

**GABRIEL FIGUEIREDO**

**Glomerulosclerose segmentar e focal em adultos com  
apresentação nefrótica e não nefrótica: característica clínica,  
etiologia e histologia renal**

**São Paulo  
2023**

**GABRIEL FIGUEIREDO**

**Glomerulosclerose segmentar e focal em adultos com  
apresentação nefrótica e não nefrótica: característica clínica,  
etiologia e histologia renal**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Mestre em  
Ciências

Programa de Nefrologia  
Orientadora: Cristiane Bitencourt Dias

**São Paulo**

**2023**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Figueiredo, Gabriel

Glomerulosclerose segmentar e focal em adultos  
com apresentação nefrótica e não nefrótica :  
característica clínica, etiologia e histologia renal  
/ Gabriel Figueiredo. -- São Paulo, 2023.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Nefrologia.

Orientadora: Cristiane Bitencourt Dias.

Descritores: 1.Glomerulosclerose segmentar e  
focal 2.Síndrome nefrótica 3.Proteinúria não nefrótica  
4.Comparação histológica 5.Evolução clínica

USP/FM/DBD-306/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## **AGRADECIMENTOS**

Aos minha avó Eduviges e ao meu pai Robert, por terem me ensinados os caminhos da vida e estarem sempre presente e ao meu lado.

Aos meus bons e velhos amigos Fabio e Pécisio, pela paciência com que lidaram com as minhas ausências e sempre me receberam de volta como nunca estivéssemos nos separado.

À Patrícia por estar comigo nos momentos mais difíceis e me ajudar a seguir.

Ao Dr. Daniel e ao Dr. Thiago, e a todos os colegas da Faculdade de medicina do ABC por terem me aprofundamento nos conhecimentos da medicina e da especialização.

Ao Dr. Felipe Ledesma, pela disponibilidade, colaboração, acrescentando como patologista conhecimentos importantes para o desenvolvimento do projeto.

A toda equipe do LIM16, especialmente ao Wagner, pelo excelente ambiente de trabalho, companhia e bom humor.

Aos colegas de pós-graduação, Eduardo, Renata, Karina, Linik, Mariana, Sheila, Nataly, Sabrine e Vanessa pela companhia e ajuda durante essa trajetória.

Ao Dr. Rui Barros, à Dra. Patricia Malafronte, à Dra. Viktória Woronik, Dra. Leticia Jorge, Dr. Daniel Rinaldi que compuseram a banca de qualificação, pelas sugestões, críticas e comentários valiosos que contribuíram para a melhoria da dissertação.

À minha orientadora, Dra. Cristiane Bitencourt, a quem tenho profunda admiração tanto pelo seu conhecimento e pela disposição em partilhá-lo, mas também pela boa pessoa que é, sou grato pela oportunidade de tê-la como professora.

## RESUMO

Figueiredo G. Glomerulosclerose segmentar e focal em adultos com apresentação nefrótica e não nefrótica: característica clínica, etiologia e histologia renal [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Introdução e objetivo:** A Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) é uma lesão histológica renal com diversas causas e patogenidades resultando em lesão e depleção podócitaria. Sua etiologia passa pelas formas primárias, genéticas e secundárias. Apesar de compartilharem certas características clínicas e histológicas, essas subclasses diferem notavelmente no manejo e em prognóstico. Classicamente espera-se que os pacientes que abram o quadro com síndrome nefrótica evoluam pior do ponto de vista renal do que aqueles com proteinúria sub-nefrótica, neste contexto este trabalho busca estabelecer as principais etiologias, características e evolução da doença renal nesses dois grupos. **Material e métodos:** Este é um estudo retrospectivo, em centro único, levantou 140 pacientes com diagnóstico confirmado em biópsia de GESF, entre o período de 2009-2017. Os pacientes foram separados entre os que tinham síndrome nefrótica ao diagnóstico e os não-nefróticos, em seguida foram comparadas suas características clínicas, histológicas e evolução. Os pacientes não-nefróticos com evolução desfavorável, foram selecionados para análise ultra estrutural com microscopia eletrônica. **Resultados:** No período estudado, 67,1% apresentavam Síndrome Nefrótica ao diagnóstico. Foi um grupo que apresentou maior proporção da forma colapsante. A evolução para terapia de substituição renal ocorreu em 33,3% no grupo com Síndrome Nefrótica e 26,8% no grupo sem Síndrome Nefrótica, sem diferença estatística. Contudo, os pacientes com depósito de IgM+C3 ou C3 isoladamente tiveram pior desfecho renal. No que diz respeito a resposta ao tratamento imunossupressor, no grupo com Síndrome Nefrótica, houve mais evolução para diálise entre os que tiveram não resposta tiveram nenhum tipo de resposta a esse tratamento. **Conclusão:** Em conclusão, este estudo levantou um grande número de pacientes com diagnóstico de GESF confirmados por biópsia renal, o que nos possibilitou estabelecer que no Brasil temos uma grande frequência de forma colapsante com desfecho renal ruim. Além de um pior prognóstico renal nos pacientes com imunofluorescência com depósitos de IgM+C3 ou C3 isolado e desfecho ruim em resposta parcial e não resposta ao tratamento imunossupressor.

**Palavras-chave:** Glomerulosclerose segmentar e focal. Síndrome nefrótica. Proteinúria não nefrótica. Comparação histológica. Evolução clínica.

## ABSTRACT

Figueiredo G. segmental and focal glomerulosclerosis in adults with nephrotic and non-nephrotic presentation: clinical characteristic, etiology and renal histology [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

**Introduction and objective:** Segmental and Focal Glomerulosclerosis (FSGS) is a renal histologic lesion with diverse causes and pathogenicities resulting in podocyte injury and depletion. Its etiology includes primary, genetic and secondary forms. Despite sharing certain clinical and histologic features, these subclasses differ remarkably in management and prognosis. Classically it is expected that patients who open with nephrotic syndrome evolve worse from the renal point of view than those with sub-nephrotic proteinuria, in this context this study aims to establish the main etiologies, characteristics and evolution of renal disease in these two groups. **Material and methods:** This is a retrospective, single-center study, which surveyed 140 patients with biopsy-confirmed diagnosis of FSGS, between the period 2009-2017. Patients were separated into those with nephrotic syndrome at diagnosis and non-nephrotic patients, then their clinical and histologic characteristics and evolution were compared. The non-nephrotic patients with unfavorable evolution, were selected for ultra structural analysis with electron microscopy. **Results:** In the period studied, 67.1% had Nephrotic Syndrome at diagnosis. It was a group that presented a higher proportion of the collapsing form. The evolution to renal replacement therapy occurred in 33.3% in the group with Nephrotic Syndrome and 26.8% in non-nephrotic, without statistical difference. However, patients with IgM+C3 or C3 deposition alone had worse renal outcome. With regard to the response to immunosuppressive treatment, in the group with Nephrotic Syndrome, there was more evolution to dialysis among those who had no response had any type of response to this treatment. **Conclusion:** In conclusion, this study raised a large number of patients with diagnosis of FSGS confirmed by renal biopsy, which allowed us to establish that in Brazil we have a high frequency of collapsing form with poor renal outcome. In addition to a worse renal prognosis in patients with immunofluorescence with IgM+C3 deposits or isolated C3, as well as partial response and non-response to immunosuppressive treatment.

**Keywords:** Glomerulosclerosis, segmental and focal. Nephrotic syndrome. Non-nephrotic proteinuria. Histological analysis. Clinical evolution.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

- Figura 1. Curva de sobrevivência renal dos grupos de acordo com o padrão de depósito à imunofluorescência.....pag 34
- Figura 2. Foto de microscopia eletrônica.....pag 38

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Apresentação clínica e histológica ao diagnóstico.....pag 30

Tabela 2. Comparação dos pacientes com glomerulosclerose segmentar e focal segundo todos os padrões de depósitos à imunofluorescência.....pag 32

Tabela 3. Evolução clínica comparando os pacientes com e sem síndrome nefrótica.....pag 36

Tabela 4. Comparação entre pacientes que evoluíram para terapia de substituição renal versus os que não evoluíram.....pag 37



## **LISTA DE ABREVIATURAS SÍMBOLOS E SIGLAS**

**CLC-1** – Cardiotrophin-Like Cytokine Fator 1

**CNI**s- inibidores da calcineurina

**DLM** – Doença de Lesão Mínima

**DRC**- doença renal crônica

**GESF**- Glomerulosclerose Segmentar e Focal

**IMC**- índice de massa corporal

**NOS**- sem outra especificação

**PTRO**- receptor da proteína tirosina do receptor fosfatase O

**SRAA**- antagonista do sistema renina angiotensina aldosterona

**suPAR**- fator solúvel do ativador do receptor do plasminôgenio do tipo uroquinase

**TGF-Beta** – fator de crescimento transformador beta

**TSR**- terapia de substituição renal

## SUMÁRIO

<b>Introdução</b> .....	pag11
a) <i>Fisiopatologia</i> .....	pag 11
b) <i>Epidemiologia</i> .....	pag 13
c) <i>Apresentação clínico laboratorial e Classificação Histológica</i> .....	pag 14
d) <i>Etiologia</i> .....	pag 16
e) <i>Outros achados clínico-laboratoriais</i> .....	pag 17
f) <i>Tratamento, resposta ao tratamento e recidivas</i> .....	pag17
g) <i>Prognóstico</i> .....	pag 22
<b>Objetivo</b> .....	pag 23
<b>Metodologia</b> .....	pag 24
<i>Dados Clínicos e laboratoriais</i> .....	pag 24
<i>Histologia renal</i> .....	pag 25
<i>Avaliação de resposta ao tratamento - Critérios de remissão</i> .....	pag 26
<i>Critérios de Inclusão e Exclusão</i> .....	pag 26
<i>Análise estatística e ética</i> .....	pag 26
<b>Resultados</b> .....	pag 28
<b>Discussão</b> .....	pag 39
<b>Conclusão</b> .....	pag 44
<b>Referências</b> .....	pag 45

