

Fokálně segmentální glomeruloskleróza

Silvie Rajnochová Bloudíčková¹, Dana Thomasová²

¹Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

²ÚBLG FN Motol a 2. LF UK, Praha

Fokálně segmentální glomeruloskleróza, FSGS, je progresivní onemocnění glomerulů různé etiologie, které vede u téměř 50 % pacientů k nezvratnému selhání ledvin. FSGS je podmíněna poškozením podocytů histologicky charakterizovaným parciální sklerotizací glomerulů, klinicky nejčastěji nefrotickou proteinurií či nefrotickým syndromem a neuspokojivou léčebnou odpovědí. Transplantace ledviny je u pacientů s FSGS spojena s vysokým rizikem rekurence a horšími dlouhodobými výsledky. Zásadní pro prognózu pacienta je včasná léčba, která se liší u jednotlivých forem FSGS (primární, sekundární, genetická).

Klíčová slova: fokálně segmentální glomeruloskleróza, genetika, léčba, nefrotický syndrom, rekurence, rizikové faktory, transplantace.

Focal segmental glomerulosclerosis

Focal segmental glomerulosclerosis, FSGS, is a progressive glomerular disease of different ethiology that leads in almost 50 % of patients to end stage renal failure. FSGS is caused by damage of podocytes, histologically characterized by partial scarring of glomeruli, clinically by nephrotic-range proteinuria or nephrotic syndrome and unsatisfactory therapeutic response. Kidney transplantation in FSGS patients is associated with high risk of disease recurrence and worse long-term outcomes. Early treatment is essential for the patient's prognosis, which varies between different forms of FSGS (primary, secondary, genetic).

Key words: focal segmental glomerulosclerosis, genetics, nephrotic syndrome, recurrence, risk factors, therapy, transplantation.

Úvod

Fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS) představuje skupinu onemocnění různé etiologie definovanou histologickým nálezem v renální biopsii, který je charakterizován primárně lézí a deplecí podocytů. Iniciálně nacházíme fúzi pedicel podocytů rozlišitelnou na úrovni elektronové mikroskopie, v časných stádiích známky fokální sklerotizace glomerulů postihující jen minoritu glomerulů, které s progresí onemocnění postihuje většinu glomerulů vyúsťující v globální glomerulosklerózu.

V současné době dělíme FSGS na primární, sekundární a geneticky podmíněnou formu, jež se mnohdy svými klinickými projevy překrývají a jejich odlišení může představovat diagnostický problém. Určení formy FSGS je však klíčové pro stanovení terapeutického postupu a pro prognózu pacienta. FSGS patří mezi nejčastější příčiny chronického onemocnění ledvin vedoucí k jejich nezvratnému selhání.

Epidemiologie a patogeneze

Prevalence FSGS se pohybuje mezi 1,4 až 21 případy na milion obyvatel v závislosti na rase (5x vyšší incidence u černé rasy) a geografii. FSGS se řadí mezi tzv. podocytopatie, onemocnění postihující primárně podocyty. Tyto vysoce diferencované buňky udržují integritu glomerulární bazální membrány (GBM). Poškození podocytů vede k jejich nekróze, následnému obnažení GBM a hypertrofii reziduálních podocytů. Kompenzatorní intrakapilární hypertenze dále poškozuje podocyty, endoteliální buňky a mezangium vyúsťující ve fokálně-segmentální sklerotizaci (1).

Patogeneze nebyla stále jednoznačně objasněna. U primární formy FSGS se předpokládá autoimunitní mechanismus podocytárního poškození vznikajícího v důsledku plazmatického cirkulujícího permeabilního faktoru, který však dosud nebyl jednoznačně identifikován. Sekundární FSGS vzniká v důsledku jiné primární léze – virová infekce

