

## Korean 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 Trautmann<sup>1</sup> · Marina Vivarelli<sup>2</sup> · Susan Samuel<sup>3</sup> · Debbie Gipson<sup>4</sup> · Aditi Sinha<sup>5</sup> · Franz Schaefer<sup>1</sup> · Ng Kar Hui<sup>6</sup> · Olivia Boyer<sup>7,8</sup> · Moin A Saleem<sup>9</sup> · Luciana Feltran<sup>10</sup> · Janina Müller-Deile<sup>11</sup> · Jan Ulrich Becker<sup>12</sup> · Francisco Cano<sup>13</sup> · Hong Xu<sup>14</sup> · Yam Ngo Lim<sup>15</sup> · William Smoyer<sup>16</sup> · Ifeoma Anochie<sup>17</sup> · Koichi Nakanishi<sup>18</sup> · Elisabeth Hodson<sup>19</sup> · Dieter Haffner<sup>20,21,22</sup> · 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

Translators: Peong Gang Park, Hee Gyung Kang, Il-Soo Ha

**Date: July 29, 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.

# 소아 스테로이드 저항성 신증후군의 진단과 치료에 대한 국제소아신장학회 임상 진료 권고문

번역자; 박평강, 강희경, 하일수

번역일자; 2020년 7월 29일

## 요약

일차성 신증후군은 매년 10만 명의 어린이 중 1-3명에서 새로 발생한다. 약 85%의 환자에서는 글루코코르티코이드 치료 후 단백뇨가 완전히 관해되며, 글루코코르티코이드 치료 후 4-6주 이내에 완전히 관해되지 않는 경우 스테로이드 저항성 신증후군 (steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)이라고 한다. 스테로이드 저항성 신증후군 환자의 10-30%에서 족세포(podocyte) 관련 유전자의 돌연변이가 발견되며, 그 외의 경우는 면역과 관련된, 아직 밝혀지지 않은 순환 인자에 의한 것으로 추정된다. 스테로이드 저항성 신증후군의 진단 및 치료는 쉽지 않은데, 그 병인이 다양하고, 추가적인 면역억제치료에도 불구하고 관해가 잘 오지 않으며, 말기신부전으로의 진행 및 신이식 후의 재발 등 심각한 합병증이 동반되기 때문이다. 국제소아신장학회(International Pediatric Nephrology Association, IPNA)의 소아신장 전문의 및 신장 유전학자, 신장 병리학자 및 성인신장 전문의를 포함한 전문가 팀은 이러한 소아 스테로이드 저항성 신증후군의 진단 및 치료에 대한 종합적인 임상 진료 권고문을 개발하였다. 이 팀은 9 개의 PICO (대상 환자 (Patient) 또는 인구 (Population), 중재 (Intervention), 비교분류 (Comparator), 결과 (Outcome)) 문항에 대하여 체계적 문헌 검토를 수행하였으며, 의견일치 회의를 통해 권고문을 생성하였고 등급을 부여하였다. 환자 대표와 외부 영양사의 자문을 받았으며, 소아신장 전문의로 이루어진 투표 패널의 의견을 반영하였다. 추가적으로 후속 연구에 대한 권고도 수록하였다.

**핵심 단어:** 스테로이드 저항성 신증후군 · 어린이 · 만성콩팥병 · 유전 · 결과 · 소아과학 · 면역억제 치료

## 도입

일차성 신증후군은 심한 단백뇨, 저알부민혈증 또는 부종을 특징으로 하며 [1, 2], 16세 미만 어린이 10만명당 1-3명이 새로 발병한다 [3-5]. 약 85%에서 표준 용량의 경구 프레드니솔론 또는 프레드니손 매일 치료 후에 단백뇨가 완전히 관해된다 [6]. 치료 4-6 주 후에도 관해되지 않은 경우는 스테로이드 저항성 신증후군 (steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)으로 추정된다 [7]. 스테로이드 저항성으로 판단하기 위해 필요한 스테로이드 사용 기간은 논란의 여지가 있으며, 보다 긴 기간(6-8 주)의 치료 또는 추가적인 정맥내 메틸프레드니솔론 (methylprednisolone, MPDN) 고용량 치료에도 불응하는 경우에 저항성으로 진단하기도 한다 [6].

가족성 SRNS가 아닌 환자의 10-30%에서 족세포 (podocyte) 관련 유전자의 돌연변이가 검출되는 반면, 그 외의 경우에는 아직 밝혀지지 않은 순환 인자가 관여할 것으로 추정된다 [8, 9, 10]. SRNS의 주요 조직 병리 소견은 국소 분절 사구체 경화증 (FSGS), 미세변화질환 (MCD) 및 미만사이질경화증 (diffuse mesangial sclerosis)이다. 유전성 SRNS이 아닌 경우에는 대개 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 억제제 (RAASi) 및 칼시뉴린 억제제 (CNI)로 치료한다. 이 치료로 전체 환자의 50-70%에서 완전 또는 부분 관해가 일어난다 [6, 7].

SRNS의 치료는 그 병인이 다양하고, 추가적인 면역억제치료에도 불구하고 관해가 잘 오지 않으며, 약물 부작용, 감염, 혈전증, 말기 신부전 (ESKD)으로의 진행, 신장 이식 후 재발 등의 합병증이 동반되므로 어렵다 [11]. SRNS을 가진 소아의 진단 및 치료에 관하여 근거를 기반으로 하여 체계적으로 개발된 권고는 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)의 사구체신염 가이드라인 [6]을 제외하고는 현재 없는 상황이다. 따라서 국제소아신장학회는 2018년 12월에 임상 진료 권고문 (CPR) 작업 그룹을 소집하여 SRNS을 가진 아동의 진단 및 치료를 위한 임상 진료 권고문을 개발하였다. SRNS 환자의 주요 임상결과에 관한 후속 연구에 대한 권고도 함께 제시하였다.

## 방법

### *가이드라인 프로젝트의 개요*

본 지침은 진료 지침을 위한 RIGHT (Reporting Items for practice Guidelines in Healthcare) 선언을 준수하였다 [12]. 총 세 집단 - 핵심 리더, 외부 전문가 및 투표 패널 - 이 구성되었다. 핵심 리더 집단은 소아신장학자, 신장 유전학자, 역학자, 성인신장학자 및 신장병리학자를 포함한 18 명의 국제소아신장학회 회원으로 구성되었다. 핵심 리더 집단의 전문분야 및 책임분야는 부록 표 S1에 수록하였다. 외부 전문가는 환자 대표 3 명과 영양사 1 명으로 구성되었다. 환자 대표는 지역부모협회 내에서 핵심 리더 집단이 제공한 원고를 검토하였고, 그

들의 제안은 본 권고에 반영되었다. 투표 패널은 SRNS 치료에 대한 전문 지식을 갖춘 국제 소아신장학회 지역대표 3-5 명을 포함하여 23 명의 소아신장 전문의로 구성되었다. 투표 패널은 전자 설문지를 이용하여 5 점 척도 (매우 동의하지 않음, 동의하지 않음, 미정, 동의함, 매우 동의함)를 사용하여 동의 정도를 제시하였으며 (Delphi 방법), 70% 수준의 합의를 달성하지 못한 주제는 핵심 리더 집단이 수정한 후 투표 패널이 다시 평가하여 동의 수준이 70% 이상이 될 때까지 수정 및 재심의 하였다.

### **PICO 질문 개발**

본 지침에서는 PICO (대상 환자 (Patient), 중재 (Intervention), 비교분류 (Comparator), 결과 (Outcome)) 문항을 다음과 같이 마련하였다 [13]:

*대상 환자:* 스테로이드 저항성 신증후군에 이환된 3개월 이상 18세 미만의 어린이

*중재 및 비교분류:* 치료군과 비치료군, 기타 치료군 및 위약군

*제시된 결과:* 관해유도 효능 및 약제부작용을 포함한 진단, 치료, 추적관찰 관련 권고

### **문헌 검색**

PubMed 데이터베이스에 2019년 9월15 일까지 출판된 논문을 조사하였으며, 사람을 대상으로 영문으로 작성된 논문으로 한정하였다. 소아 SRNS에 관한 무작위 대조 시험 (Randomized clinical trial, RCT)의 체계적 고찰, RCT, 전향적 비대조 시험, 관찰 연구, 소아 SRNS의 진단 및 치료에 관한 등록연구 등이 포함되었다. 가능한 경우, 개정된 소아 SRNS의 치료에 관한 코크란 체계적 고찰에 수록된, 상대위험도를 이용한 RCT의 메타분석을 인용하였다 [14]. 본 임상 진료 권고문에 활용된 추가적인 세부 사항과 이용된 문헌의 요약은 부록 표 S2 – S5 수록되었다.

### **등급 체계**

본 지침은 미국소아과학회의 등급 체계를 준수하였다 (그림 1; [16]). 근거 수준은 높음 (A), 보통 (B), 낮음 (C), 매우 낮음 (D) 또는 해당 없음 (X)으로 분류된다. 해당 없음 (X)은 이익이나 피해가 명백하기 때문에 검증 연구를 수행할 수 없는 예외적인 상황을 말한다. 이것은 치료적 조치와 안전성 변수의 금기 표시에 사용된다. 권고의 정도는 강, 중등도, 약 또는 재량 (권고를 제시할 수 없는 경우)으로 분류된다.

### **지침 작성 과정의 한계**

SRNS은 드문 질환이기 때문에 일부 RCT는 대상자 수가 적고 방법적인 수준이 열등하며, 이로 인해 대부분의 권고 정도는 약하거나 중 정도이다. 본 국제소아신장학회 발의의 제한된 예산으로 인해 환자 대표자와 영양사는 외부 전문가로만 참여하였다.

집계된 증거의 질	이익 또는 위해가 우세한 경우	이익과 위해가 비슷한 경우
<b>근거수준 A</b> • 개입: 잘 계획되고 시행된 임상시험, 해당 인구집단에 대한 메타분석 • 진단: 해당 인구집단에서 시행된 독립적인 gold-standard 연구	강한 권고	약한 권고 (이익과 위해가 비슷한 데에 기반)
<b>근거수준 B</b> 사소한 한계가 있는 임상시험이나 진단 연구; 다수의 관찰 연구에서 동일한 결과	중등도 권고	
<b>근거수준 C</b> 단일 또는 소수의 관찰 연구 또는 다수의 연구가 서로 다른 결과를 보인 경우 또는 중요한 한계가 있는 연구		
<b>근거수준 D</b> 전문가 의견, 증례 보고, 원칙으로부터의 추론	약한 권고 (낮은 수준의 증거에 기반)	권고가 제안되지 않음
<b>근거수준 X</b> 입증연구의 수행이 불가능한 예외적인 상황과 이익 또는 위해가 명백히 우세한 경우	강한 권고 중등도 권고	

그림 1. 미국소아과학회 (American Academy of Pediatrics)에서 현재 사용하고 있는 근거 수준 및 권고 정도 관련 도표 [15, 허가 받은 재사용].

## 임상 진료 권고문

### 1. 정의와 진단 workup

#### 1.1. 정의

- 환자를 SRNS라고 판단하거나 대체 면역억제제를 사용하기 전에 적어도 1회 이상 아침 첫소변 또는 24시간 소변 검사를 시행하여 소변 단백질/크레아티닌 비 (protein/creatinine ratio, UPCR)를 측정하여 단백뇨의 양을 측정할 것을 권고한다. (근거 수준 A, 강한 권고)
- SRNS의 진단 및 관리를 위해 표 1에 나열된 정의를 사용할 것을 제안한다. (근거 수준 B, 중등도 권고)
- 표준용량의 경구 prednisolone 치료 시작으로부터 4주에서 6주 사이의 기간을 '확인 기간'으로 하고, 이 기간 동안 글루코코르티코이드의 추가 치료에 대한 반응을 확인하고 RAASi를 시작할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 중등도 권고). 또한 이때 유전검사와/또는 신생검을 시행할 것을 권고한다 (근거 수준 B, 중등도 권고)
- 모든 스테로이드 저항성 신증후군 환자의 조직학적, 임상적, 유전학적 자료를 환자 레지스트리 및 유전 데이터베이스에 제공하여 이 질환의 이해 및 치료를 발전시키는 데에 기여할 것을 제안한다 (권고 등급 없음).

**표 1. 어린이 신증후군과 관련된 정의**

용어	정의
신증후군 범위의 단백뇨	아침 첫소변 UPCR $\geq$ 200 mg/mmol (2 mg/mg) 또는 24시간 소변 $\geq$ 1000 mg/m <sup>2</sup> /일. 요시험지붕 검사에 3+ or 4+에 해당한다.
신증후군	신증후군 범위의 단백뇨와 저알부민혈증 (혈청 알부민 <30 g/L) 또는 부종 (혈청 알부민이 가용하지 않을 때)
SSNS	표준 용량 (60 mg/m <sup>2</sup> /일 또는 2 mg/kg/일, 최대용량 60 mg/일)의 프레드니손 또는 프레드니솔론 (PDN)을 4주간 치료하는 동안 완전 관해가 오는 경우
SRNS	4주간의 표준용량의 PDN 치료에 완전 관해가 오지 않는 경우
확인 기간	표준 용량의 경구 프레드니솔론 치료를 시작한 이후 4주에서 6주 사이의 기간으로, 4주의 치료에 부분 관해에 도달한 환자에서 이 기간 동안 경구 PDN의 연장 치료와/또는 정주 MPDN과 RAASi의 치료 효과를 확인한다. 6주째에 완전 관해에 도달한 환자는 늦은 반응군으로 분류한다. 4주째에 부분 관해가 왔더라도 6주째에 완전 관해에 도달하지 않으면 SRNS로 분류한다.
완전 관해	3일 이상 연속하여 UPCR (아침 첫소변 또는 24시간 소변) $\leq$ 20 mg/mmol (0.2 mg/mg) 또는 요시험지붕 검사에서 음성 또는 trace인 경우
부분 관해	UPCR (아침 첫소변 또는 24시간 소변) >20 이지만 <200 mg/mmol이면서 혈청 알부민이 $\geq$ 30 g/L 인 경우
재발	신증후군 범위의 단백뇨의 재발. 소아에서 재발은 흔히 요시험지붕 검사로 평가하며, 따라서 요시험지붕 검사가 3일 연속 $\geq$ 3+이거나, 아침 첫소변 UPCR $\geq$ 200 mg/mmol (2 mg/mg)인 경우로, 이전에 부분 또는 완전 관해에 도달한 환자에서 부종을 동반하거나 동반하지 않을 수 있다.
CNI-저항성 SRNS	CNI를 적정용량과/또는 적정 농도로 6개월 이상 사용한 후에도 부분 관해에 도달하지 못한 경우
다약제 저항성 SRNS	표준용량으로 2가지 서로 다른 작용의 스테로이드 sparing 약제를 12개월 사용하여도 완전 관해가 오지 않은 경우 (본문 참조)
2차성 스테로이드 저항성	처음에 스테로이드에 반응하였던 어린이가 이후의 재발에서 SRNS로 진행되는 경우
이식 후 재발한 신증후군	신장이식 후에 신증후군 범위의 단백뇨가 재발하는 SRNS 환자로, 이를 유발하는 다른 원인이 없으며/또는 신장조직검사에서 족세포의 족돌기의 effacement를 보이는 경우. 이 진단은 다른 원인 없이 이전에 소변을 보지 않던 환자에서 단백뇨가 UPCR $\geq$ 100 mg/mmol (1 mg/mg)로 지

---

속되거나, 이식 당시에 단백뇨가 있던 환자에서 단백뇨가  $UPCR \geq 100$  mg/mmol (1 mg/mg) 이상 증가하는 경우에도 고려하여야 한다.

---

UPCR urine protein/creatinine ratio, SSNS steroid sensitive nephrotic syndrome, SRNS steroid-resistant nephrotic syndrome, PDN prednisolone or prednisone, MPDN methylprednisolone, RAASi renin-angiotensin-aldosterone system, CNI calcineurin inhibitor

## 증거와 근거

### *단백뇨의 평가*

소아 신증후군의 일반적인 정의는  $40 \text{ mg/m}^2/\text{시간}$  또는  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{일}$  이상 또는 소변 단백질/크레아티닌 비율 (UPCR)  $200 \text{ mg/mmol}$  ( $2 \text{ mg/mg}$ ) 이상 또는 요시험지붕 검사에서 3+ 이상의 단백뇨와 더불어 저알부민혈증 ( $30 \text{ g/L}$  미만)이나 부종이 있을 경우로 정의한다 [17]. 요시험지붕 검사는 선별검사 및 가정에서의 추적 관찰에 유용하지만 치료적인 결정에는 적어도 한번의 정확한 단백뇨의 정량이 필요하다. 즉, 4주간 표준 용량으로 프레드니솔론 치료를 한 이후에는 아침 첫소변 또는 24시간 소변의 UPCR 검사를 시행할 필요가 있다. 기립성 단백뇨의 영향을 줄이기 위해 임의뇨가 아닌 아침 첫소변이 추천된다 [18, 19]. 1회뇨와 24시간 소변 검사는 선형 관계를 보이므로 UPCR을 측정하는 것이 추천된다. 어느 쪽이든 UPCR이  $200 \text{ mg/mmol}$  ( $2 \text{ mg/mg}$ ) 이상이면 SRNS에 준한 치료를 시작해야 한다. 요시험지붕 검사 결과의 반 정량적 표현은 부록 표 S6에 수록되었다.

