

Síndrome Nefrótico Corticorresistente, Genético y Familiar

Elena Román Ortiz^a, Santiago Mendizabal Oteiz^b

^a Nefrología Pediátrica, Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia

^b Servicio Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Fecha actualización: 16/01/2020

TEXTO COMPLETO

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Nefrótico Corticorresistente (SNCR) es una entidad clínica y patológica heterogénea causada por un defecto de la barrera de filtración glomerular (BFG), el endotelio glomerular fenestrado, la membrana basal glomerular y los podocitos, principal componente de la BFG [1][2][3][4][5]. La etiología no es completamente conocida, aunque en los últimos 20 años, los estudios genómicos han identificado mutaciones patogénicas en más de 50 genes críticos para la integridad estructural y funcional del podocito. Estas mutaciones genéticas explican el 20 % de SNCR y su estudio ha permitido avanzar en el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad y en la búsqueda de terapias basadas en la patogenia. No obstante, la contribución de estos factores a la expresión clínica del SNCR se caracteriza por la heterogeneidad genética, patrón de herencia complejo, variabilidad fenotípica y penetrancia incompleta. En la mayoría de los pacientes, la enfermedad está mediada por una disfunción del sistema inmune de causa deonocida.

El SN es la glomerulopatía más frecuente en pediatría, con una incidencia de 2-7 casos/100.000 niños/año. El 80 % de pacientes remite con corticoides, pero hasta el 20 % no responde y mantiene proteinuria nefrótica (> 40 mg/m²/hora ó > 3.5 gr/día/1,73m²), hipoalbuminemia ($< 2.5 - 3$ gr/dl) y edemas [6]. La definición de corticorresistencia de mayor consenso en el SN pediátrico es la ausencia de remisión a las 4-6 semanas de corticoterapia diaria e implica mayor probabilidad de

glomerulosclerosis segmentaria y focal subyacente, complicaciones infecciosas, tromboembólicas, hipertensión arterial, hiperlipidemia, desnutrición, hipocrecimiento y progresión a enfermedad renal crónica a los 5-10 años del diagnóstico [7]. En adultos, la duración del tratamiento con corticoides para definir la corticorresistencia puede ser más prolongada.

La histología más común en el SNCR es la glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF), con distintos tipos morfológicos y grados de esclerosis, hialinosis segmentaria, depósitos de IgM y fusión de pedicelos podocitarios en diferentes momentos de evolución de la enfermedad. En consecuencia, la indicación de biopsia renal en niños con SNCR es unánime, a diferencia del SN corticosensible, cuya lesión subyacente en más del 80 % de los casos es enfermedad de cambios mínimos (ECM) y el diagnóstico es clínico.

El SN Primario se clasifica en idiopático, congénito e infantil (Tabla 1). Las alteraciones genéticas explican el 20 % de los SNCR idiopáticos. Las mutaciones de los genes de nefrina, podocina, tumor de Wilms y laminina $\alpha 2$ se identifican en el 90 % del SN congénito y el 50% del SN infantil. El SN se presenta de forma esporádica o familiar y se han identificado formas hereditarias autosómicas recesivas (AR), dominantes (AD), ligadas a X y de herencia mitocondrial. Aunque no es completamente conocida la relación entre las alteraciones genéticas y la respuesta al tratamiento del SN, la resistencia a corticoides y otros inmunosupresores es mayor en pacientes con SNCR genético comparado con SNCR no genético. Por el contrario, el riesgo de recidiva del SN postrasplante es menor en el SNCR genético.

Según el mecanismo principal implicado en la patogenia se diferencian dos categorías:

1- SN monogénico: causado por mutaciones en un solo gen que afecta la estructura de la barrera de filtración glomerular.

2- SN determinado por disfunción inmunológica, activación de linfocitos T y B y factores circulantes liberados por las células inmunes que dañan la BFG. Los mecanismos inmunológicos predominarían en el SN idiopático corticosensible con histología de enfermedad de cambios mínimos y explicarían la recurrencia postrasplante. Actualmente no existen biomarcadores específicos del factor o factores circulantes. Se han propuesto distintas moléculas asociadas a la patogenia del SNCR, al patrón de respuesta a tratamiento y con el riesgo de recurrencia, como el receptor soluble del plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR), proteína coestimuladora CD80, hemopexina, factor de necrosis tisular α (TNF- α), galactosa, factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF) y otras moléculas tipo

citoquinas [8][9].

El tratamiento del SNCR no está estandarizado, especialmente en niños. El balance entre la morbilidad y riesgo de ERT del SNCR en su evolución espontánea, los efectos secundarios de la inmunosupresión y el mal pronóstico del trasplante renal, dibuja un escenario de difícil equilibrio. El reconocimiento del origen genético del SN está mejorando nuestro conocimiento de la enfermedad, pero su baja incidencia y heterogeneidad limita la investigación clínica. En 2009 se estableció el registro internacional del SNCR pediátrico (Registro PodoNet, www.podonet.org), con más de 2000 pacientes incluidos procedentes de 72 centros de Nefrología Pediátrica, con el objetivo de evaluar la correlación fenotipo-genotipo, las características de la enfermedad, la genética, histología, supervivencia a largo plazo y recurrencia postrasplante. La información que genera este estudio, permite establecer recomendaciones basadas en la evidencia clínica de sus resultados. En base a las diferencias principales entre el SN genético y el SN mediado por disfunción inmune respecto al pronóstico y la respuesta a tratamiento inmunosupresor, los autores han propuesto una nueva sub-clasificación de los pacientes con SNCR: esporádico sensible a inmunosupresión, esporádico multirresistente, genético y familiar [10].

DETERMINANTES GENÉTICOS DEL SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE

Se han identificado 55 mutaciones en los genes que codifican las proteínas del diafragma de filtración, el citoesqueleto podocitario, la membrana basal glomerular, factores de transcripción, genes nucleares, mitocondriales y reguladores endosomiales (Tabla 2). La síntesis defectuosa de las proteínas da lugar a la alteración en la estructura molecular de la barrera de filtración, la estabilidad y dinámica del citoesqueleto, la supervivencia y diferenciación de los podocitos y las propiedades de la membrana basal glomerular. Los principales genes identificados, las proteínas que codifican y la forma de herencia son:

Diafragma de Filtración. *NPHS1*: nefrina (AR), *NPHS2*: podocina (AR), *PLCE1*: fosfolipasa C épsilon 1 (AR), *CD2AP*: proteína asociada con el dominio citoplasmático CD2 (AD/AR), *TRCP6*: receptor transitorio de potencial de canal C6 (AD).

Factores de transcripción. *WT1*: proteína 1 de tumor de Wilms (AD), *LMX1B*: factor de transcripción 1B (AD). *SMARCL1*: proteína SMARCA-like (AR), *PAX2*: proteína Box2 (AD), *LMNA*: laminina A y C (AD).

Citoesqueleto y membrana. *ACTN4*: α -actinina-4 (AD), *INF2*: proteína formina 2 (AD).

Citopatías mitocondriales. *COQ2*: coenzima Q2 4-hidroxibenzoato poliprenttransferasa (AR), *COQ6*: coenzima monooxigenasa Q6 (AR). *DGKE*: diacilglicerol kinasa épsilon (AR)

Membrana basal glomerular. *LAMB2*: laminina subunidad $\beta 2$ (AR). *ITGB 4*: integrina $\beta 4$ (AR). *ITGA3*: integrina $\alpha 3$ (AR). *COL4A 3/4/5*: Colágeno tipo 4 $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ (AR/AD/ligado X)

Reguladores endosómicos. *GAPVD* (AR) y *ANFKY1* (AR)

El estudio genómico del SNCR aporta información en el diagnóstico, la estrategia terapéutica, el pronóstico, la recurrencia postrasplante y el consejo genético. Los test genéticos más utilizados en el estudio del SNCR son la secuenciación directa de genes candidatos (Método Sanger) y la secuenciación de genes candidatos utilizando plataforma de secuenciación de última generación (TSC). Este último método tiene mayor relación coste-eficacia especialmente en poblaciones con genes conocidos de alta prevalencia, pero no puede identificar nuevos genes causales, por lo que un test negativo por este método, no descarta que el SNCR de un paciente individual pueda ser causado por una mutación aún no identificada.