(HIV-1, parvovirus B-19, HCV, CMV, EBV), indukce léky (pamidronát, interferony, anabolické steroidy, lithium, mTORi) či drogami (heroin), malignity, hyperfiltrace v reziduálních nefronech (VVV urotraktu, stavy po nefrektomii, nízká porodní hmotnost) nebo v rámci adaptivních změn (hypertenze, hemodynamické příčiny, obezita), důsledek primárních glomerulopatií. Genetická forma FSGS, familiární či sporadická, je podmíněna mutacemi v genech kódujících proteiny, jejichž funkcí je udržovat strukturální a funkční stabilitu a homeostázu podocytů a glomerulární bazální membrány (2). Monogenní FSGS je podmíněna patogenními variantami ve spektru dominantních (AD) nebo recesivních genů (AR), které jsou odlišné pro různé geografické oblasti, etnicity i věkové skupiny. V současné době bylo identifikováno více než 50 genů asociovaných s FSGS. U FSGS s nástupem v dětství jsou častější mutace v AR genech, s nástupem v dospělosti pak v AD genech. Specifikem FSGS na podkladě mutací v AD genech je inkompletní penetrance s velkou variabilitou symptomů mezi jedinci nesoucími stejný genotyp, což ztěžuje diagnostiku. Nejčastěji mutovaný gen u FSGS v kojeneckém věku jen NPHS1 (nephrin), v dětském věku NPHS2 (podocin) a v dospělosti COL4A3/4/5. Genetická FSGS může být renálně limitovaná nebo se vyskytovat v rámci syndromů, mutace v některých genech ale mohou způsobovat jak izolovanou FSGS nefropatii, tak syndromické onemocnění. V rámci genetických syndromů může být FSGS asociována například s poruchami smyslových orgánů, mentální retardací, neurologickými či kostními aberacemi (Tab. 1). Většina genetických forem FSGS se manifestuje v dětském věku, ale předpokládá se, že v dospělosti je příčinou až v 10–14 % (3, 4).

Histopatologie

V závislosti na stupni pokročilosti je FSGS histologicky charakterizována fokálně segmentální glomerulosklerózou a fibrózou intersticia. Podocyty jsou již terminálně diferencované buňky, které nejsou schopny další proliferace, a proto je jejich schopnost kompenzatorní hypertro-

fie značně limitovaná. Po překročení kompenzatorních mechanismů dochází k odlučování podocytů od GBM, následnému obnažení GBM a tvorbě synechií, zvýšení intraglomerulárního kapilárního hydrostatického tlaku, kolapsu kapilárních klíčků a akumulaci extracelulární matrix tvořících typickou sklerotizaci kapilárního trsu. Typické je fokální, tedy nerovnoměrné, postižení glomerulů v kůře ledvin. Segmentální značí postižení jen části glomerulárního trsu. Nicméně v průběhu progresu onemocnění dochází k postupnému zániku celých glomerulů (4).

Dle kolumbijské klasifikace světelná mikroskopie (LM) rozlišuje varianty FSGS, bez ohledu na její etiologii, na variantu kolabující, celulární, perihilovou, tip lesion (periferní) a nespecifikovanou (NOS) (Tab. 2). Nález není patognomický pro jednotlivé varianty FSGS, proto nelze její etiologii stanovit pouze na základě LM (5). Imunofluorescence také není patognomická pro jednotlivé varianty FSGS, ale umožní vyloučit nespecifickou příčinu glomerulosklerózy, která vzniká v důsledku jiných imunitně mediovaných glomerulonefritid. Nápomocná v rozlišení primární a sekundární formy FSGS může být mikroskopie elektronová (EM) (6).

Klinický obraz

FSGS se manifestuje subnephrotickou či nephrotickou proteinurií, často až obrazem nephrotického syndromu. Prevalence nephrotického syndromu se pohybuje mezi 50–90 %, především u primární formy FSGS. Genetická FSGS s manifestací v dětském věku je charakterizovaná nephrotickým syndromem a rychlou progresí chronického onemocnění ledvin (CKD), v dospělém věku nephrotickou proteinurií a pomalu progredující CKD.

