

Portuguese Translation of the IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-resistant Nephrotic Syndrome

Pediatric Nephrology
<https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>

GUIDELINES



IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome

Agnes Trautmann¹ · Marina Vivarelli² · Susan Samuel³ · Debbie Gipson⁴ · Aditi Sinha⁵ · Franz Schaefer¹ · Ng Kar Hui⁶ · Olivia Boyer^{7,8} · Moin A Saleem⁹ · Luciana Feltran¹⁰ · Janina Müller-Deile¹¹ · Jan Ulrich Becker¹² · Francisco Cano¹³ · Hong Xu¹⁴ · Yam Ngo Lim¹⁵ · William Smoyer¹⁶ · Ifeoma Anochie¹⁷ · Koichi Nakanishi¹⁸ · Elisabeth Hodson¹⁹ · Dieter Haffner^{20,21,22} · on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Received: 21 December 2019 / Revised: 7 February 2020 / Accepted: 21 February 2020
© The Author(s) 2020

Abstract

Idiopathic nephrotic syndrome newly affects 1–3 per 100,000 children per year. Approximately 85% of cases show complete remission of proteinuria following glucocorticoid treatment. Patients who do not achieve complete remission within 4–6 weeks of glucocorticoid treatment have steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). In 10–30% of steroid-resistant patients, mutations in podocyte-associated genes can be detected, whereas an undefined circulating factor of immune origin is assumed in the remaining ones. Diagnosis and management of SRNS is a great challenge due to its heterogeneous etiology, frequent lack of remission by further immunosuppressive treatment, and severe complications including the development of end-stage kidney disease and recurrence after renal transplantation. A team of experts including pediatric nephrologists and renal geneticists from the International Pediatric Nephrology Association (IPNA), a renal pathologist, and an adult nephrologist have now developed comprehensive clinical practice recommendations on the diagnosis and management of SRNS in children. The team performed a systematic literature review on 9 clinically relevant PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome) questions, formulated recommendations and formally graded them at a consensus meeting, with input from patient representatives and a dietician acting as external advisors and a voting panel of pediatric nephrologists. Research recommendations are also given.

Keywords Steroid-resistant nephrotic syndrome · Children · Chronic kidney disease · Genetics · Outcome · Pediatrics · Immunosuppressive treatment

Coordinators of translation: Prof. Nilzete Liberato Bresolin, Federal University of Santa Catarina, Brazil, nilzete.bresolin@hotmail.com

Prof. Vera Koch, University of São Paulo, Brazil, vera.koch@hc.fm.usp.br

July 1st, 2020

Please, to cite this article, use the citation provided below including doi:

Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, Hui NK, **Boyer** O, Saleem MA, Feltran L, Müller-Deile J, Becker JU, Cano F, Xu H, Lim YN, Smoyer W, Anochie I, Nakanishi K, Hodson E, Haffner D; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020 May 7. doi: 10.1007/s00467-020-04519-1.

Recomendações de prática clínica da Associação Internacional de Nefrologia Pediátrica (IPNA) para o diagnóstico e manejo de crianças com síndrome nefrótica corticorresistente

Agnes Trautmann¹, Marina Vivarelli², Susan Samuel³, Debbie Gipson⁴, Aditi Sinha⁵, Franz Schaefer¹, Ng Kar Hui⁶, Olivia Boyer^{7,8}, Moin A Saleem⁹, Luciana Feltran¹⁰, Janina Müller-Deile¹¹, Jan Ulrich Becker¹², Francisco Cano¹³, Hong Xu¹⁴, Yam Ngo Lim¹⁵, William Smoyer¹⁶, Ifeoma Anochie¹⁷, Koichi Nakanishi¹⁸, Elisabeth Hodson¹⁹, Dieter Haffner^{20,21} em nome da Associação Internacional de Nefrologia Pediátrica

1 Divisão de Nefrologia Pediátrica, Centro de Pediatria e Medicina do Adolescente, Heidelberg, Alemanha.

2 Divisão de Nefrologia e Diálise, Departamento de Subespecialidades Pediátricas, Hospital e Centro de Pesquisa Pediátrica Bambino Gesù, Roma, Itália

3 Seção de Nefrologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Alberta Children's Hospital, Universidade de Calgary, Calgary, Canadá

4 Divisão de Nefrologia, Universidade de Michigan, Michigan, EUA

5 Divisão de Nefrologia, Departamento de Pediatria, All India Institute of Medical Sciences, Nova Delhi, Índia.

6 Departamento de Pediatria, Escola de Medicina Yong Loo Lin, Universidade Nacional de Cingapura, Cingapura

7 Laboratório de Doenças Renais Hereditárias, Instituto Imagine, INSERM U1163, Universidade Descartes de Paris, Paris, França

8 Departamento de Nefrologia Pediátrica, Centro de referência para a síndrome nefrótica idiopática em crianças e adultos, Hospital Necker, APHP, 75015 Paris, França

9 Departamento de Nefrologia Pediátrica, Universidade de Bristol, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, Reino Unido

10 Hospital Samaritano e HRim/UNIFESP, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

11 Departamento de Nefrologia, Hospital Universitário Erlangen, Erlangen, Alemanha

12 Instituto de Patologia, Hospital Universitário de Colônia, Colônia, Alemanha

13 Departamento de Nefrologia; Hospital da Criança Luis Calvo Mackenna, Universidade do Chile

14 Departamento de Nefrologia; Hospital Infantil da Universidade de Fudan, Xangai, China

15 Departamento de Pediatria, Prince Court Medical Centre, Kuala Lumpur, Malásia

16 The Research Institute at Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University, Columbus, US

17 Departamento de Pediatria, University of Port Harcourt Teaching Hospital, Port Harcourt, Rivers State, Nigéria.

18 Departamento de Saúde e Bem-Estar da Criança (Pediatria), Escola de Pós-Graduação em Medicina, Universidade de Ryukyus, Okinawa, Japão

19 Cochrane Kidney and Transplant, Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead e Escola de Saúde Pública de Sydney, Universidade de Sydney, Sydney, Austrália

20 Departamento de Pediatria Rim, Doenças do Fígado e Metabólicas, Hospital Infantil da Faculdade de Medicina de Hannover, Hannover

21 Centro de Doenças Raras, Hannover Medical School Children's Hospital, Hannover, Alemanha.

Pediatric Nephrology

<https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>

Resumo

A síndrome nefrótica idiopática incide em 1 a 3 casos novos por 100.000 crianças por ano. Aproximadamente 85% dos casos mostram remissão completa da proteinúria após tratamento com glicocorticoides. Pacientes que não alcançam remissão completa dentro de 4-6 semanas após a tratamento com glicocorticoides apresentam síndrome nefrótica corticorresistente (SNCR). Em 10 a 30% dos pacientes corticorresistentes podem ser detectadas mutações nos genes associados a podócitos, enquanto a existência de um fator circulante indefinido de origem imune é presumida nos demais casos. O diagnóstico e o manejo da SNCR apresentam um grande desafio devido à etiologia heterogênea, à frequente falta de remissão com tratamento imunossupressor e ao desenvolvimento de complicações graves, como a doença renal terminal e a recorrência após transplante renal. O presente texto apresenta recomendações de prática clínica sobre o diagnóstico e tratamento de SRNCR pediátrica e resulta do trabalho conjunto de uma equipe de especialistas, incluindo nefrologistas pediátricos e geneticistas renais da Associação Internacional de Nefrologia Pediátrica (IPNA), um patologista renal e um nefrologista adulto. A equipe realizou uma revisão sistemática da literatura tendo como base 9 perguntas com relevância pela estratégia PICO (paciente ou população coberta, intervenção, comparação, desfecho), formulou recomendações e classificou-as formalmente em uma reunião de consenso, com a contribuição de representantes dos pacientes e um nutricionista atuando como consultores externos e um painel de votação de nefrologistas pediátricos. O texto fornece também recomendações de pesquisa.

Palavras-chave: Síndrome nefrótica corticorresistente. Crianças. Doença renal crônica. Genética. Desfecho. Pediatria. Tratamento imunossupressor

Introdução

A Síndrome nefrótica idiopática (SNI), caracterizada por proteinúria em nível nefrótico, hipoalbuminemia e / ou presença de edema [1, 2], afeta cerca de 1 a 3 casos novos por 100.000 crianças com idade abaixo de 16 anos [3-5]. Aproximadamente 85% dos casos têm experimentam remissão completa da proteinúria após administração oral diária de tratamento com prednisolona / prednisona (PDN) em doses padrão [6.] Aqueles que não alcançam remissão após 4-6 semanas de tratamento são presumidamente corticorresistentes [7] O tempo de tratamento com PDN necessário para que um paciente seja considerado corticorresistente ainda é motivo de debate na literatura, períodos mais longos (6 a 8 semanas), bem como doses adicionais ide metilprednisolona por via endovenosas foram relatados [6]. Em 10 a 30% dos

pacientes com SRNS não familiar, mutações nos genes associados a podócitos podem ser detectadas, enquanto que a existência de fator (es) circulante (s), ainda indefinido, é assumido nos demais casos [8-10]. As principais entidades histopatológicas encontradas na SNCR são :glomerulosclerose focal e segmentar (FSGS) doença de mudança mínima (DCM) e esclerose mesangial difusa.

O tratamento geralmente inclui inibidores do sistema renina -angiotensina-aldosterona (SRAAi e inibidores de calcineurina (CNI) em pacientes com formas não genéticas de SRNS. Com essa abordagem, a remissão completa ou parcial pode ser alcançada em 50-70% dos casos [6, 7].

O manejo do SNCR é um grande desafio devido à sua heterogeneidade etiológica, ausência frequente de remissão induzida por tratamento imunossupressor e complicações, incluindo toxicidade medicamentosa, infecções, trombose, desenvolvimento de doença renal terminal (DRC) e recorrência após transplante renal [11]. Atualmente, não existem recomendações baseadas em evidências sistematicamente desenvolvidas disponíveis sobre o diagnóstico e manejo de crianças com SNCR, com a exceção de um documento com foco em “Glomerulonefrites” do KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) [6]. Portanto, a Associação Internacional de Nefrologia Pediátrica (IPNA) organizou grupo de trabalho de recomendação de prática clínica em dezembro de 2018 para desenvolver o presente documento com vistas a diagnóstico e tratamento de crianças com SNCR. Recomendações de pesquisas futuras sobre os principais desfechos em pacientes com SNCR são também apresentadas.

Métodos

Visão geral do projeto de diretrizes

Seguimos a orientação da Declaração RIGHT (Relatando Itens para guias práticos na assistência à saúde) [12] Três grupos foram reunidos: um grupo principal de liderança, um grupo de especialistas externos e um painel de votação. O grupo principal foi composto por 18 membros da IPNA, incluindo nefrologistas pediátricos, geneticistas renais, epidemiologistas, nefrologista adulto, e um patologista renal. A experiência e responsabilidades individuais dos membros do grupo principal estão descritos na Tabela Suplementar S1. O grupo de especialistas externos incluiu 3 representantes de pacientes e um nutricionista. Os representantes dos pacientes discutiram o manuscrito fornecido pelo grupo principal junto às suas associações locais de pais e suas sugestões foram incorporadas ao texto. O painel de votação incluiu 23 nefrologistas pediátricos, incluindo 3–5 representantes de cada Sociedade Regional do IPNA com experiência no manejo da SNCR em crianças. Pediu-se por via eletrônica, aos membros votantes do grupo, que respondessem a questões com base em uma escala de 5 pontos (discordo totalmente, discordo nem concordo / discordo, concordo, concordo totalmente) (Método Delphi). Para tópicos que não atingiram um nível de consenso de 70%, as recomendações foram reavaliadas e modificadas pelo grupo principal e, em seguida,

revisadas novamente pelo painel votante até que se atingisse um nível de consenso > 70%.

Desenvolvendo as perguntas utilizando a estratégia PICO

O PICO ((paciente ou população coberta, intervenção, comparação, desfecho),) foi desenvolvido como segue[13]: População: Crianças (> 3 meses e <18 anos) com SNCR; Intervenção e comparadores: tratamento comparado sem outro tratamento, com outro tratamento ou placebo; Resultados abordadas: foram formuladas recomendações para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento de crianças com SNCR (incluindo eficácia para induzir remissão e efeitos colaterais dos medicamentos).

Pesquisa bibliográfica

O banco de dados PubMed foi pesquisado por estudos publicados até 15 de setembro de 2019; realizou-se busca de todas as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) sobre o tratamento de SNCR em crianças, estudos prospectivos não controlados, estudos observacionais e estudos de registros sobre diagnóstico e tratamento de crianças com SNCR, restrita a estudos humanos em inglês. Sempre que possível, as meta-análises de ECRs usando razões de risco foram citados a partir da atualização da revisão sistemática da Cochrane sobre intervenções na SNCR da infância [14]. O Material suplementar (tabelas suplementares S2 – S5) apresenta mais detalhes e um resumo das publicações utilizadas para esta recomendação de prática clínica.

Sistema de classificação

Seguiu-se o sistema de classificação da Academia Americana de Pediatria (Fig. 1; [16]). A qualidade da evidência foi classificada em alta (A), moderada (B), baixa (C), muito baixa (D) ou não aplicável (X). Esta última refere-se a situações excepcionais onde estudos de validação não podem ser realizados porque benefícios ou dano claramente predominam e foi usada para classificar contraindicações de medidas terapêuticas e parâmetros de segurança.

A força de uma recomendação foi classificada como forte, moderada, fraca ou discricionária (quando nenhuma recomendação pode ser feita).

Limitações do processo de diretrizes

SNCR é uma doença rara. Em consequência, o tamanho amostral de alguns ECRs mostrou-se pequeno e de baixa qualidade metodológica gerando recomendações de qualidade fraca ou moderada. Devido ao orçamento limitado desta iniciativa da IPNA, representantes dos pacientes e nutricionistas foram incluídos apenas como especialistas externos

Recomendações de prática clínica

Definições e diagnóstico

Definições

Recomenda-se a quantificação da proteinúria pela razão proteína / creatinina na primeira urina da manhã (UPCR) ou em amostra de urina de 24 horas pelo menos uma vez antes de definir um paciente como SNCR e / ou iniciar imunossupressão alternativa.

Sugere-se a utilização desse valor como basal para avaliação da resposta subsequentes (grau A, forte recomendação).

Para o diagnóstico e tratamento de SNCR, sugere-se o uso das definições listadas na **Tabela 1** (grau B, moderado recomendação).

Sugere-se utilizar o "período de confirmação", definido como o período de tempo entre 4 e 6 semanas a partir do início da PDN oral em doses padrão, para avaliar a necessidade de tratamentos subsequentes com glicocorticoides, do início de medicações inibidoras do SRAA (grau C, recomendação fraca), assim como da execução de testes genéticos e / ou biópsia renal (grau B, recomendação moderada).

Sugere-se a submissão de informações histológicas, clínicas e dados genéticos de todos os pacientes com SNCR em registros de pacientes e bancos de dados genéticos para ajudar a melhorar o entendimento da doença e seu tratamento (não classificado).

Figura 1 : Matriz atualmente utilizada pela Academia Americana de Pediatria, para classificação de evidência e atribuição de força de recomendações. Segundo Qualidade da evidencia agregada (nível A a X) Predomínio de risco ou benefício (recomendação forte, moderada ou fraca) e Balanço risco benéfico gerando recomendação fraca ou ausência de recomendação. Reproduzido com permissão de [15]

Nível A : Intervenção bem desenhada e conduzida (intervenções, meta-análises com populações adequadas) Diagnóstico: estudos independentes padrão ouro com populações adequadas

Nível B: Intervenções ou estudos diagnósticos com pequenas limitações; achados consistentes de múltiplos estudos observacionais

Nível C: poucos estudos observacionais, ou estudo único; ou múltiplos estudos com achados inconsistentes ou grandes limitações

Nível D: opinião de especialistas, casos clínicos ou raciocínio a partir de princípios básicos

Nível X : situações excepcionais em que estudos de validação não podem ser realizados e há claro predomínio de benefício ou risco

Aggregate evidence quality	Benefit or harm predominates	Benefit and harm balanced
Level A • Intervention: well-designed and conducted trials, meta-analyses on applicable populations • Diagnosis: independent gold-standard studies of applicable populations	Strong recommendation	Weak recommendation (based on balance of benefit and harm)
Level B Trials or diagnostic studies with minor limitations; consistent findings from multiple observational studies	Moderate recommendation	
Level C Single or few observational studies or multiple studies with inconsistent findings or major limitations		
Level D Expert opinion, case reports, reasoning from first principles	Weak recommendation (based on low-quality evidence)	No recommendation may be made
Level X Exceptional situations where validating studies cannot be performed and benefit or harm clearly predominates	Moderate recommendation / Strong recommendation	

Evidência e justificativa

Avaliação da proteinúria

Convenciona-se definir SN em crianças é proteinúria $> 40 \text{ mg / h / m}^2$ ou $\geq 1000 \text{ mg / m}^2 / \text{dia}$ ou proteína urinária creatinina (UPCR) $\geq 200 \text{ mg / mmol}$ (2 mg / mg) ou 3+ na tira reagente além de hipoalbuminemia ($<30 \text{ g / l}$) ou edema [17].

A análise da tira reagente de urina é útil para a triagem e para monitorização domiciliar da proteinúria, mas as decisões terapêuticas devem ser tomadas com base em pelo menos uma quantificação precisa de proteinúria, isto é, **UPCR em amostra da primeira urina da manhã ou coleta de urina de 24 horas após tratamento por > 4 semanas com dose plena de PDN**. Deve-se preferir amostras de primeira urina da manhã a amostras aleatórias para redução da influência da proteinúria ortostática [18, 19]. Dada a relação linear entre UPCR em amostra urinária e em urina de 24 horas, dá-se preferência à determinação da UPCR. Se a UPCR for $\geq 200 \text{ mg / mmol}$ (2 mg / mg), o tratamento para SRNS deve ser iniciado.

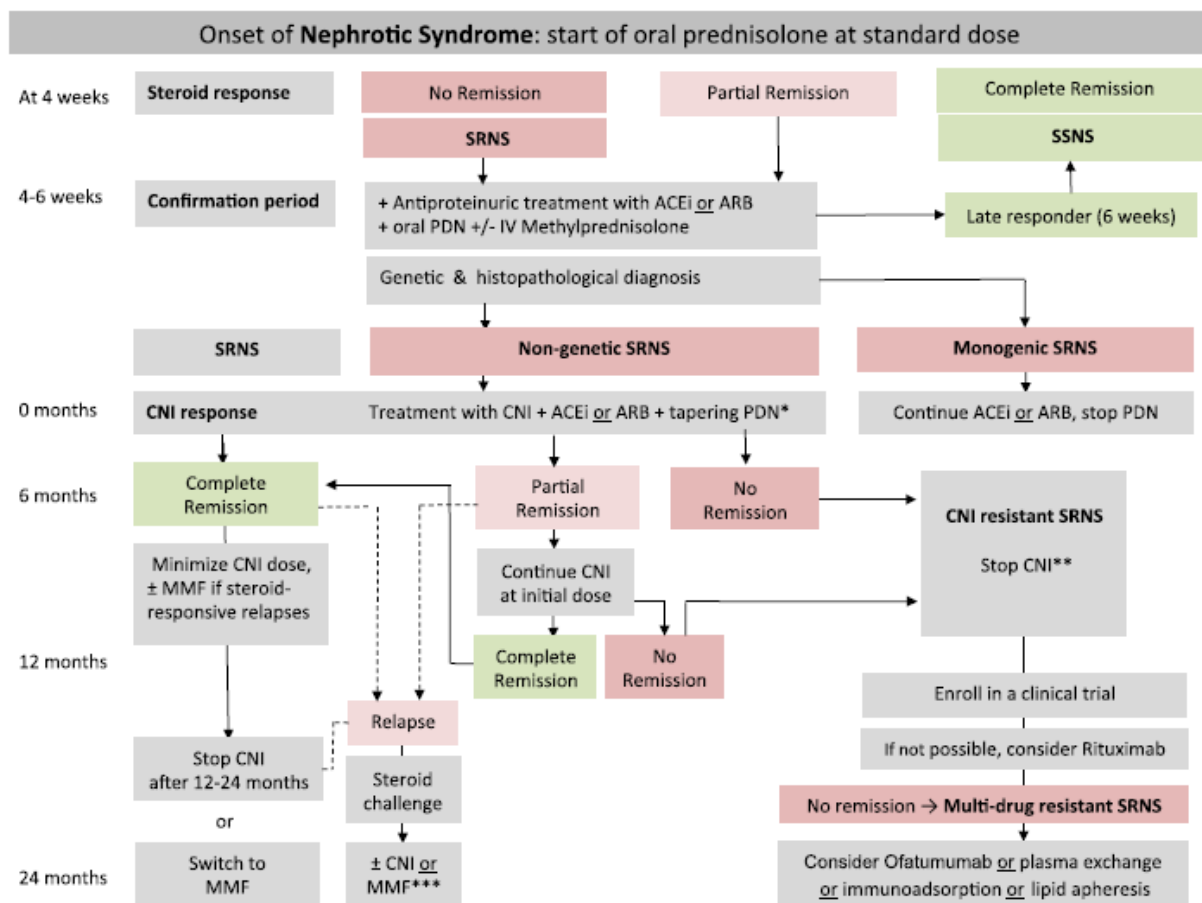
Expressão semiquantitativa dos resultados da tira reagente é apresentada na Tabela Suplementar S6.

