



Steroid-resistentes nephrotisches Syndrom

Einleitung

Sowohl im Kindes- wie auch im Erwachsenenalter ist das nephrotische Syndrom (NS) durch die Kombination aus großer Proteinurie ($>1 \text{ g/m}^2$ Körperoberfläche [KOF] \times Tag bzw. $>40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ und Hypalbuminämie [$<2,5 \text{ g/dl}$]) definiert. Die Diagnose wird primär klinisch unter Zuhilfenahme laborbiochemischer Befunde gestellt. Die klassische Trias aus Proteinurie, Ödemen und Nierenkrankheit wurde bereits 1830 von Richard Bright beschrieben.

Das primäre NS im Kindesalter zählt mit ca. 250–300 Neuerkrankungen/Jahr (Inzidenz $2\text{--}3 \cdot 10^5$, Prävalenz ca. $16 \cdot 10^5$) in Deutschland zwar zu den seltenen Erkrankungen, stellt aber eine relevante Gruppe pädiatrischer Nierenerkrankungen dar. Den größten Anteil an dieser heterogenen Gruppe machen mit ca. 80 % die primär idiopathischen Formen des NS aus. Hier liegt der Erkrankungsgipfel zwischen dem 2. und 6. Lebensjahr, und die Patienten zeigen oft einen plötzlichen Erkrankungsbeginn mit Assoziation zu Infekten. Bei diesen Patienten besteht in aller Regel ein steroid-sensitives nephrotisches Syndrom (SSNS). Das NS kann einmalig auftreten oder es können im Erkrankungsverlauf mehrere bis häufige ($>4/\text{Jahr}$) Rezidive des NS auftreten. In der Nierenbiopsie zeigen diese Patienten i. d. R. glomeruläre Minimalläsionen (MCD). Mit den seltenen Ausnahmen von *EMP2*, *KANK1* und *KANK2* sind bisher keine Gene für das SSNS beschrieben [1, 2]. Weniger als 20 % der Fälle stellen Patienten mit einem SRNS

dar, bei denen in der Nierenbiopsie häufig als histopathologisches Korrelat eine fokale-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) nachgewiesen werden kann. Diese Erkrankungsgruppe zeigt eine altersabhängige, mitunter sehr ausgeprägte genetische Heterogenität, auf die weiter im Hauptteil des Manuskripts eingegangen werden soll.

Im Unterschied zu Kindern tritt das NS (Gesamtinzidenz ca. $3\text{--}5 \cdot 10^5$) bei erwachsenen Patienten häufig sekundär infolge anderer Begleiterkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus Typ II, Amyloidose, arterielle Hypertonie, Malignome, Infektionen oder nach Einnahme von Medikamenten auf [3–10]. Primär idiopathische Verlaufsformen ohne begleitende Komorbiditäten sind hier eher selten (Inzidenz ca. $3 \cdot 10^6$ in Deutschland) [11], die Zahl primär genetischer Formen ist vermutlich geringer als in der pädiatrischen Vergleichsgruppe, aber systematische genetische Studien zu SRNS/FSGS bei Erwachsenen fehlen, sodass genetische Formen hier möglicherweise untererfasst sind. Im Gegensatz zu Kindern erhalten erwachsene Patienten aufgrund der vielfältigen sekundären Ursachen i. d. R. schon bei Erstmanifestation eine Nierenbiopsie. Die glomerulären Minimalläsionen (engl. „minimal change disease“, MCD), die membranöse Glomerulonephritis (MGN), die mesangioproliferative GN (MPGN) und die FSGS stellen führende histopathologische Befunde eines primären NS dar und gehen mit relevanten Risiken für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz und eines terminalen

Nierenversagens einher. Die Verteilung unterliegt ethnischen Unterschieden, bei Erwachsenen in Deutschland reicht sie von ca. 3,2 (MCD) über 11,2 (FSGS) bis 20,9 pro 1 Mio. Einwohner für die MPGN [11]. Auf die MGN und die MPGN soll hier nicht weiter eingegangen werden, da für diese bis auf die extrem seltene Ausnahme der kongenitalen membranösen Nephropathie (MIM #614692) derzeit keine klar monogenen Formen bekannt sind. Mit Identifikation der G1- (p.Ser342Gly und p.Ile384Met) und G2-Allele („in-frame“ Deletion p.388_89delNY) im *APOL1*-Gen konnte erstmals ein genetischer Risikofaktor für die höhere FSGS-Rate unter afroamerikanischen Patienten gefunden werden [12].

Die Therapie erfolgt im deutschsprachigen Raum standardisiert nach den Empfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) [13] bzw. der KDIGO-Guidelines (<https://kdigo.org>). Dieses standardisierte Vorgehen dient u. a. der weiteren Einteilung der Erkrankung und der Planung fortführender Therapien. Während ungefähr 80–90 % der pädiatrischen Patienten bei der Erstmanifestation primär auf eine Glukokortikoidgabe ansprechen, zeigen sich bei Erwachsenen deutlich schlechtere Ansprechraten, und bereits eine partielle Remission gilt als Therapieerfolg [14–17]. Auch erwachsene Patienten mit einer MCD sprechen in der Regel gut auf Glukokortikoide an, während FSGS-Patienten häufig eine Steroidresistenz aufweisen.

Tab. 1 Klassifikation des nephrotischen Syndroms im Kindesalter (aus [21])

1. Ätiologie	
Primär	Idiopathisch (häufigste Form) Genetisch
Sekundär	Immunologische Systemerkrankungen: SLE, PSH, Morbus Wegener, Panarteriitis nodosa, Goodpasture-Syndrom, rheumatisches Fieber, Sarkoidose, ...
	Infektionen: chronische Bakteriämie (z. B. bei Endocarditis lenta, bei Fremdkörperinfektionen), Hepatitis B und C, CMV, EBV, HIV, Malaria, Schistosomiasis, ...
	Tumoren: Leukämien, Non-Hodgkin-Lymphome, ...
	Hämodynamisch: Nierenvenenthrombose, Herzinsuffizienz, Sichelzellanämie, ...
	Medikamente und Toxine: nichtsteroidale Antiphlogistika, Gold, D-Penicillamin, Quecksilber
2. Alter bei Erstmanifestation	
0–3 Monate	Kongenitales nephrotisches Syndrom
4–12 Monate	Infantiles nephrotisches Syndrom
1–10 Jahre	Häufig: Minimal-Change-Glomerulonephritis
10–18 Jahre	–
3. Ansprechen auf Glukokortikoide (Idiopathisches nephrotisches Syndrom)	
SSNS	Remission nach 60 mg/m ² KOF × Tag Prednison innerhalb von 4 Wochen In Abhängigkeit der Rezidivhäufigkeit wird das SSNS weiter unterteilt: Infrequent relapser: <4 Rezidive innerhalb von 12 Monaten oder <2 Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Erstmanifestation FRNS: <4 Rezidive innerhalb von 12 Monaten oder <2 Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Erstmanifestation SDNS: Mindestens 2 aufeinanderfolgende Rezidive unter der alternierenden Therapie mit Prednison oder innerhalb von 14 Tagen nach Therapieende
SRNS	Keine Remission nach 60 mg/m ² KOF × Tag Prednison über 4 Wochen
4. Histologie	
Minimal-Change-Glomerulonephritis	77 %
FSGS	9 %
Diffuse mesangiale Sklerose	2 %
Mesangiale proliferatltive Glomerulonephritis	3 %
Membranöse Glomerulonephritis	1 %
Membranoproliferative Glomerulonephritis	6 %
Andere, nicht klassifiziert	2 %
SLE systemischer Lupus erythematodes, PSH Purpura Schoenlein-Henoch, CMV Zytomegalievirus, EBV Epstein-Barr-Virus, HIV humanes Immundefizienzvirus, KOF Körperoberfläche, SSNS steroid-sensibles nephrotisches Syndrom, FRNS „frequent relapser“, SDNS steroid-abhängiges nephrotisches Syndrom, SRNS steroid-resistentes nephrotisches Syndrom, FSGS fokal-segmentale Glomerulosklerose	

Nachteilig für die Einteilung der Patienten ist, dass in der Literatur keine einheitliche Definition für das SRNS existiert. Nach der GPN und der American Academy of Pediatrics ist ein Kind mit NS als steroid-resistent einzustufen, wenn nach 4-wöchiger Therapie mit 60 mg Prednison/m² KOF × Tag keine

Remission erfolgt ist [13, 18]. Jedoch ist gelegentlich ein Ansprechen erst nach längerer oder intensiverer Gabe von Glukokortikoiden möglich. Ähnliches gilt für Erwachsene: Hier zeigt sich in der Regel eine Reduktion der Proteinurie innerhalb der ersten 8–12 Wochen nach Therapiebeginn. Patienten, die während

der Reduktion der Glukokortikoide bzw. innerhalb von 2 Monaten nach Absetzen der Glukokortikoidtherapie erneut erkranken, gelten als steroid-abhängig (SDNS). Patienten, die nur einen minimalen bzw. keinen Rückgang der Proteinurie nach 12- bis 16-wöchiger Therapie aufweisen, gelten als steroid-resistent.

