

Desfechos de crianças com síndrome nefrótica idiopática córtico-resistente: um estudo observacional de centro único

Outcomes of children with idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome: a single centre observational study

Autores

Om P. Mishra¹ 
 Minketan Sidar¹ 
 Vineeta V. Batra² 
 Rajniti Prasad¹ 
 Ankur Singh¹ 
 Abhishek Abhinay¹ 
 Akash Mishra³ 
 Ashish K. Yadav⁴ 

¹Banaras Hindu University, Institute of Medical Sciences, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology, Varanasi, India.

²G. B. Pant Institute of Post Graduate Medical Education & Research, Department of Pathology, New Delhi, India.

³Jawahar Lal Institute of Postgraduate Medical Education and Research, Department of Biostatistics, Puducherry, India.

⁴Banaras Hindu University, Institute of Medical Sciences, Center of Biostatistics, Varanasi, India.

Data de submissão: 20/04/2022.

Data de aprovação: 20/06/2022.

Data de publicação: 30/09/2022.

Correspondência para:

Om P. Mishra.

E-mail: opmpedia@yahoo.co.uk

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0073pt>

RESUMO

Introdução: A síndrome nefrótica idiopática córtico-resistente (SNICR) apresenta desfechos variáveis em crianças. O objetivo principal deste estudo foi avaliar a taxa de remissão cumulativa. Os objetivos secundários foram avaliar fatores que afetam status de remissão, sobrevida da função renal e efeitos adversos de medicamentos. **Métodos:** Foram incluídos 114 pacientes com SNCR. Utilizou-se protocolo de tratamento baseado em inibidores de calcineurina juntamente com prednisolona e inibidor da enzima conversora de angiotensina. Os pacientes foram acompanhados durante 5 anos.

Resultados: A idade mediana foi 4,5 anos; 53,5% dos casos tinham entre 1 e 5 anos. 62 pacientes (54,4%) estavam em estágio inicial; 52 (45,6%) em estágio tardio da SNCR. A TFG_{scr} mediana foi 83,5 mL/min/1,73 m² na apresentação. Dos 110 pacientes, 63 (57,3%) alcançaram remissão [remissão completa 30 (27,3%), remissão parcial 33 (30%)], e 47 (42,7%) não apresentaram remissão. A sobrevida da função renal foi 87,3%; 14 casos (12,7%) progrediram para DRC (G3-8, G4-3, G5-1, G5D-2). A duração mediana do acompanhamento foi 36 meses (IIQ 24, 60). Idade no início, ciclosporina/tacrolimus, TFG_{scr} e histopatologia (DLM/GESF) não afetaram a remissão. Igualmente, status de remissão, além da idade no início, protocolo de medicamentos e histopatologia não afetaram significativamente a função renal por 5 anos. Observou-se hipertensão, fácies cushingoide, baixa estatura, catarata e obesidade em 37,7; 29,8; 25,5; 17,5; e 0,7% dos casos, respectivamente. **Conclusão:** Aproximadamente metade dos casos alcançou remissão. Idade no início, uso de ciclosporina/tacrolimus e lesão histopatológica não afetaram o status de remissão nem a sobrevida da função renal a curto prazo na SNICR.

Descritores: Síndrome Nefrótica; Córtico-resistente; Remissão; Sobrevida da Função Renal.

ABSTRACT

Introduction: Idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS) has variable outcomes in children. The primary objective of the present study was to assess the cumulative remission rate and the secondary objectives were to assess factors affecting the remission status, kidney function survival, and adverse effects of medications. **Methods:** One hundred fourteen patients with SRNS were included. Calcineurin inhibitor-based treatment protocol along with prednisolone and angiotensin-converting enzyme inhibitor were used, and patients were followed over 5 years. **Results:** Median age was 4.5 years; 53.5% of cases were between 1 to 5 years of age. Sixty-two patients (54.4%) were at initial stage and 52 (45.6%) were at a late SRNS stage. Median eGFR_{scr} was 83.5 mL/min/1.73 m² at presentation. Of the 110 patients, 63 (57.3%) achieved remission [complete remission 30 (27.3%), partial remission 33 (30%)], and 47 (42.7%) had no remission. Kidney function survival was 87.3% and 14 cases (12.7%) had progression to CKD (G3-8, G4-3, G5-1, and G5D-2). Median duration of follow up was 36 months (IQR 24, 60). Age of onset, cyclosporine/tacrolimus, eGFR_{scr}, and histopathology (MCD/FSGS) did not affect remission. Similarly, remission status in addition to age of onset, drug protocol, and histopathology did not significantly affect kidney function during a period of 5 years. Hypertension, cushingoid facies, short stature, cataract, and obesity were observed in 37.7, 29.8, 25.5, 17.5, and 0.7% of cases, respectively. **Conclusion:** About half of the cases achieved remission. Age of onset of disease, cyclosporine/tacrolimus use, and histopathological lesion neither affected remission status nor short-term kidney function survival in SRNS.

Keywords: Nephrotic Syndrome; Steroid resistant; Remission; Kidney Function survival.



INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica é o distúrbio glomerular mais comum na infância, com uma incidência anual de aproximadamente 2 a 7 casos por 100.000 crianças menores de 16 anos¹. Na Ásia, foi relatada uma incidência mais elevada de 9–16 por 100.000 crianças por ano². Cerca de 85–90% das crianças com síndrome nefrótica são idiopáticas, com uma resposta favorável ao corticosteroide, mas aproximadamente 10–15% permanecem inicialmente sem resposta ou desenvolvem resistência aos esteroides posteriormente³. Os pacientes com síndrome nefrótica córtico-resistente (SNCR) mostram ausência de remissão apesar da terapia com prednisolona diária na dose de 2 mg/kg ou 60 mg/m² durante 4 semanas⁴, que foi recentemente modificada para 6 semanas⁵. A SNCR tem sido associada a prognóstico desfavorável, com 36–50% dos pacientes progredindo para doença renal em estágio terminal (DRET) dentro de 10 anos^{6,7}.