Definição de SNCR

O tratamento inicial de crianças com SN idiopática geralmente inclui PDN oral $60 \text{ mg / m}^2 / \text{dia}$ ou 2 mg / kg / dia (máximo 60 mg / dia) por 4-6 semanas, seguido de 40 mg / m^2 ou $1,5 \text{ mg / kg}$ por dose em dias alternados (QOD) por mais 4-6 semanas. Após as 4 semanas iniciais de PDN oral em dose plena, a criança pode alcançar remissão completa (UPCR $\leq 20 \text{ mg / mmol}$ ($0,2 \text{ mg / mg}$) ou tira reagente com resultado negativo ou traço, em três ou mais ocasiões consecutivas), o que confirma SNCS. Se ocorre remissão parcial, como uma pequena porcentagem de crianças atinge remissão completa se receber 2 semanas adicionais de corticoterapia, inicia-se o "período de

confirmação". Durante este período, avalia-se a resposta à continuação da PDN por via oral com ou sem 3 pulsos de metilprednisolona (500 mg / m² ou 15 mg / kg) e inibidores do SRAA (Figura 2). Se a remissão completa for alcançada ao se completar 6 semanas, a criança é definida como SNCS de "resposta tardia" e tratada como SNCS. Se remissão não for alcançada em 6 semanas, confirma-se o diagnóstico de SNCR (fig. 2). Recomenda-se realizar uma biópsia renal, bem como obter testes genéticos (quando disponíveis) o mais rápido possível, idealmente dentro do período de confirmação de 2 semanas. Se os resultados genéticos não estiverem disponíveis no final do período de confirmação, sugere-se iniciar tratamento com inibidores de calcineurina e reavaliar o tratamento após o resultado dos testes genéticos. Em países com poucos recursos, onde avaliação genética e / ou histopatológica não estiver disponível, pode-se optar por início imediato de tratamento imunossupressor com inibidores de calcineurina, se não houver disponibilidade dos mesmos pode-se iniciar ciclofosfamida por via intravenosa ou oral (CPH) (vide infra)..As evidências e a justificativa para essas definições é dada no Material suplementar.

Figura 2 Algoritmo para manejo da criança com SN



Os pacientes são caracterizados de acordo com a resposta a um período de quatro semanas de tratamento com prednisolona oral (PDN). Pacientes que não apresentam remissão entram no período de confirmação no qual as respostas a doses ulteriores de prednisolona (PDN) com ou sem pulsos de metilprednisolona (MPDN), em conjunto com inibidores da enzima de

conversão da angiotensina, (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) são avaliadas e a pesquisa genética e histopatológica é iniciada. Pacientes com formas não genéticas de SNCR são candidatos a imunossupressão, enquanto aqueles com formas monogênicas não o são. No cenário de países com baixos recursos onde avaliação genética e / ou histopatológica não está disponível; pode ser iniciado tratamento imunossupressor imediato com inibidores de calcineurina. Se estes medicamentos não estiverem disponíveis, a ciclofosfamida intravenosa ou oral pode ser iniciada. * Sugere-se redução gradual da PDN após o início dos inibidores de calcineurina da seguinte forma: 40 mg / m² em dias alternados por 4 semanas, 30 mg / m² dias alternados por 4 semanas, 20 mg / m² dias alternados por 4 semanas, 10 mg / m² dias alternados por 8 semanas com descontinuação posterior; ** = o inibidor de calcineurina pode ser continuado em caso de remissão parcial; *** = nos casos de ausência de resposta completa dentro de 4 semanas, recidivas frequentes ou efeitos colaterais de medicações, recomendamos seguir o protocolo de SNCR refratária;

SNCR, síndrome nefrótica corticorresistente; IECA, inibidor da enzima de conversão da angiotensina; ABB, bloqueador dos receptores da angiotensina; PDN, prednisolona; IV, intravenoso; CNI, inibidor de calcineurina; MMF, micofenolato de mofetil

Definição de síndrome nefrótica resistente a inibidores de calcineurina

Uma proporção substancial das crianças definidas como SNCR sem causa genética, responderá aos inibidores de calcineurina em um período variável (semanas a meses). As crianças com SNCR inicial que respondem aos inibidores da calcineurina posteriormente permanecem em remissão estável, sem recidivas ou com recidivas infrequentes ou podem evoluir com SNCS secundária. A resistência aos inibidores da calcineurina é definida quando uma criança falha em obter pelo menos remissão parcial após pelo menos 6 meses de tratamento com um inibidor da calcineurina administrado em dose adequada com níveis sanguíneos adequados

Definição de SN resistente a múltiplas drogas

As crianças resistentes aos inibidores da calcineurina podem ser tratadas com outros agentes poupadores de esteroides (consulte “**Desenvolvendo as questões do PICO**”; Fig. 2 e a Tabela Suplementar S2). Pacientes com SNCR são definidos como “resistente a múltiplas drogas” na ausência de remissão completa, após 12 meses de tratamento com 2 agentes poupadores de esteroides com diferentes mecanismos distintos de ação (incluindo inibidores da calcineurina) administrados na dose padrão.

Tabela 1 Definições relacionadas à síndrome nefrótica em crianças

Termo	Definição
Proteinúria nefrótica	UPCR \geq 200 mg / mmol (2 mg / mg) na primeira amostra de urina da manhã ou urina de 24 h \geq 1000 mg / m ² / dia correspondente a 3+ ou 4+ pela tira reagente de urina
Síndrome Nefrótica	Proteinúria nefrótica e hipoalbuminemia (albumina sérica <30 g / l) ou edema

	quando o nível sérico de albumina não estiver disponível
SNCS	Remissão completa dentro de 4 semanas da prednisona ou prednisolona (PDN) na dose padrão (60 mg / m ² / dia ou 2 mg / kg / dia, máximo de 60 mg / dia).
SNCR	Falta de remissão completa dentro de 4 semanas após o tratamento com PDN na dose padrão
Período de confirmação	Período entre 4 e 6 semanas desde o início da PDN, durante o qual se avalia a resposta a doses adicionais de PDN oral e / ou pulsos EV de metilprednisolona e à introdução de inibidores SRAA em pacientes que atingem remissão apenas parcial em 4 semanas. Um paciente que obtém remissão completa em 6 semanas é definido como resposta tardia . O paciente que não obtiver remissão completa em 6 semanas, mesmo que tenha atingido remissão parcial em 4 semanas, é definido como SNCR
Remissão completa	UPCR (com base na primeira amostra de urina matinal ou na urina de 24 h) ≤ 20 mg / mmol (0,2 mg / mg) ou tira reagente negativa ou traço em três ou mais ocasiões consecutivas.
Remissão parcial	UPCR (com base na primeira amostra de urina matinal ou na urina de 24 h) > 20, mas <200 mg / mmol e, se disponível, albumina sérica ≥ 30 g / l.
Recidiva	Recorrência de proteinúria nefrótica. Nas crianças, a recidiva é geralmente avaliada por tira reagente de urina e é, portanto, definida como ≥ 3+ em 3 dias consecutivos, ou UPCR ≥ 200 mg / mmol (2 mg / mg) em uma amostra de urina de primeira manhã, com ou sem reaparecimento de edema em uma criança que anteriormente havia atingido remissão parcial ou completa.
SN resistente a inibidores de calcineurina	Ausência de pelo menos remissão parcial após 6 meses de tratamento com doses

	e/ou níveis adequados de inibidores de calcineurina
SN resistente a múltiplas drogas	Ausência de remissão completa após 12 meses de tratamento com 2 agentes poupadores de esteroides em doses padrão e mecanismo diferente de ação
Resistencia secundaria a esteroides	Crianças com sensibilidade inicial aos esteroides que nas recidivas subsequentes desenvolvem SNCR
SN recorrente pós- transplante	Criança com SNCR apresentando recidiva com proteinúria nefrótica pós-transplante renal, na ausência de outras causas aparentes e / ou a pagamento de pedicelos na biópsia renal. Esse diagnóstico também deve ser considerado em caso de proteinúria persistente (UPCR \geq 100 mg / mmol (1 mg / mg) em paciente previamente anúrico, ou um aumento de UPCR \geq 100 mg / mmol (1 mg / mg) em paciente com proteinúria prevalente no momento do transplante, na ausência de outras causas aparentes.

UPCR Relação proteína / creatinina na urina, SSNS síndrome nefrótica corticossensível, SNCR síndrome nefrótica corticorresistente, PDN prednisolona ou prednisona, RAAS sistema renina-angiotensina-aldosterona

Avaliação diagnóstica inicial da criança com SNCR

Recomenda-se a obtenção de um histórico familiar cuidadoso para manifestações renais e extra renais, incluindo perguntar sobre consanguinidade. Deve se avaliar a presença de doenças renais na família, idade de início, curso clínico incluindo resposta medicamentosa, função renal, biópsia renal e resultados de testes genéticos devem ser obtidos sempre que possível (nível A recomendação forte).

Recomenda-se a realização de um exame físico cuidadoso do paciente incluindo uma busca meticulosa por manifestações extra renais esqueléticas, neurológicas, oculares, auditivas, anormalidades urogenitais, assim como, por causas secundárias (principalmente infecciosas) de SN (Tabela 2) (nível A recomendação forte).

Sugere-se que os exames de sangue, e urina listados na tabela 2 devem ser realizados para avaliação de causas imunológicas ou infecciosas de SNCR e para avaliar o grau de proteinúria, TFG estimado e histologia renal (nível B, recomendação moderada).

Sugere-se que irmãos de pacientes com SRNS realizem um sumário de urina mesmo antes do resultado do teste genético (nível C, recomendação moderada).

Evidência e justificativa

A identificação precoce de formas genéticas de SRNS (listadas na Tabela 3) é importante, pois é improvável que esses pacientes se beneficiem de imunossupressão prolongada e potencialmente prejudicial. O delineamento do histórico familiar para reconhecer formas familiares e, um exame físico cuidadoso para identificar características extra renais (fornecidas na tabela suplementar S7) das condições genéticas são essenciais. Ocasionalmente, a SNCR pode ser secundária a causas infecciosas, principalmente citomegalovírus (CMV), HIV, hepatite B, malária, parvovírus B19 e sífilis. Dentre outras causas de SNCR podemos citar doença falciforme, linfoma, nefropatia membranosa, glomerulonefrite membranoproliferativa, glomerulopatia C3, nefropatia por IgA, lúpus eritematoso sistêmica, síndrome de Alport, amiloidose e microangiopatia trombótica. A pesquisa para essas condições deve ser considerada especialmente em pacientes que apresentam uma redução da TFG estimada (TFGe) e pode incluir testes genéticos, biópsia renal e / ou avaliação do complemento C3, C4, anticorpos antinucleares, anticorpos anti-estreptococos e ANCA. Mais tarde, no curso da doença, uma TFGe baixa pode sinalizar progressão da doença, lesão renal aguda (LRA) ou toxicidade medicamentosa. A ultrassonografia renal incluindo avaliação Doppler auxilia na avaliação de anormalidades congênitas do trato renal e urinário e trombose vascular, que também pode ser uma causa de proteinúria. Dado o risco de 25% de doença em irmãos em caso de SNCR de herança autossômica recessiva, a avaliação da urinálise de irmãos de pacientes é aconselhável.

Indicações para testes genéticos e biópsia renal

Recomenda-se, se disponível, que testes genéticos sejam realizados em todas as crianças diagnosticadas com SNCR primária (nível B, recomendação moderada).

Sugere-se dar prioridade ao teste genético em casos familiares (história familiar de proteinúria / hematúria ou DRC de origem desconhecida), casos com características extra renais e aqueles em preparação para transplante renal (nível C, recomendação fraca).

Recomenda-se uma biópsia renal em todas as crianças diagnosticadas com SNCR, exceto em caso de doença secundária a infecção conhecida ou associado a malignidade, ou potencialmente em casos familiares e / ou sindrômicos ou causas genéticas de SNRS (nota A forte recomendação).

Sugere-se a realização de testes genéticos *antes* de uma biópsia renal em crianças com SNCR, especialmente em casos prioritários (veja acima), desde que os resultados estejam prontamente disponíveis (dentro de algumas semanas) (nível D, recomendação fraca).

Não se recomenda a realização de testes genéticos em pacientes com sensibilidade inicial aos esteroides, que posteriormente desenvolvem corticorresistência no curso da doença (resistência secundária aos esteroides) (nível C, recomendação moderada).

Evidência e justificativa

Teste genético

O teste genético em pacientes com SNCR (i) pode fornecer um diagnóstico inequívoco a pacientes e famílias, (ii) podem desvendar uma forma de SNCR passível de tratamento (por exemplo, coenzima Q10), (iii) pode evitar a necessidade de uma biópsia renal e permitir o desmame precoce da terapia imunossupressora, (iv) pode permitir aconselhamento genético preciso e bem informado incluindo risco de recorrência pós-transplante [23, 24], e (v) pode permitir diagnóstico e manejo adequados de manifestações extra renais [25, 26]. Com o sequenciamento total do exoma (WES), 10 a 30% das crianças são agora diagnosticados como uma doença monogênica [8]. Mutações no NPHS2, WT1 e NPHS1 são os genes causadores de SNCR mais comuns em pacientes europeus, respondendo por 42, 16, e 13% dos casos genéticos, respectivamente [26]. Mutações no gene NPHS2 foram causadoras de SNCR em 20 a 30% dos casos esporádicos em caucasianos [23]. A probabilidade de identificar uma mutação causativa está inversamente relacionado à idade de início da doença e aumenta com história familiar positiva ou com a presença manifestações extra renais [27], mas os genes comumente implicados em uma população podem não ser comuns em outra população [28-30]. Em pacientes com formas monogênicas de SNCR, o tratamento imunossupressor deve ser retirado uma vez que existem evidências que apoiam a ineficácia desse tratamento [31].

Biópsia renal

A biópsia renal permite a exclusão dos demais diferenciais diagnósticos listados acima (por exemplo, nefropatia membranosa) e a confirmação de uma podocitopatia primária (lesões mínimas, glomerulosclerose focal e segmentar, esclerose mesangial difusa). Além disso, permite a detecção e classificação de atrofia tubular, fibrose intersticial e glomerulosclerose como marcadores prognósticos [32, 33]. Portanto, uma vez que uma criança é definida como tendo SNCR, uma biópsia renal deve ser realizada de acordo com padrões atuais, conforme descrito em Material Suplementar para determinar a patologia subjacente antes de iniciar tratamento com inibidores de calcineurina, a menos que uma forma monogênica clara de SNCR reconhecida por não responder à imunossupressão seja identificada. Este achado é particularmente relevante em configurações nas quais o acesso ao teste genético é limitado.

Testes genéticos e aconselhamento

Recomenda-se uma análise abrangente do painel genético (ou seja, um painel de sequenciamento de nova geração que inclua todos os genes conhecidos causadores de SNCR, que atualmente é a abordagem mais custo-efetiva ao teste genético) (os genes estão listados na Tabela 3), a menos que o fenótipo clínico seja sugestivo de uma

condição específica; nesse caso, sugerimos realizar uma análise de um único gene (nível B, recomendação moderada).

Sugere-se determinar a patogenicidade das variantes genéticas identificadas de acordo com as diretrizes da Colégio Americano de Genética Médica [34]. Análise de segregação familiar pode ser realizada em casos selecionados (nível B, recomendação moderada).

Recomenda-se aconselhamento genético para pacientes e seus familiares para ajudá-los a interpretar tanto achados genéticos antecipados quanto imprevistos (nível B, recomendação moderada).

Evidência e justificativa

Recomenda-se a realização de testes genéticos de acordo com os padrões atuais [24, 35]. Isso inclui a confirmação de patogenicidade ou variantes patogênicas prováveis pelo sequenciamento de Sanger. No caso em que não sejam encontradas mutações causais em painéis de genes conhecidos, o sequenciamento completo de exoma ou sequenciamento completo de genoma pode ser considerado, principalmente se houver suspeita de etiologia é alta. Cuidado e conhecimento são necessários para a interpretação de variantes de significado desconhecido [36]. Pacientes e suas famílias podem não entender o significado dos achados genéticos se não tiverem acesso a aconselhamento genético [37].

Rastreo de infecções

Recomenda-se a avaliação de tuberculose subclínica de acordo com as diretrizes específicas de cada país (por exemplo, radiografia de tórax, teste tuberculínico, ensaio quantiferon), em caso de suspeita clínica ou em caso de residência ou viagem para áreas endêmicas (nível C, recomendação moderada).

Sugere-se testes para hepatite B, C, sífilis e HIV: (i) no sentido de descartar causas secundárias de SN e (ii) antes da imunossupressão, especialmente do rituximabe, dada a endemicidade dessas infecções em vários países (nível C, recomendação fraca).

Evidência e justificativa

Com base na prevalência de doenças específicas de cada país e avaliação individual de risco, pesquisa diagnóstica de infecções causadoras de formas secundárias de SNCR deve ser realizada.

