

Kalıtsal Podosit Hastalıkları

Inherited Podocyte Diseases

Zeynep Birsin Özçakar, Fatoş Yalçınkaya, Mesiha Ekim

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatrik Nefroloji BD, Ankara

ÖZET

Podositler glomerül kapiller duvarında bulunan ve birçok hastalıkta hasar gören hedef hücrelerdir. Son yıllarda özellikle ailevi nefrotik sendrom olgularında yapılan genetik çalışmalar glomerüler filtrasyon bariyerinin yapısının ve kalıtsal podosit hastalıklarının daha iyi tanınmasını sağlamıştır. Nefrin, podosin, α -actinin gibi podosit proteinlerini kodlayan genlerdeki değişimlerin doğumsal ve ailevi nefrotik sendromlardan sorumlu olduğu gösterilmiştir. Fin tipi konjenital nefrotik sendrom, otozomal resesif steroide dirençli nefrotik sendrom, otozomal dominant fokal segmental glomerüloskleroz gibi hastalıklara sebep olan gen değişimleri tespit edilerek, bu hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Genetik bilimindeki ilerlemeler sayesinde bu çalışmalar hız kazanarak devam etmektedir.

Anahtar kelimeler : Nefrotik sendrom, kalıtsal, podosit

ABSTRACT

Podocytes are present in the glomerular capillary wall and they are the target cells injured in many diseases. In the past few years genetic studies performed especially in the familial nephrotic syndrome cases have shed light on the recognition of the structure of the glomerular filtration barrier and inherited podocyte disease. Mutations of the podocyte proteins like nephrin, podocin and α -actinin have been shown to be responsible for the hereditary and familial nephrotic syndromes. Detection of mutations in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type, autosomal recessive steroid resistant nephrotic syndrome and autosomal dominant focal segmental glomerulosclerosis lead to improvement in the diagnosis and treatment of these patients. The relevant studies are being carried out more rapidly in accordance with the advances in genetic sciences.

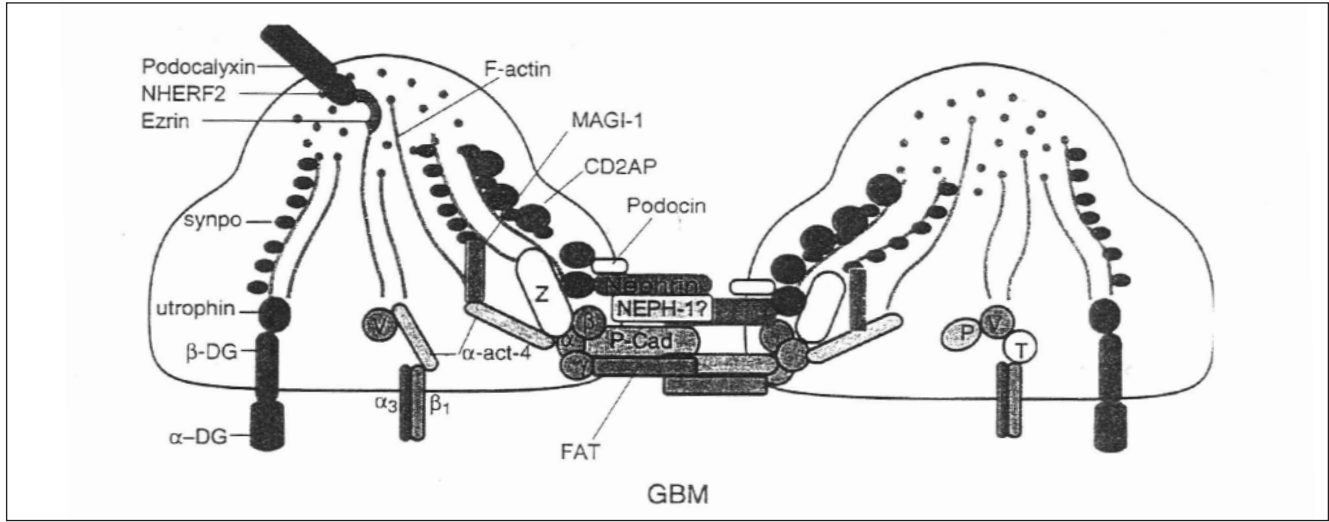
Keywords: Nephrotic syndrome, hereditary, podocyte

