

Síndrome Nefrótico Congénito – Protocolo Terapêutico

SOFIA QUINTAS, ERICA LAIMA, MARGARIDA ALMEIDA

Unidade de Nefrologia. Clínica Universitária de Pediatria. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

Resumo

O Síndrome Nefrótico Congénito (SNC), nomeadamente primário, tem-se caracterizado historicamente por um prognóstico muito reservado, com morte em geral nos primeiros 6 meses de vida. Contudo, os avanços registados na terapêutica de suporte, diálise peritoneal crónica e transplantação renal na infância permitiram modificar este quadro.

Os autores apresentam uma revisão das mais recentes estratégias terapêuticas utilizadas no SNC, propondo um protocolo de tratamento actualizado para esta patologia.

Palavras-chave: Síndrome Nefrótico Congénito, terapêutica, prognóstico

Summary

Congenital Nephrotic Syndrome - Treatment Protocol

Congenital Nephrotic Syndrome (CNS), namely when primary, has been historically characterized by a grim prognosis, with death generally occurring during the first six months of age. However, in recent years, significant advances on support management, chronic peritoneal dialysis and renal transplantation in children have contributed to change this picture.

The authors present a review of the most recent therapeutic strategies for CNS, suggesting a new treatment protocol for this disease.

Key-words: Congenital Nephrotic Syndrome, therapeutics, prognosis

Introdução

O termo Síndrome Nefrótico Congénito (SNC) é habitualmente utilizado para designar o Síndrome Nefrótico (SN) que surge antes dos 3 meses de idade.

Globalmente, os aspectos das várias formas de SNC que mais as diferenciam de outros SN da infância são o seu carácter hereditário, a resistência à terapêutica imunossupressora, com evolução para insuficiência renal e a mortalidade elevada e precoce^(1,2,3). A variante melhor conhecida e mais grave de SNC é o Síndrome Nefrótico tipo Finlandês (SNF). Nos últimos anos, os conhecimentos sobre a genética, fisiopatologia e terapêutica do SNF registaram um avanço notável. Embora a quase totalidade da investigação realizada na área dos SNC diga respeito ao SNF, as linhas actuais de orientação da abordagem deste síndrome são igualmente aplicáveis ao tratamento das outras formas de SNC.

O SNC pode classificar-se em três categorias principais: primário, associado a síndromas malformativos e secundário/adquirido (Quadro I)^(1,2,4).

Quadro I

Classificação do Síndrome Nefrótico Congénito.

- **Primário (transmissão genética)**

- SNC tipo Finlandês
- Esclerose mesangial difusa
- Outros (Esclerose focal e Segmentar, Lesões mínimas, ...)

- **Associado a Síndromas malformativos**

- S. Denys-Drash
- SNC com malformações cerebrais
- Outros

- **Secundário**

- Infecções
- Sífilis congénita
- Toxoplasmose, rubéola, CMV
- Hepatite, VIH
- Malária
- LES

Correspondência: Erica Laima
Unidade de Nefrologia
Clínica Universitária de Pediatria
Hospital de Santa Maria
Av. Prof Egas Moniz
1649-315 Lisboa

No caso do SNC tipo Finlandês, os critérios de diagnóstico estão bem definidos (Quadro II). A incidência desta doença autossômica recessiva na população de origem Finlandesa é de 1:8200 nados vivos. Casos clinicamente indistinguíveis têm sido descritos, embora mais raramente, em indivíduos pertencentes a diversos grupos raciais e étnicos ⁽¹⁾.

Quadro II
Critérios de diagnóstico do SNC tipo Finlandês.

- α -fetoproteína sérica materna e no líquido amniótico aumentada
- Placenta >25% do peso ao nascer
- Proteinúria grave de início intra-uterino
- Albuminémia < 10g/L
- Proteínas urinárias >20g/L quando albumina sérica >15g/L
- Exclusão de outros tipos de SNC
- Débito filtrado glomerular normal nos primeiros 6 meses de vida
- Antecedentes familiares (autossômico recessivo)
- Mutação do gene NPHS1(Cr 19)

O quadro nefrótico está presente imediatamente após o nascimento em 25% das crianças e em mais de 90% durante a primeira semana de vida. O quadro clássico compreende suturas cranianas e fontanelas alargadas, nariz pequeno, pavilhões auriculares de implantação baixa, distensão abdominal, ascite, hérnia umbilical e edema generalizado ⁽¹⁾.

As restantes manifestações clínicas de qualquer SNC são consequência da perda massiva de albumina e outras proteínas na urina: má progressão ponderal, hipotonia e cardiomegalia; susceptibilidade aumentada às infecções; hipotiroidismo; hiperlipidémia e hipercoagulabilidade.

