

# Diagnostika a léčba nefrotického syndromu u dětí

**doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Dětská klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup>Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Nefrotický syndrom je způsoben zvýšenou propustností glomerulární filtrační bariéry s následným rozvojem masivní proteinurie, hypoproteinemie a otoků. Nejčastější formou u dětí je idiopatický nefrotický syndrom, který se dále klasifikuje dle odpovědi na léčbu kortikosteroidy. Další imunosupresiva (levamizol, cyklofosfamid, cyklosporin A, tacrolimus, mykofenolát mofetil) a monoklonální protilátky (rituximab, ofatumumab) se používají jako kortikosteroid šetřící látky v terapii dětí s komplikovaným průběhem onemocnění. Pokroky v molekulární genetice a porozumění patofyziologii podocytů změnilo pohled na diagnostiku i léčbu geneticky podmíněných forem nefrotického syndromu.

**Klíčová slova:** nefrotický syndrom, diagnostika, léčba.

## Diagnosis and treatment of nephrotic syndrome in children

Nephrotic syndrome is caused by increased permeability of glomerular filtration barrier, which results in heavy proteinuria, hypoproteinemia and edemas. The most common form in children is idiopathic nephrotic syndrome, which is further classified according to therapeutic response to corticosteroids. Other immunosuppressants (levamisol, cyclophosphamide, cyclosporin A, mycophenolate mofetil) and monoclonal antibodies (rituximab, ofatumumab) are used as steroid sparing agents in the management of complicated cases. Advances in molecular genetics and understanding of podocyte pathophysiology changed the approach and management of hereditary nephrotic syndrome.

**Key words:** nephrotic syndrome, diagnosis, management.

## Úvod

Nefrotický syndrom (NS) představuje v dětském věku spektrum onemocnění na podkladě zvýšené propustnosti glomerulární filtrační bariéry. Jedná se o klinický stav, který je definován proteinurií  $> 960 \text{ mg/m}^2/24 \text{ hodin}$  a hypoalbuminemii  $< 25 \text{ g/l}$ . Tyto dva klíčové laboratorní příznaky bývají ve většině případů navíc doprovázeny otoky a hyperlipidemií.

## Incidence a prevalence

NS může postihovat děti jakéhokoli věku, nejčastěji však jedince mezi 2. a 6. rokem života, u kterých se až v 80 % případů jedná o NS na podkladě minimálních změn. Incidence NS se pohybuje mezi 2–7 případů na 100 000 dětské populace ročně a udávaná prevalence je 16 případů na 100 000 dětí. Chlapci jsou postiženi častěji než dívky v po-

měru 1,6–2 : 1, tento rozdíl však v adolescenci klesá (1).

## Etiologie a klasifikace

NS dle etiologie dělíme na primární a sekundární (2), dále dle věku manifestace rozlišujeme v prvním roce života NS kongenitální a infantilní.

**Primární NS** dále dělíme do dvou podskupin:

- idiopatický NS, jehož histologickým podkladem je ve většině případů **nemoc minimálních změn glomerulů** (minimal change disease, MCD) a méně často **fokálně segmentální glomeruloskleróza** (FSGS). Pro MCD je ve světlém mikroskopii typický normální nález, elektronovou mikroskopii lze prokázat splynutí výběžků podocytů. Pro FSGS je charakteristický obraz segmentální obliterace glomerulárních kapilár extracelulární matrix vedoucí ke skleróze. Postižení je fokální, změny neposti-

hují všechny glomeruly. Při vyšetření v elektronovém mikroskopu nacházíme i u FSGS difuzní splynutí pedicel podocytů. Z hlediska klasifikace idiopatického NS má z praktického i prognostického hlediska největší význam dělení dle odpovědi na léčbu kortikosteroidy. Rozlišujeme tedy formu kortikosteroid-senzitivní (SSNS) a kortikosteroid-rezistentní (SRNS).

### ■ **NS na podkladě primární glomerulonefritidy**

– membranózní nefropatie, membranoproliferativní, mezangiálně proliferativní glomerulonefritidy, IgM nefropatie, vzácně IgA nefropatie.