Nefroloji Dergisi 2004;13 (3) 125-129

Nefrotik Sendrom (NS) çocukluk çağının sık görülen kronik böbrek hastalıklarından biridir. Ağır proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir klinik tablodur. Nefrit bulgularının veya böbrek dışı hastalığın eşlik etmediği nedeni belli olmayan (idiyopatik) nefrotik sendrom en sık görülen formudur. Daha nadiren infeksiyonlara, ilaçlara ya da onkolojik hastalıklara ikincil gelişebilmektedir. Nedeni belli olmayan NS insidansı her 100 000 çocukta 2-7, prevalansı 100 000'de 16'dır (1). Histolojik olarak hastaların %77'sinde minimal değişiklik nefrotik sendrom (MDNS), %23'ünde ise fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), membranoproliferatif glomerülo-nefrit (MPGN), membranöz nefropati (MN), disfüz me-

zangial proliferasyon (DMP) gibi diğer böbrek patolojileri görülmektedir (2). Son yıllarda yapılan çalışmalarda çocuklarda ve erişkinlerde FSGS insidansında artış olduğu bildirilmiştir (1). Membranöz nefropati ise çocuklarda nadir olarak görülmektedir. Nefrotik sendromların büyük çoğunluğu, özellikle MDNS'lerin %93'ü, ilk bir aylık steroid tedavisine yanıt vermektedir. Bunun yanı sıra FSGS'nin %30'u, DMP'nin %55'i, MPGN'nin %7'si ilk 4-8 haftalık steroid tedavisine yanıt vermektedir (2). Başlangıç steroid tedavisi ile remisyona giren hastalar steroide duyarlı NS olarak isimlendirilmektedir. Buna karşın bir grup hasta ise başlangıç tedavisi olan steroid tedavisine yanıt vermemekte ve steroide dirençli olarak kabul edilmektedir. Steroid yanıtı hastalığın prognozunu belirlemede en önemli göstergelerden biridir. Steroide dirençli hastalarda sıklıkla diğer immünsüpresiflere de yanıt alınmamakta ve kronik böbrek yetmezliği gelişmektedir. Etnik köken ve histolojik tip steroid yanıtında rol oynamaktadır (1).

Yazma adresi: Z. Birsin Özçakar
Yeni Ankara Sok. 27/1 Cebeci, Ankara
Tel: +90 312 363 2728
Faks: +90 312 362 0581
E-posta: lozcakar@yahoo.com



Şekil 1. Podosit ayakası çıkıntılarının moleküler yapısı.

Nefrotik sendromun bulguları glomerül kapiller duvarının seçici geçirgen özelliğindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Glomerül kapiller duvarı endotel, glomerül bazal membranı (GBM) ve podosit adı verilen viseral epitel hücrelerinden oluşmaktadır. Podositler hücre gövdesi, ana çıkıntılar ve ayaklı çıkıntılar olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Ayaklı çıkıntılar GBM ile direkt ilişkilidir ve komşu hücrelerin ayaklı çıkıntıları ile birlikte filtrasyon yarıklarını oluşturmaktadırlar. Bu yarıklar diyafram ile bağlanırlar (1,3). Şekil 1'de podosit ayaklı çıkıntılarının moleküler yapısı görülmektedir (4). Podositler birçok hasta-