La indicación del estudio genético del SNCR no es uniforme. No obstante, sobre la base de la prevalencia del SNCR genético, en poblaciones con alta prevalencia de una mutación se recomienda realizar de rutina en todos los niños con SNCR. En poblaciones con baja prevalencia de SNCR genético, se recomienda en pacientes con inicio de la enfermedad en el primer año de vida, historia familiar, SN Síndrómico y enfermedad renal crónica. Las mutaciones en *NPHS1*, *NPHS2* y *PLC1* son las más comunes en formas de herencia AR, con mayor frecuencia precoces y de alta penetrancia. Las alteraciones de *INF2*, *COL4A3*, *COL4A4*, *WT1*, *TRPC6*, *ACTN4* y *LAMX1B* son responsables de la mayoría de formas de herencia dominante, de inicio tardío y penetrancia incompleta [9]. Las mutaciones más frecuentes en el SN congénito en Europa afectan al gen de la podocina, mientras que en Finlandia afectan a la nefrina. En la práctica clínica se recomienda realizar análisis *NPHS1* y *NPHS2* en los niños con SNCR no síndrómico y en caso negativo ampliar estudio para *WT1* o *LAMB2*.

Las alteraciones genéticas pueden expresar un fenotipo característico que oriente el estudio o heterogeneidad clínica e histológica. La misma mutación se puede asociar con diferentes formas histopatológicas: esclerosis mesangial difusa, GESF o enfermedad de cambios mínimos. Las mutaciones genéticas se han identificado tanto en SN hereditario como esporádico y algunos genes, como *WT1* y *MAMB2*, causan SNCR esporádico o SN síndrómico (Tabla 2).

Las mutaciones del gen *NPHS1* son responsables de la mayoría de los casos de SN congénito (niños menores de 3 meses), menos frecuentemente SN infantil (niños de 4 a 12 meses) y SNCR en mayores de 1 año. Las mutaciones del gen *NPHS2*, constituyen la causa más frecuente de SNCR precoz autosómico recesivo y son responsables de más del 45 % de SNCR familiar, donde también se han descrito mutaciones en el gen del tumor de Wilms (*WT1*) y de la laminina $\beta 2$ (*LAMB2*). En conjunto, estas mutaciones explican el 90% del SN congénito y más del 50 % del SN infantil [11]. La mutación en el gen de la fosfolipasa PLCeC (*PLCE1*) es responsable de más del 25% de SN con esclerosis mesangial difusa aislada (EMD) y algunos casos de GESF. Las mutaciones en *ACTN4*, *TRPC6*, *CD2AP*, se describen como causa de GESF familiar autosómica dominante.

1 - Mutación en el gen *NPHS1* (AR) (cromosoma 19q13.1), responsable del SN congénito tipo Finlandés y un 22,5 % de los SN esporádicos en el primer año de vida. Se han descrito más de 100 mutaciones en distintas poblaciones. En Finlandia, las mutaciones Fin-major y Fin-minor explican el 90% de los casos.

El SN se caracteriza por proteinuria masiva prenatal y al nacimiento, edema grave y oliguria. La histología renal muestra un patrón mixto glomerular (hipercelularidad y esclerosis mesangial) y túbulointersticial. Los pacientes progresan a fallo renal en la primera década de la vida. La recurrencia en el trasplante alcanza un 25% y se ha relacionado con la presencia de anticuerpos circulantes anti-nefrina de novo post-trasplante o factores de permeabilidad circulantes [12]. Muestra menos variación fenotípica que otros genes aunque se describen fenotipos más leves y coexistencia de mutaciones *NPHS1* y *NPHS2* [13].

2 - Mutación del gen *NPHS2* (AR) (cromosoma 1q25-q31) [14][15], codifica la podocina y se expresa únicamente en el glomérulo. Las mutaciones *NPHS2* causan la mitad de los SN congénitos en Europa y constituyen una causa común de SNCR esporádico. Se identifican en un 45-55 % de SN familiar y 8-20 % de casos esporádicos. Existe correlación genotipo-fenotipo: la mutación *NPHS2* en homocigosis se expresa como SN congénito, *NPHS1* asociada a *NPHS2* se describe en SN infantil, la variante p.R138Q se asocia con SNCR de comienzo precoz, evolución a insuficiencia renal y base histológica de GESF y la variante pR.229Q en heterocigosis asociada a variante patogénica en el segundo alelo, se asocia con SN de inicio tardío [10][16][17]. La histología es variable: GESF, proliferación mesangial con depósito IgM, ECM y EMD. La mayoría de los pacientes son corticorresistentes desde la primera manifestación, no se han identificado mutaciones en pacientes con corticorresistencia tardía y se han comunicado algunos casos con respuesta parcial a

tratamiento inmunosupresor [18].

3 - Mutaciones en el gen *WT1* (AD) (cromosoma 11p13), codifica WT1, factor crítico en el desarrollo renal y gonadal. Se expresa en el podocito y controla las funciones celulares y la expresión de la nefrina. El gen WT1 fue identificado en niños con el síndrome de WARG no asociado a SN (tumor de Wilms, aniridia, malformación genitourinaria y retraso mental) que mostraban riesgo de fallo renal superior a pacientes con tumor de Wilms aislado [19]. Las alteraciones del gen WT1 se asocian a un amplio espectro clínico con dos fenotipos clásicos: Síndrome de Denis-Drash y Síndrome de Frasier, caracterizados por SN asociado a anomalías genitales, pseudohermafroditismo y tumores:

- **Síndrome de Denys-Drash** (SDD), AD con diferentes mutaciones en exón 8 y 9. SNCR con histología de EMD, manifestado en los primeros meses de vida y progresión a fallo renal a los 3-4 años. Asocia pseudohermafroditismo masculino y tumor de Wilms en la primera manifestación o en su evolución. No se ha descrito recidiva del SN postrasplante.

- **Síndrome de Frasier**, AD con mutación en el exón 9. SNCR con histología de GESF, manifestado a partir de la 1ª década de la vida y progresión lenta a fallo renal. Asocia pseudohermafroditismo masculino con genitales externos femeninos y cariotipo XY, disgenesia gonadal, predisposición a gonadoblastoma y menos frecuentemente tumor de Wilms. Sin embargo, se han descrito mutaciones WT1 en heterocigosis en mujeres con EMD aislada, mujeres con SNCR y GESF que tuvieron hijos con síndrome de Denys-Drash, niñas con SN aislado, GESF, malformaciones genitourinarias y evolución a insuficiencia renal y en familias con GESF y disgenesia gonadal 46 XY. Por ello, se recomienda estudio del gen WT1, cariotipo y despistaje de tumor de Wilms en niñas con EMD aislada y GESF con alteraciones genitourinarias.

4 - Mutaciones del gen *LAMB2* (cromosoma 3p21), codifica laminina β 2, y se expresa en glomérulo, retina, cristalino y sinapsis neuromusculares. El espectro clínico asociado a LAMB2 incluye el Síndrome de Pierson (AR), con SN y EMD, proteinuria masiva desde el nacimiento, rápida evolución a la insuficiencia renal, alteraciones oculares con microcoria y anomalía corneal, pero también se ha descrito en SN congénito sin anomalías oculares [20].

5 - Mutaciones en el gen *PLCE1* (*NPHS3*) (cromosoma 10q23), codifica la fosfolipasa C epsilon (PLC ϵ 1). SNCR con EMD, manifestado en el primer año de vida, rápida evolución a la insuficiencia

renal y herencia autosómica recesiva [21]. No recidiva postrasplante. La PLC ϵ 1 es un enzima precursor de segundo mensajero, que regula los procesos de maduración del podocito, expresión genética y función de conexión entre la PLC ϵ 1 y proteínas del diafragma como la podocina y nefrina. La histología depende del grado de afectación de actividad PLC ϵ 1: EMD se asocia con proteína truncada mientras que GESF se asocia con proteína disfuncional. Se ha publicado un caso que respondió a tratamiento con ciclosporina [22].

6 - Glomeruloesclerosis segmentaria y focal familiar. Es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias caracterizadas por el inicio de proteinuria en la adolescencia o adulto joven, histología de GESF y evolución a insuficiencia renal [23]. Las alteraciones genéticas se heredan de forma recesiva (*NPHS2*), dominante (*ACTN4* y *TRPC6*) o ambas (*CD2AP*), dando lugar a la GESF Familiar tipo 1 (*ACTN4*), tipo 2 (*TRPC6*) y tipo 3 (*CD2AP*).

