

신증후군에서 스테로이드 반응성과 재발할 환자를 예측할 수 있을까?

연세대학교 원주의과대학 소아과학교실

남궁 미 경

Can We Predict How Often Nephrotic Syndrome will Relapse into the Patients?

Mee Kyung Namgoong, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University, Wonju Collge of Medicine, Wonju, Korea

Pediatric nephrotic syndrome is a well-known illness for its high relapsing rate. If we can predict the relapsing rate and the responses to the steroid therapy of individual patients with nephrotic syndrome, the predictability will be helpful in building a therapeutic plan. Here is my review of research articles on the risk factors for the prediction of relapsing nephrotic syndrome. (**Korean J Pediatr 2005;48:1033-1037**)

Key Words : Nephrotic syndrome, Relapse, Predict

서 론

소아의 신증후군은 대부분 미세변화성 신증후군으로 5세 이하에서 발병하지만 스테로이드 반응성이 좋아 대다수에서 회복되나 그 단점으로는 많은 수에서 재발한다는 것이다. 신증후군 환자를 처음 만났을 때, 환자의 스테로이드 반응성이나, 재발률을 미리 예측할 수 있다면 환자의 치료 계획에 유용할 것이다. 이에 현재까지 보고되어진 임상적 연구와 최근에 많이 이루어지고 있는 분자학적 연구를 통해서 그러한 욕구를 충족할 수 있는 지 찾아보기로 한다.

임상 소견을 통한 신증후군 환자의 치료 예후에 대한 예측

1. 소아 신증후군의 장기간 연구

2005년 핀란드의 Lahdenkari 등¹⁾에 의하면 104명의 미세변화성 신증후군 환자를 평균 30년간 장기간 추적한 결과, 대략 20%에서 재발이 없었으며, 65%에서는 소아 시절에만 재발하였고, 15%에서는 성인에서까지 간헐적인 단백뇨가 지속되었다. 하지만 스테로이드 의존성이거나 재발 횟수가 10회를 초과하면 성인

재발률이 40% 이상으로 증가하였다. 질환의 중증도는 미래를 예측하는 요인은 아니었으며, 기존의 다른 보고들과는 달리 발병 시 연령, 메산지유세포 증식, 아토피, 성별 등이 더 심한 질환을 의미하지 않았다. 성인 재발률은 5-19%을 주장한 1980년대의 연구와 유사하다²⁻⁴⁾. 그러나 2003년 프랑스에서 Fakhouri 등⁵⁾의 코호트 연구에 의하면 스테로이드 반응성 신증후군 환자에서 발병한지 대략 30년 동안에 42.2%에서 최소 한번의 재발을 볼 수 있었으며, 시작 연령이 6세 미만이고 증상이 심할수록 재발이 더 빈번했다. 그 이외에도 자주 면역억제제나 싸이클로스포린 (42.9% versus 7.3%; $P < 0.0001$)을 사용하거나 재발이 빈번할수록 성인 스테로이드 반응성 신증후군 발생을 예견할 수 있었지만, 발병 첫 6개월 이내에 조기 재발이 성인에서의 재발을 예견하지는 못했다. 장기간의 스테로이드 합병증은 성인 재발군의 44.2%에서 있었으며 골다공증과 과다 체중이 가장 흔하였다. 상기 두 연구의 재발율의 주된 차이는 후자의 경우 스테로이드 의존성 환자를 주된 대상으로 하였기 때문인 것으로 보인다. 2005년 Ruth 등⁶⁾에 의한 스위스의 보고를 살펴보면, 평균 22년간 장기간 관찰한 결과 33% 가량에서 성인시절 재발을 볼 수 있었으나 모든 환자에서 신기능은 정상이며 최종 성인의 키와 body mass index는 정상 범주였다. 단지 소아시절 재발한 횟수와 스테로이드 이외의 면역억제제를 사용한 것이 성인시절 재발의 위험요소였다. 즉 이들 연구의 공통점은 소아 스테로이드 반응성 신증후군이 성인 신증후군으로 재발하는 경향은 상대적으로 높은 편이며, 재발 횟수, 스테로이드 의존성 등이 성인재발의 위험

접수 : 2005년 9월 23일, 승인 : 2005년 9월 26일

책임저자 : 남궁미경, 연세대학교 원주의과대학 소아과학교실

Correspondence : Mee Kyung Namgoong, M.D.