Diagnóza

Diagnóza se opírá o anamnézu (osobní a rodinnou), klinické a laboratorní parametry a histologické vyšetření. Histologický obraz koreluje s dobou trvání onemocnění. Iniciální fáze FSGS může mít v LM zcela normální nález a je detekovatelná pouze v EM. Naopak v pozdní fázi dominuje glomerulo-

Tab. 1. Výběr mutovaných genů asociovaných s FSGS s častějším výskytem v české populaci

Gen/protein	Dědičnost	Věk manifestace	Případná asociace se syndromem
NPHS1/nephrin	AR	Kongenitální, časně dětství	
NPHS2/podocin	AR	Časně dětství, adolescence i dospělost	
COL4A3/4/5			
Kolagen IV- α 3/4/5	AR/AD/XL	Dětství i dospělost	Alportův syndrom – porucha sluchu, zraku
WT1/Wilmsův tumor	AD	Dětství, adolescence	Frasier syndrom – gonadoblastom, mužský pseudohermafroditismus
Denys-Drash syndrom – Wilmsův tumor, mužský pseudohermafroditismus			
ACTN4/ α -actinin-4	AD	Dospělost	
PLCE1/Phospholipase C ϵ 1	AR	Dětství	
INF2/Inverted formin 2	AD	Adolescence, dospělost	Charcot-Marie-Tooth syndrom – periferní neuropatie
PAX2/Paired box protein PAX2	AD	Adolescence, dospělost	Papilorenální syndrom – zrakové aberace
NUP93/Nucleoporin 93	AR	Dětství	
COQ2/Coenzym Q2,			
Polyprenyltransferáza	AR	Dětství	Encefalopatie
TRPC6/Transient receptor			
Potential cation channel 6	AD	Dospělost	
LMX1B/LIM homeobox TF1 β	AD	Dětství i dospělost	Nail-patella syndrom – aberace patel a nehtů
CD2AP/CD2-asoc. protein	AD	Dospělost	

Tab. 2. Kolumbijská klasifikace FSGS

Varianta	Histologické znaky	Klinické symptomy, prognóza	Progrese do nezvratného selhání ledvin
Kolabující	■ hyperplazie podocytů s kolapsem glomerulárního trsu	■ obvykle abruptní rozvoj nefrotického syndromu ■ kortikorezistence ■ nejhorší prognóza	70 %
Celulární	■ hyperplazie podocytů ■ endokapilární proliferace	■ časné stadium FSGS ■ nejčastěji u primární FSGS ■ nejméně častá varianta	30 %
Perihilová	■ segmentální sklerotizace u vaskulárního pólu	■ obvykle subnefrotická či nefrotická proteinurie ■ nejčastěji u sekundární FSGS	30–50 %
Tip lesion (periferní)	■ segmentální sklerotizace u proximálního tubulárního pólu	■ nejčastěji u primární FSGS ■ dobrá odpověď na kortikoidy ■ nejlepší prognóza	5–20 %
Nespecifikovaná (NOS)	■ segmentální sklerotizace ■ absence nálezů definujících ostatní varianty	■ jakákoli forma FSGS ■ nejčastější varianta	30–40 %

skleróza s fibrózou intersticia. Zásadní je i kvalita bioptického vzorku, neboť v počátečních stádiích bývají postiženy pouze juxtaglomerulární nefrony. Z tohoto důvodu je nezbytná úzká mezioborová spolupráce. Genetické vyšetření může diagnózu FSGS podpořit, stratifikovat typ FSGS a odlišit od jiných geneticky podmíněných nefropatií, např. nefronoftýzy nebo Fabryho choroby. Genetické vyšetření je doporučováno provést u pacientů s časnou manifestací onemocnění, které je rezistentní k imunosupresivní léčbě, se syndromickým či familiárním postižením (Graf 1). Nedoporučuje se u sporadických forem s manifestací v adolescenci či dospělosti v případě, že není podezření na genetickou etiologii onemocnění (7).

Diferenciální diagnóza

Zásadní je rozlišení jednotlivých forem FSGS a odlišení od jiných glomerulopatií. Primární FSGS se manifestuje typicky nefrotickým syndromem, zatímco sekundární FSGS subnefrotickou či nefrotickou proteinurií a detekcí příčiny vedoucí k FSGS. Geneticky podmíněná FSGS se může klinicky manifestovat jako primární i sekundární FSGS, prvním klinickým projevem může být i renální selhání a může být pozitivní rodinná anamnéza. Pravděpodobnost genetické FSGS klesá s věkem její manifestace. V kojeneckém věku se pohybuje mezi 60–100 %, u starších dětí mezi 25–60 %, v adolescenci mezi 10–25 % a v dospělosti mezi 8–14 % (4) (Tab. 3).

