

Tratamento com imunossupressores em crianças com síndrome nefrótica resistente a corticosteróide: experiência de um único centro

Authors

Catalina Velez Echeverri¹
Gustavo Adolfo Zuluaga
Valencia²

Lina Maria Serna Higuaita¹

Ana Katherina Serrano
Gayubo³

Carolina Lucia Ochoa³

Luisa Fernanda Rojas
Rosas³

Laura Carolina Muñoz³

Javier Sierra³

Jhon Jairo Zuleta²

Juan José Vanegas Ruiz¹

¹ Hospital Pablo Tobón
Uribe, Univesidade de
Antioquia.

² Hospital Pablo Tobón
Uribe.

³ Universidade de Antioquia.

Submitted on: 02/28/2013.

Approved on: 05/28/2013.

Correspondence to:

Lina Maria Serna Higuaita.
Pablo Tobón Uribe Hospital.
Universidade de Antioquia.
Hospital Pablo Tobón Uribe:
Calle 78B # 69 - 240 Medellín,
Colombia.
Phone: + 57 - 4 - 4459902.
Antioquia University: Calle 67
53 - 108, Medellín, Colombia.
E-mail: lm.serna@hotmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20130032

RESUMO

Introdução: A síndrome nefrótica é uma das mais frequentes doenças glomerulares em crianças e o tratamento com corticosteróides ainda é o tratamento de escolha. Apesar disso, 10 a 15% dos pacientes são resistentes a corticosteróides, e o melhor tratamento para tais casos ainda não foi definido. O ácido micofenólico (AM) é um dos tratamentos usados em tais situações. **Objetivo:** Descrever o comportamento clínico de crianças diagnosticadas com síndrome nefrótica resistente a corticosteróide (SNRC) e avaliar a resposta terapêutica ao AM. **Métodos:** Esse foi um estudo retrospectivo e descritivo. **Resultados:** 26 registros de pacientes com SNRC; 70% homens e 30% mulheres. Todos os pacientes foram submetidos a biópsias renais, o que mostrou predominância de glomerulosclerose segmentar focal (GESF). Os medicamentos imunossupressores utilizados foram: Mofetil Micofenolato (MMF) 100%; Ciclosporina 69,2%; Ciclofosfamida 23,1%; e Rituximabe 23%. Um mês após do tratamento com MMF, 61,5% tiveram remissão. A mediana das recidivas por ano para os pacientes foi de 3 (p25: 2,75 - p75: 4). Essa mediana se tornou 1 (p25: 1 - p75: 3,25) após o uso da medicação ($p = 0,08$). Além disso, antes do início do tratamento com MMF, a mediana da dose de corticosteróide foi de 1 (p25: 0,5 - p75: 1,62) mg/k/dia. Após a utilização do MMF, essa mediana se tornou 0,07 (p25: 0 - p75: 0,55) mg/k/dia ($p < 0,001$), em 8 pacientes a prednisolona foi interrompida. **Conclusão:** em nossa casuística, o tratamento com MMF mostrou resultados positivos, tais como a redução na frequência de recidivas, menos proteinúria, e redução da dose de corticosteróide administrada sem deterioração nas taxas de filtração glomerular. Entretanto, mais estudos são necessários para se avaliar a eficácia, segurança e otimização da dosagem.

Palavras-chave: agentes imunossupressores; insuficiência renal, crônica; síndrome nefrótica; ácido micofenólico.

INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica (SN) é uma das mais frequentes afecções glomerulares a atingir a população pediátrica. Caracteriza-se por defeitos estruturais ou funcionais da barreira de filtração glomerular¹ resultantes da perda excessiva de proteína pela urina.² As taxas de incidência pediátrica variam de dois a sete novos casos para cada 100.000 habitantes;³ a prevalência chega a 16 casos por 100.000. O prognóstico da SN está relacionado à resposta a corticoterapia. A patologia é classificada em três categorias: síndrome nefrótica córtico-sensível (SNCS), síndrome nefrótica córtico-dependente (SNCD) e síndrome nefrótica córtico-resistente (SNCR). Cerca de 80% a 90% dos pacientes respondem bem com corticoterapia após o primeiro episódio da doença. Contudo, de 10% a 15% dos pacientes pediátricos e cinco por cento dos adultos apresentam córtico-resistência.^{4,5} Relatos recentes indicam que a incidência de SNCR em crianças esteja aumentando e que chegue a 23% aproximadamente.^{6,7} Outros tratamentos com ciclofosfamida e inibidores da calcineurina já foram utilizados para reduzir a proteinúria, mas a toxicidade limitou seu uso.⁸