lıkta hasar gören hedef hücrelerdir. Podosit gen değişimleri (nefrin, podosin, α -actinin) yanı sıra podosit membran antijenlerine karşı oluşan antikorlar (MN), hemodinamik etkilenme (diyabet), toksinler (steroid dışı antiinflamatuar ilaçlar), infeksiyonlar (insan immün yetmezlik virüsü) podositlerde hasar oluşturabilmektedir. Böbrek hasarı ne olursa olsun podosit kaybı glomerüloskleroz ile sonuçlanmaktadır (4). Proteinüri ve nefrotik sendrom ile ilişkili podosit proteinlerini (nefrin, podosin, α -actinin gibi) kodlayan genlerdeki değişimlerin saptanması ile glomerül filtrasyon bariyerinin kapsamı ve podositlerle ilgili daha fazla

Tablo I: Kalıtsal nefrotik sendromlar

Gen	Protein	Bölge	Kalıtım	Hastalık
NPHS1	Nephrin	19q13.1	Otozomal resesif	Fin tipi konjenital NS
NPHS2	Podocin	1q25-32	Otozomal resesif	Steroide dirençli NS
ACTN4	α -actinin-4	19q13	Otozomal dominant	FSGS1
?	?	11q21-22	Otozomal dominant	FSGS2
WT1	Wilms tümörü-baskılayıcı geni	11p13	Otozomal dominant	Frasier sendromu Denys-Drash sendromu
LMX1B	LIM-homoeodomain proteini	9q34	Otozomal dominant	Nail-Patella sendromu
SMARCAL1	SW1/SNF2 ilişkili, matrix ilişkili, actin bağımlı kromatin regülatörü	2q35	Otozomal resesif	Schimke immuno-osseous displazisi

bilgi elde edilmiştir. Bu gen değişimlerinin bazı doğumsal ve ailevi NS'lerden sorumlu olduğu gösterilmiştir (1,5,6) (Tablo I).

Fin tipi konjenital nefrotik sendrom

İlk kez 1956'da Hallman ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (6). Otozomal resesif geçen bu hastalık özellikle Finlilerde sık olarak görülmektedir. Etkilenen bireylerde anne karnında ve yenidoğan döneminde ağır proteinüri (20-30 g/gün) görülür. Hastalarda erken doğum, gelişme geriliği, infeksiyon ve böbrek yetmezliği gibi sorunlar gözlenir. Fin tipi konjenital NS kortikosteroid ve diğer immünesüpresiflere cevap vermez. Nefrektomi ve böbrek nakli yapılmazsa hastalar erken yaşta nefrotik sendromun komplikasyonları ile kaybedilirler (5,6). Histopatolojik bulgular proksimal tüplerde görülen psödokistik genişleme ile karakterizedir. Bazen gelişmemiş glomerüller olabilir ve gelişmiş glomerüllerde mezangial hücre artışı dik-kati çeker (7).

Kestila ve arkadaşları, Fin tipi konjenital NS geninin 19q13. kromozomda olduğunu göstermişlerdir. 1998 yılında klonlanarak NPHS1 adı verilen gen 26 kb büyüklüğünde ve 29 exondan oluşmaktadır (8). Bu genin kodladığı 'nefrin' adı verilen protein podositler tarafından sentezlenmekte ve yarıklı diyaframda bulunmaktadır. Birbirine yakın ayaklı çıkıntılardan uzanan nefrin molekülleri toplanarak yarıklı diyaframın belkemiğini oluşturmaktadır (Şekil 1). Ağır NPHS1 gen değişimi olan Fin tipi konjenital NS'li hastaların böbreklerinde nefrin açığa çıkmamaktadır ve yarıklı diyafram oluşmamaktadır. Embriyonik dönemde nefrinin etkisiz hale getirildiği hayvan modellerinde de yarıklı diyaframın oluşmadığı; doğumda ağır proteinürinin geliştiği ve hayvanların yaşamın ilk 24 saatinde kaybedildiği gözlenmiştir. Fetal insan böbreği üzerindeki çalışmalarda nefrin olmadan yarıklı diyaframın olgunlaşmasının mümkün olmadığı gösterilmiştir. Glomerüller olgunlaşma sırasında yeterli düzeyde nefrin sentezi için her iki alelde bulunan NPHS1 geninin sağlam olması gerekirken yaşamın ilerleyen dönemlerinde tek bir çalışan alel yeterlidir. Bu nedenle taşıyıcılarda anne karnında geçici proteinüri ve α_2 - fetoprotein (AFP) testinde pozitiflik görülmektedir fakat ilerleyen dönemde böbrek fonksiyonları normal olarak seyretmektedir (9).

