

Fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS)

Marcus J. Möller

Diagnose und Definition

Die fokale und segmentale Glomerulosklerose (FSGS) ist per Definition eine histologische Diagnose aus der Nierenbiopsie (D'Agati et al., 2011). Zusätzlich werden dann mit Hilfe der anamnestischen und klinischen Befunde die Ursachen der FSGS näher eingeordnet.

Histologische Befunde

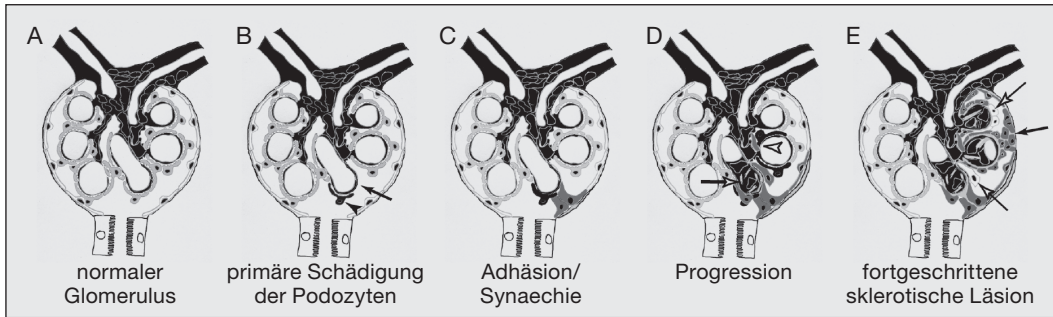
Eine „sklerotische Läsion“ ist der diagnostische Befund für eine FSGS in der Nierenbiopsie. Die früheste Läsion, die eine FSGS histologisch definiert, ist eine zelluläre *Adhäsion*/Verbindung zwischen den Parietalzellen auf der Bowman'schen Kapsel und dem glomerulären Kapillarkonvolut (auch *Synaechie* genannt). Die sogenannte *tip lesion* der Columbia-Klassifikation der FSGS ist eine Sonderform einer Synaechie am tubulären Pol (D'Agati et al., 2004).

Die meisten sklerotischen Läsionen betreffen einzelne Segmente des glomerulären Kapillarkonvoluts („segmental“) in einzelnen Glomeruli („fokal“). Man sieht in der PAS-Färbung eine Akkumulation von Matrix und einen Verlust der Kapillaren.

In der Columbia-Klassifikation wurden fünf verschiedene histologische Muster beschrieben:

- 1) *tip lesion* (siehe oben),
- 2) *perihiläre Läsion* (assoziiert mit Hyperfiltration),
- 3) *zelluläre* Variante (segmentale endokapilläre Hyperzellularität mit Verlegung der Kapillaren),
- 4) *collapsing*-Variante (segmentaler oder globaler Kollaps mit begleitender zellulärer Hypotrophie und -plasie),
- 5) *NOS* (not otherwise specified, unspez. Matrixakkumulation, die die Kapillaren obliteriert).

Die *collapsing*-Variante ist mit einer schlechteren Prognose für das renale *outcome* assoziiert (D'Agati et al., 2013).



A, B: Zunächst werden Podozyten durch unterschiedlichste Mechanismen geschädigt und gehen fokal verloren (Pfeile). C, D: Fokal werden Parietalzellen aktiviert (dunkelgrau). Es kommt zur Ausbildung zellulärer Adhäsionen zum Kapillarkonvolut. Von hier ausgehend wandern Parietalzellen über das betroffene Segment und legen Matrix ab.

Abbildung 1
Schema der
Entwicklung einer
sklerotischen
Läsion (= FSGS)
(modifiziert aus Smeets
et al., 2011).

Es konnte gezeigt werden, dass parietale Epithelzellen (PECs) in jeder FSGS-Läsion nachweisbar sind (Abbildung 1) (Smeets et al., 2011; Kuppe et al., 2015).