Micofenolato mofetil (MMF) foi utilizado em crianças com SNCR e, apesar da redução observada nos casos de recidiva, os resultados entre estudos variaram.^{9,10} O presente estudo tem por objetivo descrever a evolução clínica de pacientes pediátricos com síndrome nefrótica córtico-resistente atendidos no Hospital Pablo Tobón Uribe e avaliar a resposta ao tratamento com o imunossupressor MMF.

MÉTODOS

O presente estudo retrospectivo descritivo analisou os prontuários de pacientes diagnosticados com SNCR atendidos no Hospital Pablo Tobón Uribe de 2005 a 2011.

SN foi definida com presença de edema, proteinúria superior a 40 mg/m²/hora, albumina sérica inferior a 2,5 gr/dl e hipercolesterolemia.¹¹ Córtico-resistência foi considerada quando os pacientes não respondiam a tratamento com prednisona à dose de 60 mg/m²/dia por quatro a seis semanas.^{12,13} Remissão parcial foi definida quando a proteinúria ficou entre 4 mg/m²/hora e 40 mg/m²/hora ou entre 30-300 mg/dl no kit Multistix; remissão completa foi determinada quando os níveis de proteinúria ficaram abaixo de 4 mg/m²/hora ou > 300 mg/dl no kit Multistix.³ Recidiva foi definida como aumento nos níveis de proteinúria e retorno à condição nefrótica após remissão.^{2,3} Infecção grave foi definida como qualquer infecção que colocasse em risco a vida do paciente, como peritonite bacteriana, septicemia ou pneumonia.

CRITÉRIO DE INCLUSÃO

O estudo incluiu todos os pacientes pediátricos (com menos de 18 anos) nefróticos córtico-resistentes com taxa de filtração glomerular acima de 60 ml/min (fórmula de Schwartz) antes do tratamento com MMF.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os seguintes critérios de exclusão foram adotados: (1) pacientes que responderam à corticoterapia, (2) pacientes com hepatite B ou C, sífilis, ou HIV-positivos, (3) histórico familiar de SN, (4) pacientes anteriormente tratados com rituximabe.

MMF foi receitado em duas doses divididas de 600-1200 mg/m²/dia,^{13,14} combinado com prednisolona oral. Por ainda não ser possível avaliar a concentração plasmática de ácido micofenólico em nosso país, verificamos efeitos colaterais como diarreia e leucopenia. Nos pacientes que evoluíram com efeitos colaterais gastrointestinais, a dose total de micofenolato foi reduzida em 50% por quatro semanas e então elevada para os níveis recomendados, sendo o medicamento retirado caso os sintomas gastrointestinais persistissem após quatro semanas. Em casos de recidiva, a dose de prednisolona era aumentada (até 60 mg/m²/dia) em uma única dose até a remissão, seguida de 40 mg/m² por dose dia sim dia não por mais quatro a seis semanas.

Os pacientes foram classificados em dois grupos. O grupo 1 (n = 20; 77%) incluiu pacientes retirados do regime com ciclofosfamida ou ciclosporina por resistência; o grupo 2 (n = 6; 23%) contou com pacientes que receberam MMF após o tratamento inicial (prednisona).