Wichtig für Therapie und Prognose des NS ist also die Klassifikation nach Alter bei Erstmanifestation, Ansprechen auf die Therapie mit Glukokortikoiden (steroid-sensitiv versus steroid-resistent), histologischen Befunden und letztendlich (molekulare) Ätiologie der Erkrankung (Tab. 1 und 2).

Symptomatik des SRNS im Kindes- und Erwachsenenalter

Grundsätzlich unterscheidet sich die klinische Symptomatik bei Erstmanifestation des SRNS nicht von der des SSNS – weder im Kindes- noch im Erwachsenenalter. Klinisch führend sind die ggf. sehr rasch auftretenden Ödeme, die sich insbesondere als „renale“ Ödeme an den Augenlidern (Abb. 1a), aber auch an den abhängigen Körperpartien (Abb. 1d, e) oder bei schweren Verläufen als Aszites (siehe Abb. 1c) zeigen. Der Nachweis einer nephrotischen Proteinurie bestätigt die Verdachtsdiagnose. Insbesondere Lidschwellungen werden zu Erkrankungsbeginn nicht selten als allergische Reaktion fehlgedeutet.

Folgende akute Komplikationen in der Phase der nephrotischen Proteinurie sind zu beachten:

1. **Thromboembolien:** Diese zeigen sich oft als Sinusvenenthrombose. Eine entsprechende zerebrale Bildgebung sollte unverzüglich bei Kopfschmerzen, Vigilanzstörungen bzw. Hirndruckzeichen durchgeführt werden. Die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen wird mit 2–5 % angegeben [19]. Ursächlich ist die Kombination folgender Faktoren: Verlust antithrombotischer Faktoren über den Urin, Hypovolämie und erhöhte Blutviskosität, Immobilisierung, Thrombozytose und erhöhte Plättchenaggregabilität.

2. **Infektionen:** Ursächlich sind eine Verminderung der humoralen und zellulären Immunität sowie die immunsuppressive Therapie und die Ansammlung seröser Flüssigkeiten (Aszites, Pleuraergüsse). Obgleich bakterielle Infektionen in der Akutphase nicht sehr häufig sind, können sie sehr schwerwiegend sein: Pneumonie, Meningitis, Sepsis, Phlegmonen, Empyeme, Peritonitiden. Häufige Erreger sind Staphylokokken und *Streptococcus pneumoniae*.
3. **Lungenödem:** Insbesondere bei Patienten mit einem oligurischen Nierenversagen und schweren, therapierefraktären Ödemen besteht das Risiko für die Entstehung eines Lungenödems. Cave: In dieser Situation können Albumininfusionen bei unzureichender Ausscheidung zu einer Flüssigkeitsumverteilung in die Lungenstrombahn führen.
4. **Hypothyreose:** Diese ist passager und durch den Verlust von thyroxinbindendem Globulin zu erklären. T₄- und T₃-Spiegel sind erniedrigt, aber FT₄ und TSH sind normalerweise normal, sodass diese Patienten als euthyreot angesehen werden. Eine Indikation zur Substitutionstherapie liegt in den meisten Fällen nicht vor, kann aber bei Patienten mit lang andauernder Proteinurie und ausgeprägter Hypothyreose gegeben sein.
5. **Dyslipidämie:** Gesteigerte hepatische Synthese und veränderter Metabolismus führen zu dieser passageren Störung, die sich nach Erlangen der Remission zurückbildet. Eine Therapieindikation ergibt sich allenfalls bei Persistenz im Rahmen eines Fortbestehens der großen Proteinurie bei Steroidresistenz oder nur partiellem Therapieansprechen wegen des langfristig erhöhten kardiovaskulären Risikos. Dennoch empfiehlt die American Academy of Pediatrics bei Kindern mit idiopathischem NS eine Low-fat-Diät.

Eine Einschränkung der Nierenfunktion ist in der akuten Phase des idiopathischen NS eher selten zu beobachten, gelegentlich wird aber durch eine intravasale Hy-

medgen 2018 · 30:410–421 <https://doi.org/10.1007/s11825-018-0215-1>
© Der/die Autor(en) 2018

J. Hoefele · B. B. Beck · L. T. Weber · P. Brinkkötter

Steroid-resistentes nephrotisches Syndrom

Zusammenfassung

Das steroid-resistente nephrotische Syndrom (SRNS) mit dem histomorphologischen Korrelat der fokal-segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) stellt eine bedeutende Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz im Kindesalter, aber auch bei erwachsenen Patienten dar. Das Erkrankungsspektrum zeichnet sich durch eine große genetische Heterogenität aus, wobei auch nicht genetische Ursachen bei der FSGS beobachtet werden. Die genetische Grundlage des SRNS/FSGS-Komplexes ist v. a. für ältere Kinder/Jugendliche und Erwachsene bisher noch unzureichend verstanden. Die eindeutige Abgrenzung genetischer SRNS/FSGS-Ursachen ist

unerlässlich, da sich bereits heute hieraus eine Vielzahl an klinischen Implikationen ergeben. Die Identifikation unbekannter Erkrankungsaltele oder Erkrankungsgene kann zudem Erkenntnisse bringen, die ein gänzlich neues Verständnis der Pathomechanismen ermöglichen. Durch umfassende genetische Untersuchungen besteht die Möglichkeit, die ungelöste genetische Basis der Rekurrenz der FSGS-Erkrankung bei bislang Varianten-negativen Patienten zu finden.

Schlüsselwörter

Steroid-resistentes nephrotisches Syndrom · SRNS · SSNS · FSGS · Mutationsanalyse

Steroid-resistant nephrotic syndrome

Abstract

Steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS), together with the histomorphological correlate focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), is a leading cause of end-stage renal disease (ESRD) in older children, adolescents, and adults. The disease spectrum is characterized by great genetic heterogeneity, but nongenetic causes are also observed in FSGS. The genetic basis of SRNS/FSGS in adolescents and adults is far from being completely understood. Reliable discrimination of the genetic causes of SRNS/FSGS is imperative, as there are

already numerous clinical implications. The identification of new disease-causing alleles and genes will enhance our understanding of the underlying pathomechanisms. Using extensive genetic testing there is the possibility of finding the unresolved genetic basis for the recurrence of FSGS in patients without a genetic variant.

Keywords

Steroid-resistant nephrotic syndrome · SRNS · SSNS · FSGS · Mutational analysis

povolämie ein prärenales Nierenversagen ausgelöst. Bei den sekundären NS finden sich Nierenfunktionseinschränkungen im Rahmen der Grunderkrankung wesentlich häufiger.

Im Gegensatz zum SSNS weisen 50–80 % der Patienten mit SRNS eine Mikrohämaturie (nephritisch/nephrotisches Syndrom) auf, eine Makrohämaturie hingegen ist selten und sollte weiterführende Diagnostik zum Ausschluss anderer Ursachen nach sich ziehen. Anders als für das SSNS dargestellt, entwickelt ein Großteil der SRNS-Patienten eine progrediente chronische Niereninsuffizienz. Dies gilt insbesondere für Patienten mit kongenitaler oder früher Manifestation einer hereditären Form der Erkrankung, hier können je nach Studie und Zusam-

mensetzung der Kohorte die Patienten in bis zu 83 % der Fälle eine terminale Niereninsuffizienz entwickeln [20]. Im Rahmen des Fortschreitens der Niereninsuffizienz sowie bedingt durch eine Überwässerung weisen viele Patienten einen arteriellen Hypertonus auf. Gelegentlich steht auch der massive arterielle Hypertonus direkt im Vordergrund (z. B. *WT1*-assoziierte Formen).

SRNS-Patienten ohne Nachweis einer hereditären Form der Erkrankung hingegen haben, wenn sie auf eine Therapie mit Cyclosporin A ansprechen, eine deutlich bessere Prognose (bis zu 98 % 10-Jahres-Nierenüberleben) [21].