Os subtipos histológicos de SNCR incluem principalmente glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), doença de lesão mínima (DLM) e proliferação mesangial difusa (PMD)^{8,9}. Mutações em genes associados a podócitos podem ser encontradas em 10–30% das SNCR não-familiares^{10–12}. Mais de 50 genes foram identificados até o momento e a maioria deles está localizada no podócito ou no diafragma de fenda, confirmando assim a importância da disfunção do podócito na patogênese^{5,13}. As mutações comuns registradas no PodoNet Registry são nos genes NPHS2, WT1 e NPHS1, que incluem crianças com síndrome nefrótica congênita e córtico-resistente¹⁴. Entretanto, as mutações no gene NPHS2 representam de 20 a 30% das SNCR esporádicas¹⁵.

O tratamento de pacientes com formas não genéticas da SNCR geralmente inclui inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e inibidores de calcineurina (ICN). A remissão completa ou parcial pode ser alcançada em 50–70% dos casos de SNCR não genética^{3,16}. Em uma análise da terapia imunossupressora administrada em uma grande coorte de pacientes com SNCR no primeiro ano após o diagnóstico, 62% das crianças foram tratadas com um único imunossupressor, 28% com dois imunossupressores e 10% com três ou mais medicamentos imunossupressores diferentes em combinações. Apenas 41% dos pacientes responderam à terapia medicamentosa imunossupressora com redução de proteinúria, a maior remissão alcançada

com o protocolo de tratamento baseado em ICN¹⁷. Além disso, os pacientes com SNCR também podem apresentar um fenótipo multirresistente que igualmente não responde a terapias imunossupressoras como ICN, prednisolona e rituximabe¹⁸.

A função renal preservada foi relatada como sendo de 75% em 5 anos, 58% em 10 anos, e 53% em 15 anos⁶. Inaba et al.¹⁹ observaram que a taxa de sobrevida da função renal foi significativamente diferente entre os quatro subgrupos distintos com base em diferentes combinações de lesões histopatológicas iniciais (GESF vs DLM/PMD) e imunossupressores administrados para SNCR.

Apresentamos a análise de dados de nossos pacientes com SNCR. O objetivo principal foi avaliar a taxa de remissão cumulativa (completa, parcial e sem remissão) e os objetivos secundários foram avaliar fatores que afetam o status de remissão e a sobrevida da função renal, e também registrar os efeitos colaterais de medicamentos imunossupressores.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado na Divisão de Nefrologia Pediátrica em um centro de atendimento terciário de um hospital universitário. O mesmo foi baseado em revisão de dados (Setembro de 2009 a Junho de 2021) como uma observação longitudinal. Foram incluídos pacientes com SNCR idiopática esporádica, com idade entre 3 meses e 18 anos. As crianças que não alcançaram a remissão com prednisolona oral diária na dose de 2 mg/kg/dia ou 60 mg/m²/dia por 4 semanas foram categorizadas como SNCR⁴. Foram excluídos pacientes com formas congênitas ou sindrômicas, histórico familiar positivo de síndrome nefrótica, etiologias secundárias como lúpus eritematoso sistêmico, nefropatia induzida por medicamentos, nefropatia por IgA, infecção por HIV e hepatite B, e aqueles que não completaram o protocolo de tratamento.

Os registros médicos de cada sujeito do estudo foram revisados com relação ao histórico, exame físico e investigações. Todos os pacientes tiveram seu peso, altura, índice de massa corporal e pressão arterial (PA) registrados. Foi aferida a PA de consultório e a hipertensão foi definida como PA sistólica e/ou diastólica \geq percentil 95 para idade, sexo e altura registrada em 3 ou mais ocasiões diferentes²⁰. A taxa de filtração glomerular estimada baseada na creatinina (TFG_{scr}) foi calculada utilizando a fórmula de Schwartz modificada²¹. A classificação da doença renal

crônica (DRC) foi feita de acordo com as Diretrizes da Kidney Disease Outcome Quality Initiative²².

As investigações incluíram hemoglobina, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem de plaquetas, proteína sérica total, albumina, colesterol, ureia, creatinina, sódio, potássio, glicemia aleatória, e T3, T4 e TSH. Foram realizadas triagens para HIV, hepatite B e tuberculose (raio X de tórax e teste de Mantoux) em todos os pacientes. Foram realizados testes para os níveis séricos de C3, C4, ANA e DNA anti-ds, e ultrassonografia de rim, ureter e bexiga, sempre que indicado.

A urina foi examinada quanto à presença de células de pus, glóbulos vermelhos (hematúria microscópica foi definida como a presença de ≥ 5 hemácias por campo de alta potência em uma amostra de urina fresca centrifugada) e cilindros. O teste de proteína na urina foi feito por Dipstick e a relação proteína/creatinina urinárias (pr/crU), expressa em mg/mg, foi medida em uma amostra isolada.

PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Os pacientes foram tratados com prednisolona (2 mg/kg/dia ou 60 mg/m²/dia em dose única ou duas doses) de acordo com as Diretrizes da Sociedade Indiana de Nefrologia Pediátrica⁴. Naqueles que não alcançaram remissão, ou seja, que apresentaram proteinúria $\geq ++$ pelo método de precipitação de calor/Dipstick ou pr/crU >2 mg/mg por 3 dias consecutivos durante um período de 4 semanas, realizou-se uma biópsia renal. Os tecidos histopatológicos foram examinados por microscopia óptica e imunofluorescência e, quando indicado, microscopia eletrônica, pelo mesmo nefropatologista. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto.

Os pacientes com SNCR foram tratados com infusão de ciclofosfamida (500 mg/m², mensalmente, 6 doses) ou inibidor de calcineurina (ciclosporina 4–6 mg/kg/dia com nível mínimo de 80–120 ng/mL ou tacrolimus 0,1–0,2 mg/kg/dia com nível mínimo de 5–9 ng/mL, cada um em duas doses) juntamente com prednisolona em dias alternados (1–1,5 mg/kg em doses de redução gradual pelos primeiros 6 meses) e administrou-se ramipril a 6 mg/m²/dia durante 2 anos.

ACOMPANHAMENTO

Os pacientes foram acompanhados aos 6 meses, 12, 24, 36, 48 e 60 meses para avaliar o status de remissão (completa, parcial ou sem remissão), avaliação de perfil clínico, função renal, efeitos

adversos dos medicamentos, progressão para DRC, e mortalidade. A creatinina sérica foi medida no início e subsequentemente, e calculou-se a TFG_{scr}. Os dados clínicos foram registrados desde o diagnóstico de SNCR até seu último acompanhamento.