## INTRODUÇÃO

A Glomerulosclerose Segmentar e Focal (GESF) é a glomerulopatia mais frequente em adultos com Síndrome Nefrótica, em especial na população de ancestralidade Africana.<sup>1</sup> Está associada a diversas etiologias cuja elucidação depende da apresentação clínica, em Síndrome Nefrótica ou somente proteinúria, história familiar, uso de drogas, vírus, doenças autoimunes e até mesmo causas desconhecidas.<sup>2</sup> É caracterizada histologicamente por um aumento segmentar da matriz glomerular, a isso chama-se esclerose, em parte do glomérulo (segmentar) e em pelo menos um glomérulo da amostra (focal), além de apagamento ou fusão dos processos podocitários observado à microscopia eletrônica.<sup>2</sup> Seu diagnóstico vem aumentando desde a década de 70,<sup>1,3</sup> sendo a responsável por 67% das causas de Síndrome Nefrótica em jovens de ancestralidade Africana.<sup>1</sup> Também foi observado um aumento de terapia de substituição renal (TSR) atribuída a GESF de 0,2% em 1980 para 2,3% no ano 2000.<sup>4</sup>

### a) Fisiopatologia.

A injúria podocitária da GESF está relacionada a vários fatores causadores a depender de sua etiologia, sendo que seu entendimento é complexo e incerto até o momento. Qualquer que seja a etiologia que leva ao dano ao podócito, sendo está uma célula madura, terá um reparo inadequado, quer seja pela tentativa de substituição do podócito acometido por células oriundas da cápsula de Bowman, quer seja da mácula densa. Essas células iniciarão o processo de expansão da matriz mesangial culminando na esclerose glomerular. Além disso, pode ocorrer apoptose de áreas podocitárias com formação de tecido cicatricial e matrix extracelular contribuindo com o processo de esclerose e formação de sinéquias, que são traduzidas pela junção da alça capilar com a cápsula de Bowman<sup>5</sup>.

Na GESF secundária o dano ao podócito está relacionado a uma série de etiologias que foram agrupadas como as relacionadas a vírus (HIV, HCV, SARS-CoV-2, etc) drogas (interferon, pamidronato, etc), adaptativa (obesidade, nefropatia do refluxo, hipertensão arterial sistêmica, etc) e causas diversas

como doença autoimune e até mesmo idiopáticas.<sup>6</sup> Na GESF adaptativa o podócito é muito sensível à tensão glomerular, característica dessa etiologia, além do dano direto ao podócito causado por essa tensão, o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) liberado nesse processo de tensão glomerular é um importante substrato para a esclerose glomerular através de estímulo à produção de Fator de crescimento transformador beta (TGF-beta) e espécies reativas de oxigênio.<sup>5</sup>

Em relação a GESF primária ou dita relacionada a fator circulante, em 1974 Shalhoub propôs a teoria desse fator circulante, produzido pelas células T e envolvido na injúria podocitária. Essa alteração podocitária caracteristicamente é generalizada com apagamento dos processos podocitários de forma homogênea e em mais de 80% de sua superfície. Esse autor levantou essa hipótese por ter observado a presença de síndrome nefrótica com linfoma de Hodgkin, e a significativa melhora em pacientes que contraem rubéola (sarampo), um vírus que diminui a atividade das células T.<sup>6</sup>

A ideia de um fator circulante ganhou mais credibilidade pela observação de recorrência imediata de síndrome nefrótica, confirmada posteriormente pelo apagamento dos processos podocitários na microscopia eletrônica, no pós-transplante renal em pacientes com GESF, sugerindo a presença de um fator circulante que acomete o enxerto imediatamente<sup>7,8</sup>. Além disso a proteinúria e as alterações histológicas desaparecem quando os rins transplantados com GESF recorrente são reimplantados em pacientes com doença renal crônica (DRC) por outra etiologia.<sup>6</sup>

Algumas moléculas já foram candidatas a fator circulante como o fator solúvel do ativador do receptor do plasminogênio do tipo uroquinase (suPAR), anticorpo anti-CD40, Cardiotrophin-Like Cytokine fator 1 (CLC-1), apolipoproteína A1, porém, até o momento não temos resultados satisfatórios que coloquem algum destes fatores como causador da GESF. A forma como esses fatores circulantes afetariam o podócito seria promovendo sua mobilidade, por fosforilação do estimulador de vasodilatação fosfoproteico e desconectando complexos de aderência.<sup>6</sup>

O suPAR, fator circulante mais em foco atualmente, é capaz de ativar a integrina  $\alpha\beta3$ , promovendo a motilidade celular e a ativação de pequenas GTPases, como Cdc42 e Rac1, que podem levar à contração dos podócitos, passando de um fenótipo estacionário para móvel, o que culmina no seu desabamento.<sup>9</sup> Wei et al demonstraram, em modelos animais, alterações dos processos podocitários, aumento da atividade da  $\beta3$ integrina e proteinúria induzidos por altas doses de suPAR recombinante e que estariam significativamente elevados em pacientes com GESF quando comparadas com indivíduos saudáveis. Esses autores não observaram variação significativa de suPAR em indivíduos com Doença de Lesão Mínima (DLM), em recidiva ou remissão, ou em pessoas com nefropatia membranosa ou pré-eclâmpsia<sup>10</sup>. Além disso, as concentrações de suPAR no sangue pré-transplante de indivíduos com GESF estavam mais elevadas naqueles que desenvolveram recidiva da GESF após o transplante.<sup>7</sup>

Em estudo do nosso grupo o suPAR sérico não se mostrou um biomarcador para a GESF pois estava aumentado em pacientes com GESF, DLM e Nefropatia Membranosa sem diferença estatística entre eles, além de ter correlação positiva com a creatinina sérica, estando então mais aumentando nos pacientes com DRC.<sup>11</sup>

#### b) Epidemiologia.

A GESF representa a principal glomerulopatia em população adulta em estudos nas Américas, correspondendo a 35% dos casos de doença glomerular primária na década de noventa.<sup>1</sup> Em um estudo no sudeste dos Estados Unidos, foram realizadas 2.501 biópsias em adultos entre o período de 2000-2011, sendo a GESF o achado mais comum correspondendo a 39% das biópsias. Nesse estudo também pôde ser observado um aumento de sua incidência de 1,6 para 5,3 por milhão de pacientes, com predomínio de homens em relação as mulheres de 1,5.<sup>12</sup> Em concordância, estudos brasileiros apontam como a glomerulopatia primária mais frequente a GESF com 24,6% e 29,7% de sua incidência em relação as glomerulopatias ditas primárias,<sup>13,14</sup> além do aumento de sua incidência de 1,4 vs 3,2 por 100.000/ano, como

demonstrado nos dados referentes ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, na análise de 943 pacientes, a frequência de GESF foi de 22,3% entre 1979-1983 para 33,9% entre 1994-1999.<sup>15</sup>

Além de ser a mais prevalente, também é a glomerulopatia que mais evolui para DRC com maior incidência desse pior desfecho em ancestralidade africana, hispânicos e portadores de mutação de risco para o gen da APOL-1.<sup>4</sup> A probabilidade de evoluir para estágio final de doença renal foi quatro vezes maior nos com ancestralidade africana quando comparados a brancos e asiáticos, assim como duas vezes maior quando comparamos os homens versus mulheres.<sup>4</sup>

### c) Apresentação clínico-laboratorial e Classificação Histológica

No início o padrão da esclerose glomerular é focal, envolvendo parte dos glomérulos, e segmentar, envolvendo uma porção do tufo glomerular. Com a progressão da doença passa a ser global e difusa. Porém, este padrão histológico não é específico de GESF, podendo ocorrer em outras doenças, como por exemplo, na síndrome de Alport e Doença de Fabry, ou como via final de diversas doenças. A correta associação da história clínica do paciente, exames laboratoriais e histologia renal com a utilização da microscopia eletrônica podem possibilitar um melhor esclarecimento etiológico.<sup>2</sup>

De acordo com os achados na microscopia óptica foram definidas cinco variações histológicas, conhecida como Classificação de Columbia que são: a forma colapsante, forma apical, peri-hilar, celular e quando não apresenta nenhuma dessas formas denomina-se sem outra especificação (NOS)<sup>2,16</sup>. A diferença entre estes padrões histológicos nem sempre é ligada a patogênese ou etiologias destas lesões e desta forma, a conduta e prognóstico destes pacientes podem precisar de uma avaliação ampla que engloba clínica e histologia renal.

- Variante Colapsante, é a primeira lesão que se procura na histologia renal. Basta que um glomérulo apresente parte do tufo glomerular com capilares obliterados, por colabamento da alça capilar, com podócitos hiperplásicos e hipertrofiados na periferia. As lesões tubulointersticiais

são abundantes. Apresenta-se com Síndrome Nefrótica importante na maioria dos casos e rápido aumento de creatinina sérica, com quase nenhuma resposta ao tratamento com corticoide quando usado de forma isolada.

- Variante Apical, após excluir-se a presença da forma colapsante, a forma apical é a próxima a ser buscada e é definida por esclerose na periferia do tufo glomerular próximo a área de saída do túbulo proximal. Tipicamente apresenta Síndrome Nefrótica, porém com boa resposta ao tratamento com corticoide e bom prognóstico renal.
- Variante Peri-hilar, é a forma mais comum, mas não exclusiva de apresentação, na GESF secundária associada à hiperfiltração glomerular ou diminuição de massa renal (adaptativa), que ocorre nas etiologias relacionadas à obesidade, nefropatia do refluxo, hipertensão arterial sistêmica, etc. Nessas etiologias a apresentação clínica nunca ocorre como Síndrome Nefrótica.
- Variante Histológica NOS, é a variante mais comum, apresenta um acometimento clínico laboratorial moderado, exige a exclusão das outras três formas, caracterizando-se por apresentar esclerose em parte do tufo glomerular, hialinose e proliferação mesangial. Hipertrofia de podócitos, são achados frequentes.
- Variante celular, foi excluída atualmente da classificação de Columbia por ser pouquíssimo frequente. Era caracterizada pela presença de pelo menos um glomérulo com hiper celularidade endocapilar envolvendo pelo menos 25 % do tufo. Geralmente abrem o quadro com síndrome nefrótica.