### *SRNS의 정의*

*어린이 일차성 신증후군의 초기 치료*는 일반적으로 4-6 주간의 경구 PDN  $60 \text{ mg/m}^2/\text{일}$  또는  $2 \text{ mg/kg}/\text{일}$  (최대  $60 \text{ mg}/\text{일}$ ) 치료 이후 추가적인 4-6주간의  $40 \text{ mg/m}^2$  또는  $1.5 \text{ mg/kg}$  격일 (QOD) 투여이다. 초기 4주간의 경구 PDN 최대용량 투여로 관해 상태 (UPCR  $20 \text{ mg/mmol}$  ( $0.2 \text{ mg/mg}$ ) 이하 또는 3회 이상의 요시험지붕 검사 음성 또는 trace)에 이르게 되면 스테로이드 반응성 신증후군(SSNS)으로 확진하게 된다. 부분 관해가 관찰되는 경우, 소수의 소아에서는 2주를 더 치료하면 완전 관해가 얻어지는 것을 고려하여 '확인 기간'이 시작된다. 이 기간 동안 경구 PDN 및 3회의 정맥 MPDN 펄스요법 ( $500 \text{ mg/m}^2$  또는  $15 \text{ mg/kg}$ ) 및 RAASi에 대한 반응을 확인한다 (그림 2). 6주 이내에 완전 관해가 일어날 경우 해당 어린이는 '늦은 반응군' SSNS으로 진단하고 SSNS에 준하여 치료한다. 6주가 지나도 관해되지 않으면 SRNS으로 확진한다 (그림 2). 가능한 한 속히 신생검을 시행하고 가능한 경우 유전자 검사를 할 것을 권고하며, 이는 2주간의 '확인 기간' 내에 시행하는 것이 좋다. '확인 기간' 종료 시점에서 유전자 검사 결과를 알 수 없다면 CNI 치료를 시작하고 유전자 검사 결과가 나온 이후에

치료를 재평가할 것이 추천된다. 유전자 검사 또는 조직학적 평가가 어려운 자원부족 국가에서는 CNI의 면역억제제 치료를 바로 시작할 수 있다. CNI를 사용할 수 없는 경우 주사 및 경구 사이클로포스파마이드 (cyclophosphamide, CPH)를 시작할 수 있다 (아래 참조). 이러한 정의들에 대한 근거와 논리는 부록에 수록되었다.

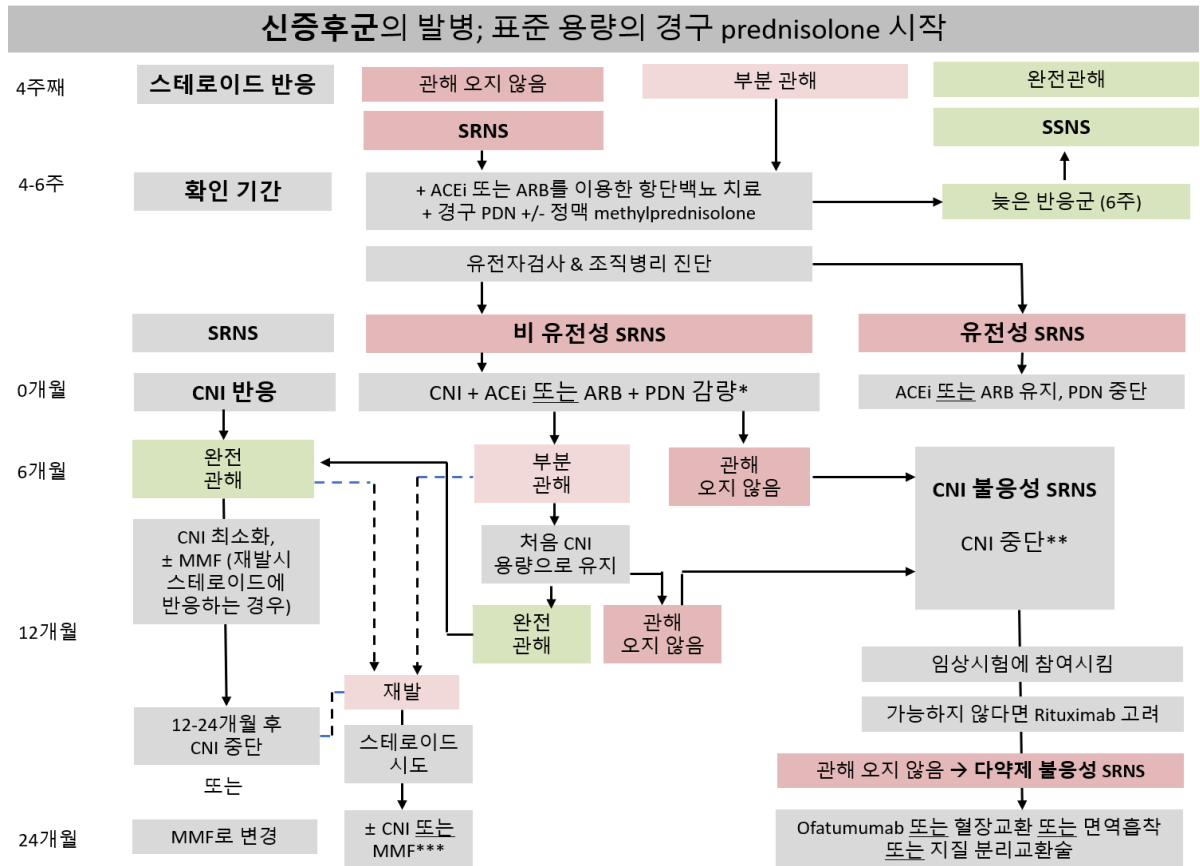


그림 2. 소아 신증후군 치료의 algorithm. 환자들은 4주의 경구 프레드니솔론 (PDN) 치료에 대한 반응에 따라 분류된다. 완전 관해를 보이지 않는 환자는 확인 기간을 거치면서 경구 PDN의 추가치료 ± methylprednisolone (MPDN) 펄스와 함께 angiotensin-converting enzyme 억제제 (ACEi)나 angiotensin-수용체 차단제 (ARBs)에 대한 반응을 확인하고 유전자 검사와 조직학적 평가를 시작한다. 비-유전성 SRNS는 추가 면역억제제 치료의 대상이 되어야 하며, 단일유전자로 인한 경우는 예외이다 (본문 참조). 유전자 검사 및 조직학적 평가를 할 수 없는 자원 부족 국가에서는 CNI로 바로 면역억제제 치료를 시작할 수 있다. CNI를 사용할 수 없다면 주사 또는 경구 cyclophosphamide를 시작할 수 있다. \*=CNI를 시작한 후에는 다음과 같이 PDN을 감량할 것을 제안한다: 4주간 40 mg/m<sup>2</sup> QOD, 4주간 30 mg/m<sup>2</sup> QOD, 4주간 20 mg/m<sup>2</sup> QOD, 8주간 10 mg/m<sup>2</sup> QOD 사용 후 중단; \*\* = CNI는 부분 관해의 경우 중단할 수 있다; \*\*\* = 4주 안에 완전 관해가 오지 않는 경우, 빈번 재발형이거나 약제의 부작용이 있는 경우에도 난치성 SRNS 용법을 따를 것을 권고한다. SRNS, steroid-



resistant nephrotic syndrome; ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker; PDN, prednisolone; IV, intravenous; CNI, calcineurin inhibitor; MMF, mycophenolate mofetil

### *CNI-저항성 신증후군의 정의*

유전적 원인이 없는 SRNS으로 진단된 어린이들 중 상당수는 다양한 기간 (수 주에서 수개월) 내에 CNI에 반응한다. 초기 SRNS으로 진단된 어린이들 중 CNI에 반응한 환자들의 일부는 지속적인 관해를 유지하며 재발하지 않거나 드물게 재발을 하며, 일부는 이차적인 SSNS가 된다. CNI에 대한 저항성은 적어도 6개월 이상 적절한 용량과 혈액 농도가 유지되었음에도 불구하고 부분 관해에도 도달하지 못한 경우로 정의한다.

### *다약제 저항성 신증후군의 정의*

CNI에 저항성인 소아는 다른 스테로이드 sparing 제제로 치료할 수 있다. (PICO 질문 개발; 그림2; 부록 표 S2 참조). 12개월 동안 2가지 다른 기전의 스테로이드 sparing 제제 (CNI포함)의 표준 용량 치료에도 불구하고 완전 관해에 이르지 못한 경우 다약제 저항성 신증후군으로 정의한다.

## **1.2. SRNS 어린이의 초기 진단 과정**

- 근친혼에 대한 질문을 포함하여 신장 및 신장 외 증상에 대해 주의 깊게 가족력을 파악할 것을 권고한다. 신질환의 가족력이 있는 경우 발병 나이, 약제에 대한 반응을 포함한 임상 경과, 신기능, 신생검 및 유전자 검사 결과 등에 대한 정보를 조사해야 한다 (근거 수준 A, 강한 권고)
- 주의 깊은 신체 진찰을 통하여 골격계, 신경계, 눈, 귀, 비뇨생식계의 이상을 파악하고 신증후군의 다른 이차적 원인(주로 감염, 표 2)이 있는지 확인해야 한다 (근거 수준 A, 강한 권고)
- SRNS의 면역학적 및 감염성 원인을 찾기 위해 표 2의 혈액, 혈청, 소변 검사를 시행하고, 단백뇨의 정도, 추정 사구체여과율, 신장 조직소견을 평가할 것을 제안한다 (근거 수준 B, 강한 권고)
- 유전자 검사 이전이라도 SRNS 환자의 형제에서 요검사를 시행할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 중등도 권고)

## 증거와 근거

유전성 SRNS (표 3)의 조기 발견은 중요한데, 이는 이 환자들에게 해로울 수 있는 면역억제제를 오랫동안 사용하는 것이 이득이 없을 가능성이 높기 때문이다. 가족성 SRNS를 감별하

표 2. 어린이 스테로이드 저항성 신증후군의 초기 workup 및 추적 관찰

항목	초기 workup	추적관찰
<b>임상적 평가</b>		
<b>병력</b>		
- 가정에서의 요시험지붕 검사, 신체활동, 발열, 통증, 복통, 부종, 피로,登高현황, 약물 순응도, 청소년 여아의 경우 월경 주기	✓	3개월마다
- 2차적 원인 (sickle cell disease, HIV, SLE, B형 간염, malaria, parvovirus B19)의 위험에 대한 탐색	✓	필요시
- 유행지역에서는 면역억제제를 사용하기 전에 결핵 검사	✓	필요시
<b>진찰</b>		
- 부종의 소견 (복수, 심낭삼출액, 흉수 등)을 비롯한 수분 상태의 평가, tetany, 림프절병증/약제의 독성 (눈, 피부 등)/골격계	✓	3개월마다
- dysmorphism, 외성기이상 등의 콩팥 외 증상	✓	필요시
신경계 진찰과 표준화된 인지 평가	✓	12개월마다, 필요시
사춘기 평가: Tanner stage, 고환 용적 (11세 이상의 남아)	✓	12개월마다
활력징후: 혈압	✓	3개월마다; 고혈압이 있는 경우 가능하다면 매년 24시간 BP 측정
체격 <sup>a</sup> ; 성장곡선: 키/길이, 체중, 머리둘레 (<2세)	✓	3개월마다
- BMI와 연간 성장속도 계산		(영아는 매달)
예방접종 확인 및 완료, 특히 encapsulated 세균-폐구균, 수막구균 Hemophilus influenza, 수두 (가능하다면)	✓	12개월마다, 필요시
가족력	✓	12개월마다, 필요시
- 콩팥과 콩팥 외 증상, 근친혼 여부		
<b>검사실 검사</b>		
아침 첫소변 또는 24시간 소변 단백/creatinine	✓ 필수적	3개월마다, 관해

		가 올 때까지는 보다 자주
혈뇨를 포함한 소변검사	✓	6-12개월마다
1회뇨 calcium/creatinine 비, 저분자량단백뇨 (즉 α1-microglobulin/creatinine 비)	상황에 따라	
CBC	✓	3개월마다 (관해 가 올 때까지, CKD4-5에서는 자 주)
BUN/Cr, electrolyte (Ca, P 포함), 혈청 albumin, total protein, 혈액 가스검사 (HCO <sub>3</sub> )	필수적	고용량 이뇨제 사 용시에는 매일/격 일
C-reactive protein	✓	임상적 결정
추정사구체여과율 <sup>b</sup>	✓	3개월마다 (CKD 4기는 보다 자주)
ALP, PTH, 25(OH) vitamin D	✓	12개월마다, CKD 3-5기는 자주
Lipid profile (LDL-, HDL-cholesterol, triglycerides)	✓	12개월마다, 필요 시
기저 응고검사 (prothrombine time (INR), aPTT, fibrinogen, ATIII), 자세한 혈전경향 screening (이전에 혈전이 있었던 경 우, 중심정맥도관, 지속적인 신증후군 범위의 단백뇨 및 혈 전의 가족력)	✓	필요시 (재발시)
갑상선 기능 (T3, FT4, TSH)	✓	12개월마다, 필요 시 (단백뇨가 지속 될 때 특히)
Immunoglobulin G	✓	감염시
혈당/공복시 혈당	✓	6개월마다, 필요 시
HbA1c	✓	12개월마다, 필요 시
C3, antinuclear antibodies	✓	필요시
ds-DNA, ENA, ANCA	✓	필요시
HBs-Ag, anti-HCV-IgG, syphilis, and HIV tests	✓	Prednisolone 사 용전, 필요시

혈액 역가 검사를 비롯한 예방접종 상태	✓	매년, 필요시
<b>유전검사</b>		
Next-generation sequencing (NGS)/Whole Exome Sequencing (WES)	✓	새로운 사실이 밝혀질 때, 이식 전 (이전에 시행하지 않은 경우)
<b>약제에 따른 검사</b>		
CsA and Tacrolimus: Drug trough levels		용량조절시는 매주 (4주간), 이후 3개월마다/필요시
MMF: mycophenolic acid kinetic (2 h) <sup>c</sup>		4주 사용 후 AUC, 이후 매 6-12개월/필요시
Rituximab		CD19 B 세포수: 기저, 투여 후 1개월 (최저치), B 세포 회복시까지 1-3개월마다
Statins: creatinine kinase (CK)		6개월마다
Glucocorticoid를 오랫동안 사용한 경우 (경우에 따라)		안과검사 (백내장, 안압 증가 확인) 골밀도 (요추 DEXA)
<b>영상검사</b>		
콩팥 초음파: 콩팥 echogenicity와 콩팥의 크기	✓	발현시 (조직검사 전에는 반드시)
복부와 흉강 초음파 (복수, 흉수, 혈전)	✓	필요시
심초음파 (좌심실질량, 심낭삼출액)	✓	매년 (고혈압), 심한 부종시
흉부 X-ray	✓ (optional)	필요한 경우
왼쪽 손목 X-ray (5세 이상에서 골연령 평가, mineralization)	✓	12개월마다, 필요시
<b>조직병리</b>		
콩팥 조직검사	✓	본문 참조. 진단시, 이후 필요한 경우. 설명되지 않는 eGFR의 감소/단백뇨의 증가, CNI 신독성의 감별/모니터 (2년 이상 사용한 경우)
<b>식이 평가</b>		
염분, potassium, calory. 단백질섭취에 대한 영양사의 리뷰 및 조언	✓	3개월마다 (영아, 영양결핍, CKD 4-5의 경우 자주)

---

## 콩팥 외 증상의 평가

---

기저질환과 임상적으로 뚜렷한 콩팥 외 증상 ✓ 필요시

---

- Brain MRI (소두증, psychomotor delay, 정신지체, myoclonic epilepsy, tremor, ataxia, hypotonia 등)
  - 안과 (microcoria, 백내장, 녹내장, optic atrophy, keratoconus, macular spots, lenticonus, nystagmus),
  - 심장 (선천성심기형 등),
  - 내분비 (외성기이상, 사춘기 지연, 원발성 무월경, pseudohermaphroditism, 당뇨),
  - 피부 (epidermolysis bullosa 등),
  - 정형외과 (슬개골 무형성/저형성, spondyloepiphyseal dysplasia),
  - 면역 (T cell 면역결핍),
  - 혈액 (거대혈소판을 동반한 혈소판감소증, Döhle bodies),
  - 청력검사 (신경성 난청)
- 

ALP alkaline phosphatase, PTH parathyroid hormone 부갑상선 호르몬, CNI calcineurin

inhibitor, CsA cyclosporine A, BP blood pressure 혈압, MMF mycophenolate mofetil

<sup>a</sup>체격 자료는 개정된 국내/국제 표준과 비교되어야 한다 (WHO charts [20])

<sup>b</sup>eGFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) = k height (cm)/plasma creatinine (mg/dL); where k is a constant = 0.413. 영양결핍 또는 비만의 경우 cystatin 기준 공식이 사용되어야 한다. [21]

<sup>c</sup>Gellerman 등에 의함. [22]

기 위한 가족력의 확인 및 유전 신질환의 콩팥 외 증상(부록 표 S7)을 발견하기 위한 주의 깊은 신체 진찰이 필수적이다. 때때로, SRNS은 거대세포바이러스 (cytomegalovirus, CMV), 인간 면역결핍바이러스 (human immunodeficiency virus, HIV), B형 간염, 말라리아, 파보바이러스 B19, 매독 등의 감염에 의해 이차적으로 생길 수 있다. SRNS의 기타원인으로는 겸상 적혈구 질환, 림프종, 막성 신증, 막증식사구체신염, C3 사구체 병증, IgA 신증, 전신 홍반 루푸스, 알포트 증후군/콜라겐 IV 사구체 병증, 아밀로이드증 및 혈전성 미세 혈관병증 등이 있다. 이러한 질환에 대한 검사는 특히 추정 사구체여과율 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)이 감소된 환자에서 고려해야 하며, 이는 신생검, 유전자 검사 또는 보체 C3, C4, 항핵항체, 항연쇄상 구균 항체 및 ANCA에 대한 평가가 포함된다. 질병 경과의 후기에는 낮은 추정사구체여과율은 질환의 진행, 급성 신손상 (acute kidney injury, AKI) 또는 약물 독성일 가능성이 높다. 도플러 평가를 포함한 콩팥 초음파는 신장 및 비뇨기계의 선천 기형 및 혈전증의 평가에 도움이 된다. 환자가 상염색체 열성 SRNS를 가지고 있다면, 형제에게도 이 환될 확률이 25%이므로 형제에서도 요검사가 권장된다.