- Mutaciones de gen *ACTN4* (cromosoma19q13), codifica la α -actinina-4, proteína altamente expresada en los podocitos que une los filamentos de actina del podocito. Da lugar a formas familiares de GESF y SNCR juveniles o del adulto y casos esporádicos [24]. Clínicamente se manifiestan a partir de la adolescencia o en el adulto joven y progresan lentamente a fallo renal.
- Mutaciones del *TRPC6* (cromosoma11q21-22), codifica las proteínas TRPC6 que facilitan la entrada de calcio a la célula en la fase de proliferación celular. Se identifican en un 8 % de GESF familiar pero también en un 2 % de casos esporádicos. Se ha publicado un caso con SNCR y GESF que respondió a tratamiento con CSA y MMF. Estudios funcionales realizados en 3 familias muestran que las mutaciones de TRPC6 aumentan la entrada de calcio a las células y se postula que el incremento del calcio intracelular podría modificar la estructura contráctil de los podocitos o bien aumentar la apoptosis, el defecto de proliferación de los podocitos y podocitopenia [25].
- Mutaciones del *CD2AP*, codifica la proteína *CD2AP* (proteína asociada CD2) que actúa fijando la nefrina al citoesqueleto de actina. Las mutaciones modifican la interacción con CD2 y alteran la modulación CD2AP-podocina-nefrina [26]. Las mutaciones de asocian con SNCR e histología GESF.

7 - Síndromes nefróticos sindrómicos (Tabla 2)

- **Síndrome de Nail-Patella:** mutación del gen *LMXB1*, herencia autosómica dominante, histología de GESF, displasia esquelética, ungueal y ocular.
- **Síndrome de Schimke:** mutación del gen *SMARCAL1*, herencia autosómica recesiva, GESF, displasia espondilo hipofisaria, talla baja, leucopenia, neutropenia, trombopenia y fenómenos de isquemia cerebral.
- **Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth:** mutación *INF2*. Autosómica dominante, GESF, neuropatía y sordera.
- **Síndrome de Galloway Mowat:** mutaciones del complejo KEOPS (*OSGEP, WDR73, TP53RK, LAGE3, TPRKB*), herencia autosómica recesiva, esclerosis mesangial difusa, microcefalia y retraso mental [27].

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE

La estrategia terapéutica y la evaluación del SNCR es compleja y las guías se basan en la experiencia clínica y la opinión de expertos. El predictor de respuesta a fármacos inmunosupresores es la respuesta inicial a los corticoides y la presencia de mutación genética patogénica se asocia con resistencia [10][28], pero no existen marcadores clínicos o de laboratorio específicos asociados a respuesta o resistencia al tratamiento con corticoides e inmunosupresores de segunda línea, que eviten sus efectos secundarios en pacientes potencialmente resistentes. Frente a las complicaciones asociadas al tratamiento, el impacto de la remisión parcial o completa inducida por inmunosupresores de segunda línea es muy significativa, ya que consigue preservar la función renal o retrasar la evolución a ERT. Los pacientes que alcanzan remisión completa, experimentan una reducción del 90% de riesgo de enfermedad renal crónica. La remisión parcial también mejora la supervivencia renal respecto a la ausencia de respuesta [29].

El manejo terapéutico del SNCR se apoya en la histología, la genética y el impacto del tratamiento sobre el pronóstico:

- El riesgo de ERT es 20 veces mayor en pacientes con EMD y 4 veces en GESF respecto a ECM [10]. La GESF subyace en el 75 % de los SNCR, frente al 7-10 % de todos los pacientes con SN. Evoluciona a fallo renal en un 30-40 % (causa más común de fallo renal en enfermedades glomerulares) con un riesgo del 8% a los 5 años, 17% a los 10 años y 43% a los 20 años de evolución. Se han identificado como factores negativos en la evolución la presencia de hipertensión arterial e

insuficiencia renal, el debut precoz de la enfermedad, la ausencia de respuesta a los corticoides y la existencia de mutaciones genéticas [30].

- El registro de SNCR PodoNet, muestra respuesta completa o parcial al tratamiento inmunosupresor en el 45 % de pacientes con SNCR esporádico, 47% de SNCR familiar sin mutación identificada y 13 % en SNCR hereditario. Los pacientes con SN genético alcanzan remisión completa en un 3 % y remisión parcial transitoria en un 11 % frente a un 27 y 17 % respectivamente en pacientes con SNCR no genético. En estos pacientes, la ciclosporina es el inmunosupresor de segunda línea más eficaz [10].

- El 50 % de los pacientes con SNCR evolucionan a fallo renal, pero la supervivencia libre ERT es del 43 % en pacientes que no responden a inmunosupresión, 72 % en los que alcanzan remisión parcial y 94 % si la remisión es completa, la mayoría con tratamiento con ciclosporina [31].

En el SN congénito (con o sin mutación identificada), SN genético y SNCR multiresistente, el tratamiento sintomático y de soporte es la mejor opción terapéutica ya que no existen evidencias del beneficio de un tratamiento inmunosupresor intensivo o prolongado en estos casos.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Las medidas generales dirigidas a evitar complicaciones consisten en evitar el reposo en cama y movilizar a los pacientes encamados para disminuir el riesgo de trombosis, una dieta normoproteica e hiposódica evitando la restricción de sodio si la natremia es menor de 125 mEq/L y un cuidadoso balance hídrico para evitar la sobrecarga. El control del edema precisa ajustar la ingesta de líquidos para conseguir un balance negativo siempre que el paciente no presente signos de hipovolemia. La administración de fluidos intravenosos se recomienda solo en pacientes con hipovolemia e hiponatremia sintomática o peritonitis. El tratamiento diurético se indica en caso de edema incapacitante y previa corrección de la depleción de volumen, ya que favorece la hipovolemia, insuficiencia renal aguda y las complicaciones tromboembólicas. La albúmina intravenosa se limita al tratamiento del SN congénito, hipovolemia intravascular con taquicardia e hipotensión arterial, FE Na < 2%, edemas incapacitantes o infecciones graves (seroalbúmina 20% pobre en sal, 0,5-1 g/kg i.v. en 2 a 4 horas, 2 veces al día con furosemida 0,5-1 mg/kg/i.v. después de la perfusión) [32].

El tratamiento de soporte se basa en inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA) y bloqueadores del receptor de la angiotensina tipo 2 (ARA2) como antiproteinúricos, el control de la

HTA y el tratamiento de la dislipemia. Estrategias útiles tanto en el SNCR genético como SNCR idiopático para enlentecer la progresión a la ERT [33][34].

Prevención y tratamiento de las complicaciones [32]

- Profilaxis de la osteopenia inducida por la pérdida urinaria de vitamina D y el tratamiento con corticoides. Se recomienda aporte de calcio de 500 a 1200 mg/d y suplementos vitamina D suficiente para niveles de 25OH-Vitamina D superiores a 30 ng/ml.
- Tratamiento de la hipertensión arterial con IECA o ARA2 para PA objetivo inferior a Percentil 90 de referencia para sexo, edad y talla en niños, inferior a 125/75 en mayores de 16 años.
- Prevención de complicaciones tromboembólicas con medidas generales, corrección de la hipovolemia, evitar punciones arteriales o venosas profundas y catéteres centrales o periféricos que no sean imprescindibles. Tratamiento antiagregante (AAS 50-100 mg/día) y/o anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (0,5-1 mg/kg/12h) en pacientes de alto riesgo trombótico clínico o de laboratorio: anasarca, tromboembolismo previo, corticoterapia prolongada y glomerulonefritis membranosa, especialmente si coexiste hipovolemia o inmovilización prolongada. La presencia de alguna de las siguientes alteraciones de laboratorio se asocian con alto riesgo trombótico y apoyan el tratamiento anticoagulante: hipoalbuminemia 6 g/L, antitrombina III 1000 ng/ml. Objetivo: antiXa 0,4-0,8 UI/ml en anticoagulación profiláctica y 0,8-1,2 UI/ml en anticoagulación terapéutica.
- Tratamiento precoz de las infecciones bacterianas. Las más frecuentes son celulitis (*staphylococcus aureus*), peritonitis espontánea (*streptococcus pneumoniae*) y sepsis (*s. pneumoniae*, *E. Coli*, *H Influenzae*). No recomendada profilaxis antibiótica.
- Profilaxis de infecciones víricas. En pacientes no inmunes a varicela profilaxis post-exposición a varicela o herpes zoster con gammaglobulina varicela-zoster hiperinmune en las primeras 72 - 96 h (125 unidades/10 kg de peso, mínimo 125 U máximo 625 U). Tratamiento de la enfermedad con Aciclovir si se presenta durante el tratamiento con corticoides o inmunosupresores o si éste ha sido suspendido 1-2 meses antes.
- Tratamiento de la dislipemia: dieta baja en grasas saturadas y estatinas en SNCR con dislipemia mantenida: LDL-C >160 mg/dl ó >130 mg/dl si ERC, HTA, obesidad o tratamiento con anticalcineurínico. Aprobadas para su uso en pediatría por la FDA: simvastatina, lovastatina,

atorvastatina y pravastatina [35].