A imunofluorescência na GESF independentemente de sua classificação à microscopia óptica é negativa, podendo ocorrer depósitos de C3 e IgM nas áreas de esclerose.<sup>2,16</sup>

#### d) Etiologia

A classificação etiológica da GESF foi formulada levando em consideração aspectos fisiopatológicos, histológicos e genéticos, sendo proposta então a divisão em forma primária ou associada a fator circulante, genética, secundária e de causas desconhecidas.<sup>17,18</sup>

#### *GESF relacionada a fator circulante (“Primária”)*

Tem sua etiologia pautada na presença de fatores circulantes. Sua apresentação clínica é de Síndrome Nefrótica em 100% dos casos. É a apresentação mais comum em jovens, porém pode aparecer em qualquer faixa etária. Podemos encontrar todos os tipos histológicos e alguma resposta ao tratamento imunossupressor é esperada em pelo menos 50% dos casos, assim como a recidiva da doença.<sup>6,17,18</sup>

#### *GESF secundária*

Pode ser o resultado de uma resposta adaptativa a hiperfiltração e a hipertrofia glomerular ou perda de massa renal,<sup>5</sup> essas etiologias nunca se apresentam com Síndrome Nefrótica e espera-se o padrão peri-hilar. Outras etiologias secundárias são vírus (HIV, citomegalovírus, parvovírus B19, etc) e drogas (pamidronato, interferon, etc) que podem ter apresentação clínica com ou sem síndrome Nefrótica e histologia de NOS (sempre a mais frequente em qualquer etiologia) e colapsante (bem associada aos vírus e drogas).<sup>6,18</sup>

#### *GESF genética*

A apresentação pode ser esporádica ou familiar, sendo autossômica recessiva, autossômica dominante ou ligada ao X. Geralmente se apresentam na primeira infância, porém sua apresentação também ocorre em pacientes adultos. Podem estar limitadas ao rim ou fazer parte de uma síndrome com acometimento sistêmica.<sup>6,18</sup>

A distinção de GESF primária e GESF genética é muito difícil na prática clínica sem um estudo genético. A apresentação clínica vai depender particularmente da mutação genética envolvida. Os pacientes com GESF



genética iniciada na infância tem maior possibilidade de mutações no diafragma de fenda e assim apresentarem quadro de Síndrome Nefrótica, em contraponto os pacientes que iniciam na fase adulta tem menor chance de possuírem mutações nessa estrutura do podócito e, portanto, apresentam proteinúria < 5 g em 24 horas e progressão lenta para falência renal. Alguns achados sugerem GESF genética, como histórico familiar de proteinúria, biópsia com GESF diagnosticada previamente em familiares e início de doença na infância.<sup>19</sup>

Uma das características destes pacientes é a córtico-resistência, embora isso também tenha sido observado nos pacientes com GESF primária, o que não nos permite distinguir as etiologias pela resposta terapêutica<sup>20</sup>. Os inibidores de calcineurina (CNIs) podem apresentar resposta em alguns casos de GESF genética pela propriedade de estabilização do citoesqueleto dos podócitos.<sup>21</sup>

#### e) Outros achados clínico-laboratoriais

Como dito anteriormente, pacientes com GESF abrem o quadro com Síndrome Nefrótica nas formas primárias, caracterizada por edema periférico, proteinúria maior ou igual a 3,5g em 24 horas e hipoalbuminemia, podendo ter hematúria em aproximadamente 50% dos casos e hipertensão em 20% dos casos. Piora de função renal pode estar presente em 25-50% dos casos no momento do diagnóstico, mas isso não representa necessariamente um rim com doença crônica, já que necrose tubular aguda está associada à proteinúria severa.<sup>22</sup>

#### f) Tratamento, resposta ao tratamento e recidivas.

A terapia deve ser individualizada com base na etiologia da GESF, bem como fatores particulares para o paciente, como idade e comorbidades. A terapia para a GESF primária envolve o uso de medicamentos imunossupressores, como primeira linha os corticoides e CNIs.<sup>6</sup>

O prognóstico renal da GESF correlaciona-se com a magnitude e persistência da proteinúria. De fato, os pacientes com Síndrome Nefrótica têm

uma pior sobrevida renal em relação os não nefróticos (57% vs 92% respectivamente) em 10 anos. Além disso, a remissão completa da Síndrome Nefrótica foi associada a uma sobrevida renal de 100% comparado com 66% e 41% dos pacientes sem remissão em 5 e 10 anos respectivamente.<sup>23</sup> A comparação da sobrevida renal entre crianças e adultos sem remissão completa em 10 anos foi de 58% e 62% respectivamente.<sup>24</sup> Os pacientes sem Síndrome Nefrótica não são admitidos como GESF primária e, portanto, não necessitam de imunossupressão, contudo, podem evoluir para DRC a depender de fatores como idade, valores de proteinúria, taxa de filtração glomerular ao diagnóstico e grau de fibrose túbulo intersticial à biópsia renal.<sup>24</sup>

A taxa de remissão espontânea de pacientes com GESF primária e com Síndrome Nefrótica não é bem estabelecida, já que a maioria destes pacientes recebe imunossupressão. Utilizando dados de Síndrome Nefrótica por DLM a porcentagem de remissão espontânea ocorre em no máximo 10% dos casos.<sup>25</sup>

A imunossupressão com prednisona induz a remissão em 40% dos pacientes com GESF em Síndrome Nefrótica, independente da taxa de filtração glomerular na apresentação.<sup>26</sup> A taxa de recidiva é variável, com alguns autores colocando entre 11,6% a 17,7% dos pacientes após a remissão.<sup>26,27</sup> Portanto, apesar dos riscos inerentes ao uso de glicocorticoides, este ainda é o tratamento de primeira linha em pacientes adultos com GESF primária, mesmo não tendo mais estudos comparando-o a outros agentes ou a placebo como terapia inicial.

A lógica para o uso do corticoide na GESF primária é relacionada ao fato de que essa medicação possa aumentar a população de supressores de derivação mieloide que interferem na função das células T, estas envolvidas na patogênese da DLM e talvez da GESF primária<sup>28</sup>. Além do mecanismo imunológico, já foi demonstrado que o corticoide possui ação direta nos podócitos in vitro, restabelecendo seu citoesqueleto, mas este mecanismo não é bem estabelecido, porém pode ser mediado pelo fator 5 de Kruppel, que é um fator responsável pela restauração da diferenciação dos podócitos através de ação gênica em especial nos genes da nefrina e podocina.<sup>29</sup>

A posologia e a duração do tratamento permanecem ainda controversos, mas de forma geral utiliza-se 1mg/kg/dia via oral de prednisona ou prednisolona, com dose máxima de 75 mg/dia, e desmame lento após uma resposta completa ou parcial e retirada total em 6 meses. Ou retirada completa e mais rápida no caso de não resposta após o tempo máximo de uso dessa posologia em 4 meses.<sup>17</sup> Ainda temos a carência de biomarcadores para prever a resposta a imunossupressão, estes seriam válidos para diminuir ou evitar a exposição a uma droga a qual não responderiam. A detecção imunohistoquímica de redução da expressão de sinaptopodina e do receptor da proteína tirosina do receptor fosfatase O (PTPRO ou GLEPP1) se mostrou útil na identificação dos pacientes córtico-resistentes, além disso, polimorfismos no receptor de glicocorticoide codificado por NR3C1 têm sido associados a recidivas e aos redicivantes frequentes.<sup>30,31</sup>

Os CNIs inibem fator nuclear de células T ativadas e suprimem a produção da citocinas. Assim como podem exercer uma inibição da catepsina L responsável pela degradação de sinaptopodina, importante na estrutura do citoesqueleto do podócito.<sup>6</sup> São indicados para pacientes com toxicidade e contraindicação ao uso de corticoide, redicivantes frequentes e córtico-resistentes, com uma taxa estimada de remissão entre 60-70%, por um período mínimo de tratamento de 6 meses, podendo chegar a 2 anos de tratamento, com a posologia da ciclosporina de 2-3 mg/kg/dia ou do tacrolimus de 0,05 mg/kg/dia, divididos em duas tomadas<sup>17</sup>. Com o uso dessa medicação a monitorização dos níveis séricos da droga e da função renal são fundamentais, uma vez que ocorre variação de sua absorção e risco de nefrotoxicidade. Deve ser evitado o uso em pacientes com uma taxa de filtração glomerular inferior a 50ml/min/1,73m.<sup>32</sup> Quando associada a ciclosporina e prednisona em baixas doses vs o tratamento com prednisona isolada, a associação com ciclosporina foi relacionada a maiores benefícios na obtenção de remissão parcial e com um menor risco de insuficiência renal.<sup>33</sup>

O uso de ciclofosfamida (2mg/kg/dia por 2-3 meses) associado a corticoide está indicado nos casos de recidivas frequentes e córtico-dependente, com taxas de remissão completa e parcial de 51% e 23%

respectivamente.<sup>17,34</sup> Micofenolato Mofetil (25mg/kg/dia, máximo 2g dia dividido 2 duas tomadas) não foi testado em monoterapia para GESF, porém em combinação com glicocorticoides (em esquema específico semanal) é uma alternativa para pacientes de GESF primária dependente de glicocorticoides ou córtico-resistentes e com contra indicação a CNIs, ou que tiveram uma resposta parcial a prednisona e/ou CNIs, mas apresentaram efeitos colaterais a estes.<sup>17,35</sup>

Rituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20, contra células B, cuja posologia em GESF ainda não bem estabelecida. Demonstrou benefício em pacientes dependentes de glicocorticoide, mas não nos córtico-resistentes. Até o momento rituximabe mostrou redução no número de recidivas sendo um poupador de corticoide nos córtico-dependentes e recidivantes frequentes.<sup>36</sup>

A remissão completa é definida como redução da proteinúria para < 0,5 g/dia, função renal estável e albumina > 3,5g/dl. Remissão parcial é a diminuição > 50% da proteinúria de base desde que seus valores fiquem entre 0,5-3,5g/dia, com creatinina estável ou piora de até 25% em relação a basal. Recidiva seria a volta da proteinúria após remissão completa ou aumento em 50% da proteinúria durante a remissão parcial. Córtico-resistente seria a ausência de resposta completa ou parcial com uso de prednisona 1mg/kg/dia por 4 meses. Córtico-dependente, recidiva durante o desmame do corticoide ou até 4 semanas da retirada dessa medicação. Resistência a CNIs é a ausência de resposta completa ou parcial em uso de ciclosporina em nível sérico de 100-175 ng/ml ou tacrolimus em nível sérico 5-10 ng/ml, medido após 12h na última tomada, por 6 meses.<sup>17</sup>