Tab. 2 Auswahl an Genen ursächlich für das steroid-resistente nephrotische Syndrom

Gen	Gen MIM #	Protein	Genort	Vererbungsmodus	Phänotyp	Phänotyp MIM # (sofern vorhanden)	Nieren-histologie	Häufigkeit
Schlitzdiaphragma-assoziierte Proteine								
<i>CD2AP</i>	604241	CD2-associated protein	6p12	AR, (AD Risikofaktor)	SRNS (early onset)	607832	FSGS	Selten
<i>NPHS1</i>	602716	Nephrin	19q13.12	AR	CNS (finnischer Typ) bis SRNS (early onset)	256300	Nicht spezifisch, FSGS, MC	Häufig
<i>NPHS2</i>	604766	Podocin	1q25.2	AR	CNS bis SRNS (variabel: early und late onset; late onset spezifische C-terminale Varianten und C-terminale Varianten in trans mit p.Arg229Gln)	600995	FSGS, MC	Häufig
<i>PLCE1</i>	608414	Phospholipase C epsilon 1	10q23.33	AR	CNS bis SRNS (early onset)	610725	DMS, FSGS	Moderat
<i>TRPC6</i>	603652	Transient receptor potential channel C6	11q22.1	AD	SRNS (late onset)	603965	FSGS	Moderat
Nukleäre Proteine und Transkriptionsfaktoren								
<i>LMX1B</i>	602575	LIM homeobox transcription factor 1β	9q33.3	AD	SRNS isoliert (variabel early bis late onset) oder syndromal: Nagel-Patella-Syndrom (NPS)	161200	FSGS	Moderat
<i>NUP93</i>	614351	Nuclear pore complex protein 93	16q13	AR	SRNS (early onset)	616892	FSGS	Selten-moderat
<i>NUP107</i>	607617	Nuclear pore complex protein 107	12q15	AR	SRNS (early onset)	616730	FSGS	Selten-moderat
<i>NUP205</i>	614352	Nuclear pore complex protein 205	7q33	AR	SRNS	616893	FSGS	Sehr selten
<i>PAX2</i>	167409	Paired box protein 2	10q24.31	AD	SRNS isoliert (variabel bis late onset) oder syndromal: Papillorenales Syndrom/Renales Kolobom-Syndrom (RCS)	616002 bzw. 120330	FSGS	Moderat
<i>SMARCAL1</i>	606622	SMARCA-like protein	2q35	AR	Immuno-ossäre Dysplasie nach Schimke: syndromales SRNS (early onset): Skelett, Immundefizienz	242900	FSGS	Moderat
<i>WDR73</i>	616144	WD repeat domain 73	15q25.2	AR	Galloway-Mowat-Syndrom Typ 1: syndromales SRNS (early onset), Mikrozephalie, ZNS-Anomalien, faziale Dysmorphien	251300	FSGS, DMS	Selten
<i>LAGE3</i>	300060	L antigen family, member 3	Xq28	XLR	Galloway-Mowat-Syndrom Typ 2: syndromales SRNS (early onset), Mikrozephalie, ZNS-Anomalien, faziale Dysmorphien	301006	FSGS, DMS	Selten
<i>OSGEP</i>	610107	O-sialoglycoprotein endopeptidase	14q11.2	AR	Galloway-Mowat-Syndrom Typ 3: syndromales SRNS (early onset), Mikrozephalie, ZNS-Anomalien, faziale Dysmorphien	617729	FSGS, DMS	Selten
<i>TP53RK</i>	608679	TP53 regulating kinase	20q13.12	AR	Galloway-Mowat-Syndrom Typ 4: syndromales SRNS (early onset), Mikrozephalie, ZNS-Anomalien, faziale Dysmorphien	617730	FSGS, DMS	Selten

Tab. 2 (Fortsetzung)

Gen	Gen MIM #	Protein	Genort	Vererbungsmodus	Phänotyp	Phänotyp MIM # (sofern vorhanden)	Nieren-histologie	Häufigkeit
<i>TPRKB</i>	608680	TP53 regulating kinase binding protein	2p13.1	AR	Galloway-Mowat-Syndrom Typ 5: syndromales SRNS (early onset), Mikrozephalie, ZNS Anomalien, faziale Dysmorphien	617731	FSGS, DMS	Selten
<i>WT1</i>	607102	Wilms' tumor protein 1	11p13	AD	CNS bis SRNS (early onset) oder syndromal: Denys-Drash-Syndrom und Frasier-Syndrom	256370 bzw. 194080 bzw. 136680	DMS, FSGS	Häufig (CNS)
Zytoskelett- und Membranproteine								
<i>ACTN4</i>	604638	a-Actinin 4	19q13.2	AD	SRNS (variabel, early bis late onset)	603278	FSGS	Moderat
<i>ARHGAP24</i>	610586	Rho GTPase-activating protein 24	4q21.2-q21.3	AD	SRNS (variable onset)	–	FSGS	Selten
<i>ARHGDI1</i>	601925	Rho GDP dissociation inhibitor alpha	17q25.3	AR	Syndromal CNS bis SRNS (early onset), Entwicklungsverzögerung (+ Epilepsie, + Blindheit)	615244	FSGS, DMS	Selten
<i>CUBN</i>	602997	Cubilin	10p13	AR	Megaloblastäre Anämie SRNS (Imerslund-Gräsbeck-Erkrankung)	261100	FSGS	Selten
<i>EMP2</i>	602334	Epithelial membrane protein 2	16p13.13	AR	SSNS oder SRNS (early onset)	615861	MC	Selten
<i>INF2</i>	610982	Inverted formin 2	14q32.33	AD	SRNS isoliert (late onset) oder syndromal: SRNS + Charcot-Marie-Tooth-Krankheit (N-terminale Varianten in Exon 2 und 3)	613237 bzw. 614455	FSGS	Moderat
<i>KANK1</i>	607704	Kidney ankyrin repeat-containing protein 1	9p24.3	AR	SSNS	612900	MC	Selten
<i>KANK2</i>	614610	Kidney ankyrin repeat-containing protein 2	19p13.2	AR	SSNS bis SDNS	617783	MC	Selten
<i>KANK4</i>	614612	Kidney ankyrin repeat-containing protein 4	1p31.3	AR	SRNS	–	FSGS	Selten
<i>MAGI2</i>	606382	Membrane associated guanylate kinase, inverted 2	7q21.11	AR	CNS bis SRNS (early onset)	617609	MC	Selten
<i>MYO1E</i>	601479	Myosin 1E	15q22.2	AR	SRNS (early onset)	614131	FSGS	Selten
<i>MYH9</i>	160775	Myosin heavy chain 9, non-muscle	22q12.3	AD	MYH9-assoziierte Erkrankungen, SRNS syndromal: Makrothrombozytopenie, Hörstörung	155100	FSGS	Selten
<i>PTPRO</i>	600579	Protein-tyrosine phosphatase receptor type O	12p12.3	AR	SRNS (early onset)	614196	FSGS, MC	Selten
GBM-assoziierte Proteine								
<i>COL4A3</i>	120070	Type IV collagen α3	2q36.3	AR, AD	Alport-Syndrom, TBMN	203780	FSGS	Häufig
<i>COL4A4</i>	120131	Type IV collagen α4	2q36.3	AR, AD	Alport-Syndrom, TBMN	203780	FSGS	Häufig
<i>COL4A5</i>	303630	Type IV collagen α5	Xq22.3	XLD	Alport-Syndrom	301050	FSGS	Häufig

Tab. 2 (Fortsetzung)

Gen	Gen MIM #	Protein	Genort	Vererbungsmodus	Phänotyp	Phänotyp MIM # (sofern vorhanden)	Nieren-histologie	Häufigkeit
<i>ITGA3</i>	605025	Integrin α3	17q21.33	AR	CNS bis SRNS (early onset), Epidermolysis bullosa, interstitielle Lungenkrankheit	614748	FSGS	Selten
<i>ITGB4</i>	147557	Integrin β4	17q25.1	AR	CNS, SRNS, Epidermolysis bullosa, interstitielle Lungenkrankheit	–	FSGS	Sehr selten
<i>LAMB2</i>	150325	Laminin beta-2	3p21.31	AR	SRNS ± Augenbefunde (early onset), syndromal: Pierson-Syndrom (Mikrokorie)	614199 bzw. 609049	FSGS, DMS	Moderat
Mitochondriale Proteine								
<i>ADCK4 (COQ8B)</i>	615567	AarF domain containing kinase 4	19q13.2	AR	Meist nicht syndromales SRNS (juvenile onset), evtl. Effekt Coenzym Q10-Supplementation	615573	FSGS	Selten-moderat
<i>COQ2</i>	609825	Coenzyme Q2	4q21.22-q21.23	AR	Coenzym Q10-Mangel, syndromales SRNS (early onset; + variable extrarenale Symptome)	607426	FSGS	Selten
<i>COQ6</i>	614647	Coenzyme Q6	14q24.3	AR	Coenzym Q10-Mangel, syndromales SRNS mit Innenohrschwerhörigkeit (early onset)	614650	FSGS, DMS	Seltem
Stoffwechselerkrankungen/Andere								
<i>SGPL1</i>	603729	Sphingosine-1-phosphate lyase	10q22.1	AR	CNS bis SRNS (early onset), Nebenniereninsuffizienz, ZNS-Beteiligung, Entwicklungsverzögerung, Hypotonie, Haut (Ichthiosis, Hyperpigmentation)	617575	FSGS	Selten
<i>DGKE</i>	601440	Diacylglycerol kinase epsilon	17q22	AR	SRNS (early onset) oder aHUS innerhalb des ersten Lebensjahres	615008	MGTM	Selten
<i>CLCN5</i>	300008	Chloride channel 5	Xp11.23	XLR	Dent-Erkrankung, selten Manifestation als nephrotisches Syndrom	308990	Fokale Glomerulosklerose	Selten
FSGS-Risikofaktor für Afroamerikaner								
<i>APOL1</i>	603743	Apolipoprotein L1	22q22.11	G1, G2 Allele	(Suszeptibilität für) SRNS	612551	FSGS	Sehr häufig

aHUS atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom, **AD** autosomal-dominant, **AR** autosomal-rezessiv, **CNS** kongenitales nephrotisches Syndrom, **DMS** diffuse mesangiale Sklerose, **FSGS** fokal-segmentale Glomerulosklerose, **GBM** glomeruläre Basalmembran, **MC** Minimal-Change-Glomerulonephritis, **MGTM** membranoproliferative-like glomerulär/thrombotische Mikroangiopathie, **SRNS** steroid-resistentes nephrotisches Syndrom, **TBMN** Nephropathie vom Typ der dünnen Basalmembran