Tel : 033)741-1280 Fax : 033)732-6229

E-mail : ngmk@wonju.yonsei.ac.kr

남궁미경 : 신증후군에서 스테로이드 반응성과 재발할 환자를 예측할 수 있을까?

요소라고 볼 수 있겠다.

2. 사구체 경화증 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)과 예후

스테로이드 반응성 신증후군의 80%는 미세변화성 신증후군이며 20% 가량은 FSGS이다. 다시 스테로이드 저항성 신증후군의 75%는 FSGS이며, 20%는 미세변화성 신증후군이다⁷⁾. FSGS의 경우 성인 환자에서 3가지 조직 소견과 예후와의 관계를 살펴보면 scar, collase, tip 병변에 따라 스테로이드 반응성은 53%, 64%, 78%로 점차 좋아지며 일단 관해에 들어간 환자는 조직과 무관하게 유사한 예후를 보인다. 즉 관해에 들어간 환자의 10년 생존율은 조직 소견과는 무관하게 동일하게 100%이며 조직 소견만으로 예후를 예측할 근거는 없었다. 그러므로 특발성 FSGS로 인한 신증후군은 조직 소견과 관계 없이 치료를 받아야만 한다⁸⁾.

3. 신증후군과 혈청 IgE

미세변화성 신증후군에서 IgE 상승과 아토피 병력을 흔히 볼 수 있다. 그로 인해 신증후군의 병리기전에 T 세포 기전이 관여하리라는 추측도 해왔으며, 이에 대한 많은 증거도 있어 왔다. 일반적으로 혈청 IgE가 증가하는 기전으로는 첫째, IL-4 또는 IL-13 등의 알러지 싸이토카인들에 의한 것이며, 둘째는, 활성화된 T 세포의 수용체와 CD40과의 상호 작용에 의한 것일 수 있다. 정상적으로 IL4와 IL-13은 IgE 생산을 증가시키고, IFN- γ 는 IgE 분비를 억제한다. CD3+ 세포는 IFN- γ , IL-4, IL-13을 각기 생산할 수 있어서, 스테로이드 반응성 신증후군에서 활성화기에 이들 세포들의 비율을 측정하여 본 결과, 활성화 시기에는 IL-4 또는 IFN- γ 를 분비하는 CD3+ 세포의 증가는 없었고 혈청 IgE 농도와 IL-13을 생산하는 CD3+ 세포수 사이에 명확한 비례 관계를 보였다⁹⁻¹¹⁾. CD4+ 또는 CD8+ 세포에서도 IL-4 gene expression의 증가는 볼 수 없고 오히려 IL-13 gene이 증가되어 있었다. 다시 말해서, 아토피 환자는 IL-4가 조절 싸이토카인이지만 신증후군의 경우는 IL-13이 IgE 생산 기전일 것이다¹²⁾. 즉 신증후군의 급성기에 혈청 IgE가 증가하는 것이 이 시기에 나타나는 면역의 혼란상태 때문이지, 단백뇨의 병리 기전에 관여하지는 않을 것으로 생각된다. 스테로이드의 영향을 살펴보면 스테로이드 사용과 상관없이 신증후군 활성화기에는 IL-13 분비를 하는 CD3+ 세포가 증가되어 있음으로 스테로이드 치료에 대한 반응을 보기 위한 도구로 혈청 IgE를 이용할 수는 없을 것으로 생각된다.