Para o tratamento das recidivas leva-se em consideração se o paciente obteve remissão completa ou parcial com uso de glicocorticoides, a presença de efeitos colaterais significativos e o tempo que permaneceu em remissão após a interrupção da prednisona, para que seja repetido o esquema com corticoide. No entanto, se apresentou toxicidade significativa induzida por glicocorticoides durante a terapia inicial, ou vários episódios de recidivas, está indicado o uso de CNIs, com ou sem glicocorticoides em baixa dose. Além disso, um novo tratamento com CNIs pode ser utilizado se o uso prévio

resultou em remissão completa ou parcial, sem efeitos colaterais significativos e com remissão por período prolongado após sua interrupção. Uma alternativa é o uso de micofenolato de mofetila e rituximabe, porém ainda faltam dados a respeito da sua efetividade.<sup>17</sup>

A resposta ao tratamento também vai depender da variante histologia ao diagnóstico. A variante Apical tem a melhor resposta ao tratamento, sendo a resposta semelhante à da DLM. A forma Colapsante de forma geral não responde ao corticoide e com taxa de remissão < 20% a CNIs e sobrevida renal de 33% em 3 anos.<sup>37</sup>

O tratamento para GESF associada a medicamentos geralmente se resume a interrupção da droga. A GESF relacionada a vírus se baseia na terapia antiviral com as terapias adjuvantes adicionais conforme indicado.<sup>6</sup>

A terapia com antagonistas do SRAA é fundamental para todos os pacientes com DRC, e é o tratamento que aborda diretamente as alterações hemodinâmicas na GESF adaptativa e algumas formas genéticas. Uma alternativa seria a combinação de IECA ou BRA com espironolactona, esta abordagem tem menos efeito na pressão capilar glomerular, sabendo que os antagonistas de aldosterona podem ter um potente efeito antifibrótico, pela própria inibição da aldosterona, um agente pró-fibrótico.<sup>38</sup> Os pacientes com Síndrome Nefrótica persistente podem se beneficiar de hipolipemiantes pelo risco cardiovascular.<sup>6</sup>

Quando o transplante renal é realizado, a GESF primária pode recorrer no enxerto renal.<sup>39</sup> Não se sabe exatamente a taxa de recorrência, principalmente por que é difícil definir a etiologia da GESF que levou a falência renal. O melhor dado até o momento provem de um estudo multicêntrico com doenças glomerulares no pós-transplante (TANGO). Nele a GESF recorreu em 57 pacientes (32%), com a maioria das recorrências ocorrendo logo após o transplante (tempo médio de recorrência 1,5 meses).<sup>39</sup> Alguns fatores de risco para recorrência de GESF no pós-transplante foram relatados, incluindo, idade jovem na apresentação, rápida progressão de doença no rim primitivo, etnia branca, nefrectomia nativa anterior, índice de massa corporal (IMC) mais baixo no transplante e história de recorrência em um aloenxerto prévio.<sup>39</sup> História

familiar de GESF geralmente não prevê um risco aumentado para recorrência no enxerto, porém isso pode depender do tipo de mutação presente, já que a recorrência da doença foi evidenciada entre pacientes com mutações de podocina e em um paciente com uma mutação TRPC6<sup>7</sup>. Variantes dos genes MYH9 e APOL1, que são prevalentes entre os afro-americanos, estão altamente associadas a um risco aumentado de desenvolver GESF em rim nativo, mas, no entanto, receptores com alelos de alto risco MYH9 e APOL1 não apresentam maior risco para perda ou recorrência no enxerto renal.<sup>46</sup> Não existe um tratamento padrão para GESF recorrente em rins transplantados, os tratamentos variam entre as diversas imunossupressões citadas anteriormente, porém, o esquema mais utilizado é com rituximabe associado a plasmaferese. A plasmaferese com ou sem o uso de rituximabe resultou em remissão completa em 21% dos casos e parcial em 36% e não obtiveram resposta em 46% dos pacientes no estudo TANGO.<sup>39</sup>

g) Prognóstico:

A resposta inicial ao tratamento é o melhor preditor de sobrevida renal, pacientes que atingem remissão parcial ou completa tem sobrevida renal de 80% comparado a menos de 50% dos que não atingem remissão ou daqueles sem tratamento, em 10 anos.<sup>23</sup> A severidade da proteinúria também impacta no prognóstico, em pacientes com Síndrome Nefrótica, a sobrevida renal em 10 anos é de 30-55%. Na ausência da Síndrome Nefrótica a sobrevida renal é de 100% em 10 anos, principalmente quando associada a função renal normal.<sup>23</sup> A variante Colapsante apresenta uma pior sobrevida em contraste com a variante Apical, que apresenta uma boa resposta ao tratamento e também uma sobrevida melhor.<sup>40</sup>

**OBJETIVO**

Visto que temos várias etiologias para uma mesma apresentação histológica e diferentes formas de apresentação clínica, temos por objetivo comparar pacientes com GESF com Síndrome Nefrótica versus sem Síndrome Nefrótica ao diagnóstico, estabelecendo principais etiologias e evolução da doença renal em cada grupo.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de estudo retrospectivo, observacional, descritivo, no qual foi analisado o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com GESF, através de biópsia renal, no Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, no período de 2009-2017. Os dados clínicos, laboratoriais e histopatológicos de microscopia óptica e imunofluorescência foram coletados do prontuário e do sistema eletrônico interno de visualização de exames, e então organizados em uma tabela específica.

### *Dados Clínicos e laboratoriais*

Este estudo avaliou no momento do diagnóstico a idade, o sexo, presença ou não de hipertensão arterial sistêmica, presença ou não de hematúria, proteinúria de 24 horas ou relação proteína/creatinina urinária, ureia, creatinina, albumina sérica, hemoglobina e sorologias virais. Hematúria foi definida por dois exames com presença de mais de três hemácias por campo. Hipertensão arterial sistêmica foi definida por níveis pressóricos maiores que 140x90 mmHg em duas medidas ou uso prévio de hipotensores.<sup>41</sup> Foi avaliado o índice de massa corporal dos pacientes (IMC) e foi considerado como obesidade, para efeitos deste estudo, valores a partir de 30kg/m<sup>2</sup>.

Ao seguimento do paciente foram avaliados tratamento imunossupressor e não imunossupressor realizado, proteinúria e a creatinina sérica após 4 e 8 meses após o início do tratamento. Também foi relatado o tempo de imunossupressão, recidivas e tratamentos realizados para as mesmas. Por último a creatinina e a proteinúria ao final do acompanhamento e o tempo de acompanhamento pelo paciente também foram coletados.

Os pacientes foram separados em dois grupos com e sem síndrome nefrótica, e foram comparados em relação a todos os dados avaliados. Síndrome Nefrótica foi definida pelo achado de edema, proteinúria de 24h ou relação proteína/creatinina urinária maiores ou iguais a 3,5g/dia e albumina sérica baixa.



### *Histologia renal*

Na análise da biópsia renal, aceitamos biópsias com um mínimo 8 glomérulos, que foram avaliadas na microscopia óptica levando em consideração a classificação de Columbia, contudo, os pacientes não classificados foram identificados como sem classificação. Também foi avaliada a imunofluorescência quanto aos depósitos de imunoglobulinas e complementos, assim como seu padrão e local de depósito.

Nos casos de pacientes com apresentação ao diagnóstico sem Síndrome Nefrótica e desfecho renal desfavorável, uma análise com microscopia eletrônica foi realizada, a fim de um melhor esclarecimento e apontamento de possíveis erros diagnósticos nestes casos. Para a realização da microscopia eletrônica o preparo foi realizado da seguinte forma:

- As amostras foram desparafinadas por temperatura com posterior re-fixação em solução de Glutaraldeído (2,5%) por 30 minutos. Posteriormente, submetidas a três lavagens de 30 minutos em tampão fosfato. O tecido é então pós-fixado por 2 horas em 1.0% de tetróxido de ósmio tamponado com tampão de cacodilato 0,1M. O tecido foi novamente imerso em solução tampão por três lavagens de 15 minutos com um enxágue final de 12 horas. A desidratação do tecido segue-se a uma série de lavagens com álcool à temperatura ambiente, em concentrações crescentes. A última etapa consiste na infiltração do tecido por resina Spurr em estufa à 80°C com período de cura de 8 horas em molde de silicone. Depois que os moldes são curados, os espécimes são aparados grosseiramente até expor a porção de interesse do tecido. O bloco então é posicionado no ultramicrotomo e submetido a cortes sucessivos em navalha de vidro até identificação da área de interesse. Por último são confeccionados cortes ultrafinos com navalha de diamante em espessura de 70-90nm. Os cortes são expandidos por exposição a uma haste de algodão embebida em clorofórmio e posteriormente coletados em grade de cobre de 100 mesh. As grades são coradas em duas

etapas. Com o lado do espécime para baixo, permanecem em acetato de uranila por 10 minutos e depois são enxaguadas em uma série de quatro béqueres de água pura. Após o enxágue, as grades são então coradas com citrato de chumbo por 15 minutos, enxaguadas novamente em água pura e armazenadas em uma caixa de grade. Por último, foram obtidas eletromicrografias em aparelho de microscopia eletrônica de transmissão de 100 Kv (Morgagni 268D).

#### *Avaliação de resposta ao tratamento - Critérios de remissão*

Os pacientes foram avaliados no 4º e 8º mês do início do tratamento e ao final do acompanhamento para avaliarmos a resposta ao tratamento e recidivas. Foi considerado com resposta completa proteinúria  $\leq 0,5\text{g/dia}$  e creatinina estável ou em melhora no 4º mês pós tratamento. Resposta parcial foi considerada uma proteinúria  $< 3,5\text{g/dia}$  com queda de 50% da proteinúria basal e creatinina sérica com piora de até 25% da basal no 4º mês pós tratamento. Os pacientes sem resposta foram os que não atingiram remissão completa ou parcial. Recidiva foi considerada somente para pacientes que tiveram resposta completa ou parcial, definida com retorno da proteinúria para valores nefróticos ou aumento para valores  $> 50\%$  em relação a proteinúria da época da resposta ao tratamento e avaliadas no 8º mês do tratamento.

#### *Critérios de Inclusão e Exclusão*

Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico por biópsia renal de GESF no período estudado, de ambos os sexos e raça e acima de 15 anos de idade. Foram excluídos os pacientes com dados insuficientes de prontuário ou biópsia renal.