Os dados relacionados a características demográficas, manifestações clínicas da doença, histórico familiar, tratamento farmacológico e evolução da patologia foram extraídos do sistema de prontuários eletrônicos. Os dados foram registrados em formulário preparado no *Microsoft Excel* e transferidos posteriormente para o programa SPSS versão 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA) para análise estatística. As variáveis quantitativas foram expressas em médias ou medianas com seus correspondentes desvios padrão ou percentis, dependendo da distribuição dos dados segundo a avaliação feita com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Em casos de baixo número de pacientes, as variáveis foram descritas em termos de valores mínimos e máximos. As variáveis qualitativas foram expressas em frequências absolutas e relativas. O denominador dos diferentes percentuais variou segundo a disponibilidade de dados nos prontuários eletrônicos. A comparação das variáveis quantitativas foi feita através do teste não-paramétrico de Wilcoxon, já que os dados não seguiram uma distribuição normal.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Pablo Tobón Uribe. Os padrões éticos para pesquisas com seres humanos estabelecidos na Resolução 008430 de 1993 do Ministério da Saúde colombiano foram atendidos, bem como foi observado o sigilo dos dados dos pacientes participantes do estudo.

RESULTADOS

Um total de 26 prontuários de pacientes com SNCR foi analisado, 69,2% (n = 18) dos quais de indivíduos do sexo masculino e 30,8% (n = 8) do sexo feminino. A idade no momento do diagnóstico variou entre sete meses e 16 anos, com mediana de 25 meses (p25: 21,75 meses; p75: 39 meses). A idade no momento da avaliação variou de dois a 18 anos, com média de 10 anos (DP 4,98). O tempo de evolução a partir do surgimento dos sintomas até o último exame variou de um a 16 anos, com mediana de seis anos (p25: 2,54 anos; p75: 11 anos) (Tabela 1).

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

	DLM	GESF	GM	EMD
N	9	15	1	1
Sexo (M:F)	8:1	9:6	0:1	1:0
Idade média atual (anos) (DP)	10,52 (4,93)	10 (8,34)	13	12
Tempo médio do diagnóstico até o início do tratamento com micofenolato (meses) (DP)	59,7 (49)	59,5 (48)	60	72
Número (%) de pacientes com hipertensão arterial	44,4%	46,6%	100%	100%

TFG: Taxa de filtração glomerular; DLM: Doença por lesão mínima; GESF: Glomeruloesclerose segmentar e focal; GM: Glomerulonefrite membranosa; EMD: Esclerose mesangial difusa.

No momento do diagnóstico, 96,2% dos pacientes apresentavam edema, 50% hipertensão arterial, 17,7% estavam em falência renal aguda e 50% tinham hematuria. Todos foram submetidos a biópsia renal. Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) foi a histologia predominante, relatada em 57,7% dos pacientes (n = 15); 20% (n = 3/15) desenvolveram doença renal crônica (DRC). Demais achados histológicos podem ser vistos na Tabela 2.

TABELA 2 BIÓPSIA RENAL

Achados da biópsia renal	n (%)	CRF n (%)
GESF	15 (57,7%)	3 (20%)
Doença por lesão mínima	9 (34,6%)	0 (0%)
Glomerulonefrite membranosa	1 (3,8%)	0 (0%)
Esclerose mesangial difusa	1 (3,8%)	0 (0%)

Achados da biópsia renal e percentual de pacientes que desenvolveram DRC. A segunda coluna mostra o número e proporção de pacientes e seus respectivos achados histopatológicos. A terceira coluna indica o número e percentual de pacientes que evoluíram para DRC em cada categoria histológica.

Antes do tratamento com MMF, todos os pacientes receberam prednisolona 60 mg/m²/dia por quatro a seis semanas, seguido de 40 mg/m² por dose em dias alternados por mais quatro a seis semanas; 34,6% (n = 9) dos pacientes recebeu pulsos de corticosteróides; 23,1% (n = 6) foram tratados com ciclofosfamida e 69,2% (n = 18) com ciclosporina.