Os medicamentos foram trocados nos casos que não alcançaram remissão em 6 meses ou desenvolveram função renal alterada após terapia com ciclosporina ou tacrolimus. Em crianças em regime com base em ICN, os medicamentos foram interrompidos aos 2 anos de conclusão do tratamento e não foi realizada uma nova biópsia renal. O micofenolato de mofetila (1000–12000 mg/m²/dia em duas doses) foi administrado juntamente com prednisolona em dias alternados em casos que necessitaram de alteração da terapia. Caso o paciente não respondesse a esta terapia, foram administradas duas doses, em intervalos de duas semanas, de infusão de rituximabe (375 mg/m²/dose).

A remissão completa foi definida como ausência ou vestígios de proteína na urina por dipstick ou relação proteína/creatinina $<0,2$ mg/mg por 3 dias consecutivos. A remissão parcial foi definida como urina 1+ ou superior por dipstick ou pr/crU entre 0,2 e 2,0 mg/mg, e a não remissão como albumina urinária $>+++$ por dipstick ou pr/crU $>2,0$ mg/mg.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados usando o software SPSS versão 23.0. Os valores foram expressos como número e porcentagem para variáveis categóricas. Os dados quantitativos com distribuição Gaussiana são expressos como média \pm DP e os dados de distribuição não Gaussiana são apresentados como mediana e IIQ (intervalo interquartil). O teste qui-quadrado foi aplicado para comparação de dados em proporções. O teste t de Student e o teste U de Mann-Whitney foram aplicados para comparação entre dois grupos com distribuições Gaussianas e não Gaussianas, respectivamente. A análise de Kaplan-Meier e os testes de log-rank foram usados para status de remissão cumulativa em relação à idade no início da doença, medicamentos imunossupressores iniciais, histopatologia e TFG_{scr} inicial, e sobrevida da função renal de acordo com a idade no início, medicamentos imunossupressores, histopatologia e status de remissão (completa + parcial vs sem remissão). Foram realizadas análises de regressão de Cox para avaliar fatores de risco para não responsividade e progressão para DRC. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

Foram incluídos um total de 1673 pacientes com síndrome nefrótica idiopática, dos quais 1528 eram de síndrome nefrótica sensível a esteroides (SNSE). Os 145 (8,7%) casos restantes eram de SNCR, 130 (114 retrospectivos + 16 prospectivos) dos quais eram de SNCR idiopática (7,8%) e 15 (0,9%) eram de SNCR secundária, incluindo 9 casos de nefrite lúpica, 3 de glomerulonefrite crescente, e um caso de glomerulonefrite pauci-imune, nefropatia por hepatite B e síndrome de Sjogren cada. De 130 casos de SNCR idiopática, 4 pacientes apresentaram glomerulonefrite membranoproliferativa, 4 apresentaram glomerulonefrite C3, 6 apresentaram nefropatia membranosa e 1 apresentou nefropatia por IgA, enquanto um paciente com GESF não aceitou tratamento. O tratamento foi iniciado nos 114 pacientes com SNCR restantes. Ademais, 4 pacientes não compareceram para acompanhamento após o início do tratamento. Assim, 110 pacientes foram finalmente incluídos na análise (Figura 1).

Os parâmetros clínicos dos 114 casos de SNCR na apresentação inicial são mostrados na Tabela 1. Cerca de metade dos casos (53,5%) encontravam-se na faixa etária de 1 a 5 anos, com mediana de 4,5 anos (IIQ 2,8). Havia 74 homens (64,9%) e 40 mulheres (35,1%). Sessenta e dois pacientes (54,4%) eram de SNCR inicial e 52 (45,6%) eram de SNCR tardia. A TFG_{Ge} mediana foi de 83,5 mL/min/1,73 m²

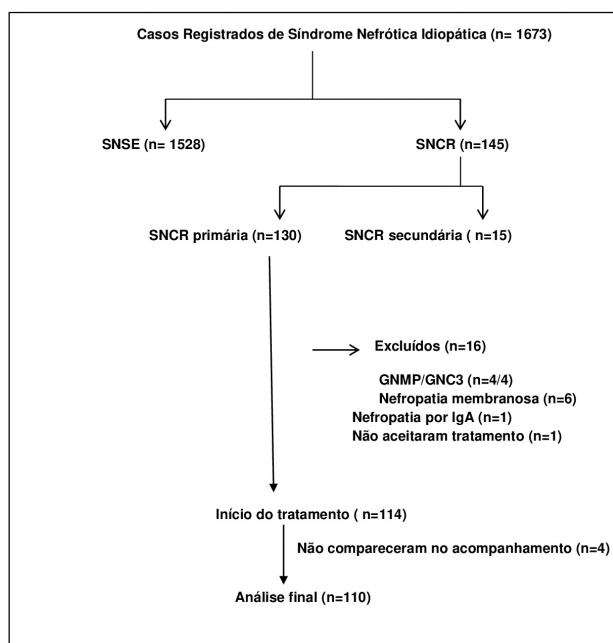


Figura 1. Fluxo de estudo dos participantes.

TABELA 1 PARÂMETROS CLÍNICOS DA SNCR (N = 114)

Parâmetros	Achados
Faixas etárias	
6 m–1 a	3 (2,6%)
1–5 a	61 (53,5%)
6–12 a	44 (38,6%)
13–18 a	6 (5,3%)
Sexo	
Masculino	74 (64,9%)
Feminino	40 (35,1%)
Categoria	
Inicial	62 (54,4%)
Tardia	52 (45,6%)
Altura (cm)	106,3 ± 24,3
Peso (kg)	19,2 (14; 27,6) ^a
Índice de massa corporal (kg/m ²)	18,2 ± 3,6
PA sistólica (mm Hg)	105,1 ± 14,9
PA diastólica (mm Hg)	68,6 ± 11,7
Taxa de filtração glomerular estimada (TFG _{Ge}) (mL/min/1,73 m ²)	83,5 (65,6; 102) ^a
Edema	111 (97,4%)
Hipertensão	43 (37,7%)
Hematuria	43 (37,7%)
Hipotireoidismo	11 (9,6%)
Histórico de consanguinidade	2 (1,7%)
Mutações genéticas (n = 39)	
Presente	4 (10,3%)
Ausente	35 (89,7%)
Histopatologia	
Doença de lesão mínima	63 (55,3%)
Glomeruloesclerose segmentar focal	48 (42,1%)
Proliferação mesangial difusa	03 (2,6%)
Hemoglobina (g/dL)	11,1 ± 2,1
Contagem total de leucócitos (×10 ³ /mm ³)	12,4 (9087;16167) ^a
Contagem absoluta de neutrófilos (×10 ³ /mm ³)	6,0 ± 1,5
Contagem absoluta de linfócitos (×10 ³ /mm ³)	3,2 ± 1,3
Contagem absoluta de plaquetas (lakh por mm ³)	4,4 ± 1,8
Ureia sérica (mg/dL)	29,6 (20,9; 43,3) ^a
Creatinina sérica (mg/dL)	0,5 (0,4; 0,5) ^a
Proteína total sérica (g/dL)	4,3 ± 0,9
Albumina sérica (g/dL)	1,7 ± 0,4
Colesterol sérico (mg/dL)	410 ± 145
Relação proteína/creatinina urinárias (mg/mg)	15,1 (9,1; 23,2) ^a

n: número de casos, a: dados como mediana e intervalo interquartil.