#### *Análise estatística e ética*

Os dados numéricos foram representados por mediana (intervalo interquartil) e os dados categóricos apresentados em número absoluto e porcentagem. A comparação dos dados numéricos entre os dois grupos foi

feita pelo teste de Mann-Whitney. Os dados categóricos entre dois grupos foram comparados pelo teste de Fisher. As diferenças entre mais de dois grupos foram avaliadas através do teste de Kruskal-Wallis para dados numéricos e Qui-quadrado para dados categóricos. Foi considerado como p significativo o valor  $< 0,05$ . A análise estatística foi feita através do programa GraphPad Prism 6.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP número 46264021.8.0000.0068.

## RESULTADOS

No período estudado, 149 pacientes tiveram diagnóstico histológico de GESF. Destes foram excluídos nove pacientes por dados insuficientes, resultando em 140 pacientes que foram alvo deste estudo. Ao diagnóstico, 94 pacientes (67,1%) se apresentaram com Síndrome Nefrótica e 46 (32,9%) sem Síndrome Nefrótica. Comparando os dados ao diagnóstico dos pacientes com Síndrome Nefrótica vs os sem Síndrome Nefrótica, não houve diferença em relação a mediana de idade que foi de 37,00 (24,75-54,25) vs 31,00 (25,00-44,75) anos ( $p=0,33$ ), a prevalência do sexo masculino foi 56,4 vs 45,6% ( $p=0,20$ ), raça negra 29,7% vs 23,9% ( $p=0,52$ ), mediana de creatinina sérica de 1,45 (0,88-2,13) vs 1,34 (0,92-2,15) mg/dl ( $p=0,93$ ) ou CKD-EPI de 56,00 (30,00-103,50) vs 46,00 (30,50-73,50) ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Tabela 1).

Foi observado que a presença de hipertensão arterial sistêmica tinha uma maior prevalência no grupo dos não nefróticos, com 82% vs 39,3%,  $p < 0,0001$  em relação aos com Síndrome Nefrótica, contudo, no que diz respeito a frequência de obesidade, não houve diferença entre os grupos, sendo 15,9% vs 17,3%,  $p=1$ , dos pacientes com e sem Síndrome Nefrótica respectivamente portadores de  $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ . A hematúria associada a GESF foi mais frequente nos pacientes com síndrome nefrótica 68 vs 47,8% ( $p=0,006$ ), tabela 1.

Em relação a formas secundárias bem definidas em nossa casuística, reconhecemos um total de 46 pacientes (32,8%). 13 pacientes tinham HIV isoladamente, destes 9 estavam no grupo com síndrome nefrótica, sendo 4 com forma colapsante e 5 com variante usual. Os outros 4 pacientes com HIV estavam no grupo sem síndrome nefrótica e nenhum desses apresentou a forma colapsante. Três pacientes tinham diabetes mellitus, sendo que dois desses também tinham HIV. Oito pacientes tinham Lúpus, sendo 5 com síndrome nefrótica e, portanto, diagnosticados como podocitopatia lúpica e 3 sem síndrome nefrótica e com doença em cronificação. Dois pacientes tinham hepatite C e dois tinham doença autoimune não classificada. Outras etiologias ocorrem em um paciente cada uma, a saber: parvovírus B19, associação de

vírus B e C da hepatite, associação HIV e vírus C, silicose, anabolizante, síndrome de Alport, microangiopatia trombótica, mieloma múltiplo e pré-eclâmpsia.

Quanto ao tipo histológico, a forma colapsante foi mais encontrada nos pacientes com Síndrome Nefrótica 33% vs 8,7% com  $p < 0,0001$ , destacando ainda que a variante apical ocorreu também mais frequente no grupo com Síndrome Nefrótica (Tabela 1). Já nos pacientes sem Síndrome Nefrótica a forma histológica mais observada foi a NOS, 82,6 vs 51%,  $p < 0,0001$ , com a peri-hilar maior nesse mesmo grupo, porém sem significância estatística, 4,4 vs 1%,  $p = 0,17$ .

Nos dados de Imunofluorescência na amostra geral, em 9 pacientes não foi possível a caracterização (4 pacientes na Síndrome Nefrótica e 5 sem Síndrome Nefrótica.), dos 131 restantes, foram positivos em 85 (64,8%) pacientes, sendo padrão apenas C3 em 19 (14,5%), apenas IgM em 10 (7,6%), IgM+C3 em 56 (42,7%) e imunofluorescência negativa em 46 (35,1%). Na Síndrome Nefrótica observou-se maior positividade de IgM+C3 44,4% vs 39% nos pacientes sem Síndrome Nefrótica, sem diferença estatística (Tabela 1)

Tabela 1 - Apresentação Clínica e Histológica ao Diagnóstico

	Com Síndrome Nefrótica n=94	Sem Síndrome Nefrótica n= 46	P
Idade (anos)	37,00 (24,75-54,25)	31,00 (25,00-44,75)	0,33
Sexo masculino (n/%)	53/56,4	21/45,6	0,20
Raça negra (n/%)	28/29,7%	11/23,9%	0,52
Hemoglobina (g/dl)	12,10 (10,70-13,70)	13 (11,20-14,23)	0,06
Hipertensão arterial (N/%)	37/39,3%	38/82%	<0,0001
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> (N/%)	15/15,9%	8/17,3%	1
Creatinina sérica (mg/dL)	1,45 (0,88-2,13)	1,34 (0,92-2,15)	0,93
Taxa de filtração glomerular pelo CKDEPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	56,00(30,00-103,50)	46,00(30,50-73,50)	0,15
Albumina sérica (g/dL)	1,80 (1,40-2,40)	3,60 (3,30-4,02)	<0,0001
Proteinúria (g/dia)	6,53 (4,60-9,77)	2,63 (1,62-3,85)	<0,0001
Hematúria (n/%)	64/68	22/47,8	0,006
<b>TIPOS HISTOLÓGICOS</b>			
NOS (n/%)	48/ 51	38/82,6	<0,0001
Colapsante (n/%)	31/33	4/8,7	<0,0001
Peri-hilar (n/%)	1/1,0	2/4,4	0,17
Celular (n/%)	3/3,2	1/ 2,1	0,65
Apical (n/%)	11/11,7	1/ 2,1	0,005
Imunofluorescência negativa	28/31,1%*	18/44%#	0,17
Imunofluorescência com IgM e C3	40/44,4%*	16/39%#	0,5

NOS- variante usual; IMC- índice de massa corpórea), \* N=90 , # n=41.

### ***Relação dos padrões de imunofluorescência com prognóstico renal***

Quanto aos dados da Imunofluorescência, excluindo os pacientes com dados inadequados e com causas secundárias bem definidas, restando 92 pacientes para análise, os padrões de imunofluorescência encontrados foram: depósitos concomitantes de IgM + C3 e ausência de depósitos onde ambos ocorreram em 33 (35,8%) e 38 (41,3%) pacientes respectivamente, além de depósito exclusivo de IgM ou C3, que ocorreram em sete (7,6%) e 14 pacientes (15,2%), respectivamente. A comparação dos quatro grupos de padrão de depósito à imunofluorescência não mostrou diferença entre idade, albumina sérica ou proteinúria ao diagnóstico, porém a creatinina inicial, creatinina final e proteinúria final foram significativamente maiores nos grupos de imunofluorescência com depósito de IgM + C3 e C3 exclusivo em relação aos com imunofluorescência negativa e depósito exclusivo de IgM (Tabela 2). Ao analisar os padrões histológicos baseados na classificação de Columbia, observamos que o padrão de GESF Colapsante foi estatisticamente mais frequente nos grupos com imunofluorescência com IgM + C3 e C3 exclusivo (30,3 e 28,5% respectivamente) em relação aos com imunofluorescência negativa e depósito exclusivo de IgM (13,1 e 0% respectivamente) com  $p < 0,0001$  (Tabela 2). A forma Apical foi mais frequente nos pacientes com IgM exclusiva (42,8%) em relação aos demais, imunofluorescência com IgM + C3 com 6%, imunofluorescência negativa em 10,5% e depósito exclusivo de C3 em 0%, com  $p < 0,0001$  (Tabela 2). Pacientes com fibrose intersticial maior ou igual a 50% na biópsia renal diagnóstica foram considerados com doença renal avançada e ocorreram exclusivamente nos grupos IgM + C3 e C3 isolado, ocorrendo em dois pacientes (6%) e um paciente (7,1%) respectivamente. Da mesma forma a variante Peri-hilar só ocorreu nesses mesmos dois grupos (Tabela 2). Em relação a porcentagem de glomérulos com sinéquias ou globalmente escleróticos, não houve diferença estatística entres os quatro grupos (Tabela 2).

**Tabela 2. Comparação dos pacientes com Glomeruloesclerose Segmentar e Focal segundo todos os padrões de depósitos à imunofluorescência.**

	Imunofluorescência com IgM + C3 n= 33	Imunofluorescência negativa n= 38	Imunofluorescência com C3 exclusivo n= 14	Imunofluorescência com IgM exclusivo n=7	p
<b>Dados à biópsia renal</b>					
Idade (anos)	29,00(25,00-41,00)	37,50(27,75-54,00)	35,00 (20,75-45,50)	30,00 (15,00-36,00)	0,27
Sexo masculino (n/%)	15/45,4	22/57,8	6/42,8	2/28,5	0,43
Branco (n/%)	19/57,5	28/73,6	10/71,4	5/71,4	0,51
Creatinina sérica (mg/dl)	1,65(1,01-2,06)	1,05(0,70-1,60)	1,40 (0,84-2,54)	0,72 (0,47-1,00)	0,0063*
CKD EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	53,40(35,30-88,15)	75,85(47,38-118,60)	68,10(31,90-91,95)	111,80(69,50-147,10)	0,023
Albumina sérica (g/dl)	1,90(1,45-3,20)	1,95(1,37-3,05)	2,60 (1,67-3,37)	1,90 (0,90-2,90)	0,41
Proteinúria (g/dia)	4,21(2,85-7,70)	6,69(3,85-9,42)	6,23 (4,10-10,49)	4,90 (3,13-6,20)	0,21
<b>Classificação Histológica</b>					
NOS (n/%)	2 (6)	8 (21)	2 (14,2)	1 (14,2)	0,005 <sup>#</sup>
Colapsante (n/%)	10 (30,3)	5 (13,1)	4 (28,5)	0	<0,0001*
Apical (n/%)	2 (6)	4 (10,5)	0	3 (42,8)	<0,0001 <sup>\$</sup>
Perihilar (n/%)	1 (3)	0	1 (7,1)	0	0,0066 <sup>&amp;</sup>
Celular (n/%)	2 (6)	1 (2,6)	0	0	0,0066 <sup>@</sup>