**Sekundární NS** vzniká v důsledku některých infekcí, po podání léků, či v rámci systémových onemocnění.

**Kongenitální NS** se manifestuje v prvních 3 měsících života a jeho příčina je v 70–85 % genetická. Vzácně mohou být příčinou kongenitálního



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D., sylva.skalova@frhk.cz

Dětská klinika LF UK a FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Urol. praxi 2017; 18(3): 105–108

Článek přijat redakcí: 27. 3. 2017

Článek přijat k publikaci: 28. 4. 2017

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

DIAGNOSTIKA A LÉČBA NEFROTICKÉHO SYNDROMU U DĚtí

**Tab. 1.** Nejčastější geneticky podmíněné formy nefrotického syndromu

Protein	Gen	Dědičnost	Onemocnění, histologický obraz
Nefrin	NPHS1	AR	CNF, FSGS
Podocin	NPHS2	AR	CNS, SRNS, FSGS
Wilmsův tumor 1	WT1	AD	Frasierův syndrom, Denys-Drashův syndrom, syndromy spojené s rizikem vzniku urogenitálních nádorů CNS, SRNS, DMS, FSGS
Fosfolipáza C epsilon 1	PLCE1	AR	CNS, SRNS, DMS, FSGS
CD2-associated protein	CD2AP	AR, AD	SRNS, FSGS
Transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6	TRPC6	AD	SRNS, FSGS
Laminin β2	LAMB2	AR	Piersonův syndrom – obvykle přítomno postižení zraku, typicky mikrokorie, katarakta, glaukom, CNS, FSGS
Actinin alfa 4	ACTN4	AD	SRNS, FSGS
Inverted formin 2	INF2	AD	SRNS, FSGS
LIM homeobox transcription factor 1β	LMX1B	AD	Nail-patella syndrom – anomálie nehtů, pately SRNS, FSGS, DMS

AD – autozomálně dominantní; AR – autozomálně recesivní; CNF – kongenitální NS finského typu; CNS – kongenitální NS; SRNS – kortikosteroid-rezistentní NS; FSGS – fokálně segmentální skleróza; DMS – difuzní mezangidální skleróza

**Tab. 2.** Vyšetření moče u dítěte s NS

Vyšetření	Nález
Moč chemicky	Bílkovina > 2 j
Moč sediment	Negativní, mikroskopická hematurie v 25 %
Moč (vzorek) bílkovina/kreatinin	> 200 mg/mmol = nefrotická proteinurie
Moč/24 h na proteinurii + selektivitu proteinurie	Glomerulární selektivní (MCD), glomerulární neselektivní (FSGS, ...)
Moč (vzorek) Na, K, kreatinin	$U_K/U_{K+Na} > 60\% +$ nízká FENa = hypovolemie

**Obr. 1.** Typická lokalizace otoků u dítěte s NS



NS i některá vrozená infekční onemocnění (lues, toxoplazmóza, cytomegalovirus, rubeola, HIV).

**Infantilní NS** se manifestuje mezi 4.–12. měsícem života a ve 40–45 % případů je geneticky podmíněný.

### Patogeneze

Základním patogenetickým mechanismem je vznik významné proteinurie při zvýšené propust-

nosti glomerulární filtrační bariéry. Glomerulární filtrační bariéra tvoří tři vrstvy: speciální fenestrovane endoteliální buňky, glomerulární bazální membrána (GBM) a epiteliální buňky podocytu, které jsou svými pedicely přichyceny a fixovány ke GBM. Výběžky sousedících podocytů jsou vzájemně propojeny a tato spojení tvoří tzv. štěrbinovou membránu („slit diaphragm“). Za normálních okolností je filtrační bariéra nepropustná pro bílkovi-

ny typu albuminu a větší. Porušení struktury této membrány a/nebo ztráta negativního náboje vede ke zvýšení její propustnosti. V současné době je známa celá řada proteinů a jejich kódujících genů, jejichž mutace se podílejí na etiopatogenezi geneticky podmíněného NS (tabulka 1). V patogenezi idiopatického NS je zvažováno několik teorií o poškození podocytů při porušené funkci imunitního systému, i když žádná z nich nebyla zatím jednoznačně potvrzena (3, 4). K těmto hypotézám patří:

1. dysfunkce T-lymfocytů, která má za následek uvolnění cytokinů zvyšujících permeabilitu filtrační bariéry,
2. alterace imunitního systému, jež vede k produkci solubilního cirkulujícího faktoru, který zvyšuje propustnost filtrační bariéry,
3. imunitní postižení podocytů se zvýšenou aktivací a expresí některých antigenů při poruše autoregulace (např. antigen CD80).

