

Fokal Segmental Glomerüloskleroz

Focal Segmental Glomerulosclerosis

Erkan ŞENGÜL, Tayfun EYİLETEN, Müjdat YENİCESU

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nefroloji BD, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi: Erkan ŞENGÜL
Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Nefroloji BD, Ankara, Türkiye
Tel : 0 312 304 40 85
Faks : 0 312 304 29 20
E-posta : dr.erkansengul@hotmail.com

Geliş Tarihi: 08.07.2009, Kabul Tarihi: 24.08.2009

ÖZ

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen glomerül hasarının ortak histolojik bir bulgusudur. Primer glomerülonefritler içinde son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık nedenidir. FSGS'ye bağlı SDBY insidansı son dekatlarda artmıştır. Hastaların çoğu asemptomatik proteinüri veya nefrotik sendrom ile ortaya çıkmaktadır. Primer FSGS'de makroskopik hematüri çok nadirdir, fakat mikroskopik hematüri sıklıkla saptanır. Tamı anında, hastaların %20-30'unda glomerül filtrasyon hızı azalmıştır. Serilerde, hastaların yarısında 5 yıl içinde SDBY geliştiği gösterilmiştir. Bazı epidemiyolojik, klinik ve başlangıçtaki böbrek biyopsi bulgularının FSGS'nin uzun dönemdeki seyirini belirlemede faydalı olabileceği belirtilmektedir. Nefrotik düzeyde olmayan proteinüri ve böbrek biyopsi bulguları hafif olan hastalarda agresif immünosüpresif tedavi yerine anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve/veya anjiotensin II tip 1 reseptör (ARB) blokerleri ile tedavi önerilmektedir. Diğer taraftan, nefrotik düzeyde proteinüri ve kötü prognostik belirtileri olan hastaların en az 6 ay süre kortikosteroidler ile tedavisi önerilmektedir. Siklosporin, siklofosamid ve mikofenolat mofetil steroid direnci olan hastalar için alternatif tedavi edici ilaçlar olarak önerilmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Fokal segmental glomerüloskleroz, İmmünosüpresyon, Nefrotik sendrom

ABSTRACT

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a common histological aspect of glomerular injury due to diverse etiologies. It is the most common cause of end stage renal disease (ESRD) in primary glomerulonephritis. The incidence of ESRD due to FSGS has increased over several decades. Most patients with FSGS present with asymptomatic proteinuria or nephrotic syndrome. In primary FSGS, macroscopic hematuria is very rare, but microscopic hematuria usual. At the diagnosis time, glomerular filtration rate is reduced in 20 to 30 % of patients. In series, half of patients has been demonstrated to develop ESRD within 5 years. It has been suggested that several epidemiologic, clinic, and initial histological findings may be useful to indicate the long term course of FSGS. Treatment with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and/or angiotensin II type 1 receptor (ARB) blockers instead of aggressive immunosuppressive treatment is recommended for patients with non nephrotic proteinuria and mild renal biopsy findings. On the other hand, patients with nephrotic proteinuria and poor prognostic factors should be treated with corticosteroids for at least 6 months. Cyclosporine, cyclophosphamide, and mycophenolate mophetil are suggested as the alternative therapeutic drugs for patients with steroid resistant FSGS.

KEYWORDS: Focal segmental glomerulosclerosis, Immunosuppression, Nephrotic syndrome

GİRİŞ

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen glomerül hasarının ortak histolojik bir bulgusudur. Hastalığın erken dönemlerinde sadece bir kısım glomerül segmental olarak etkilenirken, diğer glomerüller normaldir. Hastalık ilerledikçe diffüz ve global glomerüloskleroz gelişmektedir (1,2).

Erişkinlerde, idiopatik nefrotik sendrom %35 oranında FSGS'ye bağlı olarak gelişmektedir. FSGS, primer glomerül hastalıkları içinde son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde FSGS'ye bağlı SDBY

prevalansının son yirmi yılda %0.2'den 2.3'e yükseldiği bildirilmiştir. Primer FSGS, hem çocuk hem de erişkin yaş grubunda erkekleri, kadınlara oranla iki kat daha fazla etkilemektedir. FSGS'ye bağlı SDBY insidansı da erkeklerde 2 kat daha fazladır (3,4).