Tabela 2 Avaliação inicial e de acompanhamento da criança com SNCR

Avaliação	Inicial	Acompanhamento
Avaliação clínica		
Anamnese I- Incluindo os resultados das avaliações domiciliares de tira reagente urinária em casa, atividade física, episódios de febre, dor, desconforto	X	A cada 3 meses

abdominal, inchaço, fadiga, frequência escolar, adesão ao medicamento, ciclo menstrual em adolescentes do sexo feminino		
- Busca de fatores de risco para causas secundárias (doença falciforme, HIV, LES, HepB, malária, parvovírus B19) - Verificar risco para tuberculose em áreas endêmicas antes de iniciar medicamentos imunossupressores	X	De acordo com as necessidades
Exame clínico	X	A cada 3 meses
- Avaliação do estado de hidratação, incluindo sinais de edema (por exemplo, ascite, derrame pericárdico e pleural), tetania, linfadenopatia - Sinais de toxicidade de drogas (por exemplo, olhos, pele) -Avaliação musculoesquelética -Medida de pressão arterial	X	A cada 3 meses A cada 3 meses, se possível, monitorização ambulatorial de pressão arterial a cada 12 meses
- Características extra renais, por exemplo, dismorfismo, ambiguidade genital -Exame neurológico completo e avaliação padronizada do estado cognitivo -Estado puberal: estágio de Tanner, volume testicular em meninos (em pacientes com idade > 10 anos)	X	De acordo com as necessidades De acordo com as necessidades ou a cada 12 meses A cada 12 meses
Antropometria - Gráfico de crescimento: altura / comprimento, peso, - Perímetro cefálico <2 anos - Cálculo do IMC e velocidade anual de crescimento	X	A cada 3 meses (mensal no RN/lactente)
Vacinação - - Verificar e completar, especialmente vacinas pneumocócica, meningocócica, Hemophilus nfluenzae e varicela-zoster, se disponível	X	A cada 12 meses ou de acordo com as necessidades
História familiar: manifestações renais extra renais e consanguinidade	X	A cada 12 meses ou de acordo com as necessidades
Bioquímica		

-Função tireóidea (T3, FT4, TSH)	X	- A cada 12 meses ou quando necessário, especialmente em pacientes com proteinúria persistente
IgG	X	- Em infecções recorrentes
Glicemia/glicemia de jejum	X	- A cada 6 meses ou quando necessário
HbA1c	X	- A cada 12 meses ou quando necessário
C3, anticorpos antinucleares ds-DNA, ENA, ANCA	X	- A cada 12 meses ou quando necessário
HBs-Ag, anti-HCV-IgG, sorologia para sífilis e HIV	X Condicional	-Quando necessário
Avaliação de títulos sorológicos de proteção vacinal	X	Antes do início da prednisona e quando necessário
	X	Anual ou quando necessário
Genética Sequenciamento de próxima geração (NGS) / Sequenciamento total de exoma (WES)	X	Triagem genética estendida para pacientes com SNCR, dependendo de novos achados (Tabela 3); sequenciamento completo do exoma, se indicado Antes do transplante, se não anteriormente
Monitorização de medicamentos Ciclosporina e tacrolimus: nível sérico no nadir		-Semanalmente durante o período de titulação (por 4 semanas), a cada 3 meses ou conforme apropriado
Micofenolato Mofetil/cinética de ácido micofenólico (2 h)*		-AUC após 4 semanas de tratamento, posteriormente a cada 6 a 12 meses ou conforme apropriado
Rituximab		-Contagem de linfócitos B CD19: basal, 1 mês após a primeira dose (nadir), a cada 1-3 meses até a recuperação dos linfócitos B
Estatinas: creatinofosfoquinase (CPK)		- A cada 6 meses nos pacientes recendo estatinas
Corticoterapia prolongada		- Exame oftalmológico para avaliação de catarata e pressão intraocular -Densidade mineral óssea por DEXA lombar

Imagem		
Ultrassonografia renal: ecogenicidade renal e tamanho dos rins	X	Na apresentação, obrigatório antes da biópsia renal
Ultrassom do abdome e espaço pleural (ascite, derrame, trombose)	X	De acordo com a necessidade
Ecocardiograma (massa do ventrículo esquerdo, derrame cavitário)	X	A cada 12 meses em pacientes hipertensos, em caso de edema grave
Radiografia de tórax		Se necessário
Radiografia do punho esquerdo (avaliação da idade óssea em crianças de > 5 anos, mineralização)	X opcional	A cada 12 meses
	X	
Biópsia renal	X	Ver texto: no diagnóstico e, posteriormente, se indicado: no caso de queda inexplicada da TFGe, aumento inexplicado da proteinúria, para descartar e / ou monitorar a nefrotoxicidade de inibidores de calcineurina durante o tratamento prolongado (<2 anos)
Avaliação nutricional Avaliação e aconselhamento de uma nutricionista sobre ingestão de sal, potássio, calorias e proteínas	X	A cada 3 meses (mais frequentemente em neonatos/ lactentes, pacientes desnutridos e pacientes com DRC estágio 4-5)
Avaliação do comprometimento extra renal Dependendo da doença subjacente e características extra renais clinicamente evidentes: - RM do cérebro (por exemplo, microcefalia, atraso psicomotor, retardo mental, epilepsia mioclônica, tremor, ataxia, hipotonia) - Avaliação interdisciplinar pela: - Oftalmologia (por exemplo, microcoria, catarata, glaucoma, atrofia óptica, ceratocone, manchas maculares, lenticonus, nistagmo), - Cardiologia (por exemplo, defeitos cardíacos congênitos) - Endocrinologia (genitália ambígua, puberdade retardada, amenorreia primária, pseudo-hermafroditismo, diabetes mellitus), - Dermatologia (por exemplo, epidermólise bolhosa),	X Se indicado	Se indicado

- Ortopedia (patela ausente ou hipoplásica, displasia espondiloepifisária), - Imunologia (imunodeficiência de células T), - Hematologia (trombocitopenia com plaquetas grandes, corpos de Döhle), - Otorrinolaringologia (perda auditiva neurossensorial)		
--	--	--

a. os dados antropométricos devem ser comparados com os padrões nacionais ou internacionais atualizados (gráficos da OMS [20])

b $eGFR (ml / min / 1,73 m^2) = k \text{ altura (cm)} / \text{creatinina plasmática (mg / dl)}$; onde k é uma constante = 0,413 quando se utiliza creatinina medida por método enzimático, quando se utiliza creatinina medida por Jaffe manter k da fórmula inicial de Schwartz < 1 ano = 0,45; Adolescentes masculinos = 0,7; Todos as outras idades = 0,55 (nota do tradutor) Em pacientes desnutridos ou obesos, devem ser usadas equações baseadas em cistatina [21]

c. cinética de ácido micofenólico (2 h)*: Segundo Gellerman et al. [22]

Tabela 3: Genes que devem ser incluídos no sequenciamento de próxima geração em uma criança com SNCR (de [8])

Gene	Herança	Número de acesso.	Doença
<i>ACTN4*</i>	AD	NM_004924	SNCR familiar e esporádica (em geral adulto)
<i>ADCK4*</i>	AR	NM_024876	SNCR
<i>ALG1</i>	AR	NM_019109	Alteração congênita da glicosilação
<i>ANKFY1</i>	AR	NM_001330063.2	SNCR pediátrica
<i>ANLN</i>	AD	NM_018685	GEFS (em geral adulto)
<i>ARHGAP24</i>	AD	NM_001025616	GEFS
<i>ARHGDI1</i>	AR	NM_001185078	SNC
<i>AVIL</i>	AR	NM_006576.3	SNCR
<i>CD151</i>	AR	NM_004357	SN, lesões bolhosas pre-tibiais, surdez neurossensorial, estenose bilateral do ducto lacrimal, distrofia ungueal, talassemia minor
<i>CD2AP</i>	AD/AR	NM_012120	GEFS/SNCR
<i>CFH</i>	AR	NM_000186	GNMP tipo II + SN
<i>CLCN5</i>	XR	NM_001127898.4	Doença de Dent ± GEFS ± hipercalcuria e nefrolitíase
<i>COL4A3*</i>	AR	NM_000091	GEFS Doença de Alport
<i>COL4A4</i>	AR	NM_000092	GEFS Doença de Alport
<i>COL4A5*</i>	XR	NM_000495	GEFS Doença de Alport
<i>COQ2</i>	AR	NM_015697	Doença mitocondrial / nefropatia isolada
<i>COQ6</i>	AR	NM_182476	SN ± surdez neurossensorial; EMD
<i>CRB2*</i>	AR	NM_173689	SNCR
<i>CUBN</i>	AR	NM_001081	Proteinúria nefrótica intermitente ± epilepsia
<i>DGKE*</i>	AR	NM_003647	Síndrome hemolítico-urêmica, SNCR
<i>DLC1</i>	AR	NM_182643.3	SNCS e SNCR pediátrica e do adulto
<i>E2F3</i>	AD	NM_001949	GEFS + retardo mental (deleção total do gene)
<i>EMP2</i>	AR	NM_001424	SNCS e SNCR (início na faixa etária pediátrica)
<i>FAT1</i>	AR	NM_005245.4	Combinação de SNCR, ectasia tubular,

			hematúria, e glomerulopatia da fibronectina facultativa
<i>FN1</i>	AD?	NM_212482.3	Glomerulopatia da fibronectina
<i>GAPVD1</i>	AR	NM_001282680.3	SN de início precoce
<i>INF2</i>	AD	NM_022489	SNCR Familiar e esporádica, neuropatia de Charcot-Marie-Tooth associada a GEFS
<i>ITGA3</i>	AR	NM_002204	Pneumopatia intersticial congênita, SN e Epidermólise bolhosa leve
<i>ITGB4</i>	AR	NM_000213	Epidermólise bolhosa e atresia pilórica + GEFS
<i>ITSN1</i>	AR	NM_003024.3	SNC/SNCR/SNCS (com LM/ GEFS na biópsia)
<i>ITSN2</i>	AR	NM_019595.4	SNCS/SNCD (com LM/GNMP na biópsia)
<i>KANK1</i>	AR	NM_015158	SNCS
<i>KANK2</i>	AR	NM_015493	SNCS/SNCD ± hematuria
<i>KANK4</i>	AR	NM_181712	SNCR + hematuria
<i>KIRREL1</i>	AR	NM_018240.7	SNCR
<i>LAGE3</i>	AR	NM_006014.4	SN com microcefalia primária
<i>LAMA5</i>	AR	NM_005560.6	SN infantil
<i>LAMB2*</i>	AR	NM_002292	Sd. de Pierson
<i>LCAT</i>	AR	NM_000229.2	Doença de Norum d
<i>LMNA</i>	AD	NM_170707	Lipodistrofia familiar parcial + GEFS
<i>LMX1B*</i>	AD	NM_002316	Sd. unha - patela; também GEFS sem envolvimento extrarenal
MAFB	AD	NM_005461.5	GEFS com Sd de Duane
MAGI2	AR	NM_012301.4	SN ± deficit neurologico
<i>MMACHC</i>	AR	NM_015506.3	Deficiência de Cobalamina C, TMA, SN
<i>MYO1E*</i>	AR	NM_004998	SNCR familiar
<i>NEU1</i>	AR	NM_000434.4	Nefrosialidose (sialidose tipo II + SN da criança)
<i>NPHP4</i>	AR	NM_015102.5	Nefronftose com GEFS e proteinúria nefrótica
<i>NPHS1*</i>	AR	NM_004646	SNC/SNCR
<i>NPHS2*</i>	AR	NM_014625	SNC, SNCR
<i>NUP85</i>	AR	NM_024844.5	SNCR
<i>NUP93*</i>	AR	NM_014669	SNCR da criança
<i>NUP107*</i>	AR	NM_020401	SNCR da criança
<i>NUP160</i>	AR	NM_015231.2	SNCR
<i>NUP205</i>	AR	NM_015135	SNCR da criança
<i>NXF5</i>	XR	NM_032946	GEFS em co-segregação com bloqueio de ritmo cardíaco
<i>OCRL*</i>	XR	NM_000276	Doença de Dent-2, Sd de Lowe , ± GEFS, ± Proteinúria nefrótica
<i>OSGEP</i>	AR	NM_017807.4	SN com microcefalia primaria
<i>PAX2</i>	AD	NM_003987	GESF início adulto sem manifestação extra renal
<i>PDSS2</i>	AR	NM_020381	Sd de Leigh
<i>PLCe1</i>	AR	NM_016341	SNC /SNCR
<i>PMM2</i>	AR	NM_000303	Alteração congênita da glicosilação
<i>PODXL*</i>	AD	NM_005397	GEFS
<i>PTPRO</i>	AR	NM_030667	SN
<i>SCARB2</i>	AR	NM_005506	Sd. mioclonus de ação/ falência renal

± perda auditiva

<i>SGPL1</i>	AR	NM_003901.4	Insuficiência adrenal primária e SNCR
<i>SMARCAL1</i>	AR	NM_014140	Displasia imuno-ossea de Schimke
<i>SYNPO</i>	AD	NM_007286	GESF esporádica (mutações promotoras)
<i>TBC1D8B</i>	XR	NM_017752.3	SNCR com GESF de início precoce
<i>TNS2</i>	AR	NM_170754.3	SNCS/SNCD (com LM/GESF/EMD na biopsia)
<i>TP53RK</i>	AR	NM_033550.4	SN com microcefalia primária
<i>TPRKB</i>	AR	NM_001330389.1	SN com microcefalia primária
<i>TRPC6*</i>	AD	NM_004621	SNCR familiar e esporádica (predominam adultos)
<i>TTC21B</i>	AR	NM_024753	GESF com envolvimento tubulointersticial
<i>WDR73</i>	AR	NM_032856	Sd Galloway-Mowat s (microcefalia e SNCR)
<i>WT1*</i>	AD	NM_024426	SNCR esporádica (criança, pode se associar a : Genitália anormal); Sd Denys-Drash e Sd Frasier
<i>XPO5</i>	AR	NM_020750	SNCR da criança
<i>ZMPSTE24</i>	AR	NM_005857	Displasia mandibuloacral com GESF
<i>MYH9</i>	AD/assoc.	NM_002473	Doença MYH9-relacionada; Sd Epstein e Sd Fechtner
<i>APOL1*</i>	alelos de risco G1, G2	NM_003661	#

* Genes com mutação provável ou conhecida ou alelo de risco, nesta coorte

Maior susceptibilidade a GESF e DRC terminal em Afroamericanos, hispano americanos e pessoas de etnia africana

AD autossômico dominante, AR autossômico recessivo, Sd síndrome, SN Síndrome Nefrótica, SNCR Síndrome Nefrótica congênita, EMD esclerose mesangial difusa, DRC doença renal crônica, GESF glomerulosclerose focal e segmentar, GNMP glomerulonefrite membranoproliferativa, SNCS síndrome nefrótica corticossensível, SNCD síndrome nefrótica corticodependente, SNCR síndrome nefrótica corticorresistente

Tratamento

Tratamento não imunossupressor de primeira linha em crianças com SRNS

- Recomendamos iniciar os iSRAA com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) assim que o diagnóstico de SRNS for feito (Fig. 2) (grau B, recomendação moderada).
- Sugerimos quantificar a alteração da proteinúria na primeira manhã após o início da terapia com iSRAA (grau D, recomendação fraca).
- Sugerimos atingir as dosagens máximas toleradas apresentadas na Tabela S8 de acordo com a tolerância (grau C, recomendação fraca).
- IECA ou BRA devem ser usados com cautela em pacientes com DRC estágio 4, e eles não devem ser iniciados ou devem ser interrompidos em caso de depleção de volume intravascular, lesão renal aguda (LRA), hipercalemia ou vômitos / diarreia (grau X, recomendação forte).
- Sugerimos o uso de iSRAA que apresentem metabolismo não renal (ou seja, ramipril e BRA), uma vez que não se acumulam em insuficiência renal (grau D, recomendação fraca).
- Nas adolescentes do sexo feminino, a contracepção deve ser garantida para evitar os efeitos teratogênicos do iSRAA (grau X, recomendação forte).

Evidência e justificativa

Nos pacientes com DRC, o bloqueio do SRAA por IECA ou BRA diminui a pressão intraglomerular, desacelera a progressão da DRC, e reduz a proteinúria [38–42]. Recomendamos objetivar as doses máximas aprovadas, desde que toleradas, uma vez que são esperados efeitos antiproteinúricos dose dependente dos IECA com reduções de ~30% [39]. Remissões completas foram relatadas em crianças com SNCR após terapia com ACEi ou BRA sem outros medicamentos além da **dose oral diária de prednisona/prednisolona** [43].

Portanto, em crianças com SRNS confirmado ou suspeito, esse tratamento pode ser iniciado em 4 semanas a partir do início da **dose oral diária de prednisona/prednisolona**, durante o chamado período de confirmação. Contudo,

ACEi / BRA podem aumentar o risco de LRA, especialmente em pacientes com DRC avançada ou depleção de volume intravascular [44, 45]. O tratamento combinado com ACEi e BRA é desencorajado devido ao aumento do risco de eventos adversos, incluindo LRA e morte [46]. Agentes com metabolismo não renal devem ser preferidos, pois não se acumulam em DRC (Tabela S8) [44]. A contracepção é essencial em adolescentes do sexo feminino para evitar a fetopatia por bloqueadores do SRAA [47].

Tratamento imunossupressor de primeira linha em crianças com SRNS

- Recomendamos os inibidores de calcineurina (IC) (ciclosporina ou tacrolimus) como terapia imunossupressora de primeira linha em crianças com SNCR devendo ser iniciada assim que o diagnóstico tenha sido confirmado (fig. 2) (grau B, recomendação moderada).
- Sugerimos a redução gradual do tratamento com **dose oral diária de prednisona/prednisolona**, assim que o diagnóstico de SNCR tenha sido estabelecido e a interrupção da terapia de **dose oral diária de prednisona/prednisolona** após 6 meses (grau D, recomendação fraca).
- Recomendamos cessar ou atrasar o tratamento com IC em pacientes com TFGe <30 ml / min / 1,73 m², LRA e / ou hipertensão não controlada (grau X, Recomendação forte).
- Recomendamos cessar IC e interromper o tratamento com **dose oral diária de prednisona/prednisolona** em pacientes com evidência de uma forma monogênica de SNCR (grau B, recomendação moderada).
- Quando os IC não estiverem disponíveis ou não estiverem acessíveis, sugerimos ciclofosfamida (CPH) [intravenosa ou via oral] com ou sem esteroides em altas doses (grau D, recomendação fraca).
- Recomendamos conscientizar pacientes e familiares sobre possíveis efeitos colaterais da medicação imunossupressora conforme indicado na Tabela 4 (grau X, recomendação forte).

Evidência e justificativa

Inibidores da calcineurina (IC)

O uso da IC como terapia de primeira linha em crianças com SNCR foi avaliado em 8 ensaios clínicos randomizados comparando a eficácia da ciclosporina (CsA) com placebo [48], sem tratamento [49, 50], MPDN intravenoso [51], MMF com dexametasona [52] ou tacrolimus (TAC) [53, 54] e CsA ou TAC com administração intravenosa de CPH [55, 56], sobre o resultado comparando “número com remissão completa ou remissão parcial” (Tabela Suplementar S2). CsA comparado com placebo, nenhum tratamento ou MPDN intravenoso observou-se resultado superior (~ 75% vs. 22%), independentemente da histopatologia (risco relativo 3,50 (IC 95% 1,04–9,57) [14]. Não houve diferença no resultado quando o TAC foi comparado com CsA (risco relativo 1,05 [IC 95% 0,87-1,25]) [14, 53, 54]. CsA ou TAC foi mais eficaz que a CPH intravenosa (78% vs. 40%; risco relativo 1,98 [IC95% 1,25–3,13]) [55, 56]. CsA

comparado com MMF em combinação com dexametasona foi igualmente eficaz (46% vs. 33%; taxa de risco 1,38 [95% IC 0,9-2,10] [52]. O TAC foi mais eficaz quando

comparado com o FMM para manter a remissão (90% vs. 45%; risco relativo 2,01 [IC95% 1,32–3,07] [57]. Quando CsA foi comparado com placebo, nenhum tratamento ou MPDN, não foram encontradas diferenças em relação ao número de pacientes que desenvolvem DRCT, mas os números eram muito pequenos [48, 51, 58]. Quando os IC foram comparados com a CPH intravenosa, houve um aumento nos efeitos adversos graves com a CPH, mas não houve diferença em nefrotoxicidade persistente ou morte [55]. Não foram detectadas diferenças nas comparações de CsA, MMF + dexametasona ou TAC em termos de resultados de DRCT, ou declínio de 50% na TFGe [52, 53, 55, 57].

O tratamento com INC é desencorajado em pacientes com TFGe reduzida, LRA e / ou hipertensão não controlada devido aos seus efeitos nefrotóxicos. No entanto, em pacientes com DRC crônica e nenhuma outra opção para controle da doença, os INC podem melhorar a proteinúria e a sobrevivência renal a longo prazo [59].

Pacientes com SRNS que não apresentem pelo menos remissão parcial com IC por 6 meses são considerados resistentes aos IC, e aqueles que não respondam aos IC associados a outro agente mecanicamente distinto por 12 meses contínuos de terapia são identificados como multidroga resistentes (vide supra). Se uma forma monogênica conhecida de SRNS for identificada em um paciente que não responda à imunossupressão e nenhuma resposta à imunossupressão tenha sido previamente observada nesse paciente, a imunossupressão deve ser interrompida. Sugerimos que os pacientes nessa categoria permaneçam sem imunossupressão, porém continuem com a terapia com iSRAA até atingirem estágios avançados de DRC e não puderem mais tolerar iSRAA (Fig. 2).

Agentes alquilantes em locais com recursos limitados

Quando comparado com PDN / placebo, o CPH não demonstrou diferença no resultado de remissão completa (risco relativo 1,06 IC95% 0,61-1,87) [60, 61]. No geral, 36% das crianças CPH em comparação com 35% no PDN alcançaram remissão [60]. Taxas de remissão semelhantes foram observadas em pacientes que receberam CPH por via intravenosa ou oral (cada ~ 50%) [14,

62-64]. A resposta à CPH relatada em alguns estudos observacionais pode indicar certa sobreposição de SSNS e SRNS [65, 66]. Estudos mais antigos podem ter incluído crianças com causas monogênicas da SN, dado que o teste genético não estava comumente disponível para pacientes antes de 2000– 2010, resultando em baixas taxas de resposta à CPH. CPH pode ser testado para induzir remissão em ambientes com recursos limitados, mas deve ser interrompido em caso de não resposta. Como o clorambucil não foi avaliado em nenhum ERC, não fazemos sugestões para o seu uso.