Genetische Ursachen für das SRNS

Beim SRNS kann je nach Studie und Zahl der untersuchten Gene in 30 bis ca. 50 % der Fälle eine hereditäre Ursache nachgewiesen werden, bei Patienten mit einer kongenitalen Form (CNS) sogar bei bis zu 97 % [20, 22–24]. Studien bzgl. molekulargenetischer Ursachen bei erwachsenen Patienten sind zwar bisher nur eingeschränkt verfügbar, weisen jedoch auch in dieser Patientenkohorte auf eine nicht

unerhebliche Prävalenz hereditärer Ursachen hin [22, 24]. Auch wenn in diesem Patientenkollektiv der Anteil sekundärer Formen höher und aufgrund von Begleiterkrankungen eine klinische Charakterisierung häufig erschwert ist, so sollte dennoch in Abwesenheit einer klaren Erkrankungsursache auch hier immer eine hereditäre Genese erwogen werden.

Durch Anwendung moderner Hochdurchsatzverfahren wie „next generation sequencing“ (NGS) konnten in den vergangenen Jahren mehr als 50 Gene identi-

fiziert werden, die mit einem SRNS/FSGS assoziiert sind (■ Tab. 2). Viele dieser Gene kodieren für podozytäre Proteine [25, 26], daher wird das SRNS/FSGS-Spektrum auch zu den sog. Podozytopathien gezählt. Im Jahr 1998 konnten Varianten in *NPHS1* mit dem kongenitalen NS vom finnischen Typ assoziiert werden [27]. In den darauffolgenden Jahren wurden weitere zahlreiche podozytäre Proteine sowohl für pädiatrische wie auch für adulte Formen des SRNS identifiziert. Bei der kongenitalen und infantilen Form finden



Abb. 1 ▲ Kind mit nephrotischem Syndrom. **a** vor Therapiebeginn, **b** 6 Monate nach Beendigung der Glukokortikoidtherapie und ohne Rezidiv, **c** Aszites beim nephrotischen Syndrom, **d** Skrotalödem beim nephrotischen Syndrom, **e** Unterschenkelödem bei nephrotischem Syndrom (aus [21])

sich bei bis zu 85 % der Fälle kausale Varianten in den Genen *NPHS1*, *NPHS2*, *LAMB2* und *WT1*. Bei den später manifesten und/oder langsamer progredienten adulten Fällen werden Varianten in den Genen *INF2*, *TRPC6*, *ACTN4*, *PAX2*, *LMX1B* und *CD2AP* gehäuft beobachtet [22, 28, 29]. Während autosomal-rezessive Formen des SRNS meist bei pädiatrischen Patienten beobachtet werden (Ausnahme hier: spezifische *NPHS2*-Varianten) [30, 31], sind autosomal-dominante Formen durch einen allgemein sehr viel variableren Erkrankungsbeginn/-verlauf in der Kindheit bis ins Erwachsenenalter gekennzeichnet [25].

Neben der meist isolierten Form des SRNS werden auch syndromale Formen mit extrarenaler Symptomatik beobachtet. Hier seien beispielhaft der Pseudohermaphroditismus masculinus und Wilms-Tumor bei Varianten im *WT1*-Gen (bei Vollbild des Denys-Drash-Syn-

droms), die Mikrokorie bei Varianten im *LAMB2*-Gen (Pierson-Syndrom), die Skelettbeteiligung und Immundefizienz bei immuno-ossärer Dysplasie nach Schimke (SIOD) oder auch die Mikrozephalie und Entwicklungsverzögerung bei Varianten u. a. im *WDR73*-Gen (Galloway-Mowat-Syndrom und KEOPS-Komplex) genannt [32–35].

Im Jahr 2011 konnten zudem erstmals Varianten in *COQ6* als Ursache für eine mitochondriale Form des SRNS identifiziert werden. Hierdurch kommt es zu Störungen in der Coenzym Q10-Biosynthese mit dem klinischen Bild eines frühmanifesten SRNS mit sensorineuraler Schwerhörigkeit [36, 37]. Inzwischen konnten Varianten in weiteren an die Coenzym Q10-Biosynthese gekoppelten Genen (z. B. *COQ2*, *ADCK4*) identifiziert werden. Die Symptomatik dieser Patienten ist durch extrarenale Manifestationen wie z. B. Enzephalopathie, Epilepsie und

Kardiomyopathie gekennzeichnet [22, 37–40]. Durch Supplementierung von Coenzym Q10 wurde bereits bei einigen Patienten zumindest eine Remission der Proteinurie erzielt [41, 42].

Pathogenese des SRNS

Wie bereits oben erwähnt, kodieren die betroffenen Gene überwiegend für Proteine, die wichtig für die Entwicklung und den strukturellen Aufbau der Podozyten in den Glomeruli sind. Es konnte gezeigt werden, dass die veränderten Proteine verschiedenste zelluläre Strukturen und Signalkaskaden der Podozyten und benachbarter Strukturen betreffen (Abb. 2; [43]). Nephrin und Podocin sind hierbei als Hauptbestandteile des Schlitzdiaphragmas an dessen Strukturaufbau und der Weiterleitung intrazellulärer Signale beteiligt [44, 45]. *CD2AP* und α -Actinin 4 (*ACTN4*) dienen der Verlinkung von Schlitzdiaphragma und podozytärem Zytoskelett, *CD2AP* ist zudem in das intrazelluläre Trafficking involviert [46, 47]. Varianten in *INF2*, *ACTN4* und *MYO1E* führen zur Destabilisierung des podozytären Zytoskeletts [48, 49], Varianten in *KANK2*, *KANK4*, *ARHGAP24* und *ARHGAP24* beeinflussen über den RHO-GTPase-Signalweg den Aktinfilament-Turnover [2, 50, 51]. *ITGA3* als Adhäsionsprotein, *LAMB2* als Komponente der extrazellulären Matrix sowie weitere Proteine wie z. B. *WT1* und *LMX1B* als Transkriptionsfaktoren sind in die Bindung der podozytären Fußfortsätze an die glomeruläre Basalmembran oder die Podozytendifferenzierung involviert [1, 32, 52–57]. Es besteht eine große Überlappung hinsichtlich Phänotyp und Biopsiebefund zu Patienten mit *COL4A3*, *COL4A4* und *COL4A5* assoziiertem Alport-Syndrom (siehe Beitrag „Genetische Ursachen und Therapie beim Alport-Syndrom“) [58, 59].

Wiederauftreten einer Proteinurie nach Nierentransplantation

Für die genetischen und auch die vielen nicht hereditären Formen des SRNS stellt die Nierentransplantation oft die einzig kausale Therapieoption mit all-