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Hastalık, primer veya çeşitli nedenlere bağlı olarak sekonder olarak gelişebilir (Tablo I). Çeşitli patogenetik mekanizmalar hastalığın primer ve sekonder tipinde etkilidir. Podosit yapısındaki değişiklikler hastalığın temel ultrastrüktürel bulgusudur. Genetik mutasyonlar, dolaşan permeabilite faktörleri veya glomerül hipertansiyon ve

Tablo I : Fokal Segmental Glomerülosklerozun Etyolojik Sınıflaması

Primer FSGS

Sekonder FSGS

1. Ailesel FSGS

- A. α -aktinin mutasyonları (otozomal dominant)
- B. Podosin mutasyonları (otozomal resesif)
- C. TRPC6 mutasyonları (otozomal dominant)

2. Virüsler ile ilişkili FSGS

- A. HIV (HIV ile ilişkili nefropati)
- B. Parvovirüs B19

3. İlaç toksisitesi

- A. Heroin (Heroin nefropatisi)
- B. Pamidronat
- C. Lityum
- D. İnterferon- α

4. Adaptif strüktürel fonksiyonel cevaplar ile ilişkili sekonder FSGS

A. Azalmış böbrek kitlesi

- Oligomeganefronia
- Tek taraflı renal agenezi
- Renal displazi
- Reflü nefropatisi
- Kortikal nekroz sekeli
- Cerrahi renal ablasyon
- Kronik allograft nefropatisi
- Fonksiyone nefronlarda azalmanın olduğu ilerlemiş böbrek hastalıkları

B. Başlangıçta normal renal kitle

- Hipertansiyon
- Ateroemboli veya diğer akut damar tıkaçıcı durumlar
- Obesite
- Siyanotik konjenital kalp hastalığı
- Orak hücreli anemi

hiperfiltrasyonu gibi maladaptif durumlar, FSGS hastalık spektrumu içinde benzer histolojik ve klinik sonuçlara neden olmaktadır. Çocuklardaki FSGS ve steroide dirençli nefrotik sendromun önemli bir kısmından NPHS2 (podosin) gen mutasyonlarının sorumlu olduğu belirtilmiştir. Podosinin, NPHS1 (nefrin) ve CD2AP etkileşimi yolu ile glomerül kapiller geçirgenliğinde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Nefrin allellerindeki mutasyonlar Fin tipi konjenital nefrotik sendroma yol açsa da, bileşik heterozigot mutasyonların steroide dirençli FSGS'ye neden olduğu saptanmıştır. İntegral bir membran proteini olan podosinin, hücre membranında kolesterole bağlandığı ve bu etkileşimin slit-diafram TRPC6 kanalının podosin bağımlı aktivasyonunu

kolaylaştırdığı gösterilmiştir. TRPC6'nın mekanosensör olarak etki ettiği ve membran gücünden sorumlu olduğu ortaya konmuştur. TRPC6 mutasyonlarına benzer şekilde α -aktinin 4 gen mutasyonları da geç başlangıçlı otozomal dominant FSGS'ye neden olmaktadır. Bu mutasyonların aktin filamentleri ile α -aktinin 4 etkileşiminin değişmesine yol açarak hücre iskelet fonksiyonunu bozduğu saptanmıştır. Fosfolipaz C epsilon 1 geninin (PLCE1), çocuklarda otozomal resesif geçiş gösteren FSGS'ye yol açabileceği saptanmıştır. FSGS, WT1 ve ZMPSTE24 mutasyonları ile ilişkili sendromlarda olduğu gibi bazı kalıtsal sendromların bir parçası olarak da görülebilir. Yakın zamanda normal podosit fonksiyonu, bütünlüğü ve hasara karşı cevapta etkili hücre iskelet proteinleri saptanmıştır. Bunların arasında, Nck1, Nck2, synaptopodin, katepsin L proteaz, integrin linked kinaz (ILK) ile ilgili çalışmalar mevcuttur (1,5-7).