(IIQ 65,6; 102). Edema esteve presente em 97,4% e hipertensão e hematúria microscópica estiveram presentes em 37,7% dos casos, cada. Hipotireoidismo foi encontrado em 11 (9,6%) casos (5 subclínicos e 6 evidentes). A relação mediana de proteína/creatinina urinárias (pr/crU) foi de 15,1 mg/mg. A média de albumina e colesterol séricos foi de 1,7 g/dL e 410 mg/dL, respectivamente. Os subtipos histopatológicos foram DLM em 63 (55,3%), GESF em 48 (42,1%), e proliferação mesangial em 3 (2,6%) pacientes. As mutações genéticas puderam ser testadas por sequenciamento de nova geração em apenas 39 casos, e 4 pacientes (10,3%) apresentaram mutações. Duas variantes heterozigóticas no gene NPHS1 foram detectadas em um paciente, que foi classificado como patogênico; o paciente teve GESF e alcançou remissão completa. Outra variante patogênica no gene NPHS2 foi encontrada e o caso apresentou histologia de GESF e não alcançou remissão. Foi detectada uma nova variante heterozigótica provavelmente patogênica no gene INF2 e o paciente apresentou histologia de GESF e também não alcançou remissão. Duas variantes heterozigóticas de significado desconhecido no gene CRB2 também foram detectadas em um paciente que apresentava DLM na análise histológica e alcançou remissão completa.

RESPOSTA À TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA

A terapia imunossupressora foi administrada a todos os 114 casos de SNCR; tacrolimus em 64 (56,1%), ciclosporina em 46 (40,4%) e ciclofosfamida intravenosa em 4 (3,5%) pacientes. Dos 110 tratamentos baseados em ICN, 63 (57,3%) pacientes alcançaram remissão [remissão completa em 30 (27,3%), remissão parcial

em 33 (30%)] e 47 (42,7%) não apresentaram remissão. Medicamentos alternativos como micofenolato de mofetila e rituximabe também foram utilizados para pacientes que desenvolveram toxicidade relacionada a medicamentos ou naqueles em que o protocolo de tratamento com ICN foi concluído após 2 anos. A remissão total foi alcançada em 40,4% desses pacientes. As variáveis que afetam o status de remissão são apresentadas na Tabela 2. Idade no início da doença, proteína sérica, pr/crU, histopatologia e tempo para remissão não diferiram significativamente entre os dois grupos, exceto uma albumina sérica significativamente mais baixa em pacientes que não apresentaram remissão.

Treze casos (11,8%) tiveram TFG_{scr} <60 mL/min/1,73 m² (G3) na apresentação, dos quais 9 se recuperaram, enquanto 10 pacientes progrediram para DRC durante o acompanhamento ao longo de 5 anos. Um total de 14 crianças (12,7%) progrediram para DRC (G3-8, G4-3, G5-1, e G5D-2). Assim, a sobrevida livre de DRET foi de 87,3%. A análise univariada de fatores que afetam a sobrevida da função renal é apresentada na Tabela 3; a duração mediana do acompanhamento foi de 36 meses (IIQ 24, 60). Idade no início da doença, distribuição por sexo, status de remissão, histopatologia, tratamento medicamentoso, hipertensão, SNCR inicial/tardia, pr/crU e albumina sérica não diferiram significativamente entre os casos que progrediram para DRC e aqueles que apresentaram sobrevida normal da função renal em seu último acompanhamento.

A análise de Kaplan Meier foi realizada para os fatores que afetam o status de remissão e os resultados são mostrados na Figura 2. Pacientes com

TABELA 2 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES SEGUNDO A RESPOSTA À TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA

Parâmetros	Remissão (n = 63)	Sem remissão (n = 47)	P
Idade (meses)			
<60	37 (58,7%)	25 (53,2%)	0,681 ^a
>60	26 (41,3%)	22 (46,8%)	
Proteína sérica total (g/dL)	4,3 ± 0,9	3,0 ± 0,6	0,702 ^b
Albumina sérica (g/dL)	2,9 (2,6; 3,3)	2,1 (2,0; 2,5)	0,003 ^c
Pr/crU (mg/mg)	14,8 (9,6; 22,4)	16,7 (8,9; 25,7)	0,370 ^c
Histopatologia			
DLM	36 (57,1%)	27 (42,9%)	0,596 ^a
GESF	27 (57,4%)	20 (42,6%)	
TFG _{scr} (mL/min/1,73 m ²)	89,2 ± 27,6	88,5 ± 32,3	0,538 ^b
Tempo para a remissão (meses)	3,2 ± 0,5	3,5 ± 0,4	0,550 ^b

n: número de casos, TFG_{scr}: taxa de filtração glomerular estimada baseada na creatinina, Pr/crU: proteína/creatinina urinárias, DLM: doença de lesão mínima, GESF: glomeruloesclerose segmentar focal. a: Teste Chi-quadrado; b: Mann Whitney U; c: Teste t de Student.