4. FE IgG의 치료 반응에 대한 유용성

Bazzi 등¹³⁾은 여러 가지 요단백의 배설량의 비율을 관찰하여 치료와의 관계를 살펴보았다. 알부민, 트랜스페린, alpha1-microglobulin, IgG 등을 2번째 아침 소변에서 nephelometer(Behring, Milan, Italy)을 이용하여 각 단백의 배설량을 측정하여 Fractional excretion(FE)을 구하였다.

$$FE\text{요단백}(\%) = \text{요단백량} / \text{혈청단백량} \times \text{혈청크레아티닌} /$$

$$\text{요크레아티닌} \times 100$$

그 중에서 IgG의 요배설을 관찰한 결과 FE IgG가 0.025 미만인 경우 스테로이드 반응률이 70%, 스테로이드와 면역억제제 병용 요법 반응률이 20%; FE IgG가 0.025-0.140 사이에서는 스테로이드 반응률이 20%, 병용요법에 반응률이 80%; FE IgG가 0.140보다 큰 경우에는 치료 불응이 100%였다고 한다. 즉, FE IgG를 조사함으로써, 치료에 대한 반응과 치료에 대한 가이드라인으로 삼을 수 있을 것이다.

5. TNF-alpha의 치료 반응에 대한 유용성

2003년 Bakr¹⁴⁾에 의하면 TNF-alpha을 신증후군 환자의 말초혈액 단백질을 배양하여 상층액에서 ELISA를 통해 측정하였다. 결과 TNF-alpha는 신증후군 활성화 시기에 증가되어 있고 관해기에는 정상으로 떨어졌으며 요단백 양이 많거나, 메산지움 세포과다와 경화증 등과 비례하는 것을 볼 수 있었다고 한다. 그 cut-off 지점으로는 50 pg/mL이다. 즉 이 기준에서 예견율 93.2%로 TNF-alpha는 스테로이드 저항성을 예견할 수 있으며 병리 소견을 예측할 수 있을 것이다.

6. 혈중 투과 인자

Glassock 등¹⁵⁾에 의하면 사이클로스포린 투여 전·후에 혈중 투과인자(permeability factor)의 농도에 차이를 볼 수가 없었다. 동시에 그 농도는 단백뇨의 관해와 재발과 관계가 없었고 스테로이드 치료와 혈장 교환술과도 무관하였다.

분자 유전학적 연구

최근 분자 유전학이 발달하면서 그것으로 인한 예측 가능성에 대한 보고들이 늘어나고 있다.

1. IL-4 유전자 다양성(gene polymorphism)

Kobayashi 등¹⁶⁾에 의하면 소아 미세변화성 신증후군에서 빈번히 알러지와 IgG가 증가되어 있어, 아토피에서 중요한 역할을 하는 Th2 세포의 싸이토카인 중 IL-4의 유전자 다양성 (gene polymorphisms), 수용체(IL-4R)와 signal transducer activator 6(STAT6) 유전자를 조사했을 때 IL-4 promoter 유전자 다양성은 의미 있게 낮았으며 IL-4R 유전자 다양성은 별 차이가 없었다. 그러나 STAT6 유전자의 다양성을 연구한 결과 G 동형접합체의 경우 싸이토톡신 없이 3회 이하의 재발을 보이는 경우를 보였다. 즉 G homozygote는 미세변화성 신증후군에서 스테로이드에 좋은 반응을 보일 것이라는 유용한 표식자가 되며 특히 재발에 대한 주요한 예견 인자가 될 것이다.

2. 족세포 단백 유전자

사구체 투과 장벽은 혈관내피세포, 기저막과 족세포(podo-

cyte)로 구성되어 있다¹⁷⁾. 최근 수년 동안에 이 장벽에 대한 분자학적 구조에 대한 이해가 높아졌다(Fig. 1). 사구체 기저막은 콜라젠 IV, 헤파린설페이트 프로테오글리칸과 라미닌 등으로 구성되어 있으며, 족돌기 사이를 연결하고 있는 세극 열공(slit diaphragm)이 투과장벽의 가장 중요한 구조로서 알려지게 되었다. 그 구성 성분은 주로 네프린(nephrin)이라 불리는 특이한 단백질로 구성되어 있다. 네프린의 정확한 투과 조절 기전은 밝혀져 있지 않으나 족세포내의 포도신, CD2AP, alpha-actin-4 등의 여러 족세포 단백질과 상호 작용하는 것으로 알려져 있다. 족세포의 기능 조절에는 특히 transcription factor인 WT1, PAX2 등이 중요하다¹⁸⁾.

