distinto y una tendencia a un menor número de rebrotos con tacrolimus. Por ello, en función de estos criterios, tacrolimus podría ser una opción a CsA en determinados pacientes. En adultos es aconsejable iniciar el tratamiento a dosis de 0,06 mg/Kg que posteriormente deben ser ajustadas para mantener unos niveles entre 7 y 9 ng/ml ya que dosis superiores (0,15 mg/kg), se asocian a alta incidencia de nefrotoxicidad [149]. En niños [152] se han utilizado dosis algo superiores (0,1- 0,2 mg/Kg) sin aparente riesgo de nefrotoxicidad. No hay datos en cuanto a la duración del tratamiento ni a la conducta a seguir en caso de obtener remisión total o parcial de la proteinuria pero, probablemente, las recomendaciones realizadas para el tratamiento con CsA, pueden ser válidas también para el tratamiento con tacrolimus.

La utilización de inhibidores de calcineurina debe considerarse contraindicada en enfermos con alteración de la función renal. Parece razonable aconsejar realizar controles muy frecuentes - mensuales- de función renal en enfermos que presentan reducciones incluso leves de filtrado glomerular -menor 80 ml/min- y no aconsejar su uso en los casos en los que los valores de filtrado glomerular son inferiores a 60 ml/min [127] [130].

Si tras 6 meses de tratamiento con estos fármacos, asociados o no a bajas dosis de esteroides, no se obtiene respuesta, debe considerarse que el enfermo es también resistente a los mismos. En esta situación, que ocurre en un 45-50% de los enfermos afectos de GFS de adulto, hasta la fecha, no hay ningún tratamiento cuya eficacia haya sido contrastada en ensayos clínicos aleatorios que haya sido capaz de modificar el curso clínico de la enfermedad [127] [130].

#### Micofenolato

En diversos estudios observacionales, en los que se incluyeron enfermos con distintos criterios de corticoresistencia, tratados con micofenolato a diversas dosis y durante períodos de tiempo también distintos, se ha descrito una reducción significativa de la proteinuria en un porcentaje de enfermos que oscila entre el 30 y el 50 % pero muy escaso numero de remisiones totales o parciales (Tabla 9) [153] [162]. En un ensayo clínico multicéntrico reciente [163], se analizó la eficacia de la asociación de MMF y Dexametasona (Dx) frente a CsA en enfermos con GFS corticorresistente, sin hallar diferencias entre ambos grupos ni a corto ni a largo plazo. El porcentaje de remisiones obtenidos en ambos brazos, fue similar (30% en el grupo MMF + Dx frente a 45% en el grupo CsA) e inferior al observado en los ensayos clínicos previos realizados con CsA frente a placebo (60-70%). El estudio, sugiere que MMF podría ser una opción a CsA en caso de corticoresistencia. Sin embargo, adolece de defectos de diseño que dificultan el análisis de los resultados ya que incluyó enfermos con

proteinuria no nefrótica, no se descartaron adecuadamente las formas secundarias y el concepto de corticorresistencia se definió con un criterio distinto al considerado en la mayor parte de las guías. Por estas razones, los resultados obtenidos, no pueden ser extrapolados a los enfermos con formas primarias que cursan con síndrome nefrótico que cumplen criterios formales de corticorresistencia.

#### Inhibidores de mTOR.

Los estudios realizados con sirolimus en enfermos con GFS corticorresistente son muy escasos. Dos estudios observacionales [164] [165] han descrito resultados favorables con reducciones significativas de la proteinuria e incluso remisiones totales o parciales del síndrome nefrótico, mientras que un ensayo fase II, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de sirolimus en enfermos con GFS resistente a otros inmunosupresores, incluyendo esteroides, debió ser finalizado prematuramente ante la evidencia de incremento en la proteinuria y deterioro de la función renal en 5 de los 6 enfermos incluidos [166].

#### Fármacos alquilantes y citotóxicos

Los estudios observacionales en enfermos corticorresistentes describen una probabilidad de respuesta del 25%, claramente inferior a la observada con anticalcineurínicos [147] [167] [168]. Por ello, estos fármacos no se consideran una buena opción terapéutica en caso de corticorresistencia. Su única posible indicación, aunque discutible por no estar avalada por ningún tipo de evidencia, sería el tratamiento de enfermos con síndrome nefrótico en los que se considere que el tratamiento con inhibidores de calcineurina o MMF no es aconsejable por riesgo de toxicidad renal o extrarrenal.

#### Rituximab

Se han comunicado casos aislados y estudios observacionales que incluyen pocos enfermos [169] [172] sobre la eficacia del tratamiento con rituximab en enfermos con GFS corticorresistente. Los resultados son discordantes tanto en lo que respecta al efecto sobre la proteinuria como en cuanto al efecto sobre la función renal y los estudios muestran heterogeneidad en la definición de resistencia a tratamientos inmunosupresores previos. Con la evidencia disponible en la actualidad no puede hacerse una recomendación razonable sobre si debe o no indicarse rituximab en enfermos con GFS corticorresistente pero los escasos datos referentes a enfermos adultos, no sugieren una expectativa de éxito alta [172] [173].

#### Aféresis

Los resultados descritos con [plasmáferesis](#) e inmunoadsorción en pacientes con GFS de riñón nativo, se basan en pequeñas series de casos en las que los criterios de respuesta y las pautas de tratamiento utilizadas difieren significativamente [174] [178]. No se dispone de estudios aleatorizados. En algunos estudios, se han descrito resultados favorables en enfermos con múltiple resistencia a fármacos mientras que en otros no se ha descrito un efecto favorable. Se ha descrito una prueba ‘*in vitro*’ para demostrar la presencia del supuesto factor circulante y se ha asociado la respuesta a la inmunoadsorción con la presencia de dicho factor [21] [179] [180] pero estos datos carecen de validación externa. Más recientemente, se ha identificado el receptor soluble de la urokinasa como uno de los posibles mediadores circulantes de la lesión podocitaria y se ha descrito que, en la recidiva de la GFS en el riñón trasplantado, la plasmáferesis reduce los niveles del mismo y puede inducir remisión [22]. Estos datos no han sido demostrados en la GFS de riñón nativo. Se han descrito resultados favorables también mediante técnicas de LDL-aféresis selectiva [181] [183] pero se desconoce la base patogénica que justificaría su efecto beneficioso y la experiencia clínica es muy limitada. Los datos disponibles no permiten recomendar el tratamiento con plasmáferesis o inmunoadsorción en GFS de riñón nativo resistente a esteroides, anticalcineurínicos y/o micofenolato mofetil.

#### Tratamientos immunosupresores combinados.

En un estudio observacional reciente [184], se evaluó la eficacia y seguridad de la asociación de CsA y MMF durante 12 meses en 27 enfermos adultos con GFS y criterios bien definidos de resistencia a esteroides y a CsA. El tratamiento no indujo remisiones del síndrome nefrótico en ningún caso y tampoco modificó la pendiente de pérdida del filtrado glomerular. En pacientes en edad pediátrica, los resultados parecen más optimistas ya que se ha descrito que la asociación de CsA y MMF en enfermos con resistencia previa a esteroides y CsA, puede inducir remisión en más del 50% de los casos (total 48%. parcial 8,7%) [157].

#### Otros tratamientos Abatacept

En un estudio muy reciente [27], se ha descrito que Abatacept puede inducir remisiones totales o parciales de la proteinuria y mejorar la función renal tanto en GFS de riñón nativo como en las recidivas de GFS en riñón trasplantado.

#### Adalimumab/rosiglitazona

Se han publicado resultados preliminares de estudios fase I en los que se analiza la eficacia de adalimumab y rosiglitazona en GFS corticorresistente. Los resultados tras 16 semanas de

tratamiento, indican que aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con adalimumab y el 71% de los tratados con rosiglitazona pueden estabilizar la función renal y presentar reducción en la proteinuria. Ambos fármacos están sometidos a evaluación de eficacia y seguridad en estudios fase III [185].

#### Galactosa

Hasta la fecha se han comunicado resultados positivos del tratamiento con galactosa en recidiva de GFS tras el trasplante renal [186] [187]. No obstante, los resultados descritos son difíciles de atribuir a la galactosa debido a que los enfermos, concomitantemente, recibieron otros tratamientos, incluida la plasmaférésis. También se ha descrito remisión del síndrome nefrótico tras el tratamiento con galactosa en GFS de riñón nativo [188].

#### 8.2 Formas secundarias

En las formas secundarias a fármacos y tóxicos, tras la supresión de los mismos suele mejorar la proteinuria . En las relacionadas con infecciones víricas, debe tratarse la infección responsable. En ambos casos, si ha habido lesión irreversible en un número crítico de podocitos, la enfermedad renal puede progresar por mecanismo adaptativo.

En las formas adaptativas, las estrategias de tratamiento se centran reducir la hiperfiltración glomerular y en contrarrestar, en la medida de lo posible, el proceso de fibrogénesis renal [189]. Para ello, aunque la evidencia no es de alta calidad, se aconseja el bloqueo del eje renina-angiotensina, si no hay contraindicación para ello, y obtener un control óptimo de la presión arterial hasta valores inferiores de 130/80 [189] [193]. Los valores de presión arterial, no obstante, deben individualizarse en función del riesgo cardiovascular asociado y de la edad. Otras medidas generales como el tratamiento de la dislipemia, el abandono del tabaco y el control de otros factores de riesgo vascular, se aconsejan pero se desconoce su impacto sobre la evolución de la enfermedad renal. En las formas asociadas a obesidad mórbida, hay evidencias de que la reducción de peso con o sin cirugía bariátrica, tiene un efecto claramente favorable sobre la proteinuria [38] [47]. En las formas asociadas a síndrome de apneas obstructivas del sueño, el tratamiento con CPAP puede ser útil para ayudar a controlar las cifras de presión arterial [194] [197] pero se desconoce si tiene un efecto independiente sobre la evolución de la nefropatía [42] [43] [44].

#### 9.- Glomerulopatía colapsante Definición

La glomerulopatía colapsante (GC) es una podocitopatía definida por un patrón morfológico

consistente en hipertrofia e hiperplasia de las células del epitelio visceral, asociada a colapso del ovillo capilar. El patrón morfológico fue identificado en la década de los 70 [197] [198] [199] [200], y definido con el término con el que actualmente se designa, en 1986 [201].

Debido a que la biopsia pueden observarse al mismo tiempo las lesiones típicas de GC y lesiones de GFS, hay patólogos que la consideran como una variante morfológica de esta última [1]. Sin embargo, tanto el patrón morfológico como el clínico y pronóstico tienen características que la diferencian de las demás variantes morfológicas de GFS descritas anteriormente. De hecho, ante cualquiera de los patrones morfológicos de GFS, la presencia de tan sólo un glomérulo con lesión colapsante, tiene prioridad e impide la clasificación en cualquiera de las demás variantes [1]. Por otra parte, en la patogenia de la GFS típica, la lesión podocitaria resulta en una pérdida del número de podocitos [16], mientras que en la GC, se produce una desdiferenciación (o transdiferenciación) fenotípica, que se refleja en la pérdida de expresión de marcadores de podocito adulto y en la reexpresión de marcadores de proliferación presentes en el podocito fetal, asociada a una proliferación podocitaria. Por ello, en las clasificaciones de las podocitopatías, la GC se describe como enfermedad glomerular primaria, independiente de la GFS o bien se considera como una forma de GFS, asociada a hipertrofia e hiperplasia podocitaria [1] [16].