Léčba

Bez ohledu na etiologii FSGS je základem léčby restrikce příjmu soli, korekce hypertenze, která snižuje progresi onemocnění, preferenčně

blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) nebo receptoru pro angiotenzin (ARB) posílená o renoprotekci glifloziny (inhibitory SGLT2 – sodium-glucose linked transporter 2). Další léčba závisí na etiologii FSGS. Léčba sekundárních forem FSGS spočívá v léčbě primárního onemocnění, přerušení či vysazení FSGS indukující medikace. Geneticky podmíněná FSGS se léčí pouze maximalizovanou renoprotekcí, tedy kombinací inhibice RAAS a SGLT2. U primárních forem je indikována imunosupresivní léčba. Předpokládá se přímý efekt na stabilizaci cytoskeletu podocyty (cyklosporin) a na funkci podocyty (rituximab). Léčba se zahajuje monoterapií kortikoidy (prednison) v dávce 1 mg/kg, denní dávka by však neměla překročit 80 mg/den. Vstupní dávka prednisonu by měla být podávána minimálně 1 měsíc, optimálně 2–4 měsíce a poté ji pomalu snižovat po dobu 6 měsíců po dosažení kompletní remise. V případě intolerance vysokodávkových kortikoidů anebo přítomnosti komorbidit (těžká osteoporóza, závažné psychiatrické onemocnění, špatně kontrolovaný diabetes) je možné modifikovat iniciační léčbu na kombinaci cyklosporinu v dávce 3–5 mg/kg/den a malé dávky prednisonu. Léčebná odpověď je velmi silným prognostickým faktorem progrese onemocnění. Kompletní remise dosahuje 40–50 % pacientů. Naopak nejhorší prognózu s vysokým rizikem progrese onemocnění mají pacienti bez ovlivnění proteinurie i přes 12–16týdenní léčbu. Tyto kortikorezistentní formy mají být léčeny kombinací s cyklosporinem, popř. takrolimem, po dobu alespoň 4–6 měsíců. V případě navození remise je vhodné pokračovat po dobu dalších 12 měsíců a poté dávku kalcineurinového inhibitoru (CNI) pomalu snižovat. Pokud je tato léčba neúčinná anebo ji pacient netoleruje, pak

Tab. 3. Diferenciální diagnóza jednotlivých forem FSGS

Varianta	Histologické znaky	Klinické symptomy, prognóza	Progrese do nezvratného selhání ledvin
Kolabující	■ hyperplazie podocytů s kolapsem glomerulárního trsu	■ obvykle abruptní rozvoj nefrotického syndromu ■ kortikorezistence ■ nejhorší prognóza	70 %
Celulární	■ hyperplazie podocytů ■ endokapilární proliferace	■ časné stadium FSGS ■ nejčastěji u primární FSGS ■ nejméně častá varianta	30 %
Perihilová	■ segmentální sklerotizace u vaskulárního pólu	■ obvykle subnefrotická či nefrotická proteinurie ■ nejčastěji u sekundární FSGS	30–50 %
Tip lesion (periferní)	■ segmentální sklerotizace u proximálního tubulárního pólu	■ nejčastěji u primární FSGS ■ dobrá odpověď na kortikoidy ■ nejlepší prognóza	5–20 %
Nespecifikovaná (NOS)	■ segmentální sklerotizace ■ absence nálezů definujících ostatní varianty	■ jakákoli forma FSGS ■ nejčastější varianta	30–40 %

Lze použít mykofenolát mofetil (MMF) v dávce 1 g 2× denně alespoň 6 měsíců. MMF je doporučován také namísto CNI v případě pokročilé renální dysfunkce s eGFR pod 30 ml/min/1,73 m². Rituximab lze zvážit u kortikodependentních pacientů, u kortikorezistentních pacientů je jeho účinnost nižší (8, 9).

Další zkoušené molekuly

Nemalá část pacientů zůstává k léčbě refrakterní a progreduje do nezvratného selhání ledvin.