KLİNİK

Primer FSGS'li hastaların çoğu asemptomatik proteinüri veya nefrotik sendrom şeklinde ortaya çıkmaktadır. Nefrotik sendrom erişkin hastaların %50-70'inde görülür. Ödem en sık saptanan bulgudur. Günlük idrarla protein atılımı 1 gr'dan az olabileceği gibi 30 gr'ın üzerinde de olabilir. Obesite gibi hiperfiltrasyon ile ilişkili sekonder durumlarda proteinüri düzeyi daha düşük saptanmıştır. Tanı anında bu hastaların %30-50'sinde hipertansiyon, %25-75'inde mikroskopik hematüri ve %20-30'unda glomerül filtrasyon hızında düşüş mevcuttur. Kompleman düzeyleri ve diğer serolojik testler normaldir (1,3).

PATOLOJİ

Işık mikroskopisindeki bulgulara göre FSGS; klasik, perihiler, sellüler (hücresele), collapsing ve tip varyantı olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Klasik varyant: Glomerüllerin sadece bir kısmının (fokal) etkilenmesi ve bu glomerül yumağının bir bölümünde (segmental) skleroz gelişmesi ile karakterizedir. Perihiler varyant: Segmental lezyonlu glomerüllerin %50'sinden fazlasında perihiler hiyalinoz ve skleroz vardır. Mezangial hücrelerde artış görülmez, tipik olarak podositlerde hipertrofi ve hiperplazi yoktur. Sellüler (hücresele) varyant: Sklerotik lezyonlar ile birlikte veya birlikte olmaksızın en az bir glomerül yumağında %25'ten fazla fokal ve segmental endokapiller hücrelerde artış ile karakterizedir. Genellikle ciddi foot proçes (ayaksı çıkıntılar) etkilenimi vardır ve proteinüri seviyesi ile ilişkilidir. Collapsing varyant: En az bir glomerülde segmental veya global kollaps ve visseral epitelde hipertrofi ve hiperplazi olması ile tanımlanır. Endokapiller hücrelerde artış yoktur. Tubuler atrofi, interstisyumda fibroz, ödem ve inflamasyon

şeklinde saptanan belirgin bir tubulointerstisyel hastalık vardır. Collapsing varyant primer olabileceği gibi, HIV, parvovirüs B19 enfeksiyonu, interferon- α ve pamidronat toksisitesi ile de ilişkili olabilir. Bu hasta grubunda proteinüri, serum üre ve kreatinin düzeyleri daha yüksek olma eğilimindedir. Tek başına steroid tedavisi etkili değildir. Tip varyant: En az bir glomerülde tubuler polde segmental etkilenimin olması şeklinde tanımlanır. Tip varyantın klinik özelliklerinin genellikle FSGS'den çok minimal değişiklik hastalığına benzediği ortaya konmuştur. Genellikle nefrotik sendrom ile ortaya çıkmaktadır (8).

HASTALIĞIN SEYRİ

Tedavisiz veya tedaviye yanıt vermeyen primer FSGS'li hastaların çoğunda proteinüri miktarında artış ve böbrek yetmezliğine ilerleme söz konusudur. Hastaların az bir kısmında (%5-25) proteinüride ve/veya nefrotik sendromda kendiliğinden düzelme ortaya çıkar. Genellikle tedaviye yanıtız olguların çoğunda 5-20 yılda SDBY gelişir. Birçok seride bu hastaların %50'sinin 5. yılda SDBY'e ilerlediği gösterilmiştir. İlk tanı konulduğunda nefrotik düzeyde proteinüri olması, böbrek yetmezliği, siyah ırk; histopatolojik olarak collapsing tip ve tubulointerstisyel fibroz olması; FSGS'nin seyri sırasında, kısmi veya tam iyileşmenin olmaması gibi bazı epidemiyolojik, klinik ve tanı anındaki histolojik bulguların FSGS'nin uzun dönemdeki seyrini belirlemede faydalı olabileceği belirtilmiştir (1,3,9-12).

TEDAVİ

Fokal segmental glomerüloskleroz tedavisinde ilk olarak hastalığa yol açabilecek olası sekonder nedenlerin dışlanması ve hastadaki kötü prognostik faktörlerin saptanması önemlidir. Proteinüri miktarı 0.5-2 gr/gün olan hastalarda agresif tedaviden kaçınılıp konvansiyonel tedavi önerilirken; nefrotik düzeyde proteinüri, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve biyopside tubulointerstisyel hasar varlığında agresif tedavi önerilmektedir. Tedavi seçenekleri; kan basıncı kontrolü, ACE inhibitörü ve/veya ARB blokerleri, statin kullanımı dışında, kortikosteroidler, sitotoksik ilaçlar (siklofosfamid ve klorambusil), kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve FK 506), mikofenolat mofetil, vitamin E, perfloracin, plazmaferez ve immünoadsorbsiyonu içermektedir (1, 13,14).