### Etiología

Aunque la mayor parte de los casos continúan siendo idiopáticos, la lista de posibles etiologías ha ido en aumento. En la ([Tabla 11](#)), se resumen las principales enfermedades que se han asociado a GC [202]. En el presente apartado, se describen las formas no asociadas a infección por VIH. Estas últimas, por sus connotaciones terapéuticas diferenciales, se consideran en un capítulo aparte.

### Epidemiología

La GC es mucho más frecuente en etnia africana, afroamericana y afrocaribeña . Los casos descritos en enfermos de raza blanca, son mucho más infrecuentes y se limitan a asociación con causas genéticas (alteraciones mitocondriales), infecciones por virus de hepatitis C y parvovirus B19, nefropatía IgA, conectivopatías, mieloma, a algunos casos de enfermedad 'de novo' postrasplante y a casos asociados a tratamiento con pamidronato y otros bifosfonatos. En este último caso, a diferencia de las demás etiologías posibles, la mayor parte de los enfermos descritos son de raza blanca [202].

### Clínica

Suele presentarse en forma de síndrome nefrótico con una excreción urinaria de proteínas generalmente muy elevada y, con frecuencia con insuficiencia renal en el momento del diagnóstico [203] [206], planteando el diagnóstico diferencial con las siguientes entidades:

1. trombosis de vena renal,
2. nefropatía membranosa asociada a proliferación extracapilar,
3. nefropatía por cambios mínimos asociada a nefritis intersticial aguda por AINES,
4. nefropatía por cadenas ligeras y otras nefropatías por depósito monoclonal de inmunoglobulinas.

#### Anatomía Patológica.

En la microscopía óptica, en fase precoz, se observa hipertrofia e hiperplasia de podocitos, segmentaria o global que asemeja una pseudosemiluna ya que recubre el ovillo capilar colapsado. A diferencia de la semiluna auténtica, las pseudosemilunas están integradas por células grandes (podocitos hipertróficos e hiperplásicos), se origina en la MBG y carece de depósitos de fibrina. En lesiones más avanzadas, se aprecia obliteración capilar, y áreas de solidificación del ovillo con aspecto de hialinosis o de esclerosis segmentaria o global. Suele haber lesión tubular intensa con vacuolización y degeneración quística tubular. En otros glomérulos pueden encontrarse lesiones de cualquier categoría: esclerosis, hipercelularidad endocapilar, tip lesión o lesiones esclerosantes globales .

En la inmunofluorescencia, no se aprecian depósitos de inmunoglobulinas ni de complemento. Mediante estudios de inmunohistoquímica, puede demostrarse que los podocitos expresan marcadores de proliferación (Ki67) y neoexpresan marcadores de podocito fetal (cyclinas, desmina, cytokeratina, CD68) al tiempo que dejan de expresar marcadores típicos del podocito adulto (CALLA, Glepp1, podocalyxina, synaptopodina, WT-1, p27 ó p57) hecho que también diferencia la GC de las demás variantes de GFS [207] [208] [209] [210].

En la microscopía electrónica se aprecian podocitos hipertróficos con lisosomas secundarios,, fusión pedicelar difusa, desprendimiento de la membrana basal, engrosamiento y retracción de las paredes capilares con disminución u obliteración de luces, tumefacción endotelial, insudación de proteínas plasmáticas, y células espumosas [203] [204] [205] [206].

#### Pronóstico y tratamiento

El pronóstico depende de la posibilidad de identificar una etiología concreta y tratarla. En los casos relacionados con fármacos y tóxicos, habitualmente la retirada de los mismos suele asociarse con remisión total o parcial de la proteinuria. No obstante, como en otras podocitopatías, si el número de podocitos que han sufrido lesión irreversible supera un umbral crítico, es posible que haya evolución a insuficiencia renal crónica aún tras suprimir el agente causal.

En las formas idiopáticas, no es posible hacer recomendaciones de tratamiento basadas en altos grados de evidencia. Los únicos datos disponibles proceden de estudios observacionales [203] [204] [205]. El tratamiento con esteroides se asocia a una probabilidad de remisión parcial del 15% y de remisión total del 9%. A pesar de ello, como la probabilidad de respuesta no es nula, hay partidarios de indicar este fármaco, especialmente si el enfermo presenta función renal normal y escasa fibrosis intersticial [204] [205] [211].

En ausencia de respuesta a esteroides, el pronóstico es malo, con evolución rápida a insuficiencia renal crónica estadio V en un período de 13 a 15 meses tras el diagnóstico y no hay ningún dato que avale la utilidad de otros tratamientos como micofenolato, anticalcineurínicos, agentes alquilantes o plasmaféresis. Por ello, ninguno de ellos puede ser aconsejado como opción terapéutica.

Trasplante renal en enfermos con GFS Recidiva de la GFS en riñón transplantado Prevalencia y factores de riesgo

La prevalencia de recidiva de la GFS idiopática tras el trasplante renal es aproximadamente del 30-40% y se ha mantenido constante a lo largo de los últimos años [213] [214] [215] [216] [217] [218] [219] [220] [221]. El riesgo de recidiva está claramente relacionado con las características clínicas de la enfermedad en el riñón nativo y con el antecedente de recurrencia en un trasplante previo.

Las variables que aumentan el riesgo de recidiva, son:

1. Edad de inicio menor 20 años y especialmente en la infancia
2. Rápida evolución a insuficiencia renal crónica con un intervalo entre diagnóstico y tratamiento sustitutivo renal menor 3 años
3. Raza: en blancos e hispanos el riesgo es aproximadamente el doble que en afroamericanos.
4. Ausencia de antecedentes familiares

5. Hipercelularidad mesangial en la biopsia renal de riñón nativo.
6. Pérdida previa del injerto por recidiva de GFS (probabilidad del 80-100 % de nueva recidiva)

En pacientes sin ninguno de los anteriores factores de riesgo, la probabilidad de recidiva oscila sobre el 10-20%, mientras que en enfermos jóvenes con rápida progresión previa se sitúa alrededor del 50% y, en caso de recidiva previa, en cifras del 85-100% [214] [218] [221] [222].

En algunos estudios, se ha descrito que el riesgo de recidiva depende del tipo de tratamiento de inducción utilizado pero los datos son algo contradictorios. Algunos autores han descrito un mayor riesgo si la inducción se realiza con suero antilinfocitario [223] y otros si se realiza con anti IL-2 [224] [225] o con alemtuzumab en lugar de con suero antilinfocitario [226]. Estos datos, sin embargo, no han sido confirmados en otros estudios [227] [228]. Se ha descrito también una mayor frecuencia de recidiva (50%) en enfermos en los que se realizó nefrectomía previa de riñón nativo que en los que no se realizó (22%) y se ha sugerido que el riñón nativo podría actuar de captor de un hipotético factor de permeabilidad [228] [229]. Los datos sobre la influencia de la variante histológica de GFS en la probabilidad de recidiva, no son concluyentes y, aunque puede haberla, tampoco se ha demostrado que deba haber necesariamente concordancia entre la variante en riñón nativo y la que se observa en riñón transplantado [230] [231]. Se ha sugerido que un nivel de suPAR elevado previo al trasplante podría aumentar el riesgo de recidiva pero estos datos no han sido confirmados en otros estudios [22]

La probabilidad de pérdida del injerto por recidiva de la GFS es del 40-50% pero la respuesta al tratamiento aumenta significativamente la supervivencia. Aproximadamente un 15% de los pacientes con GFS idiopática que reciben un trasplante renal, pierden el injerto por recidiva [213] [219] [220] [222].

#### Clínica

Aunque es posible apreciar recidivas más tardías, el 80% de casos se evidencian en las 4 primeras semanas postrasplante (primeras 2 semanas en niños) en forma de reaparición de proteinuria o de síndrome nefrótico [216] [221] [232]. Interpretar adecuadamente el valor de la proteinuria postrasplante como indicador de recidiva, requiere conocer cuál era el nivel de excreción urinaria de proteínas previo al trasplante. Dado que la respuesta al tratamiento y el pronóstico dependen de la rápida instauración del tratamiento, se aconseja un abordaje preventivo realizando controles muy frecuentes de proteinuria a partir del momento del trasplante. Algunos autores sugieren realizar

controles sistemáticos de la proteinuria desde el primer día postrasplante, con frecuencia diaria durante la primera semana, semanal durante el primer mes y mensual hasta el final del primer año [233].

La confirmación diagnóstica de recidiva requiere la práctica de una biopsia renal. En la biopsia pueden apreciarse lesiones típicas de GFS en cualquiera de sus variantes morfológicas y no es obligado que haya concordancia con el patrón morfológico observado en riñón nativo [230] [231]. Si el estudio se realiza de forma muy precoz, es posible no observar todavía lesiones en microscopia óptica. En estos casos, es imprescindible realizar microscopia electrónica para demostrar la presencia de borramiento de los pies podocitarios [233]. En un estudio reciente, [234] se ha descrito que la presencia en orina de Apo A1b, una forma de alto peso molecular de la ApoA1, está específicamente asociada a recidiva y puede ser útil para identificar a los enfermos con recidiva de GFS de otras causas de proteinuria postrasplante pero estos datos requieren ser confirmados en estudios más amplios.

La presencia de un patrón de GFS, requiere el diagnóstico diferencial entre recidiva y GFS `de novo'. La frecuencia de esta última, se situa en valores menor 1% pero es difícil de determinar debido a que en muchos casos se carece del dato de cuál fue la enfermedad renal causante de la insuficiencia renal en el riñón nativo y no es posible distinguir entre recidiva o enfermedad `de novo' [235] [236]. La GFS `de novo' puede ser idiopática pero también se ha asociada a la presencia de anticuerpos contra el receptor de la angiotensina II [237], a infecciones (virus BK, parvovirus) [238] [239] [240], toxicidad por inhibidores de mTOR [241] o bifosfonatos [242]. La evidencia de GFS en riñón nativo o de recidiva en trasplante previo, la aparición de proteinuria en las primeras 4 semanas y la ausencia de otras etiologías, indican alta probabilidad de recidiva mientras que la y la reaparición de proteinuria a partir del tercer mes (y sobretodo a partir del primer año), la exposición a infecciones víricas o a nefrotóxicos, sugeriría una lesión `de novo'.

## Tratamiento

Los datos sobre el tratamiento de la recidiva de la GFS proceden en su totalidad de series de casos y de estudios observacionales. Se ha descrito, que la administración preventiva de rituximab puede reducir el riesgo de recidiva [243] [244]. El efecto preventivo de la plasmaféresis, es controvertido [245] pero hay datos que indican que en enfermos de alto riesgo puede reducir el riesgo de recidiva por lo que algunos grupos la aconsejan para minimizar el riesgo en este tipo de enfermos [246] [247].

Con la evidencia disponible, se considera que ante la demostración de recidiva, el tratamiento con plasmaféresis, asociado o no a otros inmunosupresores, puede inducir la remisión y mejorar el pronóstico [248] [249] [250] [251] [252]. En casos en los que confluyen factores de alto riesgo y especialmente si hay evidencia de recidiva en un trasplante previo, la indicación es incuestionable y ampliamente aceptada. También hay un consenso extendido en indicar plasmaféresis cuando la recidiva se detecta en las primeras 4 semanas y algunos grupos extienden este período hasta los 12 meses. En estos casos, hay datos que sugieren que la probabilidad de respuesta al tratamiento es mayor cuanto menos lesiones de hialinosis o de esclerosis focal se observen en la biopsia. Por ello, en algunos protocolos, la plasmaféresis se indica de forma inmediata ante la presencia de proteinuria y confirmación anatomo-patológica. En otros, por el contrario, se reserva la indicación para los enfermos con síndrome nefrótico y, en otros casos, se requiere la demostración de que no se trata de una GFS `de novo`.