Bugüne kadar yaklaşık 50 ayrı NPHS1 gen değişimi tanımlanmıştır. Finlandiya'daki konjenital nefrotik sendromların büyük bir kısmından Fin major (2. exon-da 121-122. nücleotidlerde delesyon) ve Fin minor

(26. exon-da nonsense değişim) olarak adlandırılan iki NPHS1 gen değişimi sorumludur. Daha önce de belirttiğimiz gibi, hastalık belirgin olarak her iki nefrin alelinde de bozukluk olan kişilerde ortaya çıkmaktadır. Hastalığın geni tanımlanmadan önce, doğum öncesi tanı amniosentez ile alınan amnion sıvısında AFP düzeylerinin yüksek bulunması ile konulmaktaydı. Bu yöntem özellikle hastalığın sık görüldüğü Finlandiya'da uygulanmaktaydı. Ancak hastalığın geni tanımlandıktan sonra NPHS1 geninde sorun olan hem hasta hem de taşıyıcı bireylerin hepsinde anne karnında proteinüri ve AFP düzeylerinde artış olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla hasta ve taşıyıcı bireylerin ayırt edilmesinde NPHS1 gen değişimlerine bakılması gerekliliği ortaya çıkmıştır. İki gen değişiminin hastalığın %95'inden sorumlu olduğu Finlandiya'da Fin tipi konjenital NS tanısında bu iki değişimin değerlendirilmesi hem ucuz hem de duyarlı bir yöntem olarak kullanıma girmiştir (5,6).

Otozomal resesif steroide dirençli nefrotik sendrom

Genellikle üç ay-beş yaş arasındaki çocuklarda görülen, steroid tedavisine yanıt vermeyen, proteinüri başladıktan sonra hızla son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişen bir hastalıktır. Böbrek biyopsisinde hastaların çoğunda FSGS, bir kısmında da DMP veya MDNS görülmektedir. 1995'te Fuchsüber ve arkadaşları (10) bu hastalığın geninin lokalizasyonunu 1q25-q32 olarak tanımlamışlar, 2000 yılında da Boute ve arkadaşları (11) NPHS2 ismini verdikleri geni klonlayarak kodladığı proteine 'pododin' adını vermişlerdir. Pododin 363 aa'lık, 42 kDa'lık bir integral membran proteindir; podosit ayaklı çıkıntılarının zarında, yarıklı diyafram ile birleşme bölgesinde bulunur. Nefrin ve diğer podosit proteinleri (CD2AP, Neph 1) ile ilişki içerisindedir. Pododin birçok parçadan oluşmuş bu topluluğun dengede kalmasından sorumludur (9) (Şekil 1).