TABELA 3 ANÁLISE DE VARIÁVEIS EM RELAÇÃO AO STATUS DA FUNÇÃO RENAL DURANTE O ACOMPANHAMENTO

Parâmetros	TFGe _{cr} ≥ 60 mL/min/1,73 m ² (n = 96)	TFGe _{cr} < 60 mL/min/1,73 m ² (n = 14)	P
Idade no início			
<5 anos	52 (54,2%)	10 (71,4%)	0,262 ^a
>5 anos	44 (45,8%)	04 (28,6%)	
Sexo			
Masculino	63 (65,6%)	10 (71,4%)	0,770 ^a
Feminino	33 (34,4%)	04 (28,6%)	
Remissão (n = 110)			
Remissão completa	58 (60,4%)	05 (35,7%)	0,116 ^a
Sem remissão	38 (39,6%)	09 (64,3%)	
Histopatologia			
DLM	54 (56,3%)	06 (42,8%)	0,375 ^a
GESF	39 (40,6%)	08 (57,2%)	
Proliferação mesangial	03 (3,1%)	00 (0,0%)	
Tratamento (n = 110)			
Ciclosporina	41 (42,7%)	05 (35,7%)	0,554 ^a
Tacrolimus	52 (54,2%)	09 (64,3%)	
Ciclofosfamida	03 (3,1%)	00 (0,0%)	
Hipertensão			
Sim	35 (36,5%)	06 (42,9%)	0,427 ^a
Não	61 (63,5%)	08 (57,1%)	
SNCR			
SNCR inicial	50 (52%)	08 (57,1%)	0,475 ^a
SNCR tardia	46 (48%)	06 (42,9%)	
Pr/crU (mg/mg)	9,0 (2;12,6)	11,9 (7,5;18,5)	0,465 ^b
Albumina sérica (g/dL)	3,0 ± 1,9	2,2 ± 0,59	0,212 ^c

N: número de casos, TFGe_{cr}: taxa de filtração glomerular estimada baseada na creatinina, DLM: doença de lesão mínima, GESF: glomerulosclerose segmentar focal. a: Teste Chi-quadrado; b: Mann Whitney U; c: Teste t de Student.

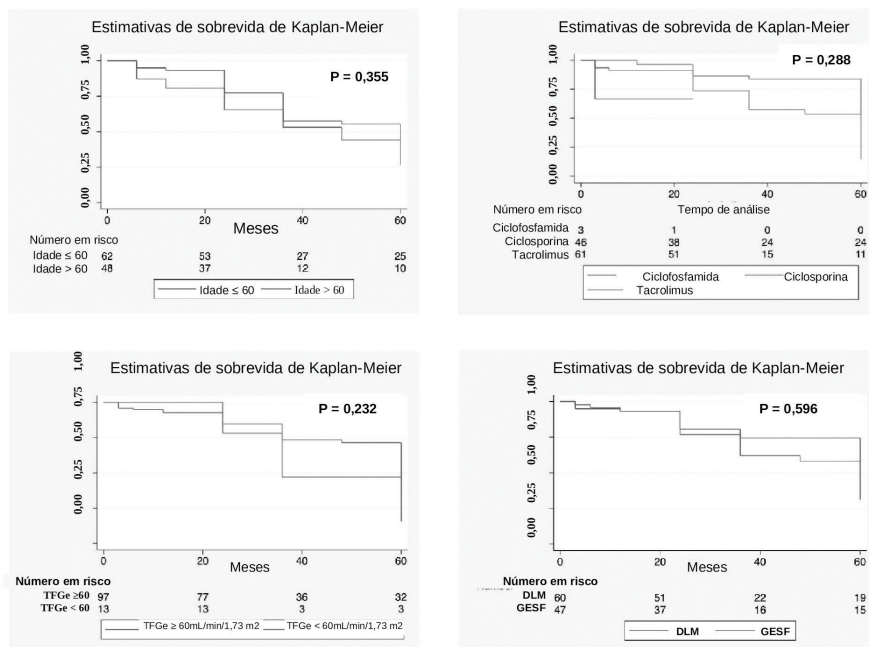


Figura 2. Status de remissão em relação à idade no início da doença, tratamento medicamentoso, TFGe_{cr} e histopatologia.

idade do início ≤ 60 meses, aqueles que receberam ciclosporina, casos com $\text{TFGeCr} \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ e lesão histopatológica de DLM alcançaram taxas de remissão mais elevadas, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas em comparação com a idade no início > 60 meses, tratamento com tacrolimus, $\text{TFGeCr} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, e histopatologia de GESF, respectivamente. A análise de regressão de Cox também não mostrou parâmetros significativos preditivos de não remissão (Tabela 4).

Da mesma forma, as variáveis que afetam a sobrevida da função renal também foram analisadas pelo método de Kaplan Meier e verificou-se que nenhum dos parâmetros como idade no início da doença, protocolo de tratamento medicamentoso, histopatologia e status de remissão afetou significativamente a função renal durante o período de acompanhamento de cinco anos (Figura 3). A análise de regressão de Cox não revelou nenhuma variável significativamente associada à progressão para DRC (Tabela 5).

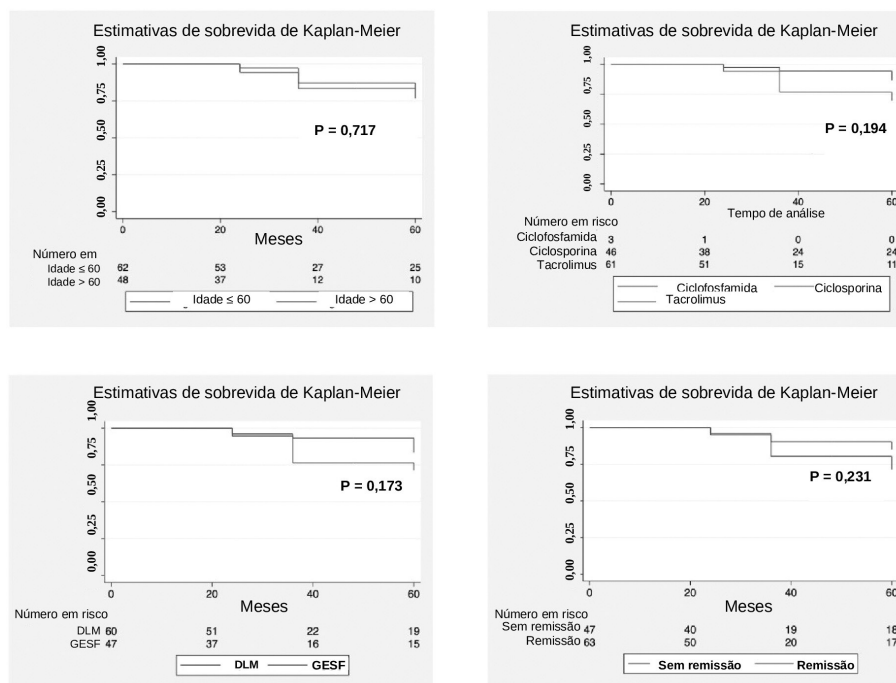


Figura 3. Sobrevida da função renal em relação à idade no início da doença, tratamento medicamentoso, histopatologia e status de remissão.