En los enfermos en los que se evidencia proteinuria y patrón de GFS a partir de los 12 meses, se aconseja descartar sistemáticamente las etiologías casuantes de GFS `de novo` y asociar bloqueantes de angiotensina II y estatinas. Si tras el estudio se concluye en que se trata de una recidiva, puede indicarse tratamiento con plasmaféresis de forma similar a la descrita en caso de recidiva temprana. En niños, algunos grupos [253] [254], abogan por utilizar ciclofosfamida en lugar de plasmaféresis e indican esta última sólo si la ciclfosfamida fracasa en inducir la remisión.

No hay datos que indiquen el número de sesiones de plasmaféresis que deben realizarse antes de considerar que no hay respuesta ni cuál debe ser la duración del tratamiento en caso de que haya remisión. En algunos protocolos, se aconseja realizar una sesión/día durante 3 días consecutivos y posteriormente a días alternos un total de 9 sesiones (2 semanas de tratamiento total) mientras que en otros, se aconseja realizar tratamiento con una pauta de frecuencia descendente durante un total de 9 meses [252]. Suelen realizarse recambios de 1,5 volúmenes de plasma, utilizando albumina como reposición, pero algunos grupos utilizan reposición parcial con gammaglobulinas.

Se ha descrito que la asociación de ciclofosfamida [253] [254] [256] o ciclosporina intravenosa [257] [258], puede aumentar significativamente la probabilidad de respuesta por lo que en algunos protocolos se indican estos fármacos en combinación con la plasmaféresis. Algunos, pero no todos los datos publicados con rituximab asociado a plasmaféresis, indican que este fármaco puede aumentar la probabilidad de remisión [269] [270] [271] [272] [273].

Como media, la probabilidad de respuesta al tratamiento con plasmaféresis oscila entre el 50 y el

60% [263] [264] [265]. En los casos en los que se ha asociado plasmaféresis prolongada con ciclosporina intravenosa, se ha descrito una frecuencia de remisiones entre el 69 y el 90% [252] [257] [258].

En ausencia de respuesta a plasmaféresis, el tratamiento es sintomático con bloqueantes de angiotensina II y estatinas . En algunos casos se ha descrito buena respuesta con altas dosis de galactosa [187] [188]. En un caso aislado se ha descrito respuesta favorable a tratamiento con anti TNF ? [266] y un estudio reciente [27], ha descrito excelentes resultados con abatacept que requieren ser confirmados en futuros estudios.

#### Selección del tipo de donante para un primer trasplante

Los datos disponibles indican que el análisis debe ser realizado de forma independiente en niños y en adultos.

En adultos, los datos del RADR [264] describen una frecuencia de recurrencia similar en riñón de donante vivo (DV) y de cadáver (DC) y, en el análisis multivariado, la probabilidad de pérdida del injerto es superior en caso de DC. Los datos del USDRS [219] indican que la supervivencia de la función renal a los 5 años con riñón de DV es del 95%, cifra significativamente superior a la observada con DC.

En niños, varios estudios entre 1989 y 1999 describieron un mayor riesgo de pérdida del injerto en riñones de DV [216] [267] [268] [269] [270]. Datos del NAPRCTS de 2010 [271] indican que con riñones de DV, la supervivencia renal a los 5 años es menor en enfermos con GFS que en otras glomerulonefritis (69% vs 80%) mientras que en casos de DC, la supervivencia es del 65% tanto en GFS como en otras enfermedades glomerulares. Estos datos, indican que, aunque los resultados en cuanto a pérdida del injerto son similares en DV y en DC, en niños con GFS, se pierde la ventaja que en cuanto a supervivencia supone el trasplante de DV. Estos resultados han sido confirmados en otros estudios [272].

Identificar si hay alguna mutación y el tipo de mutación del que se trata tiene implicaciones en la selección del tipo de receptor.

En familias con patrón autosómico dominante, la selección de un donante vivo es muy compleja. Los datos disponibles [55] [61] [65] [67] [90] [91] [92] sugieren que un donante de edad superior a 30-35 años muy probablemente no va a ser portador de ninguna mutación patogénica si la enfermedad

renal no se ha manifestado ya clínicamente en el momento de considerar la donación. Sin embargo, por debajo de esta edad, aunque es altamente infrecuente, no es posible descartar que el donante presente una mutación de inicio muy tardío con potencial para causar enfermedad renal. Por esta razón se aconseja realizar siempre un estudio genético del receptor y, si se detecta alguna mutación, estudiar a los posibles donantes y con el nivel de evidencia actual, desaconsejar la donación si estos la presentan [91] [92].

En las formas autosómico recesivas, las consideraciones sobre la posibilidad de trasplante renal de DV, son diferentes. La probabilidad de recidiva es generalmente muy baja pero se ha descrito recurrencia en un 25% de enfermos con mutaciones homozigotas NPHS1 (en la mitad de los casos con presencia de anticuerpos antinefrina) [273]. En el caso de NPHS2, la frecuencia de recidiva descrita depende del tipo de mutación detectada en el potencial receptor. Oscila entre el 0 y el 8% en enfermos con 2 mutaciones en homozigosis o en heterozigosis combinada pero puede llegar hasta el 38-62% en enfermos con una mutación heterozigota aislada o asociada a polimorfismos de riesgo (en los que el valor patogénico de la mutación, es materia de debate) [67] [90] [91] [92]. Por otra parte, se han descrito recidivas en niños portadores de mutaciones homozigotas NPHS2 que recibieron un riñón de sus padres [69] [77]. Por ello, en casos con mutaciones NPHS2 homozigotas, algunos autores advierten del posible riesgo que conlleva un trasplante renal de padres biológicos (portadores heterozigotos obligados) y en el caso de considerar otros familiares, destacan la importancia de asegurar previamente que el donante no es portador de una mutación heterozigota NPHS2 asintomática cuyo significado patogénico postrasplante, es incierto. Además, se han descrito casos en los que el donante heterozigoto presentó un síndrome nefrótico y enfermedad renal progresiva por GFS tras la donación del riñón a un familiar [270]. Aunque ninguna guía contraindica la DV en estas circunstancias [274] [275], sus recomendaciones coinciden con diversas opiniones [270] [272] en llamar a la prudencia y advierten de la necesidad de informar detalladamente de los riesgos posibles a donantes y a receptores.

En formas esporádicas sin factores de riesgo asociados, la probabilidad de recidiva no es superior y, hasta el momento, no hay ningún dato epidemiológico que indique que la probabilidad de ser portador de una mutación NPHS2 en heterozigosis o de un polimorfismo de riesgo sea superior en donantes emparentados.

Con estos datos, se considera que en adultos, puede indicarse un primer trasplante de DV. En casos en los que la progresión en riñón nativo haya sido rápida y/o haya alguno de los factores de riesgo de

recidiva que se detallan anteriormente, debe informarse de la posibilidad de que haya una recidiva y de los riesgos que ello comporta en cuanto a supervivencia del injerto. En niños, algunas guías [276] aconsejan explícitamente evitar el trasplante de DV mientras que otras [274] [275] lo consideran sólo una contraindicación relativa y opiniones recientes de expertos defienden que esta opción no debe contraindicarse de forma absoluta [270] [272].

#### Selección del tipo de donante para trasplante tras pérdida del injerto por recidiva

Se ha sugerido que tras la pérdida de un trasplante renal por recidiva de GFS, la realización de un nuevo trasplante debería postponerse 1 ó 2 años para minimizar el riesgo de recidiva [277]. Sin embargo esta recomendación tiene una bajo nivel de evidencia. Dado que la probabilidad de recidiva y de pérdida del injerto son muy altas en un nuevo trasplante [214] [215] [216] [217] [218]), tanto las opiniones de expertos como las expresadas en las guías desaconsejan realizar un trasplante renal de DV en enfermos que hayan perdido el injerto por recidiva de la GFS [274] [275] [276].

---

#### TABLAS

Idiopática o primaria	
Secundaria	
<b>-1. Mutaciones</b>	<b>•4. Respuestas renales adaptativas</b>
•Nefrina	–A. Reducción de masa renal
•Podocina	•Oligomeganefronia
•Actinina 4	•Agenesia renal
•WT-1	•Displasia renal
•C2AP	•Nefropatía por reflujo
•TRCP...	•Cicatrización de lesiones segmentarias proliferativas o necróticas
<b>-2. Infecciones víricas</b>	•Nefrectomía parcial extensa
•HIV-1	•Reducción número de nefronas de cualquier causa
•Parvovirus B19	–B. Masa renal normal
•CMV	•Hipertensión
•VHC	•Nefroangiosclerosis
•SV-40	•Obesidad
<b>-3. Tóxicos/fármacos/drogas</b>	•Apneas obstrutivas del sueño
•Heroína	•Cardiopatías congénitas
•Interferon	•Anemia falciforme
•Litio	
•Pamidronato	
•Sirolimus	
•Esteroides anabolizantes	

Tabla 1. Clasificación etiológica GSF

• Lesión primaria de la célula epitelial
–De causa desconocida ( idiopática)
–Enfermedades virales (nefropatía asociada al VIH, parvovirus B19, hepatitis C)
–Fármacos / drogas (heroína, pamidronato, litio, esteroides anabolizantes)
–Trastornos genéticos (podocina, actinina-4, TRCPC...)
• Familiar
• Esporádico
• Lesión podocitaria secundaria a alteraciones hemodinámicas o pérdida de masa renal
–Nefropatía por reflujo
–Displasia renal
–Oligomeganeфрния
–Obesidad
–Anemia falciforme
–Asociada a enfermedades glomerulares primarias
–Secundaria a GN proliferativa focal
–Secundaria a nefropatías hereditarias (síndrome de Alport)

Tabla 2. Clasificación etiológica GSF 2

Gen	Herencia	Localización	Edad de inicio			
			< 3 m	4 – 12 m	12m – 18 a	Familiar > 18a
NPHS1	AR	P /SD	40%	0-2%	14%	ND
NPHS2	AR	P/SD	0-51%	19-41%	0-18%	4-24% 0-11%
LAMB2	AR	MBG	3-9%	5%	ND	ND
PLEC1	AR	P	0-50%	ND	ND	0 0
MYOE1	AR	P	ND	ND	0-4%	ND ND
C2AP	AD	P/SD	ND	ND	0-11%	0 0
WT1	AD	P	0-16%	9-13%	0-13%	0 4%
ACTN4	AD	P	ND	ND	0	3,5% 0
TRPC6	AD	P	ND	5%	0-6%	0-12% 0-2%
INF2	AD	P	ND	ND	ND	12-17% 1%

NPHS1 ( nefrina) , NPHS2 ( podocina), LAMB2 ( laminina), PLEC1 ( ) , MYOE1 , C2AP, WT1 , ACTN 4 TRPC6, INF2. AD: autosómico dominante. AR: autosómico recesivo, P: podocito, SD: diafragma de filtración, MBG: membrana basal glomerular, ND: no disponible.