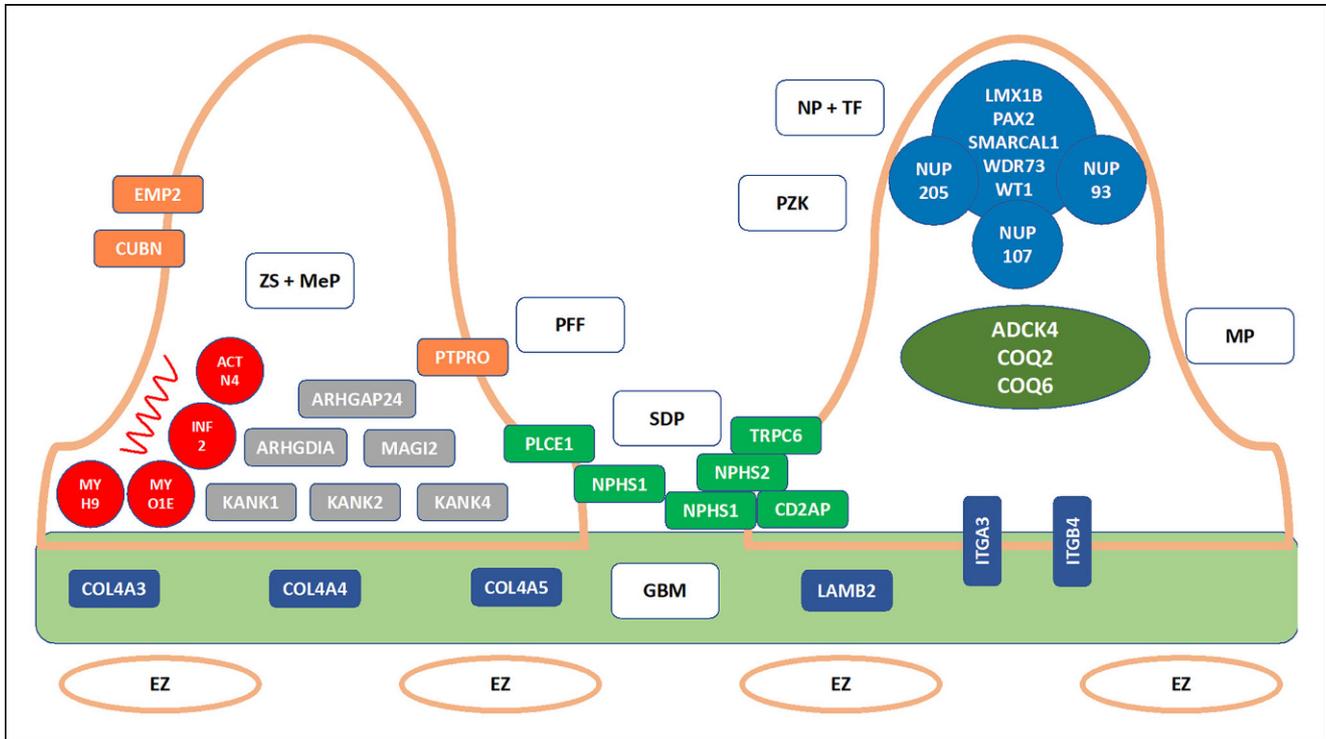


Abb. 2 ▲ Auswahl an SRNS-assoziierten Proteinen und deren Lokalisation im Podozyten und den angrenzenden Strukturen. EZ Endothelzelle, GBM glomeruläre Basalmembran, MP mitochondriale Proteine, NP + TF nukleäre Proteine und Transkriptionsfaktoren, PFF Podozyten-Fußfortsatz, PZK Podozyten-Zellkörper, SDP Schlitzdiaphragmaproteine, ZS + MeP Zytoskelett- und Membranproteine

gemein sehr guten Behandlungserfolgen dar. Nach Transplantation entwickeln Patienten aber nicht selten eine (milde) Proteinurie, deren Ursache von der chronischen Transplantatabstoßung über eine Rekurrenz der FSGS im Transplantat bis hin zu nephrotoxischen Medikamenteneffekten reichen kann.

Eine schwere Proteinurie kann sich nach Nierentransplantation bei nicht hereditärer Genese des SRNS/FSGS in bis zu 40 % der Fälle innerhalb von Minuten bis Tagen entwickeln und wird als FSGS-Rekurrenz bezeichnet. Die Ursachen hierfür sind größtenteils unbekannt. Die Rolle des löslichen Urokinase-Rezeptors (suPAR) bleibt Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Das Risiko einer Rekurrenz bei genetischen Formen ist allgemein viel geringer, aber bei Patienten mit trunkierenden Varianten in Nephrin (v.a. Patienten homozygot für die Fin-major-Variante c.121_22delCA) [60] und seltener auch bei trunkierenden Varianten in Podocin [61] kann es antikörpervermittelt zur Rekurrenz des NS nach Trans-

plantation kommen. Auch bei Patienten mit Alport-Syndrom wird nach Nierentransplantation in ca. 2–5 % der Fälle das Auftreten einer anti-GBM-Nephritis beschrieben [62].

Medikamentöse Behandlung des SRNS

Die Behandlung der Komplikationen des NS im Allgemeinen sowie die Therapie des SSNS sind nicht Gegenstand dieses Beitrags. Es wird im Folgenden daher lediglich auf die spezifische und immunsuppressive Therapie des SRNS im Kindes- und Erwachsenenalter eingegangen.

Kindesalter

Das idiopathische SRNS mit histologischem Nachweis einer FSGS hat eine verbesserte Prognose, wenn langfristig mit Cyclosporin A therapiert wird [63]. Cyclosporin A zeigt neben dem immunsuppressiven einen direkten antiproteinurischen Effekt. Ein häufig verwendetes Therapieschema für das SRNS beinhaltet

Cyclosporin A in einer Dosis von 150–200 mg/m² KOF × Tag, initial kombiniert mit Prednison in den ersten 6 Monaten. Der Kalzineurin-Inhibitor Tacrolimus ist ebenso erfolgreich bei FSGS eingesetzt worden [64]. Patienten mit SRNS profitieren nicht von einer Cyclophosphamidtherapie [65]; in einzelnen Fällen ist die Wirksamkeit von Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Rituximab auch bei SRNS belegt.

Bei Nachweis einer monogenetischen Form des NS ist in der Regel keine weitere immunsuppressive Therapie indiziert. Einzelne Patienten sind jedoch durch eine Therapie mit Cyclosporin A in Teilremission gekommen [66]. Bei Nichtansprechen sollte die Therapie aber unbedingt beendet werden, um toxische Effekte zu vermeiden.

Neben immunsuppressiven Maßnahmen ist die Behandlung mit „Angiotensin-converting-enzyme“ (ACE)-Inhibitoren bzw. Angiotensinrezeptor-Antagonisten Basistherapie bei Kindern mit SRNS, da sie antihypertensiv wirken, die Proteinurie reduzieren und

die Progression einer Niereninsuffizienz bremsen. Bei Nichtansprechen auf eine Immunsuppression (z. B. bei genetischen Formen) kann u. U. eine rein antiproteinurische Therapie mit diesen Substanzen angezeigt sein [21].

Eine therapeutische Herausforderung ist die Therapie des kongenitalen NS, dem meist ein genetischer Hintergrund eigen ist und das nicht auf eine immunsuppressive Therapie anspricht. Die Therapie ist daher symptomatisch.

Erwachsenenalter

Im Unterschied zu Kindern zeigen sich bei Erwachsenen deutlich schlechtere Ansprechraten auf die initiale Glukokortikoidtherapie [15] und bereits eine partielle Remission gilt als Therapieerfolg [14–17]. Bei steroid-abhängigen bzw. -resistenten Verlaufsformen im Erwachsenenalter wird primär die Behandlung mit 3–5 mg/kg/Tag Cyclosporin A (aufgeteilt auf 2 Dosen pro Tag) für mindestens 4 bis 6 Monate mit oder ohne niedrig dosierte Glukokortikoide vorgeschlagen [16, 67–73]. Alternativ kann dabei die Gabe von Tacrolimus erwogen werden. Im Falle einer partiellen oder kompletten Remission sollte die Behandlung für mindestens 12 Monate fortgeführt werden, bevor eine langsame Reduktion der Dosis über Monate erfolgen kann. Patienten, die eine Cyclosporin A-Therapie nicht tolerieren bzw. hierauf nicht ansprechen, können alternativ mit MMF und Hochdosis-Dexamethason behandelt werden [74–78]. Hierzu zählen auch Patienten mit ausgeprägtem vaskulären Risikoprofil sowie ausgeprägter renaler Fibrosierung bzw. fortgeschrittener Niereninsuffizienz. Rituximab stellt darüber hinaus eine mögliche Alternative bei Patienten mit steroid-abhängigem SRNS dar [79–81].

Neben der primär immunsuppressiven Therapie ist auch bei Erwachsenen die Behandlung mit ACE-Inhibitoren bzw. Angiotensinrezeptor-Antagonisten Teil der Basistherapie – auch wenn normotensive Blutdruckwerte vorliegen [82, 83].

Diagnostische Tools

Nierenbiopsie

Kindesalter

Die Erstmanifestation eines idiopathischen NS ist keine Indikation zur Nierenbiopsie. Liegen jedoch folgende untypische klinische Befunde vor, besteht eine Indikation zur Nierenbiopsie und meist (mit Ausnahme sekundärer Formen) auch zur genetischen Testung.

Alter bei Erstmanifestation <12 Monate oder > (8 bis) 10 Jahre:

- Makrohämaturie, ausgeprägte arterielle Hypertonie,
- erniedrigte Komplementfaktoren im Serum (C3),
- nicht prärenal bedingte akute Niereninsuffizienz,
- schleichender Beginn über Monate und
- Verdacht auf eine sekundäre Form des NS (z. B. im Rahmen einer Systemerkrankung: systemischer Lupus erythematodes, Schönlein-Henoch-Purpura).

Auch das fehlende primäre Ansprechen des NS auf Glukokortikoidgaben (Steroidresistenz) stellt eine Biopsie-Indikation dar. Patienten mit häufigen Rezidiven („frequent relapser“) werden nach individueller Entscheidung und in Abhängigkeit vom Verlauf vor einer zytostatischen/immunsuppressiven Therapie oder nach Nichtansprechen einer solchen Nierenbiopsiert.