Tabela 4 Complicações comuns relacionadas a medicamentos e efeitos colaterais a serem avaliados para monitoramento do paciente

Medicamento	EFEITO ADVERSO COMUM	Prevenção
TODOS	Infecções recorrentes (bacterianas, virais e fúngicas)	Dose adequada, mas mínima da medicação imunossupressora Vacinação (se possível)
Glicocorticoides	Sd Cushing Hipertensão Intolerância a glicose Retardo de crescimento Redução da densidade mineral óssea Catarata/ glaucoma Alterações comportamentais	Uso cuidadoso Evitar tratamentos prolongados Uso de agentes poupadores de esteroides
Inibidores de calcineurina	Hipertensão Nefrotoxicidade Cãibras nas pernas Hipomagnesemia Interação com outras drogas	Dose adequada, mas mínima de medicação imunossupressora adaptada por monitoramento farmacológico; Redução de dose em caso de efeitos colaterais importantes
Tacrolimus (específico)	Intolerância a glicose e diabetes mellitus	
Ciclosporina A (específico)	Hipertricose/ Hiperplasia Gengival	
MMF	Hematologia: - Leucopenia / neutropenia - Pancitopenia Intolerância gastrointestinal (náusea, vômito, dor abdominal, diarreia) Perda de peso Problemas dermatológicos: - Verrugas - Neoplasia da pele Neurológica: - Dores de cabeça - Parestesias - Cãibras nas pernas	Dose adequada, mas mínima de medicação imunossupressora adaptada por monitoramento farmacológico; Proteção solar/ UV adicional
Rituximab	Vacinação para	- <i>Pneumonia por</i>

		<p><i>Pneumocystis jirovecii</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacinação para hepatite B - Pre-medicação <p>Premedication</p>
--	--	---

Protocolo de INC, monitoramento e co-intervenções

- Sugerimos uma dose inicial de CsA de 3-5 mg / kg / dia (máx. 250 mg / dia) administrados por via oral duas vezes ao dia (grau B, recomendação fraca).
- Sugerimos titular a dosagem de CsA pelo menos diariamente visando níveis de CsA no sangue total entre 80 e 120 ng / ml com base em ensaios validados com base em ensaios validados contra espectrometria de massa *em tandem* (grau B, recomendação fraca).
- Sugerimos uma dose inicial de TAC de 0,1 a 0,2 mg / kg / dia (máximo de 5 mg / dia) por via oral duas vezes ao dia (grau B, recomendação fraca).
- Sugerimos titular a dose de TAC objetivando níveis entre 4 e 8 ng / ml. Sugerimos também intervalos de titulação de pelo menos 3 dias (grau B, recomendação fraca).
- Sugerimos monitorar os níveis mínimos de CsA / TAC pelo menos semanalmente até que os níveis-alvo sejam atingidos e, a cada 1– 3 meses em conjunto com a creatinina sérica como parâmetro de segurança (grau D, recomendação fraca) (Tabela 2).
- Recomendamos reduzir a dose de INC ou cessar sua administração se a TFG_e diminuir abaixo de 30 ml / min / 1,73 m² (grau X, recomendação forte)

Evidência e justificativa

Embora o monitoramento do nível de CsA 2 h após a dose (C₂) seja o ponto único mais preciso para avaliação do nível terapêutico [67], os níveis alvo de C₂ em pacientes com SRNS não estão amplamente estabelecidos ou práticos para o uso rotineiro. Ao invés disso, medições séricas de nível mínimo por espectrometria de massa em tandem, são recomendadas. Essas amostras fornecem leituras menores do que os imunoenaios, previamente usados anteriormente. Os intervalos de níveis de CSA relatados em ensaios

clínicos randomizados variam amplamente [48, 49, 52, 53, 56, 58]. Estudos mais recentes usam níveis mais baixos de CsA (vales de 80 a 150 ng / ml), com uma dose inicial inicial de 5–6 mg / kg / dia [53-55, 57]. Como mesmo baixos níveis mínimos de CsA podem estar associados à nefrotoxicidade em longo prazo em crianças com SN, sugerimos níveis mínimos de CsA de 80–120 ng / ml, , embora níveis mínimos maiores possam ser mais eficazes, esta opção deve ser analisada em conjunto com a creatinina sérica como parâmetro de segurança. Altas dosagens de CsA (níveis de $C_2 > 600$ ng / ml) mostraram risco aumentado de nefrotoxicidade por CsA, especialmente quando administradas em combinação com iECA / BRA em crianças com SNCD [68] Os níveis devem ser monitorados semanalmente até o estado de equilíbrio e depois a cada 1-3 meses.

Duração do tratamento INC

- Sugerimos um período mínimo de tratamento de 6 meses para determinar a resposta aos INC (grau B, recomendação fraca).
- Recomendamos que os INC sejam interrompidos se remissão parcial não for alcançada em 6 meses (grau B, recomendação moderada).
- Se a remissão completa for alcançada, as doses de INC devem ser reduzidas para a menor dose necessária para manter a remissão. Sugerimos, também, que nesses pacientes se considerar descontinuar os INC em 12 a 24 meses para reduzir o risco de nefrotoxicidade (grau C, recomendação fraca). Nesses pacientes, a troca para o MMF pode ser considerada para minimizar a nefrotoxicidade e manter a remissão (vide infra).
- Se ocorrerem recaídas após a descontinuação dos INC, sugerimos reiniciar os INC para um teste juntamente com 4 semanas de PDN oral em altas doses. Alternativamente MMF pode ser considerado (grau C, recomendação fraca).
- Se remissão parcial for alcançada, sugerimos continuar INC na mesma dosagem por um período mínimo de 12 meses (grau C, recomendação fraca).

Evidência e justificativa

Devido ao risco de nefrotoxicidade e efeitos colaterais relacionados à imunossupressão em longo prazo (ver Tabela 4), os INC devem ser descontinuados após 6 meses se não sem alcançar, pelo menos, uma remissão parcial. Se a remissão completa for alcançada, sugerimos considerar a interrupção dos IC após 12 a 24 meses. Veja "Tratamento de recaída" para terapia de recaída.

Micofenolato Mofetil

- Se a imunossupressão for considerada em uma criança com SNCR e TFG_e <30 ml / min / 1,73 m², sugerimos que utilizar MMF em vez de INC, devido ao risco de nefrotoxicidade com INCN (grau C, recomendação fraca).
- Sugerimos considerar o uso do MMF para manter a remissão em crianças com SNCR em remissão após INC se desenvolverem uma recidiva sensível aos esteroides (grau C, recomendação fraca).
- Em pacientes com SNCR que atingiram remissão completa em terapia com INC por pelo menos 12 meses, sugerimos considerar a conversão em MMF como um agente imunossupressor alternativo em vez de continuar com os ICs (grau C, recomendação fraca).

Evidência e justificativa

Se a imunossupressão for considerada em uma criança com SNCR e

TFG_e <30 ml / min / 1,73 m², MMF pode ser usado para evitar nefrotoxicidade do INC. CsA não se mostrou superior em alcançar remissão quando comparado ao MMF em combinação com dexametasona (45% vs. 33%) [52]. Quando uma criança com SNCR alcança remissão após a terapia com INC, mas subsequentemente apresenta uma recidiva sensível aos esteroides, com base em estudos randomizados controlados (ERC) de avaliação do MMF na SNCS recorrente [22, 69, 70], o MMF pode ser utilizado para manter a remissão. A lógica para mudar para um protocolo imunossupressor sem INC é evitar toxicidade com uso prolongado de INC. Um protocolo de conversão INC para MMF foi aplicado com sucesso em crianças com SNCR após uma média de 1,7 anos de terapia com INC com monitoramento regular de medicamentos [71]. No entanto, em um ERC conversão de TAC para MMF mostrou-se inferior para manter a remissão em pacientes que alcançaram remissão pelo TAC [57] Sugerimos uma dose inicial de MMF de 1200 mg / m² por dia, e realização de monitoramento terapêutico de medicamentos em pacientes com SNCR visando uma exposição ao ácido micofenólico (AUC) > 50 µg × h / ml com base nos resultados em pacientes com SNCS [22].

Repetir a biópsia renal

- Se houver uma queda inexplicada no TFG_e ou aumento de proteinúria durante o acompanhamento, sugerimos considerar uma nova biópsia renal para avaliação da nefrotoxicidade do INC (grau C, recomendação fraca).
- Sugerimos considerar nova biópsia renal naqueles pacientes com exposição prolongada à CNI (> 2 anos) ou quando reiniciar um segundo curso de tratamento INC (grau C, recomendação fraca).

Evidência e justificativa

Uma diminuição inexplicada da TFGe ou um aumento na proteinúria pode ser devido à progressão da doença ou toxicidade do medicamento, especialmente em pacientes em tratamento prolongado com INC. Este último é traduzido por presença de hialinização arteriolar e vacuolização do músculo liso, colapso glomerular isquêmico, hiperplasia do aparelho justaglomerular, fibrose intersticial (striped) e atrofia tubular em microscopia óptica e dano mitocondrial em microscopia eletrônica [72].

Co-intervenção com glicocorticóides

- Não recomendamos rotina prolongada (> 6 meses) de tratamento de PDN em conjunto com IC e iSRAA (grau C, recomendação moderada).
- Sugerimos redução gradual do PDN após o início da INC da seguinte maneira: 40 mg / m² dias alternados por 4 semanas, 30 mg / m² dias alternados por 4 semanas, 20 mg / m² dias alternados por 4 semanas, 10 mg / m² dias alternados por 8 semanas, e descontinuar posteriormente (grau D, recomendação fraca).

Evidência e justificativa

A prednisona foi usada como co-intervenção em vários ensaios clínicos randomizados [52, 53, 55, 56]. A dose e a duração do PDN variaram de 1 mg / kg / dia por 6 meses dias alternados a 0,3 mg / kg / dia por 6 meses. Não há evidências de que o tratamento prolongado com PDN oral seja benéfico em pacientes com SNCR, mas pode causar toxicidade por esteroides; portanto, sugerimos uma redução gradual do PDN usando o regime listado acima, [73, 74]. PDN pode ser descontinuada mais rapidamente, especialmente em pacientes com toxicidade ao glicocorticóide. No entanto, isso não se aplica a uma proporção de pacientes com SNCR que alcançam remissão completa com INC e subsequentemente se comportam como pacientes com SNCD. Estes pacientes podem ser tratados com doses baixas adicionais de PDN oral em dias alternados.

Abordagens de segunda linha

- Pacientes com SNCR que não conseguem atingir, pelo menos, remissão parcial com INC (e que não possuem genética ou sindrômica) deveriam ser abordados para participação em um ensaio clínico avaliando novas terapias potenciais para SNCR (não classificado).
- Se não houver um ensaio clínico disponível, o uso de rituximabe pode ser considerado (grau C, recomendação fraca).

- Sugerimos a administração de duas infusões de rituximabe na dose de 375 mg / m² por infusão, a fim de reduzir a contagem de células CD19 abaixo de 5 por microlitro ou 1% (geralmente 1-2 infusões em 2 semanas) (grau C, recomendação fraca).
- O rituximabe não deve ser administrado se houver tuberculose, hepatite B ou infecções pelo vírus JC. Em caso de suspeita clínica e antecedentes endêmicos, os pacientes devem ser triados por radiografia de tórax, teste de pele ou sanguíneo para tuberculose, sorologia para HBs-Ag no caso de enzimas hepáticas elevadas e exame do líquido espinhal em caso de sintomas neurológicos que sugerem infecção pelo vírus JC antes de iniciar o rituximabe (grau X, recomendação forte).
- Em pacientes resistentes ao rituximabe ou intolerantes ao rituximab, o uso de ofatumumab e terapias extracorpóreas de purificação sanguínea tais como plasmaferese, imunoadsorção ou aférese lipídica podem ser consideradas (grau C, recomendação fraca).

Evidência e justificativa

Estudos observacionais demonstraram remissões completas em ~ 30% dos pacientes tratados com rituximabe como terapia de resgate para SNCR multirresistente [75–85]. Entretanto, o rituximabe não foi superior aos protocolos de tratamento, incluindo troca plasmática e imunoadsorção [85]. Na maioria dos estudos, pacientes com SNCR multirresistente receberam rituximabe na dose de 375 mg/m² por infusão e 1-2 infusões por 2 semanas foram geralmente suficientes para reduzir a célula CD19 abaixo de 5 por microlitro ou 1% da contagem de linfócitos. Nos pacientes com remissão parcial ou completa, primeira proteinúria AM e a contagem de células B devem ser monitoradas e um segundo ciclo de rituximabe deve ser administrado quando a proteinúria aumenta substancialmente após a reconstituição de células B (células CD19 > 5 por microlitro ou 1% da contagem de linfócitos).

Contraindicações para o rituximab incluem infecções por vírus da hepatite B, tuberculose ou JC. Recomenda-se profilaxia com cotrimoxazol e a conclusão e complementação do esquema de vacinação adequado à idade (consulte as seções Profilaxia antibiótica e Vacinação). Os níveis séricos de IgG devem ser monitorados após tratamento com rituximabe, uma vez que os mesmos foram observados baixos em ~ 30% dos pacientes [86, 87]. Em vários pequenos estudos pediátricos, casos resistentes ou intolerantes ao rituximabe e, também, pacientes sem tratamento prévio com rituximabe obtiveram remissão completa com o agente alternativo de eliminação de células CD20 ofatumumab [88-90]. O ofatumumab foi administrado em dois estudos em um com dose inicial de 300 mg/1,73 m² (máx. 300 mg) seguida de 5 doses semanais de 2000 mg/ 1,73 m² (máx. 2000 mg) [89, 90] e em um único relato de caso 750 mg/1,73 m² [88]. Várias terapias farmacológicas e extracorpóreas têm sido aplicadas experimentalmente em pacientes com SNCR multirresistente. Remissão parcial ou completa foi observada em relatos de casos individuais ou, em alguns casos, em pequenas séries de pacientes recebendo plasmaferese, imunoadsorção, aférese lipídica

[91–93], inibidor de B7-1 abatacept [94-96] e galactose oral [97-99]. Inclusão de pacientes em ensaios clínicos testando essas e outras novas terapias têm sido fortemente incentivadas (os estudos em andamento estão listados aqui: <https://rimhealthgateway.com/trials-research/>).

Retirada de imunossupressão em paciente que não respondem

- Recomendamos que a triagem para todos os genes de podocitopatias sejam oferecidos para permitir decisões sobre imunossupressão adicional (grau X, recomendação forte).
- Recomendamos aconselhar pacientes e pais sobre o alto risco de progressão para DRCT em pacientes com SNCR hereditárias e / ou multirresistentes (grau X, recomendação forte).
- Recomendamos descontinuar terapias imunossupressoras ineficazes e continuar o tratamento não imunossupressor, incluindo iSRAA e outras medidas de apoio (grau X, recomendação forte).
- Em pacientes com doença não genética, sugerimos explorar opções disponíveis para novas terapias que estão sendo avaliadas em ensaios clínicos (grau X, recomendação forte).
- Em pacientes com defeitos herdados que alcançaram remissão parcial ou completa com imunossupressão, sugerimos o seguinte:

As variantes genéticas devem ser revisadas para confirmar se é realmente patogênico ou provavelmente patogênico (grau A, recomendação forte). A decisão de continuar ou interromper a imunossupressão deve incluir o aconselhamento dos pais quanto aos benefícios previstos de remissão (alívio sintomático; risco potencialmente menor de progressão da doença) versus os riscos potenciais (toxicidade relacionada à terapia; infecções) e custos da terapia (grau A, recomendação forte).

Evidência e justificativa

A não resposta está associada à rápida progressão para **estágio final doença renal** [11, 100, 101]. Em pacientes com formas genéticas de SNCR, foram relatadas baixas taxas de resposta completa (2,7 a 3,0%) ou parcial (10,8 a 16%) à imunossupressão [9, 11, 101, 102]. Pacientes com formas genéticas de SNCR podem progredir para **estágio final doença renal** com frequência maior do que aqueles sem herança genética (71-74% vs. 4-29%) e mostram menor mediana de sobrevida renal (45–48 meses vs. 58–205 meses) [11, 100-102]. Devido a probabilidade de dano versus benefício, sugerimos a retirada da imunossupressão em pacientes com SNCR monogênico não responsivos. Naqueles com defeitos na via do COQ, a suplementação com COQ10 pode ser considerada [103-105]. Embora a probabilidade de resposta a terapias experimentais seja baixa em pacientes com doença resistente a vários medicamentos, a terapia poderia ser contemplada após aconselhamento direto dos pacientes e dos pais sobre a baixa probabilidade de benefício e a possibilidade de toxicidade com tais terapias [89, 91, 106-108].

Medidas adicionais para reduzir sintomas e controlar o edema

Sal

Sugerimos que a ingestão excessiva de sal seja evitada em crianças com SNCR (Tabela S11) (grau C, recomendação fraca).

Quando disponível, um nutricionista deve aconselhar pacientes e familiares sobre alimentos adequados com pouco sal e sobre a necessidade de evitar alimentos com alto teor de sal (grau D, recomendação fraca).

Líquidos

- Não recomendamos restrição rotineira de líquidos nos pacientes com SNCR (grau C, recomendação fraca).
- Sugerimos uma oferta equilibrada de líquidos, levando em consideração o débito urinário, o estado volêmico e o sódio sérico (grau C, recomendação fraca).

Diuréticos

- Sugerimos considerar o tratamento com diuréticos de alça (por exemplo, furosemida) em pacientes com edema grave. Nos pacientes com edema refratário, a adição de metolazona, tiazidas ou diuréticos poupadores de potássio também pode ser considerada (grau C, recomendação moderada).
- Diuréticos não devem ser administrados a pacientes com sinais de depleção de volume intravascular, incluindo tempo prolongado de enchimento capilar, taquicardia, hipotensão e oligúria devido ao risco de trombose e LRA (grau X, recomendação forte).

Infusões de albumina

- Sugerimos tratar pacientes com edema refratário (derrame pericárdico / pleural, anasarca, edema genital) e / ou hipovolemia sintomática ou com disfunção pré-renal (oligúria devido à depleção do volume intravascular) com infusões de albumina humana (grau C, recomendação moderada).
- Sugerimos dose inicial de 20 a 25% de albumina de 0,5 a 1 g / kg de peso corporal administrado por via intravenosa durante um período de 4-8 h e a adição de furosemida (1-2 mg / kg administrada EV) no meio e / ou no final da infusão (grau C, recomendação fraca).
- Crianças recebendo infusões de albumina devem ser monitorizadas com medidas de pressão arterial e batimentos cardíacos a cada 30 minutos, e a infusão deve ser reduzida ou interrompida se houver qualquer sintoma sugestivo de sobrecarga vascular (grau X, recomendação forte).

Proteína

Não há evidências suficientes para recomendar aumento de ingestão de proteínas em pacientes com SNCR (não classificados).

Evidência e justificativa

O edema grave na SN pode estar associado à contração do volume intravascular ("paciente com insuficiência de volume" "underfilled") ou expansão de volume ("paciente sobrecarga hídrica" "overfilled") [109]. Portanto, todas as medidas devem ser adaptadas de acordo com o grau de edema e o status do volume intravascular. Indicadores clínicos para depleção de volume intravascular incluem: vasoconstrição periférica (tempo de enchimento capilar prolongado), taquicardia, hipotensão e oligúria, no cenário de retenção urinária de sódio (fração excretora de sódio (FeNa) <0,2%). Por outro lado, hipertensão e uma FeNa > 0,2% sugeriria um paciente com excesso de volume [110–112].

