

Doença de lesões mínimas e glomeruloesclerose segmentar e focal em adultos: resposta a corticoide e risco de insuficiência renal

Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis in adults: response to steroids and risk of renal failure

Autores

Lúcio R. R. Moura ¹
Marcello F. Franco ²
Gianna Mastroianni Kirsztajn ²

¹ Hospital Israelita Albert Einstein.

² Universidade Federal de São Paulo.

RESUMO

Introdução: O perfil clínico de pacientes brasileiros adultos com síndrome nefrótica por doença de lesões mínimas (LM) e glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) é pouco conhecido. **Objetivo:** Avaliamos as características clínico-laboratoriais e resposta a tratamento em pacientes adultos com síndrome nefrótica e diagnósticos histológicos de LM ou GESF. **Métodos:** Fez-se a análise retrospectiva de 50 pacientes adultos com LM e 120 com GESF. Todos os pacientes foram inicialmente tratados com corticosteroide. Os desfechos do estudo foram: resposta a corticosteroide, prevalência de remissão total, progressão para doença renal crônica estágio 5 (DRC5) e necessidade de terapia de substituição renal por DRC5. **Resultados:** Níveis iniciais de creatinina sérica foram 24% mais elevados entre pacientes com GESF ($p = 0,02$) e os de proteinúria foram 36% mais altos em LM ($p < 0,001$). Pacientes com LM foram córtico-sensíveis em 80% dos casos, com remissão total em 74%, e os pacientes com GESF em 58% ($p = 0,01$), com remissão total em 30% ($p = 0,002$). A prevalência de insuficiência renal aguda em pacientes com GESF foi de 39% (*vs.* 12%, $p = 0,013$) e DRC5 de 10% (*vs.* 0%, $p < 0,001$). Remissão completa ou parcial com o uso de corticosteroide reduziu em 83% o risco de DRC5 ($p < 0,001$) e remissão total associou-se a redução no risco de DRC5 de 89% ($p < 0,001$). **Conclusão:** A resposta positiva à corticoterapia foi o fator mais importante relacionado à preservação da função renal ao longo de mais de uma década de seguimento, e GESF relacionou-se a menor índice de resposta a corticosteroide.

Palavras-chave: corticosteroides; glomerulosclerose segmentar e focal; glucocorticoides; insuficiência renal crônica; síndrome nefrótica; terapêutica.

ABSTRACT

Introduction: There is scarce data on the clinical profile of adult Brazilian patients with nephrotic syndrome caused by minimal change disease (MCD) and focal segmental glomerulosclerosis. **Objective:** We evaluated the clinical characteristics and response to treatment in adult patients with nephrotic syndrome having a histological diagnosis of MCD or FSGS. **Methods:** This is a retrospective analysis of 50 patients with MCD and 120 with FSGS. All patients were initially treated with steroids. The study outcomes were: steroid responsiveness, prevalence of total remission, progression to chronic renal failure and need of renal replacement therapy due to end-stage renal disease (ESRD). **Results:** Initial serum creatinine level was 24% higher among patients with FSGS ($p = 0.02$), and proteinuria levels were 36% higher in MCD ($p < 0.001$). Patients with MCD were sensitive to steroid therapy in 80% of the cases, with total remission in 74%, while patients with FSGS were sensitive in 58% ($p = 0.01$), with total remission in 30% ($p = 0.002$). Patients with FSGS had an acute renal failure prevalence of 39% (*vs.* 12%, $p = 0.013$) and ESRD of 10% (*vs.* 0%, $p < 0.001$). Steroid responsiveness reduced in 83% the risk of ESRD ($p < 0.001$), while total remission was associated to a reduction in risk of 89% ($p < 0.001$). **Conclusion:** A positive response to steroid therapy was the most important factor related with preservation of renal function and FSGS was related with less steroid responsiveness.

Keywords: glomerulosclerosis, focal segmental; glucocorticoids; nephrotic syndrome; renal insufficiency; steroids; therapeutics.