Untergruppen der FSGS

Aus historischen Gründen wird noch immer zwischen einer „primären“ und den sehr viel häufigeren „sekundären“ Formen der FSGS unterschieden. Diese Einteilung ist jedoch nicht hilfreich und wurde auf der *KDIGO Controversies Conference on Glomerulonephritis 2017* kritisch bewertet (Rovin et al., 2018).

„Primäre FSGS“

Die primäre FSGS wird durch einen noch unbekannten Permeabilitätsfaktor (oder zirkulierenden Faktor) im Blut ausgelöst (Maas, Deegens et al., 2014). Dies ist durch Nierentransplantationsexperimente in menschlichen Patienten sehr gut belegt.

Die Pathogenese ist wahrscheinlich identisch oder ähnlich der *minimal change*-Glomerulonephritis (MC-GN), je nachdem ob man einen identischen Permeabilitätsfaktor wie in der MC-GN annimmt, der den Verlust der Fußfortsätze der Podozyten induziert. Die FSGS käme dann wie in allen anderen glomerulären Erkrankungen sekundär über einen chronischen Podozytenverlust zustande. Nach der persönlichen Meinung des Autors ist dies wahrscheinlich der Fall und die Diagnose sollte idealerweise anstatt „primäre FSGS“ lauten: „*minimal change*-GN mit sekundärer FSGS“, um die Zusammenhänge klarer darzustellen.

Da der Permeabilitätsfaktor noch nicht identifiziert wurde, ist es allerdings auch denkbar, dass mindestens ein zusätzlicher Permeabilitätsfaktor existiert, der neben dem Verlust der Fußfortsätze auch noch spezifisch und direkt eine FSGS auslöst.

„Sekundäre FSGS“

Eine FSGS entsteht fast immer sekundär als Folge einer primären glomerulären Erkrankung oder Schädigung. Es ist die gemeinsame Endstrecke aller glomerulären Erkrankungen oder Läsionen, die zu einem chronischen Nierenfunktionsverlust führen. Da ca. 90 Prozent aller renalen Erkrankungen glomerulären Ursprungs sind, ist die FSGS die häufigste Ursache für irreversiblen Nierenfunktionsverlust. Obwohl er obsolet ist, wird der Ausdruck „sekundäre FSGS“ noch immer in der Literatur verwendet. Er bezeichnet alle Formen der FSGS, wo histologisch eine zugrunde liegende Ursache nachgewiesen werden kann (z.B. FSGS bei IgA-Nephropathie). Es gibt Formen der FSGS, wo das histologisch nicht möglich ist (z.B. genetische Formen oder in der maladaptiven FSGS) und diese Formen werden dann häufig nicht korrekt als „primäre FSGS“ bezeichnet (siehe unten).

Pathogenese der FSGS

Ein breites Spektrum initialer Schädigungen kann eine FSGS auslösen (z.B. entzündlich, hämodynamisch, genetisch, toxisch, etc.). Allen Auslösern gemeinsam scheint eine Schädigung der Podozyten (die zu Proteinurie und ggf. irreversiblen Verlust von Podozyten führt) sowie zusätzlich – im Unterschied zur *minimal change*-Nephropathie – eine fokale Aktivierung glomerulärer Parietalzellen zu sein (Smeets & Moeller, 2012). Im Frühstadium bildet sich eine zelluläre Verbindung zwischen einem Segment des kapillären Konvoluts und der Bowman'schen Kapsel. Der Nachweis solcher „Adhäsionen“ ist diagnostisch und pathophysiologisch für die FSGS bedeutsam, da die Adhäsion als Eintrittspforte für aktivierte Parietalzellen in das betroffene Segment dient. Eingewanderte Parietalzellen legen Matrix ab, was zu einer fortschreitenden fokalen (= nur einige Glomeruli sind betroffen) und segmentalen (= nur einige Segmente des Glomerulus sind betroffen) Glomerulosklerose führt. Sklerosierte Bereiche des Kapillarkonvoluts tragen nicht mehr zur Funktion der Filtration bei.