Geçmişte FSGS'li hastalarda yapılan çalışmalarda, kortikosteroid veya diğer immunosupresif ilaçlar ile tedavi edilen hastaların sadece %10-30'unda proteinürinin azaldığı, bununla birlikte relaps oranının yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulguyu etkileyen en önemli faktör tedavilerin sıklıkla 8 hafta kadar oldukça

kısa süreli uygulanmasıdır. Elde edilen verilerde steroid direnci için tedavinin en az 16 hafta uygulanmış olması gerektiği ifade edilmektedir (3, 13). Son zamanlarda, 6 aydan uzun süreli kortikosteroid kullanımı ile elde edilen sonuçların geçmişteki daha kısa süreli tedavilere oranla daha iyi olduğu belirtilmektedir (15). Ponticelli ve ark. serum kreatinin düzeyi 3 mg/dl'den az olan nefrotik düzeyde proteinüri FSGS tanılı 53 hastayı 24.5±25.6 hafta tedavi etmiş ve bu hastalarda kreatinin düzeyinde 2 kat artış olmaksızın 10 yıllık sağkalımın %69 olduğunu; 16 hafta veya daha az süre ile steroid alan hastaların sadece %15'inde tam düzelme sağlandığını; bu oranın 16 haftadan uzun süreli tedavi olanlarda %61'e yükseldiğini saptamışlardır (16). Yine bir başka çalışmada ortalama 6 ay steroid alan nefrotik proteinüri olguları %64'ünde düzelme sağlandığı gösterilmiştir (17). Altı aydan uzun kortikosteroid, siklofosfamid ve/veya azatioprin tedavisi ile hastaların %60'ında nefrotik sendromun gerilediği ve uzun süreli renal sağkalımın mükemmel olduğu bildirilmiştir (18). Uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı gelişebilecek komplikasyonların güneşirisi tedavi ile azaltılabileceği ve sağlanan düzelme oranlarının günlük tedavi ile elde edilen oranlara benzer olduğu ortaya konmuştur (15).

Tam düzelme elde etmek için gereken steroid kullanım süresi çoğu hastada 6 aya kadar uzamakla birlikte ortalama süre 3-4 ay olarak bildirilmiştir. Steroid tedavisi genellikle 4-8. haftadan sonra kademeli olarak azaltılmak koşulu ile 1 mg/kg/gün veya 1.5-2 mg/kg/güneşirisi olarak önerilmektedir (1).

Sitotoksik ilaçlarla ilgili çalışmalar genellikle geriye dönük ve kısa süreli olduğu için FSGS'deki etkilerini değerlendirmek oldukça zordur. Steroid direnci olan çocuklarda, intravenöz metilprednisolon ve oral kortikosteroid ile birlikte, siklofosfamid veya klorambusil kullanımı ile oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir (19). Bu rejim ile tedavi edilen çocukların ortalama 6 yıllık takiplerinde %66 tam ve %16 kısmi düzelme sağlanmıştır (20). Steroid direnci olan nefrotik sendromlu erişkin hastalarda, steroid ve klorambusil ile steroid ve siklosporinin etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise benzer sonuçlar bulunmuştur (21).

Siklosporinin kullanıldığı çalışmaların geriye dönük analizinde, erişkin hastaların %21'inde tedavi altında tam düzelme sağlanmıştır. Düzelme oranının steroid direnci olanlarda daha düşük olduğu; çoğu hastada siklosporinin kesilmesi ile relaps geliştiği ve ilacın kademeli olarak kesilmesi ile bazı hastalarda düzelenin sürdürülebildiği gösterilmiştir(22). Ponticelli ve ark. 6 haftalık yüksek doz prednison tedavisine yanıt vermeyen