Não Classificado (n/%)	16 (48,5)	20 (52,6)	7 (50)	3 (42,8)	0,44
Mediana da porcentagem de Glomérulos globalmente escleróticos	3,70(0-30,90)	0 (0-17,25)	13,15 (0-33,90)	0 (0-3,10)	0,12
Mediana da porcentagem de Sinéquias por glomérulo	25,00 (10,00-25,00)	14,05 (10,00-25,00)	17,50 (7,50-31,25)	10,00 (0-25,00)	0,19
<b>Dados do final do acompanhamento</b>					
Seguimento (anos)	3,00 (1,00-5,00)	4,00 (2,00-7,00)	4,00 (1,50-7,50)	7,00 (5,75-8,75)	0,15
Creatinina sérica (mg/dl)	2,74 (1,33-7,20)	1,06 (0,90-1,64)	3,88 (1,27-8,88)	0,68 (0,57-0,78)	<0,0001*
TSR (n/%)‡	14 (51,8)	5 (15,1)	6 (46,1)	0	<0,0001*
Perdas de seguimento (n/%)	6/18,1	5/13,1	1/7,1	0	0,0004*
Óbito (n)	1	0	0	0	0,67
Proteinúria (g/dia)	4,20 (0,25-6,80)	0,52 (0,20-1,78)	1,59 (1,17-1,86)	0,10 (0,07-0,77)	0,0017*
Imunossupressão sim (n/%)	24/72,7	27/71	10/71,4	7/100	<0,0001\$

\*Imunofluorescência IgM + C3 e C3 exclusivo versus imunofluorescência negativa e IgM exclusivo

#Imunofluorescência negativa versus os demais

\$Imunofluorescência IgM exclusiva versus os demais

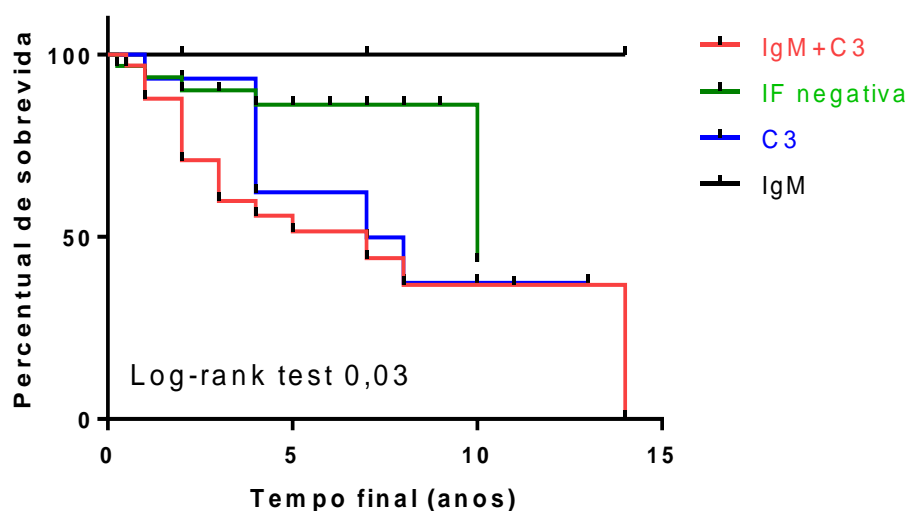
&Imunofluorescência C3 exclusivo versus os demais

@ Imunofluorescência IgM e C3 versus os demais

‡ cálculo da porcentagem com exclusão das perdas de seguimento e óbito.

Ainda em relação a análise dos grupos em relação a imunofluorescência, 12 perderam seguimento. Nos demais, os grupos com imunofluorescência com IgM + C3 e com C3 isolado tiveram uma sobrevida renal estatisticamente muito menor que os demais grupos (Figura 1), destacando que esses primeiros receberam a mesma proporção de tratamento imunossupressor que o grupo com imunofluorescência negativa e também tiveram o mesmo tempo de seguimento (Tabela 2).

**Figura 1. Curva de Sobrevida Renal e Geral dos Grupos de Acordo com o Padrão de Depósito à Imunofluorescência**



### **Dados de avaliação do Tratamento**

Analisando o tratamento imunossupressor utilizado, sendo todos do grupo com Síndrome Nefrótica, foram divididos entre os que realizaram esquema com prednisona isolada ou CNIs no esquema inicial com ou sem prednisona. Os pacientes que fizeram uso apenas de prednisona foram 22, sendo que apresentaram resposta completa três (13,6%) e parcial quatro (18,1%) pacientes, três perderam seguimento e 12 (54,5%) não responderam ao tratamento. Os três pacientes que tiveram remissão completa, nenhum recidivaram. Os que receberam prednisona e CNIs ou CNIs sozinho foram 31 pacientes, 17 (54,8%) tiveram resposta completa, três parcial (1%), quatro

perderam seguimento ou não tinham informação e 7 (22,5%) não responderam. Dos pacientes tiveram remissão completa três recidivaram.

Os demais tratamentos iniciais, ainda nos pacientes do grupo com Síndrome Nefrótica foram: prednisona e micofenolato mofetil em dois, prednisona com ciclofosfamida e prednisona com azatioprina em um paciente cada, tratamento com múltiplos imunossupressores em 15 pacientes, sem uso de imunossupressor em 15 e sem informação sete pacientes. Desses houve remissão completa em dois pacientes com esquema de múltiplos imunossupressores, um paciente com prednisona e micofenolato e três pacientes sem uso de imunossupressor.

No seguimento destes pacientes, ao avaliarmos função renal e proteinúria após 8 meses de evolução, os pacientes com Síndrome Nefrótica comparando aos sem Síndrome Nefrótica ao diagnóstico, tiveram mediana de proteinúria de 3,00 (0,72-5,10) vs 1,24 (0,50-3,10) g/dia,  $p=0,03$  e creatinina sérica de 1,20 (0,83-2,19) vs 1,36 (0,93-2,21) mg/dl,  $p=0,56$ .

O Tempo médio de imunossupressão foi de 8 meses e meio, com tempo de seguimento médio total de 4 anos e 10 meses. Após esse acompanhamento final, 13 pacientes do grupo com síndrome nefrótica perderam seguimento, restando 81 pacientes, destes, 27 (33,3%) evoluíram para TSR. No grupo sem síndrome nefrótica, cinco pacientes perderam seguimento, restando 41 pacientes, sendo que 11 (26,8%) evoluíram em TSR, sem diferença estatística entre os grupos com e sem síndrome nefrótica,  $p=0,44$ . (Tabela 3).

**Tabela 3 - Evolução Clínica Comparando os Pacientes com e sem Síndrome Nefrótica**

	Com Síndrome Nefrótica n=94	Sem Síndrome Nefrótica n= 46	P
Proteinúria 8 meses após diagnóstico (g/dia)	3,00 (0,72-5,10)	1,24 (0,50-3,10)	0,03
Creatinina 8 meses após diagnóstico (mg/dL)	1,20 (0,83-2,19)	1,36 (0,93-2,21)	0,56
TSR ao final do seguimento (n/%)	27/33,3*	11/26,8 <sup>#</sup>	0,44
Tempo de seguimento (anos)	4 (2-7)	5 (2,25-7,75)	0,19

TSR- terapia de substituição renal

\*N=81

<sup>#</sup>N= 41

Em relação a apresentação clínica de Síndrome Nefrótica ao diagnóstico não foi um risco maior para TSR. Não ter tido resposta ao tratamento imunossupressor na síndrome nefrótica teve maior risco para TSR, assim como no grupo sem síndrome nefrótica ter proteinúria final maior que 3,5g/dia foi indicador de pior prognóstico. Em relação às formas histológicas, a colapsante teve maior risco para TSR ao passo que na forma apical ninguém evoluiu para diálise (Tabela 4).

**Tabela 4. Comparação entre pacientes que evoluíram para terapia de substituição renal versus os que não evoluíram**

	TSR n=38	Não TSR n= 84	p
<b>Com Síndrome Nefrótica (n)</b>	<b>27</b>	<b>54</b>	
Resposta parcial (n/%)	7/18,4	12/14,2	0,56
Não respondedor (n/%)	20/52,6	16/29,6	0,0015
Respondedor (n/%)	0	26/31	<0,0001
<b>Sem Síndrome Nefrótica (n)</b>	<b>11</b>	<b>30</b>	
Proteinúria final <1,5g/dia (%)	16,6	51,8	<0,0001
Proteinúria final ente 1,5 e 3,5 g/dia (%)	16,6	37	0,002
Proteinúria final > 3,5g/dia (%)	66,6	11,1	<0,0001
<b>Histologia de todos os grupos</b>			
NOS (n)	19	56	0,10
Colapsante (n)	17	13	0,0012
Peri-hilar (n)	1	2	1
Apical (n)	0	11	<0,0001
Celular (n)	1	2	1

NOS- variante usual

Os 11 pacientes do grupo sem Síndrome Nefrótica que evoluíram em TSR foram avaliados com microscopia eletrônica com o objetivo de afastar erro diagnóstico feito pela avaliação isolada da microscopia óptica e imunofluorescência e assim justificar uma evolução renal desfavorável. Em quatro casos não havia glomérulos para avaliação. Então, dos sete casos avaliados, o diagnóstico de GESF foi mantido em todos. Uma das justificativas de menor sobrevida renal nesse grupo de pacientes foi um elevado grau de cronicidade glomerular e túbulo-intersticial visto tanto já à microscopia óptica ao diagnóstico. Abaixo foto da microscopia eletrônica exemplificando um dos casos cuja descrição glomerular se assemelha aos demais casos (Figura 2).

**Figura 2. Foto de microscopia eletrônica**



Ausência de depósitos eletrodensos, membrana basal de aspecto normal e desabamento dos processos podocitários.