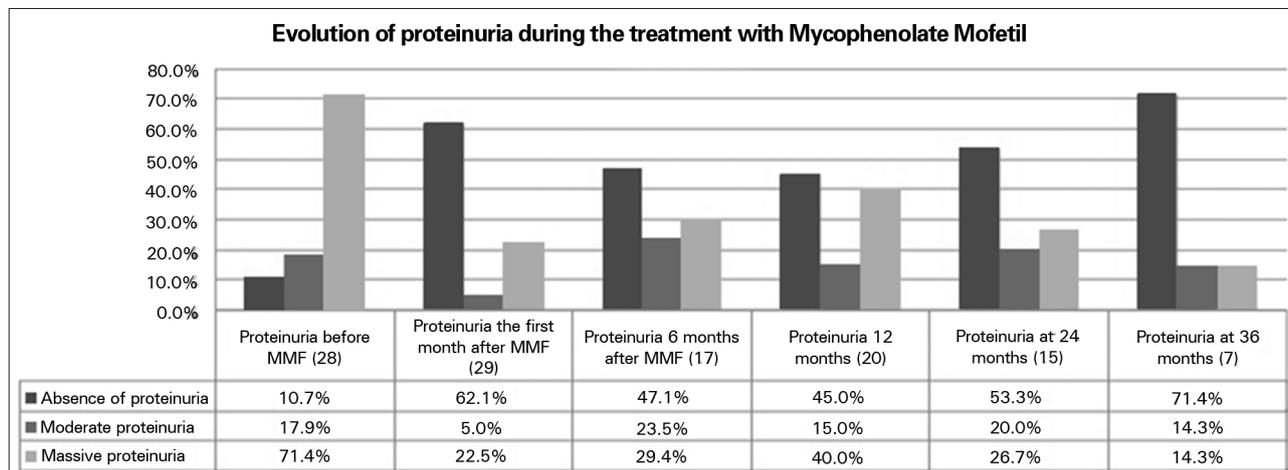
Todos os pacientes receberam MMF. Vinte haviam sido tratados com ciclosporina e ciclofosfamida, contudo sem entrar em remissão completa. Semelhantemente, em seis pacientes o tratamento imunossupressor de primeira linha foi feito com MMF; 88,5% (n = 23) dos pacientes receberam Enalapril e 57,7% (n = 15) Losartan como medicação antiproteinúrica adicional. Em média, MMF foi administrado cinco anos após o diagnóstico (DP ± 3,8 anos). A duração mediana do tratamento foi de 22 meses (p25: 10,5 meses; p75: 46,5 meses).

Antes do tratamento com MMF, 73,1% (n = 19) dos pacientes tinham proteinúria nefrótica, 23,1% (n = 6) tinham proteinúria não nefrótica e 3,8% (n = 1) não tinha proteinúria. Este último paciente foi passado para o tratamento com MMF de modo a evitar a nefrotoxicidade associada ao uso prolongado de ciclosporina.¹⁵ Um mês após o início do tratamento, 61,5% (n = 16) dos pacientes entraram em remissão, enquanto 30,8% (n = 8) apresentaram proteinúria não nefrótica e 7,7% (n = 2) proteinúria nefrótica. O percentual de pacientes com proteinúria nefrótica foi reduzido e mais pacientes entraram em remissão (Figura 1).

A população do estudo foi dividida em dois grupos: grupo 1 (n = 20), pacientes anteriormente tratados com ciclofosfamida e/ou ciclosporina agora tratados com MMF; grupo 2 (n = 6), pacientes não tratados com ciclofosfamida e/ou ciclosporina anteriormente e agora tratados com MMF. Um mês após o início da administração de MMF, doze dos 20 (60%) pacientes do grupo 1 entraram em remissão completa, seis (30%) apresentaram resposta parcial e dois (10%) não responderam ao tratamento. No grupo 2 (n = 6), quatro pacientes (66,6%) entraram em remissão completa e dois (33,3%) entraram em remissão parcial.

A mediana de recidivas por ano dos pacientes antes do tratamento com MMF era igual a três (p25: 2,75 - p75: 4). Este valor passou para um (p25: 1 - p75: 3,25) após a administração da medicação (p = 0,08). Antes do início do tratamento com MMF, o valor mediano da dosagem de corticosteróides era 1 mg/kg/dia (p25: 0,5 - p75: 1,62). Após MMF, a mediana passou para 0,07 mg/kg/dia (p25: 0 - p75: 0,55) (p < 0,001) e em oito pacientes a prednisolona foi interrompida.

Exceto pelos três pacientes que evoluíram para doença renal crônica, não houve mudança na taxa de filtração glomerular durante o tratamento com

Figura 1. Evolução da proteinúria durante o tratamento com micofenolato mofetil.