Epidemiologie

Die meisten Zivilisationserkrankungen (z.B. Bluthochdruck, Diabetes, Adipositas, etc.) führen über eine Schädigung des Glomerulus zu einer sekundären FSGS. Deshalb ist die Inzidenz aller Formen der FSGS insgesamt zunehmend. Es wird geschätzt, dass ca. fünf bis zehn Prozent eine sekundäre FSGS mit einer chronischen Niereninsuffizienz haben (Levey & Coresh, 2012). Im Allgemeinen ist eine FSGS häufiger in männlichen (ca. 2×) und schwarz-afrikanischen Patienten.

Im Vergleich zu anderen Glomerulopathien mit nephrotischem Syndrom kommen die membranöse GN, die MC-GN, die „primäre FSGS“, die membranoproliferative Glomerulonephritis und restliche GNs im Verhältnis von ca. 40:20:15:7:18 vor (Lewis et al., 1988).

FSGS-Subgruppen, die häufig fälschlicherweise unter der Diagnose „primäre FSGS“ eingeordnet wurden (nach Relevanz geordnet) (Rosenberg & Kopp, 2017)

1. (Mal-)adaptive FSGS

Sie entsteht, wenn es ein Missverhältnis zwischen der Nephronanzahl und der Körpergröße gibt. Die Nephronanzahl kann reduziert sein aufgrund von Frühgeburtlichkeit und/oder geringem Geburtsgewicht. Eine pränatale Steroidtherapie (Lungenreifung) kann ebenfalls die Nephronanzahl reduzieren. Die Körpergröße und damit das Blutvolumen und die GFR nehmen zu bei Adipositas und übermäßigem *Body-building*. Als Konsequenz kommt es in den relativ zu wenigen Nephronen zur pathologischen Hyperfiltration (meist ab der Pubertät, wenn der Körper seine volle Größe erreicht hat). Die Hyperfiltration löst die FSGS aus.

2. Genetische FSGS

In den ersten beiden Lebensjahren ist ein nephrotisches Syndrom häufig (ca. 50% der Fälle) auf eine genetische Mutation zurückzuführen (Trautmann et al., 2015). Nach dem zwölften Lebensjahr machen genetische Ursachen weniger als fünf Prozent der Fälle aus. Eine Ausnahme sind die beiden Risiko-Allele des APOL-1-Gens bei Patienten mit afrikanischer Abstammung, die für ca. 18 Prozent der FSGS-Fälle unter afro-amerikanischen Patienten verantwortlich gemacht werden (Kopp et al., 2011). Bemerkenswerterweise sprechen ca. 50 Prozent der Patienten mit genetischen Formen einer FSGS auf

eine immunmodulatorische Therapie an (Kopp et al., 2011; Trautmann et al., 2015)

Die einzigen Indikationen für eine genomische Analyse sind: Beginn der Erkrankung in den ersten beiden Lebensjahren (erleichtert die Entscheidung, die Immunsuppression zu beenden) sowie syndromale oder familiäre Formen (Gbadegesin et al., 2013).

Ansonsten werden genomische Analysen gemäß der KDIGO-2012-Leitlinie nicht empfohlen, da sie keine therapeutische Konsequenz haben. Nach wie vor sollte auch bei Verdacht auf eine genetische FSGS eine immunmodulatorische Therapie erwogen werden.

Zudem ist noch unklar, wie die Relevanz von Varianten oder Mutationen in individuellen genomischen Sequenzen ermittelt werden kann. Bis heute sind über 50 Gene entdeckt worden, deren Mutation eine FSGS auslösen kann (Stand 2018). Durch das *1,000-genomes project* wurde gezeigt, dass ca. jedes 1.000ste Basenpaar zwischen menschlichen Individuen unterschiedlich ist und dass nur ca. jede 20. Variante oder Mutation zu einem Phänotyp führt. Dieser Umstand erschwert die Interpretation genetischer Analysen erheblich (ist eine Mutation relevant oder eine harmlose Variante?).