Erwachsenenalter

Im Gegensatz zu Kindern besteht bei Erwachsenen vor dem Hintergrund der vielfältigen Differentialdiagnosen des NS bereits bei Erstmanifestation eine Indikation zur Nierenbiopsie. Bei fehlendem Therapieansprechen bzw. häufigen Rezidiven sind nach individueller Entscheidung Rebiopsien angezeigt, um die initiale Diagnose zu erhärten bzw. zu revidieren.

Bei folgenden Patienten kann die Durchführung einer Rebiopsie jedoch diskutiert und evtl. hintangestellt werden:

- Patienten mit einem langjährigem Diabetes mellitus mit dem typischen

Verlauf einer zunächst moderaten Albuminurie, die langsam zum Vollbild eines NS fortschreitet,

- Patienten mit entsprechender Medikamenteneinnahme und zeitlichem Bezug zum Auftreten des NS, z. B. NSAR, Bisphosphonate, Penicillamin, Gold, Lithium,
- Patienten mit bekanntem Malignom und
- Patienten mit ausgeprägter Adipositas.

Molekulargenetische Untersuchungsmethoden

Aufgrund der klinischen Variabilität und der genetischen Heterogenität des SRNS ist es außerhalb der CNS-Altersgruppe aufgrund des Erkrankungsspektrums in Abwesenheit spezifischer klinischer Symptome häufig schwer, bei Patienten das Gen zu benennen, in dem die ursächlichen Varianten vorliegen. Einzelgen-Untersuchungen mittels Sanger-Sequenzierung spielen daher außerhalb o. g. Altersgruppe inzwischen nur noch eine untergeordnete Rolle (sind aber mitunter noch die schnellste Möglichkeit zur definitiven Diagnose eines CNS mit hoher Trefferrate in nur drei Genen: *NPHS1*, *NPHS2* und *WT1*) und werden außerhalb einer gezielten Diagnostik (Untersuchung auf eine bekannte familiäre Variante) zunehmend weniger eingesetzt. Aufgrund der verbesserten molekulargenetischen Diagnostik unter Einsatz der NGS-Technologien wie z. B. Gen-Panel-Diagnostik, Exom- oder Genom-Analyse ist heutzutage in vielen Fällen eine klinische und genetische Einordnung möglich und damit ggf. eine Möglichkeit der optimierten und individualisierten Therapie. Während genetische Untersuchungen einen klaren Stellenwert in der pädiatrischen Patientenkohorte mit NS haben, werden diese bei erwachsenen Patienten immer noch sehr zurückhaltend veranlasst.

Ausblick

Die molekulargenetische Untersuchung im Rahmen eines humangenetischen Beratungsgesprächs und damit die Rolle des Humangenetikers spielen eine

zentrale Rolle bei der Behandlung von pädiatrischen und adulten Patienten mit SRNS, um weitere klinische Schritte bzgl. invasiver Diagnostik, medikamentöser Therapie und Transplantation zu planen sowie ein mögliches Wiederholungsrisiko bei Verwandten anzugeben. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von (Kinder-)Nephrologen und Humangenetikern sollte daher zukünftig von beiden Seiten weiter forciert werden.

Fazit für die Praxis

- Das SRNS wird im Kindes- und Erwachsenenalter beobachtet und kann isoliert oder im Rahmen einer syndromalen Erkrankung auftreten.
- Patienten mit SRNS, bei denen keine hereditäre Ursache oder Varianten in Nephtrin nachgewiesen werden, haben nach Nierentransplantation ein erhöhtes Rezidivrisiko in der Transplantatniere.
- Molekulargenetische Untersuchungen sollten auch bei erwachsenen Patienten mit SRNS erwogen werden, da auch bei dieser Patientenkohorte bei Nachweis einer hereditären Ursache Aussagen über ein mögliches Wiederholungsrisiko gemacht werden können.
- Die Therapie des SRNS bei Erwachsenen beruht auf einer dualen Immunsuppression mit Kalzineurin-Inhibitoren bzw. Mycophenolat und niedrig dosierten Glukokortikoiden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Julia Hoefele

Institut für Humangenetik,
Klinikum rechts der Isar,
Technische Universität München
Trogerstr. 32, 81675 München, Deutschland
julia.hoefele@tum.de

Dr. Bodo B. Beck

Institut für Humangenetik, Uniklinik Köln
Kerpener Str. 34, 50937 Köln, Deutschland
bodo.beck@uk-koeln.de

Prof. Dr. Lutz T. Weber

Klinik und Poliklinik für Kinder- und
Jugendmedizin, Uniklinik Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland
lutz.weber@uk-koeln.de

Prof. Dr. Paul Brinkkötter

Klinik II für Innere Medizin, Uniklinik Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland
paul.brinkkoetter@uk-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B.B. Beck, L.T. Weber und P. Brinkkötter werden durch die KFO 329 „Disease pathways in podocyte injury – from molecular mechanisms to individualized treatment options“ von der DFG und J. Hoefele durch die Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie gefördert. Weitere Informationen unter <https://www.podocyte.org/> und <https://gpn.de/>.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Gee HY, Ashraf S, Wan X, Vega-Warner V, Esteve-Rudd J, Lovric S, Fang H, Hurd TW, Sadowski CE, Allen SJ, Otto EA, Korkmaz E, Washburn J, Levy S, Williams DS, Bakaloglu SA, Zolotnitskaya A, Ozaltin F, Zhou W, Hildebrandt F (2014) Mutations in EMP2 cause childhood-onset nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet* 94:884–890
2. Gee HY, Zhang F, Ashraf S, Kohl S, Sadowski CE, Vega-Warner V, Zhou W, Lovric S, Fang H, Nettleton M, Zhu JY, Hoefele J, Weber LT, Podracka L, Boor A, Fehrenbach H, Innis JW, Washburn J, Levy S, Lifton RP, Otto EA, Han Z, Hildebrandt F (2015) KANK deficiency leads to podocyte dysfunction and nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 125:2375–2384

3. Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R (2004) Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 66:898–904
4. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH (1997) Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976–1979 and 1995–1997. *Am J Kidney Dis* 30:621–631
5. Braden GL, Mulhern JG, O’Shea MH, Nash SV, Ucci AA Jr., Germain MJ (2000) Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 35:878–883
6. Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Ang KS, Leonetti F, Cam G, Laruelle E, Autuly V, Rioux N (2004) Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int* 66:905–908
7. Malafrente P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betonico GN, Romao JE Jr., Alves MA, Carvalho MF, Viera Neto OM, Cadaval RA, Bergamo RR, Woronik V, Sens YA, Marrocos MS, Barros RT (2006) Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant* 21:3098–3105
8. Bahiense-Oliveira M, Saldanha LB, Mota EL, Penna DO, Barros RT, Romao-Junior JE (2004) Primary glomerular diseases in Brazil (1979–1999): is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? *Clin Nephrol* 61:90–97
9. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli GF, Schena FP, Italian Immunopathology Group ISON (2004) The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int* 66:890–894
10. Heaf J (2004) The Danish Renal Biopsy Register. *Kidney Int* 66:895–897
11. Braun N, Schweisfurth A, Lohofener C, Lange C, Grundemann C, Kundt G, Grone HJ (2011) Epidemiology of glomerulonephritis in Northern Germany. *Int Urol Nephrol* 43:1117–1126
12. Genovesi G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, Bowden DW, Langefeld CD, Oleksyk TK, Uscinski Knob AL, Bernhardt AJ, Hicks PJ, Nelson GW, Vanhollebeke B, Winkler CA, Kopp JB, Pays E, Pollak MR (2010) Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 329:841–845
13. Querfeld U, Dötsch J, Gellermann J, Hoyer P, Kemper M, Latta K, Tönshoff B, Weber LT, Rascher W (2017) Diagnostik und Therapie des idiopathischen nephrotischen Syndroms im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 11:997–1003
14. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM (1995) Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 25:534–542
15. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Catran DC, Toronto Glomerulonephritis Registry G (2005) Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 16:1061–1068
16. Catran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL (1999) A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 56:2220–2226
17. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, Passerini P, Farina M, Grassi C, Baroli A (1999) Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 34:618–625
18. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin JJ, Trachtman H, Greenbaum LA (2009) Management