### 1.3. 유전자 검사 및 신생검에 대한 적응증

- 가능한 경우 일차 SRNS으로 진단된 모든 어린이들에게 유전자 검사를 시행하는 것을 권고한다 (근거 수준 B, 중등도 권고)
- 가족력이 확인된 경우 (단백뇨 또는 혈뇨의 가족력 또는 원인 불명의 만성콩팥병), 신장 외 증상이 있는 경우, 신장이식을 준비중인 환자에서 유전자 검사를 우선시하도록 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고)
- SRNS으로 진단된 모든 어린이에서 신생검을 시행할 것을 권고한다. 알려진 감염 또는 종양에 의한 2차성 질환과, 가족성 및 증후군성, 유전성 원인일 가능성이 있는 SRNS는 예외로 할 수 있다. (근거 수준 A, 강한 권고)
- 소아 SRNS, 특히 유전자 검사가 우선시되는 경우 (위 참조)에서는 몇 주 내에 결과를 쉽게 얻을 수 있다면 신생검 전에 유전자 검사를 실시할 것을 제안한다 (근거 수준 D, 약한 권고).
- 초기에 스테로이드에 반응하였던 환자가 스테로이드 저항성 (즉, 2차 SRNS)이 된 경우에는 유전자 검사를 권고하지 않는다 (근거 수준 C, 중등도 권고).

표 3. 어린이 SRNS의 차세대 시퀀싱에 포함되어야 하는 유전자 ([8])

Gene	Inheritance	Accession no.	Disease
<i>ACTN4</i> *	AD	<a href="#">NM_004924</a>	Familial and sporadic SRNS (usually adult)
<i>ADCK4</i> *	AR	<a href="#">NM_024876</a>	SRNS
<i>ALG1</i>	AR	<a href="#">NM_019109</a>	Congenital disorder of glycosylation
<i>ANKFY1</i>	AR	<a href="#">NM_001330063.2</a>	Pediatric SRNS
<i>ANLN</i>	AD	<a href="#">NM_018685</a>	FSGS (mainly adult)
<i>ARHGAP24</i>	AD	<a href="#">NM_001025616</a>	FSGS
<i>ARHGDI1</i>	AR	<a href="#">NM_001185078</a>	CNS
<i>AVIL</i>	AR	<a href="#">NM_006576.3</a>	SRNS
<i>CD151</i>	AR	<a href="#">NM_004357</a>	NS, pretibial bullous skin lesions, neurosensory deafness, bilateral lacrimal duct stenosis, nail dystrophy, and thalassemia minor
<i>CD2AP</i>	AD/AR	<a href="#">NM_012120</a>	FSGS/SRNS
<i>CFH</i>	AR	<a href="#">NM_000186</a>	MPGN type II + NS
<i>CLCN5</i>	XR	<a href="#">NM_001127898.4</a>	Dent's disease ± FSGS ± hypercalciuria and nephrolithiasis
<i>COL4A3</i> *	AR	<a href="#">NM_000091</a>	Alport's disease/FSGS
<i>COL4A4</i>	AR	<a href="#">NM_000092</a>	Alport's disease/FSGS
<i>COL4A5</i> *	XR	<a href="#">NM_000495</a>	Alport's disease/FSGS
<i>COQ2</i>	AR	<a href="#">NM_015697</a>	Mitochondrial disease/isolated nephropathy
<i>COQ6</i>	AR	<a href="#">NM_182476</a>	NS ± sensorineural deafness; DMS

<i>CRB2*</i>	AR	<a href="#">NM_173689</a>	SRNS
<i>CUBN</i>	AR	<a href="#">NM_001081</a>	Intermittent nephrotic range proteinuria ± with epilepsy
<i>DGKE*</i>	AR	<a href="#">NM_003647</a>	Hemolytic-uremic syndrome, SRNS
<i>DLC1</i>	AR	<a href="#">NM_182643.3</a>	Childhood and adult SSNS and SRNS
<i>E2F3</i>	AD	<a href="#">NM_001949</a>	FSGS + mental retardation (whole gene deletion)
<i>EMP2</i>	AR	<a href="#">NM_001424</a>	Childhood-onset SRNS and SSNS
<i>FAT1</i>	AR	<a href="#">NM_005245.4</a>	Combination of SRNS, tubular ectasia, hematuria, and facultative
<i>FN1</i>	AD?	<a href="#">NM_212482.3</a>	Fibronectin glomerulopathy
<i>GAPVD1</i>	AR	<a href="#">NM_001282680.3</a>	Early-onset NS
<i>INF2</i>	AD	<a href="#">NM_022489</a>	Familial and sporadic SRNS, FSGS-associated Charcot-Marie-Tooth neuropathy
<i>ITGA3</i>	AR	<a href="#">NM_002204</a>	Congenital interstitial lung disease, nephrotic syndrome, and mild epidermolysis bullosa
<i>ITGB4</i>	AR	<a href="#">NM_000213</a>	Epidermolysis bullosa and pyloric atresia + FSGS
<i>ITSN1</i>	AR	<a href="#">NM_003024.3</a>	CNS/SRNS/SSNS (with MCD/FSGS on biopsy)
<i>ITSN2</i>	AR	<a href="#">NM_019595.4</a>	SSNS/SDNS (with MCD/MPGN on biopsy)
<i>KANK1</i>	AR	<a href="#">NM_015158</a>	SSNS
<i>KANK2</i>	AR	<a href="#">NM_015493</a>	SSNS/SDNS ± hematuria
<i>KANK4</i>	AR	<a href="#">NM_181712</a>	SRNS + hematuria
<i>KIRREL1</i>	AR	<a href="#">NM_018240.7</a>	SRNS
<i>LAGE3</i>	AR	<a href="#">NM_006014.4</a>	NS with primary microcephaly
<i>LAMA5</i>	AR	<a href="#">NM_005560.6</a>	Childhood NS
<i>LAMB2*</i>	AR	<a href="#">NM_002292</a>	Pierson syndrome m
<i>LCAT</i>	AR	<a href="#">NM_000229.2</a>	Norum disease
<i>LMNA</i>	AD	<a href="#">NM_170707</a>	Familial partial lipodystrophy + FSGS
<i>LMX1B*</i>	AD	<a href="#">NM_002316</a>	Nail patella syndrome; also FSGS without extrarenal involvement
<i>MAFB</i>	AD	<a href="#">NM_005461.5</a>	FSGS with Duane retraction syndrome
<i>MAGI2</i>	AR	<a href="#">NM_012301.4</a>	NS ± neurological impairment
<i>MMACHC</i>	AR	<a href="#">NM_015506.3</a>	Cobalamin C deficiency, TMA, and nephrotic syndrome
<i>MYO1E*</i>	AR	<a href="#">NM_004998</a>	Familial SRNS
<i>NEU1</i>	AR	<a href="#">NM_000434.4</a>	Nephrosialidosis (sialidosis type II + childhood NS)
<i>NPHP4</i>	AR	<a href="#">NM_015102.5</a>	Nephronophthisis with FSGS and nephrotic range proteinuria
<i>NPHS1*</i>	AR	<a href="#">NM_004646</a>	CNS/SRNS
<i>NPHS2*</i>	AR	<a href="#">NM_014625</a>	CNS, SRNS
<i>NUP85</i>	AR	<a href="#">NM_024844.5</a>	SRNS
<i>NUP93*</i>	AR	<a href="#">NM_014669</a>	Childhood SRNS
<i>NUP107*</i>	AR	<a href="#">NM_020401</a>	Childhood SRNS
<i>NUP160</i>	AR	<a href="#">NM_015231.2</a>	SRNS
<i>NUP205</i>	AR	<a href="#">NM_015135</a>	Childhood SRNS
<i>NXF5</i>	XR	<a href="#">NM_032946</a>	FSGS with co-segregating heart block disorder
<i>OCRL*</i>	XR	<a href="#">NM_000276</a>	Dent's disease-2, Lowe syndrome, ± FSGS, ± nephrotic range proteinuria
<i>OSGEP</i>	AR	<a href="#">NM_017807.4</a>	NS with primary microcephaly
<i>PAX2</i>	AD	<a href="#">NM_003987</a>	Adult-onset FSGS without extrarenal manifestations

<i>PDSS2</i>	AR	<a href="#">NM_020381</a>	Leigh syndrome
<i>PLCe1</i>	AR	<a href="#">NM_016341</a>	CNS/SRNS
<i>PMM2</i>	AR	<a href="#">NM_000303</a>	Congenital disorder of glycosylation
<i>PODXL*</i>	AD	<a href="#">NM_005397</a>	FSGS
<i>PTPRO</i>	AR	<a href="#">NM_030667</a>	NS
<i>SCARB2</i>	AR	<a href="#">NM_005506</a>	Action myoclonus renal failure syndrome ± hearing loss
<i>SGPL1</i>	AR	<a href="#">NM_003901.4</a>	Primary adrenal insufficiency and SRNS
<i>SMARCAL1</i>	AR	<a href="#">NM_014140</a>	Schimke immuno-osseous dysplasia
<i>SYNPO</i>	AD	<a href="#">NM_007286</a>	Sporadic FSGS (promoter mutations)
<i>TBC1D8B</i>	XR	<a href="#">NM_017752.3</a>	Early-onset SRNS with FSGS
<i>TNS2</i>	AR	<a href="#">NM_170754.3</a>	SSNS/SDNS (with MCD/FSGS/DMS on biopsy)
<i>TP53RK</i>	AR	<a href="#">NM_033550.4</a>	NS with primary microcephaly
<i>TPRKB</i>	AR	<a href="#">NM_001330389.1</a>	NS with primary microcephaly
<i>TRPC6*</i>	AD	<a href="#">NM_004621</a>	Familial and sporadic SRNS (mainly adult) h
<i>TTC21B</i>	AR	<a href="#">NM_024753</a>	FSGS with tubulointerstitial involvement
<i>WDR73</i>	AR	<a href="#">NM_032856</a>	Galloway-Mowat syndrome (microcephaly and SRNS)
<i>WT1*</i>	AD	<a href="#">NM_024426</a>	Sporadic SRNS (children: may be associated with abnormal genitalia); Denys-Drash and Frasier syndrome
<i>XPO5</i>	AR	<a href="#">NM_020750</a>	Childhood SRNS
<i>ZMPSTE24</i>	AR	<a href="#">NM_005857</a>	Mandibuloacral dysplasia with FSGS
<i>MYH9</i>	AD/assoc.	<a href="#">NM_002473</a>	MYH9-related disease; Epstein and Fechtner syndromes
<i>APOL1*</i>	G1, G2 risk alleles	<a href="#">NM_003661</a>	Increased susceptibility to FSGS and ESRD in African Americans, Hispanic Americans and in individuals of African descent

AD autosomal dominant 상염색체 우성, AR autosomal recessive 상염색체 열성, CNS congenital nephrotic syndrome 선천성 신증후군, DMS diffuse mesangial sclerosis, ESRD end-stage renal disease 말기신부전, FSGS focal segmental glomerulosclerosis, MPGN membranoproliferative glomerulonephritis, NS nephrotic syndrome 신증후군, SDNS steroid-dependent nephrotic syndrome 스테로이드 의존성 신증후군, SRNS steroid resistant nephrotic syndrome, SSNS steroid sensitive nephrotic syndrome 스테로이드 저항성 신증후군

\*이 코호트에서 likely 또는 알려진 돌연변이 또는 위험 allele이 있는 유전자

## 증거와 근거

### 유전자 검사

SRNS 환자의 유전자 검사는 (i) 환자와 가족에게 명백한 진단을 제공할 수 있으며 (ii) 치료가 가능한 SRNS를 발견할 수 있고 (예: 코엔자임 Q10). (iii) 신생검을 하지 않을 수 있고 면역억제제를 조기 중단할 수 있으며 (iv) 이식 후 재발의 위험을 포함한, 정확하고 정보가 충분한 유전 상담이 가능해지며 [23, 24], (v) 신장 외 증상을 적절하게 진단하고 치료할 수 있다 [25, 26]. 전장 엑솜 시퀀싱 (whole exome sequencing, WES) 기술을 사용하면 지금은 10-30%의



어린이가 단일 유전자 변이에 의한 질환으로 진단된다 [8]. *NPHS2*, *WT1* 및 *NPHS1* 유전자의 돌연변이가 유럽 환자에서 가장 흔한 유전성 SRNS의 원인으로, 각각 42%, 16% 및 13%를 차지한다 [26]. *NPHS2* 유전자의 돌연변이는 비-가족성 백인 SRNS 환자의 20-30%에서 원인유전자로 밝혀졌다 [23]. 원인이 되는 돌연변이를 확인할 가능성은 질병의 발병 연령과 반비례 관계에 있으며, 가족력이 있거나 신장 외 증상이 있을 때 증가하나 [27], 한 집단에 흔한 유전자가 다른 집단에서는 흔하지 않을 수 있다 [28-30]. 단일 유전자 질환으로 인한 SRNS에서는 면역억제제가 비효율적이라는 근거가 있으므로 면역억제제 치료를 중단해야 한다 [31].

### 신생검

신생검으로 위에 열거된 다른 감별 진단 (막성 신증 등)을 배제하고 일차 족세포질환 (MCD, FSGS, 또는 DMS)을 확인할 수 있다. 또한 예후 인자인 세뇨관 위축, 사이질 섬유화 및 사구체 경화증을 확인하고 그 등급을 매길 수 있다 [32, 33]. 따라서, SRNS 환자로 정의되면, 면역억제제에 반응하지 않는 것으로 알려진 단일 유전자에 의한 SRNS가 아닌 한, CNI치료를 시작하기 전에 병리소견을 확인하기 위해 보충 자료에 기술된 현재의 표준을 따라 신생검을 시행해야 한다. 이것은 특히 유전자 검사에 대한 접근이 제한적인 환경에서 더 적절하다.

## 1.4. 유전자 검사 및 상담

- 임상 표현형이 특정 질환을 시사하는 경우가 아니라면 포괄적인 유전자 패널 분석 (현재 알려진 모든 SRNS 유전자를 포함하는 차세대 시퀀싱 패널. 유전자 검사로써 현재 가장 비용 효과적인 접근임) (표 3)을 권장한다. 임상 표현형이 특정 질환을 암시하는 경우에는 대신 단일 유전자 분석을 수행할 것을 제안한다 (근거 수준 B, 중등도 권고).
- 미국의학유전학회의 지침에 따라 발견된 유전자변이의 병인성을 결정할 것을 제안한다[34]. 필요시 가계 분리 분석 (Family segregation analysis)을 시행할 수 있다 (근거 수준 B, 중등도 권고).
- 환자와 그 가족이 예상되거나 예상되지 않는 유전적 소견을 이해하는 것을 도울 수 있도록 유전 상담을 시행하는 것을 권고한다 (근거 수준 B, 중등도 권고).