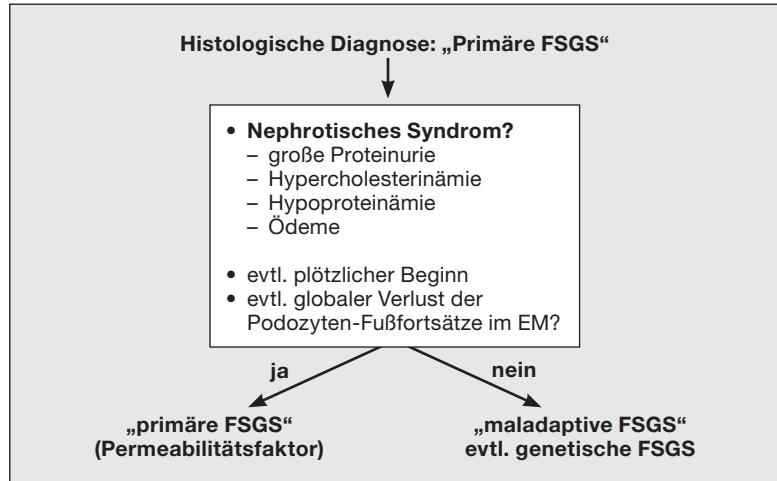
Differenzialdiagnose: Adaptive und genetische FSGS

Histologisch können die beiden oben erwähnten FSGS nicht sicher von der klassischen FSGS unterschieden werden. Man sieht im Mikroskop nur eine FSGS und der Pathologe stellt dann häufig die Verdachtsdiagnose „primäre FSGS“, obwohl noch verschiedene zugrundeliegende Erkrankungen differenzialdiagnostisch bedacht werden müssen. Das wichtigste Unterscheidungskriterium ist das Vorliegen eines nephrotischen Syndroms. Bei der oben beschriebenen „primären FSGS“, die durch einen Permeabilitätsfaktor ausgelöst wird, liegt fast immer ein nephrotisches Syndrom vor. Bei der adaptiven oder genetischen FSGS fehlt jedoch in erwachsenen Patienten das nephrotische Syndrom.

Somit kann anhand der klinischen Manifestation (An- oder Abwesenheit eines nephrotischen Syndroms) und der Anamnese (z.B. plötzlicher Beginn der Erkrankung, Familienanamnese, extra-renale Manifestationen) meist eine Einordnung der Art der FSGS gelingen (Abbildung 2):

Adaptive und genetische FSGS-Formen manifestieren sich in adulten Patienten mit einer langsam progredienten subnephrotischen Proteinurie. Diese ist definiert als eine Proteinurie, die *nicht* zu

Abbildung 2
 Diagnostischer
 Algorithmus
 der histologischen
 Diagnose „FSGS“



Für die Diagnose einer primären FSGS (aufgrund eines Permeabilitätsfaktors) muss der Blutdruck korrekt eingestellt sein (110-130 mmHg systolisch). Möglichst alle vier Bedingungen sollten vorliegen, sonst liegt nur ein „inkomplettes nephrotisches Syndrom“ oder nur eine „große subnephrotische Proteinurie“ vor.

massiven Ödemen, zu *keiner* starken Hypoproteinämie (i.e. Gesamteiweiß im Serum sollte > 5 g/dl sein) oder Hypercholesterinämie führt (i.e. < 250 mg/dl). Um die Proteinurie korrekt als „nephrotisch“ oder „subnephrotisch“ einzuteilen, muss zuvor der Blutdruck medikamentös kontrolliert sein (Vasodilatoren meiden, da sie eine Hyperfiltration und somit die Proteinurie erhöhen können). Bei genetischen Formen liegt meist auch eine Mikrohämaturie vor. Schließlich mündet der Verlauf in einen langsamen Nierenfunktionsverlust meist über viele Jahre.

Klinik

Wie oben beschrieben, manifestiert sich die „primäre FSGS“ mit einem rasch einsetzenden nephrotischen Syndrom. Rezidive werden oft nach Stimulation des Immunsystems beobachtet (z.B. in der Rekonvaleszenz nach einem schweren Infekt, aber auch nach Impfungen).