신증후군은 족돌기의 융합으로 인해 단백질뇨가 나오는 것으로 족돌기의 융합이 이루어지기 위해서는 네프린과 그 단백질 결합하고 있는 족돌기 내의 3가지 단백질과의 관계가 깨졌을 때로써 그에 관련된 원인들로는 이러한 단백질과 관련된 유전자 결함들이 거론되고 있다.

이러한 유전자 이상으로 잘 알려진 질환으로는 주로 스테로이드 저항성 신증후군들로서 4가지 유전자 이상이 밝혀져 있다. 1) NPHS1(nephrin gene)의 열성이상인 경우 Finnish양 선천성 신증후군 2) NPHS2 (podocin gene)의 열성이상인 스테로이드 저항성 신증후군 3) ACTN4(alpha-actinin4 gene)의 이상은 스테로이드 저항성 신증후군중 상염색체 우성 유전 형태의 신증후군

4) 또 다른 상염색체우성 유전 형태로 염색체 11q21-q22의 이상이 알려져 있다(Table 1)¹⁹⁻²³⁾. 즉, 신증후군 환자에서 이러한 유전자 이상이 발견된다면 스테로이드 저항성일 가능성을 예측할 수 있을 것이다.

한 유럽의 연구²⁴⁾에 의하면 특발성 신증후군의 경우 3.3%에서 가족력을 보고하고 있으나, 스테로이드 반응성 신증후군에서도 약간의 유전자 이상이 보고되고 있다^{19, 25)}. 정상인들에게서도 NPHS2 검사상 NPHS2 R229Q 유전자 결함이 발견되었는데 이들에게서 미세 알부민뇨가 관찰되었기에 향후 이런 유전자 결함으로 신증후군의 발견을 예견할 수 있을 것이다²⁶⁾. 상염색체 열성 형태를 보인 가족성 스테로이드 반응성 신증후군의 또 다른 원인으로 2p12-p13의 이상이 보고되었다²⁷⁾. 2005년 Lahdenkari 등¹⁾에 의하면 소아의 미세 변화성 신증후군의 유전적 이상을 알기 위해 38명의 환자를 분석하였을 때 네프린과 포도신(podocin)의 이형접합 아미노산(heterozygous amino acid) 변화만이 38명중 10명에서 발견되었다. 즉, 미세변화성 신증후군에서 유전자 이상은 작은 부분을 담당하고 있는 것으로 사료되며 일부 환자에서 이것이 임상 양상을 결정짓는데 관여할 것으로 추정된다. 예로서, NPHS1, NPHS2 모두에서 3곳의 이형접합 유전자 변이(heterozygous mutation)가 있었던 한 환자는 19번의 재발이 있었으며, 17년간의 회복 후 34세 때 한 번 재발하였으나 스테로이드 반응성은 좋았으며, 가족성 신증후군 경력이 있는 환자에