### Klinické příznaky

Nejtypičtějším a nejvýznamnějším klinickým nálezem jsou **otoky** (obrázek 1). Jsou lokalizovány zejména v obličeji kolem očí, na dolních končetinách a v oblasti genitálu. Rozsáhlé a závažné otoky mohou být provázeny ascitem, pleurálím a perikardiálním výpotkem. **Oligurie a hypertonie** se vyskytuje až u 30 % dětí s iniciální atakou NS. Pro hypovolemii v rámci NS svědčí naopak nízký krevní tlak, tachykardie a prodloužený kapilární návrat. K nespecifickým příznakům NS patří letargie či naopak podrážděnost, nechutenství, bolesti břicha a průjem, které jsou důsledkem edému stěvní stěny. Manifestaci NS předchází často infekce horních cest dýchacích.

### Vyšetřovací postup u dítěte s NS

Při vyšetření dítěte s první atakou NS je nutné potvrdit diagnózu NS a zhodnotit renální funkci. Vyšetříme moči chemicky a zhodnotíme močový sediment. Důležité je kvantitativní **zhodnocení proteinurie** a vyšetření koncentrace sodíku a draslíku ve vzorku moči, které se používá k posouzení přítomnosti hypovolemie (tabulka 2). Ke kvantitativnímu zhodnocení proteinurie se zejména u malých dětí používá často místo 24hodinového sběru moči stanovení poměru bílkoviny ke kreatininu z jednorázového vzorku, kde hodnota > 200 mg/mmol odpovídá nefrotickému rozmezí. Až u 1/4 dětí s NS můžeme prokázat mikroskopickou hematurii (5). Potvrzení diagnózy NS vyžaduje stanovení hladiny sérového albuminu s průkazem **hypoalbuminemie** < 25 g/l.

**Tab. 3.** Definice pojmu používaných při klasifikaci a léčbě nefrotického syndromu

<b>Kompletní remise</b>	Index bílkovina/kreatinin v moči < 20 mg/mmol nebo bílkovina < 1+ na testačním proužku
<b>Částečná remise</b>	Pokles proteinurie alespoň o 50 % a index bílkovina/kreatinin v moči v rozmezí 20–200 mg/mmol
<b>Relaps</b>	Index bílkovina/kreatinin ≥ 200 mg/mmol nebo bílkovina ≥ 3 na testačním proužku
<b>Kortikosteroid-senzitivní NS (SSNS)</b>	Navození kompletní remise do 4 týdnů od zahájení podávání kortikosteroidů
<b>NS s častými relapsy</b>	2 a více relapsů v průběhu 6 měsíců od iniciálního navození remise nebo 4 a více relapsů v průběhu 12 měsíců
<b>Kortikosteroid-dependentní NS (SDNS)</b>	2 následující relapsy během léčby kortikosteroidy nebo do 14 dní od jejich vysazení
<b>Kortikosteroid-rezistentní NS (SRNS)</b>	NS nereagující na léčbu kortikosteroidy do 4–8 týdnů od zahájení léčby
<b>Pozdní rezistence</b>	Přetrvávající nefrotická proteinurie po dobu 4 týdnů následující po alespoň jedné kompletní remisi NS