### 증거와 근거

현재의 표준에 따라 유전자 검사를 시행할 것을 권고한다 [24, 35]. 여기에는 병적 또는 유사 병적 (likely pathogenic) 유전자변이를 Sanger 시퀀싱을 이용하여 확인하는 것을 포함한다.

알려진 유전자 패널에서 원인 돌연변이가 발견되지 않는 경우, 특히 유전 질환이 강하게 의심되는 경우에는 전장 엑솜 시퀀싱 또는 전장 유전체 시퀀싱 (whole genome sequencing) 이 고려될 수 있다. 중요성이 알려지지 않은 변이 (variance of unknown significance)를 해석할 때는 주의와 전문성이 필요하다 [36]. 유전 상담을 시행하지 않으면 환자와 그 가족은 유전적 소견의 중요성을 이해하지 못할 수 있다 [37].

## 1.5. 감염 screening

- 임상적으로 의심되는 경우 또는, 유행 지역에 거주하거나 그 지역에서 여행을 온 경우 국가별 지침 (예: 흉부 방사선 촬영, tuberculin test, QuantiFERON assay 등)에 따라 무증상 결핵을 평가할 것을 권고한다 (근거 수준 C, 중등도 권고).
- B 형 간염, C 형 간염, 매독 및 HIV 검사는 이들 감염이 다양한 나라에서 유행하고 있는 것을 고려하여 (i) NS의 이차 원인을 배제하기 위해 (ii) 면역 억제제, 특히 리툭시맙 치료 전에 시행할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).

## 증거와 근거

국가별 질병 유병률 및 개별적인 위험 평가를 고려하여 이차성 SRNS을 일으키는 감염에 대한 평가를 완료해야 한다.

## 2. 치료

### 2.1. SRNS 소아에서 일차 비면역억제 치료

- SRNS으로 진단되면 안지오텐신 전환 효소 억제제 (ACEi) 또는 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB) 로 RAASi 치료를 시작할 것을 권고한다 (그림 2) (근거 수준 B, 중등도 권고).
- RAASi 치료를 시작한 후 아침 첫 소변 단백뇨의 변화를 측정할 것을 제안한다 (근거 수준 D, 약한 권고).
- 부작용이 발생하지 않는 한 최대 허용 복용량 (부록 표 S8)을 목표로 투여할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).
- ACEi 또는 ARBs는 CKD 4기 환자에서는 주의해서 사용해야 하며, 유효혈액량 부족, 급성 신손상 (AKI), 고칼륨혈증 또는 빈번한 구토 및 설사가 있는 경우에는 시작하지 않거나 중단하여야 한다 (근거 수준 X, 강한 권고).

- RAASi는 신부전 시 축적되지 않는 비 신장 대사 약제 (예: 라미프릴 및 ARBs)를 사용할 것을 제안한다 (근거 수준 D, 약한 권고)
- 여성 청소년의 경우 RAASi의 태아 기형 유발 영향을 피하기 위해 피임을 함께 시행하여야 한다 (근거 수준 X, 강한 권고).

## 증거와 근거

만성콩팥병 환자에서 ACEi 또는 ARB에 의한 RAAS의 차단은 사구체 내 압력을 감소시키고, 만성콩팥병의 진행 속도를 감소시키며, 단백뇨를 감소시킨다 [38, 39, 40, 41, 42]. ACEi는 용량 의존적으로 약 30%의 단백뇨 감소 효과가 예상되기 때문에 부작용이 없는 한 최대 허용 복용량을 투여할 것을 권고한다 [39]. 소아 SRNS에서 PDN 이외의 추가 약물 치료 없이 ACEi 또는 ARB로 치료 후 완전 관해가 보고된 바 있다 [43]. 따라서, 이 치료는 SRNS가 확진되거나 의심되는 어린이에서 소위 '확인 기간' 인 PDN 시작 4주 이후부터 시작할 수 있다. 그러나, ACEi 또는 ARB는 진행된 만성콩팥병이나 혈관 내 용적 저하가 동반된 환자에서 AKI의 위험을 증가시킬 수 있다 [44, 45]. ACEi와 ARB의 병용 치료는 AKI 및 사망을 포함한 이상 반응의 위험을 증가시키므로 권장되지 않는다 [46]. 만성콩팥병에서 약제가 축적되지 않는 비 신장 대사 약제들이 선호되어야 한다 (표 S8) [44]. RAAS 차단제의 태아 기형 유발을 피하기 위하여 여성 청소년의 피임이 필수적이다 [47].

## 2.2 SRNS 소아에서 일차 면역 억제 치료

- SRNS 소아에서 CNI(사이클로스포린 또는 타크로리무스)를 1차 면역 억제 요법이어야 하며, 확진되는 대로 시작할 것을 권고한다 (그림 2) (근거 수준 B, 중등도 권고)
- SRNS 진단이 확인되면 PDN을 줄이기 시작하여 6개월이후에는 PDN 치료를 중단할 것을 제안한다 (근거 수준 D, 약한 권고).
- eGFR <30ml/min/1.73m<sup>2</sup>, AK 및 조절되지 않는 고혈압 환자의 경우 CNI치료를 보류 또는 지연할 것을 권고한다 (근거 수준 X, 강한 권고).
- 단일 유전자에 의한 SRNS의 증거가 있는 환자의 경우 CNI 치료를 보류하고 PDN 치료를 중단할 것을 권고한다 (근거 수준 B, 중등도 권고).
- CNI를 사용할 수 없는 경우 고용량 스테로이드와 함께 또는 단독으로 사이클로포스파미드 (cyclophosphamide, CPH, 정맥주사 또는 경구)를 사용하는 것을 제안한다 (근거 수준 D, 약한 권고).

- 환자 및 가족이 표 4에 주어진 면역억제제의 잠재적 부작용에 대해 알고 있도록 할 것을 권고한다 (근거 수준 X, 강한 권고).

**표 4. 환자 모니터링을 위해 평가할 일반적인 약물 관련 합병증 및 부작용**

종류	흔한 약물 관련 부작용	예방
전체	반복적인 감염 (bacterial, viral, fungal)	적절한 최소량의 면역억제제 사용 예방접종 (가능한 경우)
Glucocorticoids	Cushing 증후군 고혈압, 당불내성 성장지연, 골밀도 감소 백내장, 녹내장 행동 문제	Glucocorticoid 의 조심스러운 사용 장기간 사용하지 않는다. Steroid-sparing 제제의 사용
CNI	고혈압 신독성 신경독성 (수전증) 다리 경련 저마그네슘혈증 다른 약제와의 상호작용	적절한 최소량의 면역억제제 사용, 약물 모니터링으로 조절. 심각한 부작용의 경우 감량
Tacrolimus 특이	당불내성과 당뇨	
Cyclosporine A 특이	다모증, 잇몸 비대	
MMF	혈액: 백혈구감소증, 호중구감소증, 범혈구감소증 위장관불내성 (구역, 구토, 복통, 설사) 체중감소	적절한 최소량의 면역억제제 사용, 약물 모니터링으로 조절
	피부: 사마귀, 피부종양 신경: 두통, 저림, 다리 경련	태양광/자외선 차단제

종류	흔한 약물 관련 부작용	예방
RITUXIMAB	특정 감염 - B 형 간염, 전격성 간염 - <i>Pneumocystis jirovecii</i> 폐렴	B 형 간염 예방접종 Cotrimoxazole 예방항생제
	저감마글로불린혈증 백혈구감소증, 호중구감소증, 범혈구감소증	
	급성 주입 반응 Acute infusion reactions - 혈관부종, 기관지 경련, 두드러기	전처치
	JC-Virus 에 의한 진행다초점백질뇌병증 (PML)	

## 증거와 근거

### *Calcineurin inhibitors*

SRNS 어린이에게서 1차 치료제로써 CNI의 사용은 사이클로스포린 (cyclosporine, CsA)과 위약 [48], 치료하지 않은 대조군 [49, 50], 정맥 MPDN [51], MMF와 텍사메타손 [52], 타크로리무스 (tacrolimus, TAC)와 [53, 54]의 비교연구 및 CsA 또는 TAC와 정맥 CPH와의 비교연구 [55, 56]로 “완전 또는 부분 관해 환자 수”를 결과로 한 총 8개의 RCT에서 평가되었다 (부록 표 S2). CsA은 위약, 치료하지 않은 경우, 정맥 MPDN과 비교하여 조직 병리와 상관없이 우수한 결과 (~75% 대 22%)를 나타냈다 (상대위험도 3.50, 95% CI 1.04–9.57) [14]. TAC를 CsA과 비교했을 때에는 결과에 차이가 없었다 (상대위험도 1.05, 95 % CI 0.87–1.25) [14, 53, 54]. CsA 또는 TAC는 정맥 CPH보다 효과적이었다 (78 % 대 40 %; 상대위험도 1.98, 95% CI 1.25-3.13) [55, 56]. 텍사메타손과 MMF의 조합은 CsA 단독요법과 비교하여 비슷하게 효과적이었다 (46 % 대 33 %; 위험 비 1.38, 95 % CI 0.9–2.10) [52]. 관해 유지를 위해서는 TAC가 MMF에 비해 더 효과적이었다 (90 % 대 45 %; 위험률 2.01, 95 % CI 1.32–3.07) [57]. CsA을 위약군, 치료하지 않은 경우, 또는 MPDN 군과 비교했을 때 ESKD를 발생시키는 환자의 수에는 차이가 발견되지 않았지만 event 건수는 매우 적었다 [48, 51, 58]. CNI와 정맥 CPH를 비교하였을 때 심각한 부작용은 CPH 군에서 증가했지만 지속적인 신독성 또는 사망에는 차이가 없었다 [55]. ESKD 결과 또는 추정 사구체여과율의 50 % 감소 측면에서 CsA, MMF와 텍사메타손 병용, TAC는 차이가 없었다 [52, 53, 55, 57].

CNI치료는 신장 독성 효과로 인해 추정 사구체여과율이 감소되었거나, AKI 및 조절되지 않는 고혈압이 있는 환자에서 권장되지 않는다. 그러나 만성콩팥병이 있고 질병 치료를 위한

다른 선택지가 없는 환자에서 CNI는 단백뇨와 장기 콩팥 수명을 호전시킬 수 있다 [59]. CNI를 6개월 이상 사용하여도 부분 관해를 보이지 않는 SRNS 환자는 CNI저항성으로 간주되며, 12개월 동안 CNI를 포함하여 다른 기전의 약제를 사용했음에도 불구하고 반응하지 않은 경우 다약제 저항성 신증후군으로 정의한다. 면역억제제에 반응하지 않는 것으로 알려진 단일 유전자에 의한 SRNS가 확인되고 이전의 면역억제제에 반응하지 않았던 환자는 면역억제제를 중단하여야 한다. 이러한 범주의 환자는 면역억제제를 중단한 채로 유지하지만 RAASi 치료는 지속 (CKD가 진행하여 더 이상 RAASi 투여가 어려워질 때까지)할 것을 제안한다 (그림 2)

### *알킬화제와 자원 부족 상황*

PDN 및 위약과 비교하였을 때, CPH는 완전 관해율에 차이가 없었다 (상대위험도 1.06; 95 % CI 0.61-1.87) [60, 61]. 전체적으로, PDN 투여 환자들은 35%, CPH 투여 환자들은 36%에서 완전 관해에 도달하였다 [60]. 정맥 또는 경구 CPH를 받는 환자에서 또한 비슷한 관해율 (각각 약 50%)이 관찰되었다 [14, 62-64]. 일부 관찰연구에서 보고된 CPH에 대한 반응은 SSNS와 SRNS가 어느정도 섞여 있음을 시사한다 [65, 66]. 유전자 검사가 일반적으로 시행되지 않았던 2000-2010 년 이전에는 CPH에 반응이 적었다는 점을 고려하면 이전 연구들은 단일 유전자 변이에 의한 신증후군을 포함하였을 수 있다. 자원이 부족 상황에서는 관해를 유도하기 위해 CPH를 시도해 볼 수 있으나 반응이 없다면 중단해야 한다. 클로람부실은 RCT에서 연구된 바가 없기 때문에 본 권고에서는 이의 사용에 대한 권고를 하지 않는다.

## **2.3. CNI사용 일정, 모니터링 및 병용요법**

- CsA는 3-5mg/kg/일 (최대 250mg/일) 경구투여, 2회 분복으로 시작할 것을 제안한다 (근거 수준 B, 약한 권고).
- 탠덤 질량 분석법으로 검증된 분석법을 사용해서 CsA 최저혈중농도 80-120 ng/mL를 목표로 적어도 매일 CsA 용량을 조정할 것을 제안한다 (근거 수준 B, 약한 권고)
- TAC는 0.1mg-0.2mg/kg/일 (최대 5mg/일) 경구투여, 2회 분복으로 시작할 것을 제안한다 (근거 수준 B, 약한 권고).
- TAC의 최저혈중농도 4-8 ng/mL를 목표로 할 것을 제안한다. 적어도 3일에 한 번 TAC 용량을 조절하는 것을 제안한다 (근거 수준 B, 약한 권고)
- 목표 농도에 도달할 때까지 적어도 매주 CsA 및 TAC 혈중 농도를 모니터링 후 매 1-3개

월마다 혈청 크레아티닌과 함께 혈중 농도를 모니터링할 것을 제안한다 (근거 수준 D, 약한 권고) (표2).

- 추정 사구체여과율이 30ml/min/1.73m<sup>2</sup> 미만으로 감소하면 CNI복용량을 감량하거나 중단하는 것을 권고한다 (근거 수준 X, 강한 권고)

## 증거와 근거

투약 2 시간 후 (C2) CsA 농도 측정이 치료 농도에 대한 평가를 위한 가장 정확한 시점이지만 [67], SRNS에서 투약 2시간후 농도는 널리 확립되어 있지 않고 일반적으로 사용하기에 실용적이지 않다. 대신, 탠덤 질량분석법에 의한 전혈 최저혈중농도 측정이 권장된다. 탠덤 질량분석법에 의한 검사는 이전에 사용되던 면역 분석법에 비해 결과값이 낮다. RCT에서 보고된 CsA 농도는 매우 다양하다 [48, 49, 52, 53, 56, 58]. 최근의 연구에서는 초기 시작 용량 5-6mg/kg/일을 사용하여 보다 낮은 수준의 CsA 농도 (80-150ng/mL를 사용하였다 [53, 54, 55, 57]. 신증후군 소아에서는 낮은 CsA 최저혈중농도에서도 장기 신독성과 연관될 수 있기 때문에, 본 권고에서는 80-120ng/mL의 CsA 최저혈중농도를 제안하며, 높은 최저혈중농도가 더 효과적일 수 있지만 안전을 위해 혈청 크레아티닌과 함께 측정되어야 한다. 고용량의 CsA (C2 농도 > 600ng/mL)는 특히 ACEi/ARB와 병용투여시 SDNS 소아에서 CsA 신독성 위험을 증가시켰다 [68]. 혈중 농도는 항정 상태에 도달할 때까지 매주, 이후 매 1-3 개월마다 모니터링해야 한다.

## 2.4. CNI치료 기간

- CNI에 대한 반응을 확인하기 위해 최소 6개월동안 치료할 것을 제안한다 (근거 수준 B, 약한 권고).
- 6 개월 째에도 부분 관해가 달성되지 않은 경우 CNI를 중단할 것을 권고한다 (근거 수준 B, 중등도 권고).
- 완전 관해에 도달하면, CNI 투여량은 관해를 유지하는 데 필요한 최저량으로 감소시켜야 한다. 또한 신독성의 위험을 줄이기 위해 이러한 환자에서 12-24 개월 후 CNI를 중단할 것을 제안한다(근거 수준 C, 약한 권고). 이러한 환자들에서, 신독성을 최소화 하고 관해를 유지하기 위해 MMF로의 전환을 고려할 수 있다 (아래 참조).
- CNI 중단 후 재발하는 경우, 4주간의 고용량 경구 PDN과 함께 CNI를 재시작 하는 것을 제안한다. 대안으로 MMF의 사용이 고려될 수 있다 (근거 수준 C, 약한 권고).

- 부분 관해가 달성되면 최소 12개월 동안 동일한 복용량으로 CNI를 지속할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).

## 증거와 근거

신독성의 위험과 장기간의 면역억제제 사용의 부작용(표 4 참조)을 피하기 위해 6개월의 치료에도 부분 관해가 달성되지 않으면 CNI를 중단해야 한다. 완전 관해가 달성되면 12-24 개월 후 CNI 중단을 고려할 것을 제안한다. 재발의 치료에 대해서는 “재발 치료”를 참조하기 바란다.