MMF. A taxa começou em 158,3 ml/min (DP ± 65,6) e, após um ano de seguimento, passou para 151,08 ml/min (DP ± 53,8).

Com relação ao tratamento recebido, 92,3% (n = 24) dos pacientes necessitaram apenas de tratamento medicamentoso (corticosteróides ou imunossuppressores), 3,8% (n = 1) precisaram de terapia renal substitutiva (TRS) e 3,8% (n = 1) de transplante renal. O tratamento com MMF foi interrompido nos dois últimos pacientes.

O MMF foi bem tolerado. Três pacientes (11,5%) tiveram diarreia e quatro (15,4%) sofreram infecções graves. O tratamento com MMF foi interrompido temporariamente para estes pacientes. Ainda assim, nenhuma das complicações foram graves a ponto de exigir a mudança do tratamento. Após o início da terapia com MMF, seis pacientes necessitaram de rituximabe por falta de resposta clínica e persistência da proteinúria. Três (11,5%) dos 26 pacientes evoluíram para doença renal crônica e tiveram o tratamento com MMF interrompido indefinidamente. Nenhum paciente foi a óbito durante o tratamento.

DISCUSSÃO

Os pacientes com SNCR continuam a representar um desafio para a nefrologia, dadas as muitas recidivas e, em alguns casos, o risco aumentado para doença renal terminal.¹¹ Nos últimos anos, os protocolos de tratamento para SNCR permaneceram praticamente inalterados. Imunossuppressores como ciclofosfamida, ciclosporina, MMF e rituximabe têm sido utilizados.¹⁶ Contudo, um tratamento mais eficaz com menor número de efeitos colaterais ainda está por ser estabelecido.⁹

Na Colômbia são poucas as informações epidemiológicas, histopatológicas e terapêuticas sobre pacientes com SNCR. Os dados disponíveis têm origem na experiência acumulada durante os últimos sete anos no serviço de Nefrologia Pediátrica do Hospital Pablo Tobón Uribe, que chega a 26 pacientes com síndrome nefrótica córtico-resistente. A característica histológica predominante foi GESF. Esta patologia esteve presente em metade dos pacientes. Vinte por cento dos pacientes evoluíram para DRC, em achado compatível com a literatura, em que este subtipo histológico está associado a má resposta a corticoterapia^{17,18} e a necessidade de TRS em 15-20% dos pacientes após o início dos sintomas.¹⁶

Em 1995 o MMF foi aprovado pelo FDA para uso em transplante renal. Desde então, o medicamento tem sido cada vez mais utilizado como agente redutor do uso de corticosteróides no tratamento de distúrbios glomerulares imunomediados,^{19,20} como a SN.^{9,15} O MMF é utilizado em crianças com SNCR e SNCD. Apesar de sua eficácia como agente redutor do uso de corticosteróides²¹ e da redução nas taxas de recidiva observados após o seu uso, os resultados não são consistentes em todos os estudos.¹⁰ O MMF inibe a proliferação mesangial e reduz a expressão de IL-2 e IL-4.^{9,22} Sua ação sobre as doenças glomerulares não foi totalmente esclarecida, mas acredita-se que, ao suprimir a proliferação de linfócitos, o medicamento também reduza a produção de anticorpos e outras substâncias envolvidas na patogenia da SN. Diferentemente de outros imunossuppressores, o MMF não altera o metabolismo de carboidratos e lípidos, não apresenta efeitos colaterais por nefrotoxicidade e não causa alterações estéticas.^{9,10}

Nossos resultados sugerem que o MMF pode induzir melhoras nos pacientes com SN, como também observado em outros estudos em que o MMF foi utilizado no tratamento de pacientes com SNCR e SNCD.²¹ Todos os pacientes receberam MMF e, passados seis meses, o medicamento provou ser eficaz na redução da proteinúria, recidivas e dosagem de corticosteróides sem alterar a taxa de filtração glomerular. Além disso, o MMF tem perfil de segurança adequado, já que nenhuma das complicações observadas levou a mudança do tratamento.