Sal

De acordo com as hipóteses "overfilled" e "underfilled" acredita-se que a formação de edema na SN idiopática está associada com retenção de sal e / ou excreção diminuída de sal [109]. Consequentemente, uma restrição dietética rigorosa da ingestão de sódio < 2 mEq /kg/dia (<35 mg /kg/dia) tem sido proposta para crianças com SN [110, 113, 114]. No entanto, uma restrição tão rigorosa de sódio não parece ser viável em crianças e pode não ser necessária em muitos pacientes. Portanto, ao invés de recomendar um limite superior de ingestão, recomendamos evitar a ingestão excessiva de sal, dependendo do grau de edema (Tabela Suplementar S11). Para isto usualmente é necessário orientação alimentar de um nutricionista.

Fluido

A restrição geral de fluidos a dois terços da manutenção foi sugerida em crianças com SN [7111]. No entanto, isso pode colocar os pacientes que já apresentam depleção de volume intravascular ("underfilled"), apesar da presença de edema concomitante, em risco de hipovolemia sintomática. Portanto, não recomendamos restrição hídrica de rotina em pacientes com SNCR. Em vez disso, sugerimos uma ingestão equilibrada de líquidos, levando em consideração a produção de urina, o estado volêmico e o sódio sérico (baixo sódio sérico sugere sobrecarga de fluidos). Os pacientes devem evitar alimentos salgados, pois estes aumentam a sede (Tabela Suplementar S11).

Diuréticos

Tratamento de edema grave em crianças com SN apenas com diuréticos é seguro e eficaz na presença de pacientes com expansão de volume (“overfilled”) [113], enquanto o tratamento agressivo com diuréticos acarreta risco de hipovolemia intravascular, LRA, e trombose em pacientes “underfilled” [115]. Portanto, sugerimos considerar o tratamento com diuréticos (de preferência, diuréticos de alça) em pacientes com edema grave somente quando a depleção de volume intravascular tiver sido excluída com base em indicadores clínicos acima mencionados. Terapia combinada com metolazona, tiazídicos ou diuréticos poupadores de potássio, incluindo o amiloride (bloqueador epitelial do canal de sódio) e espironolactona (antagonista da aldosterona) podem melhorar a diurese em comparação com um diurético de alça isolado e devem ser considerados em pacientes com edema refratário [116]. No entanto, os pacientes necessitam monitoração cuidadosa para evitar hipocalemia grave ou hipercalemia, depleção de volume e alcalose [117-120].

Como a furosemida tem ação de curta duração ($t_{1/2}$ 6 h) e grande variação na biodisponibilidade oral (10–100%), o mesmo deve ser administrado pelo menos duas vezes ao dia em doses orais ou por via intravenosa se a resposta diurética for ruim [121, 122].

Infusões de albumina

Infusões de albumina em combinação com diuréticos de alça aumentam a diurese por melhorar a pressão oncótica e a hemodinâmica renal em pacientes com edema refratário grave, principalmente quando utilizados em pacientes “underfilled” [123–125]. No entanto, funcionam apenas de forma transitória [126] e podem estar associados a reações alérgicas [127], insuficiência respiratória e insuficiência cardíaca congestiva, principalmente quando administrados com muita rapidez, em pacientes “overfilled” e em pacientes com oligúria [126]. Portanto, avaliação cuidadosa do estado volêmico intravascular e do débito urinário do paciente são obrigatórias [110]. Acredita-se que dosagens de até 1 g / kg, administradas como albumina a 20 ou 25% durante um período de pelo menos 4 h sejam seguras [128]. Sugerimos restringir infusões de albumina em pacientes com edema grave (pericárdio / derrames pleurais, anasarca, edema genital), hipovolemia sintomática ou LRA pré-renal. Adicionar furosemida na metade da infusão e / ou no final da infusão aumenta a resposta diurética.

Ingestão de proteínas

A hipoalbuminemia está associada a várias complicações na SNCR incluindo trombose e risco de LRA [115], porém, não há evidência de que o aumento da ingestão oral de proteínas melhore os níveis de albumina ou prognóstico do paciente [129].

Recomendações sobre estilo de vida

- Recomendamos que crianças com SNCR recebam apoio para atividade física e recebam alimentação saudável adaptada às suas condições e estágio da DRC. Recomendamos aconselhar contra tabagismo (grau C, recomendação moderada)

Evidência e justificativa

Pacientes com SNCR têm risco aumentado de doença cardiovascular [130] e saúde óssea prejudicada [131, 132]. Portanto, recomenda-se atividade física regular; abster-se de fumar, vaping ou uso de “outras” substâncias; além de adotar uma nutrição saudável como para a população em geral. A nutrição deve ser orientada por um nutricionista, permitindo ingestão adequada de energia e evitando alta ingestão de sal (vide acima) ou alta ingestão de fósforo de acordo com a idade da criança ou idade estatural nas crianças de baixa estatura e o estágio da DRC [133, 134] É preferível comer refeições preparadas em casa usando ingredientes frescos ao invés de refeições enlatadas, congeladas ou embaladas (Tabela S11), uma vez que os últimos possuem um teor muito maior de sal e fósforo inorgânico o qual é até 100% absorvido pelo intestino [134].

Monitoramento e manejo de complicações da SN e efeitos colaterais de medicamentos

Monitoramento de complicações

- Recomendamos o monitoramento de complicações em SN persistente e, também, dos efeitos colaterais das medicações (consulte a Tabela 4) (Grau B, recomendação moderada).

Evidência e justificativa

As complicações relacionadas à doença incluem infecções, hipogamaglobulinemia, hiperlipidemia, hipertensão, hipotireoidismo, tromboembolismo venoso, deficiência de vitamina D, falha no crescimento, obesidade, desnutrição, LRA e DRC. Os possíveis efeitos colaterais dos medicamentos são mostrados na Tabela 4, e os parâmetros

primários evolutivos para uso em registros / estudos são mostrados na tabela suplementar S9.

Intervenções - prevenção e tratamento

Hipogamaglobulinemia - substituição da imunoglobulina

- Sugerimos que a substituição da imunoglobulina seja considerada em casos de baixos níveis séricos de IgG e com infecções recorrentes e / ou graves (grau D, recomendação fraca).

Evidência e justificativa

Argumentos contra a substituição rotineira de IgG em pacientes com IgG baixa incluem (a) rápida perda urinária após infusão, b) As preparações comerciais de imunoglobulina contêm baixos títulos de IgG contra bactérias responsáveis principalmente por episódios de sepse (estafilococos, estreptococos, bactérias gram-negativas) [135] e (c) altos custos. Sugerimos, portanto, considerar substituição profilática de IgG como em outros casos de hipogamaglobulinemia em pacientes com recorrência e / ou infecções graves [136].

Profilaxia antibiótica

- Não recomendamos profilaxia antibiótica de rotina em crianças com SNCR (grau C, recomendação fraca).
- Sugerimos profilaxia antibiótica com cotrimoxazol em doentes tratados com rituximab durante um período de 3 a 6 meses, dependendo da recuperação das células B e da co-medicação imunossupressora (grau C, recomendação fraca)

Evidência e justificativa

Embora 60% das mortes associadas à SN sejam atribuíveis a infecção [137], não há evidências para recomendar profilaxia com antibióticos em crianças com SNCR [138–142]. Trinta a 50% das infecções são causadas por infecção pneumocócica, com o restante devido a bacilos gram-negativos principalmente

E. coli [2, 114, 137, 143-146]. Foi estimado que 110 crianças precisariam ser tratadas por 1 ano para prevenir 1 episódio de peritonite pneumocócica [147]. Dada a alta

mortalidade da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, sugerimos a administração de cotrimoxazol em pacientes sob terapia com rituximabe por um período de 3 a 6 meses, dependendo da recuperação da célula B e do uso de medicações imunossupressoras adicionais [75]. A dosagem profilática de cotrimoxazol recomendada é de 5-10 mg de TMP / kg / dia ou 150 mg de TMP /

m²/dia em lactentes (com no mínimo 4 semanas de idade) e crianças, administrado em dose única diária ou em duas doses divididas a cada 12 h 3 vezes por semana (em dias consecutivos ou alternados) com dose máxima de TMP de 320 mg/dia [148]. A dose oral em adolescentes é de 80 a 160 mg TMP diariamente ou 160 mg TMP 3 vezes por semana [149]. Considerando que é necessária uma redução da dose de 50% de cotrimoxazol quando TFG_e <30 ml / m²/min, o uso de cotrimoxazol não é recomendado com TFG_e < 15 ml / m²/ min. Nesses casos, uma opção alternativa pode ser pentamidina aerossolizada profilática, porém as evidências sobre eficácia são insuficientes.

Vacinação

- Recomendamos a revisão do status de vacinação da criança no início da doença e completar todas as vacinas sem demora, especialmente para bactérias encapsuladas (pneumococo, meningocócico, *Haemophilus influenzae*) e, se possível, vírus varicela-zoster (grau A, recomendação forte).
- Sugerimos administrar vacina inativada contra influenza anualmente (grau A, recomendação forte).
- Recomendamos seguir as diretrizes nacionais de vacinação para administração de vacinas inativas e vivas atenuadas em pacientes imunocomprometidos (grau A, recomendação forte)
- Vacinas vivas não devem ser administradas em pacientes com SNCR com medicação imunossupressora diária, incluindo INC, MMF e PDN (grau X, recomendação forte).

Prevenção de infecção por varicela

- Recomendamos o tratamento de pacientes suscetíveis (ou seja, aqueles não imunizados ou imunizados inadequadamente contra varicela e expostos a varicela) com varicela-zoster imunoglobulina (VZIG) (grau A, recomendação forte).
- Se o VZIG não estiver disponível, sugerimos tratamento com aciclovir (10 mg/kg 4x/dia por 7 dias) no período de 7 a 10 dias após a exposição (grau C, recomendação moderada).
- Recomendamos que a vacina contra varicela seja administrada em pacientes não imunizados em remissão e não em uso de medicamentos imunossupressores (grau A, recomendação forte).

Evidência e justificativa

A infecção por varicela pode ser fatal em crianças com SNCR. O *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o VZIG para reduzir os sintomas da varicela em pacientes suscetíveis, ou seja, aqueles não imunizados e que não tenham antecedente de varicela [150]. VZIG deve ser administrada o mais breve possível, até 10 dias após a exposição [151–154]. Infelizmente, o VZIG não está prontamente disponível na maioria dos países. Dois pequenos estudos com 52 crianças imunocompetentes e um com oito crianças com doença renal em uso de corticosteroides sugere que a administração de aciclovir reduz o risco de varicela quando administrada dentro de 7 a 10 dias após a exposição e mantida por 7 dias [155–157]. Uma vez em remissão e não em uso de medicamentos imunossupressores, a vacina contra varicela deve ser administrada em pacientes não imunizados e em membros da família.

Prevenção de trombose

- Recomendamos mobilizar os pacientes o máximo possível e não colocar linhas venosas centrais, exceto por uma necessidade específica e transitória (grau X, recomendação forte).
- Não há evidências suficientes para recomendar anticoagulação profilática de rotina para crianças com SNCR e sem histórico prévio ou risco de trombose (não classificado).
- Sugerimos anticoagulação preventiva com heparina de baixo peso molecular ou anticoagulantes orais nos pacientes com história prévia de eventos tromboembólicos venosos, e considerar o tratamento para aqueles com fatores de risco (linhas venosas centrais, predisposição trombofílica hereditária conhecida, doenças agudas com hospitalização, infecção ou risco de desidratação) (grau C, recomendação fraca).
- Sugerimos triagem trombofílica em pacientes com SNCR com fatores de risco adicionais, incluindo linhas venosas centrais, proteinúria persistente em nível nefrótico e histórico familiar positivo de predisposição trombofílica (Tabela 2) (grau C, recomendação fraca)

Evidência e justificativa

Foi relatada uma incidência de 3% de eventos tromboembólicos em crianças com SN (resumida em [158-160]). Os fatores de risco incluem hipercoagulabilidade relacionada à doença, predisposição trombofílica subjacente, infecções [161] e tratamento, por exemplo, linhas venosas centrais. Em todas as crianças com SNCR, testes de coagulação

basal Tabela 2) devem ser realizados durante a investigação inicial. Sugerimos estender a triagem trombofílica em pacientes com alto risco (eventos trombóticos anteriores ou predisposição trombótica hereditária conhecida) com triagem para deficiências hereditárias de proteínas anticoagulantes (por exemplo, polimorfismos da proteína C, proteína S e antitrombina) e polimorfismo single nucleotídeos na protrombina (fator II G20210A) e genes do fator V (fator V G1691A). Nós também sugerimos considerar a anticoagulação preventiva com heparina de baixo peso molecular em pacientes com SNCR com alto risco trombótico por períodos curtos e com antagonistas da vitamina K por longo prazo [158].

Tratamento de hiper ou dislipidemia

- Sugerimos considerar tratamento para controle lipídico idade dependente em crianças com SN resistente a múltiplas drogas e LDL-colesterol em jejum persistentemente alto (> 130 mg/dl; > 3,4mmol/l) (grau C, recomendação fraca).

Evidência e justificativa

A hiper / dislipidemia prolongada complica a SN persistente e é fator de risco para morbidade cardiovascular, porém os dados para orientar o tratamento anti-hiperlipidêmico em crianças são escassos [162-166]. Estudos não controlados em crianças com SN mostraram redução nos níveis de LDL e colesterol total em 30-40% usando uma combinação de estatinas e mudanças no estilo de vida, mas um ERC em crianças com SRNS não mostrou redução significativa nos níveis lipídicos [167-169]. Dada a alta morbidade cardiovascular associada à dislipidemia, sugerimos considerar tratamento para redução lipídica em crianças com SNCR com níveis persistentes de LDL-colesterol > 130 mg/dl (3,4 mmol/l), começando com mudanças no estilo de vida e incluindo modificações na dieta, atividade física e controle de peso [166]. Não há evidências para recomendar o uso de estatinas hipolipemiantes em SN.

Alguns especialistas sugerem considerar estatinas quando o colesterol LDL em jejum é persistentemente >160mg/dl (4,1mmol/l) [140, 170] ou mais precocemente (>130mg/dl (3,4mmol/l)), em caso de fatores de risco cardiovascular [166].

Suplementos de cálcio, magnésio e vitamina D

- Sugerimos administrar cálcio oral se houver hipocalcemia com base no cálcio ionizado e / ou cálcio corrigido para os níveis de albumina (grau C, recomendação fraca).

- Sugerimos a suplementação com colecalciferol ou ergocalciferol se os níveis de 25-OH-vitamina D estiverem baixos (<30 ng/mL) (grau C, recomendação moderada).
- Sugerimos a administração de magnésio por via oral em caso de hipomagnesemia sintomática (grau D, recomendação fraca).

Evidência e justificativa

Crianças com SNCR têm perdas urinárias de proteínas de ligação da vitamina D e de 25-di-hidroxitamina D e podem desenvolver deficiência de vitamina D levando a hipocalcemia, hiperparatireoidismo, e prejuízo da mineralização óssea [171]. A suplementação de vitamina D nesses pacientes é eficaz [172–174] e recomendada como em outros pacientes com DRC [175]. O tratamento com INC pode causar hipomagnesemia resultando em câibras nas pernas. Administrar magnésio oral poderá evitar episódios sintomáticos de hipomagnesemia.

Reposição de do hormônio tireoidiano

- Recomendamos a reposição da levotiroxina (T4) em caso de hipotireoidismo (grau A, recomendação forte).

Evidência e justificativa

O hipotireoidismo em crianças com SNCR é resultado de perda urinária de proteínas de ligação à tiroxina [176, 177]. Portanto, TSH e os níveis livres de T4 devem ser monitorados regularmente em pacientes com proteinúria persistentemente elevada (Tabela 2) [178, 179]. Para crianças com níveis de TSH>10 mU/l e T4 livre baixo, recomendamos o tratamento com levotiroxina (T4) [180]. Em crianças assintomáticas com elevações de TSH de 4,5–10 mU /l e T4 livre normal sugere-se monitorar a função tireoidiana periodicamente e reavaliação da indicação do tratamento [177, 180, 181].

Tratamento da hipertensão e complicações associadas à DRC

- Recomendamos o tratamento de hipertensão e complicações associadas à DRC, como anemia, acidose metabólica e hiperparatireoidismo, de acordo com as atuais diretrizes (grau A, recomendação forte).

Evidência e justificativa

Crianças com SNCR têm um risco significativamente aumentado de doença cardiovascular [130, 132]. Como em qualquer criança com DRC, pressão alta (> %95 para idade, sexo e altura específica) deve ser tratada visando valores da pressão arterial < %75 em crianças sem proteinúria e < %50º percentil em crianças com proteinúria [182, 183]. Outras complicações associadas à DRC devem ser tratadas de acordo com as diretrizes atuais [133, 175, 184].

Diagnóstico, prevenção e tratamento de recidivas de SNCR em rins nativos

Prevenção de recaídas

- Não há nenhum parâmetro clínico ou histológico, na apresentação inicial, que esteja disponível para prever recorrência da SNCR

Evidência e justificativa

Não se sabe em que ponto os medicamentos devem ser reduzidos ou descontinuados quando a remissão é alcançada [53, 71]. A recaída ocorre em até 70% dos que respondem à terapia com INC após descontinuação aos 6 ou 12 meses. Recomendamos terapia imunossupressora contínua com INC ou MFM após remissão por um período de pelo menos 1 ano [6, 57] Redução gradual do INC / MMF em vez de interrupção abrupta para tentar impedir recaída precoce [50].

Tratamento de recidiva

Recaída em tratamento com INC

- Recomendamos que a aderência aos INC seja monitorada usando níveis séricos mínimos de acordo com o cronograma de monitoramento apresentado na tabela 2 (grau C, recomendação moderada)
- Sugerimos administrar PDN oral 60 mg / m² diariamente até que a remissão seja alcançada ou por um período máximo de 4 semanas, com subsequente redução quando a remissão for alcançada (grau C, recomendação fraca).

- Em caso de não resposta, recidivas frequentes ou efeitos colaterais recomenda-se seguir o protocolo de procedimento para os casos refratários de SNCR (consulte “Abordagens de segunda linha”) (não classificado).

Evidência e justificativa

SNCR recidivante e papel dos esteroides

Vários estudos demonstraram a efetividade do PDN em SNCR recidivante a 2 mg / kg / dia visando induzir remissão [52, 53] com posterior alteração na PDN para dias alternados, seguido por redução gradual até o final do mês 6 [185, 186]. A MPDN intravenosa também foi eficaz na indução da remissão em pacientes recidivados [71, 74, 187]. Reiniciar medicamentos não glicocorticoides que foram eficazes para o paciente, em particular, também é razoável.

Manejo de crianças com DRCT

Pacientes dialisados

- Recomendamos que a proteinúria seja avaliada antes do transplante em pacientes com função renal nativa para facilitar a vigilância precisa de recorrência pós-transplante. (grau A, Recomendação forte).
- Recomendamos que o risco de recorrência previsto após transplante renal seja discutido antecipadamente com a família no planejamento da terapia renal substitutiva (grau A, recomendação forte).
- Se o transplante for ocorrer antes da resolução da SN no estágio de DRFF sugerimos considerar nefrectomia medicamentosa ou cirúrgica antes do transplante (grau D, recomendação fraca).

Evidência e justificativa

A preparação para o transplante requer, idealmente, a resolução da SN para minimizar o risco de tromboembolismo venoso e melhorar a precisão do monitoramento da recorrência pós-transplante. Se a resolução adequada da proteinúria não ocorre após o início da diálise com base em proteinúria de 24 horas, sugerimos considerar nefrectomia medicamentosa ou cirúrgica. No entanto, os benefícios de função renal residual e produção de urina para facilitar a diálise também devem ser considerados.

Seleção de receptores de transplante

- Recomendamos que o teste genético seja realizado antes do transplante para informar o risco de recorrência do SNCR (grau B, recomendação moderada).
- Recomendamos que o transplante renal seja oferecido a crianças com DRCT secundária ao SNCR, independentemente de causas genéticas ou não genéticas de SNCR (grau B, recomendação moderada).
- Sugerimos que os riscos e benefícios de um novo transplante, para paciente com histórico de recorrência do SNCR, seja discutido na equipe de transplante e com o paciente e sua família durante o planejamento de um novo transplante (grau A, recomendação forte).