- of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 124:747–757
19. Citak A, Emre S, Sairin A, Bilge I, Nayir A (2000) Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 14:138–142
 20. Buscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, Baig S, Lange-Sperandio B, Jungraithmayr T, Weber LT, Kemper MJ, Tonshoff B, Hoyer PF, Konrad M, Weber S, *Pediatric Nephrology* GA (2016) Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 11:245–253
 21. Weber LT, Pohl M, Büscher AK, Weber S, Riedl M, Licht C, Amann K (2017) Glomeruläre Erkrankungen. In: Dötsch J, Weber LT (Hrsg) *Nierenerkrankungen im Kindesalter*. Springer, Heidelberg
 22. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, Engelmann S, Vega-Warner V, Fang H, Halbritter J, Somers MJ, Tan W, Shril S, Fessi I, Lifton RP, Bockenbauer D, El-Desoky S, Kari JA, Zenker M, Kemper MJ, Mueller D, Fathy HM, Soliman NA, Group SS, Hildebrandt F (2015) A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 26:1279–1289
 23. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, Hangan D, Ozaltin F, Zenker M, Hildebrandt F (2007) 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* 119:e907–e919
 24. Santin S, Bullich G, Tazon-Vega B, Garcia-Maset R, Gimenez I, Silva I, Ruiz P, Ballarin J, Torra R, Ars E (2011) Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:1139–1148
 25. Warejko JK, Tan W, Daga A, Schapiro D, Lawson JA, Shril S, Lovric S, Ashraf S, Rao J, Hermle T, Jobst-Schwan T, Widmeier E, Majmundar AJ, Schneider R, Gee HY, Schmidt JM, Vivante A, van der Ven AT, Ityel H, Chen J, Sadowski CE, Kohl S, Pabst WL, Nakayama M, Somers MJG, Rodig NM, Daouk G, Baum M, Stein DR, Ferguson MA, Traum AZ, Soliman NA, Kari JA, El Desoky S, Fathy H, Zenker M, Bakaloglu SA, Muller D, Noyan A, Ozaltin F, Cadnapaphornchai MA, Hashmi S, Hopcian J, Kopp JB, Benador N, Bockenbauer D, Bogdanovic R, Stajic N, Chernin G, Ettenger R, Fehrenbach H, Kemper M, Munarriz RL, Podracka L, Buscher R, Serdaroglu E, Tasic V, Mane S, Lifton RP, Braun DA, Hildebrandt F (2018) Whole exome sequencing of patients with steroid-resistant Nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 13:53–62
 26. Preston R, Stuart HM, Lennon R (2017) Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol*. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3838-6>
 27. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerding J, McCready P, Putaala H, Ruotsalainen V, Morita T, Nissinen M, Herva R, Kashtan CE, Peltonen L, Holmberg C, Olsen A, Tryggvason K (1998) Positionally cloned gene for a novel glomerular protein—nephrin—is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1:575–582
 28. Buscher AK, Konrad M, Nagel M, Witzke O, Kribben A, Hoyer PF, Weber S (2012) Mutations in podocyte genes are a rare cause of primary FSGS associated with ESRD in adult patients. *Clin Nephrol* 78:47–53
 29. Barua M, Stellacci E, Stella L, Weins A, Genovese G, Muto V, Caputo V, Toka HR, Charoonratana VT, Tartaglia M, Pollak MR (2014) Mutations in PAX2 associate with adult-onset FSGS. *J Am Soc Nephrol* 25:1942–1953
 30. Kerti A, Csohany R, Szabo A, Arkossy O, Sallay P, Moriniere V, Vega-Warner V, Nyiro G, Lakatos O, Szabo T, Lipska BS, Schaefer F, Antignac C, Reusz G, Tulassay T, Torny K (2013) NPHS2 p.V290M mutation in late-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 28:751–757
 31. Torny K, Menyhard DK, Woerner S, Nevo F, Gribouval O, Kerti A, Straner P, Arrondel C, Huynh Cong E, Tulassay T, Mollet G, Perczel A, Antignac C (2014) Mutation-dependent recessive inheritance of NPHS2-associated steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 46:299–304
 32. Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, Mauer SM, Manivel JC, Striegel JE, Houghton DC, Junien C, Habib R, Fouser L et al (1991) Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 67:437–447
 33. Zenker M, Aigner T, Wendler O, Tralau T, Muntefering H, Fenski R, Pitz S, Schumacher V, Royer-Pokora B, Wuhl E, Cochat P, Bouvier R, Kraus C, Mark K, Madlon H, Dotsch J, Rascher W, Maruniak-Chudek I, Lennert T, Neumann LM, Reis A (2004) Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet* 13:2625–2632
 34. Colin E, Huynh Cong E, Mollet G, Guichet A, Gribouval O, Arrondel C, Boyer O, Daniel L, Gubler MC, Ekinzi Z, Tsimaratos M, Chabrol B, Boddaert N, Verloes A, Chevrollier A, Gueguen N, Desquiret-Dumas V, Ferre M, Proccaccio V, Richard L, Funalot B, Moncla A, Bonneau D, Antignac C (2014) Loss-of-function mutations in WDR73 are responsible for microcephaly and steroid-resistant nephrotic syndrome: Galloway-Mowat syndrome. *Am J Hum Genet* 95:637–648
 35. Braun DA, Rao J, Mollet G, Schapiro D, Daugeron MC, Tan W, Gribouval O, Boyer O, Revy P, Jobst-Schwan T, Schmidt JM, Lawson JA, Schanze D, Ashraf S, Ullmann JFP, Hoogstraten CA, Boddaert N, Collinet B, Martin G, Liger D, Lovric S, Furlano M, Guerrero IC, Sanchez-Ferraz O, Hu JF, Boschat AC, Sanquer S, Menten B, Vergut S, De Rocker N, Airik M, Hermle T, Shril S, Widmeier E, Gee HY, Choi WI, Sadowski CE, Pabst WL, Warejko JK, Daga A, Basta T, Matejas V, Scharmann K, Kienast SD, Behnam B, Beesop B, Begtrup A, Bruce M, Ch'ng GS, Lin SP, Chang JH, Chen CH, Cho MT, Gaffney PM, Gipson PE, Hsu CH, Kari JA, Ke YY, Kiraly-Borri C, Lai WM, Lemyre E, Littlejohn RO, Masri A, Moghtaderi M, Nakamura K, Ozaltin F, Praet M, Prasad C, Prytula A, Roeder ER, Rump P, Schnur RE, Shihara T, Sinha MD, Soliman NA, Soulamli K, Sweetser DA, Tsai WH, Tsai JD, Topaloglu R, Vester U, Viskochil DH, Vatanavicharn N, Waxler JL, Wierenga KJ, Wolf MTF, Wong SN, Leidel SA, Truglio G, Dedon PC, Poduri A, Mane S, Lifton RP, Bouchard M, Kanna P, Chitayat D, Magen D, Callewaert B, van Tilbeurgh H, Zenker M, Antignac C, Hildebrandt F (2017) Mutations in KEOPS-complex genes cause nephrotic syndrome with primary microcephaly. *Nat Genet* 49:1529–1538
 36. Heeringa SF, Chernin G, Chaki M, Zhou W, Sloan AJ, Ji Z, Xie LX, Salviati L, Hurd TW, Vega-Warner V, Killen PD, Raphael Y, Ashraf S, Ovunc B, Schoeb DS, McLaughlin HM, Airik R, Vlangos CN, Gbadegesin R, Hinkes B, Saisawat P, Trevisson E, Doimo M, Casarin A, Pertegato V, Giorgi G, Prokisch H, Rotig A, Nurnberg G, Becker C, Wang S, Ozaltin F, Topaloglu R, Bakaloglu A, Bakaloglu SA, Muller D, Beissert A, Mir S, Berdeli A, Varpizen S, Zenker M, Matejas V, Santos-Ocana C, Navas P, Kusakabe T, Kispert A, Akman S, Soliman NA, Krick S, Mundel P, Reiser J, Nurnberg P, Clarke CF, Wiggins RC, Faul C, Hildebrandt F (2011) COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness. *J Clin Invest* 121:2013–2024
 37. Park E, Ahn YH, Kang HG, Yoo KH, Won NH, Lee KB, Moon KC, Seong MW, Gwon TR, Park SS, Cheong HI (2017) COQ6 mutations in children with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis and sensorineural hearing loss. *Am J Kidney Dis* 70:139–144
 38. Ashraf S, Gee HY, Woerner S, Xie LX, Vega-Warner V, Lovric S, Fang H, Song X, Cattran DC, Avila-Casado C, Paterson AD, Nitschke P, Bole-Feysot C, Cochat P, Esteve-Rudd J, Haberberger B, Allen SJ, Zhou W, Airik R, Otto EA, Barua M, Al-Hamed MH, Kari JA, Evans J, Bierzynska A, Saleem MA, Bockenbauer D, Kleta R, El Desoky S, Hachimadioglu DO, Gok F, Washburn J, Wiggins RC, Choi M, Lifton RP, Levy S, Han Z, Salviati L, Prokisch H, Williams DS, Pollak M, Clarke CF, Pei Y, Antignac C, Hildebrandt F (2013) ADCK4 mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ10 biosynthesis disruption. *J Clin Invest* 123:5179–5189
 39. Korkmaz E, Lipska-Zietkiewicz BS, Boyer O, Gribouval O, Fourrage C, Tabatabaei M, Schnaidt S, Gucer S, Kaymaz F, Arici M, Dinckan A, Mir S, Bayazit AK, Emre S, Balat A, Rees L, Shroff R, Bergmann C, Mourani C, Antignac C, Ozaltin F, Schaefer F, PodoNet C (2016) ADCK4-Associated Glomerulopathy Causes Adolescence-Onset FSGS. *J Am Soc Nephrol* 27:63–68
 40. Diomedei-Camassei F, DiGiandomenico S, Santorelli FM, Caridi G, Piemonte F, Montini G, Giggeri GM, Murer L, Barisoni L, Pastore A, Muda AO, Valente ML, Bertini E, Emma F (2007) COQ2 nephropathy: a newly described inherited mitochondriopathy with primary renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 18:2773–2780
 41. Montini G, Malaventura C, Salviati L (2008) Early coenzyme Q10 supplementation in primary coenzyme Q10 deficiency. *N Engl J Med* 358:2849–2850
 42. Atmaca M, Gulhan B, Korkmaz E, Inozu M, Soylemezoglu O, Candan C, Bayazit AK, Elmaci AM, Parmaksiz G, Duzova A, Besbas N, Topaloglu R, Ozaltin F (2017) Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment. *Pediatr Nephrol* 32:1369–1375
 43. Wiggins RC (2007) The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int* 71:1205–1214
 44. Tryggvason K (1999) Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: nephrin, a key component of the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 10:2440–2445
 45. Schwarz K, Simons M, Reiser J, Saleem MA, Faul C, Kriz W, Shaw AS, Holzman LB, Mundel P (2001) Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. *J Clin Invest* 108:1621–1629
 46. Kaplan JM, Kim SH, North KN, Renke H, Correia LA, Tong HQ, Mathis BJ, Rodriguez-Perez JC, Allen PG, Beggs AH, Pollak MR (2000) Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 24:251–256
 47. Shih NY, Li J, Karpitskii V, Nguyen A, Dustin ML, Kanagawa O, Miner JH, Shaw AS (1999) Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein. *Science* 286:312–315
 48. Brown EJ, Schlondorff JS, Becker DJ, Tsukaguchi H, Tonna SJ, Uscinski AL, Higgs HN, Henderson JM, Pollak MR (2010) Mutations in the formin gene