### 2.5. Mycophenolate mofetil

- 소아 SRNS에서 면역억제제를 고려하지만 eGFR이 30ml/min/1.73m<sup>2</sup> 미만일 경우, CNI는 신독성의 위험이 있으므로 CNI 대신 MMF를 사용할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).
- 소아 SRNS에서 CNI로 관해에 이른 후 스테로이드에 반응하는 재발이 발생하는 경우 관해유지를 위해 MMF 사용을 고려할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).
- CNI요법으로 최소 12 개월 동안 완전 관해를 유지한 환자에서, CNI를 유지하는 대신 대체 면역 억제제로 MMF로의 전환을 고려할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).

## 증거와 근거

소아 SRNS 환자에서 면역억제제를 고려할 때 eGFR이 30ml/min/1.73m<sup>2</sup> 미만일 경우, CNI의 신독성을 피하기 위해 MMF를 사용할 수 있다. CsA은 MMF과 덱사메타손 병용조합과 비교하였을 때 관해율이 더 우수하지는 않았다 (45% 대 33%) [52]. SRNS 어린이가 CNI 치료로 관해에 이른 이후 스테로이드에 반응하는 재발이 발생하는 경우, 재발하는 SSNS에서의 MMF의 평가에 관한 RCT를 고려하여 관해 유지를 위해 MMF를 사용할 수 있다 [22, 69, 70]. CNI를 사용하지 않는 면역억제제로 전환하는 근거는 CNI 장기 사용의 신독성을 피하기 위해서이다. CNI에서 MMF로의 전환 프로토콜 한가지는 정기적인 약물 모니터링과 함께 평균 1.7년의 CNI 사용 후 성공적으로 적용되었다 [71]. 그러나 TAC에서 MMF로 전환하는 RCT는 TAC에 의해 관해를 달성한 환자에서 관해를 유지하는 데 있어 열등하였다 [57]. SSNS 환자에서의 연구 결과에 기반하여, MMF의 시작 용량은 1200mg/m<sup>2</sup>/일로 하고 치료 농도 모니터링으로 SRNS 환자에서 mycophenolic acid 노출 (AUC) 50 µg×h/mL 이상을 목표로 할 것



을 제안한다 [22].

## 2.6. 신생검의 반복

- 추적 관찰 중 eGFR이 별다른 이유 없이 감소하거나 단백뇨가 증가하는 경우, CNI 신독성을 평가하기 위해 신생검의 반복을 고려할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).
- CNI를 장기간 (2년 이상) 투여하였거나 CNI로 다시 치료를 시작하는 경우 신생검을 고려할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).

### 증거와 근거

별다른 이유 없이 eGFR이 감소하거나 단백뇨가 증가하는 것은 질병의 진행 또는 약물 독성 (특히 오랫동안 CNI로 치료한 환자)으로 인한 것일 수 있다. 약물 독성의 경우 광학현미경 검사에서 동맥의 초자변성 hyalinization 및 평활근 공포화, 허혈성 사구체 collapse, 사구체 옆장치 juxtaglomerular apparatus 비대, 줄무늬형 (striped) 간질성 섬유화와 세뇨관 위축이 관찰되며 투과전자현미경 검사에서 미토콘드리아 손상이 관찰된다 [72].

## 2.7. 글루코코르티코이드의 병용

- CNI와 RAASi 치료에 장기간 (6개월 이상)의 PDN 치료의 병용을 권고하지 않는다 (근거 수준 C, 중등도 권고).
- CNI 시작 이후 PDN을 다음과 같이 감량할 것을 제안한다: 40mg/m<sup>2</sup> QOD 4주, 30mg/m<sup>2</sup> QOD 4주, 20mg/m<sup>2</sup> QOD 4주, 10mg/m<sup>2</sup> QOD 8주, 이후 중단 (근거 수준 D, 약한 권고).

### 증거와 근거

PDN은 여러 RCT에서 병용요법으로 사용되었다 [52, 53, 55, 56]. PDN의 용량 및 지속 기간은 1mg/kg QOD 6개월 요법부터 0.3mg/kg/일 6개월의 범위였다. 경구 PDN의 장기간 치료가 SRNS 환자에게 유리하다는 증거는 없으며 장기간의 스테로이드 치료는 독성을 유발할 수 있다. 따라서 위의 권고문에서 제안한 바와 같이 PDN을 점진적으로 감량할 것을 제안한다 [73, 74]. 글루코코르티코이드 독성을 보이는 환자에서는 PDN을 더 빨리 중단할 수 있다. 그러나 이는 CNI로 완전 관해를 달성한 후 SDNS의 양상을 보이는 일부 SRNS 환자에게는 적용되지 않는다. 이들 환자는 추가적인 저용량의 경구 격일 PDN 요법으로 치료할 수 있다.

## 3.1. 2차 치료

- CNI로 부분 관해를 달성하지 못하였으며 유전적 또는 증후군성 신증후군이 아닌 SRNS 환자는 새로운 잠재적 치료법을 평가하는 임상 시험 참여를 고려 한다 (근거 없음).
- 임상 시험이 불가능할 경우 리툽시맙의 사용을 고려할 수 있다 (근거 수준 C, 약한 권고).
- CD19 세포 5개/uL (또는 1%) 미만을 목표로 리툽시맙 375mg/m<sup>2</sup>을 2회 투여 (대개 2주 안에 1-2회)할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).
- 결핵, B 형 간염 또는 JC 바이러스 감염이 있는 경우에는 리툽시맙을 투여해서는 안된다. 임상적으로 의심되거나 지역 상황에 따라, 리툽시맙을 투여하기 전에 흉부 X- 선, 피부 또는 혈액 결핵 검사, 간기능 이상의 경우 B형 간염 항원 검사, JC 바이러스 감염이 의심되는 신경학적 증상이 있는 경우 뇌척수액 검사를 해야 한다 (근거 수준 X, 강한 권고).
- 리툽시맙에 반응하지 않거나 불내성인 환자의 경우 ofatumumab과 혈장 교환, 면역 흡착 또는 지질 분리교환술과 같은 체외 혈액 정화 요법의 사용을 고려할 수 있다 (근거 수준 C, 약한 권고).

## 증거와 근거

관찰 연구에 따르면 다약제 내성 SRNS의 구제요법으로 리툽시맙을 사용한 경우 30%의 환자에서 완전 관해를 달성하였다 [75-85]. 그러나 리툽시맙은 혈장 교환 및 면역 흡착을 포함하는 치료법에 비해 더 우수하지는 않았다 [85]. 대부분의 연구에서 다약제 내성 SRNS 환자들은 1회당 375mg/m<sup>2</sup> 용량의 리툽시맙을 투여 받으며, 2주에 걸쳐 1-2회 투여하면 CD19 세포가 5개/uL (또는 1%) 미만으로 감소하였다. 부분 관해 또는 완전 관해를 달성한 환자의 경우, 아침 첫소변 단백뇨 및 B세포 수를 모니터해야 하며, B세포가 회복 (CD19 세포 > 5개/uL 또는 림프구의 1% 이상)된 이후 단백뇨가 의미 있게 증가하면 리툽시맙 재치료가 필요하다. 리툽시맙 치료에 대한 금기에는 B형 간염, 결핵, 또는 JC 바이러스 감염이 포함된다. 코트리목사졸 예방요법 및 연령에 알맞은 적절한 예방접종이 권장된다 (항생제 예방 및 예방 접종 섹션 참조). 혈청 IgG 이 약 30% 정도의 환자들에서 낮아진 것으로 확인되었기 때문에 혈청 IgG의 추적 관찰이 필요하다 [86, 87].

몇몇 연구에서, 리툽시맙 저항성, 리툽시맙 불내성 또는 이전에 리툽시맙 치료를 하지 않은 사례에서 CD20 세포 고갈 대체 약제인 Ofatumumab으로 완전 관해가 얻어진 것을 보고하였다 [88, 89, 90]. Ofatumumab 은 두 연구에서 초기용량 300mg/1.73m<sup>2</sup> (최대 300 mg), 5주동안 주당 2000 mg/1.73m<sup>2</sup> (최대 2000 mg)으로 [89, 90], 단일 사례보고에서 750mg/1.73m<sup>2</sup>으로 투여되었다 [88].

다약제 내성 SRNS 환자에서 다양한 약제 및 체외순환치료법이 실험적으로 적용되었다. 개별 사례 보고 또는 작은 환자 시리즈에서 혈장분리, 혈장교환, 면역흡착, 지질 분리교환술

[91-93], B7-1 억제제인 abatacept [94- 96] 및 경구 갈락토스 [97- 99] 치료로 부분 또는 완전 관해가 관찰되었다. 이들 및 다른 새로운 치료를 시험하는 임상 시험에 환자를 포함시키는 것이 강력히 권장된다 (계속되는 연구는 다음과 같다: <https://kidneyhealthgateway.com/trials-research/>).

### 3.2. 치료에 반응하지 않는 환자에서 면역 억제제의 철회

- 추가 면역억제제 사용에 대한 결정을 내릴 수 있도록 모든 알려진 족세포병증 유전자에 대한 검사를 시행할 것을 권고한다 (근거 수준 X, 강한 권고).
- 유전적 및 다약제 내성 SRNS 환자들에게서 ESKD로의 진행의 위험이 높다는 점에 대하여 환자와 부모 상담을 할 것을 권고한다 (근거 수준 X, 강한 권고).
- 효과가 없는 면역억제제 치료를 중단하고 RAASi 및 기타 보존적 치료를 포함한 비-면역 억제 치료를 지속할 것을 권고한다 (근거 수준 X, 강한 권고).
- 비유전적 질환을 가진 환자의 경우, 임상 시험으로 평가하고 있는 새로운 치료법을 적용할 수 있는지 탐색할 것을 제안한다 (근거 수준 X, 강한 권고).
- 유전 질환 환자 중 면역억제제로 부분 또는 완전 관해를 달성한 경우에는 다음을 제안한다.
  - 유전자변이를 검토하여 실제로 병적변이 또는 유사병적변이인지 확인하여야 한다 (근거 수준 A, 강한 권고).
  - 부모와 잠재적 이득 (증상 호전, 질병 진행의 위험을 낮출 가능성)과 잠재적 위험 (치료 관련 독성 및 감염) 및 치료 비용에 대해 상담한 이후에 면역억제제를 지속할지 또는 중단할지 결정해야 한다 (근거 수준 A, 강한 권고).

### 증거와 근거

치료 불응성은 ESKD로의 빠른 진행과 관련된다 [11, 100, 101]. 유전적 질환에 의한 SRNS 환자에서 면역억제제에 의한 관해율은 낮다 (완전 관해율 (2.7-3.0%), 부분 관해율 (10.8-16%)) [9, 11, 101, 102]. 유전적 질환에 의한 SRNS 환자는 유전적 결함이 없는 환자보다 ESKD으로 더 자주 진행하며 (71-74 % 대 4-29 %), 신장생존중앙값도 더 짧다 (45-48 개월 대 58-205 개월) [11, 100, 101, 102]. 위해와 이익의 가능성을 고려하였을 때, 본 지침은 단일 유전자 결함에 의한 SRNS 환자에서 치료에 반응하지 않는다면 면역억제제를 중단할 것을 제안한다. COQ 경로에 결함이 있는 경우 COQ10 보충이 고려될 수 있다 [103, 104, 105].

다약제 내성 질환을 가진 환자가 실험적 치료에 반응할 가능성은 낮지만, 이러한 사실과 치료 부작용의 발생 가능성에 대하여 환자 및 부모에게 직접적으로 상담한 후에 실험적 치료를 고려해볼 수 있다 [89, 91, 106, 107, 108].

#### **4. 증상 및 부종 조절을 위한 추가 조치**

##### **4.1. 염분**

- SRNS 어린이는 과도한 소금 섭취를 피할 것을 제안한다 (부록 표 S11) (근거 수준 C, 약한 권고).
- 가능한 경우, 영양사가 적절한 저염식 및 피해야 할 고염식품에 대해 환자와 가족에게 조언해야 한다 (근거 수준 D, 약한 권고).

##### **4.2. 수분 섭취**

- SRNS 환자의 일상적인 수분 섭취 제한은 권고하지 않는다 (근거 수준 C, 약한 권고).
- 소변 배출량, 체액 상태 및 혈청 나트륨을 고려하여 균형 잡힌 수분 섭취를 하도록 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).

##### **4.3. 이뇨제**

- 심한 부종이 있는 환자에서 고리 이뇨제 (예: furosemide) 치료를 제안한다. 저항성 부종 환자의 경우, metolazone, thiazides, 또는 칼륨보존 이뇨제의 첨가를 고려할 수 있다 (근거 수준 C, 약한 권고).
- 모세혈관 재충전 시간 연장, 빈맥, 저혈압 및 핏뇨 등의 혈관 내 용적 감소의 징후가 있는 환자에서는 혈전증 및 AKI의 위험으로 인해 이뇨제 투여를 하지 않아야 한다 (근거 수준 X, 강한 권고).

##### **4.4. 알부민 주입**

- 난치성 부종 (심낭 및 흉막삼출, 전신부종, 생식기 부종) 및 증상이 있는 저혈량이나 신전(prerenal) 위기 (혈관 내 용적 감소로 인한 핏뇨)가 있는 경우 알부민 투여로 치료할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 중등도 권고).
- 시작 용량으로 20-25%의 알부민 0.5-1g/kg을 4-8 시간에 걸쳐 정맥으로 투여하고, 투여 중 혹은 투여 후에 furosemide (1-2mg/kg 정주)를 투여할 것을 제안한다 (근거 수준

C, 약한 권고).

- 알부민 주입 초기에는 30 분마다 혈압과 심박수 관찰이 필요하며, 혈량 과부하를 암시하는 증상이 나타나면 주입 속도를 감소시키거나 중단해야 한다 (근거 수준 X, 강한 권고).

#### 4.5. 단백질

- SRNS 환자에서 단백질 섭취 증량을 권장할 증거는 충분하지 않다 (등급 없음).

#### 증거와 근거

신증후군에서 심한 부종은 혈관 내 용적 고갈 (“underfilled patient”) 또는 용적 확장 (“overfilled patient”)과 관련된다 [109]. 따라서 모든 조치는 부종의 정도와 혈관 내 용적 상태에 따라 조절되어야 한다. 혈관 내 용적 고갈의 임상 지표는 요 나트륨 저류 (분획 나트륨 배설 fractional sodium excretion (FeNa) <0.2 %) 상황에서 말초 혈관 수축 (모세관 재충전 시간 연장), 빈맥, 저혈압 및 핏노이다. 반대로 고혈압 및 FeNa>0.2%는 overfilled patient를 의미한다 [110, 111, 112].

#### 염분

“underfilled”와 “overfilled”가설에 의하면 일차성 신증후군에서의 부종 형성은 염분 저류 및 염분배출 감소와 관련된 것으로 생각된다 [109]. 따라서 신증후군 소아에서 나트륨 섭취량 <2mEq/kg/일 (<35 mg/kg/일)의 엄격한 제한이 제안되었다 [110, 113, 114]. 그러나 이러한 강한 염분 제한은 어린이에게는 실현 가능하지 않은 것으로 보이며 많은 환자의 경우 필요하지 않을 수 있다. 따라서 염분섭취의 상한값을 제시하는 대신 부종의 정도에 따라 과도한 소금 섭취를 제한할 것을 권고한다 (부록 표 S11). 이를 위해서는 일반적으로 영양사로 부터의 식이 조인이 필요하다.

#### 수분섭취

신증후군 소아에게는 유지용량의 3분의 2 정도로 수분섭취를 제한하는 것이 제안되어 왔다 [111]. 그러나 이는 부종이 있음에도 불구하고 혈관내 용적 고갈(“underfilled patient”)이 된 환자를 증상이 있는 저혈량 위험에 처하게 할 수 있다. 따라서 SRNS 환자에게는 일상적인 수분섭취 제한을 권고하지 않는다. 대신, 소변 배출량, 용적 상태 및 혈청 나트륨 (낮은 혈청 나트륨은 체액 과부하를 나타낸다)을 고려하여 균형 잡힌 수분섭취를 할 것을 제안한다. 환자는 갈증을 유발시킬 수 있는 짠 음식을 피해야 한다 (부록 표 S11).