Ofatutumab, anti-CD20 protilátka, byla úspěšně použita u dětí ve dvou malých kohortách, které byly rezistentní k imunosupresivní léčbě. Abatacept, inhibitor T-buněčné kostimulace mediované CD80 zasahující do interakce integrinů, neprokázal účinnost v kazuistických sděleních. V současné době probíhají studie s inhibitory komplementu (avacopan), anti-TNF protilátkami (adalimumab), bleselumabem, fresolimumabem, bardoxolonem či sparsentanem (10, 11).

Plazmaferéza

Použití aferézy vychází z hypotézy, že primární FSGS je podmíněna plazmatickým cirkulujícím permeabilním faktorem. Dle KDIGO doporučení není užití plazmaferézy doporučováno jako součást standardní léčby primární FSGS, především z důvodu absence dat z randomizovaných prospektivních studií. Z dosud publikovaných kazuistických sdělení dlouhodobé remise dosáhlo 46 % pacientů, kdy byla plazmaferéza (PF) či výměna plazmy (PE) užitá jako aditivní léčba ke standardní imunosupresi. Podobně nejednoznačná data poskytly malé studie věnující se efektu PF/PE na rekurenci FSGS po transplantaci ledviny (12).

Transplantace ledviny u pacientů s FSGS

Metodou volby nezvratného renálního selhání v důsledku FSGS, do něhož dospěje 40–70 % pacientů během 10–20 let od stanovení diagnózy, je transplantace ledviny. Úspěch transplantace je limitován poměrně vysokým rizikem rekurence FSGS, které je udáváno mezi 40–60 %. Rizikovými faktory rekurence jsou mladý věk v době manifestace onemocnění, jeho rychlá progresse do nezvratného renálního selhání (během 3 let), negativní rodinná anamnéza, bilaterální nefrektomie, žijící dárce a ztráta předchozího štěpu na rekurenci FSGS. U pacientů, u nichž došlo k selhání štěpu na rekurenci FSGS, je retransplantace spojena s 80–100% pravděpodobností rekurence. Histopatologické nálezy nativních ledvin nepredikují riziko rekurence po transplantaci.

Pětileté přežití štěpů u pacientů s FSGS je signifikantně horší v porovnání s non-FSGS pacienty (81 vs. 88 %), stejně tak je horší pětileté přežití štěpu u pacientů s rekurencí v porovnání s pacienty bez rekurence (52 % vs. 83 %). Rekurence FSGS vede k selhání funkce štěpu u poloviny pacientů. Genetické ani sekundární FSGS prakticky nerekurují, ale primární FSGS rekuruje ve 30–80 %, nejčastěji během prvních dvou let po transplantaci. V případě úvahy o transplantaci ledviny může být genetické vyšetření nápomocné k verifikaci či vyloučení genetické příčiny FSGS u kandidáta transplantace, predikci rizika rekurence a k vyloučení patognomické mutace u asymptomatického potenciálního žijícího dárce (13, 14).

Léčba rekurence FSGS dosud nebyla standardizována pro nedostatek randomizovaných studií. Doporučení tedy vycházejí z doporučení malých kohortových studií a kazuistických sdělení. Plazmaferéza je hlavní léčebnou modalitou rekurence FSGS, přestože odpověď na ni není konzistentní. Přibližně 60 % pacientů dosáhne kompletní remise, 20 % partiální remise a 20 % je rezistentních. Třetina pacientů s navozenou kompletní remisí však vyžadují dlouhodobou (chronickou) aferézu k jejímu udržení. U těchto pacientů lze využít imunoabsorpce, která je selektivní a bezpečná. U části pacientů rezistentních k léčbě plazmaferézou byl úspěšně použit rituximab (15). V nedávno publikované retrospektivní multicentrické studii byla kombinace rituximabu a PF účinnější v navození remise v porovnání s užitím rituximabu s vysazením PF (47 vs. 16 %). Pětileté přežití štěpu u pacientů s léčebnou odpovědí na rituximab byl zaznamenán ve 100 %, zatímco u pacientů nereagujících na léčbu pouze ve 34 % (16). Slibné výsledky byly recentně publikovány u použití ofatumumabu u pacientů refrakterních k léčbě rituximabem (17, 18).

Retransplantace ledviny v případě selhání štěpu na podkladě rekurence FSGS by měla být vždy zvažována individuálně. Preemptivní podání rituximabu ani užití aferézy nesnižuje riziko rekurence FSGS (15, 19).