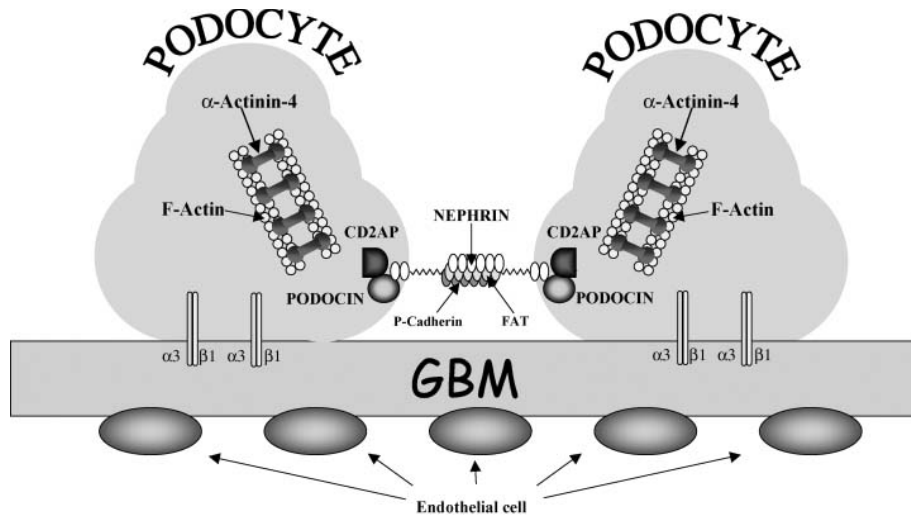


Fig. 1. Foot processes of the podocytes, linked by the slit-diaphragm, rest on the glomerular basement membrane¹⁸⁾.

Table 1. Gene Mutations of Slit Diaphragm Proteins and Clinical Manifestations of FSGS

Gene mutation		
NPHS2 clinical disease protein	Podocin	Autosomal recessive FSGS
NPHS1	Nephrin	Congenital nephrotic syndrome-Finnish type
ACTN4	alpha-actinin-4	Autosomal dominant FSGS
11q 21-922(? Gene)	?	Autosomal dominant FSGS

서는 포도신에 R229Q 치환이 있었으나 스테로이드 반응성은 좋았다고 한다. 즉 네프린 유전자 결함의 경우에는 스테로이드 반응성이 있다고 해도 잦은 재발이 예견된다고 할 수 있을 것이다.

3. 족세포의 B7-1

B7-1은 T세포의 co-stimulation에 관여하는 것으로 잘 알려져 있다. B7-1은 B 세포와 항원제시 세포의 표면에 표현된 단백질로 일명 CD80이라고 부른다. 이것은 B 세포와 항원제시세포 위에서 수용체 CD28과 CTLA-4에 결합하여 T 세포에게 co-stimulation을 제공하는 것으로 B7-1의 면역기능은 잘 알려져 있다. 비골수 유도세포에서 B7-1의 표현에 대해서는 잘 알려져 있지 않으나 각화세포(keratinocyte), 일부 종양세포와 사구체 내피세포에서 허혈성 손상시 B7-1이 발현되었다. B7-1은 사구체 중에서 단지 족세포에서만 발현되며 매산지움세포나 침윤된 세포에서는 발현이 되지 않았다. 항원제시세포에서 LPS는 가장 강한 B7-1 유도물질이었기 때문에 배양된 족세포에서 LPS로 자극을 주었을 때 B7-1이 족세포에 발현되었으며, 루프스 신장질환에서 WHO 구분에 따라 비례해서 class II에서 class V까지 그 발현 양이 점차 증가하였다. 족세포의 B7-1 표현이 증가하였을 때 배양된 족세포에서조차 세극열공 단백질의 재배열(reorganization)을 볼 수 있었으며 생체 실험에서는 신증후군 범위내의 단백뇨를 볼 수 있었다. 즉, B7-1은 순수한 면역계이지만 이것이 상향 조절(upregulation)이 될 경우 족돌기의 세극열공을 깨뜨림으로써 단백뇨를 야기할 것이다(Fig. 2). 이러한 미세구조적 변화는 분명히 일정 시간 내에는 가역적이지 않을까 생각되며 이 시간 내에 이 부분에 대한 치료를 하게 된다면 심한 사구체 질환으로의 이행을 막을 수 있음으로써, 새로운 신증후군 치료의 방향이 될 수 있을지도 모른다. 족세포의 이러한 B7-1의 발현량을 봄으로써 질환의 중증도를 예측하거나 스테로이드 치료에 대한 반응에 대한 연구를 통해 도움을 받을 수 있을 것으로 생각된다²⁸⁾.