Evidência e justificativa

Fatores associados à recorrência pós-transplante de SNCR são formas não genéticas vs. monogênicas de SNCR (recorrência 24% vs. 0% na coorte brasileira [188] e 50% vs. 7% na coorte europeia [101]; resistência inicial ao esteróide vs. Sensibilidade (OR 30, IC 95% 6,6–135,9) [189]; tempo para ESKD <48 vs.> 48 meses (OR 11,7, IC 95% 1,53 - 89,1) e percentual de glomerulosclerose <55% na biópsia renal (OR 16, IC 95% 1,45-1,76) [190]. Crianças com histórico de recorrência de SNCR em um transplante anterior têm uma probabilidade > 80% de recorrência em transplante subsequente [188]. Remissão completa e remissão parcial foram relatadas em 63% e 8% dos pacientes com SN pós-transplante recorrente com 10 anos de sobrevida do aloenxerto de 50% [191, 192].

Seleção de doadores de transplante

- Recomendamos que familiares candidatos a doadores de aloenxertos sejam submetidos a testes genéticos como parte da avaliação no cenário de SNCR genético, se disponível (grau X, recomendação forte).
- Recomendamos um candidato a doador com uma patogenicidade ou provável variante patogênica em um gene dominante, com ou sem sintomas, seja excluída como potencial doadora (grau X, recomendação forte).
- Um portador heterozigótico de uma variante genética recessiva de SNCR pode ser considerado um potencial doador, após aconselhamento (exceto para portadores de variações patológicas em COL4A5, COL4A3 e COL4A4) (grau C, recomendação fraca).
- Um portador assintomático de uma variante de significado desconhecido pode ser considerado um doador de transplante seguindo extensa avaliação e aconselhamento quando outras opções de doação não estão disponíveis (grau C, recomendação fraca).

- Recomendamos que o risco esperado de recorrência e perda prematura do aloenxerto seja incluída nas considerações da candidatura de doadores (grau A, recomendação forte).

Evidência e justificativa

A doação de rim de um familiar vivo no contexto de doenças renais genéticas deve seguir uma avaliação detalhada do doador, revisão do padrão de herança da doença e aconselhamento e testes genéticos [193, 194]. Embora a história familiar de uma doença renal genética com herança de transmissão autossômica recessiva não seja considerada uma contraindicação para doador vivo, faltam dados de acompanhamento em longo prazo [193]. Nos casos em que o SNCR segue um modo de herança autossômico dominante (DA), doação por familiares vivos relacionados ao lado da família com membros afetados é desencorajada. Se houver incerteza se o candidato a doador tem a doença renal genética e se a doença pode causar DRC, a doação deve prosseguir somente depois de informar o candidato doador dos riscos da doação, se a doença se manifestar mais tarde na vida [193, 194].

Portadores hemizigotos (mães e irmãs) de defeitos de COL4A5 devem ser dissuadidos da doação de rim pois são conhecidos por desenvolver DRFF [195]. Conselhos semelhantes devem ser ofertados a doadores com defeitos heterozigotos patogênicos em outros gens COL4A (COL4A3 e COL4A4). Além disso, o risco para os doadores portadoras de mutações NPHS2 heterozigotas podem ser modificadas por variantes como R229Q, que são consideradas como variante dominante-negativa que teoricamente pode representar risco para o doador [196, 197]. Testes, incluindo avaliação de proteinúria e hematúria, realizados como parte da avaliação de doadores devem ser interpretados com consideração especial no cenário do SNCR familiar. Se a avaliação genética do potencial doador for normal, mas o histórico familiar for positivo, a doação deve prosseguir somente após um consentimento informado completo.

Aceitação de doador vivo para transplante renal em vista de risco de recorrência

- Doadores vivos ou falecidos são encorajados para pacientes com SNCR não genético recebendo seu primeiro aloenxerto (grau B, recomendação moderada).

Evidência e justificativa

Proporções semelhantes de pacientes com recorrência foram observadas entre aloenxertos vivos versus falecidos (10 a 50% vs. 3 a 45%), porém, a sobrevivência do aloenxerto foi superior nos aloenxertos de doadores vivos com GESF recorrente em comparação com aloenxertos de doadores falecidos [198-200].

Recusa em transplantar pacientes que recorreram previamente

- Recomendamos desencorajar a doação por familiares para receptores que tiveram recorrência da doença no primeiro transplante (grau B, recomendação moderada).
- Transplante de doador falecido pode ser oferecido a potenciais receptores com histórico de perda prévia de aloenxerto por recorrência de SN, principalmente se a diálise for difícil de sustentar ou se houver associação a eventos com risco de vida, infecções graves, retardo do crescimento e / ou baixa qualidade de vida (grau C, recomendação fraca).

Evidência e justificativa

O transplante não deve ser retardado em pacientes com SNCR uma vez que isso não reduz o risco de recorrência [200–204]. A recorrência no primeiro aloenxerto indica um risco de 60 a 80% de recorrência nos aloenxertos subsequentes [199, 203, 204]. Estratégias utilizadas para controlar doenças recorrentes (INC em altas doses, MPDN, rituximabe; e terapias extracorpóreas) induziram remissão em ~ 60% dos casos [200, 205, 206]. Embora alguns relatos sugiram que diagnóstico precoce e terapia agressiva da doença recorrente pode resultar em resultados comparáveis aos realizados em aloenxertos sem recorrência [207, 208], resultados após recorrência são geralmente ruins para pacientes que não respondam às intervenções [209-214]. Portanto, repetir transplantes de doadores vivos são desencorajados no cenário do SNCR que apresentou recorrência anterior da doença e, transplante de doador falecido, ao invés de diálise, é considerado eticamente apropriado.

Prevenção de recorrência após transplante renal

- Não há evidências suficientes para recomendar estratégias de intervenção para prevenção de recorrência em crianças submetidas a um primeiro transplante renal (não classificado).
- Sugerimos plasmaferese profilática ou imunoadsorção ou aférese lipídica e rituximab perioperatório para uso em crianças com histórico de perda de aloenxerto devido à recorrência de SN em um transplante prévio (grau C, recomendação fraca).

Evidência e justificativa

Não existem estratégias preventivas comprovadas para reduzir a probabilidade de recorrência em pacientes com SNCR submetidos ao primeiro transplante renal. Estratégias preventivas para recorrência do SNCR primário, não genético com histórico de recorrência do SNCR no período de 1 ano após o transplante mostraram-se eficazes

em relatos de casos e pequenas séries, incluindo 8 pacientes. A plasmaferese profilática foi incluída três vezes por semana por 2 semanas, começando 1 semana antes do transplante de doador vivo ou no prazo de 1 dia após o transplante de doador falecido com 1,5 trocas de volume e rituximab no período perioperatório ou imediatamente após o transplante com / ou sem uma segunda dose após o dia 7 pós o transplante [93, 215–217].

Recorrência do transplante (conforme definido na Tabela 1)

- Recomendamos a vigilância da recorrência a partir do dia do transplante renal monitorando UPCR, continuar diariamente durante toda a hospitalização inicial do transplante e depois continuar periodicamente (por exemplo, semanalmente por 4 semanas, mensalmente por 1 ano e depois trimestralmente) (grau C, recomendação moderada)
- Sugerimos que em um paciente previamente anúrico, pós-transplante UPCR \geq 100 mg / mmol (1 mg / mg) pode ser indicativo de recorrência precoce, infecção ou outros diagnósticos e requer avaliação (grau C, recomendação fraca).
- Sugerimos que a necrose tubular aguda (ATN) de início precoce/ disfunção do enxerto deve ser considerada como primeiro sinal de recorrência (grau C, recomendação fraca).
- Sugerimos que biópsia de aloenxerto não é necessária para diagnosticar recorrência rápida de SN, conforme definido na Tabela 1, mas biópsia de aloenxerto é recomendada para a exclusão de diagnóstico diferencial na presença de proteinúria subnefrótica, recorrência após 48 h ou na presença de retardo da função do enxerto. (grau B, recomendação moderada).
- Sugerimos que uma avaliação diagnóstica anteceda os ajustes da terapia de imunossupressão no contexto de recorrência tardia de SN (> 3 meses após o transplante), incluindo avaliação da infecção, sorologias para anticorpos específicas para doadores e histopatologia, incluindo microscopia eletrônica (grau B, recomendação moderada).

Evidência e justificativa

A síndrome nefrótica pode recorrer tão precocemente quanto 24 horas após

transplante e é indicada por uma relação UPCR \geq 100 mg /mmol (1 mg / mg) em um paciente previamente anúrico (Tabela 1). A necrose tubular aguda (NTA) de início precoce ou a não-função/disfunção do enxerto deve ser considerada como primeiro sinal de recorrência do transplante [218, 219]. Um diagnóstico de recorrência de GESF pode ser inferido na biópsia renal com remoção difusa dos podócitos na ausência de outros achados histopatológicos, mesmo se as características que definem a GESF não estejam presentes. Início tardio ou proteinúria insidiosa requerem biópsia renal para exclusão de diagnósticos diferenciais, incluindo MAT de novo e rejeição mediada por

anticorpos em glomerulopatia de transplante, uma vez que ambos podem mostrar evoluir com GESF secundário [191, 220–222]

Tratamento de recorrência

- Recomendamos a implementação de terapia específica de recorrência de SN o mais rápido possível após o estabelecimento do diagnóstico (grau X, recomendação forte).
- Sugerimos a aplicação de doses crescentes de INC, pulsos endovenosos de MPDN e / ou plasmaferese (ou imunoadsorção) com ou sem rituximabe (grau C, recomendação fraca).
- Sugerimos iniciar iSRAA quando remissão completa não for alcançada após terapia direcionada à recorrência (grau C, recomendação fraca)

Evidência e justificativa

Estratégias usadas para gerenciar doenças recorrentes, incluindo remissão induzida por INC em altas doses, MPDN intravenoso, rituximab e purificação sanguínea extracorpórea induzem remissão em ~ 60% dos casos de recorrência de transplante [198, 223]. Sugerimos em pacientes tratados com rituximabe administrar uma segunda dose de rituximabe ($375 \text{ mg} / \text{m}^2$) no caso de depleção incompleta da célula B e / ou recorrência de proteinúria.

Agradecimentos Os autores reconhecem as valiosas contribuições dos membros do painel de votação que representam as sociedades regionais do IPNA, ou seja, ESPN: Elena Levtchenko (Department of Pediatrics, University of Leuven, Belgium), Jun Oh (Pediatric Nephrology Department, University Children's Hospital, Hamburg, Germany), Rezan Topaloglu (Division of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics, School of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey), Georges Deschenes (APHP Robert-Debré, Paris, France), Pierre Cochat (Lyon, France); ANZPNA: Siah Kim (Sydney Children's Hospital Network, Sydney, Australia), Anna Francis (Queensland Children's Hospital, Brisbane, Australia), Nick Larkins (Perth Children's Hospital, Perth, Australia); JSPN: Yutaka Harita (Department of Pediatrics, University of Tokyo, Japan), Riku Hamada (Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan), Hiroshi Kaito (Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital, Kobe, Japan); ASPN: Chia-Shi Wang (Emory University and Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, USA), Rasheed Gbadegesin (Duke University Medical, Durham, USA), Michelle Rheault (Department of Pediatrics,

University of Minnesota Medical School, Minneapolis, USA); ALANEPE: Vera Koch (Instituto da Criança HCFMUSP, Sao Paulo, Brazil), Jaime Restrepo (Fundacion Valle del Lili, Cali, Columbia), Melvin Bonilla-Felix (University of Puerto Rico—Medical School, San Juan, Puerto Rico); AFPNA: Bashir Admani (University of Nairobi, Nairobi, Kenya), Pepe Ekulu (University Hospital of Kinshasa, Kinshasa, DR Congo), Mignon McCulloch (Red Cross Children's Hospital, Cape Town, South Africa); ASPNA: Arvind Bagga (Division of Nephrology, Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India), Shen Qian (Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, China), and Khalid Alhasan (King Saud University, Pediatric Department, Riyadh, Saudi Arabia). Os autores também gostariam de agradecer aos representantes dos pacientes que atuam como especialistas externos: Chandana Guha (Assistente de Pesquisa e Parceira do Paciente, Centro de Pesquisa Renal, Hospital Infantil de Westmead, Escola de Saúde Pública de Sydney, Universidade de Sydney, Austrália); Clemens Brauner (Organização de Pacientes para Crianças com DRC na Baixa Saxônia, Hannover, Alemanha); Wendy Cook (diretora e coordenadora de captação de recursos da organização de pacientes "Síndrome nefrótica Trust" (NeST), Reino Unido. Os autores também gostariam de agradecer a Stefanie Steinmann (terapeuta nutricional do Hospital Infantil da Escola de Medicina de Hannover, Alemanha) por atuar como especialista externa discutindo este manuscrito no grupo de trabalho alemão sobre nutrição em crianças com doença renal.

Informações sobre financiamento: Financiamento de acesso aberto fornecido pelo Projekt DEAL. A Associação Internacional de Nefrologia Pediátrica lançou, organizou, e financiou esta iniciativa, incluindo custos de viagens e acomodações para os membros do grupo principal. O financiador não teve influência na conteúdo da diretriz.

Conformidade com padrões éticos

Conflito de Interesses D.H. recebeu doações de pesquisa de Kyowa Kirin e Amgen, e recebeu honorários de orador e / ou consultor de Amgen, Sandoz, Kyowa Kirin, Pfizer, Merck Serono, Horizon e Chiesi. O.B. recebeu honorários de orador e / ou consultor da Amgen, Chiesi, Novartis e Octapharma. Tudo isso não tem relação com os tópicos de esta diretriz. Os outros autores declararam não ter conflito de interesses.

Acesso aberto Este artigo está licenciado sob uma licença Creative Commons

Attribution 4.0 International License, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que os créditos apropriados sejam feitos ao (s) autor (es) original (is) e a fonte, forneça um link para a licença Creative Commons e indique se mudanças foram feitas. As imagens ou outro material de terceiros neste artigo estão incluídos na licença Creative Commons do artigo, a menos que indicado caso contrário, em uma linha de crédito para o material. Se o material não estiver incluído no licença Creative Commons do artigo e seu uso pretendido não for permitido por regulamento estatutário ou exceder o uso permitido, você

É necessário obter permissão diretamente do detentor dos direitos autorais. Para visualizar uma cópia desta licença, visite <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Bibliografia

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R (2018) Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* (London, England) 392 (10141):61-74. doi:10.1016/s0140-6736(18)30536-1
2. Eddy AA, Symons JM (2003) Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* (London, England) 362 (9384):629-639. doi:10.1016/s0140-6736(03)14184-0
3. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM (2001) Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 16 (12):1040-1044. doi:10.1007/s004670100021
4. El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, Ket JC, van Wijk JA (2011) Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 26 (8):1241-1246. doi:10.1007/s00467-011-1851-8
5. Dossier C, Lapidus N, Bayer F, Sellier-Leclerc AL, Boyer O, de Pontual L, May A, Nathanson S, Orzechowski C, Simon T, Carrat F, Deschenes G (2016) Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic? *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 31 (12):2299-2308. doi:10.1007/s00467-016-3509-z
6. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM (2013) Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 28 (3):415-426. doi:10.1007/s00467-012-2310-x
7. Tullus K, Webb H, Bagga A (2018) Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *The Lancet Child & adolescent health* 2 (12):880-890. doi:10.1016/s2352-4642(18)30283-9
8. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, Nabhan MM, Kerecuk L, Hegde S, Hughes D, Marks S, Feather S, Jones C, Webb NJ, Ognjanovic M, Christian M, Gilbert RD, Sinha MD, Lord GM, Simpson M, Koziell AB, Welsh GI, Saleem MA (2017) Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney international* 91 (4):937-947. doi:10.1016/j.kint.2016.10.013
9. El-Reshaid K, El-Reshaid W, Madda J (2005) Combination of immunosuppressive agents in treatment of steroid-resistant minimal change disease and primary focal segmental glomerulosclerosis. *Renal failure* 27 (5):523-530. doi:10.1080/08860220500198623
10. Sampson MG (2017) The Democratization of Genomic Inquiry Empowers Our Understanding of Nephrotic Syndrome. *Transplantation* 101 (12):2814-2815. doi:10.1097/tp.0000000000001897
11. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, Anarat A, Melk A, Azocar M, Oh J, Saeed B, Gheisari A, Caliskan S, Gellermann J, Higuaita LMS, Jankauskiene A, Drozd D, Mir S, Balat A, Szczepanska M, Paripovic D, Zurowska A, Bogdanovic R, Yilmaz A, Ranchin B, Baskin E, Erdogan O, Remuzzi G, Firszt-Adamczyk A, Kuzma-Mroczkowska E, Litwin M, Murer L, Tkaczyk M, Jardim H, Wasilewska A, Printza N, Fidan K, Simkova E, Borzecka H, Staude H, Hees K, Schaefer F (2017) Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Journal of the American*

- Society of Nephrology : JASN 28 (10):3055-3065. doi:10.1681/asn.2016101121
12. Chen Y, Yang K, Marusic A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S, Akl EA, Schunemann HJ, Chan ES, Falck-Ytter Y, Ahmed F, Barber S, Chen C, Zhang M, Xu B, Tian J, Song F, Shang H, Tang K, Wang Q, Norris SL (2017) A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement. *Annals of internal medicine* 166 (2):128-132. doi:10.7326/m16-1565
 13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of clinical epidemiology* 64 (4):395-400. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
 14. Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM (2019) Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019 (11). doi:10.1002/14651858.CD003594.pub6
 15. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wuhl E, Bacchetta J, Santos F, Grenda R, Edefonti A, Harambat J, Shroff R, Tonshoff B, Haffner D (2019) Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *15* (9):577-589. doi:10.1038/s41581-019-0161-4
 16. Classifying recommendations for clinical practice guidelines (2004). *Pediatrics* 114 (3):874-877. doi:10.1542/peds.2004-1260
 17. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children (1981). *The Journal of pediatrics* 98 (4):561-564. doi:10.1016/s0022-3476(81)80760-3
 18. Slev PR, Bunker AM, Owen WE, Roberts WL (2010) Pediatric reference intervals for random urine calcium, phosphorus and total protein. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 25 (9):1707-1710. doi:10.1007/s00467-010-1544-8
 19. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J (2000) Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 105 (6):1242-1249. doi:10.1542/peds.105.6.1242
 20. de Onis M, Habicht JP (1996) Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *The American journal of clinical nutrition* 64 (4):650-658. doi:10.1093/ajcn/64.4.650
 21. Bjork J, Nyman U (2019) Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *34* (6):1087-1098. doi:10.1007/s00467-018-4185-y
 22. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tonshoff B, Hoyer P, Querfeld U (2013) Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 24 (10):1689-1697. doi:10.1681/asn.2012121200
 23. Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F (2016) Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 31 (11):1802-1813. doi:10.1172/jci89626
10.1093/ndt/gfv355
 24. Preston R, Stuart HM, Lennon R (2019) Genetic testing in steroid-resistant nephrotic