#### 이뇨제

신증후군 어린이에서 중증 부종의 치료로서 이뇨제 단독 사용은 용적 확장 환자("overfilled patient")에서는 안전하고 효과적이지만 [113], 이뇨제를 이용한 과다한 치료는 "underfilled" 환자에서 혈관내 용적 고갈, AKI, 혈전증의 위험을 동반한다 [115]. 따라서, 임상 지표에 기초하여 혈관 내 용적 고갈이 배제된 경우에만 이뇨제 (바람직하게는 고리 이뇨제)로 치료할 것을 제안한다. metolazone, thiazides, 상피 나트륨 채널 차단제인 amiloride 및 알도스테론 길항제인 spironolactone을 포함하는 칼륨 보존 이뇨제의 병용 요법은 고리 이뇨제 단독 요법과 비교하여 효과를 향상시킬 수 있으며 이는 난치성 부종 환자에서 고려되어야 한다 [116]. 그러나 심각한 저칼륨혈증 또는 고칼륨혈증, 용적 고갈 및 알칼리증을 피하기 위해 환자를 주의 깊게 모니터링해야 한다 [117, 118, 119, 120]. furosemide는 지속시간이 짧고 (반감기 6시간) 경구 복용 시 생체 이용률 (10-100 %)이 다양하기 때문에 이뇨 효과가 부족한 경우 하루에 2 회 이상 경구 또는 정맥투여해야 한다 [121, 122].

### *알부민*

알부민과 고리 이뇨제의 병용 투여는 중증 난치성 부종 환자, 특히 "underfilled" 환자에서 사용될 때 교질삼투압 및 콩팥 혈역학을 개선시켜 이뇨를 증가시킨다 [123, 124, 125]. 그러나 이는 일시적으로만 작용하며 [126], 알레르기 반응을 일으킬 수 있고 [127], 특히 "overfilled" 및 핍뇨 환자에서 너무 빨리 투여되면 호흡 부전 및 울혈성 심부전을 일으킬 수 있다 [126]. 따라서, 환자의 혈관 내 용적 상태 및 소변 배출량에 대한 신중한 평가가 필수적이다 [110]. 최소 4 시간 동안 20-25% 알부민으로 최대 1g/kg를 투여하는 것은 안전한 것으로 생각된다 [128]. 심한 부종 (심낭/흉막 삼출액, 전신부종, 생식기 부종), 증상이 있는 저혈량증 또는 신장전 위기가 있는 환자에게만 알부민을 투여할 것을 제안한다. 투여 중 또는 투여 후에 furosemide를 추가 투여하면 이뇨 반응이 향상된다.

### *단백질 섭취*

저알부민혈증은 혈전증 및 AKI 위험을 포함한 SRNS의 여러 합병증과 관련이 있지만 [115] 경구 단백질 섭취 증가로 혈청 알부민 수치 또는 환자 결과가 개선된다는 증거는 없다 [129].

## **5. 생활 습관을 위한 권고**

- SRNS 어린이에서 신체 활동과 적절한 영양을 지원하고, 환자의 능력과 CKD 단계에 적응할 것을 권고한다. 금연하도록 조언할 것을 권고한다 (근거 수준 C, 중등도 권고).

## 증거와 근거

SRNS 환자는 심혈관 질환의 위험이 증가되어 있으며 [130], 뼈 건강이 좋지 않다 [131, 132]. 그러므로 규칙적인 신체 활동; 흡연, 전자담배 및 약물 남용의 자제; 일반 인구와 마찬가지로 건강한 영양 섭취가 권장된다. 영양 섭취는 적절한 에너지 섭취, 염분 (아래 참조) 및 인 섭취 제한을 장려하고 환자의 연령 및 CKD 단계에 따라 조절하도록 영양사에 의하여 지도되어야 한다 [133, 134]. 장에서 최대 100% 흡수되는 소금과 무기인 함량이 높은 통조림, 냉동식품 또는 포장식 대신에 신선한 재료를 사용하여 가정에서 준비한 식사를 하는 것이 좋다 (표 S11) [134].

## 6. 신증후군 합병증 및 약물 부작용의 모니터링 및 치료

### 6.1. 합병증 모니터링

- 지속적인 신증후군의 합병증 및 약물 부작용에 대해 모니터링할 것을 권고한다 (표4)(근거 수준 B, 중등도 권고).

## 증거와 근거

질병 관련 합병증에는 감염, 저감마글로불린혈증, 고지혈증, 고혈압, 갑상선기능저하, 정맥혈전증, 비타민 D 결핍, 성장 장애, 비만, 영양 실조, AKI 및 CKD가 포함된다. 약물의 잠재적 부작용은 표 4에 제시되어 있으며, 환자등록 및 연구에 사용하는 일차 결과가 부록 표 S9에 제시되어 있다.

### 6.2. 증재 - 예방 및 치료

#### 6.2.1. 저감마글로불린혈증 - 면역 글로불린 투여

- 혈청 IgG 농도가 낮고 재발 또는 중증 감염이 있을 때 면역 글로불린 보충을 고려할 것을 제안한다 (근거 수준 D, 약한 권고).

## 증거와 근거

IgG가 낮은 환자에서 일상적으로 IgG를 보충하는 것을 반대하는 근거는 다음과 같다: (a) 주입 후 급속하게 소변으로 빠져나감, (b) 상용 면역글로불린 제제에 패혈증을 일으키는 세균 (staphylococci, streptococci, 그람 음성균)에 대한 IgG 역가가 낮음 [135], (c) 높은 비용. 따라서 재발 또는 중증 감염 환자에서 여타 이차성 저감마글로불린혈증과 같이 면역글로불린

을 보충할 것을 고려할 것을 제안한다 [136].

### 6.2.2. 항생제 예방

- SRNS 소아에서 일상적인 항생제 예방을 권고하지 않는다 (근거 수준 C, 약한 권고).
- 리툽시맙으로 치료받은 환자에서 B세포 회복 기간 및 면역억제제 병용을 고려하여 3-6 개월동안 cotrimoxazole로 항생제 예방요법을 권고한다 (근거 수준 C, 약한 권고).

### 증거와 근거

신증후군 관련 사망의 60%가 감염에 의한 것이지만 [137], SRNS 소아에서 항생제 예방을 권장할 증거는 없다 [138-142]. 감염의 30-50%는 폐렴 구균 감염으로 인한 것이고 나머지는 그람 음성 간균, 주로 대장균으로 인한 것이다 [2, 114, 137, 143-146]. 110명의 어린이들이 1년동안 예방적 항생제를 사용하였을 때에 1례의 폐렴구균 복막염이 예방될 것으로 추산되었다 [147]. *Pneumocystis jirovecii* 폐렴의 높은 사망률을 감안할 때, 리툽시맙을 투여 받은 환자들은 B세포 회복 기간 및 면역억제제의 병용을 고려하여 3-6 개월 동안 cotrimoxazole 을 투여할 것을 제안한다 [75]. 예방적 cotrimoxazole 요법 용량은 생후 4주 이상 영유아 및 소아에서 5-10mg TMP/kg/일 또는 150mg TMP/m<sup>2</sup>/일로 하루 1회 복용 또는 1주일 중 3일간 하루 2회 복용 (12시간 간격, 연속 3일 또는 격일), 최대 320mg/일 을 권고한다 [148]. 청소년의 경구 투약량은 매일 80-160mg TMP 또는 주당 3 일, 160mg TMP 1일 2회이다. [149]. eGFR < 30ml/m<sup>2</sup>/min 인 경우 용량을 50% 감량하고, <15ml/m<sup>2</sup>/min 에서는 사용을 권장하지 않는다. 대안으로 예방적 pentamidin 분무가 사용될 수 있으나, 효능에 대한 증거가 충분하지 않다.

### 6.2.3. 백신 접종

- 신증후군 발병시 어린이의 백신 접종 상태를 검토하고 특히 피막 세균 (폐렴구균, 수막구균, *Haemophilus influenzae*) 및 가능하다면 수두-대상포진 바이러스에 대한 모든 예방 접종을 지체없이 완료할 것을 권고한다 (근거 수준 A, 강한 권고).
- 매년 불활성화 인플루엔자 백신을 투여할 것을 권장한다 (근거 수준 A, 강한 권고).
- 면역저하 환자의 비활성 및 약독화 생백신 투여에 대한 국가 예방 접종 지침을 따르는 것을 권고한다 (근거 수준 A, 강한 권고).



- CNI, MMF, PDN 면역 억제제를 매일 복용하고 있는 SRNS 환자에게 생백신을 투여해서는 안 된다 (근거 수준 X, 강한 권고).

#### 6.2.4. 수두 감염 예방

- 취약한 환자 (즉, 백신을 접종하지 않았거나 부적절한 백신 접종을 받고 수두에 노출된 환자)는 수두-대상포진 면역글로불린 (VZIG)으로 치료할 것을 권고한다 (근거 수준 A, 강한 권고).
- VZIG를 사용할 수 없는 경우, 노출 후 7-10일 이내에 경구 acyclovir (7일 동안 10mg/kg, 1일 4회)로 치료할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 중등도 권고).
- 아직 백신을 접종 받지 않은 환자가 관해 상태이며 면역억제제 투여 중이 아니면 수두 백신의 접종을 권고한다 (근거 수준 A, 강한 권고).

#### 증거와 근거

수두 감염은 SRNS 소아에서 생명을 위협할 수 있다. 미국 식품의약품안전청 (Food and Drug Administration, FDA)은 취약한 환자, 즉 예방접종을 받지 않고 수두 병력이 없는 환자에서 수두에 의한 증상을 감소시키기 위한 수두-대상포진 면역글로불린의 사용을 승인하였다 [150]. VZIG은 노출 후 최대 10일 이내에 가능한 빨리 투여되어야 한다 [151-154]. 불행히도 VZIG은 많은 나라에서 쉽게 구할 수 없다. 52명의 정상 면역 소아를 대상으로 한 두 개의 소규모 연구와 신질환으로 스테로이드를 투여받는 8명의 소아를 대상으로 한 하나의 연구에서 수두 노출 7-10일 내에 7일간의 acyclovir 투여가 수두의 위험을 감소시킨다고 한다 [155-157]. 관해에 도달하고 면역억제제 투여 중이 아니라면, 아직 백신을 접종 받지 않은 환자와 그 가족은 속히 수두 백신을 접종해야 한다.

#### 6.2.5. 혈전증 예방

- 환자를 최대한 움직이게 하고, 중심정맥관의 사용은 구체적이고 일시적인 필요가 있는 경우에만 사용할 것을 권고한다 (근거 수준 X, 강한 권고).
- 혈전증의 과거력이나 위험요인이 없는 소아 SRNS에서 예방적 항응고제를 권고할 근거는 충분하지 않다 (근거 수준 없음)
- 정맥혈전색전증의 과거력이 있는 경우 저분자량 헤파린 또는 경구 항응고제를 이용하여 예방적 항응고요법을 제안하며, 추가적인 위험요인 (중심정맥관, 알려진 유전성 혈전성 소인, 급성질환으로 인한 입원, 감염 또는 탈수 위험)이 있는 환자에서 치료를

고려할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).

- 중심정맥관, 지속적인 신증후군 범위의 단백뇨 및 혈전성 소인에 관한 가족력을 포함한 추가 위험요인을 갖는 SRNS 환자에서 혈전성 소인에 대해 screening 할 것을 제안한다 (표2) (근거 수준 C, 약한 권고).

## 증거와 근거

신증후군 소아에서의 혈전색전증 발생은 약 3%로 보고된다 [158-160]). 위험 요인에는 질병과 연관된 과응고성, 기저 혈전성 소인, 감염 [161], 중심정맥관을 포함한 치료 등이 포함된다. 모든 SRNS 어린이에서, 초기 workup에서 기본적인 응고 관련 검사 (표 2)를 시행하여야 한다. 고위험 (혈전증의 과거력이나 알려진 유전성 혈전 소인) 환자에서는 항응고 단백질 (단백질 C, 단백질 S 및 antithrombin 등)의 유전적 결함과 prothrombin (factor II G20210A) 및 factor V (factor V G1691A)의 단일 뉴클레오티드 다형성 검사 등 추가적인 혈전성 소인에 대한 선별검사를 시행할 것을 제안한다. 또한 혈전 위험이 높은 SRNS 환자에서는 단기적으로 저분자량 헤파린, 장기적으로 비타민 K 길항제를 이용하여 예방적 항응고요법을 시행할 것을 권고한다 [158].

### 6.2.6. 고지혈증 또는 이상지질혈증의 치료

- 지속적인 다약제 내성 신증후군 소아 환자가 공복 저밀도지질단백 콜레스테롤이 지속적으로 높으면 ( $>130\text{mg/dL}$ ;  $>3.4\text{mmol/L}$ ) 연령에 맞는 지질강하제를 고려할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).

## 증거와 근거

지속적인 고지혈증 또는 이상지질혈증은 지속적인 신증후군의 합병증이며 심혈관계 질환의 위험 인자이지만, 소아에서 고지혈증 치료의 안내가 될 근거는 부족하다 [162-166]. 신증후군 소아를 대상으로 한 비대조 연구에서는 스타틴과 생활 습관 개선을 병행하였을 때 LDL 콜레스테롤 및 총 콜레스테롤 수치가 30-40% 감소하였지만, SRNS 소아를 대상으로 한 RCT에서는 유의미한 지질 강하 효과를 보이지 않았다 [167-169]. 이상지질혈증과 심혈관계 질환 간의 높은 상관관계를 고려하였을 때, SRNS 소아에게서 저밀도지질단백 콜레스테롤이 지속적으로  $130\text{mg/dL}$  ( $3.4\text{mmol/L}$ ) 이상으로 상승한 경우 식이조절, 신체활동 강화 및 체중 조절을 포함한 생활습관 변화를 시작으로 지질강하 치료를 고려할 것을 제안한다 [166]. NS에서 지질저하 약제인 스타틴 사용을 권장할 근거는 없다. 일부 전문가들은 공복 저밀도지질단백 콜레스테롤이 지속적으로  $160\text{mg/dL}$  ( $4.1\text{mmol/L}$ ) 이상 [140, 170], 또는 추가적인 심

혈관 위험이 있는 경우 더 조기에 (130mg/dL (3.4mmol/L) 이상) 스타틴 사용을 고려할 것을 제안한다 [166].

#### 6.2.7. 칼슘, 마그네슘 및 비타민 D 보충제

- 이온화 칼슘 또는 알부민으로 교정한 칼슘 측정치를 고려하여 저칼슘혈증이 있는 경우에는 경구 칼슘 투여를 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).
- 25-수산화 비타민 D 농도가 낮으면 (<30ng/mL) cholecalciferol 또는 ergocalciferol 보충을 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).
- 증상이 있는 저마그네슘혈증이 있는 경우 경구 마그네슘을 투여할 것을 권고한다 (근거 수준 D, 약한 권고)

#### 증거와 근거

SRNS 소아에서는 소변으로 비타민 D 결합 단백질과 25-수산화 비타민 D가 소실되며 비타민 D 결핍으로 인하여 저칼슘혈증, 부갑상선 기능 항진증 및 골 무기질화 손상이 나타날 수 있다 [171]. 이 환자들에서 비타민 D 보충은 효과적이며 [172-174], 다른 CKD 환자에서와 마찬가지로 권장된다 [175]. CNI 치료는 저마그네슘혈증으로 다리 경련을 유발할 수 있다. 경구 마그네슘을 투여하여 저마그네슘혈증의 증상을 피할 수 있다.

#### 6.2.8. 갑상선 호르몬 대체요법

- 갑상선기능저하증이 있는 경우에는 levothyroxine (T4) 투여를 제안한다 (근거 수준 A, 강한 권고).

#### 증거와 근거

SRNS 소아에서 갑상선기능저하증은 티록신-결합 단백질의 소변 소실의 결과이다 [176, 177]. 따라서 지속적으로 다량의 단백뇨가 있는 환자에서는 갑상선자극호르몬 및 유리 T4 수준을 정기적으로 모니터링해야 한다 (표 2) [178, 179]. 갑상선자극호르몬 수치가 10mU/L 이상이고 유리 T4가 낮은 소아의 경우, 레보티록신 (T4)으로 치료할 것을 권고한다 [180]. 갑상선자극호르몬이 4.5-10mU/L이고 유리 T4이 정상인 무증상 소아에서 갑상선 기능의 주기적인 관찰 및 치료에 대한 적응증이 재평가될 수 있다 [177, 180, 181].

### 6.2.9. 고혈압 및 CKD 관련 합병증의 치료

- 현 시점의 지침에 맞추어 고혈압과 빈혈, 대사성 산증 및 부갑상선기능항진증 등의 CKD 관련 합병증을 치료할 것을 권고한다 (근거 수준 A, 강한 권고).

#### 증거와 근거

SRNS을 가진 소아들은 심혈관 질환의 위험이 유의미하게 증가한다 [130, 132]. CKD에 이환된 모든 소아와 마찬가지로 고혈압 (연령, 성별, 신장 보정 95 백분위수 초과)은 단백뇨가 없는 소아의 경우 < 75 백분위수, 단백뇨가 있는 어린이의 경우 < 50 백분위수를 목표로 치료해야 한다 [182, 183]. 다른 CKD 관련 합병증은 현 시점의 지침 [133, 175, 184]에 따라 치료해야 한다.