hastalarda semptomatik tedavi ile siklosporini 6 ay süreli karşılaştırmışlar ve siklosporin alan grupta %32 tam, %27 kısmi düzelme olduğunu; kontrol grubunda ise sadece %16 oranında kısmi düzelme sağlandığını; 6. aydan sonra siklosporinin 6 aylık ilave sürede kesilmesini takip eden bir yıl sonrasında hastaların %38'inde düzelmenin devam ettiğini ortaya koymuşlardır (23). Cattran ve ark. yaptığı bir çalışmada, siklosporin ve plasebo karşılaştırılmış; tedavi grubunda %70 tam veya kısmi düzelme, plasebo grubunda ise %4 kısmi düzelme geliştiği; tedavinin kesilmesi ile tedavi grubunda 78 haftada %60 oranında relaps olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, kreatinin klirensindeki düşüşün tedavi grubunda anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür (24). Yakın zamanda yapılan bir derlemede, tek başına steroid veya semptomatik tedavi ile kıyaslandığında steroid ile birlikte siklosporin kullanımının daha etkili olduğu ileri sürülmektedir (2). Ancak, özellikle, tedaviye başlarken serum kreatinin düzeyi yüksek, biyopside sklerotik glomerülü fazla olan ve 5.5 mg/kg/gün'ün üzerinde siklosporin alanlarda nefrotoksosite riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır (25). Tedavi edilen hastalarda bu faktörlerin dikkate alınması toksisiteyi azaltabilir. Takrolimus ile yapılan çalışmalarda sonuç ve yan etkileri bakımından siklosporine benzer olduğu; siklosporine direnç veya ilacı tolere edemeyen hastalarda kullanılabileceği belirtilmiştir (1).

Bir antimetabolit ilaç olan mikofenolat mofetil ile yapılan bazı çalışmalarda steroid direnci olan hastalarda faydalı etkileri saptanmıştır (26,27).

Sirolimus kullanımının, steroide dirençli FSGS'li hastaların %57'sinde proteinüriyi anlamlı olarak azalttığı ve böbrek fonksiyonlarını stabilize ettiği; FSGS'nin uzun süreli tedavisinde kalsinörin inhibitörlerine alternatif olabileceği ileri sürülmüştür (28).

Bir çalışmada, FSGS'li çocuklarda vitamin E'nin idrar protein/kreatinin oranını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (29). Yine, immünmodülatuar etkileri nedeniyle, steroid direnci olan veya steroide bağımlı olan çocuklarda perfloroksin'in alternatif bir ilaç olabileceği ileri sürülmüştür (30). Plazma değişiminin transplantasyon sonrası tekrarlayan FSGS'li olgularda faydalı olduğu saptanmıştır (31). Son olarak, bir çalışmada LDL-aferezi ile %71 oranında tam veya kısmi düzelme sağlandığı gösterilmiştir (32).

Sonuç olarak, nefrotik düzeyde proteinürisi olmayan ve biyopsi bulguları hafif olan hastalarda agresif immünsupresif tedavi önerilmemektedir. Bu hastalarda, kan basıncı kontrolü, ACE inhibitörleri ve/veya ARB blokerleri ile statin kullanımı önerilmektedir. Obesite, ilaçlara bağlı FSGS, HIV ile ilişkili nefropati gibi

FSGS'nin sekonder formlarının tedavisinde öncelikle altta yatan primer nedenin tedavisi gerekmektedir. Nefrotik düzeyde proteinüri ve hastalığın ilerlemesi için olumsuz risk faktörleri olan hastalarda en az 6 ay süreli kortikosteroid kullanımı düşünülmelidir. Erişkin FSGS'li hastalarda oral kortikosteroid ile birlikte siklosporin kullanımının semptomatik tedaviye göre kısmi düzelme sağlamada daha etkili olduğu belirtilmiştir. Steroid direnci olan hastalarda oral siklosporin, siklofosamid ve mikofenolat mofetil kullanılabilecek diğer alternatif tedavi seçenekleridir (1,2).