**Tab. 4.** Léky používané při léčbě SDNS a SRNS

Lék	Zařazení	Nežádoucí účinky
Kortikosteroidy	Syntetická analoga steroidních hormonů	Cushingoidní vzhled, hypertenze, katarakta, glaukom, osteoporóza, porucha glukozové tolerance, strie
Cyklofosfamid	Alkylační látka	Alopezie, útlum kostní dřeně, hemoragická cystitida, gonadální toxicita, sekundární malignity
Levamizol	Antihelmintikum, imunomodulátor	Leukopenie, hepatotoxicita, vaskulitida, encefalopatie
Cyklosporin A	Kalcineurinový inhibitor	Nefrotoxicita, hirsutismus, gingivální hyperplazie, hypertenze, hyperkalemie, diabetes mellitus
Tacrolimus	Kalcineurinový inhibitor	Nefrotoxicita, diabetes mellitus, hypertenze, hyperkalemie
Mykofenolát mofetil	Inhibitor proliferace T- a B-lymfocytů	Leukopenie, bolesti břicha, průjmy, kolitida
Rituximab	Monoklonální protilátky	Neutropenie, plicní toxicita, infekce, anafylaktoidní reakce
Ofatumumab	Monoklonální protilátky	Neutropenie, infekce, anafylaktoidní reakce

V biochemii dále vyšetřujeme kreatinin a ureu, mineralogram, cholesterol a triacylglyceroly.

**Z imunologických náberů** je v rámci differenciální diagnostiky NS důležité stanovení C3, C4 složky komplementu a antinukleárního faktoru (ANF). Dále se provádí sérologie hepatitidy B a C (HBsAg, anti-HCV protilátky) a HIV k vyloučení infekční etiologie.

**Ultrazvukové vyšetření** umožňuje posouzení přítomnosti a rozsahu výpotků (ascites, pleurální a ev. perikardiální výpotek), zhodnocení vzhledu a velikosti ledvin a je nezastupitelné při podezření na trombotickou komplikaci. **Renální biopsie** je u dětí indikována při podezření na jinou příčinu NS než je MCD. K témtu indikacím patří: 1. věk < 1 rok a > 12 let, 2. makroskopická hematurie, 3. mikroskopická hematurie a hypertenze, 4. zvýšení hladiny kreatininu/urey, které není způsobeno hypovolemii, 5. SRNS bez prokázané genetické příčiny, 6. kortikosteroid-dependentní NS vždy před zahájením léčby kalcineurinovými inhibitory a mykofenolát mofetilem (6).

### Komplikace

Pacienti s NS mají riziko vzniku řady komplikací, k těm nejčastějším patří **tromboembolické příhody a infekce**. **Tromboembolické komplikace (TE)** jsou u dětském věku podstatně méně časté než u dospělých s incidencí 1,8–5,3 %. Častější jsou venózní než arteriální trombózy, které mohou postihovat renální žílu, sagitální sinus nebo plicní arterii. V etiologii hyperkoagulačního stavu u NS se uplatňuje snížená hladina antitrombinu III (ztráty močí, zvýšený katabolismus a konzumpce), zvýšená hodnota fibrinogenu (zvýšená proteosyntéza), snížená aktivita proteinu C a S, zvýšení počtu desiticek a jejich agregace. K rizikovým faktorům pro vznik TE patří zejména hypovolemie, infekce, delší doba immobilizace, léčba diuretiky a kortikoidy (7). Jednoznačná doporučení pro prevenci TE u dětí i dospělých s NS neexistují pro nedostatek randomizovaných kontrolovaných studií prokazujících efekt profylaxe. U vysoce rizikových dětí s NS z hlediska TE je nutná spolupráce s dětským hematologem. **Riziko infekce** vzniká jako důsledek ztráty

imunoglobulinů močí a zvyšuje jej imunosupresivní léčba NS. K nejčastějším infekčním komplikacím patří peritonitida, pneumonie a sepse. Z infekčních agens se nejčastěji uplatňuje *Streptococcus pneumoniae*, dále v menší míře *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* a *Escherichia coli*.

### Léčba

#### Léčba iniciální ataky NS

Základem léčby NS jsou v dětském věku **kortikosteroidy**. Původní používané schéma International Study of Kidney Diseases in Children (ISKDC) ze 60. let bylo v 90. letech modifikováno na základě doporučení Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) a meta-analýzy několika randomizovaných studií, které potvrzily snížení počtu relapsů při prodloužení terapie iniciální ataky NS (8, 9). V současné době se doporučuje léčba **prednisonem 60 mg/m<sup>2</sup>/den po dobu 6 týdnů s následným podáváním 40 mg/m<sup>2</sup>/den dalších 6 týdnů**. Maximální dávka prednisu by neměla překročit 80 mg denně. Remise při této léčbě dosáhne 90 % pacientů s idiopatickým NS. Odpověď na léčbu je jedním z nejdůležitějších kritérií klasifikace NS. Terminologii a klasifikaci NS dle odpovědi na léčbu uvádí tabulka 3.