Data de submissão: 13/03/2015.

Data de aprovação: 25/08/2015.

Correspondência para:

Gianna Mastroianni Kirsztajn.
Disciplina de Nefrologia
(Departamento de Medicina) -
UNIFESP.
Rua Botucatu, nº 740, São Paulo,
SP, Brasil.
CEP: 04023-900.
E-mail: gm.kirsztajn@unifesp.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20150075

INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica é uma das apresentações principais das doenças glomerulares e tal manifestação, quando persistente, associa-se com a progressão para doença renal crônica (DRC) em estágio 5 (DRC5).¹ Diversas anormalidades histológicas podem levar ao desenvolvimento de síndrome nefrótica,^{2,3} entre as quais se destacam como causa de síndrome nefrótica idiopática a doença de lesões mínimas (LM) e a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF). Nas crianças, a LM é a causa da síndrome nefrótica em 90% dos pacientes,⁴⁻¹¹ enquanto nos adultos detectam-se em 30% dos casos doenças sistêmicas associadas (como diabetes, amiloidose ou lúpus eritematoso sistêmico, por exemplo)⁴, e os outros 70% são representados por doenças glomerulares primárias, como GESF, glomerulopatia membranosa ou mesmo LM.^{4,5,12}

Quando se considera apenas a população adulta, a GESF é a principal causa de síndrome em vários países, inclusive no Brasil.^{4,5,13,14} É preciso ter em mente que a GESF pode ser a expressão morfológica de uma série de distúrbios caracterizados principalmente por lesão podocitária¹⁵ que podem ser devidos à presença de um fator de permeabilidade circulante, mutações genéticas que afetam proteínas da fenda diafragmática nos podócitos, infecções virais, agentes tóxicos, hiperfiltração, entre outras possíveis causas.¹⁶⁻¹⁸ A GESF foi reconhecida como uma doença primária na década de 1950¹⁹ e tem sido considerada por alguns investigadores como parte de um espectro de doenças podocitárias cujos extremos são a LM e a própria GESF.²⁰⁻²² Se de fato ocorre progressão da LM para a GESF é ainda motivo de controvérsias, mas certamente essas doenças compartilham várias características, como alguns fatores etiológicos, justificando que sejam vistas como um complexo de doenças glomerulares. Ainda assim, do ponto de vista terapêutico, existem diferenças nos esquemas medicamentosos por ocasião do diagnóstico, pelo menos no que se refere à duração da fase de ataque no caso da corticoterapia, assim como na taxa de resposta a tratamento e no prognóstico.

No presente estudo, avaliamos as características clínicas e resposta a tratamento com corticosteroide em pacientes adultos com proteinúria e diagnósticos histológicos de LM ou GESF. Consideramos essas entidades como doenças independentes, com o objetivo de avaliar as principais diferenças clínicas e prognósticas entre elas em uma população adulta.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este é um estudo longitudinal e retrospectivo de uma coorte de pacientes com diagnósticos de LM ou GESF seguidos no Setor de Glomerulopatias da UNIFESP (Brasil) durante seis anos consecutivos. Nesse período, 192 pacientes foram incluídos no estudo. Deve-se esclarecer que crianças pequenas não são usualmente tratadas por nossa equipe, mas pacientes com 12 anos ou mais são acompanhados no serviço.

Em relação à avaliação histopatológica, pelo menos as análises por microscopia óptica e imunofluorescência foram realizadas em todas as biópsias renais. Além disso, os seguintes parâmetros clínicos e laboratoriais foram avaliados: idade, sexo, raça, hipertensão arterial sistêmica por ocasião do diagnóstico, níveis iniciais de proteinúria e creatinina sérica; os dois últimos testes foram também analisados no final do seguimento. Considerou-se como “progressão para insuficiência renal”: “dobrar a creatinina sérica inicial ou a detecção de níveis acima de 2,0 mg/dL”.