## 7. Native kidney에 재발하는 SRNS의 진단, 예방 및 치료

### 7.1. 재발의 예방

- 초기 임상 양상에서 SRNS의 재발을 예측하는 임상적 또는 조직학적 인자는 알려져 있지 않다 (근거 수준 없음).

#### 증거와 근거

일단 관해가 달성되면 약물이 어느 정도로 감량 혹은 중단되어야 하는지에 대해서는 알려져 있지 않다 [53, 71]. CNI에 반응한 환자들에서 6개월 또는 12개월에 중단한 이후 최대 70%에서 재발이 보고되었다. 관해 도달 이후 최소 1년동안은 CNI또는 MMF로 면역억제 치료를 지속할 것을 권고한다. 갑작스럽게 중단하는 대신 CNI및 MMF를 점진적으로 감량하는 경우 조기 재발을 막을 수도 있다 [50].

### 7.2. 재발의 치료

#### CNI치료 중 재발

- 표 2의 모니터링 일정에 따라 혈중최저농도를 측정하여 CNI복약순응도를 확인할 것을 권고한다 (근거 수준 C, 중등도 권고).
- 관해가 달성될 때까지 또는 최대 4주 동안 경구 PDN 60mg/m<sup>2</sup>를 매일 투여하고, 관해

가 달성된 후 감량할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 중등도 권고).

- 무반응, 빈번한 재발, 약물 부작용의 경우 다약제 저항성 SRNS의 치료지침을 따를 것을 권고한다 (“이차 치료 참고”) (근거 수준 없음).

### 면역억제제 중단 후 재발

- 관해가 달성될 때까지 또는 최대 4주 동안 경구 PDN 60mg/m<sup>2</sup>를 매일 투여하고, 관해가 달성된 후 감량하는 것을 제안한다. 대안으로 재발을 예방할 수 있는 면역억제제를 다시 시작할 것을 권고한다 (근거 수준 D, 약한 권고).
- 4주 내에 완전히 반응하지 않거나 약물의 빈번한 재발 또는 약물 부작용이 있는 경우, 다약제 저항성 SRNS 치료지침을 따를 것을 권고한다 (“이차 치료” 참고) (근거 수준 없음).

### 증거와 근거

#### SRNS의 재발 및 스테로이드의 역할

여러 연구에 따르면 재발한 SRNS 환자에서 PDN 관해 유도를 위해 2mg/kg/일 [52, 53], 이후 QOD, 이후 6개월동안 점진적으로 감량하는 것이 효과적임을 보고해 왔다 [185, 186]. 재발한 환자에서 정맥 MPDN 역시 관해 유도에 효과적이었다 [71, 74, 187]. 특정 환자에게 효과를 보였던 비-글루코코르티코이드 약물을 다시 시작하는 것도 합리적이다.

## 8. ESKD 소아의 치료

### 8.1. 투석 환자

- 이식 후 재발에 대한 정확한 감시를 용이하게 하기 위해 잔여 신기능이 있는 환자에서 이식 전에 소변 단백질 배출량 측정을 권고한다 (근거 수준 A, 강한 권고).
- 신대체요법을 계획하는 가족과 신장이식 후 예상되는 재발 위험에 대하여 논의하는 것을 권고한다 (근거 수준 A, 강한 권고).
- ESKD 환자에서 NS가 해결되기 이전에 이식이 이루어지는 경우, 이식 전에 내과적 또는 외과적 신절제술을 고려할 것을 제안한다 (근거 수준 D, 약한 권고).

### 증거와 근거

이식을 준비하기 위해서는 정맥혈전색전증의 위험을 최소화하고 이식 후 재발에 대한 모니

터링의 정확성을 향상시키기 위해 NS를 해결할 필요가 있다. 투석을 시작한 후에도 24시간 소변 단백 기준으로 단백뇨가 적절히 소실되지 않으면 내과적 또는 외과적 신절제술을 고려할 것을 제안한다. 그러나 투석 환자에서 잔여 신기능과 소변배출의 이점 역시 고려되어야 한다.

## 8.2. 이식 수혜자 선정

- SRNS의 재발 위험을 파악하기 위해 이식 전에 유전자 검사를 것을 권고한다 (근거 수준 B, 중등도 권고).
- 유전적 원인 여부와 상관없이 SRNS으로 인한 ESKD 소아는 신이식을 할 것을 권고한다 (근거 수준 B, 중등도 권고).
- SRNS의 재발 병력이 있는 환자에서 재이식을 계획할 때, 반복 이식의 위험과 이점에 대하여 이식팀 내부에서, 또한 환자와 가족과 함께 논의할 것을 제안한다 (근거 수준 A, 강한 권고).

## 증거와 근거

이식 후 SRNS의 재발과 관련된 위험인자는 다음과 같다: 비유전성 대 유전성 (브라질 코호트에서 재발 24% 대 0% [188], 유럽 코호트에서 50% 대 7% [101]); 초기 스테로이드 저항성 및 반응성 여부 (OR 30, 95% CI 6.6–135.9) [189]; ESKD으로의 진행 기간 48개월 미만과 48개월 이상 (OR 11.7, 95% CI 1.53-89.1); 신조직검사에서 사구체경화율 55% 미만과 55% 이상 (OR 16, 95% CI 1.45–1.76) [190]. 이전 이식에서 SRNS가 재발한 병력이 있는 소아는 후속 이식에서 재발할 가능성이 80% 이상이다[188]. 이식 후 NS가 재발한 환자에서 완전 및 부분 관해는 각각 63% 및 8%로 보고되었으며, 이식신의 10년생존률은 50%로 보고되었다 [191, 192].

## 8.3. 이식 공여자 선정

- 유전성 SRNS의 경우, 혈연간 생체이식 공여 후보자는 가능한 경우 평가의 일부로 유전자 검사를 시행할 것을 권고한다 (근거 수준 X, 강한 권고).
- 증상 유무와 무관하게 우성 유전자에 병적 또는 유사병적 변이를 가진 공여 후보자는 잠재 공여자에서 배제할 것을 권고한다 (근거 수준 X, 강한 권고).

- 열성 SRNS 유전 변이의 이형접합성 보인자는 유전자 상담 후 (*COL4A5*, *COL4A3* 및 *COL4A4*의 병적 변이 제외) 잠재적 공여자로 고려될 수 있다 (근거 수준 C, 약한 권고).
- 중요성이 알려지지 않은 변이 (variation of unknown significance)의 무증상 보인자는 다른 장기 공여의 대안이 없는 경우에 광범위한 평가 및 유전 상담 이후에 잠재적 공여자로 고려될 수 있다 (근거 수준 C, 약한 권고).
- 공여 후보를 고려할 때 예상되는 재발 위험과 조기 이식 실패의 위험성을 포함할 것을 권고한다 (근거 수준 A, 강한 권고).

## 증거와 근거

유전 신질환의 관점에서 혈연간 생체신장 기증을 위해서는 상세한 기증자 평가, 질병 유전 양식의 신중한 검토, 유전 상담 및 검사를 해야 한다 [193, 194]. 상염색체 열성 유전 방식을 가진 유전 신질환의 가족력은 생체 이식 기증에 대한 금기사항으로 간주되지 않지만, 장기 추적 데이터는 부족하다 [193]. 상염색체 우성 신증후군의 경우, 이환된 환자가 있는 가계로부터의 혈연간 생체 기증은 권장되지 않는다. 공여자 후보가 유전 신질환을 가지고 있는지 및 이 질환이 CKD을 유발할 수 있는지 여부가 확실하지 않은 경우, 질병이 나중에 생길 경우에 대해 기증 후보에게 기증의 위험을 알려준 후에 기증을 진행해야 한다 [193, 194].

*COL4A5* 결함의 반접합체 보인자 (어머니 및 여자 형제)는 ESKD으로 진행한다고 알려져 있으므로 신장공여를 하지 않도록 설득해야 한다 [195]. 다른 *COL4A* (*COL4A3* 및 *COL4A4*)의 병적 이형접합 결함이 있는 공여자에게도 비슷한 조언이 제공되어야 한다. 또한, 이형접합 *NPHS2* 돌연변이를 갖는 공여자의 위험은, 이론적으로 공여자에 위험을 초래할 수 있는 우성-음성 (dominant negative) 변이로 생각되는 R229Q와 같은 변이에 의해 변경될 수 있다 [196, 197]. 공여자 평가의 일부로 시행되는 단백뇨 및 혈뇨의 평가는 가족성 SRNS에서는 특별히 고려하여 해석되어야 한다. 잠재적 기증자의 유전자 평가가 정상이라도 신질환의 가족력이 있는 경우에는 기증은 충분한 설명과 함께 사전 동의를 얻은 이후 진행되어야 한다.

### 8.4. 재발 위험의 관점에서 생체 이식

- 비유전성 SRNS을 가진 환자가 첫번째 동종이식을 시행할 경우 생체 및 사체이식이 모두 가능하다 (근거 수준 B, 중등도 권고).

## 증거와 근거

생체이식과 사체이식에서 비슷한 비율의 재발이 관찰되었지만 (10-50% 대 3-45 %) 생체이식에서 FSGS가 재발한 경우 사체이식에 비하여 이식 신 생존률이 더 우수하였다 [198-200].

### 8.5. 이전에 재발한 환자의 이식 보류

- 첫 번째 이식에서 재발한 환자에서는 혈연간 생체이식을 권고하지 않는다 (근거 수준 B, 중등도 권고).
- 신증후군의 재발로 인해 이전의 이식신기능이 상실된 환자에게 사체이식을 제공할 수 있다. 투석을 지속하기 어렵거나 관련된 생명을 위협하는 사건, 심각한 감염, 성장 저하 또는 삶의 질과 저하와 관련이 있는 경우 특히 그러하다 (근거 수준 C, 약한 권고).

## 증거와 근거

SRNS 환자에서 이식을 지연하여도 재발의 위험을 감소시키지는 않으므로 이식이 지연되어서는 안된다 [200-204]. 첫 이식에서 재발하는 경우 이후의 이식에서 재발할 확률은 60-80%에 이른다 [199, 203, 204]. 재발의 치료 (고용량 CNI, 정맥 내 MPDN, 리톡시맙 및 체외 치료)는 60%에서 관해를 유도하였다 [200, 205, 206]. 일부에서 재발의 조기 진단과 공격적인 치료로 재발하지 않은 이식과 비슷한 성적을 나타냈다고 보고하였지만 [207, 208], 치료에 반응하지 않는 환자들의 예후는 일반적으로 좋지 않다 [209-214]. 따라서, 이전에 SRNS가 재발한 경우 반복적인 생체이식은 권장되지 않으며, 투석보다는 사체이식이 윤리적으로 적절한 것으로 간주된다.

### 8.6. 신장 이식 후 재발의 방지

- 처음 신이식을 하는 환자에서 재발을 예방하기 위한 치료를 권장할 증거가 충분하지 않다 (근거 등급 없음).
- 이전 이식에서 NS의 재발로 인한 이식신을 상실한 병력이 있는 소아에서는 이식 전에 예방적 혈장제거, 면역흡착, 지질 분리교환술과 수술 전 리톡시맙 치료를 제안한다.

## 증거와 근거

처음 신이식을 받는 SRNS 환자에서 재발 가능성을 감소시키는 것으로 입증된 예방 전략은 없다. 이식 후 1년 이내에 재발한 병력이 있는 일차성 비유전성 SRNS 환자에서 SRNS의 재



발에 대한 예방 전략은 사례보고 및 8명의 환자를 포함하는 작은 환자군 보고에서 효과적인 것으로 보고되었다. 이는 예방적 혈장교환술 2주간 주당 3회 (생체이식 1주일 전/사체이식 1일 전에 시작, 1.5 혈장 용적 치환)와 리톡시맙 투여 (수술 전후 또는 수술직후 ± 수술 7일째에 추가 투여)를 포함한다. [93, 215-217].

### 8.7. 이식 재발 (표 1에 정의)

- 신장이식 당일부턴 입원 기간동안 매일, 이후 주기적으로 (4주동안 매주, 1년동안 매 월, 이후 분기에 1회) UPCR을 모니터하여 재발 여부를 감시할 것을 권고한다 (근거 수준 C, 중등도 권고).
- 이식 전 무뇨 상태였던 환자에서 이식 후  $UPCR \geq 100\text{mg}/\text{mmol}$  ( $1\text{mg}/\text{mg}$ )은 조기 재발, 감염 또는 기타 진단을 시사할 수 있으므로 평가할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).
- 이식 당시 단백뇨가 있었던 환자에서  $UPCR \geq 100\text{mg}/\text{mmol}$  ( $1\text{mg}/\text{mg}$ )의 증가는 조기 재발, 감염 또는 기타 진단을 시사할 수 있으므로 평가할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).
- 조기에 발생한 급성 세뇨관 괴사 (ATN) 또는 이식신의 기능상실 또는 기능장애는 재발의 첫 징후로 간주되어야 함을 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).
- 표 1에 정의된 바와 같이 신증후군의 급격한 재발을 진단하기 위해 이식신 생검을 할 필요는 없다고 제안한다. 그러나 신증후군 범위 미만의 단백뇨, 48시간 이후의 재발 또는 이식신 기능의 지연이 있는 경우에는 감별 진단의 배제를 위해 이식신 생검을 권고한다 (근거 수준 B, 중등도 권고).
- 이식 3개월 이후에 재발하는 후기 NS 재발의 경우, 면역 억제 요법의 조절에 앞서 감염에 대한 평가, 공여자 특이 항체 및 전자 현미경을 포함한 조직검사를 포함하여 진단적인 평가를 할 것을 제안한다 (근거 수준 B, 중등도 권고).

### 증거와 근거

신증후군은 이식 후 24 시간 이내에 재발할 수 있으며, 이식 전에 무뇨 상태였던 환자에서  $UPCR \geq 100\text{mg}/\text{mmol}$  ( $1\text{mg}/\text{mg}$ ) 로 발현한다 (표 1). 조기에 발생한 급성 세뇨관 괴사 (ATN) 또는 이식신의 기능상실 또는 기능장애는 재발의 첫 징후로 간주되어야 한다 [218, 219]. FSGS의 재발은 FSGS를 정의하는 사구체 흉터가 존재하지 않더라도 미만성 족세포 족

돌기 소실이 있으면서 다른 조직병리학적 소견이 없는 경우 추론될 수 있다. 후기 발병 또는 서서히 진행되는 단백뇨가 있는 경우 이차성 FSGS로 나타날 수 있는 새로이 발생한 혈전성 미세혈관병증 (TMA) 또는 이식사구체병증을 동반하는 항체매개 거부반응을 배제하기 위해 신생검이 필요하다 [191, 220-222].

## 8.8. 재발의 치료

- 진단이 얻어진 후에는 가능한 빨리 NS 재발 특이적인 치료를 시행할 것을 권고한다 (근거 수준 X, 강한 권고).
- CNI증량, 정맥 내 MPDN 펄스 요법, 또는 혈장 분리 (또는 면역 흡착), ± 리툽시맙 치료를 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).
- 재발에 대한 치료에 완전 관해가 달성되지 않으면 RAASi를 시작할 것을 제안한다 (근거 수준 C, 약한 권고).

## 증거와 근거

고용량 CNI, 정맥 내 MPDN, 리툽시맙 및 체외 혈액 정화를 포함한 재발 치료 전략은 이식 재발의 약 60%에서 관해를 유도하였다 [198, 223]. 우리는 리툽시맙으로 치료받은 환자에서 B 세포가 완전히 고갈되지 않거나 또는 단백뇨의 재발이 있는 경우 리툽시맙 (375mg/m<sup>2</sup>)을 한번 더 투여할 것을 제안한다.