#### Léčba relapsu NS

K relapsu NS dochází zhruba u 60 % kortikosteroid-senzitivních pacientů. K léčbě relapsu se používá **prednison 60 mg/m<sup>2</sup>/den** podávaný do doby dosažení remise a následně 3 dny, poté v dávce **40 mg/m<sup>2</sup>/ob den alespoň další 4 týdny**.

#### Léčba NS s častými relapsy a kortikosteroid-dependentního NS (SDNS)

U těchto dětí máme několik možností, jak dosáhnout dlouhodobé remise. 1. po dosažení remise lze pokračovat 6–12 měsíců léčbou prednisonem v obdenném schématu, prednison lze podávat i dlouhodobě v nejvíce možné dávce, která ještě udrží remisi. 2. terapie léky, které umožní snížit či vysadit kortikosteroidy, zejména při známkách toxicity a nežádoucích účincích stávající terapie. Do skupiny těchto léků patří: levamizol, alkylační látky (cyklofosfamid, chlorambucil), kalcineurinové inhibitory (cyklosporin A, takrolimus) a mykofenolát mofetil. U pacientů s komplikovaným a opakovaně relabujícím NS

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

### DIAGNOSTIKA A LÉČBA NEFROTICKÉHO SYNDROMU U DĚtí

Ize použít monoklonální protilátku proti antigenu CD20 – **rituximab** či nově při rezistenci na rituximab **ofatumumab**, plně humanizovanou protilátku, která se váže na antigen CD20. Přehled používaných léků a jejich nežádoucích účinků uvádí tabulka 4. Před zahájením léčby imunosupresivy je doporučeno provedení renální biopsie. Vzhledem k tomu, že v současné době nejsou k dispozici výsledky randomizovaných studií srovnávajících účinek jednotlivých kortikosteroidy šetřících léků, jejich výběr závisí na preferenci dětského nefrologa a rodiny nemocného (10, 11).

### Léčba kortikosteroid-rezistentního NS (SRNS)

Léčba SRNS patří do rukou zkušených dětských nefrologů ve větších centrech. V případě rezistence na kortikosteroidy je indikováno provedení renální biopsie a molekulárně genetického vyšetření k vyloučení geneticky podmíněných forem NS. Biopsie ledviny umožní odlišit jiné diagnózy (např. membránózní nefropati, C3 glomerulonefritidu a další typy glomerulonefritid). Diagnostika genetických forem NS je zcela zásadní, protože u těchto nemocných není indikováno podávání imunosupresivní léčby.

**Základem terapie idiopatického SRNS je imunosupresivní léčba.** Doporučuje se kombinace kortikosteroidů iniciálně podávaných parenterálně a současně nasazení cyklosporinu A (CsA). Kortikosteroidy se celkově podávají 6 měsíců a CsA se vysazuje obvykle nejdříve po 1 roce léčby. Asi 80% pacientů na tuto terapii příznivě odpoví, a to i několik měsíců od jejího zahájení. Místo CsA lze použít i tacrolimus (TAC) se srovnatelným účinkem. Alternativou kalcineurinových

inhibitörů může být mykofenolát mofetil (MMF) v kombinaci s dexamethazonem, který prokázal v rámci FSGS Clinical Trial srovnatelný efekt s CsA v dosažení parciální nebo plné remise u dětských i mladých dospělých pacientů se SRNS (12). V indikovaných případech lze léčebně použít kombinaci MMF s kalcineurinovým inhibitorem a prednisonem (13). Odpověď na léčbu rituximabem je u dětí se SRNS významně nižší v porovnání s SSNS. Ofatumumab byl úspěšně podán u několika pacientů se SRNS a může být v budoucnu alternativou hlavně u jedinců s rezistencí nebo alergií na rituximab (14). Také eliminační metody – plazmaferéza a imunoabsorpce mohou mít u nemocných se SRNS příznivý efekt. **Terapie geneticky podmíněného SRNS je symptomatická** a léky první volby jsou **ACE-inhibitory**, případně **blokátory angiotenzinového receptoru**, které mají antihypertenzní a antiproteinurický účinek. Další léčba je závislá na klinickém stavu nemocného a jeho laboratorních nálezech.