- Cumplimiento del calendario vacunal general y especialmente en pacientes pediátricos, inmunización frente a neumococo, gripe y varicela. Vacunación antineumocócica conjugada hasta los 5 años más antineumocócica polisacárida p23 a partir de los 3 años. Los niveles de anticuerpos antineumococo descienden más rápidamente en niños con SN. Vacuna antigripal anual al paciente y contactos familiares. Los pacientes pueden ser vacunados en fase de remisión o con dosis de corticoides inferiores a 1 mg/kg/día. Las vacunas de virus vivos triple vírica y varicela, están contraindicadas en las recaídas, en tratamiento con inmunosupresores (hasta tres meses después de la suspensión de ciclofosfamida y un mes después de anticalcineurínicos y MMF) y si han sido tratados con prednisona a dosis de 2 mg/kg/d durante 14 días hasta 4 semanas después de la suspensión. Pueden ser administradas en pacientes en remisión o bajo prednisona a dosis inferiores a 1 mg/kg/cada dos días. Si la tasa de anticuerpos antivariela no es protectora, se recomienda administrar una dosis de recuerdo. Especialmente si está contraindicado vacunar al paciente, la vacunación de los contactos familiares disminuye el riesgo de transmisión.

Tratamiento del Síndrome Nefrótico Congénito

En niños menores de 3 meses con o sin mutaciones identificadas, no se recomienda tratamiento inmunosupresor. La mayoría de los niños con SN congénito desarrollan una enfermedad grave, resistente a tratamiento farmacológico, dependiente de infusiones de albúmina, complicaciones tromboembólicas en 25 % de los casos y respuesta variable a tratamiento antiproteinúrico asociado a indometacina. Algunos pacientes precisan nefrectomía o binefrectomía para el control de la enfermedad y terapia renal sustitutiva. La recidiva postrasplante es poco frecuente. Por tanto, el valor del tratamiento antiproteinúrico y sintomático y la prevención de complicaciones es crucial para minimizar la morbilidad hasta el momento del trasplante.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL SN CORTICORRESISTENTE

El tratamiento inicial del SN se basa en los corticoides: 4-6 semanas de terapia diaria (60 mg/m²/día) y 4-6 de terapia alterna (40 mg/m²/cada 2 días) durante un total de 3 meses de tratamiento en pediatría. En adultos se sugiere una terapia inicial más prolongada para obtener respuesta. La mayoría de los niños con SN corticosensible remite a las 4 semanas de tratamiento, pero 10-20 % no responde a corticoides. El SNCR se define como persistencia de proteinuria en rango nefrótico (40 mg/m²/h en niños, 3,5 g/día/1,73 m² en mayores de 16 años) tras la administración de prednisona diaria durante 4-8 semanas. Algunos autores confirman la

corticorresistencia tras 6 semanas de terapia diaria con hasta 3 bolos iv de metilprednisolona en días alternos [32].

El mecanismo de acción de los corticoides no está completamente aclarado. Su uso se basa en la evidencia del origen inmunológico del SN y su efecto modulador sobre la respuesta mediada por linfocitos T. Sin embargo, estudios preclínicos sugieren que los corticoides pueden actuar por mecanismos no inmunológicos sobre el esqueleto de actina-F del podocito y el diafragma de filtración, la regulación de la expresión de nefrina y tubulina ζ y mostrar un efecto protector de la apoptosis podocitaria. Aunque estas propiedades podrían jugar un papel en el tratamiento del SNCR genético, no existen evidencias que justifiquen prolongar o intensificar el tratamiento en estos pacientes [9].

Los fármacos inmunomoduladores utilizados en segunda línea después de los corticoides son los inhibidores de la calcineurina, micofenolato mofetil y rituximab.

En pediatría, la ciclofosfamida (CFM) se ha utilizado como segunda opción terapéutica después de los corticoides hasta recientemente. Administrada a dosis de 2-3 mg/kg/día durante 12 semanas, un único ciclo de tratamiento supone una dosis total inferior a la asociada con toxicidad gonadal en niños prepuberales. Sin embargo, en la actualidad no hay datos que demuestren su eficacia frente a corticoides y ha sido desplazada por ciclosporina, más eficaz que CFM para inducir remisión en niños con SNCR, especialmente a largo plazo [36] [37] [38].

El registro del SNCR muestra una amplia variedad de protocolos de tratamiento inmunosupresor en el SNCR que incluyen desde uno a más de 3 fármacos combinados, incluidos metilprednisolona i.v., anticalcineurínicos, micofenolato mofetil, rituximab y ciclofosfamida i.v. La tasa de remisión global fue del 41%. La mayoría de los niños con SNCR fueron tratados con anticalcineurínicos como alternativa a los corticoides y los protocolos que incluyen ciclosporina, alcanzan la tasa más alta de remisión completa (30%) y parcial (19%) [10].

El ensayo clínico publicado en 2011 por Gipson DS y colaboradores que analiza 192 niños y adultos jóvenes con GESF corticorresistente, muestra que Ciclosporina y Micofenolato más dexametasona son útiles en el tratamiento del SNCR, con una tasa de remisión del 65 y 42% respectivamente (sin diferencias significativas entre ambos protocolos) [39].

En un estudio sobre 91 niños con SNCR tratados con ciclosporina se observó: en pacientes con SNCR no genético, remisión completa 55% y parcial 13 % frente a 0 % y 17 % respectivamente en

SNCR genético [40]. En el SNCR genético no se han identificado factores clínicos o moleculares de respuesta a anticalcineurínicos y no hay acuerdo sobre la duración del tratamiento. La mayoría de las series de pacientes con SN genético, sindrómico y familiar no responden a inmunosupresión, por lo que la terapia de soporte se convierte en la estrategia para enlentecer la progresión a ERT. No obstante, el tratamiento inmunosupresor se ha de considerar individualmente en pacientes con SNCR de presentación tardía, variantes de significado patogénico incierto o mutaciones en heterocigosis de NPHS2, TRCP6, CD2AP, con función renal normal y lenta evolución, ya que se han publicado casos de remisión completa o parcial en respuesta a tratamiento inmunosupresor [25].

Anticalcineurínicos Ciclosporina.

Los efectos antiproteinúricos de los anticalcineurínicos (CSA y Tacrolimus) se atribuyen a tres mecanismos: 1) Inmunológico a través de la inhibición de calcineurina que conduce a la supresión de la transcripción de interleukina 2 y a la activación de linfocitos T. 2) Hemodinámico al disminuir el flujo plasmático renal por vasoconstricción de la arteriola glomerular aferente y 3) Estructural a través de la inhibición de la degradación mediada por calcineurina de sinaptopodina, proteína implicada en la estabilidad del citoesqueleto de actina del podocito [41].

La vía de degradación más importante es el citocromo P450 del sistema microsomial hepático, lo que explica las importantes interacciones farmacológicas que presenta. Los efectos secundarios más importantes de la ciclosporina (CSA) son la nefrotoxicidad y la hipertensión arterial. Otros menos frecuentes son síndrome hemolítico-urémico, hiperuricemia, hipomagnesemia y acidosis metabólica. Entre los efectos extrarrenales destacan hirsutismo, hiperplasia gingival, síndrome linfoproliferativo y riesgo de desarrollo de procesos oncológicos.