Alle übrigen sekundären Formen der FSGS werden meist nebenbefundlich histologisch diagnostiziert, da ja immer eine auslösende glomeruläre Krankheit oder Schädigung histologisch nachweisbar vorliegen muss, die zur „sekundären FSGS“ geführt hat. Der histologische Nachweis einer sekundären FSGS zeigt an, dass Nierenfunktion verloren gegangen ist und ggf. weiter zu erwarten ist. Eine

sekundäre FSGS trägt zum Krankheitsbild mit einer subnephrotischen Proteinurie (Def. siehe oben) und progredienter CKD bei.

Ödeme, Bluthochdruck, pathologischer U-Status (nephritisch oder nephrotisch) sind optionale Befunde. Die zugrundeliegende primäre Erkrankung kann das klinische Bild überlagern oder dominieren.

Diagnose

In Erwachsenen muss eine Nierenbiopsie durchgeführt und elektronenmikroskopisch beurteilt werden (v.a. um ein Syndrom der dünnen Basalmembranen/Alport-Syndrom als wichtigste Differentialdiagnose auszuschließen). Für eine Abgrenzung gegenüber anderen Glomerulopathien (insbes. der *minimal change*-GN vs. „primäre FSGS“) ist für die Validität der Diagnose eine hohe Anzahl von Glomeruli in der Biopsie bedeutsam (idealerweise > 22 Glomeruli, d.h. bei Verdacht möglichst zwei Stanzzyylinder asservieren) (Corwin et al., 1988). Mittels einer Immunfärbung auf parietale Epithelzellen können sklerotische Läsionen mit höherer Sensitivität histologisch nachgewiesen werden (Smeets et al., 2014).

Therapie (für Erwachsene)

Primäre FSGS

Die primäre FSGS besteht aus zwei Komponenten:

1. Ein immunologischer Prozess, der zur Ausbildung des Permeabilitätsfaktors führt, und
2. eine sekundäre FSGS, die zur Vernarbung und zum Nierenfunktionsverlust führt.

Der immune Prozess ist ähnlich/identisch mit der *minimal change*-GN, deshalb sind die immunmodulatorischen Therapien fast identisch (siehe Therapiealgorithmus Tabelle 1).

Die immunsuppressive Therapie der primären FSGS mit dem klinischen Erscheinungsbild einer *minimal change*-GN (nephrotisches Syndrom) ist, auch im Falle eines Rückfalls, etwas intensiver, aber grundsätzlich ähnlich der *minimal change*-GN (Abbildung 3). Im Gegensatz zur *minimal change*-GN kann bei der Steroid-resistenten primären FSGS zuerst mit Calcineurininhibitoren (+ Steroid!) und erst sekundär mit Endoxan therapiert werden (Group K.D.I.G.O.K.G.W., 2012). Eine Therapie mit Cyclosporin A (3-5 mg/kg/Tag; initiale Talspiegel 125-175 ng/ml) oder Tacrolimus

Klinisches Bild	Therapie	Bemerkungen
Nephrotisches Syndrom, hohes Risiko für Komplikationen des nephrotischen Syndroms Wahrscheinliche Diagnose: „primäre FSGS“	Induktionstherapie mit Predniso(lo)n 1 mg/KG/Tag für bis zu 16 Wochen, wie bei MC-GN, maximal jedoch 80 mg/Tag. 14 Tage nach Erreichen einer Remission schrittweises Reduzieren des Kortison. Alternativ ist ggf. auch Tacrolimus mit low-dose-Steroid nach einem Steroidpuls als Induktionstherapie denkbar, z.B. bei Kontraindikationen gegen hoch-dosiertes Steroid (Li et al. 2017). Supportive Therapie wie unten beschrieben	Ähnelt der Standardtherapie der <i>minimal change</i> -Nephropathie. Im Falle eines Rezidivs und/oder „Steroidresistenz“ siehe Therapiealgorithmus Abbildung 3.
Subnephrotische Proteinurie, evtl. andere primäre Glomerulopathie nachweisbar Wahrscheinliche Diagnose: „sekundäre FSGS“, a.e. maladaptiv, selten genetisch	Supportive Therapie: 1. optimale Blutdruckeinstellung (< 125/75 mmHg), Vasodilatoren meiden 2. RAAS-Inhibition 3. Salzarme Kost (sonst wirken die RAAS-Hemmer nicht)	