TABELA 4 RAZÃO DE RISCO PARA STATUS DE NÃO REMISSÃO

Parâmetros	Razão de risco	IC 95%	P
Idade no início > 60 meses (ref. ≤ 60 meses)	1,4	0,7–2,6	0,35
Medicamento Tacrolimus (ref. ciclosporina)	0,5	0,3–1,0	0,06
Histopatologia GESF (ref. DLM)	1,2	0,6–2,1	0,64
$\text{TFGeCr} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (ref. $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)	0,7	0,3–1,5	0,32

TFGeCr: taxa de filtração glomerular estimada baseada na creatinina, DLM: doença de lesão mínima, GESF: glomeruloesclerose segmentar focal.

TABELA 5 RAZÃO DE RISCO PARA FUNÇÃO RENAL (PROGRESSÃO PARA DRC)

Parâmetros	Razão de risco	IC 95%	P
Idade no início > 60 meses (ref. ≤ 60 meses)	0,7	0,2–1,9	0,40
Medicamento Tacrolimus (ref. ciclosporina)	0,4	0,1–1,3	0,12
Histopatologia GESF (ref. DLM)	1,9	0,6–6,0	0,30
Status de remissão Sem remissão (ref. remissão)	0,7	0,2–2,3	0,54

DLM: doença de lesão mínima, GESF: glomeruloesclerose segmentar focal, DRC: doença renal crônica.

Os efeitos adversos observados incluíram hipertensão em 37,7%, aparência cushingoide em 29,8%, baixa estatura em 25,5%, catarata em 17,5%, e obesidade em 0,7% dos pacientes. Oito pacientes (7,3%) foram a óbito durante o período do estudo, sendo 4 pacientes devido a sepse (3,6%), 3 (2,7%) com DRC, e uma criança (0,9%) devido a infecção concomitante por COVID-19.

DISCUSSÃO

No presente estudo, 7,8% das crianças apresentaram SNCR idiopática esporádica. Outros autores relataram uma incidência relativamente mais elevada (12,7%–15%) em suas séries^{23,24}. Aproximadamente metade (53,5%) de nossos casos teve idade de início da doença entre 1–5 anos (mediana de 4,5 anos). Trautmann et al.¹⁷ relataram incidência semelhante de SNCR entre 1–5 anos, e Mekahli et al.⁶ encontraram idade mediana semelhante em seus sujeitos de estudo. Em contraste, Inaba et al.¹⁹ observaram idade mediana inferior (3,2 anos). Ali et al.²⁴ relataram que 29,2% da amostra apresentou idade no início da SNCR entre 1–5 anos e 46,5% entre 5–10 anos de idade. A razão homem:mulher foi de 1,8:1, o que está em conformidade com os relatos de outros autores (1,4–1,9:1)^{6,19}.

A TFG_{scr} mediana foi de 83,5 mL/min/1,73 m² na apresentação. A progressão para DRC ocorreu em 12,7% dos casos ao final do acompanhamento de 5 anos. Pacientes com SNCR podem progredir para DRC e isto se deve à histologia subjacente, como GESF, e à não-responsividade à terapia imunossupressora^{17,19}. Encontramos SNCR inicial em 54,4% e SNCR tardia em 45,6% dos casos, e proporções semelhantes (54,7% vs 45,3%) foram relatadas por Kim et al.²³ Outros autores encontraram proporção relativamente maior de SNCR inicial (58–59%)^{6,24}. Hematúria e hipertensão estiveram ambas presentes em 37,7% de todos os pacientes no presente estudo. Ali et al.²⁴ relataram hipertensão em 48% e hematúria em 57% dos casos. No entanto, Mekahli et al.⁶ observaram hipertensão em apenas 8% dos casos e hematúria microscópica em uma proporção semelhante à do nosso estudo (57%). Assim, essas duas características clínicas estão consistentemente associadas a pacientes com SNCR e isso se deve a lesões histopatológicas subjacentes como GESF, PMD e outras formas de glomerulonefrite nesses pacientes.

Hipotireoidismo foi detectado em 9,6% dos pacientes. O hipotireoidismo foi encontrado em

20–26,2% dos pacientes com SNCR e a maioria dos casos apresentou hipotireoidismo subclínico^{25,26}. Perda de proteínas na urina, tais como proteína de ligação à tireoide, pré-albumina e albumina, resultam na diminuição do nível de proteína sérica, tireoglobulina e níveis de T3. No entanto, a maioria dos pacientes com SNCR são eutireoidianos porque a glândula tireoide é capaz de compensar as perdas urinárias de hormônios. Entretanto, crianças com hipotireoidismo podem precisar de suplementação de tiroxina para alcançar a remissão²⁵.

Os achados histopatológicos revelaram DLM em 55,3%, GESF em 42,1% e proliferação mesangial em 2,6% dos pacientes. A DLM, lesão histopatológica predominante na SNCR, foi previamente relatada como variando entre 45 e 57,1%^{6,8,19}. Em contraste, outros autores relataram GESF como a lesão histopatológica predominante (56–59%)^{9,17}. Observamos uma baixa incidência (2,6%) de proliferação mesangial em comparação com 11–13% relatados em outras séries^{6,17,19}. A lesão histopatológica na SNCR é um fator significativo para resposta à terapia imunossupressora. Assim, há heterogeneidade nas lesões histopatológicas em pacientes com SNCR, que podem variar de região para região e também podem afetar desfechos de longo prazo.

RESPOSTA À TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA

Constatou-se que a remissão cumulativa total foi de 57,3% (27,3% completa, 30% parcial) e 42,7% dos casos não apresentaram remissão. Anteriormente, taxas diferentes de remissão completa (30–45,2%), remissão parcial (13–19,3%) e remissão total (49 a 83%) foram relatadas por diferentes autores, dependendo dos critérios de seleção^{6,17,19,27}. Como tal, os parâmetros clínicos, hematológicos e bioquímicos foram comparáveis em pacientes com DLM e GESF em nosso estudo. Além disso, o status de remissão em relação à histopatologia (DLM/GESF) também foi semelhante. Os pacientes sem remissão apresentaram albumina sérica e proteinúria contínua significativamente mais baixas. Medicamentos alternativos resultaram em remissão em 40,4% desses pacientes. Portanto, medicamentos adicionais como micofenolato de mofetila e rituximabe também são recomendados como medicamentos de segunda linha no tratamento da SNCR^{5,13}.