La dosis inicial es 100-150 mg/m²/día (4-7 mg/k/d) en dos dosis, ajustada para niveles valle de CsA (C₀) entre 100-200 ng/ml, asociada a prednisona alterna en los primeros 6 meses y reducción gradual hasta los 12 meses. Se recomienda un mínimo de 6 meses de tratamiento para valorar respuesta y de 12 meses si se alcanza remisión parcial [38]. En pacientes que responden, se observa alta tasa de recaídas tras la suspensión. La necesidad de tratamiento prolongado conlleva riesgo de nefrotoxicidad. Los signos histológicos de toxicidad por ciclosporina se pueden observar sin evidencia clínica sobre la función renal y no relacionados con la dosis. Por ello se recomienda realizar biopsia renal después de 18-24 meses de tratamiento [42][43]. Los factores relacionados con toxicidad renal son exposición a ciclosporina superior a 36 meses, edad menor de 5 años, lesión histológica distinta de cambios mínimos y el mantenimiento de la proteinuria durante el tratamiento

con CSA [44][45].

Tacrólimus.

Su efecto inmunosupresor y el riesgo de nefrotoxicidad es similar a la ciclosporina. Induce más efectos secundarios neurotóxicos y sobre el metabolismo de la glucosa pero menos hirsutismo, hiperplasia gingival, hiperlipidemia y dependencia de la función hepática que CSA. La dosis es de 0.05-0.15 mg/Kg/día repartida en dos dosis para mantener niveles de 5-8 ng/ml.

Actualmente no existen evidencias suficientes sobre la superioridad de Tacrólimus o CSA en el tratamiento del SN, aunque algunos estudios, muestran resultados superiores de tacrólimus versus CSA respecto al porcentaje de remisión, sobre todo parcial, aunque con un 50% de recaídas en los pacientes que responden [46][47][48].

Micofenolato Mofetilo

Es un profármaco, el ester 2-morfolino-etil-micofenolato, derivado semisintético del principio activo ácido micofenólico (MPA), potente inhibidor selectivo de la síntesis de purinas, no competitivo y reversible del enzima inosin monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), fundamental en la síntesis de novo de los guanosa nucleótidos, necesarios en la proliferación de los linfocitos T y B. Su mecanismo de acción en el SN no es completamente conocido. La experiencia en pacientes con SNCR es menor que en SN corticodependiente y en algunas series se analizan junto con SN dependiente y recaídas frecuentes, lo que dificulta establecer su eficacia [49][50]. Sin embargo, existe evidencia de que Micofenolato puede inducir remisión completa o parcial en SN resistente a corticoides y ciclosporina por lo que se sugiere su uso en estos pacientes, en monoterapia o asociado a corticoides. La importante ventaja sobre anticalcineurínicos es su ausencia de nefrotoxicidad [9][38].

La dosis de 600 mg/m²/12 horas asociado a prednisona se ajusta para niveles terapéuticos (C₀) entre 2.5-5 ng/ml. La concentración es variable y dependiente de la dosis del fármaco, de las proteínas plasmáticas, de la función renal, de la variabilidad individual en su farmacocinética y de las interacciones medicamentosas, especialmente anticalcineurínicos. Los efectos secundarios más importantes son las infecciones y los síntomas gastrointestinales. La sustitución de Micofenolato Mofetilo por Micofenolato sódico a dosis 432 mg/m²/12 horas puede mejorar la tolerancia digestiva.

Corticoides a dosis altas

Los efectos secundarios y su importante repercusión sobre el metabolismo óseo y el crecimiento en

el niño limitan su uso en el SNCR no genético y no existen evidencias científicas de su utilidad en el SN genético [9]. Se puede considerar su uso en combinación con ciclosporina o micofenolato en SNCR refractario a ciclosporina [38]. En un estudio sobre 78 niños con SNCR tratados con metilprednisolona a dosis 30 mg/kg o dexametasona i.v. asociada a prednisona oral 2 mg/kg/días alternos, se observó una tasa de remisión completa del 34 % y parcial del 13 % [51][52]. La remisión sostenida ha mostrado ser mayor en pacientes tratados con ciclosporina y metilprednisolona i.v. comparados con ciclosporina más prednisona oral en un estudio retrospectivo de 52 pacientes [53].

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal con especificidad contra el antígeno CD20 de la superficie celular de los linfocitos B, aunque algunas células T también expresan CD20. El mecanismo de acción en el SN es desconocido, aunque recientemente se ha observado que rituximab puede modular la función podocitaria independientemente de sus efectos inmunomoduladores, preservando la expresión de esfingomielina fosfodiesterasa (SMPDL-3b) [54].

Se ha utilizado a dosis de 375 mg/m² /semana con amplia variabilidad entre 1 y 4 dosis [55]. En la literatura se han publicado series de casos que muestran que rituximab puede inducir remisión parcial o completa en niños con SNCR [56][57]. Los efectos secundarios son graves y pueden persistir tras suspender el fármaco: infecciones por gérmenes oportunistas, fibrosis pulmonar [58] y leucoencefalopatía multifocal progresiva [59]. Actualmente la evidencia de su eficacia en el SNCR es limitada por lo que no se recomienda de forma rutinaria [38].

El ofatumumab, es un anticuerpo monoclonal dirigido al antígeno CD20 expresado en las células B, excluyendo las células plasmáticas. Se une a CD20 a través de un epítipo diferente de rituximab con mayor avidez, promoviendo citotoxicidad dependiente del complemento en mayor grado.

Actualmente, la experiencia en el tratamiento del SNCR se limita a una serie de 5 casos y se desconoce su relevancia en el tratamiento de SN [60][61].

Aféresis Terapéutica

Véase Aféresis Terapéutica

El recambio de plasma (RP), la inmunoadsorción no selectiva (IA) y la IA selectiva (LDL-aféresis) se han utilizado en pacientes con SN nativo resistente a inmunosupresores y en la recurrencia en el injerto después del trasplante renal. La IA, respecto al RP, permite procesar mayor cantidad de plasma por sesión y presenta menor incidencia de efectos secundarios, lo que supone una ventaja

especialmente en pediatría [62]. Todas las técnicas de aféresis son coadyuvantes al tratamiento inmunosupresor y no permiten su retirada [63]. En la actualidad, el RP sigue siendo la principal modalidad de tratamiento en la recidiva de la enfermedad postrasplante renal.

En el SNCR nativo, se ha utilizado la IA en sus dos modalidades: no selectiva (columnas Immunoadsorba®, Immuno-sorba® o Ig-Therasorb®) y selectiva (LDL-aféresis). El uso de IA no selectiva se fundamenta en la eliminación de la circulación de factores circulantes responsables de la enfermedad, mientras que el objetivo de la LDL-aféresis, es reducir la hipercolesterolemia y secundariamente la proteinuria. Existe mayor experiencia con LDL-aféresis que con IA selectiva [62]

La LDL-aféresis se ha utilizado con mayor frecuencia en población japonesa. En una revisión de 15 pacientes con ECM resistente a corticoides tratados con LDL-aféresis se mostró reducción de la proteinuria en once casos. La mayoría de los pacientes recibieron sesiones con volumen de intercambio de 3-4 L por sesión, en los primeros 6 meses desde el diagnóstico, con frecuencia de 2 sesiones por semana y un promedio de 910 sesiones [64]. Muso y col. mostraron remisión en 4 de 7 pacientes con GESF tratados [65]. El mismo autor publicó el estudio observacional (POLARIS) sobre 28 pacientes con GESF resistente, seguidos de forma prospectiva durante 2 años. El 42,9% de los pacientes obtuvo un resultado favorable, definido como proteinuria menor de 1 gr / día [66].

La IA no selectiva se ha utilizado con menos frecuencia en SNCR nativo. Se han publicado series de casos y casos aislados refractarios con resultados variables sobre la reducción de la proteinuria. En pacientes que responden se observa recaída de la proteinuria al suspender el tratamiento. En 9 niños con GESF y 2 con recaída postrasplante tratados previamente con recambios plasmáticos, la IA con Immuno-sorbe TR-350 consiguió reducir la proteinuria en respuesta completa o incompleta en 6 casos [67].

En la GESF recurrente postrasplante, un metanálisis con 423 pacientes, analiza los resultados del tratamiento con recambios plasmáticos y rituximab. Se observó remisión en un 71 % de pacientes tratados y se identificaron factores relacionados con falta de respuesta: proteinuria superior a 7 g, sexo femenino, retraso de tratamiento de 2 semanas desde la aparición de la proteinuria [68].

El papel de la inmunoadsorción en el manejo de la recurrencia postrasplante y su mecanismo de acción no está aclarado. La mayoría de los pacientes tratados son refractarios a recambios plasmáticos utilizados previamente, lo que dificulta la comparación de la eficacia entre ambas técnicas. En un estudio sobre 20 pacientes tratados con IA, se midieron los niveles de suPAR en el

eluido de las columnas. En todos los casos se observó reducción de la proteinuria, pero la concentración de suPAR en el eluido fue muy baja, se desconoce si por insuficiente adsorción a las columnas o por destrucción de suPAR durante el proceso de elución [69].