Tabelle 1
Therapeutische Optionen der „primären“ FSGS

Im Falle einer sekundären FSGS wird die Therapie auf die Behandlung der auslösenden Primärerkrankung gelegt und die supportive Therapie optimiert. RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Mason & Hoyer, 2015).

(0,05-0,1 mg/kg/Tag; initiale Talspiegel 5-10 ng/ml) sollte initial höhere Wirkspiegel anstreben und mit 0,15 mg/kg/Tag Prednisolon für vier bis sechs Monate kombiniert werden (dann über vier bis acht Wochen ausschleichen) (ebd.). Nach Erreichen einer Remission sollten die Calcineurininhibitoren mit niedrigeren Wirkspiegeln für mindestens ein Jahr fortgeführt und dann ggf. langsam ausgeschlichen werden. Rituximab hat sich in Kindern (mit Steroid-Abhängigkeit und/oder Steroid-sensitivem nephrotischen Syndrom) in prospektiven randomisierten Studien als wirksam erwiesen, für adulte Patienten liegen bislang nur retrospektive Beobachtungsstudien vor, die jedoch ebenfalls eine Wirksamkeit zeigen. Randomisierte prospektive Studien werden aktuell durchgeführt (NCT03298698). Bislang ist Rituximab nicht für die MC-GN oder die primäre FSGS zugelassen (Gabe ist lediglich *off-label* möglich). Eine direkte Wirkung von Abatacept über CD80(B7-1) oder von Rituximab auf Podozyten konnte von unabhängigen Gruppen nicht reproduziert werden (Novelli et al., 2016; Kim et al., 2017).

Wird eine starke Immunsuppression intravenös verabreicht, so sollte eine prophylaktische Antibiose z.B. mit Cotrim forte drei Ta-