Závěr

FSGS představuje skupinu onemocnění různé etiologie, jejichž společným znakem je poškození podocytů. Určení etiologie FSGS je klíčové pro stanovení optimální terapie a prognózy pacienta. Kromě nefrologického, histopatologického vyšetření má své místo i cílené genetické vyšetření. Prakticky polovina pacientů s FSGS dospěje k nezvratnému selhání ledvin. Transplantace ledviny je asociována s vysokým rizikem rekurence onemocnění, které významně snižuje dlouhodobé přežití štěpu.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Předkládaná přehledová práce byla realizována za grantové podpory NV19-06-00443. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Shabaka A, Ribera AT, Fernández-Juárez G. Focal segmental glomerulosclerosis: State-of-the-art and clinical perspective. *Nephron* 2020; 144:413–427. doi: 10.1159/000508099
2. Liu J, and Wang W. Genetic basis of adult-onset nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Front Med*. 2017 Sep;11(3):333–339. doi: 10.1007/s11684-017-0564-1.
3. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Mar 7;12(3):502–517. doi: 10.2215/CJN.05960616.
4. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, et al. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Mar;29(3):759–774. doi: 10.1681/ASN.2017090958
5. Sethi S, Glasscock RJ, Fervenza FC. Focal segmental glomerulosclerosis: towards a better understanding for the practicing nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Mar;30(3):375–84. doi: 10.1093/ndt/gfu035

6. De Vriese AS, Wetzels JF, Glasscock R, et al. Therapeutic trials in adult FSGS: lessons learned and the road forward. *Nat Rev Nephrol.* 2021 Sep;17(9):619-630. doi: 10.1038/s41581-021-00427-1.
7. Ahn W, Bomback AS. Approach to Diagnosis and Management of Primary Glomerular Diseases Due to Podocytopathies in Adults: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jun;75(6):955-964. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.019.
8. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4):753-779. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.015.
9. Osterholt T, Todorova P, Kühne L, et al. Repetitive administration of rituximab can achieve and maintain clinical remission in patients with MCD or FSGS. *Sci Rep* 2023 Apr 28;13(1):6980. doi: 10.1038/s41598-023-32576-7.
10. Trachtman H. Emerging drugs for treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2020 Sep;25(3):367-375. doi: 10.1080/14728214.2020.1803276.
11. Colucci M, Labbadia R, Vivarelli M, et al. Ofatumumab rescue treatment in post-transplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric Nephrology* (2020) 35:341–345. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04365-w>
12. Miao J, Krisanapan P, Tangpanithandee S, et al. Efficacy of extracorporeal plasma therapy for adult native kidney patients with Primary FSGS: a Systematic review. *Ren Fail* 2023 Dec;45(1):2176694. doi: 10.1080/0886022X.2023.2176694.
13. Shoji J, Mii A, Terasaki M, Shimizu A. Update on Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis in Kidney Transplantation. *Nephron* 2020;144 Suppl 1:65-70. doi: 10.1159/000510748.
14. Bai J, Zhang T, Wang Y, et al. Incidence and risk factors for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: a meta-analysis. *Ren Fail.* 2023 Dec;45(1):2201341. doi: 10.1080/0886022X.2023.2201341.
15. Kienzl-Wagner K, Waldegger S, Schneeberger S. Disease Recurrence-The Sword of Damocles in Kidney Transplantation for Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. *ont Immunol.* 2019 Jul 17;10:1669. doi: 10.3389/fimmu.2019.01669.
16. Garrouste C, Canaud G, Büchler M, et al. Rituximab for Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplantation: Clinical Outcomes. *Transplantation* 2017 Mar;101(3):649-656.
17. Wang CS, Liverman RS, Garro R, et al. Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017 May;32(5):835-841. doi: 10.1007/s00467-017-3621-8.
18. Bernard J, Bruel A, Allain-Launay E, et al. Ofatumumab in post-transplantation recurrence of a pediatric steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Transplant.* 2018 Jun;22(4): e13175. doi: 10.1111/ptr.13175.
19. Al Shamsi HR, Shaheen I, Aziz D. Management of recurrent focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) post renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2022 Jan;36(1):100675. doi: 10.1016/j.trre.2021.100675.