Bagga *et al.*⁴ avaliaram a resposta a micofenolato de um grupo de 19 crianças com SNCD. Após 12 meses de tratamento, a taxa de recidivas caiu em 69,7% (de seis para duas recidivas por ano) e a dose necessária de corticosteróides foi reduzida em 50% (de 0,7 para 0,3 mg/kg/dia). Infelizmente, a taxa de recidivas subiu para 4,2 por ano após a interrupção do tratamento com MMF. Em 2003, Montané *et al.*²³ relataram sua experiência clínica com nove pacientes com SNCR e GESF tratados com MMF e bloqueadores dos receptores da angiotensina. Após seis meses de tratamento, todos os pacientes estavam sem edema, três entraram em remissão total e seis em remissão parcial. Após 24 meses de tratamento, a TFG estava normal e nenhuma mudança significativa foi observada na prevalência de hipertensão arterial. Barletta *et al.*²⁴ analisaram retrospectivamente 14 pacientes com SNCR anteriormente tratados com ciclofosfamida e/ou ciclosporina. O número de recidivas que antes do tratamento era de $2,85 \pm 0,4$, passou para $1,07 \pm 0,3$ após 12 meses de seguimento ($p < 0,01$). Da mesma forma, 35,7% dos pacientes tiveram interrompido o uso de corticosteróides e ciclosporina e 14,2% tiveram a dosagem de ciclosporina reduzida. Novak *et al.*²⁵ avaliaram a resposta a MMF de 17 pacientes pediátricos com SNCD anteriormente tratados com ciclofosfamida, ciclosporina ou levamisol. O número de recidivas caiu de $0,80 \pm 0,41$ para $0,47 \pm 0,43$ por mês ($p < 0,02$). Gargah & Lakhoua²⁶ conduziram um pequeno estudo em um único centro com seis pacientes com SNCR. Após administração de micofenolato e prednisolona por 12 semanas, um paciente entrou em remissão completa e outros tiveram redução na proteinúria e elevação da albumina sérica. Li *et al.*²⁷ recrutaram 24 crianças com SNCR e trataram todos os pacientes com prednisona e micofenolato por seis a doze meses. Remissão completa foi observada em 62,5% dos pacientes. Os autores sugeriram que o

tratamento com micofenolato pode ser útil em pacientes com SNCR. De Melo *et al.*¹³ analisaram 52 pacientes com SNCR divididos em dois grupos: grupo 1 (n = 34) com pacientes tratados com ciclosporina antes da terapia com micofenolato; grupo 2 (n = 18) com pacientes tratados apenas com micofenolato. No grupo 1, remissão completa e parcial foi observada em 20,6% e 38,6% dos pacientes respectivamente; no grupo 2, remissão completa e parcial ocorreu em 27,8% e 33,3% dos indivíduos respectivamente.

As diretrizes do KDIGO recomendam a utilização de inibidores da calcineurina como tratamento de primeira linha em crianças com SNCR, mas tais medicamentos estão associados a nefrotoxicidade, especialmente na população pediátrica mais jovem.²⁷ Em comparação a ciclosporina, o MMF não tem efeitos colaterais nefrotóxicos conhecidos, o que sugere sua colocação como primeira opção caso os tratamentos convencionais não produzam resposta.

Ulinski *et al.*²⁸ pesquisaram os benefícios do MMF na redução de nefrotoxicidade e no controle da doença em pacientes com SNCD tratados com ciclosporina. Foram avaliadas nove crianças com SNCR que vinham sendo tratadas com ciclosporina. O tratamento com MMF teve início quando a TFG caiu para níveis inferiores a 100 ml/min. Os pacientes foram seguidos por 261 dias (85-650). A maioria dos pacientes entrou em remissão total, a TFG aumentou significativamente ($76,9 \pm 4,8$ para $119,9 \pm 5,9$ ml/min/ $1,73$ m²) e a dosagem de corticosteróides orais caiu de 0,85 mg/kg/dia [0,26-2,94] para 0,29 mg/kg/dia [0-1,1] ($p = 0,026$). Não houve efeitos adversos como diarreia, alterações hematológicas ou infecções oportunistas. Hipertricose e discreta hipertrofia gengival desapareceram em todas as crianças.