Mutación NPHS2	Familiar (AR) n :230	Esporádico n: 671
<b>Homozigota o heterozigota combinada</b>	<b>82 (35,6%)</b>	<b>53 (7,9%)</b>
<b>Heterozigota + R229q</b>	<b>33 (14,3%)</b>	<b>2 ( 0,29%)</b>
<b>Heterozigota simple</b>	<b>0-14 (0-6%)</b>	<b>14 (2%)</b>
<b>Variantes</b>	<b>0</b>	<b>11 (1,6%)</b>
<b>Polimorfismos no silentes</b>	<b>0</b>	<b>44 (6,5%)</b>
<b>Total</b>	<b>122 (53%)</b>	<b>124 (18,6%)</b>

Tabla 3. Prevalencia de mutaciones en los principales genes asociados a glomeruloesclerosis segmentaria y focal en función de la edad de presentación

Variante	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<b>Clásica o NOS ( not otherwise specified)</b>	Por lo menos 1 glomérulo con aumento segmentario de la matriz obliterando la luz capilar  Puede haber colapso segmentario de la pared capilar glomerular sin hiperplasia podocitaria.	Perihiliar Celular Tip Colapsante
<b>Perihiliar</b>	Por lo menos 1 glomérulo con lesiones de hialinosis perihiliar con o sin esclerosis.  >50% de los glomérulos con lesiones segmentarias deben tener esclerosis o hialinosis perihiliar	Celular Tip Colapsante
<b>Celular</b>	Por lo menos 1 glomérulo con hipercelularidad segmentaria endocapilar ocultando la luz, con o sin células espumosas o kariorrexis, comprometiendo por lo menos 25% del ovillo.	Tip Colapsante
<b>Tip</b>	Por lo menos 1 lesión segmentaria que compromete el dominio tubular (Tip) (25% externo del tuft cercano al origen del túbulo proximal).  El polo tubular debe estar identificado en la lesión.  La lesión debe tener o una adhesión o confluencia de podocitos con células parietales o tubulares en la luz o el cuello tubular.  La lesión puede ser celular (<50% ovillo) o esclerosante (<25% ovillo)	Colapsante
<b>Colapsante</b>	Al menos 1 glomerulo con colapso capilar segmentario o global rodeado de podocitos con aspecto hipertrófico e hiperplásico	

Tabla 5. Variantes histopatológicas de GFS según la clasificación de Columbia

Referencia	Nº de enfermos	Remisión total o parcial
<b>10</b>	<b>32</b>	<b>18 (56%)</b>
<b>11</b>	<b>38</b>	<b>22 (57,8%)</b>
<b>12</b>	<b>18</b>	<b>7 (39%)</b>
<b>13</b>	<b>59</b>	<b>36 (61%)</b>
<b>14</b>	<b>30</b>	<b>17 (56,6%)</b>
<b>17</b>	<b>32 &gt; 16 semanas</b>	<b>24 (75%)</b>
	<b>39 &lt; 16 semanas</b>	<b>18 ( 46%)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>248</b>	<b>142 ( 57%)</b>

Tabla 6. Resultados de los principales estudios observacionales en los que se analiza la eficacia del tratamiento con glucocorticoides en enfermos con GFS idiopática

**Esquema de dosis inicial y modificaciones de dosis para optimizar el perfil de eficacia/seguridad del tratamiento con prednisona**

**1.- Dosis inicial 1 mg/kg/día ( max 80 mg/día) en dosis única administrada por la mañana en ayunas**

**2.- Controles analíticos: datos mínimos: glucemia, función renal, proteinuria/24 h**

1<sup>er</sup> control a las dos semanas

Siguientes: c/4-6 semanas hasta supresión del tratamiento

**3.- Evaluación de eficacia, como máximo a las 12 semanas si no ha habido respuesta antes**

**Remisión completa ( proteinuria < 300 mg/día o ratio prot/creat < 0,3 g/g**

Mantener dosis 2 semanas tras evidencia de remisión y reducir un 30% c/mes hasta supresión o evidencia de recidiva . Si recidiva, mantener la dosis de esteroides prescrita en el momento de la detección de la recidiva y asociar ciclosporina si FG > 60 ml/min o micofenolato si FG < 60 ml/min

**Remisión parcial ( proteinuria < 3,5 gramos/día y > 300 mg/día o ratio prot/creat > 0,3 g/g**

Reducir lentamente en 6 meses a razón de 10 mg/mes hasta supresión o evidencia de recidiva.

Si recidiva, mantener la dosis de esteroides prescrita en el momento de la detección de la recidiva y asociar ciclosporina si FG > 60 ml/min o micofenolato si FG < 60 ml/min

**Reducción de proteinuria sin criterios de remisión**

Analizar la evolución de la proteinuria a las 14 y 16 semanas

**Si persiste la reducción progresiva**

Asociar ciclosporina si FG > 60 ml/min o micofenolato si FG < 60 ml/min

Reducir la dosis de esteroides en 6 meses a razón de 10 mg c/mes c/mes hasta supresión

**Si la proteinuria queda estabilizada y no se reduce más**

Asociar ciclosporina si FG > 60 ml/min o micofenolato si FG < 60 ml/min

Reducir esteroides un 30% c/mes hasta supresión

**Ausencia de respuesta**

Asociar ciclosporina si FG > 60 ml/min o micofenolato si FG < 60 ml/min

Reducir esteroides un 30% c/mes hasta supresión

Tabla 7. Recomendaciones para el tratamiento con glucocorticoides en enfermos con GFS idiopática

Autor	Ref	Tipo de estudio	Duración tratamiento previo con esteroides (semanas)	n	Dosis de CsA mg/kg/día y duración (meses)	Remision total/completa %	Recidivas
Cattran	25	ECA	14	26	3-4 mg/kg 6 m	69 / 12	60
Heering	26	ECA	8	34	5 mg/kg 23 meses	60	40
Ponticelli	21	ECA	6	22	5 mg/kg 6-12 m	13-feb	45
Meyrier	22	OBS	ND	27	5/ mg/kg > 6 meses	30 / ND	ND
Niaudet	23	OBS	ND	20	150/200 mg/m <sup>2</sup> Prednisona 100 mg/m <sup>2</sup> 6 meses	30	-
Lieberman	24	ECA	4	15	6 mg/kg 6 meses	66,6	ND

Tabla 8. Resultados de los principales estudios en los que se analiza la eficacia de ciclosporina A en enfermos con GFS idiopática resistente a esteroides. ECA: ensayo clínico aleatorio, ND: no disponible, OBS: observacional, Ref: referencia bibliográfica

Autor	Ref	n	Indicacion	Resultado
Radhakrishnan J	32	11	Resistencia a Cs A y a esteroides	No respuesta
Al-Lehbi	33	6	Resistencia a esteroides ( 12 semanas) y a CsA	No respuesta
Choi	34	18	Resistencia a esteroides y a CsA	RP( 30%) Supresión de esteroides
Cattran	38	18	Resistencia a esteroides y, en la mitad de los casos, resistencia c CsA , ciclofosfamida o clorambucilo	Ninguna RC RP: 44% RP a los 12 meses 4/18 ( 22,2%) Progresión a IRC (16,6%)
Nikibakhsh AA	36	23	Resistencia a esteroides y a CsA. El micofenolato se asoció a CsA durante 6 meses	RC : 47,8% RP: 8,7% tras 6 meses de tratamiento combinado con CsA y micofenolato
Segarra	39	22	Resistencia a esteroides y a CsA y, en algunos casos a clorambucilo o ciclofosfamida.	RC: 9% RP: 18%
Gargah	40	4	Resistencia a esteroides y CsA	No respuesta

Tabla 9. Resultados de los principales estudios en los que se analiza la eficacia de micofenolato en el tratamiento de la GFS resistente a esteroides y a anticalcineurínicos. Ref: referencia bibliográfica.

RC: remisión completa. RP: remisión parcial. CsA: Ciclosporina A

<b>Fármacos:</b>
Pamidronato y otros bifosfonatos
Acido valproico
Interferones $\alpha$ , $\beta$ y Y
Esteroides anabolizantes
<b>Infecciones víricas:</b>
VIH
Virus hepatitis C
Citomegalovirus
Parvovirus B19
Tuberculosis pulmonar
Leishmaniasis
<b>Enfermedades Inflamatorias.</b>
Síndrome de Still
<b>Enfermedades autoinmunes</b>
Lupus
Enfermedad mixta del tejido conectivo
Lupus like
<b>Hematológicas</b>
Mieloma
Leucemia monoblástica aguda
Síndrome hemofagocítico
<b>Post-trasplante renal</b>
<b>Genéticas</b>
Defectos en COQ2
Polimorfismos MYH9 y Apol 1

Tabla 10. Etiologías asociadas a glomerulopatía colapsante

Características	Idiopáticas y secundarias no debidas a respuestas adaptativas	Secundarias a respuestas adaptativas e hiperfiltración
<b>Clinicas</b>	Inicio habitualmente agudo Síndrome nefrótico clínico Microhematuria (25-50%)	Proteinuria aislada o asociada a microhematuria e hipertensión habitualmente asintomática Obesidad mórbida Síndrome de apneas obstructivas del sueño Antecedentes de enfermedades causantes de reducción de numero de nefronas Hipertensión asociada a enfermedad vascular Ausencia de edema
<b>Laboratorio</b>	Albumina < 3,5 g/dL	Albumina > 3,5 g/dL
	Hipercolesterolemia	Hipercolesterolemia posible pero leve y no superior a lo esperable en función de edad y factores de riesgo vascular
<b>Anatomía patológica</b>	Volumen glomerular normal	Glomerulomegalia
	Fusión podocitaria difusa	Fusión podocitaria limitada a zonas de esclerosis

Tabla 4. Carácteristicas clínicas y bioquímicas para el diagnóstico diferencial entre formas de GFs idiopáticas y secundarias.

## IMÁGENES

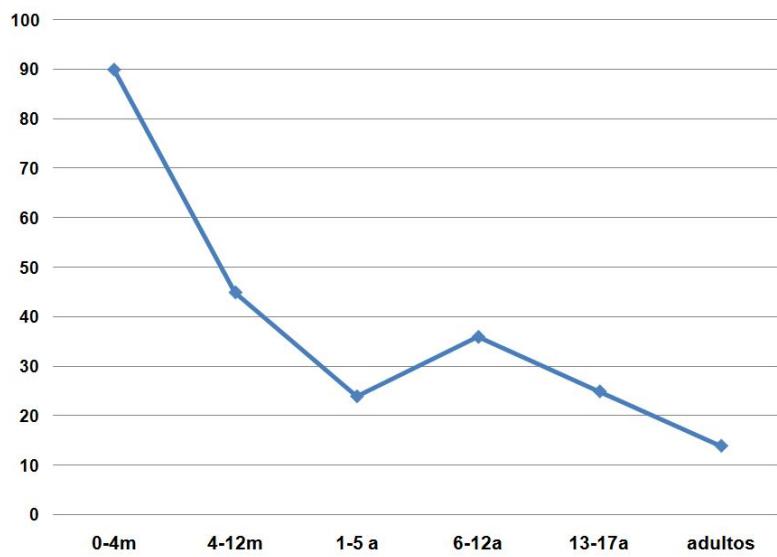


Figura 1. Probabilidad de hallar mutaciones en función de la edad de inicio

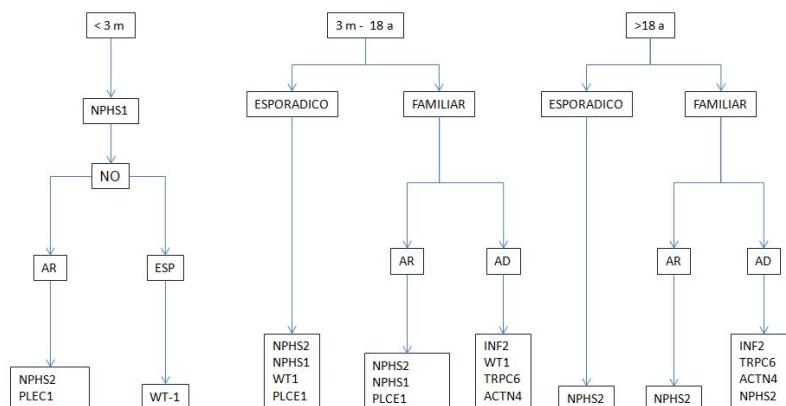


Figura 2. Algoritmo propuesto para el estudio genético en función de la edad de inicio, de la presencia de antecedentes familiares y del patrón de herencia observado en formas de GFS no sindrómicas.