NPHS2'nin 8 exonluk kısa bir gen olması genetik inceleme için kolaylık oluşturmaktadır. Pododin gen değişimleri öncelikle ailevi vakalarda gösterilmiştir. İlk kez Boute ve arkadaşları, ailevi steroide dirençli otozomal resesif NS'si olan 14 ailede 10 ayrı NPHS2 gen değişimi tanımlamıştır (11). Daha sonra yapılan çalışmalarda sporadik vakaların bir kısmından da aynı gen değişimleri sorumlu tutulmuştur. 2003 yılında yayımlanan bir makalede İtalya'da steroide dirençli sporadik NS olgularında homozigot pododin gen değişimleri %12 oranında saptanmıştır (12). Karle ve arkadaşları,

Almanya'da steroide dirençli ailevi NS vakalarının %46'sında, sporadik vakaların ise %28'inde gen değişimi bulunmuşlardır (13). İsrail'de Arap kökenli 10 ailevi olguda NPHS2 gen değişimi saptanması üzerine bakılan 18 sporadik vakanın 6'sında aynı bozukluk saptanmıştır. Aynı çalışmada Yahudi kökenli 13 hastada ise NPHS2 değişikliklerine rastlanmamıştır (14). Japonlar'da ise yine sporadik olgularda genetik inceleme yapılmış ve NPHS2 gen değişimlerine rastlanmamış, ayrıca Japonya'dan ailevi mutasyon taşıyan hasta bildirilmemiştir (15). Görüldüğü gibi NPHS2 gen değişimleri steroide dirençli ailevi ve sporadik NS'lerin bir kısmından sorumlu genetik bozukluktur, fakat etnik faktörler gen değişimlerinin bulunmasında rol oynamaktadır. Fuchsüber ve arkadaşları, steroid yanıtı olan ailevi NS olgularında NPHS2 genini incelemişler, ikisi arasında ilişki gösterememişlerdir (16). Yahudi ve Arap kökenli steroid yanıtı olan sporadik NS'li 15 hastada da NPHS2 değişikliklerine rastlanmamıştır (14). Sonuç olarak steroid yanıtı olan NS hastaları ile bu gen değişimlerinin bir ilişkisi gösterilememiştir.

Klinik uygulamalarda NPHS2 gen değişimi değerlendirilmesi birçok yarar sağlamaktadır. NPHS2 değişimi taşıyan ve taşımayan FSGS'li hastalarda klinik ve histolojik özellikler birbirine benzemektedir. Genetik olarak gen değişimi olan ve olmayan tüm NS'li çocuk hastalara birçok yan etkisi olmasına karşın steroid tedavisi ilk seçenek olarak uygulanmaktadır. Oysa ki tedavinin planlanması açısından öncelikle genetik inceleme yapılması gündeme gelmelidir (13,14). Steroide dirençli FSGS'lerin büyük çoğunluğunda diğer immünsüpresiflere de yanıt alınmamaktadır. Bu sebeple bu hastalarda öncelikle düşünülmesi gereken tedavi yaklaşımı böbrek nakli olmalıdır. Bilindiği gibi idiyopatik FSGS'ler %25 oranında nakil sonrası tekrarlamaktadır (1). Yapılan çalışmalarda NPHS2 geninde değişim olan NS'li hastalarda böbrek nakli sonrası hastalığın tekrarlamadığı bildirilmiştir (13). Bu hastalar için tedavi planlanmasında prognozu önemli ölçüde etkileyecek bir veridir. Bununla birlikte, Berteli ve arkadaşları, NPHS2 gen değişimi olan ve olmayan hastalarda nakil sonrası tekrarlama oranını benzer şekilde bulmuşlardır (17). İleriye dönük büyük hasta gruplarını içeren araştırmalar bu hasta grubunun böbrek nakli sonrası tekrarlama riski olup olmadığını açıklığa kavuşturacaktır. Bunun yanı sıra böbrek nakli için vericilerin büyük olasılıkla aileden olduğu düşünülürse, etkilenmemiş birey seçimi açısından bugün için genetik analiz son derece önemlidir. Literatürde, kardeşine böbrek verdikten sonra izlemede FSGS ve SDBY geliştiren vaka

bildirilmiştir (18). Ayrıca steroide dirençli NS'si olan bir hastada gen değişimlerinin araştırılması doğum öncesi tanı, taşıyıcıların tespit edilmesi ve genetik danışma imkânı sağlar (14).