O presente estudo tem algumas limitações, como ser uma análise retrospectiva com amostra reduzida, sem protocolo unificado ou grupo de controle. Tais fatores podem explicar o motivo de seis pacientes terem necessitado de outro medicamento imunossupressor (rituximabe) e três terem apresentado doença renal crônica durante o seguimento. Contudo, o tratamento com micofenolato exibiu resultados positivos, o que sugere que o medicamento pode ter utilidade no tratamento da SNCR com menos efeitos colaterais, representando assim uma alternativa adequada aos inibidores da calcineurina, particularmente para pacientes com disfunção renal. Um estudo randomizado controlado de maior porte sobre este tratamento se faz

necessário para a produção de conclusões definitivas sobre as taxas de recidiva e os efeitos colaterais do tratamento após uso prolongado de MMF.

REFERÊNCIAS

1. Indian Society of Pediatric Nephrology.; Gulati A, Bagga A, Gulati S, Mehta KP, Vijayakumar M. Management of steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 2009;46:35-47. PMID: 19179716
2. Levine SA. Nephrotic Syndrome. In: Brenner BM, Floyd C, editors. *Brenner & Rector's The Kidney*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p.297-313.
3. Geary D, Schaefer F. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1st ed. Philadelphia: Mosby; 2008. p.1-1098.
4. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1114-20. PMID: 14655181
5. Churg J, Habib R, White RH. Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970;760:1299-302. PMID: 4193942
6. Srivastava T, Simon SD, Alon US. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1999;13:13-8. PMID: 10100283
7. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinford RD, Portman RJ, et al. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1999;55:1885-90. PMID: 10231451
8. Tumlin JA, Miller D, Near M, Selvaraj S, Hennigar R, Guasch A. A prospective, open-label trial of sirolimus in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:109-16.
9. Moudgil A, Bagga A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil therapy in frequently relapsing steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood: current status and future directions. *Pediatr Nephrol* 2005;20:76-81.
10. Ehrlich JH, Pape L, Schiffer M. Corticosteroid-resistant nephrotic syndrome with focal and segmental glomerulosclerosis: an update of treatment options for children. *Paediatr Drugs* 2008;10:9-22.
11. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009;124:747-57. PMID: 19651590
12. Eknayan G, Lameire N. Founding KDIGO Co-Chairs. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139-274.
13. de Mello VR, Rodrigues MT, Mastrocinque TH, Martins SP, de Andrade OV, Guidoni EB, et al. Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:453-60.
14. Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, et al. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1823-8.
15. Gellermann J, Ehrlich JH, Querfeld U. Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1970-8.
16. Haffner D, Fischer DC. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1433-8.
17. Banaszak B, Banaszak P. The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012;27:927-32.
18. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2008;23:481-5.
19. Ostalska-Nowicka D, Malinska A, Silska M, Perek B, Zachwieja J, Nowicki M. Mycophenolate mofetil (MMF) treatment efficacy in children with primary and secondary glomerulonephritis. *Arch Med Sci* 2011;7:1042-8.
20. Wang F, Wang N, Li J. Analysis on the infection among patients with nephrotic syndromes and systemic vasculitis treated with mycophenolate mofetil. *Clin Rheumatol* 2010;29:1073-4.
21. Banerjee S, Pahari A, Sengupta J, Patnaik SK. Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2013;28:93-7.
22. Gbadegesin R, Lavin P, Foreman J, Winn M. Pathogenesis and therapy of focal segmental glomerulosclerosis: an update. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1001-15.
23. Montané B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G. Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol* 2003;18:772-7.
24. Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT, Kershaw DB. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:833-7.
25. Novak I, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, Trachtman H. Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1265-8.
26. Gargah TT, Lakhous MR. Mycophenolate mofetil in treatment of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Nephrol* 2011;24:203-7.
27. Li Z, Duan C, He J, Wu T, Xun M, Zhang Y, et al. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:883-8.
28. Ulinski T, Dubourg L, Saïd MH, Parchoux B, Ranchin B, Cochat P. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:482-5.