Todos os pacientes foram inicialmente tratados com corticosteroide de acordo com o protocolo do serviço. Foi definido como remissão parcial a redução de 50% na proteinúria inicial ou níveis inferiores a 2,0 g/24 horas. Considerou-se remissão total quando a proteinúria tornou-se negativa. Na ausência de resposta a corticosteroide após aproximadamente quatro a seis meses de tratamento com 1 mg/kg/dia de prednisona por via oral, os pacientes que foram resistentes ao tratamento com corticoide passavam a ser tratados com ciclofosfamida ou ciclosporina, conforme o tipo histológico e função renal na ocasião, mas as respostas a tais modalidades de tratamento não foram avaliadas no presente estudo.

DESFECHOS

Analisamos os seguintes desfechos: resposta a corticosteroide (remissão parcial ou total), prevalência de remissão total, progressão para insuficiência renal e necessidade de terapia renal de substituição devido à DRC5.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram apresentadas como porcentagem e as variáveis numéricas como média e desvio-padrão, quando a distribuição era normal, ou mediana e intervalo interquartil [Q1;Q3], quando não era normal. A normalidade foi avaliada

pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste exato de Fisher ou pelo teste do Qui quadrado. As variáveis numéricas foram comparadas pelo teste *t* de *Student*, quando a distribuição das variáveis era normal, ou pelo teste de Mann-Whitney, nos demais casos. A análise multivariada referente ao risco de desenvolver insuficiência renal foi realizada por regressão logística de Cox. Significância estatística foi definida por $p < 0,05$. Para a realização da análise estatística, utilizou-se o *SPSS 17 for Windows*.

RESULTADOS

DADOS DEMOGRÁFICOS

Considerando-se os 192 pacientes inicialmente incluídos na presente análise, 50 tinham diagnóstico de LM e 142 de GESF. Posteriormente, 22 casos de GESF foram excluídos por serem classificados como GESF secundária. Os dados demográficos são apresentados na Tabela 1, distribuídos de acordo com os tipos histológicos das glomerulopatias.

No grupo de GESF primária, a mediana de idade foi de 32 [22;44] anos, 45% dos pacientes eram do sexo masculino, 40% eram brancos e 15,7% eram negros. Os pacientes com LM eram mais jovens, no entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa; a mediana de idade foi de 27 [21;37] anos ($p = 0,07$). Entre os pacientes com LM, 56% eram do sexo masculino, 68% eram brancos e 6,1%, negros. Assim, não foram observadas diferenças nas prevalências de sexo e raça em relação aos tipos histológicos das glomerulopatias. A prevalência de hipertensão arterial sistêmica no momento do diagnóstico foi duas vezes maior em pacientes com GESF: 28% *vs.* 14% ($p = 0,16$), ainda assim, tal diferença não alcançou significância estatística.

CREATININA SÉRICA E PROTEINÚRIA

O nível sérico de creatinina, por ocasião do quadro inicial da doença, estava 24% mais elevado nos pacientes com GESF (Figura 1). A creatinina sérica inicial no grupo com LM era de $1,17 \pm 0,53$ mg/dL, enquanto no grupo com GESF era de $1,53 \pm 0,96$ mg/dL ($p = 0,02$). Todos os pacientes apresentaram síndrome nefrótica em algum momento no curso do seguimento e os níveis iniciais de proteinúria de 24 horas eram 36% mais altos entre os pacientes com LM: 7,01 [4,19;10,37] *vs.* 4,19 [2,18;6,56] gramas ($p < 0,001$).