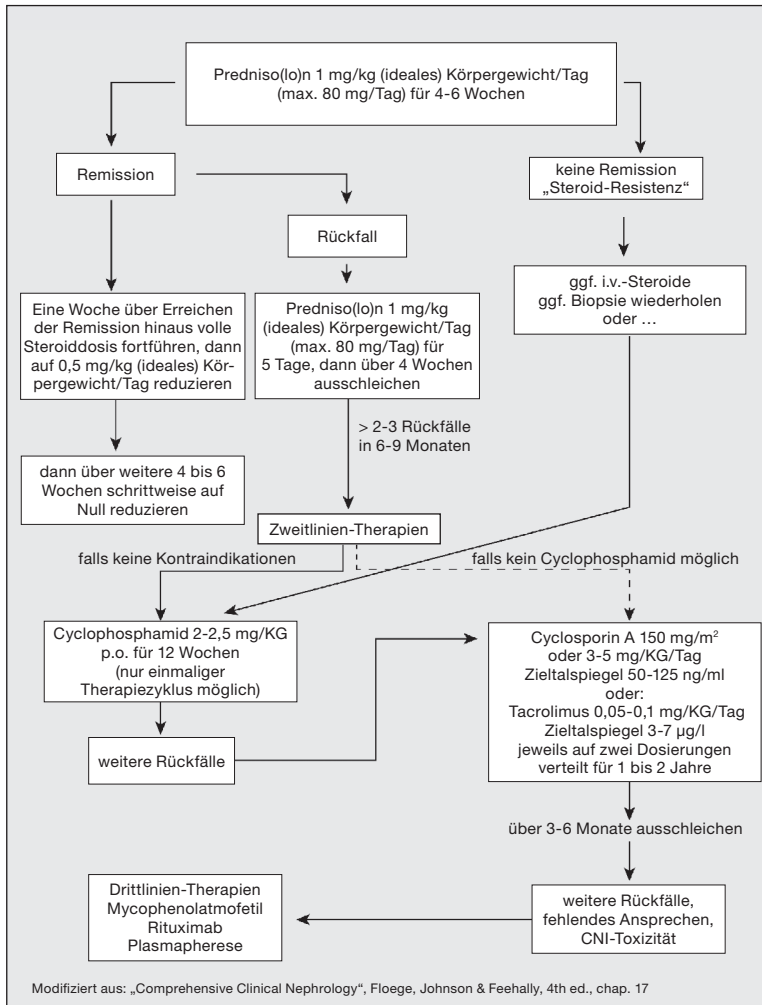


Abbildung 3
Algorithmus für die
immunsuppressive
Therapie der „primären
FSGS“ mit nephrotischem
Syndrom (Korbet et al.,
1994)

bletten pro Woche verabreicht werden (Cave: nicht geben bei GFR < 30 ml/min.).

Die kollabierende Variante der FSGS ist ein seltener Sonderfall und meist Folge einer akuten Toxizität (z.B. Pamidronattherapie, Therapie durch Absetzen des Medikaments) oder einer HIV-Infektion in meist schwarz-afrikanischen Patienten (Behandlung durch antiretrovirale Therapie).

Supportive Therapie für die sekundäre FSGS

Bei der sekundären FSGS mit subnephrotischer Proteinurie steht die Therapie der auslösenden Grunderkrankung im Vordergrund.

Um die Progression der Niereninsuffizienz zu verlangsamen, ist eine optimale supportive Therapie der wahrscheinlich wirksamste Therapieansatz. Die supportive Therapie hat das übergeordnete Ziel, die GFR zu senken. Sie ist die wirksamste Therapie, um einen weiteren GFR-Verlust zu verhindern.

Sie beinhaltet folgende Maßnahmen nach der Wichtigkeit absteigend geordnet:

- Eine möglichst niedrige Blutdruckeinstellung (Zielwert individuell anpassen, jüngere Patienten ohne Ko-Morbiditäten sollten < 125 mmHg systolisch eingestellt werden). Salzhaltige Nahrung sollte gemieden werden (Ernährungsberatung). Als Antihypertensiva sind RAAS-Hemmer, Diuretika (und ggf. Beta-Blocker) empfehlenswert, da sie nicht die GFR erhöhen. Vasodilatoren sind zu meiden.

Der Patient erhält idealerweise ein Blutdruckmessgerät für Selbstmessungen verschrieben. Eine Woche vor jedem Arzttermin sollte der Patient regelmäßige Messungen durchführen und protokollieren. Ansonsten reicht es, nur bei Unwohlsein oder persönlichem Interesse selber zu messen.

- Das Körpergewicht sollte reduziert und ein evtl. Nikotin-Konsum eingestellt werden.
- Es sollte nicht absichtlich zusätzliche Flüssigkeit getrunken werden („Nieren spülen“ ist nachteilig).
- Fitness- oder Eiweißdrinks sind streng zu meiden. Es sollte die Proteinzufuhr reduziert werden (v.a. rotes Fleisch meiden), Fleischexzesse sind zu meiden.
- Bei schwerer Krankheit (Bettlägrigkeit, Fieber, schwerer Durchfall) sollten alle Blutdruckmedikamente (auch Diuretika) vorübergehend nicht eingenommen werden. Man sollte bei Krankheit eher viel trinken.
- Grundsätzlich sollten keine Schmerz- oder Fiebertmittel eingenommen werden (NSAR oder COX2-Hemmer: z.B. Aspirin in höherer Dosierung, Ibuprofen, Diclofenac, etc.). Erlaubt sind: Novalgin oder Paracetamol in niedriger Dosis.