### Symptomatická léčba NS

Při významných otocích a oligurii je na místě restrikce tekutin a dieta s omezením soli. Diureтика lze podat u těchto pacientů po vyloučení hypovolemie (33). Nejčastěji se používá furosemid perorálně či intravenózně v běžné dávce 1–2 mg/kg/dávku, maximálně však 10 mg/kg/den. Lepšího efektu lze při refrakterních otocích dosáhnout aplikací furosemidu v kontinuální intravenózní infuzi. Při nedostatečném efektu lze přidat do kombinace další diureтика, jako je hydrochlorothiazid v dávce 1–3 mg/kg/den či spironolakton v dávce 2–3 mg/kg/den. **Infuze 20% albuminu** je vy-

hrazena pouze pro pacienty s intravaskulární hypovolemií (15).

### Prognóza

Za příznivý prognostický faktor u dětí s idiopatickým NS je považována pozitivní odpověď na léčbu (16). Děti se SRNS mají nejzávažnější prognózu a zhruba polovina z nich dospěje do terminální fáze chronického onemocnění ledvin během 10 let od manifestace onemocnění. Prognóza dětí s geneticky podmíněným NS je výrazně horší než u pacientů s idiopatickým NS a téměř všichni celkem časně progredují do terminální fáze chronického onemocnění ledvin ještě v dětském věku (17, 18). Na druhou stranu geneticky podmíněné formy na rozdíl od idiopatických forem s obrazem FSGS prakticky nerekurují v transplantované ledvině, což významně zlepšuje prognózu přežívání funkce transplantované ledviny.

### Závěr

NS zahrnuje celou řadu nemocí charakterizovaných těžkou proteinurií a hypoalbuminemii. I přes intenzivní výzkum patogeneze a mechanismu onemocnění se diagnostika a léčba NS v posledních několika dekádách prakticky významněji nezměnila. Základem terapie jsou nadále kortikosteroidy a odpověď na léčbu je stále považována za nejvýznamnější prognostický faktor. Genetické vyšetření dětí se SRNS, které je nyní i v ČR dostupné, je významným přínosem v diagnostice i léčebném přístupu k těmto pacientům.

*Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.*

### LITERATURA

- Dossier C, Lapidus N, Bayer F, et al. Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic? *Pediatr Nephrol* 2016; 31 (12): 2299–2308.
- Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362: 629–639.
- Cara-Fuentes G, Clapp WL, Johnson RJ, et al. Pathogenesis of proteinuria in idiopathic minimal change disease: molecular mechanisms. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(12): 2179–2289.
- Ling C, Liu X, Shen Y, et al. Urinary CD80 levels as a diagnostic biomarker of minimal change disease. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(2): 309–316.
- Geier P. Nefrotický syndrom. *Ped praxi* 2001, 2(3): 120–123.
- Skalova S, Podhola M, Geier P, Tichy T. Renal biopsy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Bratisl Lek Listy*. 2009; 110(10): 647–649.
- Bryce A, Kerlin & Kellie Haworth, William E. Smoyer. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(6): 989–997.
- Ehrlich HH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993; 152(4): 357–361.
- Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2000; 83(1): 45–51.
- Latta K, von Schnakenburg C, Ehrlich J. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 271–282.
- Larkins N, Kim S, Craig J, Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child*. 2016 Apr; 101(4): 404–408.
- Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int*. 2011; 80(8): 868–878.
- Gellermann J, Ehrlich JH, Querfeld U. Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(5): 1970–1978.
- Basu B. Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 2014; 27; 370(13): 1268–1270.
- Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK. Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone—a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, 4(5): 907–913.
- Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RH, Cameron JS. Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985; 1(8425): 368–370.
- Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(3): 459–468.
- Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(3): 550–557.