Mutações genéticas foram encontradas em 10,3% dos pacientes. As mutações dos NPHS1, NPHS2,

CRB2, e INF2 foram detectadas em um caso cada. A síndrome nefrótica causada por mutações no gene NPHS1 mostra resistência à terapia com esteroides^{14,15}. Assim sendo, uma causa monogênica na SNCR foi relatada em 10–30% dos casos de SNCR¹¹. Uma das maiores coortes constatou que uma mutação causadora de doença no gene da SNCR monogênica foi detectada em 29,5% da família¹⁰. As mutações no INF2 são a causa mais comum de GESF autossômica dominante. Barua et al.²⁸ relataram que o INF2 foi a causa de GESF autossômica dominante em 11 das 93 famílias analisadas. Ebarasi et al.²⁹ identificaram uma mutação recessiva no CRB2 em quatro famílias diferentes afetadas pela SNCR. No entanto, estudos indianos observaram uma frequência cumulativa muito baixa de 3,7% de mutações na SNCR^{30–32}. Pacientes com mutações nos genes NPHS1 e CRB2 alcançaram remissão, enquanto os casos de mutações nos genes NPHS2 e INF2 não responderam à imunossupressão no presente estudo. Trautmann et al.¹⁴ relataram que foram encontradas anormalidades genéticas em 22% dos pacientes com GESF e em 12% dos pacientes com DLM. Portanto, as mutações genéticas são mais comuns do que a DLM na histologia da GESF. Ambos os grupos de pacientes apresentam não responsividade aos esteroides. Entretanto, a preservação a longo prazo da função renal é melhor na DLM do que na GESF em pacientes com SNCR¹⁷. Assim, a presença de mutações genéticas certamente afeta o desfecho, mas sua incidência é baixa na população indiana.

Foram avaliados nesta coorte os fatores de risco para o status de remissão total. Idade no início da doença (≤ 60 meses), uso de ciclosporina, TFGecr (>60 mL/min/1,73 m²), e histopatologia de DLM foram relacionados a melhor status de remissão cumulativa em comparação com seu grupo correspondente, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas. Além disso, a análise de regressão de Cox não mostrou nenhuma associação destes fatores com a remissão. Parece que esses fatores demográficos não influenciam a remissão cumulativa total em pacientes com SNCR. Inaba et al.¹⁹ relataram que grupos de pacientes com GESF (ciclosporina), GESF (ciclofosfamida), LM/PMD (ciclosporina) e LM/PMD (ciclofosfamida) apresentaram remissões de 10; 27,3; 24,1 e 23,1%, respectivamente, mas sem diferenças significativas entre os grupos.

Foram analisados dados adicionais entre pacientes com função renal normal (TFGecr ≥ 60 mL/

min/1,73 m²) e aqueles que progrediram para DRC (TFGecr <60 mL/min/1,73 m²), mas nenhum dos parâmetros, incluindo idade no início da doença, sexo, status de remissão, histopatologia, tipos de medicamentos imunossupressores e categoria da SNCR (inicial/tardia), diferiram significativamente entre os dois grupos. Na análise de sobrevivência de Kaplan Meier, os fatores idade de início, histopatologia, tipo de medicamentos e status de remissão não influenciaram a sobrevivência da função renal. A análise de regressão de Cox também não mostrou nenhum preditor significativo de progresso para DRC durante um período de cinco anos. Inaba et al.¹⁹ demonstraram que fatores de risco significativos para DRET foram idade no diagnóstico ≥ 11 anos, GESF na histologia inicial e ciclofosfamida como primeiro agente imunossupressor. Mekahli et al.⁶ relataram taxas de sobrevivência renal de 75, 58 e 53% após cinco, dez e quinze anos, respectivamente; a idade no início da síndrome nefrótica (>10 anos) foi um preditor individual significativo de DRET.

Trautmann et al.¹⁷ em uma grande coorte de pacientes com SNCR, relataram taxas de sobrevivência livre de DRET por dez anos de 94, 72 e 43% em casos que alcançaram remissão completa, remissão parcial e que mostraram resistência à terapia imunossupressora intensificada, respectivamente. Pacientes que apresentaram DLM como histopatologia mostraram melhor sobrevivência (79%) do que aqueles com GESF (52%). Além disso, o PodoNet Registry reforçou as evidências de que a resposta à imunoterapia inicial e a mutação genética subjacente são importantes indicadores prognósticos independentes, além do tipo histopatológico, tempo de diagnóstico, idade de início e função renal na primeira apresentação em pacientes com SNCR¹⁷. No presente estudo, nenhum dos fatores afetou significativamente o status de remissão e a progressão para DRC.

Os efeitos adversos observados foram hipertensão, aparência cushingoide, baixa estatura, catarata e obesidade em 37,7; 29,8; 25,5; 17,5; e 0,7% dos casos, respectivamente. Inaba et al.¹⁹ relataram hipertensão em 31,9%, baixa estatura em 7,2%, e obesidade em 5,8% dos casos. Ali et al.²⁴ reportaram complicações relacionadas a medicamentos, tais como aparência cushingoide (9,2%), hirsutismo e hipertrofia gengival (2,3%), e baixa estatura (1,5%). Portanto, também deve ser dada atenção a esses efeitos adversos durante o curso do tratamento e manejá-los adequadamente.

MORTALIDADE

Oito pacientes (7,3%) foram a óbito durante o período do estudo. Sepse (3,6%), DRC (2,7%), e COVID-19 (0,9%) foram fatores contribuintes. Mekahli et al.⁶ relataram uma taxa de mortalidade de 3,5% devido à DRET. Os pacientes com SNCR estão em imunossupressão de longo prazo e podem adquirir infecção fatal e também progredir para DRC. Estes são fatores importantes responsáveis pela mortalidade.