- syndrome: why, who, when and how? *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 34 (2):195-210. doi:10.1007/s00467-017-3838-6
25. Emma F, Salviati L (2017) Mitochondrial cytopathies and the kidney. *Nephrologie & therapeutique* 13 Suppl 1:S23-s28. doi:10.1016/j.nephro.2017.01.014
26. Trautmann A, Lipska-Zietkiewicz BS, Schaefer F (2018) Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. *Frontiers in pediatrics* 6:200. doi:10.3389/fped.2018.00200
27. Sen ES, Dean P, Yarram-Smith L, Bierzynska A, Woodward G, Buxton C, Dennis G, Welsh GI, Williams M, Saleem MA (2017) Clinical genetic testing using a custom-designed steroid-resistant nephrotic syndrome gene panel: analysis and recommendations. *Journal of medical genetics* 54 (12):795-804. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104811
28. Kitamura A, Tsukaguchi H, Iijima K, Araki J, Hattori M, Ikeda M, Honda M, Nozu K, Nakazato H, Yoshikawa N, Kagami S, Muramatsu M, Choi Y, Cheong HI, Doi T (2006) Genetics and clinical features of 15 Asian families with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 21 (11):3133-3138. doi:10.1093/ndt/gfl347
29. Maruyama K, Iijima K, Ikeda M, Kitamura A, Tsukaguchi H, Yoshiya K, Hoshii S, Wada N, Uemura O, Satomura K, Honda M, Yoshikawa N (2003) NPHS2 mutations in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Japanese children. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 18 (5):412-416. doi:10.1007/s00467-003-1120-6
30. Yu Z, Ding J, Huang J, Yao Y, Xiao H, Zhang J, Liu J, Yang J (2005) Mutations in NPHS2 in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Chinese children. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 20 (5):902-908. doi:10.1093/ndt/gfh769
31. Anochie IC, Eke FU, Okpere AN (2012) Familial focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in a Nigerian family and exclusion of mutations in NPHS2, WT1 and APOL1. *West African journal of medicine* 31 (4):273-276
32. Hommos MS, Zeng C, Liu Z, Troost JP, Rosenberg AZ, Palmer M, Kremers WK, Cornell LD, Fervenza FC, Barisoni L, Rule AD (2018) Global glomerulosclerosis with nephrotic syndrome; the clinical importance of age adjustment. *Kidney international* 93 (5):1175-1182. doi:10.1016/j.kint.2017.09.028
33. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, Anarat A, Caliskan S, Emma F, Gellermann J, Oh J, Baskin E, Ksiazek J, Remuzzi G, Erdogan O, Akman S, Dusek J, Davitaia T, Ozkaya O, Papachristou F, Firszt-Adamczyk A, Urasinski T, Testa S, Krmar RT, Hyla-Klekot L, Pasini A, Ozcakar ZB, Sallay P, Cakar N, Galanti M, Terzic J, Aoun B, Caldas Afonso A, Szymanik-Grzelak H, Lipska BS, Schnaidt S, Schaefer F (2015) Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 10 (4):592-600. doi:10.2215/cjn.06260614
34. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine* 17 (5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
35. Watanabe A, Feltran LS, Sampson MG (2019) Genetics of Nephrotic Syndrome

Presenting in Childhood: Core Curriculum 2019. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. doi:10.1038/gim.2015.30

10.1053/j.ajkd.2019.01.033

36. Weber S, Buscher AK, Hagmann H, Liebau MC, Heberle C, Ludwig M, Rath S, Alberer M, Beissert A, Zenker M, Hoyer PF, Konrad M, Klein HG, Hoefele J (2016) Dealing with the incidental finding of secondary variants by the example of SRNS patients undergoing targeted next-generation sequencing. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (1):73-81. doi:10.1007/s00467-015-3167-6

37. Gbadegesin RA, Winn MP, Smoyer WE (2013) Genetic testing in nephrotic syndrome--challenges and opportunities. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 9 (3):179-184. doi:10.1007/s00467-018-3994-3

10.1038/nrneph.2012.286

38. Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Moller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F (2009) Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *The New England journal of medicine* 361 (17):1639-1650. doi:10.1056/NEJMoa0902066

39. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V (2004) Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 19 (1):45-50. doi:10.1007/s00467-003-1314-y

40. van den Belt SM, Heerspink HJL, Gracchi V, de Zeeuw D, Wuhl E, Schaefer F (2018) Early Proteinuria Lowering by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Predicts Renal Survival in Children with CKD. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (8):2225-2233. doi:10.1007/s00467-016-3495-1

10.1681/asn.2018010036

41. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, Zhao N, Liu L, Lv J, Zhang H, Wang H (2016) Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 67 (5):728-741. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.011

42. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, Caruso M, Remuzzi G (2017) Achieving remission of proteinuria in childhood CKD. *32 (2):321-330*. doi:10.1007/s00467-016-3495-1

43. Yi Z, Li Z, Wu XC, He QN, Dang XQ, He XJ (2006) Effect of foscipril in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 21 (7):967-972. doi:10.1007/s00467-006-0096-4

44. Weir MR, Lakkis JI, Jaar B, Rocco MV, Choi MJ, Kramer HJ, Ku E (2018) Use of Renin-Angiotensin System Blockade in Advanced CKD: An NKF-KDOQI Controversies Report. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 72 (6):873-884. doi:10.1681/asn.2018010036

10.1053/j.ajkd.2018.06.010

45. Tullus K (2011) Safety concerns of angiotensin II receptor blockers in preschool children. *Archives of disease in childhood* 96 (9):881-882. doi:10.1136/archdischild-2011-300172

46. Stotter BR, Ferguson MA (2019) Should ACE inhibitors and ARBs be used in combination in children? *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (9):1521-1532.

doi:10.1007/s00467-018-4046-8

47. Polifka JE (2012) Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology* 94 (8):576-598. doi:10.1002/bdra.23027

48. Lieberman KV, Tejani A (1996) A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 7 (1):56-63

49. Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE (1988) Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. *American journal of diseases of children* (1960) 142 (9):985-988. doi:10.1001/archpedi.1988.02150090083029

50. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvardi E, Gusmano R, Locatelli F, et al. (1993) A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney international* 43 (6):1377-1384. doi:10.1038/ki.1993.194

51. Bhaumik SK MA, Barman SK (2002) Comparison of pulse methylprednisolone vs. cyclosporine based therapy in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis (abstract)

. *Indian journal of nephrology* 12 ((4)):190

52. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, Moxey-Mims MM, Hogg RJ, Watkins SL, Fine RN, Hogan SL, Middleton JP, Vehaskari VM, Flynn PA, Powell LM, Vento SM, McMahan JL, Siegel N, D'Agati VD, Friedman AL (2011) Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney international* 80 (8):868-878. doi:10.1038/ki.2011.195

53. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A (2009) Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 53 (5):760-769. doi:10.1053/j.ajkd.2008.11.033

54. Valverde S (2010) Efficacy of prednisone-tacrolimus vs. prednisone-cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome [abstract]

. *Pediatric Nephrology* 25 ((9)):1804

55. Gulati A, Sinha A, Gupta A, Kanitkar M, Sreenivas V, Sharma J, Mantan M, Agarwal I, Dinda AK, Hari P, Bagga A (2012) Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney international* 82 (10):1130-1135. doi:10.1038/ki.2012.238

56. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W (2008) Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 23 (9):1483-1493. doi:10.1007/s00467-008-0794-1

57. Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, Hari P, Dinda AK, Bagga A (2017) Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 92 (1):248-257. doi:10.1007/s00467-017-3634-3

10.1016/j.kint.2017.01.019

58. Ponticelli C (1993) Cyclosporine in idiopathic nephrotic syndrome. *Immunopharmacology and immunotoxicology* 15 (4):479-489. doi:10.3109/08923979309035241
59. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, Ponticelli C, Saito T, Choukroun G, Nachman P, Praga M, Yoshikawa N (2007) Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. *Kidney international* 72 (12):1429-1447. doi:10.1038/sj.ki.5002553
60. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr. (1996) Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 10 (5):590-593
61. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children (1974). *Lancet (London, England)* 2 (7878):423-427
62. Mantan M, Sriram CS, Hari P, Dinda A, Bagga A (2008) Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 23 (9):1495-1502. doi:10.1007/s00467-008-0860-8
63. Elhence R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK (1994) Intravenous pulse cyclophosphamide--a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 8 (1):1-3. doi:10.1007/bf00868243
64. Shah KM, Ohri AJ, Ali US (2017) A Randomized Controlled Trial of Intravenous versus Oral Cyclophosphamide in Steroid-resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Indian journal of nephrology* 27 (6):430-434. doi:10.4103/ijn.IJN_201_16
65. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN (2003) Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 18 (4):351-356. doi:10.1007/s00467-003-1095-3
66. Gulati S, Kher V (2000) Intravenous pulse cyclophosphamide--a new regime for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Indian pediatrics* 37 (2):141-148
67. Knight SR, Morris PJ (2007) The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review. *Transplantation* 83 (12):1525-1535. doi:10.1097/01.tp.0000268306.41196.2c
68. Kengne-Wafo S, Massella L, Diomedi-Camassei F, Gianviti A, Vivarelli M, Greco M, Stringini GR, Emma F (2009) Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 4 (9):1409-1416. doi:10.2215/cjn.01520209
69. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtschenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ (2008) Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 23 (11):2013-2020. doi:10.1007/s00467-008-0899-6
70. Uddin GM RM, Rahman MH, Roy RR, Begum A, Huque SS. (2016) Comparative efficacy of mycophenolate mofetil and cyclosporine in children with frequent relapse nephrotic syndrome [abstract]. *Pediatric Nephrology* 31 ((10)):1852-1853
71. Gellermann J, Ehrich JH, Querfeld U (2012) Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27

(5):1970-1978. doi:10.1093/ndt/gfr572

72. Singh L, Singh G, Sharma A, Sinha A, Bagga A, Dinda AK (2015) A comparative study on renal biopsy before and after long-term calcineurin inhibitors therapy: an insight for pathogenesis of its toxicity. *Human pathology* 46 (1):34-39. doi:10.1016/j.humpath.2014.09.003

73. Niaudet P (1994) Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *French Society of Pediatric Nephrology. The Journal of pediatrics* 125 (6 Pt 1):981-986. doi:10.1016/s0022-3476(05)82020-7

74. Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J (2007) Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 22 (8):2183-2193. doi:10.1093/ndt/gfm092

75. Bagga A, Sinha A, Moudgil A (2007) Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *The New England journal of medicine* 356 (26):2751-2752. doi:10.1056/NEJMc063706

76. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, Iijima K (2008) Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 23 (3):481-485. doi:10.1007/s00467-007-0640-x

77. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A (2010) Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 5 (12):2207-2212. doi:10.2215/cjn.03470410

78. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sako M, Iijima K (2013) Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 28 (2):257-264. doi:10.1007/s00467-012-2319-1

79. Kamei K, Ishikura K (2016) Rituximab treatment for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (2):337-338. doi:10.1007/s00467-015-3205-4

80. Fujinaga S, Sakuraya K (2017) Repeated Administrations of Rituximab along with Steroids and Immunosuppressive Agents in Refractory Steroid-resistant Nephrotic Syndrome. *Indian pediatrics* 54 (1):49-50. doi:10.1007/s13312-017-0996-3

81. Zachwieja J, Silska-Dittmar M (2018) Multicenter analysis of the efficacy and safety of a non-standard immunosuppressive therapy with rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. doi:10.1111/1440-1681.13046

82. Sun L, Xu H, Shen Q, Cao Q, Rao J, Liu HM, Fang XY, Zhou LJ (2014) Efficacy of rituximab therapy in children with refractory nephrotic syndrome: a prospective observational study in Shanghai. *World journal of pediatrics : WJP* 10 (1):59-63. doi:10.1007/s12519-014-0453-5

83. Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, Alshaya HO, Rahim KA, Edrees BM (2011) Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 26 (5):733-737. doi:10.1007/s00467-011-1778-0

84. Basu B, Mahapatra TK, Mondal N (2015) Mycophenolate Mofetil Following Rituximab in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Pediatrics* 136 (1):e132-139. doi:10.1542/peds.2015-0486

85. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, Benetti E, Murtas C, Messina G, Massella L, Porcellini MG, Montagna M, Regazzi M, Scolari F, Ghiggeri GM (2012) Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 23 (6):1117-1124. doi:10.1681/asn.2011080775
86. Fujinaga S, Nishino T, Umeda C, Tomii Y, Watanabe Y, Sakuraya K (2019) Long-term outcomes after early treatment with rituximab for Japanese children with cyclosporine- and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (2):353-357. doi:10.1007/s00467-018-4145-6
87. Kronbichler A, Gauckler P, Lee KH, Shin JI, Malvezzi P, Mayer G (2019) Immunoabsorption in nephrotic syndrome: Where are we now and where are we going from here? *Atherosclerosis Supplements*. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2019.08.027
88. Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M, Serafinelli J, Emma F, Ghiggeri G (2017) Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 32 (1):181-184. doi:10.1007/s00467-016-3498-y
89. Wang CS (2017) Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *F1000Research* 32 (5):835-841. doi:10.12688/f1000research.10165.1
10.1007/s00467-017-3621-8
90. Basu B (2014) Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *The New England journal of medicine* 370 (13):1268-1270. doi:10.1056/NEJMc1308488
91. Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Takemura T, Yuzawa Y, Ogahara S, Sugiyama S, Iino Y, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Imai E, Matsuo S, Saito T (2015) A Prospective Observational Survey on the Long-Term Effect of LDL Apheresis on Drug-Resistant Nephrotic Syndrome. *Nephron extra* 5 (2):58-66. doi:10.1159/000437338
92. Shah L (2019) LDL-apheresis-induced remission of focal segmental glomerulosclerosis recurrence in pediatric renal transplant recipients. *International journal of genomics*. doi:10.1155/2019/2197837
10.1007/s00467-019-04296-6
93. Raina R, Krishnappa V (2019) An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (10):1655-1669. doi:10.1007/s00467-018-4061-9
94. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakrrouch S, Maiguel D, Sageshima J, Chen L, Ciancio G, Faridi MH, Behr D, Campbell KN, Chang JM, Chen HC, Oh J, Faul C, Arnaout MA, Fiorina P, Gupta V, Greka A, Burke GW, 3rd, Mundel P (2013) Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *The New England journal of medicine* 369 (25):2416-2423. doi:10.1056/NEJMoa1304572
95. Jayaraman VK, Thomas M (2016) Abatacept experience in steroid and rituximab-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *BMJ case reports* 2016. doi:10.1136/bcr-2016-214396
96. Dado D, Parikh S, Ayoub I, Rovin B, Nadasdy T, Hebert L (2018) Abatacept efficacy in steroid-resistant minimal-change disease revealed by the speed of proteinuria reduction after the start of abatacept. *Clinical nephrology* 89 (5):376-380. doi:10.5414/cn109290
97. Mishra OP, Singh AK (2014) Galactose treatment in focal and segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (5):935. doi:10.1007/s00467-013-2731-1

98. Sgambat K, Banks M, Moudgil A (2013) Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 28 (11):2131-2135. doi:10.1007/s00467-013-2539-z
99. Trachtman H, Savin VJ (2014) Galactose treatment in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (5):931. doi:10.1007/s00467-013-2700-8
100. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, Anarat A, Melk A, Azocar M, Oh J, Saeed B, Gheisari A, Caliskan S, Gellermann J, Higueta LMS, Jankauskiene A, Drozd D, Mir S, Balat A, Szczepanska M, Paripovic D, Zurowska A, Bogdanovic R, Yilmaz A, Ranchin B, Baskin E, Erdogan O, Remuzzi G, Firszt-Adamczyk A, Kuzma-Mroczkowska E, Litwin M, Murer L, Tkaczyk M, Jardim H, Wasilewska A, Printza N, Fidan K, Simkova E, Borzecka H, Staude H, Hees K, Schaefer F (2017) Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *BioMed research international* 28 (10):3055-3065. doi:10.1155/2017/1757940
10.1681/asn.2016101121
101. Buscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, Baig S, Lange-Sperandio B, Jungraithmayr T, Weber LT, Kemper MJ, Tonshoff B, Hoyer PF, Konrad M, Weber S (2016) Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 11 (2):245-253. doi:10.2215/cjn.07370715
102. Buscher AK, Kranz B, Buscher R, Hildebrandt F, Dworniczak B, Pennekamp P, Kuwertz-Broking E, Wingen AM, John U, Kemper M, Monnens L, Hoyer PF, Weber S, Konrad M (2010) Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 5 (11):2075-2084. doi:10.2215/cjn.01190210
103. Starr MC, Chang IJ, Finn LS, Sun A, Larson AA, Goebel J, Hanevold C, Thies J, Van Hove JLK, Hingorani SR, Lam C (2018) COQ2 nephropathy: a treatable cause of nephrotic syndrome in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 33 (7):1257-1261. doi:10.1007/s00467-018-3937-z
104. Eroglu FK, Ozaltin F, Gonc N, Nalcacioglu H, Ozcakar ZB, Yalnizoglu D, Gucer S, Orhan D, Eminoglu FT, Gocmen R, Alikasifoglu A, Topaloglu R, Duzova A (2018) Response to Early Coenzyme Q10 Supplementation Is not Sustained in CoQ10 Deficiency Caused by CoQ2 Mutation. *Pediatric neurology* 88:71-74. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2018.07.008
105. Atmaca M, Gulhan B, Korkmaz E, Inozu M, Soylemezoglu O, Candan C, Bayazit AK, Elmaci AM, Parmaksiz G, Duzova A, Besbas N, Topaloglu R, Ozaltin F (2017) Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 32 (8):1369-1375. doi:10.1007/s00467-017-3634-3
106. Lieberman KV, Pavlova-Wolf A (2017) Adrenocorticotrophic hormone therapy for the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children and young adults: a systematic review of early clinical studies with contemporary relevance. *Journal of nephrology* 30 (1):35-44. doi:10.1007/s40620-016-0308-3
107. Awanami Y, Fukuda M, Nonaka Y, Takashima T, Matsumoto K, Yamasaki M, Miyazono M, Ikeda Y (2017) Successful treatment of a patient with refractory nephrotic syndrome with PCSK9 inhibitors: a case report. *BMC nephrology* 18 (1):221. doi:10.1186/s12882-017-0644-0
108. Suzuki H, Tsukamoto T, Muso E (2017) Rituximab-Resistant Nephrotic Syndrome With Successful Induction of Remission by Low-Density Lipoprotein Apheresis.

Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy 21 (3):295-296. doi:10.1111/1744-9987.12561

109. Bockenbauer D (2013) Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 28 (8):1153-1156. doi:10.1007/s00467-013-2435-6

110. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW (2014) The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (7):1159-1167. doi:10.1007/s00467-013-2567-8

111. Schrier RW, Fassett RG (1998) A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney international* 53 (5):1111-1117. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00864.x

112. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, Koomans HA (1999) Pathophysiology of edema formation in children with nephrotic syndrome not due to minimal change disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 10 (2):323-331

113. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK (2009) Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone--a prospective study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 4 (5):907-913. doi:10.2215/cjn.04390808

114. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJ (2016) The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (9):1383-1402. doi:10.1007/s00467-015-3241-0

115. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, Katsoufis C, Ashoor I, Hernandez J, Supe-Markovina K, D'Alessandri-Silva C, DeJesus-Gonzalez N, Vasylyeva TL, Formeck C, Woll C, Gbadegesin R, Geier P, Devarajan P, Carpenter SL, Kerlin BA, Smoyer WE (2015) AKI in Children Hospitalized with Nephrotic Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 10 (12):2110-2118. doi:10.2215/cjn.06620615

116. Gupta S, Pepper RJ, Ashman N, Walsh SB (2018) Nephrotic Syndrome: Oedema Formation and Its Treatment With Diuretics. *Frontiers in physiology* 9:1868. doi:10.3389/fphys.2018.01868

117. Fallahzadeh MA, Dormanesh B, Fallahzadeh MK, Roozbeh J, Fallahzadeh MH, Sagheb MM (2017) Acetazolamide and Hydrochlorothiazide Followed by Furosemide Versus Furosemide and Hydrochlorothiazide Followed by Furosemide for the Treatment of Adults With Nephrotic Edema: A Randomized Trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 69 (3):420-427. doi:10.1053/j.ajkd.2016.10.022

118. Lemieux G, Beauchemin M, Gougoux A, Vinay P (1981) Treatment of nephrotic edema with bumetanide. *Canadian Medical Association journal* 125 (10):1111-1112, 1117

119. Garin EH (1987) A comparison of combinations of diuretics in nephrotic edema. *American journal of diseases of children (1960)* 141 (7):769-771. doi:10.1001/archpedi.1987.04460070071028

120. Mahdavinia S OH, Hoseini R, Shsheikhvatan M (2016) Amiloride vs hydrochlorthiazide therapy in children with nephrotic syndrome: A clinical trial. *International Journal of Children and Adolescents Vol. 2 (No. 3):*29-31