## DISCUSSÃO

A incidência da GESF varia muito de acordo com a localidade e ancestralidade dos pacientes. Sua prevalência global vem aumentando nas últimas décadas. Esse caráter pode ser atribuído a maior disponibilidade da realização de biopsia ao longo do tempo, ao importante crescimento populacional, a melhor definição de critérios diagnósticos, as infecções virais como HIV e COVID, além do aumento da obesidade.<sup>1,3,15,42</sup>

Neste contexto de aumento da prevalência de uma doença conhecida por ter uma alta taxa de evolução para doença renal crônica estágio terminal, em que seu prognóstico depende da sua apresentação clínica, histológica e sua resposta ao tratamento, torna-se relevante levantar estes dados e avaliar a evolução destes pacientes.

Estudo Americano com 338 pacientes com GESF, com 46% apresentando proteinúria nefrótica ao diagnóstico, 27% do total da amostra evoluíram em diálise em um tempo médio de 9,5 anos. Os fatores associados com essa pior evolução foram, creatinina sérica elevada ao diagnóstico, maior proteinúria, menor albumina sérica, menor resposta a terapêutica e maior grau de fibrose túbulo-intersticial à biópsia renal diagnóstica.<sup>43</sup> Em nosso estudo a proteinúria ao diagnóstico não foi fator relacionado a pior prognóstico renal, isso está em acordo com o fato de encontrarmos evolução para TSR de forma semelhante entre os pacientes com e sem Síndrome Nefrótica em nossa casuística. Em nosso caso acreditamos que fatores como hipertensão arterial sistêmica e cronicidade à biópsia inicial, foram mais importantes para a menor sobrevida renal em grupo menos proteinúrico. Outro ponto para uma evolução desfavorável semelhante aos pacientes com Síndrome Nefrótica, é o tempo entre o início das alterações renais e a biópsia renal. Pacientes em faixa não nefrótica também tendem a demorar o dobro de tempo para o diagnóstico histológico devido seu caráter assintomático, fato que pode ter contribuído para a cronicidade de nossos casos, contudo, esse suposto atraso não foi avaliado em nossa casuística.<sup>23</sup>

Yoshikawa et al, estudando crianças com diagnóstico de GESF, comparou pacientes com e sem síndrome nefrótica, concluíram que ambas são

entidades com um prognóstico desfavorável, sem diferença em relação ao prognóstico renal. Porém na análise histológica, observou que os pacientes com variante apical tiveram um bom prognóstico renal ao passo que, os pacientes com a variante Peri-hilar evoluíram em aproximadamente metade dos casos para estágio terminal de doença.<sup>44</sup> Em nosso estudo também encontramos que nenhum paciente com a forma apical evoluiu em diálise e os com forma Peri-hilar 33,3% evoluíram em diálise.

O que ganha destaque em nossa casuística é o grande número de formas colapsantes, tivemos 35 casos no total, correspondendo a 25% dos casos, e como era de se esperar teve sua maior incidência nos pacientes nefróticos e desfecho desfavorável, evoluindo para doença renal crônica, em 43,4% dos casos. Outro estudo brasileiro demonstrou grande frequência da forma colapsante em GESF onde foram excluídos os pacientes com HIV. Esse estudo teve 36,6% da forma colapsante e foi comparado com estudo da Carolina do Norte/EUA que registrava 11% da forma colapsante.<sup>45</sup> A maior frequência de forma histológica no Brasil ainda não tem uma explicação definida. Pode ser devida a melhora na qualidade dos diagnósticos histológicos, a mudanças no comportamento epidemiológico das suas condições associadas, como infecções, autoimunidade, neoplasias e fatores genéticos, como APOL-1. Portanto nossa população deve apresentar fatores genéticos e epidemiológicos que propiciem o desenvolvimento da glomerulopatia colapsante.<sup>40</sup>

Esta casuística mostrou um padrão de imunofluorescência com depósitos concomitantes de IgM + C3, n=33 (35,8%) e a ausência de depósitos, n=38 (41,3%) como os mais frequentes, sendo o primeiro grupo o de pior prognóstico renal. Em estudo Chinês de 106 pacientes com GESF, somente 20 (18,8%) tinham depósito de IgM + C3 à imunofluorescência e também tiveram um pior desfecho renal<sup>46</sup>, a exemplo dos nossos achados.

O assunto é tão controverso que autores acreditam que a GESF é uma doença imunológica e que a IgM ativaria a via clássica do complemento. Esses autores avaliaram pacientes com síndrome nefrótica do estudo NEPTUNE contemplando GESF e doença de lesões mínimas. Os achados foram de maior



C4A sérica nesses pacientes em relação a controles. O C4A é importante para solubilização, imunoclastreamento e opsonização de imune complexos, enquanto o C4B pode ser participante tanto a via clássica quanto da lectina, a depender da presença ou não do C1q que direcionaria para via clássica. Os autores, porém, não mencionam avaliações de C1q na biópsia renal.<sup>47</sup> Em estudo com espectrofotometria de massa em diversas glomerulonefrites, Sethi et al demonstraram participação do sistema complemento em suas patogêneses a exceção da doença de lesão mínima, contudo, esse estudo não avaliou pacientes com GESF.<sup>48</sup>

Em nossa casuística tivemos sete pacientes com depósito exclusivo de IgM, cuja apresentação clínica foi de síndrome nefrótica em 100% dos casos, predomínio da forma histológica Apical da classificação de Columbia e excelente evolução renal com nenhuma evolução para doença renal crônica ao longo do seguimento de 7 anos. A Nefropatia da IgM foi um padrão histológico descrito em 1978, acreditando ser mais frequente em crianças e podendo ter três formas de apresentação à microscopia óptica: Normal compatível com Doença de Lesões Mínimas, Proliferativa Mesangial e GESF.<sup>49</sup> Ainda se trata de uma doença muito controversa e discutida na literatura. Os que defendem que a Nefropatia da IgM seria uma doença a parte, colocam como critério de diagnóstico a deposição de IgM em mesângio mas de forma global e difusa. Os nossos sete casos tinham distribuição segmentar e focal. Nas séries de casos publicadas, a grande maioria não realizou microscopia eletrônica, os que realizaram alguns encontraram depósito eletrondenso granular em mesângio e paramesângio.<sup>49</sup> As descrições de apresentação clínica e evoluções descritas na literatura são raras e condicionam esses dados ao padrão de histologia renal à microscopia óptica, atribuindo aos pacientes com GESF os piores desfechos, o que não foi o achado dos nossos sete pacientes que tiveram excelente evolução clínica.<sup>49</sup>

Como dito anteriormente, na patogênese da GESF não se admite a mediação através de imunoglobulinas, contudo, a presença de fatores circulantes provocaria dano podocitário diretamente ou indiretamente por alterações de células T que por sua vez pode estimular a função de células B e

assim admitiríamos uma possível participação de imunoglobulinas.<sup>50</sup> Entretanto, a explicação atual da presença de IgM em biópsias com GESF seria pelo represamento desta nas áreas de esclerose glomerular. No presente estudo fizemos uma avaliação de porcentagem de sinéquias e glomérulos totalmente escleróticos pelo total de glomérulos em cada amostra, e não encontramos diferença estatística entres os grupos com depósitos e sem à IF. Entretanto, não avaliamos a porcentagem de esclerose segmentar pela amostra total de glomérulos de cada paciente. O fato de não ter ocorrido diferença entre proteinúria e albumina sérica ao diagnóstico entre os grupos de acordo com a IF, sugere que os padrões ocorrem independente da patogênese estar relacionada a fatores circulantes, onde se espera somente a apresentação com síndrome nefrótica, ou de outras etiologias como genéticas ou adaptativas.

Na análise de ultraestrutura glomerular da GESF, as lesões esperadas na microscopia eletrônica são a ausência de depósitos eletrodensos e o apagamento dos processos podocitários.<sup>51</sup> Algumas doenças podem apresentar-se com GESF à microscopia óptica, porém à microscopia eletrônica seriam doenças como Fabry e Síndrome de Alport. Essas duas doenças de apresentação clínica sem síndrome nefrótica. Portanto, o objetivo de realizar a microscopia eletrônica nos 11 pacientes sem síndrome nefrótica ao diagnóstico, foi de avaliar a probabilidade de erro de não diagnóstico de doença de Fabry ou Síndrome de Alport sem a microscopia eletrônica, que nesta casuística foi zero. A evolução para diálise desses 11 pacientes ainda poderia ser atribuída a formas genéticas, como é descrito na literatura onde formas genéticas mesmo sem apresentação de Síndrome Nefrótica tem pior sobrevida renal,<sup>52</sup> porém, nenhum teste genético foi realizado no presente estudo.

Em um terço de nossa casuística encontramos associação com causas secundárias bem definidas. No grupo com apresentação de Síndrome Nefrótica as duas principais etiologias associadas foram o HIV e a podocitopatia lúpica. No grupo sem Síndrome Nefrótica poderíamos conjecturar uma associação com hipertensão arterial sistêmica, que foi mais prevalente nesse grupo. Em

estudo americano com 46 pacientes com GESF, a frequência de causas secundárias foi maior que em nosso estudo, ocorrendo em 67% dos casos, contudo, com maior etiologia de GESF adaptativa.<sup>53</sup> A obesidade ocorreu em 23 pacientes de nossa amostra total, correspondendo a 16,4% de incidência e ocorrendo com distribuição igual entre a apresentação com e sem Síndrome Nefrótica.

Em nosso estudo, pacientes do grupo com Síndrome Nefrótica que não responderam ao tratamento imunossupressor, tiveram evolução renal mais desfavorável em relação aos respondedores parciais e os com resposta completa. Assim como os pacientes do grupo sem Síndrome Nefrótica, mas que ao final do acompanhamento ficaram com proteinúria acima de 3,5g/dia. Na coorte NEPTUNE, os pacientes com resposta parcial, mas com proteinúria <1,5g/dia, tiveram melhor evolução.<sup>54</sup> Essa informação é relevante para tentarmos sempre uma menor proteinúria durante a evolução do paciente, pois GESF com proteinúria de 2,5g/dia com certeza evoluirá diferente de GESF com proteinúria <1,5g/dia. Apesar de ser uma informação relevante para a prática clínica, outros estudos não encontraram diferença na sobrevida renal de pacientes com resposta parcial subdivididos em categorias de proteinúria <1g/dia, entre 1 a 2g/dia e entre 2 a 3,5g/dia.<sup>55</sup>

## **CONCLUSÃO**

Em conclusão, este estudo levantou um grande número de pacientes com diagnóstico de GESF confirmados por biópsia renal, o que nos possibilitou estabelecer que no Brasil temos uma grande frequência de forma colapsante com desfecho renal ruim. Além de um pior prognóstico renal nos pacientes com imunofluorescência com depósitos de IgM+C3 ou C3 isolado, não resposta ao tratamento imunossupressor e desfecho renal ruim na mesma proporção de pacientes com apresentação clínica inicial com ou sem Síndrome Nefrótica. Essas informações incentivam a maiores estudos genéticos para o entendimento dessa maior proporção de pacientes com a forma colapsante e de mais estudos de entendimento para esclarecimento se, a presença da IgM e C3 são mesmo aprisionamentos ou fazem parte da patogênese da doença.