Otozomal dominant fokal segmental glomerüloskleroz

Otozomal dominant FSGS daha ileri yaşlarda ortaya çıkan, proteinüri ile seyreden, resesif forma göre daha yavaş SDBY'ye ilerleyen bir hastalıktır. NPHS1 ve NPHS2 ilişkili hastalıklara göre daha nadir olarak görülmektedir. Hastalıkla ilişkili iki bölge, 19q13 (FSGS1) ve 11q21-22 (FSGS2) tanımlanmıştır. Kaplan ve arkadaşları, birinci bölgede bulunan geni klonlamışlar (ACTN4) ve kodladığı proteininde 'α-actinin-4' olduğunu göstermişlerdir (19). Alfa-actininler actin liflerini birleştiren proteinlerdir. İnsanlarda bilinen dört α-actinin geni vardır. ACTN1 ve ACTN4 birçok dokuda bulunurken, ACTN2 ve ACTN3 iskelet ve kalp kasında bulunmaktadır. ACTN4 böbrekte özellikle podositlerde bulunmaktadır. ACTN4'ün dominant mutasyonları α-actinin ve actin liflerinin ilişkisini bozarak podositlerin mekanik özelliklerini etkilemektedir. ACTN4 ilişkili hastalığın geçişi yüksektir fakat %100 değildir; bu ailelerde birçok bireyin hastalıkla ilişkili gen değişimlerini taşıdığı fakat proteinüri ve böbrek yetmezliği geliştirmede yayımlanmıştır (5,6).

Özet olarak yarık diyafram proteinleri (nefrin, Neph1) ayak çıkıntılarının actinden oluşan iskelet sistemi ile ilişki içerisindedir. Aralarında podosin, CD2AP, ZO-1 ve katenin adı verilen proteinler bu iki oluşumu birbirine bağlamaktadırlar (Şekil 1). Genetik hastalıklar ve hayvan modellerinden elde edilen veriler bu sistem içerisindeki her bir molekülün önemini göstermektedir. Nefrin ve Neph1 yarık diyaframın temel yapısını oluşturmaktadır ve bu proteinlerde oluşan bozukluk doğumdan hemen sonra görülen ağır proteinüriye sebep olmaktadır. Podosin, CD2AP ve ACTN 4 gibi bağlayıcı proteinlerde oluşan hasar ise daha hafif proteinüri ile hayatın ileriki dönemlerinde hastalık oluşturmaktadır (9).

Sendromik hastalıklar

Podosit hastalıkları bazı kalıtsal sendromların bir parçası olarak da karşımıza çıkabilmektedirler.

WT1 (Wilms tümörü baskılayıcı geni) genindeki değişimler birbirine benzeyen iki sendroma; Frasier Sendromu ve Denys-Drash Sendromu'na (DDS) neden olmaktadır. Frasier Sendromu'nda WT1'in 9. intronunda değişim vardır. Erkek yalancı hermafroditizm ve iler-

leyici glomerülopati ile tanımlanır. Hastalarda normal dışı dış genital yapısı, XY karyotipi, sıklıkla eşlik eden gonadoblastom bulunur. Proteinüri ve nefrotik sendrom kliniği ile bulgu veren FSGS şeklinde böbrek tutulumu ergenlik çağında veya erken yetişkin döneminde SDBY ile sonuçlanır. Denys-Drash Sendromu'nda WT1'in 8. veya 9. exonunda gen değişimi vardır. Hasta kişilerde ambigu genitalya veya dışı fenotipi, XY karyotipi ve disgenetik gonadlar bulunur. Böbrek tutulumu genel olarak bir yaş altında bulgu veren difüz mesenjial skleroz şeklindedir ve genitoüriner tümörler (Wilms tümörü) eşlik eder. Nedeni belli olmayan difüz mesenjial sklerozların bazılarında da WT1 geninde değişimler gösterilmiştir (5,6).