KAYNAKLAR

1. Appel GB, Pollak MR, D'Agati V: Focal segmental glomerulosclerosis. In Feehally J, Floege J, Johnson RJ, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3 th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2007; 217-230
2. Braun N, Schmutzler F, Lange C, Perna A, Remuzzi G, Willis NS: Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16: CD003233
3. Crew RJ, Appel GB: Focal segmental glomerulosclerosis. In Greenberg A, ed. *The NKF Primer on Kidney Disease*, 4th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005; 178-182
4. 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- 825
5. Pollak MR: Focal segmental glomerulosclerosis: Recent advances. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 138-142
6. Huber TB, Schermer B, Benzing T: Podocin organizes ion channel-lipid supercomplexes: Implications for mechanosensation at the slit diaphragm. *Nephron Exp Nephrol* 2007; 106: 27-31
7. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nürnberg G, Garg P, Verma R, Chaib H, Hoskins BE, Ashraf S, Becker C, Hennies HC, Goyal M, Wharram BL, Schachter AD, Mudumana S, Drummond I, Kerjaschki D, Waldherr R, Dietrich A, Ozaltin F, Bakkaloglu A, Cleper R, Basel-Vanagaite L, Pohl M, Griebel M, Tsygin AN, Soyulu A, Müller D, Sorli CS, Bunney TD, Katan M, Liu J, Attanasio M, O'toole JF, Hasselbacher K, Mucha B, Otto EA, Airik R, Kispert A, Kelley GG, Smrcka AV, Gudermann T, Holzman LB, Nürnberg P, Hildebrandt F: Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet* 2006; 38: 1397-1405
8. Fogo AB, Kashgarian M: *Diagnostic atlas of renal pathology*. 1st ed. Spain: Elsevier-Saunders, 2005: 13-49
9. Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM, Feehally J, Jayne D, Murray HM, Adu D: Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *Q J Med* 2005; 98: 443-449

10. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: FSGS in nephrotic adults: Presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2169-2177
11. Pei Y, Cattran D, Delmore T, Katz A, Lang A, Rance P: Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. *Am J Med* 1987; 82: 938-944
12. Ingulli E, Tejani A: Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 393-397
13. Cameron JS: Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 6]: 45-51
14. Passerini P, Ponticelli C: Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 189-193
15. Malaton A, Valeri A, Appel GB: Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2000; 20: 309-317
16. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, Passerini P, Farina M, Grassi C, Baroli A: Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 618-624
17. Alexopoulos E, Stangou M, Papagianni A, Pantzaki A, Papadimitriou M: Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1348-1356
18. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, Zalewski I, Imm A, Ruf EM, Mucha B, Bagga A, Neuhaus T, Fuchshuber A, Bakkaloglu A, Hildebrandt F: Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standart steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 722-732
19. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM: Treatment of steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 303-307
20. Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA: Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: A long-term follow-up. *Clin Nephrol* 1995; 43: 84-88
21. Heering P, Braun N, Mullejans R, Ivens K, Zauner I, Fünfstück R, Keller F, Kramer BK, Schollmeyer P, Risler T, Grabensee B: Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 10-18
22. Ponticelli C, Passerini P: The place of cyclosporin in the management of primary nephrotic syndrome. *BioDrugs* 1999; 12: 327-341
23. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvarghi E, Gusmano R, Locatelli F, Pasquali S, Castellani A, Casa-Alberighi OD: A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1377-1384
24. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis C: A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 2220-2226
25. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, Callard P: Long-term renal tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1994; 45: 1446-1456
26. Mendizabal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J: Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 914-919
27. Sahin GM, Sahin S, Kantarci G, Ergin H: Mycophenolate mofetil treatment for therapy-resistant glomerulopathies. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: 285-288
28. Tumlin JA, Miller D, Near M, Selvaraj S, Hennigar R, Guasc A: A prospective, open-label trial of sirolimus in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 109-116
29. Tahzib M, Frank R, Gauthier B, Valderrama E, Trachtman H: Vitamin E treatment of focal segmental glomerulosclerosis: Results of an open-label study. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 649-652
30. Sharma RK, Sahu KM, Gulati S, Gupta A: Pefloxacin in steroid dependent and resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Nephrol* 2000; 13: 271-274
31. Matalon A, Markowitz GS, Joseph RE, Cohen DJ, Saal SD, Kaplan B, D'Agati VD, Appel GB: Plasmapheresis treatment of recurrent FSGS in adult transplant recipients. *Clin Nephrol* 2001; 56: 271-278
32. Muso E, Mune M, Fujii Y, Imai E, Ueda N, Hatta K, Imada A, Miki S, Kuwahara T, Takamitsu Y, Takemura T, Tsubakihara Y: Low density lipoprotein apheresis therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. Kansai-FGS-Apheresis Treatment (KFLAT) Study Group. *Kidney Int* 1999; 7 (Suppl.): 122-125