- INF2 cause focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 42:72–76
49. Gbadegesin RA, Hall G, Adeyemo A, Hanke N, Tossidou I, Burchette J, Wu G, Homstad A, Sparks MA, Gomez J, Jiang R, Alonso A, Lavin P, Conlon P, Korstanje R, Stander MC, Shamsan G, Barua M, Spurney R, Singhal PC, Kopp JB, Haller H, Howell D, Pollak MR, Shaw AS, Schiffer M, Winn MP (2014) Mutations in the gene that encodes the F-actin binding protein anillin cause FSGS. *J Am Soc Nephrol* 25:1991–2002
 50. Gee HY, Saisawat P, Ashraf S, Hurd TW, Vega-Warner V, Fang H, Beck BB, Gribouval O, Zhou W, Diaz KA, Natarajan S, Wiggins RC, Lovric S, Chernin G, Schoeb DS, Ovunc B, Frishberg Y, Soliman NA, Fathy HM, Goebel H, Hoefele J, Weber LT, Innis JW, Faul C, Han Z, Washburn J, Antignac C, Levy S, Otto EA, Hildebrandt F (2013) ARHGDI1 mutations cause nephrotic syndrome via defective RHO GTPase signaling. *J Clin Invest* 123:3243–3253
 51. Akillesh S, Suleiman H, Yu H, Stander MC, Lavin P, Gbadegesin R, Antignac C, Pollak M, Kopp JB, Winn MP, Shaw AS (2011) Arhgap24 inactivates Rac1 in mouse podocytes, and a mutant form is associated with familial focal segmental glomerulosclerosis. *J Clin Invest* 121:4127–4137
 52. Nicolaou N, Margadant C, Kevelam SH, Lilién MR, Oosterveld MJ, Kreft M, van Eerde AM, Pfundt R, Terhal PA, van der Zwaag B, Nikkels PG, Sachs N, Goldschmeding R, Knoers NV, Renkema KY, Sonnenberg A (2012) Gain of glycosylation in integrin alpha3 causes lung disease and nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 122:4375–4387
 53. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, Farrington MK, Creazzo T, Hawkins AF, Daskalakis N, Kwan SY, Ebersviller S, Burchette JL, Pericak-Vance MA, Howell DN, Vance JM, Rosenberg PB (2005) A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 308:1801–1804
 54. Dreyer SD, Zhou G, Baldini A, Winterpacht A, Zabel B, Cole W, Johnson RL, Lee B (1998) Mutations in LMX1B cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in nail patella syndrome. *Nat Genet* 19:47–50
 55. Hall G, Gbadegesin RA, Lavin P, Wu G, Liu Y, Oh EC, Wang L, Spurney RF, Eckel J, Lindsey T, Homstad A, Malone AF, Phelan PJ, Shaw A, Howell DN, Conlon PJ, Katsanis N, Winn MP (2015) A novel missense mutation of Wilms' Tumor 1 causes autosomal dominant FSGS. *J Am Soc Nephrol* 26:831–843
 56. Riehle M, Buscher AK, Gohlke BO, Kassmann M, Kolatsi-Joannou M, Brasen JH, Nagel M, Becker JU, Winyard P, Hoyer PF, Preissner R, Krautwurst D, Gollasch M, Weber S, Harteneck C (2016) TRPC6 G757D Loss-of-Function Mutation Associates with FSGS. *J Am Soc Nephrol* 27:2771–2783
 57. Weber S, Buscher AK, Hagmann H, Liebau MC, Heberle C, Ludwig M, Rath S, Alberer M, Beissert A, Zenker M, Hoyer PF, Konrad M, Klein HG, Hoefele J (2016) Dealing with the incidental finding of secondary variants by the example of SRNS patients undergoing targeted next-generation sequencing. *Pediatr Nephrol* 31:73–81
 58. Gast C, Pengelly RJ, Lyon M, Bunyan DJ, Seaby EG, Graham N, Venkat-Raman G, Ennis S (2016) Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 31:961–970
 59. Malone AF, Phelan PJ, Hall G, Cetinckelik U, Homstad A, Alonso AS, Jiang R, Lindsey TB, Wu G, Sparks MA, Smith SR, Webb NJ, Kalra PA, Adeyemo AA, Shaw AS, Conlon PJ, Jennette JC, Howell DN, Winn MP, Gbadegesin RA (2014) Rare hereditary COL4A3/COL4A4 variants may be mistaken for familial focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 86:1253–1259
 60. Kuusniemi AM, Qvist E, Sun Y, Patrakka J, Ronnholm K, Karikoski R, Jalanko H (2007) Plasma exchange and retransplantation in recurrent nephrosis of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1). *Transplantation* 83:1316–1323
 61. Weber S, Gribouval O, Esquivel EL, Moriniere V, Tete MJ, Legendre C, Niaudet P, Antignac C (2004) NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int* 66:571–579
 62. Gillion V, Dahan K, Cosyns JP, Hilbert P, Jadoul M, Goffin E, Godefroid N, De Meyer M, Mourad M, Pirson Y, Kanaan N (2018) Genotype and Outcome After Kidney Transplantation in Alport Syndrome. *Kidney Int Rep* 3:652–660
 63. Ehrlich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J (2007) Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant* 22:2183–2193
 64. van Husen M, Kemper MJ (2011) New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 26:881–892
 65. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W (2008) Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 23:1483–1493
 66. 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 (2010) Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:2075–2084
 67. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, Callard P (1994) Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. *Kidney Int* 45:1446–1456
 68. Niaudet P (1994) Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. *J Pediatr* 125:981–986
 69. Lieberman KV, Tejani A (1996) A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 7:56–63
 70. Heering P, Braun N, Müllejan R, Ivens K, Zauner I, Funfstuck R, Keller F, Kramer BK, Schollmeyer P, Rislér T, Grabensee B, Collaborative Glomerulonephritis Study GG (2004) Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 43(10):18
 71. Burgess E (1999) Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 70:26–32
 72. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ (1994) Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 23:773–783
 73. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvardi E, Gusmano R, Locatelli F et al (1993) A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43:1377–1384
 74. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R, Briggs WA (2002) Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 61:1098–1114
 75. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, Savage CO, Howie AJ, Adu D (2002) Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 17:2011–2013
 76. Montane B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zillieruelo G (2003) Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol* 18:772–777
 77. Cattran DC, Wang MM, Appel G, Matalon A, Briggs W (2004) Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 62:405–411
 78. 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 (2011) Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 80:868–878
 79. Kronbichler A, König P, Busch M, Wolf G, Mayer G, Rudnicki M (2013) Rituximab in adult patients with multi-relapsing/steroid-dependent minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: a report of 5 cases. *Wien Klin Wochenschr* 125:328–333
 80. 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 (2012) Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Intern Med* 51:759–762
 81. Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, Gonzalez E, Alexandru S, Delgado R, Ramos N, Egido J, Praga M, Grupo de Trabajo de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Espanola de Nefrologia (GLOSEN) (2009) Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1317–1323
 82. Korbet SM (2003) Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 23:219–228
 83. Praga M, Hernandez E, Montoyo C, Andres A, Ruilope LM, Rodicio JL (1992) Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20:240–248