RESPOSTA A CORTICOSTEROIDE

Oitenta por cento dos pacientes com LM foram considerados como sensíveis à corticoterapia instituída: 74% apresentaram remissão total e 6%, parcial. Por outro lado, apenas 58,4% daqueles com GESF foram responsivos a tal tratamento ($p = 0,01$): remissão total foi observada em 30,0% ($p = 0,002$) e parcial, em 28,4%. Ocorreram 13 recidivas após corticoterapia no grupo LM e 14 no grupo GESF. Seis pacientes com LM (12%) apresentaram insuficiência renal por ocasião do diagnóstico ou no seguimento, sendo todos esses casos atribuídos a hipovolemia, que levou a insuficiência renal aguda pré-renal e, eventualmente, a necrose tubular aguda (condição de que se suspeitou clinicamente, mas que usualmente não foi confirmada por biópsia renal, uma vez que tal procedimento não foi indicado com esse fim específico); em nenhum caso de LM a diálise foi necessária. Deve-se destacar que, em pacientes com GESF, a prevalência de insuficiência renal aguda foi de 39% (0,013), e 10% necessitaram de diálise ($p < 0,001$), como se pode ver na Figura 2. Não houve mortes no grupo com LM; mas, duas (1,6%) ocorreram no grupo com GESF, embora em nenhum dos casos a causa do óbito estivesse associada à doença renal ou ao tratamento imunossupressor.

Avaliamos as variáveis relacionadas ao risco de desenvolver insuficiência renal crônica nos pacientes com GESF (Tabela 2). Na análise multivariada, responder a corticoterapia reduziu em 83% o risco de insuficiência renal crônica ($p < 0,001$), e a remissão total, por sua vez, associou-se a uma redução no risco da ordem de 89% ($p < 0,001$).

DISCUSSÃO

Em muitos países, inclusive no Brasil, a GESF é a principal causa de síndrome nefrótica em adultos quando são considerados apenas os diagnósticos histológicos.¹⁴ Alguns autores relatam que GESF e LM são juntas as causas mais frequentes de síndrome nefrótica tanto em adultos como em crianças.⁴⁻⁸ Em estudo desenvolvido em nosso serviço, que envolveu a análise de 9.617 biópsias de rins nativos, Polito *et al.*¹⁴ observaram que a GESF correspondeu a 24,6% das glomerulopatias primárias, ocupando o primeiro lugar nesse grupo, assim como entre as doenças glomerulares que se apresentaram como síndrome nefrótica. A predominância da GESF como causa de síndrome nefrótica também foi demonstrada por nós na avaliação histológica de adolescentes com

TABELA 1 DADOS DEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM LM E GESF

Variáveis	LM	GESF	p-valor
Idade (anos)	27 [21;37]	32 [22;44]	0,07*
Raça - branca (%)	68%	40%	0,32
Sexo - masculino (%)	56%	45%	0,57
Hipertensão arterial (%)	14%	28%	0,16
Creatinina sérica (mg/dL)	1,17 ± 0,53	1,53 ± 0,96	0,016#
Proteinúria (g/24 horas)	7,01 [4,19;10,37]	4,19 [2,18;6,56]	< 0,001*

t de Student; * Mann-Whitney.

Figura 1. Níveis séricos de creatinina quando do quadro de abertura da doença em pacientes com LM e GESF.