4. 사구체의 포도신과 synaptopodin

Schmid ²⁹⁾에 의하면 단백질 사구체 질환을 진단할 수 있는 표식자로서 족세포의 기능을 대변하는 alpha-actinin-4, glomerular epithelial protein 1, Wilms tumor antigen 1, synaptopodin, dystroglycan, 네프린, podoplanin과 포도신에 대한 mRNA를 미세절삭기법으로 사구체를 분리하여 real time RT-PCR로 측정하였을 때 포도신과 synaptopodin의 발현 비율을 봄으로써 FSGS와 사구체 경화를 가진 미세변화성 신증후군을 구분 가능하게 하였으며 이것으로 스테로이드 반응성을 예견할 수 있었다.

5. Glucocorticoid receptor

혈액의 cortisol 농도와 말초 임파구의 glucocorticoid 수용체를 살펴봄으로써 신증후군의 병리 기전과 스테로이드 치료에 대한 반응도를 예측하고자 하는 연구가 있다. 2004년 Carlotti 등

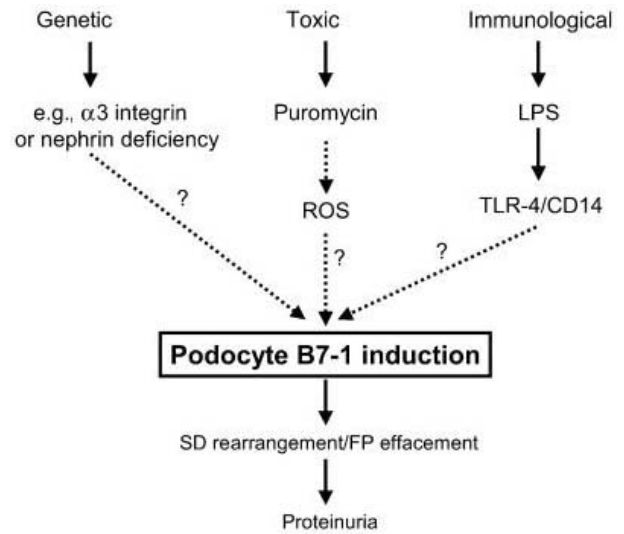


Fig. 2. Pathways leading to B7-1 mediated proteinuria. Various stimuli may lead to podocyte B7-1 induction. These include genetic stimuli(e.g., deletion of 3 integrin or nephrin), toxic stimuli(PAN-induced reactive oxygen species[ROS]), or direct stimulation of the TLR-4/CD14 receptor on the podocyte. B7-1 then induces FP effacement and disruption of the SD complex, thereby modifying glomerular permeability²⁸⁾.

³⁰⁾에 의하면 Con-A로 자극한 말초혈액 단핵구의 배양에서 스테로이드 수용체와 텍사메타존주사에 대한 싸이토카인 농도를 조사한 결과 cortisol 농도는 정상인과 다를 바 없으나, 스테로이드 수용체 농도와 친화력(affinity)은 스테로이드 반응성 신증후군과 대조군에서는 유사하며, 텍사메타존으로 임파구에서 싸이토카인 분비가 억제되는 정도는 약의 농도에 비례하여 정상인과 스테로이드 반응성군에서 억제되었다. 일부 스테로이드 저항성 신증후군 환자에서는 싸이토카인 분비가 계속 증가된 채 있었다. 즉, glucocorticoid 수용체의 수와 친화력의 이상, 싸이토카인의 분비 이상 등이 스테로이드 반응성에 관여할 것이다.