Nail-Patella Sendromu displazik tırnaklar, patellanın yokluğu ya da hipoplazisi ve böbrek hastalığı ile seyreden bir bazal membran ve podosit hastalığıdır. LMX1B geninde (LIM-homoeodomain) sorun vardır (5). FSGS ile seyreden Schimke immune-osseous displazisi de muhtemelen podositlerde bulunan SMARCAL1 gen değişimleri ile ilişkilidir (1). Charcot-Marie Tooth ve Galoway-Mowat Sendromu da nefroz ve/veya FSGS'nin sıklıkla görüldüğü kalıtsal nöropatik hastalıklardır (5).

Glomerüler hastalıklar günümüzde önemli morbidite ve mortalite sebeplerindedir. Proteinüri ve nefrotik sendrom şeklinde ortaya çıkan, SDBY geliştirebilen bu hastalıkların etiyojisi yıllardır bilinmemektedir. Son yıllarda özellikle ailevi vakalarda yapılan genetik çalışmalar glomerüler filtrasyon bariyerinin yapısının ve kalıtsal podosit hastalıklarının daha iyi tanınmasını sağlamıştır. Genetik bilimi sayesinde elde edilen bu ilerlemeler hastalığın patogenezinin de tam olarak aydınlanmasını sağlayacak, kısa zaman içinde hastalığa yaklaşım, tanı ve tedavisine yönelik önemli değişiklikler gündeme gelecektir.

Kaynaklar

1. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362: 629-639.
2. International Study of Kidney Disease in Children: The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981;98:561-564.
3. Somlo S, Mundel P. Getting foothold in nephrotic syndrome. *Nature Genet* 2000;24:333-335.
4. Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:3005-3015.
5. Pollak MR. The genetic basis of FSGS and steroid resistant nephrosis. *Seminars in Nephrol* 2003;23:141-146.
6. Khoshnoodi J, Tryggvason K. Congenital nephrotic syndromes. *Curr Opin Genet Dev* 2001;11:322-327.
7. Barratt TM. Congenital nephrotic syndrome. In: Davison A, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DN, Ritz E, Winearls CG (eds), *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (2nd ed). Oxford Medical Publications, New York, 1998, pp 2450-2455.
8. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein - nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1:575-582.
9. Jalanko H. Pathogenesis of proteinuria: lessons learned from nephrin and podocin. *Pediatr Nephrol* 2003;18:487-491.
10. Fuchshuber A, Jean G, Gribouval O, et al. Mapping a gene (SRN1) to chromosome 1q25-q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive steroid resistant nephrotic syndrome. *Hum Mol Genet* 1995;4: 2155-2158.
11. Boute N, Gribouval O, Roselli S, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000;24: 349-354.
12. Caridi G, Berteli R, Di Duca M, et al: Broadening the spectrum of disease related to podocin mutations. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 1278-1286.
13. Karle SM, Uetz B, Ronner V, et al. Novel mutations in NPHS2 detected in both familial and sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 388-393.
14. Frishberg Y, Rinat C, Megged O, et al. Mutations in NPHS2 encoding podocin are a prevalent cause of steroid-resistant nephrotic syndrome among Israeli-Arab children. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 400-405.
15. Maruyama K, Iijima K, Ikeda M, et al. NPHS2 mutations in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 2003;18: 412-416.
16. Fuchshuber A, Gribouval O, Ronner V, et al. Clinical and genetic evaluation of familial steroid responsive nephrotic syndrome in childhood. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:374-378.
17. Berteli R, Ginevri F, Caridi G, et al. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1314-1321.
18. Winn MP, Alkhunaizi AM, Bennett WM, et al. Focal segmental glomerulosclerosis: A need for caution in live related renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:970-974.
19. Kaplan JM, Kim SH, North KN, et al. Mutations in ACTN4, encoding α -actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000;24:251-256.