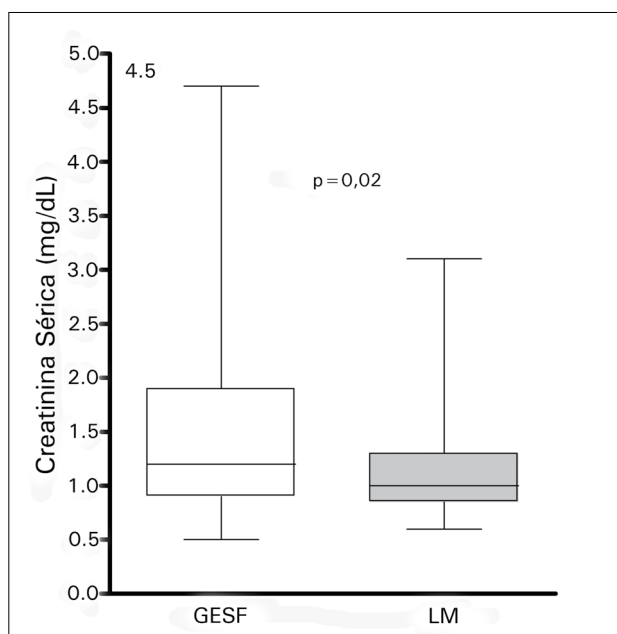
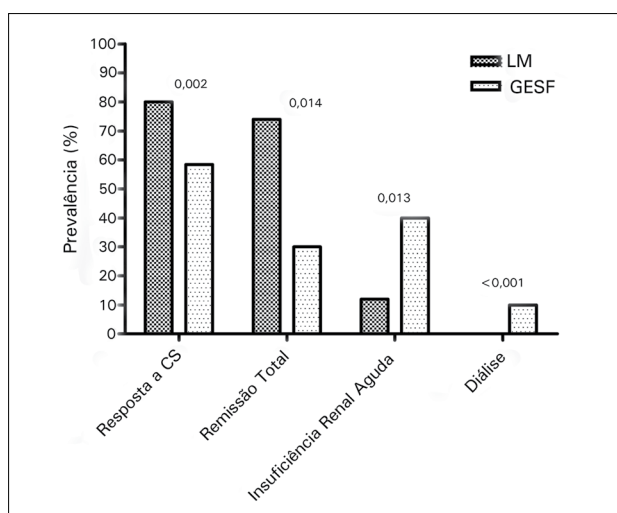


Figura 2. Principais desfechos nos grupos de pacientes com LM e GESF.



glomerulopatias.¹¹ De fato, a frequência crescente de GESF tem sido documentada ultimamente em vários registros de biópsia renal.^{5-8,14} É importante lembrar que

TABELA 2 RISCO RELATIVO DOS PACIENTES COM LM E GESF DESENVOLVEREM INSUFICIÊNCIA RENAL

Variáveis	Risco relativo	Intervalo de confiança 95%	p-valor
Remissão total	0,21	0,08-0,56	< 0,001
Resposta a corticosteroide	0,27	0,11-0,65	< 0,001

anteriormente a glomerulopatia membranosa era a principal causa de síndrome nefrótica em adultos,²³ mas agora, embora predomine em alguns registros, é mais reconhecida no mundo todo como principal causa de síndrome nefrótica apenas na população idosa.^{24,25}

No presente estudo, avaliamos retrospectivamente as características clínicas e resposta a corticoterapia de pacientes com diagnóstico histológico de GESF (N = 120) e LM (N = 50) primárias, seguidos durante mais de uma década. Como nosso serviço atende predominantemente à população adulta, crianças não foram incluídas na presente análise.

Observou-se que os pacientes com GESF eram mais velhos que aqueles com LM. Não se constatou qualquer diferença em sexo ou raça em ambas as glomerulopatias. De fato, descreve-se que a LM na infância é mais comum no sexo masculino, mas aparentemente não há diferença de sexo em adultos.¹² É notório que nos Estados Unidos é descrita uma alta prevalência de afrodescendentes entre pacientes com GESF,²⁶⁻²⁸ porém este perfil étnico não foi observado no grupo aqui avaliado, nem em outros estudos brasileiros.^{8,14} No entanto, é preciso deixar claro que é difícil separar grupos raciais em nosso país, já que a maior parte da população é miscigenada.²⁹

Vale ressaltar que, ao longo do seguimento, todos os pacientes incluídos no estudo apresentaram síndrome nefrótica, e menos de 10% em cada grupo foi submetido à biópsia renal quando o nível de proteinúria ainda era inferior a 3,5 g/24 h. Sabe-se que

menos de 10% dos pacientes com LM têm proteinúria não nefrótica quando do quadro de apresentação da doença, enquanto tal porcentagem pode atingir os 30% em pacientes com GESF.^{30,31}

Em nosso estudo, os níveis iniciais de proteinúria em pacientes com LM (média 8,2 g/24 h) foram mais elevados do que os daqueles com GESF (média 5,3 g/24 h). Waldman *et al.*,³² em avaliação de 95 pacientes com LM, observaram níveis médios de proteinúria de 10 g/24 h e creatinina sérica de 1,4 mg/dL, similares aos níveis detectados por nós (8,2 g/24 h e 1,2 mg/dL, respectivamente). Descreve-se uma incidência de hipertensão arterial em adultos com LM que chega a 45% (32). No presente estudo, 14% dos pacientes tinham hipertensão arterial por ocasião do diagnóstico de LM. Essa porcentagem é mais elevada em casos de GESF^{33,34} e correspondeu a 28% na nossa população.