All diese supportiven Maßnahmen können/sollten dazu führen, dass die Nierenwerte scheinbar bis zu 30 Prozent ansteigen (Reduktion der GFR ist ja das Ziel der Therapie). Es handelt sich in diesem Fall nicht um ein akutes Nierenversagen, sondern um einen Erfolg der supportiven Therapie mit dem Ziel der Schonung der Nieren (Beseitigung der Hyperfiltration). Wenn der Blutdruck wieder höher eingestellt wird, dann wird die Nierenfunktion wieder auf das vorige Niveau ansteigen.

Negative Prognosefaktoren für eine Progression der Niereninsuffizienz sind v.a. das Nicht-Erreichen einer Remission der Proteinurie (Korbet et al., 1994).

Literatur

- Corwin H.L., Schwartz M.M. & Lewis E.J. (1988). The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol* 8 (2), 85-89.
- D'Agati V.D., Alster J.M., Jennette J.C. et al. (2013). Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 8 (3), 399-406.
- D'Agati V.D., Fogo A.B., Bruijn J.A. & Jennette J.C. (2004). Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 43(2), 368-382.
- D'Agati V.D., Kaskel F.J. & Falk R.J. (2011). Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 365 (25), 2398-2411.
- Gbadegesin R.A., Winn M.P. & Smoyer W.E. (2013). Genetic testing in nephrotic syndrome – challenges and opportunities. *Nat Rev Nephrol* 9 (3), 179-184.
- Group K.D.I.G.O.K.G.W. (2012). KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2, 139-274.
- Kim A.H., Chung J.J., Akilesh S. et al. (2017). B cell-derived IL-4 acts on podocytes to induce proteinuria and foot process effacement. *JCI Insight* 2 (21).
- Kopp J.B., Nelson G.W., Sampath K. et al. (2011). APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 22 (11), 2129-2137.
- Korbet S.M., Schwartz M.M. & Lewis E.J. (1994). Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 23 (6), 773-783.
- Kuppe C., Grone H.J., Ostendorf T. et al. (2015). Common histological patterns in glomerular epithelial cells in secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 88 (5), 990-998.
- Levey, A.S. & Coresh J. (2012). Chronic kidney disease. *Lancet* 379 (9811), 165-180.
- Lewis M.A., Baildom E.M., Davies N. et al. (1988). Steroid-sensitive minimal change nephrotic syndrome. Long-term follow-up. *Contrib Nephrol* 67, 226-228.
- Li X., Liu Z., Wang L. et al. (2017). Tacrolimus monotherapy after intravenous methylprednisolone in adults with minimal change nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 28 (4), 1286-1295.

- Maas, R.J., Deegens J.K. & Wetzels J.F. (2014). Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. *Nephrol Dial Transplant* 29 (12), 2207-2216.
- Mason P.D. & Hoyer P.F. (2015). Minimal change nephrotic syndrome. In: R. J. Johnson, J. Feehally & J. Floege (Eds.), *Comprehensive clinical nephrology* (p. 208). Philadelphia: Elsevier.
- Novelli R., Gagliardini E., Ruggiero B. et al. (2016). Any value of podocyte B7-1 as a biomarker in human MCD and FSGS? *Am J Physiol Renal Physiol* 310 (5), F335-341.
- Rosenberg A.Z. & Kopp J.B. (2017). Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 12 (3), 502-517.
- Rovin B.H., Caster D.J., Cattran D.C. et al. (2018, in press). Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int Suppl.*
- Smeets B., Kuppe C., Sicking E.M., ... & Moeller M.J. (2011). Parietal epithelial cells participate in the formation of sclerotic lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 22 (7), 1262-1274.
- Smeets B. & Moeller M.J. (2012). Parietal epithelial cells and podocytes in glomerular diseases. *Semin Nephrol* 32 (4), 357-367.
- Smeets B., Stucker F., Wetzels J., ... & Moeller M.J. (2014). Detection of activated parietal epithelial cells on the glomerular tuft distinguishes early focal segmental glomerulosclerosis from minimal change disease. *Am J Pathol* 184 (12), 3239-3248.
- Trautmann A., Bodria M., Ozaltin F. et al. (2015). Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 10 (4), 592-600.