O ponto forte do presente estudo é que analisamos 110 casos de SNCR em um único centro quanto ao seu status de remissão cumulativa e sobrevida da função renal durante um período de 5 anos. As limitações foram o curto acompanhamento e a desistência de pacientes. Portanto, são necessários estudos multicêntricos e acompanhamento a longo prazo de pacientes com SNCR na população indiana a fim de conhecer sua sobrevida da função renal e seus preditores, especialmente tendo em vista a baixa incidência de mutações genéticas em nosso país.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

OPM e MS contribuíram para a conceptualização do estudo, recuperação e análise dos dados, e redação do manuscrito; VVB realizou a histopatologia dos tecidos renais; RP, AS e AA ajudaram na recuperação de dados e redação do manuscrito; AM e AKY realizaram a análise dos dados.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum dos autores tem qualquer conflito de interesse a declarar.

REFERÊNCIAS

- Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003;362(9384):629-39. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14184-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14184-0). PubMed PMID: 12944064.
- Sharples PM, Poulton J, White RH. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child*. 1985;60(11):1014-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/adsc.60.11.1014>. PubMed PMID: 4073933.
- Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(12):880-90. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30283-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30283-9). PubMed PMID: 30342869.
- Gulati A, Bagga A, Gulati S, Mehta KP, Vijayakumar M; Indian Society of Pediatric Nephrology. Management of steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr*. 2009;46(1):35-47. PubMed PMID: 19179716.
- Vasudevan A, Thergaonkar R, Mantan M, Sharma J, Khandelwal P, Hari P, et al; Expert Group of The Indian Society of Pediatric Nephrology. Consensus guidelines on management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr*. 2021;58(7):650-66. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s13312-021-2262-y>. PubMed PMID: 33408286.
- Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, Yu A, Bessenay L, Girardin E, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(8):1525-32. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-009-1138-5>. PubMed PMID: 19280229.
- Nourbakhsh N, Mak RH. Steroid-resistant nephrotic syndrome: past and current perspectives. *Pediatric Health Med Ther*. 2017;8:29-37. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/PHMT.S100803>. PMID:29388620.
- Srivastava T, Simon SD, Alon US. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(1):13-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s004670050555>. PubMed PMID: 10100283.
- Gulati S, Sengupta D, Sharma RK, Sharma A, Gupta RK, Singh U, et al. Steroid resistant nephrotic syndrome: role of histopathology. *Indian Pediatr*. 2006;43(1):55-60. PubMed PMID: 16465008.
- Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, et al; SRNS Study Group. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(6):1279-89. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014050489>. PubMed PMID: 25349199.
- Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, et al. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int*. 2017;91(4):937-47. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.013>. PubMed PMID: 28117080.
- Trautmann A, Lipska-Ziętkiewicz BS, Schaefer F. Exploring the clinical and genetic spectrum of steroid resistant nephrotic syndrome: The PodoNet Registry. *Front Pediatr*. 2018;6:200. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2018.00200>. PubMed PMID: 30065916.
- Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(8):1529-61. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>. PubMed PMID: 32382828.
- Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, et al; PodoNet Consortium. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):592-600. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06260614>. PubMed PMID: 25635037.
- Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, et al; Arbeitsgemeinschaft Für Pädiatrische Nephrologie Study Group. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(3):722-32. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000113552.59155.72>. PubMed PMID: 14978175.
- Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS; Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(3):409-14. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-012-2304-8>. PubMed PMID: 23052648.
- Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Ziętkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, et al; PodoNet Consortium. Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(10):3055-65. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016101121>. PubMed PMID: 28566477.
- Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(6):1117-24.

- doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011080775>. PubMed PMID: 22581994.
19. Inaba A, Hamasaki Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2015;31(3):425-34. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-015-3174-7>.
 20. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al; Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3):e20171904. doi: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2017-1904>. PubMed PMID: 28827377.
 21. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):629-37. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008030287>. PubMed PMID: 19158356.
 22. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2, Suppl 1):S1-266. PubMed PMID: 11904577.
 23. Kim JS, Bellew CA, Silverstein DM, Aviles DH, Boineau FG, Vehaskari VM. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2005;68(3):1275-81. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00524.x>. PubMed PMID: 16105061.
 24. Ali EMA, Makki HFK, Abdelraheem MB, Makke SO, Allidir RA. Childhood idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome at a single Center in Khartoum. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017;28(4):851-9. PubMed PMID: 28748888.
 25. Kapoor K, Saha A, Dubey NK, Goyal P, Suresh CP, Batra V, et al. Subclinical non-autoimmune hypothyroidism in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(1):113-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-013-0800-1>. PubMed PMID: 23584882.
 26. Singh S, Mishra OP, Mandal PP, Patel PS, Sharma SS, Saini H, et al. Thyroid function in patients with idiopathic nephrotic syndrome. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(9):1859-64. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-020-02778-3>. PubMed PMID: 33432478.
 27. Kari JA, Halawani M, Mokhtar G, Jalalah SM, Anshasi W. Pattern of steroid resistant nephrotic syndrome in children living in the kingdom of Saudi Arabia: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20(5):854-7. PubMed PMID: 19736491.
 28. Barua M, Brown EJ, Charoonratana VT, Genovese G, Sun H, Pollak MR. Mutations in the INF2 gene account for a significant proportion of familial but not sporadic focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2013;83(2):316-22. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.349>. PubMed PMID: 23014460.
 29. Ebarasi L, Ashraf S, Bierzynska A, Gee HY, McCarthy HJ, Lovric S, et al. Defects of CRB2 cause steroid-resistant nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet.* 2015;96(1):153-61. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.11.014>. PubMed PMID: 25557779.
 30. Dhandapani MC, Venkatesan V, Rengaswamy NB, Gowrishankar K, Ekambaram S, Sengutavan P, et al. Report of novel genetic variation in NPHS2 gene associated with idiopathic nephrotic syndrome in South Indian children. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(1):127-33. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-016-1237-0>. PubMed PMID: 26820844.
 31. Ramanathan AS, Vijayan M, Rajagopal S, Rajendiran P, Senguttuvan P. WT1 and NPHS2 gene mutation analysis and clinical management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Mol Cell Biochem.* 2017;426(1-2):177-81. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11010-016-2889-5>. PubMed PMID: 27885584.
 32. Siji A, Karthik KN, Pardeshi VC, Hari PS, Vasudevan A. Targeted gene panel for genetic testing of south Indian children with steroid resistant nephrotic syndrome. *BMC Med Genet.* 2018;19(1):200. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12881-018-0714-6>. PubMed PMID: 30458709.