Atualmente, é indubitável que todos os pacientes com síndrome nefrótica por LM ou GESF primárias devem ser tratados com corticosteroide ou outras medicações imunossupressoras, conforme o caso, uma vez que remissão espontânea é incomum em ambas as glomerulopatias^{21,35,36} e existe, na pior das hipóteses, uma chance razoável de remissão com o tratamento. Sem o tratamento específico, LM associa-se com risco aumentado de mortalidade por doenças infecciosas e eventos trombóticos e a GESF, com progressão para DRC5.^{35,36} Tal progressão é rara em pacientes com LM e, quando relatada, em sua maioria, foram casos que não responderam a corticosteroide ou relacionados ao diagnóstico de GESF em biópsias realizadas em estágio posterior na evolução da doença.^{37,38} Com se poderia esperar, em nenhum de nossos pacientes com LM observou-se progressão para DRC5, ainda que 10% deles tenham desenvolvido insuficiência renal aguda na apresentação ou no seguimento. A insuficiência renal aguda em LM está relacionada à diminuição do volume arterial efetivo ou à necrose tubular aguda, e uma incidência de até 18% já foi descrita.³²

É consenso, nos dias atuais, que os corticosteroides são as medicações de primeira escolha para iniciar o tratamento de ambas as glomerulopatias, LM e GESF, e está indicado um curso mais prolongado de corticoterapia no caso da GESF.^{35,36} Os pacientes incluídos na presente análise foram inicialmente tratados com prednisona 1 mg/kg/dia por via oral. Oitenta por cento dos casos de LM atingiram remissão (74% de remissão completa), assim como

58% daqueles de GESF. As taxas de resposta a corticosteroide aqui observadas foram similares às de outros estudos, ou seja, 80 a 95% em LM e 15 a 60% em GESF.^{21,32,37-44}

É muito expressiva a influência da resposta à corticoterapia no curso da LM e da GESF, como aqui demonstrado. Responder a corticosteroide representou uma redução de risco de 83% quando se avaliou a tendência à progressão para DRC5 e essa redução atingiu os 89% quando havia remissão total da síndrome nefrótica, confirmando a importância desse tipo de tratamento em tal grupo de pacientes para evitar a perda de função renal. Vários estudos em outros grupos populacionais têm confirmado que a resposta à corticoterapia é o principal fator prognóstico no curso da GESF,³⁷⁻⁴⁴ como reforçado por nós agora.

Por fim, no presente estudo, descrevemos o perfil clínico de pacientes brasileiros com LM e GESF, cuja doença se apresentou como síndrome nefrótica na idade adulta e que foram submetidos a tratamento com corticosteroide, demonstrando o acentuado papel protetor dessa terapia ao longo do seguimento, que se estendeu por mais de uma década, com uma taxa de sucesso similar à observada mundialmente.

REFERÊNCIAS

1. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997;30:621-31. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(97\)90485-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(97)90485-6)
2. Kanwar YS, Liu ZZ, Kashihara N, Wallner EI. Current status of the structural and functional basis of glomerular filtration and proteinuria. *Semin Nephrol* 1991;11:390-413. PMID: 1947494
3. Reiser J, von Gersdorff G, Loos M, Oh J, Asanuma K, Giardino L, et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2004;113:1390-7. PMID: 15146236 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI20402>
4. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, Nash SV, Ucci AA Jr, Germain MJ. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000;35:878-83. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70258-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70258-7)
5. Bahiense-Oliveira M, Saldanha LB, Mota EL, Penna DO, Barros RT, Romão-Junior JE. Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? *Clin Nephrol* 2004;61:90-7. PMID: 14989627
6. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004;66:898-904. PMID: 15327378 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00833.x>
7. Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Ang KS, et al. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int* 2004;66:905-8. PMID: 15327379 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00834.x>