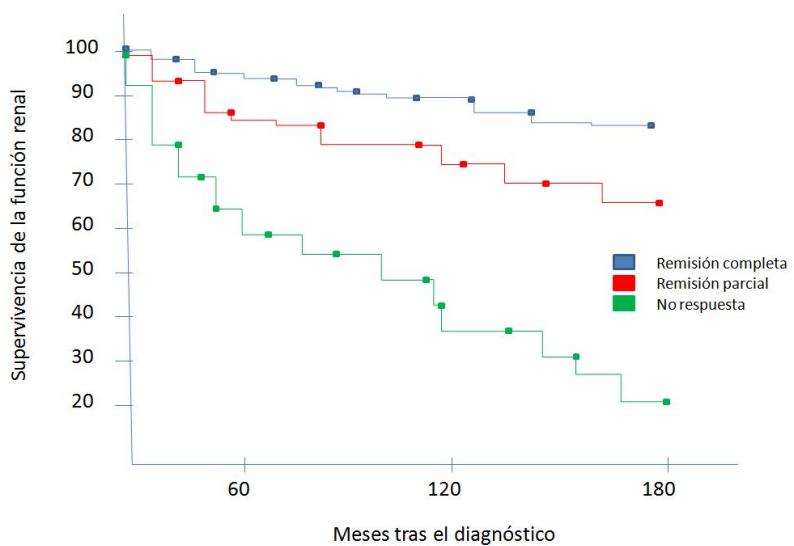


Figura 3. Pronóstico en función de la respuesta al tratamiento

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrology* 2003 ; 23:117-34. [Pubmed]
2. Cameron JS: Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Supl. 6): 45-51 [Pubmed]
3. Rossmann P, Matousovic K, Kaslik J. Focal and segmental glomerulosclerosis associated with the nephrotic syndrome: fine structure, pathogenetic aspects and clinical significance. *Beitr Pathol.* 1973 ;149:363-76. [Pubmed]
4. Habib R, Gubler MC. Focal sclerosing glomerulonephritis. *Perspect Nephrol Hypertens.* 1973;1 Pt 1:263-78. [Pubmed]
5. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R, Spanish Registry of Glomerulonephritis. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004; 66:898. [Pubmed]
6. Schena FP, the Italian group of Renal Immunopathology. Survey of the Italian registry of renal biopsies. Frequency of the renal diseases for seven consecutive years. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 418-426 [Pubmed]
7. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB: Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44: 815-825 [Pubmed]
8. Bahiense-Oliveira M, Saldanha LB, Mota EL, et al: Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing *Clin Nephrol* 2004; 61: 90-97
9. Mazzuchi N, Acosta N, Caorsi H: Frequency of diagnosis and clinic presentation of glomerulopathies in Uruguay. *Nefrologia* 2005; 25:113-120
10. Hurtado A, Escudero E, Stromquist CS, et al. Distinct patterns of glomerular disease in Lima, Peru. *Clin Nephrol* 2000; 53: 325-332 [Pubmed]
11. Castillo ZM; Matsuoka SJ; Asato H C et al: Glomerunefritis primarias: Frecuencia de presentación en el período 1996 y 2005, en Lima, Perú. *Rev. Soc. Peru. Med. Interna* 2005; 18: 15-21 [Pubmed]
12. Malafrente P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betônico GN: Paulista registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3106-3114 [Pubmed]
13. Daskalakis N, Winn MP: Focal and segmental glomerulosclerosis: Varying biologic mechanisms underlie a final histopathologic end point. *Semin Nephrol* 2006;26 :89-94. [Pubmed]
14. Rennke HG. How does glomerular epithelial cell injury contribute to progressive glomerular damage? *Kidney Int Suppl.* 1994 45:S58-63. [Pubmed]
15. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M: Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83 :253-307 [Pubmed]
16. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 ; 3:529-42. [Pubmed]
17. Hickson LJ, Gera M, Amer H, et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation* 2009; 87:1232-39.
18. Artero ML, Sharma R, Savin VJ, Vincenti F. Plasmapheresis reduces proteinuria and serum capacity

- to injure glomeruli in patients with recurrent focal glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis 1994;23:574-81. [Pubmed]
19. Haas M, Godfrin Y, Oberbauer R, y cols. Plasma immunadsorption treatment in patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplantation 1998;13:2013-16.
20. Kemper MJ, Wolf G, Müller-Wiefel DE. Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child. N Engl J Med 2001;344:386-387. [Pubmed]
21. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 2115-21. [Pubmed]
22. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N et al . Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. Nat Med. 2011 ;17:952-60. [Pubmed]
23. Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL y cols. Circulating suPAR in Two Cohorts of Primary FSGS. J Am Soc Nephrol. 2012; 23: 2051-2059. [Pubmed]
24. Maas RJ, Wetzels JF, Deegens JK. Serum-soluble urokinase receptor concentration in primary FSGS. Kidney Int. 2012; 81: 1043-1044. [Pubmed]
25. Huang J, Liu G, Zhang YM, Cui Z, Wang F et al Plasma soluble urokinase receptor levels are increased but do not distinguish primary from secondary focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int. 2013 ; 84:366-72. [Pubmed]
26. Gebeshuber CA, Kornauth C, Dong L, Sierig R, et al. Focal segmental glomerulosclerosis is induced by microRNA-193a and its downregulation of WT1. Nat Med. 2013; 4:481-7. [Pubmed]
27. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakroush S, et al. Abatacept in B7-1-Positive Proteinuric Kidney Disease. N Engl J Med. 2013 Nov 8. [Epub ahead of print] [Pubmed]
28. Mathieson PW. Update on the podocyte. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2009; 3:206-11. [Pubmed]
29. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. Kidney Int. 2006 Jun;69(12):2131-47. [Pubmed]
30. Abdi R, Dong VM, Rubel JR, et al. Correlation between glomerular size and long-term renal function in patients with substantial loss of renal mass. J Urol 2003; 170:42-44 [Pubmed]
31. Novick AC, Gephardt G, Guz B, et al. Long-term follow-up after partial removal of a solitary kidney. N Engl J Med 1991; 325:1058-62 [Pubmed]
32. Narkun-Burgess DM, Nolan CR, Norman JE, et al. Forty-five year follow-up after uninephrectomy. Kidney Int 1993; 43:1110-5 [Pubmed]
33. Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK. Long-term effects of reduced renal mass in humans.Kidney Int 1995; 48:814-9 [Pubmed]
34. Atiyeh B, Husmann D, Baum M. Contralateral renal abnormalities in patients with renal agenesis and noncystic renal dysplasia. Pediatrics 1993; 91:812-15
35. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET Jr, et al. Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. Pediatr Nephrol 1992; 6:412-6 [Pubmed]
36. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, y cols.: Glomerular hemodynamics in severe obesity. Am J Physiol 2000 278: F817-F822 [Pubmed]

37. Kambham N, Markowitz G, Valeri AM y cols.: Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. Kidney Int 2001; 59: 1498-1509. [Pubmed]
38. Praga M, Hernández E, Morales E y cols.: Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1790-1798. [Pubmed]
39. Serra A, Romero R, Lopez D, et al. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. Kidney Int 2008; 73:947-55 [Pubmed]
40. Shen WW, Chen HM, Chen H, et al. Obesity-related glomerulopathy: body mass index and proteinuria. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5:1401-9 [Pubmed]
42. Jennette JC, Charles L, Grubb W. Glomerulomegaly and focal segmental glomerulosclerosis associated with obesity and sleep-apnea syndrome. Am J Kidney Dis. 1987 ;10:470-2. [Pubmed]
43. Fletcher EC. Obstructive sleep apnea and the kidney. J Am Soc Nephrol 1993; 4:1111-21 [Pubmed]
44. Casserly LF, Chow N, Ali S, et al. Proteinuria in obstructive sleep apnea. Kidney Int 2001; 60:1484-89 [Pubmed]
45. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome. Mol Cell 1998; 1: 575-582 [Pubmed]
46. Mele C, Iatropoulos P, Donadelli R et al. MYO1E mutations and childhood familial focal segmental glomerulosclerosis. N Engl J Med 2011; 365: 295-306 [Pubmed]
47. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). Pediatrics 2007; 119: e907-e919 [Pubmed]
48. McKenzie LM, Hendrickson SL, Briggs WA et al. NPHS2 variation in sporadic focal segmental glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2987-2995 [Pubmed]
49. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. Nat Genet 2006; 38: 1397-1405 [Pubmed]
50. Kim JM, Wu H, Green G et al. CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility. Science 2003; 300: 1298-1300 [Pubmed]
51. Reiser J, Polu KR, Moller CC et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. Nat Genet 2005; 37: 739-744 [Pubmed]
52. Weins A, Kenlan P, Herbert S et al. Mutational and biological analysis of alpha-actinin-4 in focal segmental glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3694-3701 [Pubmed]
53. Brown EJ, Schlondorff JS, Becker DJ et al. Mutations in the formin gene INF2 cause focal segmental glomerulosclerosis. Nat Genet 2010; 42: 72-76 [Pubmed]
54. Zenker M, Aigner T, Wendler O et al. Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. Hum Mol Genet 2004; 13: 2625-2632 [Pubmed]
55. Hildebrandt F, Heeringa SF. Specific podocin mutations determine age of onset of nephrotic syndrome all the way into adult life. Kidney Int. 2009 ;75:669-71. [Pubmed]