TRASPLANTE RENAL

La supervivencia renal del injerto en pacientes con SNCR está condicionada por la recurrencia postrasplante. Los factores más importantes asociados con el riesgo de recurrencia son: la rápida progresión a fallo renal, el inicio precoz de la enfermedad, alto grado de proteinuria e hipoalbuminemia y origen no genético del SN. Otros factores asociados son la gravedad histológica y la proliferación mesangial, el trasplante de donante vivo y la nefrectomía pretrasplante. Se ha observado un 40 % de recurrencia en pacientes nefrectomizados frente al 16 % en pacientes que conservan riñones nativos. Este hecho podría reflejar una mayor gravedad de la enfermedad en los pacientes que requieren nefrectomía, o bien la capacidad del riñón nativo para adsorber factores de permeabilidad liberados postrasplante [70].

El riesgo de recidiva en el primer injerto del 50 %, se multiplica en segundos y siguientes trasplantes, con tasas del 80 y más del 90 % en segundos y terceros trasplantes [71]. La recurrencia de GESF postrasplante supone un riesgo relativo de pérdida del injerto de 2,25. Este riesgo puede ser aún mayor en pacientes con recurrencia precoz [72].

Los pacientes con SN genético requieren diálisis y trasplante renal a los 10 años del diagnóstico en un 50 % de casos. Sin embargo, el riesgo de recurrencia es muy bajo comparado con los pacientes con SNCR primario no genético y corticorresistencia tardía, que muestran un riesgo del 47 % y 80% respectivamente [73]. No obstante, se ha descrito recurrencia precoz y tardía postrasplante en pacientes con SN por mutaciones de la podocina tanto en homocigosis como en heterocigosis (sin anticuerpos anti-podocina detectados) y en dos casos con síndrome de Frasier y mutación ACTN4 [74][75].

Los datos de registros como NAPRTCS, USRDS y RADR sugieren que no existen diferencias entre la tasa de recurrencia en el injerto procedente de donante vivo o donante fallecido. Por el contrario, en el registro australiano, el trasplante de donante vivo es un factor de riesgo independiente para la recidiva [76][77][78][79]. Actualmente, la elección del donante en el SNCR cuenta con el estudio genético como herramienta de decisión y plantea dos escenarios: SNCR no genético y SNCR monogénico y hereditario.

En pacientes con SNCR no genético, el alto riesgo de recidiva desaconsejaría la donación de vivo, a menos que la familia, bien informada, esté dispuesta a asumir el elevado riesgo de recidiva y pérdida del injerto.

La consideración de trasplante de donante vivo en pacientes con SN genético y hereditario requiere una cuidadosa planificación según el defecto genético y el modo de herencia. Si la mutación genética es conocida en el receptor, la donación de vivo solo puede ser considerada si se descarta la mutación en el donante potencial en un estudio genético. En mutaciones autosómico recesivas, se desconoce el efecto de la reducción de masa renal sobre el riesgo del desarrollo de la enfermedad en el donante portador heterocigoto. En mutaciones autosómico dominantes, dado que la penetrancia es incompleta, no se puede considerar donante potencial a un miembro de la familia hasta descartar la presencia de la mutación, por el riesgo de desarrollo de la enfermedad en el donante tras la reducción de masa renal y por la posibilidad de la implantación de un riñón no óptimo en el receptor. No se recomienda la donación de vivo en familias con historia sugestiva de enfermedad hereditaria sin defecto genético identificado [9].

Tratamiento de la recurrencia postrasplante

La recurrencia postrasplante del SN es la manifestación prototipo de síndrome nefrótico determinado por un factor de permeabilidad circulante. El protocolo de tratamiento no está uniformemente establecido, pero los mejores resultados se obtienen combinando aféresis precoz, intensiva y mantenida para conseguir remisión sostenida (recambio plasmático o inmunoadsorción con proteína A), inmunoglobulinas IV, ciclosporina a altas dosis y rituximab [72].

CONCLUSIONES

El SNCR es una entidad que engloba un conjunto de enfermedades determinadas por mecanismos inmunológicos y genéticos que afectan al podocito y la barrera de filtración glomerular. En conjunto se caracterizan por la falta de respuesta al tratamiento inmunomodulador, la evolución a fallo renal y la morbilidad secundaria a las complicaciones del estado nefrótico.

El avance en el conocimiento de la base genética y molecular de las alteraciones estructurales e inmunológicas de la barrera de filtración glomerular, ha mejorado la elección de la mejor estrategia terapéutica y amplía la posibilidad de la investigación de nuevas terapias basadas en la patogenia.

La heterogeneidad, variabilidad y baja prevalencia del SNCR, suscita la necesidad de registros multicéntricos que generen evidencias científicas sólidas para el manejo de los pacientes.

El estudio genético de los candidatos a trasplante renal permite individualizar la elección del donante y minimizar el riesgo de enfermedad para el donante y receptor.

TABLAS

| SN Primario | SN secundario a enfermedades |
|--|---|
| ○ Idiopático | ○ Hepatitis B |
| ○ Congénito < 3 meses | ○ Citomegalovirus |
| ○ Infantil 4-12 meses | ○ Sífilis congénita |
| SN secundario a enfermedades | ○ Rubéola, Toxoplasmosis |
| ○ Vasculitis, | ○ infecciones de shunt ventriculoatrial |
| ○ Lupus eritematoso | ○ Malaria |
| ○ Púrpura de Schönlein Henoch | ○ HIV |
| ○ Amiloidosis | SN secundarios a drogas |
| ○ Síndrome hemolítico-urémico | ○ Sales de oro |
| ○ Diabetes Mellitus | ○ D-penicilamina-mercurio |
| ○ Poliarteritis nodosa | ○ Captopril |
| ○ Artritis reumatoide | ○ Antiinflamatorios no esteroideos |
| ○ Granulomatosis de Wegener | SN secundarios a neoplasias |
| SN en glomerulopatías primarias | ○ Hodking |
| ○ GN postinfecciosa | ○ Linfomas |
| ○ Síndrome de Alport | ○ Leucemias |
| ○ Enfermedad de Berger | SN Síndrónico |
| ○ GN rápidamente progresiva | |

Tabla 1. Clasificación etiológica del Síndrome Nefrótico

| I - SÍNDROME NEFRÓTICO GENÉTICO | | |
|------------------------------------|---------------------|--|
| | Gen | Características |
| SN CONGÉNITO | <i>NPHS1</i> | EMD y afectación tubulointersticial SN tipo Finlandés (AR) y casos esporádicos. Recidiva pos-TR (25%) |
| | <i>NPHS2</i> | ECM/GESF. SN familiar y esporádicos. Escasa recidiva pos-TR |
| | <i>WT1</i> | EMD/GESF. AD. Posibilidad de fenotipo síndrónico y SN aislados no síndrónicos (AR). |
| | <i>PLC1 (NPHS3)</i> | EMD/GESF. AR. Rápida evolución a ERT. No recidiva pos-TR |
| SN EN MAYORES DE 1 AÑO | <i>NPHS1, NPHS2</i> | ECM/GESF |
| | <i>WT1</i> | EMD/GESF |
| | <i>PLC1</i> | EMD |
| | <i>LAMB2</i> | EMD. Posibilidad de fenotipo síndrónico. |
| SN JUVENIL Y ADULTO | <i>NPHS2</i> | GESF. AR. Esporádico. |
| | <i>ACTN4</i> | GESF familiar tipo I. AD. Lenta ERT. |
| | <i>TRCP6</i> | GESF familiar tipo II. AD. |
| | <i>CD2AP</i> | GESF familiar tipo III. AD/AR. |
| | <i>WT1</i> | EMD, GESF, anomalías genitourinarias |
| II - SÍNDROME NEFRÓTICO SINDRÓMICO | | |
| | Gen | Características |
| Síndrome Denys-Drash | <i>WT1</i> | AD. EMD. ERT a 3-4 años de vida. Pseudohermafroditismo masculino. Tumor de Wilms. No recidiva post-TR |
| Síndrome Frasier | <i>WT1</i> | AD. ESF. Inicio tardío y lenta ERT. Fenotipo femenino con cariotipo XY. Gonadoblastoma |
| Síndrome Pierson | <i>LAMB2</i> | AR. EMD. Microcoria. Rápida ERT. |
| Síndrome Galloway-Mowat | <i>KEOPS</i> | AR, EMD. Microcefalia, retraso mental. |
| Síndrome Nail-Patella | <i>LAMB1</i> | AD. ESF. Displasia esquelética, ungueal, ocular. |
| Síndrome Schimke | <i>SMARCAL1</i> | AR. ESF, displasia espondilohipopfisaria inmunoosea, talla baja, isquemia cerebral |
| Enf. Charcot-Marie-Tooth | <i>DNF2</i> | AD, ESF, neuropatía, sordera |