8. Malafrente P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betônico GN, Romão JE Jr, Alves MA, Carvalho MF, et al. Paulista registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3098-105. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl237>
9. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978;13:159-63.
10. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981;98:561-4.
11. Requião-Moura LR, Veras de S Freitas T, Franco MF, Pereira AB, Mastroianni-Kirsztajn G. Should adolescents with glomerulopathies be treated as children or adults? *Nephron Clin Pract* 2008;109:c161-7.
12. Filler G, Young E, Geier P, Carpenter B, Drukker A, Feber J. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis* 2003;42:1107-13. PMID: 14655180
13. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44:815-25. PMID: 15492947 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(04\)01081-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(04)01081-9)
14. Polito MG, Moura LAR, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:490-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp355>
15. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2437-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfh320>
16. Brenchley PE. Vascular permeability factors in steroidsensitive nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:vi21-5.
17. Schwartz MM, Evans J, Bain R, Korbet SM. Focal segmental glomerulosclerosis: prognostic implication of the cellular lesion. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1900-7.
18. Tanawattanacharoen S, Falk RJ, Jennette JC, Kopp JB. Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1166-74. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70055-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70055-2)
19. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1981;20:765-71. PMID: 7334749
20. Kashgarian M, Hayslett JP, Siegel NJ. Lipoid nephrosis and focal sclerosis distinct entities or spectrum of disease. *Nephron* 1974;13:105-8. PMID:4853015 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000180382>
21. Meyrier A. E pluribus unum: The riddle of focal-segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23:135-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/snep.2003.50013>
22. Stokes BM, Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, D'Agati VD. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004;65:1690-702. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00563.x>
23. Cameron JS. Membranous nephropathy and its treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:72-9.
24. O'Callaghan CA, Hicks J, Doll H, Sacks SH, Cameron JS. Characteristics and outcome of membranous nephropathy in older patients. *Int Urol Nephrol* 2002;33:157-65. PMID: 12090324 DOI: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1014404006045>
25. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1188-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005010028>
26. Baqi N, Singh A, Balachandra S, Ahmad H, Nicastrì A, Kytinski S, et al. The paucity of minimal change disease in adolescent with primary nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998;12:105-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s004670050414>
27. Chun MJ, Korbert SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2169-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000135051.62500.97>
28. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinford RD, Portman RJ, et al. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1999;55:1885-90. PMID: 10231451 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00408.x>
29. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:177-82. PMID: 12509516 DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0126614100>
30. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:702-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012070734>
31. Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis* 1987;10:157-71. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(87\)80170-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(87)80170-1)
32. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am J Nephrol* 2007;2:445-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03531006>
33. Korbert SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994;23:773-83.
34. Cattran CD, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:72-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9669427>
35. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999;70:S3-16. PMID:10369190 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.07002.x>
36. Korbert SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002;62:2301-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00674.x>
37. Nephrotic syndrome in children: a randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. Report of the international study of kidney disease in children. *J Pediatr* 1979;95:239-43.
38. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Lancet* 1988;1:380-3.
39. Nair RB, Date A, Kirubakaran MG, Shastry JC. Minimal-change nephrotic syndrome in adults treated with alternate-day steroids. *Nephron* 1987;47:209-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000184494>
40. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, Ikeda K, Tanaka H, Fujimi S. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002;39:503-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.31400>
41. Tse KC, Lam MF, Yip PS, Li FK, Choy BY, Lai KN, et al. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1316-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg134>
42. Burges E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendation. *Kidney Int Suppl* 1999;70:S26-32.
43. Pokhariyal S, Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Singh U, Gupta RK, et al. Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Nephrol* 2003;16:691-6.
44. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1061-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004070593>