121. Prandota J (1983) Pharmacokinetics of furosemide urinary elimination by nephrotic children. *Pediatric research* 17 (2):141-147. doi:10.1203/00006450-198302000-00012
122. Engle MA, Lewy JE, Lewy PR, Metcalf J (1978) The use of furosemide in the treatment of edema in infants and children. *Pediatrics* 62 (5):811-818
123. Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, Ritz E (1999) Co-administration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney international* 55 (2):629-634. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00298.x
124. Dharmaraj R, Hari P, Bagga A (2009) Randomized cross-over trial comparing albumin and frusemide infusions in nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 24 (4):775-782. doi:10.1007/s00467-008-1062-0
125. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW (2014) Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *Journal of critical care* 29 (2):253-259. doi:10.1016/j.jcrc.2013.10.004
126. Haws RM, Baum M (1993) Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 91 (6):1142-1146
127. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossettias G (2009) Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* 7 (3):216-234. doi:10.2450/2009.0094-09
128. Reid CJ, Marsh MJ, Murdoch IM, Clark G (1996) Nephrotic syndrome in childhood complicated by life threatening pulmonary oedema. *BMJ (Clinical research ed)* 312 (7022):36-38. doi:10.1136/bmj.312.7022.36
129. Rodrigo R, Bravo I, Pino M (1996) Proteinuria and albumin homeostasis in the nephrotic syndrome: effect of dietary protein intake. *Nutrition reviews* 54 (11 Pt 1):337-347. doi:10.1111/j.1753-4887.1996.tb03800.x
130. Sethna CB, Ng DK, Jiang S, Saland J, Warady BA, Furth S, Meyers KE (2019) Cardiovascular disease risk among children with focal segmental glomerulosclerosis: a report from the chronic kidney disease in children study. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (8):1403-1412. doi:10.1007/s00467-019-04229-3
131. Ribeiro D, Zawadzinski S, Pittet LF, Chevalley T, Girardin E, Parvex P (2015) Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *European journal of pediatrics* 174 (7):911-917. doi:10.1007/s00431-014-2479-z
132. Lee JM, Kronbichler A (2019) Review on long-term non-renal complications of childhood nephrotic syndrome. doi:10.1111/apa.15035
133. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary (2009). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 53 (3 Suppl 2):S11-104. doi:10.1053/j.ajkd.2008.11.017
134. McAlister L, Pugh P, Greenbaum L, Haffner D, Rees L, Anderson C, Desloovere A, Nelms C, Oosterveld M, Paglialonga F, Polderman N, Qizalbash L, Renken-Terhaerd J, Tuokkola J, Warady B, Walle JV, Shaw V, Shroff R (2019) The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendation from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. doi:10.1007/s00467-019-04370-z
135. Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H (1997) Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 11 (2):148-152. doi:10.1007/s004670050246
136. Karim MYBBP (2018) Hypogammaglobulinemia. *BMJ Best Practices*

(bestpracticesbmjcom) Mar 21, 2018

137. Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation. Report of the International Study of Kidney Disease in Children (1984). *Pediatrics* 73 (4):497-501

138. Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, Molino D, Peruzzi L, Emma F, Fede C, Trivelli A, Maringhini S, Materassi M, Messina G, Montini G, Murer L, Pecoraro C, Pennesi M (2017) The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I - Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. *Italian journal of pediatrics* 43 (1):41. doi:10.1186/s13052-017-0356-x

139. Nuorti JP, Whitney CG (2010) Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 59 (Rr-11):1-18

140. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin JJ, Trachtman H, Greenbaum LA (2009) Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 124 (2):747-757. doi:10.1542/peds.2008-1559

141. Wu HM, Tang JL, Cao L, Sha ZH, Li Y (2012) Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* (4):Cd003964. doi:10.1002/14651858.CD003964.pub3

142. Bagga A (2008) Revised guidelines for management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Indian journal of nephrology* 18 (1):31-39. doi:10.4103/0971-4065.41289

143. Uncu N, Bulbul M, Yildiz N, Noyan A, Kosan C, Kavukcu S, Caliskan S, Gunduz Z, Besbas N, Gur Guven A (2010) Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome: results of a 5-year multicenter study. *European journal of pediatrics* 169 (1):73-76. doi:10.1007/s00431-009-0989-x

144. Gorenssek MJ, Lebel MH, Nelson JD (1988) Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 81 (6):849-856

145. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE (1982) Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970-1980. *American journal of diseases of children* (1960) 136 (8):732-736. doi:10.1001/archpedi.1982.03970440076023

146. Gulati S, Kher V, Arora P, Gupta S, Kale S (1996) Urinary tract infection in nephrotic syndrome. *The Pediatric infectious disease journal* 15 (3):237-240. doi:10.1097/00006454-199603000-00012

147. McIntyre P, Craig JC (1998) Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *Journal of paediatrics and child health* 34 (4):314-317. doi:10.1046/j.1440-1754.1998.00232.x

148. HHS (2016) HHS Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services Available at http://aidsinfonihgov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediaticspdf Accessed 2016

149. HHS (2017) HHS Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-infected Adults and Adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention,

the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfonihgov/contentfiles/lvguidelines/adult_oipdf Accessed 2017

150. FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella (2012). *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 61 (12):212

151. Updated recommendations for use of VariZIG--United States, 2013 (2013). *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 62 (28):574-576

152. Administration FaD (2012) FDA approves VariZIG for reducing chickenpox symptoms. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration 2012

153. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF (2007) Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 56 (Rr-4):1-40

154. Levin MJ, Duchon JM, Swamy GK, Gershon AA (2019) Varicella zoster immune globulin (VARIZIG) administration up to 10 days after varicella exposure in pregnant women, immunocompromised participants, and infants: Varicella outcomes and safety results from a large, open-label, expanded-access program. *PloS one* 14 (7):e0217749. doi:10.1371/journal.pone.0217749

155. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C (1997) Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *The Pediatric infectious disease journal* 16 (12):1162-1165. doi:10.1097/00006454-199712000-00012

156. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, Ozaki T, Yamada A, Imanishi J (1993) Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 92 (2):219-222

157. Goldstein SL, Somers MJ, Lande MB, Brewer ED, Jabs KL (2000) Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 14 (4):305-308. doi:10.1007/s004670050764

158. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE (2014) Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (6):989-997. doi:10.1007/s00467-013-2525-5

159. Andrew M, Brooker LA (1996) Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 10 (1):88-99. doi:10.1007/bf00863459

160. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB (2000) Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 15 (1-2):74-78. doi:10.1007/s004679900253

161. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, Katsoufis C, Ashoor I, Hernandez J, Supe-Markovina K, D'Alessandri-Silva C, DeJesus-Gonzalez N, Vasylyeva TL, Formeck C, Woll C, Gbadegesin R, Geier P, Devarajan P, Smoyer WE, Kerlin BA, Rheault MN (2019) Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. *34* (2):261-267. doi:10.1007/s00467-018-4072-6

162. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE (2018) Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nature reviews Nephrology* 14 (1):57-70. doi:10.1038/nrneph.2017.155

163. Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L (2013) Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* (12):Cd005425.

doi:10.1002/14651858.CD005425.pub2

164. Suryawanshi SP, Das B, Patnaik AN (2011) Myocardial infarction in children: Two interesting cases. *Annals of pediatric cardiology* 4 (1):81-83. doi:10.4103/0974-2069.79633

165. Silva JM, Oliveira EA, Marino VS, Oliveira JS, Torres RM, Ribeiro AL, Simal CJ, Ribeiro MC (2002) Premature acute myocardial infarction in a child with nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 17 (3):169-172. doi:10.1007/s00467-001-0793-y

166. Hari P, Khandelwal P, Smoyer WE (2019) Dyslipidemia and cardiovascular health in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. doi:10.1007/s00467-019-04301-y

167. Coleman JE, Watson AR (1996) Hyperlipidaemia, diet and simvastatin therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 10 (2):171-174. doi:10.1007/bf00862065

168. Sanjad SA, al-Abbad A, al-Shorafa S (1997) Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: the effect of statin therapy. *The Journal of pediatrics* 130 (3):470-474. doi:10.1016/s0022-3476(97)70213-0

169. Hari P, Khandelwal P, Satpathy A, Hari S, Thergaonkar R, Lakshmy R, Sinha A, Bagga A (2018) Effect of atorvastatin on dyslipidemia and carotid intima-media thickness in children with refractory nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 33 (12):2299-2309. doi:10.1007/s00467-018-4036-x

170. Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y, Kai H, Kiyomoto H, Goto S, Konta T, Sasatomi Y, Sato Y, Nishino T, Tsuruya K, Furuichi K, Hoshino J, Watanabe Y, Kimura K, Matsuo S (2016) Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clinical and experimental nephrology* 20 (3):342-370. doi:10.1007/s10157-015-1216-x

171. Alon U, Chan JC (1984) Calcium and vitamin D homeostasis in the nephrotic syndrome: current status. *Nephron* 36 (1):1-4. doi:10.1159/000183106

172. Selewski DT, Chen A, Shatat IF, Pais P, Greenbaum LA, Geier P, Nelson RD, Kiessling SG, Brophy PD, Quiroga A, Seifert ME, Straatmann CE, Mahan JD, Ferris ME, Troost JP, Gipson DS (2016) Vitamin D in incident nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (3):465-472. doi:10.1007/s00467-015-3236-x

173. Denburg MR (2016) Skeletal manifestations of renal disease in childhood. *Current opinion in nephrology and hypertension* 25 (4):292-300. doi:10.1097/mnh.0000000000000233

174. Singh DN, Krishnamurthy S, Kamalanathan SK, Harichandrakumar KT, Sivamurukan P (2018) Three-monthly bolus vitamin D supplements (1000 vs 400 IU/day) for prevention of bone loss in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome: a randomised clinical trial. *Paediatrics and international child health* 38 (4):251-260. doi:10.1080/20469047.2018.1505589

175. Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakkaloglu S, Cozzolino M, Bacchetta J, Edefonti A, Stefanidis CJ, Vande Walle J, Ariceta G, Klaus G, Haffner D, Schmitt CP (2017) Clinical practice recommendations for treatment with active vitamin D analogues in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 32 (7):1114-1127. doi:10.1093/ndt/gfx080

176. Ito S, Kano K, Ando T, Ichimura T (1994) Thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 8 (4):412-415. doi:10.1007/bf00856516
177. Dagan A, Cleper R, Krause I, Blumenthal D, Davidovits M (2012) Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27 (6):2171-2175. doi:10.1093/ndt/gfr665
178. Kapoor K, Saha A, Dubey NK, Goyal P, Suresh CP, Batra V, Upadhayay AD (2014) Subclinical non-autoimmune hypothyroidism in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Clinical and experimental nephrology* 18 (1):113-117. doi:10.1007/s10157-013-0800-1
179. Sharma S, Dabla PK, Kumar M (2015) Evaluation of Thyroid Hormone Status in Children with Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: A North India Study. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets* 15 (4):321-324
180. Vigone MC, Capalbo D, Weber G, Salerno M (2018) Mild Hypothyroidism in Childhood: Who, When, and How Should Be Treated? *Journal of the Endocrine Society* 2 (9):1024-1039. doi:10.1210/js.2017-00471
181. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F (2016) Subclinical hypothyroidism in childhood - current knowledge and open issues. *Nature reviews Endocrinology* 12 (12):734-746. doi:10.1038/nrendo.2016.100
182. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wuhl E, Zanchetti A (2009) Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension* 27 (9):1719-1742. doi:10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b
183. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wuhl E, Zanchetti A (2016) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of hypertension* 34 (10):1887-1920. doi:10.1097/hjh.0000000000001039
184. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Vervloet MG, Leonard MB (2017) Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney international* 92 (1):26-36. doi:10.1016/j.kint.2017.04.006
185. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Yata N, Kaneko T, Honda M (2009) Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 24 (11):2177-2185. doi:10.1007/s00467-009-1264-0
186. Prasad N, Manjunath R, Rangaswamy D, Jaiswal A, Agarwal V, Bhadauria D, Kaul A, Sharma R, Gupta A (2018) Efficacy and Safety of Cyclosporine versus Tacrolimus in Steroid and Cyclophosphamide Resistant Nephrotic Syndrome: A Prospective Study. *Indian journal of nephrology* 28 (1):46-52. doi:10.4103/ijn.IJN_240_16
187. Montane B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G (2003) Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 18 (8):772-777. doi:10.1007/s00467-003-1174-5
188. Feltran LS, Varela P, Silva ED, Veronez CL, Franco MC, Filho AP, Camargo MF, Koch

- Nogueira PC, Pesquero JB (2017) Targeted Next-Generation Sequencing in Brazilian Children With Nephrotic Syndrome Submitted to Renal Transplant. *Transplantation* 101 (12):2905-2912. doi:10.1097/tp.0000000000001846
189. Ding WY, Koziell A, McCarthy HJ, Bierzynska A, Bhagavatula MK, Dudley JA, Inward CD, Coward RJ, Tizard J, Reid C, Antignac C, Boyer O, Saleem MA (2014) Initial steroid sensitivity in children with steroid-resistant nephrotic syndrome predicts post-transplant recurrence. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 25 (6):1342-1348. doi:10.1681/asn.2013080852
190. Kim SJ, Ha J, Jung IM, Ahn MS, Kim M, Lee HS, Cheong HI, Choi Y (2001) Recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in Korean pediatric patients. *Pediatric transplantation* 5 (2):105-111
191. Francis A, Didsbury M, McCarthy H, Kara T (2018) Treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis post-kidney transplantation in Australian and New Zealand children: A retrospective cohort study. *Pediatric transplantation* 22 (5):e13185. doi:10.1111/ptr.13185
192. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ (2002) Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *The New England journal of medicine* 347 (2):103-109. doi:10.1056/NEJMoa013036
193. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberu J, Bakr MA, Gallon L, Garvey CA, Guleria S, Li PK, Segev DL, Taler SJ, Tanabe K, Wright L, Zeier MG, Cheung M, Garg AX (2017) KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation* 101 (8S Suppl 1):S1-s109. doi:10.1097/tp.0000000000001769
194. Andrews PA, Burnapp L, Manas D, Bradley JA, Dudley C (2012) Summary of the British Transplantation Society/Renal Association U.K. guidelines for living donor kidney transplantation. *Transplantation* 93 (7):666-673. doi:10.1097/TP.0b013e318247a7b7
195. Gross O, Weber M, Fries JW, Muller GA (2009) Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 24 (5):1626-1630. doi:10.1093/ndt/gfn635
196. Hildebrandt F, Heeringa SF (2009) Specific podocin mutations determine age of onset of nephrotic syndrome all the way into adult life. *Kidney international* 75 (7):669-671. doi:10.1038/ki.2008.693
197. Straner P, Balogh E, Schay G, Arrondel C, Miko A, L'Aune G, Benmerah A, Perczel A, D KM, Antignac C, Mollet G, Tory K (2018) C-terminal oligomerization of podocin mediates interallelic interactions. *Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease* 1864 (7):2448-2457. doi:10.1016/j.bbdis.2018.04.008
198. Trachtman R, Sran SS, Trachtman H (2015) Recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 30 (10):1793-1802. doi:10.1007/s00467-015-3062-1
199. Striegel JE, Sibley RK, Fryd DS, Mauer SM (1986) Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation. *Kidney international Supplement* 19:S44-50
200. Lee SE, Min SI, Kim YS, Ha J, Ha IS, Cheong HI, Kim SJ, Choi Y, Kang HG (2014) Recurrence of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: experience of a Korean tertiary center. *Pediatric transplantation* 18 (4):369-376. doi:10.1111/ptr.12257

201. Donckerwolcke RA, Broyer M, Brunner FP, Brynger H, Jacobs C, Kramer P, Selwood NH, Wing AJ (1983) Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, XI, 1981. Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association European Dialysis and Transplant Association 19:61-91
202. Cameron JS, Senguttuvan P, Hartley B, Rigden SP, Chantler C, Koffman G, Williams DG, Ogg CS (1989) Focal segmental glomerulosclerosis in fifty-nine renal allografts from a single centre; analysis of risk factors for recurrence. Transplantation proceedings 21 (1 Pt 2):2117-2118
203. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Montagnino G, Messa P (2010) Long-term outcome of renal transplantation in adults with focal segmental glomerulosclerosis. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 23 (2):208-216. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.00977.x
204. Newstead CG (2003) Recurrent disease in renal transplants. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 18 Suppl 6:vi68-74. doi:10.1093/ndt/gfg1068
205. Garrouste C, Canaud G, Buchler M, Rivalan J, Colosio C, Martinez F, Aniot J, Dudreuilh C, Pereira B, Caillard S, Philipponnet C, Anglicheau D, Heng AE (2017) Rituximab for Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplantation: Clinical Outcomes. Transplantation 101 (3):649-656. doi:10.1097/tp.0000000000001160
206. Kashgary A, Sontrop JM, Li L, Al-Jaishi AA, Habibullah ZN, Alsolaimani R, Clark WF (2016) The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. BMC nephrology 17 (1):104. doi:10.1186/s12882-016-0322-7
207. Sener A, Bella AJ, Nguan C, Luke PP, House AA (2009) Focal segmental glomerular sclerosis in renal transplant recipients: predicting early disease recurrence may prolong allograft function. Clinical transplantation 23 (1):96-100. doi:10.1111/j.1399-0012.2008.00908.x
208. Fencel F, Vondrak K, Rosik T, Zieg J, Chadimova M, Hacek J, Dusek J, Seeman T (2016) Recurrence of nephrotic proteinuria in children with focal segmental glomerulosclerosis: early treatment with plasmapheresis and immunoadsorption should be associated with better prognosis. Minerva pediatrica 68 (5):348-354
209. Ingulli E, Tejani A (1991) Incidence, treatment, and outcome of recurrent focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation in 42 allografts in children--a single-center experience. Transplantation 51 (2):401-405. doi:10.1097/00007890-199102000-00025
210. Staeck O, Halleck F, Budde K, Khadzhynov D (2017) Long-Term Outcomes of Kidney Transplant Recipients With Primary Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis. Transplantation proceedings 49 (10):2256-2259. doi:10.1016/j.transproceed.2017.10.001
211. Francis A, Trnka P, McTaggart SJ (2016) Long-Term Outcome of Kidney Transplantation in Recipients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 11 (11):2041-2046. doi:10.2215/cjn.03060316
212. Tejani A, Stablein DH (1992) Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2 (12

Suppl):S258-263

213. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, Lim WH, Allen RDM, Clayton PA, Teixeira-Pinto A, Wong G (2017) Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney international* 92 (2):461-469. doi:10.1016/j.kint.2017.03.015

214. Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD, 3rd, Ko CW, Kirk AD, Welch PG, Peters TG, Agodoa LY (2001) Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 37 (2):366-373. doi:10.1053/ajkd.2001.21311

215. Meyer TN, Thaïss F, Stahl RA (2007) Immunoabsorption and rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 20 (12):1066-1071. doi:10.1111/j.1432-2277.2007.00562.x

216. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, McCarthy ET, Savin VJ (2005) Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 5 (12):2907-2912. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01112.x

217. Audard V, Kamar N, Sahali D, Cardeau-Desangles I, Homs S, Remy P, Aouizerate J, Matignon M, Rostaing L, Lang P, Grimbert P (2012) Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 25 (5):e62-66. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01462.x

218. Cleper R, Krause I, Bar Nathan N, Mor M, Dagan A, Weissman I, Frishberg Y, Rachamimov R, Mor E, Davidovits M (2016) Focal segmental glomerulosclerosis in pediatric kidney transplantation: 30 years' experience. *Clinical transplantation* 30 (10):1324-1331. doi:10.1111/ctr.12825

219. Kim EM, Striegel J, Kim Y, Matas AJ, Najarian JS, Mauer SM (1994) Recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome in kidney transplants is associated with increased acute renal failure and acute rejection. *Kidney international* 45 (5):1440-1445. doi:10.1038/ki.1994.188

220. Pelletier JH, Kumar KR, Engen R, Bensimhon A, Varner JD, Rheault MN, Srivastava T, Straatmann C, Silva C, Davis TK, Wenderfer SE, Gibson K, Selewski D, Barcia J, Weng P, Licht C, Jawa N, Kallash M, Foreman JW, Wigfall DR, Chua AN, Chambers E, Hornik CP, Brewer ED, Nagaraj SK, Greenbaum LA, Gbadegesin RA (2018) Recurrence of nephrotic syndrome following kidney transplantation is associated with initial native kidney biopsy findings. *33 (10):1773-1780*. doi:10.1007/s00467-018-3994-3

221. Pardon A, Audard V, Caillard S, Moulin B, Desvaux D, Bentaarit B, Remy P, Sahali D, Roudot-Thoraval F, Lang P, Grimbert P (2006) Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 21 (4):1053-1059. doi:10.1093/ndt/gfk005

222. Myslak M, Amer H, Morales P, Fidler ME, Gloor JM, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG (2006) Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. *American journal of transplantation : official journal of the American Society*

of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 6 (7):1660-1665. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01361.x

223. Araya CE, Dharnidharka VR (2011) The factors that may predict response to rituximab therapy in recurrent focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. *Journal of transplantation* 2011:374213. doi:10.1155/2011/374213