References

- 1) Lahdenkari AT, Suvanto M, Kaskimies O, Kestila M, Jalanko H. Clinical features and outcome of childhood minimal change nephrotic syndrome: is genetics involved? *Pediatr Nephrol* 2005;20:1073-80.
- 2) Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RH, Cameron JS. Longterm outcome for children with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985;8425:368-70.
- 3) Koskimies O, Vilksa J, Rapola J, Hallman N. Longterm outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982;7:544-8.
- 4) Lewis MA, Baildom EM, Davis N, Houston IB, Postlethwaite RJ. Nephrotic syndrome: from toddlers to twenties. *Lancet* 1989;8632:255-9.
- 5) Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadous MF, Landais P, et al. Steroid sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003;3:550-

- 7.
- 6) R  th EM. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr* 2005;147:202-7.
- 7) Ehrich JH, Brohdehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993;152:357-61.
- 8) Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Leweis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2169-77.
- 9) Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie ANJ, Menon S, Zurawski G, et al. Interleukin-13 induces interleukin-4 independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:3730-4.
- 10) Levy F, Kristofic C, Heusser C, Brinkmann V. Role of IL-13 in CD4 T cell-dependent IgE production in atopy. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;112:49-58.
- 11) Bacharier LB, Jabara H, Geha RS. Molecular mechanism of immunoglobulin E regulation. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115:257-69.
- 12) Cheung W, Wei CL, Seah CC, Yap HK. Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:627-32.
- 13) Bassi C, Petrini C, Rizza V, Napodano P, Pararella M, Arigo G, et al. Fractional excretion of IgG predicts renal outcome and response to therapy in primary focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:328-35.
- 14) Bakr A, Shokeir M, El-Chenawi F, El-Husseni F, Abdel-Rahman A, El-Ashry R. Tumor necrosis factor- α production from mononuclear cells in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:516-20.
- 15) Glassock RJ. Circulating permeability factors in the nephrotic syndrome: a fresh look at an old problem. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:541-3.
- 16) Kobayashi Y, Arakawa H, Suzuki M, Takizawa T, Tokuyama K, Morikawa A. Polymorphism of IL-4 related genes in Japanese children with minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;42:271-6.
- 17) Akhtar M, Al Mana h. Molecular basis of proteinuria. *Adv Anat Pathol* 2004;11:304-9.
- 18) Vincenti F, Ghiggerri GM. New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2005;5:1179-85.
- 19) Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, et al. Patients with mutations in NPHS2(podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:722-32.
- 20) Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephritis mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;4:575-82.
- 21) Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000;24:349-54.
- 22) Kaplan JM, Kim SH, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong HQ, et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000;24:251-6.
- 23) Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, Howell DN, Slotterbeck BD, Smith AH, et al. Linkage of a gene causing familial focal glomerulosclerosis to chromosome 11 and further evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 1999;58:113-20.
- 24) White RH. The familial nephrotic syndrome. I. A European survey. *Clin Nephrol* 1973;1:215-9.
- 25) Caridi G, Bertelli R, Di Duca M, Dagnino M, Emma F, Onetti Muda A, et al. Broadening the spectrum of disease related to podocin mutations. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1278-86.
- 26) Pereira AC, Pereira AB, Mota GF, Cunha RS, Herkenhoff FL, Pollak MR, et al. NPHS2 R229Q functional variant is associated with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int* 2004;65:1026-30.
- 27) Ruf RG, Fuchshuber A, Karle SM, Lemainque A, Huck K, Wienker T, et al. Identification of the first gene locus (SSNS1) for steroid sensitive nephrotic syndrome on chromosome 2p. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1897-900.
- 28) Reise J, Gersdorff GV, Loos M, Oh M, Asanuma K, Giardino L, et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2004;113:1390-7.
- 29) Schmid H, Henger A, Cohen CD, Frach K, Grone HJ, Schlondorff D, et al. Gene expression profiles of podocyte-associated molecules as diagnostic markers in acquired proteinuric disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2958-66.
- 30) Carlotti AP, Franco PB, Elias LL, Facincani I, Costa EL, Foss N, et al. Glucocorticoid receptors, in vitro steroid sensitivity, and cytokine secretion in idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2004;65:403-8.