## REFERÊNCIAS

1. HaasM, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(5):621-31.
2. D'Agati VD, Fogo AB, Buijij JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(2):368-82.
3. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, Nash SV, Ucci AA Jr, Germain MJ. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(5):878-83.
4. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(5):815-25.
5. Nagata M. Podocyte injury and its consequences. *Kidney Int* 2016; 89: 1221-1230.
6. 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.
7. Lim WH, Shingde M, Wong G. Recurrent and *de novo* Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. *Front Immunol* 2019; 10:1-20.
8. Hoyer JR, Raij L, Vernier R et al. Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *The Lancet* 1972; 300: 343-348.
9. Kronbichler A, Saleem MA, Meijers B, Shin J. Soluble Urokinase Receptors in Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Review on the Scientific Point of View. *J Immunol Res* 2016; ID 2068691, 14 pages.
10. Wei C, Trachtman H, Li J et al. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *Journal of the American Society of Nephrology* 2012; 23(12): 2051-2059.
11. Zen RC, Dominguez WV, Braga I, Reis LM, Jorge LB, Yu L, Woronik V, Dias CB. Urinary CD80 and Serum suPAR as Biomarkers of Glomerular Disease among Adults in Brazil. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(2): 1-10.
12. Sim JJ, Batech M, Hever A, Harrison TN, Avelar T, Kanter MH, Jacobsen SJ. Distribution of Biopsy-Proven Presumed Primary Glomerulonephropathies in 2000-2011 Among a Racially and Ethnically Diverse US Population. *Am J Kidney Dis* 2016; 68(4):533-544.
13. Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betônico GN, Romão JE Jr, Alves MA, Carvalho MF, Viera Neto OM, Cadaval RA, Bérigamo RR, Woronik V, Sens YA, Marrocos MS, Barros RT. Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(11):3098-105.
14. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(2):490-6.
15. Bahiense-Oliveira M, Saldanha LB, Mota EL, Penna DO, Barros RT, Romão-Junior JE. Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): is the frequency

- of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? *Clin Nephrol* 2004;61(2):90-7.
16. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23(2):117-34.
  17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-S276.
  18. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Fervenza FC. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(3):759-774.
  19. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, Engelmann S, Vega-Warner V, Fang H, Halbritter J, Somers MJ, Tan W, Shril S, Fessi I, Lifton RP, Bockenhauer D, El-Desoky S, Kari JA, Zenker M, Kemper MJ, Mueller D, Fathy HM, Soliman NA; SRNS Study Group, Hildebrandt F. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(6):1279-89.
  20. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(8):2169-77.
  21. Lepori N, Zand L, Sethi S, Fernandez-Juarez G, Fervenza FC. Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Clin Kidney J* 2018;11(2):179-190.
  22. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis*. 1994 Jun;23(6):773-83.
  23. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental Glomerular Sclerosis in Adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Rim Dis*. 1995;25:534–542.
  24. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1998;32: 72–79.
  25. Moorthy AV, Zimmerman SW. Renal disease in the elderly: clinicopathologic analysis of renal disease in 115 elderly patients. *Clin Nephrol*. 1980;14:223–229.
  26. Jafry N, Ahmed E, Mubarak M, Kazi J, Akhter F: Raised serum creatinine at presentation does not adversely affect steroid response in primary focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant* 27: 1101–1106, 2012.
  27. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1061–1068.
  28. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 502-517.
  29. Mallipattu SK, Guo Y, Revelo MP, Roa-Pena L, Miller T, Ling J, et al. Krüppel-Like Factor 15 Mediates Glucocorticoid- Induced Restoration of Podocyte Differentiation Markers. *J Am Soc Nephrol* 2016; 28: 1-19.

30. Hirakawa M, Tsuruya K, Yotsueda H, Tokumoto M, Ikeda H, Katafuchi R, et al. Expression of synaptopodin and GLEPP1 as markers of steroid responsiveness in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Life Sci* 2006; 79(8): 757-763.
31. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van den Akker EL, Kersten MC, Boersma E, Krabbe HG, Knoers NV, van der Heijden AJ, Koper JW, Nauta J: Genetic and in vivo determinants of glucocorticoid sensitivity in relation to clinical outcome of childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2014; 85: 1444–1453.
32. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:3062–3067
33. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL; North America Nephrotic Syndrome Study Group: A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 56: 2220–2226, 1999
34. Schulman SL, Kaiser BA, Polinsky MS, Srinivasan R, Baluarte HJ. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns. *J Pediatr*. 1988;113(6):996-1001.
35. Senthil Nayagam L, Ganguli A, Rathi M, Kohli HS, Gupta KL, Joshi K, Sakhuja V, Jha V: Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: A pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1926–1930.
36. Kronbichler A, König P, Busch M, Wolf G, Mayer G, Rudnicki M. Rituximab in adult patients with multi-relapsing/steroid-dependent minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: a report of 5 cases. *Wien Klin Wochenschr*. 2013 Jun;125(11-12):328-33.
37. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, Jennette JC. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006;69(5):920-6.
38. Ando K, Ohtsu H, Uchida S, Kaname S, Arakawa Y, Fujita T; EVALUATE Study Group: Anti-albuminuric effect of the aldosterone blocker eplerenone in non-diabetic hypertensive patients with albuminuria: A double-blind, randomised, placebocontrolled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 944–953.
39. Uffing A, Pérez-Sáez MJ, Mazzali M, Manfro RC, Bauer AC, de Sottomaior Drumond F, O'Shaughnessy MM, Cheng XS, Chin KK, Ventura CG, Agena F, David-Neto E, Mansur JB, Kirsztajn GM, Tedesco-Silva H Jr, Neto GMV, Arias-Cabrales C, Buxeda A, Bugnazet M, Jouve T, Malvezzi P, Akalin E, Alani O, Agrawal N, La Manna G, Comai G, Bini C, Muhsin SA, Riella MC, Hokazono SR, Farouk SS, Haverly M, Mothi SS, Berger SP, Cravedi P, Riella LV. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(2):247-256.
40. Cutrim ÉMM, Neves PDMM, Campos MAG, Wanderley DC, Teixeira-Júnior AAL, Muniz MPR, Ladchumananandasivam FR, Gomes OV, Vasco RFV, Brito DJA, Lages JS, Salgado-Filho N, Guedes FL, de Almeida JB, Magalhães M, Araújo SA, Silva GEB. Collapsing Glomerulopathy: A Review by the Collapsing Brazilian Consortium. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 3;9: 1-10.

41. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(3):516-658.
42. Haas M, Spargo BH, Coventry S. Increasing incidence of focal-segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies: A 20-year renal biopsy study. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:740-750.
43. Forster BM, Nee R, Little DJ, Greasley PJ, Hughes JB, Gordon SM, Olson SW. Focal Segmental Glomerulosclerosis, Risk Factors for End Stage Kidney Disease, and Response to Immunosuppression. *KIDNEY* 2021; 2: 105-113.
44. Yoshikawa N, Ito H, Akamatsu R, Matsuyama S, Hasegawa O, Nakahara C, Matsuo T. Focal segmental glomerulosclerosis with and without nephrotic syndrome in children. *J Pediatr.* 1986; 109(1): 65-70.
45. Testagrossa L, Neto RA, Resende A, Woronik V, Malheiros D. Immunohistochemical expression of podocyte markers in the variants of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(1):91-98.
46. Zhang Y, Gu Q, Huang J, Qu Z, Wang X, Meng L, Wang F, Liu G, Cui Z, Zhao M. Clinical Significance of IgM and C3 Glomerular Deposition in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1582–1589.
47. Trachtman H, Laskowski J, Lee C, Renner B, Feemster A, Parikh S, Panzer SE, et al. Natural Antibody and Complement Activation Characterize Patients with Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2021 Oct 1;321(4):F505-F516.
48. Sethi S, Palma LMP, Theis JD, Fervenza FC. Proteomic Analysis of Complement Proteins in Glomerular Disease. *Kidney Int Rep.* 2023 Feb 3;8(4):827-836.
49. Brugnano R, Del Sordo R, Covarelli C, Gnappi E, Pasquali S. IgM nephropathy: is it closer to minimal change disease or to focal segmental glomerulosclerosis? *J Nephrol* 2016; 29:479–486.
50. Kant S, Kronbichler, Sharma P, Geetha D. Advances in Understanding of Pathogenesis and Treatment of Immune-Mediated Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis* 2022; 4: 582-600.
51. Taneda S, Honda K, Ohno M, Uchida K, Nitta K, Oda H. Podocyte and endothelial injury in focal segmental glomerulosclerosis: an ultrastructural analysis. *Virchows Arch* 2015;467(4):449-58.
52. Watanabe Y, Fujinaga S, Sakuraya K, Ikeda H, Nozu K. Clinical, pathological, and genetic characteristics of cases with asymptomatic proteinuria not manifesting nephrotic syndrome at onset: a single-center retrospective study. *Clin Exp Nephrol* 2022; 26:453–459
53. Hommos MS, Vriese AS, Alexander MP, et al. The incidence of Primary versus Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Clinicopathological Study. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 1-16.
54. Troost JP, Trachtman H, Nachman PH, Kretzler M, Spino C, Komers R, Tuller S, Perumal K, Massengill SF, Kamil ES, Oh G, Selewski DT, Gipson P, Gipson DS. An Outcomes-Based Definition of Proteinuria Remission in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(3):414-421.
55. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(4):1061-1068.