56. Gbadegesin R, Lavin P, Foreman J, Winn M. Pathogenesis and therapy of focal segmental glomerulosclerosis: an update. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26:1001-15. [Pubmed]
57. Mucha B, Ozaltin F, Hinkes BG et al. Mutations in the Wilms' tumor 1 gene cause isolated steroid resistant nephrotic syndrome and occur in exons 8 and 9. *Pediatr Res* 2006; 59: 325-331
58. Barbaux S, Niaudet P, Gubler MC et al. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet* 1997; 17: 467-470
59. Klamt B, Koziell A, Poulat F et al. Frasier syndrome is caused by defective alternative splicing of WT1 leading to an altered ratio of WT1 1-KTS splice isoforms. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 709-714 [Pubmed]
60. Drash A, Sherman F, Hartmann WH et al. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease. *J Pediatr* 1970; 76: 585-593 [Pubmed]
61. Lipska BS, Iatropoulos P, Maranta R et al PodoNet Consortium. Genetic screening in adolescents with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2013; 84:206-13. [Pubmed]
62. Santin S, Garcia-Maset R, Ruiz P et al. Nephrin mutations cause childhood- and adult-onset focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2009; 76: 1268-1276 [Pubmed]
63. Santin S, Ars E, Rossetti S et al. TRPC6 mutational analysis in a large cohort of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3089-3096 [Pubmed]
64. Boyer O, Benoit G, Gribouval O et al. Mutations in INF2 are a major cause of autosomal dominant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 239-245 [Pubmed]
65. Aucella F, De Bonis P, Gatta G et al. Molecular analysis of NPHS2 and ACTN4 genes in a series of 33 Italian patients affected by adult onset nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron Clin Pract* 2005; 99: c31-c36 [Pubmed]
66. Oliva Dámaso E., Sablón González N., Rodríguez Pérez J.C. Síndromes nefróticos hereditarios. *Podocitopatías Nefrología Sup Ext* 2011;2(1):21-8
67. Caridi G, Perfumo F, Ghiggeri GM. NPHS2 (Podocin) mutations in nephrotic syndrome. Clinical spectrum and fine mechanisms. *Pediatr Res*. 2005; 57(5 Pt 2):54R-61R. [Pubmed]
68. Franceschini N, North KE, Kopp JB et al. NPHS2 gene, nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis: a HuGE review. *Genet Med* 2006; 8: 63-75 [Pubmed]
69. Weber S, Gribouval O, Esquivel EL et al. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int* 2004; 66: 571-579 [Pubmed]
70. Tonna SJ, Needham A, Polu K et al. NPHS2 variation in focal and segmental glomerulosclerosis. *BMC Nephrol* 2008; 9: 13 [Pubmed]
71. Kottgen A, Hsu CC, Coresh J et al. The association of podocin R229Q polymorphism with increased albuminuria or reduced estimated GFR in a large population-based sample of US adults. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 868-875 [Pubmed]
72. Tsukaguchi H, Sudhakar A, Le TC, et al MR. NPHS2 mutations in late-onset focal segmental glomerulosclerosis: R229Q is a common disease-associated allele. *J Clin Invest*. 2002; 110:1659-66. [Pubmed]
73. He N, Zahirieh A, Mei Y et al. Recessive NPHS2 (Podocin) mutations are rare in adult-onset idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 31-37 [Pubmed]

74. Machuca E, Hummel A, Nevo F et al. Clinical and epidemiological assessment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with the NPHS2 R229Q variant. *Kidney Int* 2009; 75: 727-735 [Pubmed]
75. Santín S, Bullich G, Tazón-Vega B, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1139-48. [Pubmed]
76. Caridi G, Bertelli R, Di Duca M, Dagnino M, et al Broadening the spectrum of diseases related to podocin mutations. *J Am Soc Nephrol* 2003 ;14:1278-1286 [Pubmed]
77. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, et al Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of NS. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:722-732 [Pubmed]
78. Zhang SY, Marlier A, Gribouval O, et al In vivo expression of podocyte slit diaphragm-associated proteins in nephrotic patients with NPHS2 mutation. *Kidney Int* 2004 ; 66:945-954 [Pubmed]
79. Pollak MR. Kidney disease and African ancestry. *Nat Genet* 140. 2008; 40:1145-46
80. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008; 40:1175-84 [Pubmed]
81. Kao WH, Klag MJ, Meoni LA, et al. MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nat Genet* 2008; 40:1185-92 [Pubmed]
82. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010; 329:841-45 [Pubmed]
83. Genovese G, Tonna SJ, Knob AU, et al. A risk allele for focal segmental glomerulosclerosis in African Americans is located within a region containing APOL1 and MYH9. *Kidney Int* 2010; 78:698-704 [Pubmed]
84. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:2129-37 [Pubmed]
85. Chernin G, Heeringa SF, Gbadegesin R, Liu J, Hinkes BG, Vlangos CN, Vega-Warner V, Hildebrandt F. Low prevalence of NPHS2 mutations in Africa American children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008 ;23:1455-60. [Pubmed]
86. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis.* 1995 ;25:534-42. [Pubmed]
87. Praga M. Tratamiento de la glomerulosclerosis focal y segmentaria. *Nefrologia* 2005;25. 612- 21 [Pubmed]
88. Praga M, Bornstein B, Andrés A, et al : Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin- converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis* 1991;17: 330-338. [Pubmed]
89. Praga M, Morales E, Herrero JC, et al: Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 52-58. [Pubmed]
90. Benoit G, Machuca E, Antignac C. Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations. *Pediatr Nephrol*. 2010 ;25:1621-32. [Pubmed]
91. Rood IM, Deegens JK, Wetzels JF. Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications

- for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:882-90.
92. Büscher AK, Konrad M, Nagel M, Witzke O, Kribben A, Hoyer PF, Weber S. Mutations in podocyte genes are a rare cause of primary FSGS associated with ESRD in adult patients. *Clin Nephrol*. 2012; 78:47-53. [Pubmed]
93. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 46:1223-41. [Pubmed]
94. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:368-82 [Pubmed]
95. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69:920-26. [Pubmed]
96. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365:2398-411 [Pubmed]
97. Stokes MB, Markowitz GS, D'Agati V. Glomerular diseases associated with nephrotic syndrome and proteinuria. In: Zhou KJ, Laszik Z, Nadasdy T, D'Agati V, Silva F. Silva's diagnostic renal pathology. New York: Cambridge University Press 2009. p. 88-103. [Pubmed]
98. Beaufils H, Alphonse JC, Guedon J, Legrain M: Focal glomerulosclerosis: Natural history and treatment. A report of 70 cases. *Nephron* 1978; 21: 75-85. [Pubmed]
99. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chantler C, Williams DG: The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1978; 10: 213-218. [Pubmed]
100. Velosa JA, Holley KE, Torres VE, Offord KP: Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 568-577. [Pubmed]
101. Das P, Sharma A, Gupta R, Agarwal SK, Bagga A, Dinda AK. Histomorphological classification of focal segmental glomerulosclerosis: a critical evaluation of clinical, histologic and morphometric features. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012 ;23:1008-16. [Pubmed]
102. D'Agati VD, Alster JM, Jennette JC, et al . Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:399-406.
103. Beaman M, Howie AJ, Hardwicke J, et al. The glomerular tip lesion: a steroid responsive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1987; 27:217-21. [Pubmed]
104. Stokes MB, Valeri AM, Markowitz GS, D'Agati VD: Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2006 ;70: 1783-1792 [Pubmed]
105. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, Jennette JC: Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69: 920-926 [Pubmed]
106. Deegens JK, Steenbergen EJ, Borm GF, Wetzel JF: Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population-epidemiology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ;23: 186-192 [Pubmed]
107. Alexopoulos E, Stangou M, Papagianni A, Pantzaki A, Papadimitriou M. Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 ;15:1348-56. [Pubmed]

108. Ren H, Shen P, Li X, Pan X, Zhang Q, Feng X, Zhang W, Chen N. Treatment and prognosis of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Contrib Nephrol*. 2013;181:109-18.
109. ten Dam MA, Hilbrands LB, Wetzels JF. Nephrotic syndrome induced by pamidronate. *Med Oncol*. 2011;28:1196-200. [Pubmed]
110. Nagahama M, Sica DA. Pamidronate-induced kidney injury in a patient with metastatic breast cancer. *Am J Med Sci*. 2009;338:225-8. [Pubmed]
111. Jotterand V, Moll S, Martin PY, Saudan P. [Bisphosphonate-induced collapsing focal segmental glomerulosclerosis; two clinical cases and literature review]. *Nephrol Ther*. 2009;5:134-8. [Pubmed]
112. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int*. 2008;74:1385-93. [Pubmed]
113. Shreedhara M, Fenves AZ, Benavides D, Stone MJ. Reversibility of pamidronate-associated glomerulosclerosis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2007;20:249-53.
114. Sauter M, Jülg B, Porubsky S, Cohen C, Fischereder M, Sitter T, Schlondorff D, Grüne HJ. Nephrotic-range proteinuria following pamidronate therapy in a patient with metastatic breast cancer: mitochondrial toxicity as a pathogenetic concept? *Am J Kidney Dis*. 2006;47:1075-80. [Pubmed]
115. Barri YM, Munshi NC, Sukumalchantra S, Abulezz SR, Bonsib SM, Wallach J, Walker PD. Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney Int*. 2004;65:634-41. [Pubmed]
116. Kunin M, Kopolovic J, Avigdor A, Holtzman EJ. Collapsing glomerulopathy induced by long-term treatment with standard-dose pamidronate in a myeloma patient. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:723-6. [Pubmed]
117. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S, Kuhn JA, Dratch AD, D'Agati VD. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:1164-72. [Pubmed]
118. Desikan R, Veksler Y, Raza S, Stokes B, Sabir T, Li ZJ, Jagannath S. Nephrotic proteinuria associated with high-dose pamidronate in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2002;119:496-9. [Pubmed]
119. Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB, Schwimmer JA, Stokes MB, Kunis C, Colvin RB, D'Agati VD. Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:163-72.
120. Coroneos E, Petrusevska G, Varghese F, Truong LD. Focal segmental glomerulosclerosis with acute renal failure associated with alpha-interferon therapy. *Am J Kidney Dis*. 1996;28:888-92. [Pubmed]
121. Dressler D, Wright JR, Houghton JB, Kalra PA. Another case of focal segmental glomerulosclerosis in an acutely uraemic patient following interferon therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:2049-50. [Pubmed]
122. Tovar JL, Buti M, Segarra A, et al. De novo nephrotic syndrome following pegylated interferon alfa 2b/ribavirin therapy for chronic hepatitis C infection. *Int Urol Nephrol*. 2008;40:539-41. [Pubmed]
123. Markowitz GS, Nasr SH, Stokes MB, D'Agati VD. Treatment with IFN-{alpha}, {beta}, or {gamma} is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:607-15. [Pubmed]
124. Jaffe JA, Kimmel PL. Chronic nephropathies of cocaine and heroin abuse: a critical review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:655-67. [Pubmed]

125. do Sameiro Faria M, Sampaio S, Faria V, Carvalho E. Nephropathy associated with heroin abuse in Caucasian patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2308-13.
126. Mubarak M, Kazi JI. Collapsing FSGS: a clinicopathologic study of 10 cases from Pakistan. *Clin Exp Nephrol*. 2010;14:222-7.
127. Quereda C, Ballarín J. Síndrome nefrótico por glomerulosclerosis focal segmentaria del adulto. *Nefrologia* 2007; 27 (Supl 2):56-69.
129. Meyrier A. An update on the treatment options for focal segmental glomerulosclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:615-28. [Pubmed]
130. KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Idiopathic focal glomerulosclerosis in adults . *Kidney International* 2012 Suppl 2:181-185
131. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004 15:2169- 77. [Pubmed]
132. Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM, Feehally J, Jayne D, Murray HM, Adu D. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *QJM*. 2005 98:443-9 [Pubmed]
133. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol*.16 :1061-8. [Pubmed]
134. Miyata J, Takebayashi S, Taguchi T, Naito S, Harada T. Evaluation and correlation of clinical and histological features of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron*. 1986 44:115-20. [Pubmed]
135. Agarwal SK, Dash SC, Tiwari SC, Bhuyan UN. Idiopathic adult focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathological study and response to steroid. *Nephron* 1993 63:168-71. [Pubmed]
136. Pei Y, Cattran D, Delmore T, Katz A, Lang A, Rance P. Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. *Am J Med*. 1987 82:938-44. [Pubmed]
137. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E et al. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 1991 36: 53-9. [Pubmed]
138. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995 25:534-42. [Pubmed]
139. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, Passerini P, Farina M, Grassi C, Baroli A. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis?. *Am J Kidney Dis* 1999 34:618-25. [Pubmed]
141. Pokhriyal S, Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Singh U, Gupta RK, Mittal S,Mehta B. Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Nephrol*. 2003 16:691-6. [Pubmed]
142. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvarghi E, Gusmano R, Locatelli F, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1993 43:1377-84. [Pubmed]
143. Meyrier A, Noël LH, Auriche P, Callard P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in

adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Société de Néphrologie. Kidney Int. 1994; 45:1446-56. [Pubmed]

144. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. J Pediatr 1994; 125:981-6. [Pubmed]

145. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. J Am Soc Nephrol 1996; 7:56-63. [Pubmed]

146. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. Kidney Int. 1999; 56:2220-6. [Pubmed]

147. Heering P, Braun N, Müllejans R, Ivens K, Zäuner I, Fünfstück R, Keller F, Krämer BK, Schollmeyer P, Risler T, Grabensee B; German Collaborative Glomerulonephritis Study Group. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis. 2004; 43:10-8. [Pubmed]

148. Segarra A, Vila J, Pou L, Majó J, Arbós A, Quiles T, Piera LL. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17:655-62. [Pubmed]

149. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2004; 19:281-7. [Pubmed]

150. Li X, Li H, Ye H, Li Q, He X, Zhang X, Chen Y, Han F, He Q, Wang H, Chen J. Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR. Am J Kidney Dis. 2009; 54:51-8. [Pubmed]

151. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, Cairns TD, Griffith M, McLean AG, Palmer A, Taube D. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19:3062-7. [Pubmed]

152. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis. 2009; 53:760-9. [Pubmed]

153. Radhakrishnan J, Wang MM, Matalon A, Cattran DC, Appel GB. Mycophenolate mofetil treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis [Abstract]. J Am Soc Nephrol 154; Al-Lehbi AM, Al-Mutairi MA, Al-Meshari KA, Alfurayh OI. Mycophenolate mofetil in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis [Abstract]. J Am Soc Nephrol 1999; 94A: A483.

155. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothnathan R, Briggs WA. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. Kidney Int 2002; 61: 1098-1114. [Pubmed]

156. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, Savage CO, Howie AJ, Adu D. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17:2011-3. [Pubmed]

157. Nikibakhsh AA, Mahmoodzadeh H, Karamyyar M, Hejazi S, Noroozi M, Macooie AA. Treatment of steroid and cyclosporine-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. Int J Nephrol. 2011; 2011:930965. Epub 2011 Sep 22. PubMed PMID: [Pubmed]

158. Sahin GM, Sahin S, Kantarci G, Ergin H. Mycophenolate mofetil treatment for therapy-resistant

- glomerulopathies. *Nephrology (Carlton)*. 2007;12:285-8. [Pubmed]
159. Cattran DC, Wang MM, Appel G, Matalon A, Briggs W: Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2004; 62: 405-11 [Pubmed]
160. Segarra A, Amoedo ML, Martinez Garcia JM, Pons S, Praga M, Garcia EI, Alonso JC, Gasco JM, Pou L, Piera L. Efficacy and safety of 'rescue therapy' with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis--a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1351-60. [Pubmed]
161. Montané B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G. Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:772-7. [Pubmed]
162. Gargah TT, Lakhoud MR. Mycophenolate mofetil in treatment of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Nephrol*. 2011;24:203-7. [Pubmed]
163. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al .Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int*. 2011; 80:868-78. [Pubmed]
164. Tumlin JA, Miller D, Near M, Selvaraj S, Hennigar R, Guasch A. A prospective, open-label trial of sirolimus in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:109-16. [Pubmed]
166. Cho ME, Hurley JK, Kopp JB. Sirolimus therapy of focal segmental glomerulosclerosis is associated with nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:310-7. [Pubmed]
167. Geary DF, Farine M, Thorner P, Baumal R. Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. *Clin Nephrol*. 1984;22:109-13.
168. Cade R, Mars D, Privette M, Thompson R, Croker B, Peterson J, Campbell K. Effect of long-term azathioprine administration in adults with minimal-change glomerulonephritis and nephrotic syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med*. 1986;146:737-41. [Pubmed]
169. Ochi A, Takei T, Nakayama K, Iwasaki C, Kamei D, Tsuruta Y, Shimizu A, Shiohira S, Moriyama T, Itabashi M, Mochizuki T, Uchida K, Tsuchiya K, Hattori M, Nitta K. Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Intern Med*. 2012;51:759-62. [Pubmed]
170. Zachwieja J, Silska M, Ostalska-Nowicka D, Soltysiak J, Lipkowska K, Blumczynski A, Musielak A. Efficacy and safety of rituximab treatment in children with primary glomerulonephritis. *J Nephrol*. 2012 Feb;10:0. doi: 10.5301/jn.5000096. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22322817.
171. Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, Alshaya HO, Rahim KA, Edrees BM. Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:733-7. [Pubmed]
172. Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, González E, Alexandru S, Delgado R, Ramos N, Egido J, Praga M; Trabajo de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN). Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1317-23. [Pubmed]
173. Hirano D, Fujinaga S, Nishizaki N. The uncertainty of rituximab and steroid dosing in refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 2012;77:510-2. [Pubmed]
174. Ginsburg DS, Dau P. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*. 1997;48:282-7. [Pubmed]
175. Mitwalli AH. Adding plasmapheresis to corticosteroids and alkylating agents: does it benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis? *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:1524-28.

176. Feld SM, Figueroa P, Savin V, Nast CC, Sharma R, Sharma M, Hirschberg R, Adler SG. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:230-7. [Pubmed]
177. Godfrin Y, Dantal J, Bouhours JF, Heslan JM, Soulillou JP. A new method of measuring albumin permeability in isolated glomeruli. *Kidney Int.* 1996 50:1352-7. [Pubmed]
178. Haas M, Godfrin Y, Oberbauer R, Yilmaz N, Borchhardt K, Regele H, Druml W, Derfler K, Mayer G. Plasma immunoadsorption treatment in patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 13:2013-6. [Pubmed]
179. Cattran D, Neogi T, Sharma R, McCarthy ET, Savin VJ. Serial estimates of serum permeability activity and clinical correlates in patients with native kidney focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 2003 14:448-53. [Pubmed]
180. Moriconi L, Lenti C, Puccini R, Pasquariello A, Rindi P, Batini V, Carraro M, Zennaro C. Proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis: role of circulating factors and therapeutic approach. *Ren Fail.* 2001 23:533-41. [Pubmed]
181. Stenvinkel P, Alvestrand A, Angelin B, Eriksson M. LDL-apheresis in patients with nephrotic syndrome: effects on serum albumin and urinary albumin excretion. *Eur J Clin Invest.* 2000 30:866-70. [Pubmed]
182. Hattori M, Chikamoto H, Akioka Y, et al. A combined low-density lipoprotein apheresis and prednisone therapy for steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis.* 2003 42:1121-30. [Pubmed]
183. Muso E, Mune M, Yorioka N, Nishizawa Y, Hirano T, Hattori M, Sugiyama S, Watanabe T, Kimura K, Yokoyama H, Sato H, Saito T. Beneficial effect of low-density lipoprotein apheresis (LDL-A) on refractory nephrotic syndrome (NS) due to focal glomerulosclerosis (FGS). *Clin Nephrol.* 2007 ; 67:341-4. [Pubmed]
184. Segarra Medrano A, Vila Presas J, Pou Clavé L, Majó Masferrer J, Camps Doménech J. Efficacy and safety of combined cyclosporin A and mycophenolate mofetil therapy in patients with cyclosporin-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Nefrologia.* 2011 31:286-91. [Pubmed]
185. Trachtman H, Vento S, Gipson D, Wickman L, Gassman J, Joy M, Savin V, Somers M, Pinsk M, Greene T. et al. Novel therapies for resistant focal segmental glomerulosclerosis. *BMC Nephrology* 2011; 12:8 [Pubmed]
186. De Smet E, Rioux JP, Ammann H, Déziel C, Quérin S. FSGS permeability factor-associated nephrotic syndrome: remission after oral galactose therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 ;24:2938-40. [Pubmed]
188. Kopac M, Meglic A, Rus RR. Partial remission of resistant nephrotic syndrome after oral galactose therapy. *Ther Apher Dial.* 2011; 15:269-72. [Pubmed]
189. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol.* 2012 21;8:293-300.
190. The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on declining in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349:1857-63 [Pubmed]
191. Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000; 57:1803-17 [Pubmed]

192. Praga M. Tratamiento de la glomerulosclerosis focal y segmentaria. Nefrologia 2005; 25: 612- 2 [Pubmed]
193. Praga M, Bornstein B, Andrés A, et al : Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin- converting enzyme inhibition. Am J Kidney Dis 1991; 17: 330-338 [Pubmed]
194. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, et al Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. J Hypertens. 2010 ; 28:2161-8 [Pubmed]
195. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F,et al ; Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. JAMA 2013 11;310:2407-15. [Pubmed]
196. Guralnick AS. Obstructive sleep apnea: incidence and impact on hypertension? Curr Cardiol Rep. 2013 ;15:415. [Pubmed]
197. Velosa JA, Donadio JV Jr, Holley KE: Focal sclerosing glomerulonephropathy: A clinicopathologic study. Mayo Clin Proc 50: 121-133, 1975 [Pubmed]
198. Grishman E, Churg J: Focal glomerular sclerosis in nephrotic patients: An electron microscopic study of glomerular podocytes. Kidney Int 7: 111-122, 1975 [Pubmed]
199. Beaufils H, Alphonse JC, Guedon J, Legrain M: Focal glomerulosclerosis: Natural history and treatment. A report of 70 cases. Nephron 21: 75-85, 1978 [Pubmed]
200. Brown CB, Cameron JS, Turner DR, Chantler C, Ogg CS, Williams DG, Bewick M: Focal segmental glomerulosclerosis with rapid decline in renal function (malignant FSGS). Clin Nephrol 10: 51-61, 1978 [Pubmed]
201. Weiss MA, Daquioag E, Margolin EG, Pollak VE: Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure, and glomerular collapse: a new clinicopathologic entity? Am J Kidney Dis 1986; 7 : 20 -28.
202. Albaqumi M, Soos TJ, Barisoni L, Nelson PJ: Collapsing glomerulopathy.J Am Soc Nephrol 2006; 17 : 2854 -2863. [Pubmed]
203. Laurinavicius A, Rennke HG: Collapsing glomerulopathy: a new pattern of renal injury. Semin Diagn Pathol 2002 ; 19 : 106 -115. [Pubmed]
204. Detwiler RK, Falk RJ, Hogan SL, Jennette JC: Collapsing glomerulopathy: a clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 1994; 45 : 1416 -1424. [Pubmed]
205. Valeri A, Barisoni L, Appel GB, Seigle R, D'Agati V: Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. Kidney Int 1996; 50 : 1734 -1746. [Pubmed]
206. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, Jennette JC: Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. Kidney Int 2006, 69 : 920 -926. [Pubmed]
207. Barisoni L, Kriz W, Mundel P, et al. The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. J Am Soc Nephrol 1999; 10:51-61. [Pubmed]
208. Barisoni L, Kopp JB. Modulation of podocyte phenotype in collapsing glomerulopathies. Microsc Res

Tech 2002;57:254-62. [Pubmed]

209. Barisoni L, Nelson PJ. Collapsing glomerulopathy: an inflammatory podocytopathy? Curr Opin Nephrol Hypertens. 2007;16:192-5.