## 참고문헌.

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R (2018) Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 392(10141):61–74. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30536-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30536-1)
2. Eddy AA, Symons JM (2003) Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 362(9384):629–639. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14184-0](https://doi.org/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. *Pediat Nephrol* (Berlin, Germany) 16(12):1040–1044. <https://doi.org/10.1007/s004670100021>
4. El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, Ket JC, vanWijk JA (2011) Nephrotic syndrome in the Netherlands: a population based cohort study and a review of the literature. *Pediat Nephrol* (Berlin, Germany) 26(8):1241–1246. <https://doi.org/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? *Pediat Nephrol* (Berlin, Germany) 31(12):2299–2308. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3509-z>
6. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM (2013) Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediat Nephrol* (Berlin, Germany) 28(3):415–426. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2310-x>
7. Tullus K, Webb H, Bagga A (2018) Management of steroid resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health* 2(12):880–890. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(18\)30283-9](https://doi.org/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 Int* 91(4):937–947. <https://doi.org/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. *Ren Fail* 27(5):523–530. <https://doi.org/10.1080/08860220500198623>
10. Sampson MG (2017) The democratization of genomic inquiry empowers our understanding of nephrotic syndrome. *Transplantation* 101(12):2814–2815. <https://doi.org/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, 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. *J Am Soc Nephrol* 28(10):3055–3065. <https://doi.org/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. *Ann Intern Med* 166(2):128–132. <https://doi.org/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. *J Clin Epidemiol* 64(4):395–400. <https://doi.org/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. *Cochrane Database System Rev* 2019(11). <https://doi.org/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:https://doi.org/10.1038/s41581-019-0161-4](https://doi.org/10.1038/s41581-019-0161-4)

16. Classifying recommendations for clinical practice guidelines (2004). *Pediatrics* 114(3):874–877. [doi:https://doi.org/10.1542/peds.2004-1260](https://doi.org/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). *J Pediatr* 98(4):561–564. [doi:https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(81\)80760-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(81)80760-3)

18. Slev PR, Bunker AM, Owen WE, Roberts WL (2010) Pediatric reference intervals for randomurine calcium, phosphorus and total protein. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 25(9):1707–1710. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. *Am J Clin Nutr* 64(4):650–658. <https://doi.org/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 multicenter European cohort of children *34(6):1087–1098*. [doi:https://doi.org/10.1007/s00467-018-4185-y](https://doi.org/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. *J Am Soc Nephrol* 24(10):1689–1697. <https://doi.org/10.1681/asn.2012121200>

23. Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F (2016) Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrol Dial Transplant* 31(11):1802–1813. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv355>

24. Preston R, Stuart HM, Lennon R (2019) Genetic testing in steroid resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 34(2):195–210. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3838-6>

25. Emma F, Salviati L (2017) Mitochondrial cytopathies and the kidney. *Nephrol Therapeut*

13(Suppl 1):S23–s28. <https://doi.org/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. *Front Pediatr* 6:200. <https://doi.org/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. *J Med Genet* 54(12):795–804. <https://doi.org/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. *Nephrol Dial Transplant* 21(11):3133–3138. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 18(5):412–416. <https://doi.org/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. *Nephrol Dial Transplant* 20(5):902–908. <https://doi.org/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 Afr J Med* 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 Int* 93(5):1175–1182. <https://doi.org/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. *Clin J Am Soc Nephrol* 10(4):592–600. <https://doi.org/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 Am College Med Genet Genom Assoc Molec Pathol 17(5):405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>

35. Watanabe A, Feltran LS, Sampson MG (2019) Genetics of nephrotic syndrome presenting in childhood: Core Curriculum 2019. *Genet Med*. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 31(1):73–81.

<https://doi.org/10.1007/s00467-015-3167-6>

37. Gbadegesin RA, Winn MP, Smoyer WE (2013) Genetic testing in nephrotic syndrome—challenges and opportunities. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 9(3):179–184. <https://doi.org/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. *N Engl J Med* 361(17):1639–1650. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902066>
39. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V (2004) Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 19(1):45–50. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 29(8):2225–2233. <https://doi.org/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. *Am J Kidney Dis* 67(5):728–741. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3495-1>
43. Yi Z, Li Z, Wu XC, He QN, Dang XQ, He XJ (2006) Effect of fosinopril in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 21(7):967–972. <https://doi.org/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. *Am J Kidney Dis* 72(6):873–884. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.010>
45. Tullus K (2011) Safety concerns of angiotensin II receptor blockers in preschool children. *Arch Dis Child* 96(9):881–882. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300172>
46. Stotter BR, Ferguson MA (2019) Should ACE inhibitors and ARBs be used in combination in children? *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 34(9):1521–1532. <https://doi.org/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 Res A, Clin Molec Teratol* 94(8):576–598. <https://doi.org/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. *J Am Soc Nephrol* 7(1):56–63
49. Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE (1988) Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. *Am J Dis Children* (1960) 142(9):985–988. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1988.02150090083029>

50. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvarghi E, Gusmano R, Locatelli F et al (1993) A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43(6):1377–1384. <https://doi.org/10.1038/ki.1993.194>
51. Bhaumik SKMA, Barman SK (2002) Comparison of pulse methylprednisolone vs. cyclosporine based therapy in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis (abstract). *Indian J Nephrol* 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 Int* 80(8):868–878. <https://doi.org/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. *Am J Kidney Dis* 53(5):760–769. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.033>
54. Valverde S (2010) Efficacy of prednisone-tacrolimus vs. prednisone-cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome [abstract]. *Pediatr Nephrol* 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 Int* 82(10):1130–1135. <https://doi.org/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 Padiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 23(9):1483–1493. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 92(1):248–257. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3634-3>. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.019>
58. Ponticelli C (1993) Cyclosporine in idiopathic nephrotic syndrome. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 15(4):479–489. <https://doi.org/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 Int* 72(12):1429–1447. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (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. MantanM, 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. *Pediatr Nephrol*

(Berlin, Germany) 23(9):1495–1502. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany) 8(1):1–3. <https://doi.org/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 J Nephrol* 27(6):430–434. [https://doi.org/10.4103/ijn.IJN\\_201\\_16](https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany) 18(4):351–356. <https://doi.org/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 Pediatr* 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. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000268306.41196.2c>

68. Kengne-Wafo S, Massella L, Diomed-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. *Clin J Am Soc Nephrol* 4(9):1409–1416. <https://doi.org/10.2215/cjn.01520209>

69. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, HopWC, van der Heijden AJ (2008) Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany) 23(11):2013–2020. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0899-6>

70. Uddin GMRM, Rahman MH, Roy RR, Begum A, Huque SS (2016) Comparative efficacy of mycophenolate mofetil and cyclosporine in children with frequent relapse nephrotic syndrome [abstract]. *Pediatr Nephrol* 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. *Nephrol Dial Transplant* 27(5):1970–1978. <https://doi.org/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. *Hum Pathol* 46(1):34–39. <https://doi.org/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. J Pediatr* 125(6 Pt 1):981–986. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82020-7](https://doi.org/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. *Nephrol Dial Transplant* 22(8):2183–2193. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm092>

75. Bagga A, Sinha A, Moudgil A (2007) Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 356(26):2751–2752. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 23(3):481–485. <https://doi.org/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. *Clin J Am Soc Nephrol* 5(12):2207–2212. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 28(2):257–264. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2319-1>
79. Kamei K, Ishikura K (2016) Rituximab treatment for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 31(2):337–338. <https://doi.org/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 Pediatr* 54(1):49–50. <https://doi.org/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:<https://doi.org/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 J Pediatr* 10(1):59–63. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 26(5):733–737. <https://doi.org/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–e139. <https://doi.org/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. *J Am Soc Nephrol* 23(6):1117–1124. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 34(2):353–357. <https://doi.org/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? *Atheroscler Suppl.* <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 32(1):181–184. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3498-y>
89. Wang CS (2017) Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome.

F1000Research 32(5):835–841. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3621-8>

90. Basu B (2014) Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 370(13):1268–1270. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1159/000437338>

92. Shah L (2019) LDL-apheresis-induced remission of focal segmental glomerulosclerosis recurrence in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2019 Nov;34(11):2343-2350. doi: 10.1007/s00467-019-04296-6.

93. Raina R, Krishnappa V (2019) An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 34(10):1655–1669. <https://doi.org/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. *N Engl J Med* 369(25):2416–2423. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304572>

95. Jayaraman VK (2016) Thomas M (2016) Abatacept experience in steroid and rituximab-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *BMJ Case Reports*. <https://doi.org/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. *Clin Nephrol* 89(5):376–380. <https://doi.org/10.5414/cn109290>

97. Mishra OP, Singh AK (2014) Galactose treatment in focal and segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 29(5):935. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 28(11):2131–2135. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2539-z>

99. Trachtman H, Savin VJ (2014) Galactose treatment in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 29(5):931. <https://doi.org/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 Res Int* 28(10):3055–3065. <https://doi.org/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. *Clin J Am Soc Nephrol* 11(2):245–253. <https://doi.org/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. *Clin J Am Soc Nephrol* 5(11):2075–2084. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 33(7):1257–1261. <https://doi.org/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. *Pediatr Neurol* 88:71–74. <https://doi.org/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 32(8):1369–1375. doi:<https://doi.org/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. *J Nephrol* 30(1):35–44. <https://doi.org/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 Nephrol* 18(1):221. <https://doi.org/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. *Ther Apher Dial* 21(3):295–296. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12561>

109. Bockenhauer D (2013) Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 28(8):1153–1156. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 29(7):1159–1167. <https://doi.org/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 Int* 53(5):1111–1117. <https://doi.org/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. *J Am Soc Nephrol* 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. *Clin J Am Soc Nephrol* 4(5):907–913. <https://doi.org/10.2215/cjn.04390808>

114. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJ (2016) The nonimmunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 31(9):1383–1402. <https://doi.org/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. *Clin J Am Soc Nephrol* 10(12):2110–2118. <https://doi.org/10.2215/cjn.06620615>

116. Gupta S, Pepper RJ, Ashman N, Walsh SB (2018) Nephrotic syndrome: oedema formation and its treatment with diuretics. *Front Physiol* 9:1868. <https://doi.org/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. *Am J Kidney Dis* 69(3):420–427. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.10.022>

118. Lemieux G, Beauchemin M, Gougoux A, Vinay P (1981) Treatment of nephrotic edema with bumetanide. *Can Med Assoc J* 125(10):1111–1112 1117

119. Garin EH (1987) A comparison of combinations of diuretics in nephrotic edema. *Am J Dis Children* (1960) 141(7):769–771. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1987.04460070071028>

120. Mahdavinia SOH, Hoseini R, Shheikhvatan M (2016) Amiloride vs hydrochlorthiazide therapy in children with nephrotic syndrome: a clinical trial. *Int J Children Adolesc* 2(3):29–31

121. Prandota J (1983) Pharmacokinetics of furosemide urinary elimination by nephrotic children. *Pediatr Res* 17(2):141–147. <https://doi.org/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) Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 55(2):629–634. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 24(4):775–782. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-1062-0>

125. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW (2014) Coadministration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *J Crit Care* 29(2):253–259. <https://doi.org/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. Liunbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossettias G (2009) Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus* 7(3):216–234. <https://doi.org/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 (Clin Res ed)* 312(7022):36–38. <https://doi.org/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. *Nutr Rev* 54(11 Pt 1):337–347. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 34(8):1403–1412. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04229-3>
131. Ribeiro D, Zawadzynski S, Pittet LF, Chevalley T, Girardin E, Parvex P (2015) Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 174(7):911–917. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2479-z>
132. Lee JM, Kronbichler A (2019) Review on long-term non-renal complications of childhood nephrotic syndrome. <https://doi.org/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* 53 (3 Suppl 2):S11–104. doi:<https://doi.org/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:<https://doi.org/10.1007/s00467-019-04370-z>
135. Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H (1997) Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 11(2):148–152. <https://doi.org/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. *Ital J Pediatr* 43(1):41. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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:<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003964.pub3>
142. Bagga A (2008) Revised guidelines for management of steroid sensitive nephrotic syndrome. *Indian J Nephrol* 18(1):31–39. <https://doi.org/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. *Eur J Pediatr* 169(1):73–76. <https://doi.org/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. *Am J Dis Children* (1960) 136(8):732–736. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1982.03970440076023>
146. Gulati S, Kher V, Arora P, Gupta S, Kale S (1996) Urinary tract infection in nephrotic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 15(3):237–240. <https://doi.org/10.1097/00006454-199603000-00012>
147. McIntyre P, Craig JC (1998) Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health* 34(4):314–317. <https://doi.org/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://aidsinfonih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi\\_guidelines\\_pediatrics.pdf](http://aidsinfonih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf) 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://aidsinfonih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfonih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). 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 Morb Mortal Wkly Rep* 62 (28):574–576
152. Administration FaD (2012) FDA approves VariZIG for reducing chickenpox symptoms. Food and Drug Administration, Silver Spring, p 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. Recommen Reports* 56(Rr-4):1–40

154. LevinMJ, 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217749>
155. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C (1997) Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *Pediatr Infect Dis J* 16(12):1162–1165. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 14(4):305–308. <https://doi.org/10.1007/s004670050764>
158. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE (2014) Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 29(6):989–997. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2525-5>
159. AndrewM, Brooker LA (1996) Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 10(1):88–99. <https://doi.org/10.1007/bf00863459>
160. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB (2000) Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 15(1–2):74–78. <https://doi.org/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:<https://doi.org/10.1007/s00467-018-4072-6>
162. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE (2018) Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 14(1):57–70. <https://doi.org/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:<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005425.pub2>
164. Suryawanshi SP, Das B, Patnaik AN (2011) Myocardial infarction in children: two interesting cases. *Ann Pediatr Cardiol* 4(1):81–83. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 17(3):169–172. <https://doi.org/10.1007/s00467-001-0793-y>
166. Hari P, Khandelwal P, Smoyer WE (2019) Dyslipidemia and cardiovascular health in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol (Berlin)*. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04301-y>
167. Coleman JE, Watson AR (1996) Hyperlipidaemia, diet and simvastatin therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 10(2):171–174. <https://doi.org/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. *J Pediatr* 130(3):470–474. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(97\)70213-0](https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 33(12):2299–2309. <https://doi.org/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. *Clin Exp Nephrol* 20(3):342–370. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 31(3):465–472. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3236-x>
173. Denburg MR (2016) Skeletal manifestations of renal disease in childhood. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 25(4):292–300. <https://doi.org/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. *Paediatr Int Child Health* 38(4):251–260. <https://doi.org/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. *Nephrol Dial Transplant* 32(7):1114–1127. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx080>
176. Ito S, Kano K, Ando T, Ichimura T (1994) Thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 8(4):412–415. <https://doi.org/10.1007/bf00856516>
177. Dagan A, Cleper R, Krause I, Blumenthal D, Davidovits M (2012) Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 27(6):2171–2175. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr665>
178. Kapoor K, Saha A, Dubey NK, Goyal P, Suresh CP, Batra V, Upadhyay AD (2014) Subclinical non-autoimmune hypothyroidism in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 18(1):113–117. <https://doi.org/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. *Endocr Metab Immune Disord 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? *J Endocrine Soc* 2(9):1024–1039. <https://doi.org/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. *Nat Rev Endocrinol* 12(12):734–746. <https://doi.org/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. *J Hypertens* 27(9):1719–1742. <https://doi.org/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. *J Hypertens* 34(10):1887–1920. <https://doi.org/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 Int* 92(1):26–36. <https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 24(11):2177–2185. <https://doi.org/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 J Nephrol* 28(1):46–52. [https://doi.org/10.4103/ijn.IJN\\_240\\_16](https://doi.org/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. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 18(8):772–777. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. *J Am Soc Nephrol* 25(6):1342–1348. <https://doi.org/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. *Pediatr Transplant* 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. *Pediatr Transplant* 22(5):e13185. <https://doi.org/10.1111/ptr.13185>
192. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ (2002) Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 347(2):103–109. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. *Nephrol Dial Transplant* 24(5):1626–1630. <https://doi.org/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 Int* 75(7):669–671. <https://doi.org/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. *Biochim Biophys Acta Mol basis Dis* 1864(7):2448–2457. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.04.008>
198. Trachtman R, Sran SS, Trachtman H (2015) Recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 30(10):1793–1802. <https://doi.org/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 Int Suppl* 19:S44–S50
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. *Pediatr Transplant* 18(4):369–376. <https://doi.org/10.1111/petr.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. *Proc Eur Dial Transpl Assoc Eur Dial Transpl Assoc* 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. *Transplant Proc* 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. *Transpl Int* 23(2):208–216. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00977.x>
204. Newstead CG (2003) Recurrent disease in renal transplants. *Nephrol Dial Transplant* 18 Suppl 6:vi68–vi74. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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 caseseries. *BMC Nephrol* 17(1):104. <https://doi.org/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. *Clin Transpl* 23(1):96–100. <https://doi.org/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 Pediatr* 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. <https://doi.org/10.1097/00007890-199102000-00025>
210. Staeck O, Halleck F, Budde K, Khadzynov D (2017) Long-term outcomes of kidney transplant recipients with primary idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant Proc* 49(10):2256–2259. <https://doi.org/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. *Clin J Am Soc Nephrol* 11(11):2041–2046. <https://doi.org/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. *J Am Soc Nephrol* 2(12 Suppl):S258–S263
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 Int* 92(2):461–469. <https://doi.org/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. *Am J Kidney Dis* 37(2):366–373. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.21311>
215. Meyer TN, Thaïss F, Stahl RA (2007) Immunoadsorption and rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int* 20(12):1066–1071. <https://doi.org/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. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transplant Surg* 5(12):2907–2912. <https://doi.org/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. *Transpl Int* 25(5):e62–e66. <https://doi.org/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. *Clin Transpl* 30(10):1324–1331.

<https://doi.org/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 Int* 45(5):1440–1445.

<https://doi.org/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:<https://doi.org/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. *Nephrol Dial Transplant* 21(4):1053–1059. <https://doi.org/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. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transplant Surg* 6(7):1660–1665.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01361.x>