Tabla 2. SÍNDROME NEFRÓTICO CON MUTACIONES GENÉTICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Eng J Med* 2006;354:1387-1401 [Pubmed]
2. Risau W. Development and differentiation on endothelium. *Kidney International Suppl.* 1998;67:S3-6
3. Reiser J, Kriz W, Kretzler M, Mundel P. The Glomerular Slit Diaphragm is a modified adherens junction. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1-8 [Pubmed]
4. Hudson B, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport Syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003;348:2543-2556 [Pubmed]
5. Arrizabalaga P. El diafragma de filtración glomerular. Orientación diagnóstica y terapéutica en el síndrome nefrótico. *Nefrología* 2005;25:361-368 [Pubmed]
6. Doucet A, Favre G, Deschênes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1983-1990 [Pubmed]
7. Bagga A, Mantan M. Nephrotic síndrome in children. *Indian J Med Res* 2005;122:13-28 [Pubmed]
8. Brenchley PEC. Vascular permeability factors in steroid-sensitive nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:vi21-vi25 [Pubmed]
9. Bensimhon AR, Williams AE, Gbadegesin RA. Treatment of steroid-resistant nephrotic síndrome in the genomic era. *Pediatr. Nephrology* 2018 <https://doi.org/10.1007/soo467-018-4093-1> [Pubmed]
10. Trautmann A, Lipska-Zietkiewicz BS, Schaefer F on behalf of the PodoNet Consortium. Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. *Front. Pediatr.* 2018;6(200):1-15
11. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, Hangan D, Ozaltin F, Zenker M, Hildebrandt F. Members of the APN Study Group. Nephrotic síndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1 Y LAMB2). *Pediatrics* 2007;119:907-910 [Pubmed]
12. Philippe A, Nevo F, Esquivel EL, Reklaityte D, Gribouval O, Tete MJ, Loirat C, Dantal J, Fischbach M, Pouteil-Noble C, Decramer S, Hoehne M, Benzing T, Charbit M, Niaudet P, Antignac C. Nephtrin mutations can cause childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1871-1878 [Pubmed]
13. Kim M, Stablein D, Harmon WE. Renal transplantation in children with congenital nephrotic syndrome: a Report of the North American Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Transpl* 1998;2:305-308 [Pubmed]
14. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, Zalewski I, Imm A, Ruf EM, Mucha B, Bagga A, Neuhaus T, Fuchshuber A, Bakkaloglu A, Hildebrandt F, and The arbeitgemeinschaft für Pädiatrische nephologie study group. Patients with mutations in NPHS2 (Podocin) do not respond to standard treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:722-732 [Pubmed]
15. Weber S, Gribouval O, Esquivel EL, Moriniere V, Tete MJ, Legendre C, Niaudet P, Antignac C. NPHS2 mutation análisis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and lo post-transplant recurrence. *Kidney Int* 2004;66:571-579 [Pubmed]
16. Caridi G, Trivelli, A, Sanna-Cherchi S, Perfumo F, Ghiggeri GM. Familial forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:241-252 [Pubmed]
17. Santín S, Tazón-Vega B, Silva I, Cobo MÁ, Giménez I, Ruíz P, García-Maset R, Ballarín J, Torra R, Ars

- E; FSGS Spanish Study Group. Clinical value of NPHS2 analysis in early- and adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Feb;6(2):344-54. [Pubmed]
18. Schwaderer P, Knüppel T, Konrad M, Mehls O, Schärer K, Schaefer F, Weber S. Clinical course and NPHS2 analysis in patients with late steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:251-256 [Pubmed]
19. Mucha B, Ozaltin F, Hinkes BG, Hasselbacher K, Ruf RG, Schultheiss M, Hangan D, Hoskins BE, Everding AS, Bogdanovic R, Seeman T, Hoppe B, Hildebrandt F; Members of the APN Study Group. 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
20. Zenker M, Tralau T, Lennert T, Pitz S, Mark K, Madlon H, Dötsch J, Reis A, Müntefering H, Neumann LM. Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria: an autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;130:138-145
21. Gbadegesin R, Hinkes BG, Hoskins BE, Vlangos CN, Heeringa SF, Liu J, Loirat C, Ozaltin F, Hashmi S, Ulmer F, Cleper R, Ettenger R, Antignac C, Wiggins RC, Zenker M, Hildebrandt F. Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS). *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1291-1297 [Pubmed]
22. Hinkes BG, Wiggins RC, Gbadegesin RA. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nature Genet* 2006;38:1397-1405 [Pubmed]
23. Caridi G, Trivelli A, Sanna-Cherchi S, Perfumo F, Ghiggeri GM. Familial forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:241-252 [Pubmed]
24. Kaplan JM, Kim SH, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong HQ, Mathis BJ, Rodríguez-Pérez JC, Allen PG, Beggs AH, Pollak MR. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000;24:251-256 [Pubmed]
25. S.Santin, E.Ars, S.Rosseti, E.Salido, I.Silva, R.García-Maset, I.Gimenez, P.Ruiz, S.Mendizabal, J.L.Nieto, A.Peña, JA.Camacho, G.Fraga, MA.Cobo, C.Bernis, A.Ortiz, A.luque, A.Sanchez, G.Pintos, E.Miapeix, P.Fernandez, J.Ballarín, R.Torra on the behalf of the FSGS Study Group. TRCP6 mutational analysis in a large cohort of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3089-3096 [Pubmed]
26. Gigante M, Pontrelli P, Montemurno E, Roca L, Aucella F, Penza R, Caridi G, Ranieri E, Ghiggeri GM, Gesualdo L. CD2AP mutations are associated with sporadic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1858-1864 [Pubmed]
27. Domingo-Gallego A, Furlano M, Pybus M, Barraca D, Martínez AB, Mora Muñoz E, Torra R, Ars E. Novel homozygous OSGEP gene pathogenic variants in two unrelated patients with Galloway-Mowat syndrome: case report and review of the literature. *BMC nephrol*. 2019 Apr 11;20(1):126. [Pubmed]
28. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, Zalewski I, ImmA, Ruf EM, Mucha B, Bagga A, Neuhaus T, Fuchshuber A, Bakkaloglu A, Hildebrandt F. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:722-732 [Pubmed]
29. Abrantes MM, Cardoso LSB, Lima EM, Silva JMP, Diniz JS, Bambirra EA, Oliveira EA. Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1003-1012 [Pubmed]
30. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) (2005). Annual Report 2005. NAPRTCS. Administrative Office, Boston, Mass [Pubmed]

31. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F et al. Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *J Am Soc Nephrol* 2017. [Pubmed]
32. Román Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1:283-301
33. Bagga , Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic síndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:45-50. [Pubmed]
34. Li Z, Duan C, He J, Wu T, Xun M, Zhang Y, Yin Y. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic síndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:883-888.
35. Tapia Ceballos L, Picazo Angelin B, Ruiz García C. Uso de estatinas durante la infancia. *An Pediatr Barc* 2008;68(4):385-392 [Pubmed]
36. Hodson EM, Craig JC. Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1391-1394
37. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, gefeller O, Rascher W for Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1483-1493
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter Suppl* 2012;2:139-274
39. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, Moxey-Mims MM, Hogg RJ, Watkins SL, Fine RN, Hogan SL, Middleton JP, Vehaskari VM, Flynn PA, Powell LM, Vento SM, McMahan JL, Siegel N, D´Agati VD, Friedman AL. Clinical trial L, Hoy focal segmental glomerulosclerosis in children and Young adults. *Kidney Int* 2011;80:868-878 [Pubmed]
40. Buscher AK, Kranz B, Buscher R, Hildebrandt F, Dworniczak B, Pennekamp P, Kuwertz-Broking E, Wingen AM, John U, Kemper M, Monnens L, Hoyer PF, Weber S, Konrad M. Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatricsteroid-resistant nephrotic síndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2075-2084 [Pubmed]
41. Mathieson PW. Proteinuria and Immunity- An overstated relationship? *New Engl J Med* 2008;359:2492-2494 [Pubmed]
42. Habbib R, Niaudet P. Comparison between pre-and posttreatment renal biopsies in children receiving ciclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 1994; 42:141 [Pubmed]
43. Kengne-Wafo S, Massella L, Diomedi-Camassei F, Gianviti A, Vivarelli M, Greco M, Stringini GR, Emma F. Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1409 [Pubmed]
44. Hamasaki Y, Yoshikawa n,Hattoti S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Yata N, Kaneko T, Honda M, Japanese Study Group of Renal Disease. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2177-2185 [Pubmed]
45. Fujinaga S, Kaneko K, Muto T, Ohtomo Y, Murakami H, Yamashiro Y. Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 2006;91:666-670 [Pubmed]
46. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:910-913 [Pubmed]
47. Butani L, Ramsamooj R. Experience with tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1517-1523 [Pubmed]
48. Roberti I, Vyas S. Long-term outcome of children with steroid-resistant nephritic syndrome treated

with tacrolimus. *Pediatr Nephrol* 2010 Mar 9 (Epub ahead of print)

49. Mendizabal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:914-919 [Pubmed]

50. Mello VR, Rodrigues MT, Mastrocinque TH, Martins SPL, Braga OV, Medeiros EB, Kashiwamura D, Filho DM, Toporovski J, Benini V. Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:453-460 [Pubmed]

51. Hari P, Bagga A, Mantan M. Short term efficacy of intravenous dexamethasone and methylprednisolone therapy in steroid resistant nephrotic síndrome. *Indian pediatr* 2004;41:993-1000 [Pubmed]

52. Lombel RM, Hodson E, Gipson D. Treatment of steroid sensitive nephrotic síndrome in children-new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28:409-414

53. Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2183-2193 [Pubmed]

54. Fomoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, aguillon-Prada R, jauregui AN, Li J, Mattiazzi A, Ciancio G, Chen L, Zilleruelo G, Abitbol C, Chandar J, Seeherunvong W, Ricordi C, Ikehata M, Rastaldi MP, Reiser J, Burke GW 3rd. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011; 3:85ra46 [Pubmed]

55. Guignonis V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, Groothoff J, Llanas B, Niaudet P, Nivet H, Raynaud N, Taque S, Ronco P, Bouissou F. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1269-1279 [Pubmed]

56. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastata RN, Moudgil A, Bagga A. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2207-2212.

57. Payet LA, Leroux M, Willison JC, Kihara A, Pelosi L, Pierrel F. mechanistic details of early steps in coenzyme Q biosynthesis pathway in yeast. *Cell Chem Biol* 2016;23:1241-1250 [Pubmed]

58. Chaumais MC, Garnier A, Chalard F, Peuchmaur M, Dager S, Jacqz-Agrain E, Deschênes G. Fatal pulmonary after rituximab administration. *Pediatr Nephrol* 2009;26:813-825

59. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, Laubach J, Bawn SD, Gordon LI, Winter JN, Furman RR, Vose JM, Zelenetz AD, Mamtani R, Raisch DW, Dorshimer GW, Rosen ST, Muro K, Gottardi-Littell NR, Talley RL, Sartor O, Green D, Major EO, Bennet CL. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009;113:4834-4840 [Pubmed]

60. Wang CS, Liverman RS, Garro R, George RP, Glumova A, Karp A, Jernigan S, Warshaw B. Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic síndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017 May;32(5):835-841. [Pubmed]

61. Basu B. Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic síndrome. *N Engl J Med*. 2014 Mar 27;370(13):1268-70. [Pubmed]

62. Kronbichler A, Gauckler P, Lee KH, Shin J II, Malvezzi P, Mayer G. Immunoabsorption in nephrotic syndrome: Where are we now and where are we going from here? *AtherosclerSuppl*. Agosto 2019 doi.org/10.1016/j.atherosclerossup.2019.08.027 [Pubmed]

63. Nattes E, Karaa D, Dehoux L, Peuchmaur M, Kwon T, Deschenes G. remission of proteinuria in multidrug-resistant idiopathic nephrotic syndrome following immunoglobulin immunoadsorption. *Acta Paediatr* 2019;108:757-762. [Pubmed]
64. Nakatani S, Ishimura E, Okute Y, Uedono H, Tsuda A, Naganuma T, Takemoto Y, Mori K, Emoto M, Inaba M. The efficacy of low-density lipoprotein apheresis in a patient with drug-resistant minimal change nephrotic syndrome: a case report and a review of the literature. *Nephrology (Carlton)* 2018;23(6):603-604. [Pubmed]
65. Muso E, Yashiro M, Matsushima M, Yoshida H, Sawanishi K, Sasayama S. Does LDL-apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome affect prognosis? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(3):257-264.
66. Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Takemura T, Yuzawa Y, Ogahara S, Sugiyama S, Iino Y, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Imai E, Matsuo S, Saito T. A Prospective Observational Survey on the Long-Term Effect of LDL Apheresis on Drug-Resistant Nephrotic Syndrome. *Nephron Extra*. 2015 Aug 29;5(2):58-66.
67. Franke D, Zimmering M, Wolfish N, Ehrlich JHH, Filler G. Treatment of FSGS with plasma Exchange and immunoadsorption. *Pediatr Nephrol* 2000;14:965-969 [Pubmed]
68. Kashgary A, Sontrop JM, Li L, Al-Jaishi AA, Habibullah ZN, Alsolaimani R et al. The role of plasma Exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis. A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case series. *BMC Nephrol* 2016;17(1):104 [Pubmed]
69. Beaudreuil S, Zhang X, Kriaa F, Dantal J, Francois H, Vazquez A, Charpentier B, Lorenzo HK, Durrbach A. Protein A immunoadsorption cannot significantly remove the soluble receptor of urokinase from sera of patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:458-463 [Pubmed]
70. Fujisawa M, Iijima K, Ishimura T, Higuchi A, Isotani S, Yoshiya K, Arakawa S, Hamami G, Matsumoto O, Yoshikawa N, Kamidono S. Long-term outcome of focal segmental glomerulosclerosis after Japanese pediatric renal transplantation 2002;61:228-234
71. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, Nabhan MM, Kerecuk L, Hegde S, Huges D, Marks S, Feather S, Jones C, Webb NJ, Ognjanovic M, Christian M, Gilbert RD, Sinaha MD, Lord GM, Simpson M, Koziell AB, Wels GI, Saleem MA. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int* 2017; 91 (4):937-947 [Pubmed]
72. Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:25-31 [Pubmed]
73. Bierzynska A, Salem MA. Deriving and understanding the risk of post-transplant recurrence of nephrotic syndrome in the light of current molecular and genetic advances. *Pediatr Nephrol* 2018;33:2027-2035 [Pubmed]
74. Bertelli R, Ginevri F, Caridi G, Dagnino M, Sandrini S, Di Duca M, Emma F, Sanna-Cherchi S, Scolari F, Neri TM, Murer L, Massella L, Basile G, Rizzoni G, Perfumo F, Ghiggeri GM. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1314-1321 [Pubmed]
75. Caridi G, Bertelli R, Di Duca M, Dagnino M, Emma F, Onetti Muda A, Scolari F, Miglietti N, Mazzucco G, Murer L, Carrea A, Massella L, Rizzoni G, Perfumo F, Ghiggeri GM. Broadening the spectrum of diseases related to podocin mutations. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1278-1286 [Pubmed]
76. Baum MA, Stablein DM, Panzarino VM, Tejani A, Harmon WE, Alexander SR. Loss of living donor renal allograft survival advantage in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*

2001;59:328-333. [Pubmed]

77. Abbot KC, Sawyer ES, Oliver JD 3rd, Ko CW, Kirk AD, Welch PG, Peters TG, Agodoa LY. Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2001;37:366-373. [Pubmed]

78. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP, Ousep R, Peddi VR, Pelz C, Roza AM, Vincenti F, George V. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from renal allograft disease registry. *Transplant Proc* 1999;31:223-224 [Pubmed]

79. Francis A, Tmka P, Mc Taggart SJ. Long-term outcome of kidney transplantation in recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:2041-2046 [Pubmed]