210. Albaqumi M, Barisoni L. Current views on collapsing glomerulopathy. J Am Soc Nephrol. 2008 ;19:1276-81. [Pubmed]

211. Grcevska L, Polenakovik M. Collapsing glomerulopathy: clinical characteristics and follow-up. Am J Kidney Dis 1999; 33:652-7 [Pubmed]

212. Schwimmer JA, Markowitz GS, Valeri A, Appel GB. Collapsing glomerulopathy. Semin Nephrol 2003; 23:209-18 [Pubmed]

213. Cheigh JS, Mouradian J, Susin M, et al. Kidney transplant nephrotic syndrome: relationship between allograft histopathology and natural course. Kidney Int 1980; 18:358-65 [Pubmed]

214. Pinto J, Lacerda G, Cameron JS, et al. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allografts. Transplantation 1981; 32:83-89

215. Striegel JE, Sibley RK, Fryd DS, Mauer SM. Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation. Kidney Int Suppl 1986; 19:S44-50. [Pubmed]

216. Tejani A, Stablein DH. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. J Am Soc Nephrol 1992; 2:S258-63 [Pubmed]

217. Kim EM, Striegel J, Kim Y, et al. Recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome in kidney transplants is associated with increased acute renal failure and acute rejection. Kidney Int 1994; 45:1440-45 [Pubmed]

218. Briggs JD, Jones E. Recurrence of glomerulonephritis following renal transplantation. Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:564-65. [Pubmed]

219. Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD 3rd, et al. Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. Am J Kidney Dis 2001;37:366-73 [Pubmed]

220. Ghiggeri GM, Carraro M, Vincenti F. Recurrent focal glomerulosclerosis in the era of genetics of podocyte proteins: theory and therapy. Nephrol Dial Transplant 2004; 19:1036-40 [Pubmed]

221. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. Am J Transplant 2006; 6:2535-42 [Pubmed]

222. Hickson LJ, Gera M, Amer H, et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. Transplantation 2009; 87:1232-9 [Pubmed]

223. Raafat R, Travis LB, Kalia A, Diven S Role of transplant induction therapy on recurrence rate of focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol 2000 ;14:189-194

224. Sheth RD, Kale AS, Goldstein SL, Brewer ED Rapid recurrence of post-transplant FSGS in pediatric patients after daclizumab induction. Pediatr Nephrol 2001;16:C190

225. Hubsch H, Montane B, Abitbol C, Chandar J, Shariatmadar S, Ciancio G, Burke G, Miller J, Strauss J, Zilleruelo G Recurrent focal glomerulosclerosis in pediatric renal allografts: the Miami experience.

Pediatr Nephrol 2005; 20:210-216 [Pubmed]

226. Pascual J, Mezrich JD, Djamali A, et al Alemtuzumab induction and recurrence of glomerular disease after kidney transplantation. Transplantation. 2007; 15;83:1429-34. [Pubmed]
227. Gagnadoux MF Ask the expert. Does antibody induction therapy with daclizumab or basiliximab increase the risk of recurrence of post-transplant focal segmental glomerulosclerosis? Pediatr Nephrol 2002; 17:305 [Pubmed]
228. Baum MA, Ho M, Stablein D, Alexander SR; North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Outcome of renal transplantation in adolescents with focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Transplant. 2002; 6:488-92 [Pubmed]
229. Odorico JS, Knechtle SJ, Rayhill SC, Pirsch JD, D'Alessandro AM, Belzer FO, Sollinger HW The influence of native nephrectomy on the incidence of recurrent disease following renal transplantation for primary glomerulonephritis. Transplantation 1996; 61:228-234 [Pubmed]
230. IJpelaar DH, Farris AB, Goemaere N, et al Fidelity and evolution of recurrent FSGS in renal allografts. J Am Soc Nephrol. 2008; 19:2219-24. [Pubmed]
231. Canaud G, Dion D, Zuber J, et al. Recurrence of nephrotic syndrome after transplantation in a mixed population of children and adults: course of glomerular lesions and value of the Columbia classification of histological variants of focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). Nephrol Dial Transplant 2010; 25:1321-28 [Pubmed]
232. Fuentes GM, Meseguer CG, Carrion AP, et al. Long-term outcome of focal segmental glomerulosclerosis after pediatric renal transplantation. Pediatr Nephrol 2010; 25:529-34 [Pubmed]
233. Vincenti F, Ghiggeri GM. New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. Am J Transplant 2005; 5:1179-85. [Pubmed]
234. Lopez-Hellin J, Cantarell C, Jimeno L, et al. A form of apolipoprotein a-I is found specifically in relapses of focal segmental glomerulosclerosis following transplantation. Am J Transplant 2013; 13:493-500. [Pubmed]
235. Meehan SM, Pascual M, Williams WW, et al. De novo collapsing glomerulopathy in renal allografts. Transplantation 1998; 65:1192-97
236. Stokes MB, Davis CL, Alpers CE. Collapsing glomerulopathy in renal allografts: a morphological pattern with diverse clinicopathologic associations. Am J Kidney Dis 1999; 33:658-66 [Pubmed]
237. Alachkar N, Gupta G, Montgomery RA. Angiotensin antibodies and focal segmental glomerulosclerosis. N Engl J Med 2013; 368:971-73
238. Barsoum NR, Bunnapradist S, Mougdil A, et al. Treatment of parvovirus B-19 (PV B-19) infection allows for successful kidney transplantation without disease recurrence. Am J Transplant 2002; 2:425-28
239. Li RM, Branton MH, Tanawattanacharoen S, et al. Molecular identification of SV40 infection in human subjects and possible association with kidney disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13:2320-30 [Pubmed]
240. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. N Engl J Med 2002; 347:488-96 [Pubmed]
241. Letavernier E, Bruneval P, Mandet C, et al. High sirolimus levels may induce focal segmental glomerulosclerosis de novo. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2:326-33 [Pubmed]

242. Pascual J, Torrealba J, Myers J, Tome S, Samaniego M, Musat A, Djamali A. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis in a liver transplant recipient on alendronate. *Osteoporos Int.* 2007;18:1435-8. [Pubmed]
243. Audard V, Kamar N, Sahali D, et al. Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transpl Int* 2012; 25:e62. [Pubmed]
244. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011; 3:85ra46. [Pubmed]
245. Gonzalez E, Ettenger R, Rianthavorn P, et al. Preemptive plasmapheresis and recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2011;15:495-501 [Pubmed]
246. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, McCarthy ET, Savin VJ. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005 ;5:2907-12. [Pubmed]
247. Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, Komatsu Y, et al Effect of pre-and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmentalglomerulosclerosis in children. *Transplantation* 2001; 71:628-633 [Pubmed]
248. Laufer J, Ettenger RB, Ho WG, et al. Plasma exchange for recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation. *Transplantation* 1988; 46:540-2 [Pubmed]
249. Dantal J, Bigot E, Bogers W, et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330:7-14 [Pubmed]
250. Artero ML, Sharma R, Savin VJ, Vincenti F. Plasmapheresis reduces proteinuria and serum capacity to injure glomeruli in patients with recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:574-81. [Pubmed]
251. Matalon A, Markowitz GS, Joseph RE, et al. Plasmapheresis treatment of recurrent FSGS in adult renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 2001; 56:271-8 [Pubmed]
252. Canaud G, Zuber J, Sberro R, et al. Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant* 2009; 9:1081-6. [Pubmed]
253. Cheong HI, Han HW, Park HW, et al. Early recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:78-81 [Pubmed]
254. Dall'Amico R, Ghiggeri G, Carraro M, et al. Prediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in children. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:1048-55 [Pubmed]
255. Kershaw DB, Sedman AB, Kelsch RC, Bunchman TE. Recurrent focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplant recipients: successful treatment with oral cyclophosphamide. *Clin Transplant* 1994; 8:546-9 [Pubmed]
256. Saleem MA, Ramanan AV, Rees L. Recurrent focal segmental glomerulosclerosis in grafts treated with plasma exchange and increased immunosuppression. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:361-4 [Pubmed]
257. Salomon R, Gagnadoux MF, Niaudet P. Intravenous cyclosporine therapy in recurrent nephroticsyndrome after renal transplantation in children. *Transplantation* 2003; 75:810-14 [Pubmed]

258. Raafat RH, Kalia A, Travis LB, Diven SC. High-dose oral cyclosporin therapy for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:50-6. [Pubmed]
259. Kamar N, Faguer S, Esposito L, et al. Treatment of focal segmental glomerular sclerosis with rituximab: 2 case reports. *Clin Nephrol* 2007; 67:250-4 [Pubmed]
260. Yabu JM, Ho B, Scandling JD, Vincenti F. Rituximab failed to improve nephrotic syndrome in renal transplant patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2008; 8:222-7 [Pubmed]
261. Apeland T, Hartmann A. Rituximab therapy in early recurrent focal segmental sclerosis after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2091-4 [Pubmed]
262. Dello Strologo L, Guzzo I, Laurenzi C, et al. Use of rituximab in focal glomerulosclerosis relapses after renal transplantation. *Transplantation* 2009; 88:417-20. [Pubmed]
263. Cravedi P, Kopp JB, Remuzzi G. Recent progress in the pathophysiology and treatment of FSGS recurrence. *Am J Transplant*. 2013;13:266-74.
264. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation* 1999; 68:635-41 [Pubmed]
265. Nehus EJ, Goebel JW, Succop PS, Abraham EC. Focal segmental glomerulosclerosis in children: multivariate analysis indicates that donor type does not alter recurrence risk. *Transplantation* 2013; 96:550-4 [Pubmed]
266. Leroy S, Guigonis V, Bruckner D, Emal-Aglae V, Deschênes G, Bensman A, Ulinski T. Successful anti-TNFalpha treatment in a child with posttransplant recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant*. 2009 ;9:858-61. [Pubmed]
267. Cameron JS, Senguttuvan P, Hartley B, et al Focal segmental glomerulosclerosis in fifty-nine renal allografts from a single centre; analysis of risk factors for recurrence. *Transplant Proc* 1989; 21:2117-2118 [Pubmed]
268. Senguttuvan P, Cameron JS, Hartley RB, et al Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in transplanted kidneys: analysis of incidence and risk factors in 59 allografts. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:21-28 [Pubmed]
269. First MR Living-related donor transplants should be performed with caution in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1995 ; 9(Suppl):S40-S42 [Pubmed]
270. Winn MP, Alkhunaizi AM, Bennett WM, Garber RL, Howell DN, Butterly DW, Conlon PJ Focal segmental glomerulosclerosis: a need for caution in live-related renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:970-974 [Pubmed]
271. [web.emmes.com/study/ped/annlrept/2010\\_Report.pdf](http://web.emmes.com/study/ped/annlrept/2010_Report.pdf) [Pubmed]
272. Huang K, Ferris ME, Andreoni KA, Gipson DS The differential effect of race among pediatric kidney transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2004, 43:1082-90 [Pubmed]
273. Patrakka J, Ruotsalainen V, Reponen P, et al Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of nephrin. *Transplantation*. 2002 15;73:394-403. [Pubmed]
274. Andres A Indicaciones y contraindicaciones de la donación renal de vivo. *Nefrologia* 2010, 30( suppl

2):30-8. [Pubmed]

275. Andrews PA, Burnapp L, Manas D, Bradley JA, Dudley C; British Transplantation Society; Renal Association. Summary of the British Transplantation Society/Renal Association U.K. guidelines for living donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2012; 93:666-73.
276. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 1). Produced by the EBPG Expert Group on Renal Transplantation. Evaluation, selection and preparation of the potential transplant recipient. Recurrence of original renal disease *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15 (suppl 7): 11-19
277. Hosenpud J, Piering WF, Garancis JC, Kauffman HM. Successful second kidney transplantation in a patient with focal glomerulosclerosis. A case report. *Am J Nephrol* 1985; 5: 299-304 [Pubmed]
-