As alterações histopatológicas características do SNF envolvem apenas o córtex renal e evoluem com a idade, passando de dilatações iniciais dos túbulos renais (predominantemente dos proximais e com disposição radial) até anomalias glomerulares e túbulo-intersticiais graves aos 1-2 anos de idade. Em microscopia electrónica identifica-se uma membrana basal glomerular fina e ausência dos pedicelos dos podócitos. Os aspectos mais sugestivos encontram-se habitualmente nas biópsias renais realizadas 3-8 meses após o nascimento ⁽¹⁾.

Ecograficamente, durante os primeiros dois meses de vida, encontram-se rins de dimensões normais, mas com córtex hiperecogénico. Dos dois aos 12 meses, os achados comuns compreendem adicionalmente nefromegalia e perda da diferenciação cortico-medular e, depois dos 12 meses, diminuição das dimensões renais ⁽¹⁾.

O gene responsável pelo SNF foi localizado no cromossoma 19q13.1 e designado por NPHS1 ⁽⁵⁾. O produto deste gene é a nefrina, proteína transmembranária das fendas inter-podócitos. Das mutações já identificadas, duas estão presentes em mais de 90% dos doentes finlandeses

com SNF: Fin-major (delecção 2-bp no exão 2) e Fin-minor (mutação nonsense no exão 26) ⁽¹⁾. Mutações neste mesmo gene são responsáveis por muitos dos casos não oriundos da Finlândia ⁽⁶⁾.

O diagnóstico pré-natal é possível, baseado na determinação da α -fetoproteína no líquido amniótico ou, preferencialmente, na identificação de uma mutação no gene NPHS1 em biópsia das vilosidades coriônicas ⁽¹⁾.

O protocolo terapêutico que aqui se apresenta baseia-se nos avanços registados nos últimos anos na terapêutica de suporte, suplementação nutricional, diálise peritoneal crónica e transplantação renal na infância, os quais permitem modificar significativamente o prognóstico e a qualidade de vida dos doentes com SNC ^(1,2).

Protocolo Terapêutico SNC

Nas crianças com SNC o alvo de todas as decisões terapêuticas deve ser a transplantação renal, única terapêutica "curativa" no momento. Os objectivos do tratamento médico passam, assim, por controlar o edema, conseguir uma nutrição adequada, reduzir a proteinúria, prevenir e tratar precocemente as infecções, prevenir os fenómenos trombo-embólicos e corrigir as alterações endócrino-metabólicas coexistentes, de forma a permitir à criança atingir um peso e tamanho corporal compatíveis com a transplantação renal ^(1,2).

Analisa-se em seguida, as medidas terapêuticas mais recentemente propostas com vista a atingir de cada um destes objectivos.

1. Controlo do edema e crescimento

- Infusões de albumina humana dessalgada a 20% (3-4 g/kg) desde o diagnóstico, com frequência ajustada de forma a manter albuminémia > 15g/L. Inicialmente, poderão ser necessárias infusões diárias, divididas em três ou quatro doses. Concomitantemente, deve ser administrada furosemida (0,5-1 mg/kg).

Os doentes com SNC que não de tipo Finlandês podem apresentar perdas proteicas menos graves, requerendo uma terapêutica de substituição com albumina menos agressiva.

O valor de albuminémia pretendido (≥ 15 g/L) é aquele que permite, simultaneamente, o crescimento dos doentes e o controlo do edema ^(1,2). Aumentar a dose de albumina administrada apenas conduz a maiores perdas urinárias e a um ciclo vicioso, com agravamento do edema, sobrecarga hídrica e insuficiência cardíaca.

- Diuréticos potentes, diariamente (furosemida 1-2 mg/kg/dose 3 a 4 x dia ou metolazona), quando não se consegue um adequado controlo do edema, apesar da optimização das infusões de albumina.

- Nutrição adequada, i.e., dieta hipossalina (aporte máximo de sódio na dieta de 200 mg/dia) e hipercalórica,

fornecendo 130 kcal/kg/dia e 4g/kg/dia de proteínas (10-14% das calorias derivadas das proteínas, 40-50% dos lípidos e 40-50% dos carboidratos). O aporte suplementar de proteínas é feito utilizando hidrolizados proteicos à base de caseína e o calórico com polímeros de glucose.

Há alguns anos advogava-se a instituição de restrição hídrica nestes doentes, o que conduzia frequentemente a diarreia osmótica. Actualmente, pretende-se um aporte hídrico de 100-130 ml/kg/dia, enquanto a função renal estiver mantida. Todos os doentes necessitam de alimentação por sonda naso-gástrica para garantir estes aportes energéticos, se necessário a débito contínuo, nomeadamente durante o período nocturno. Excepcionalmente, poderá ser necessário realizar gastrostomia.

- Suplementos vitamínicos e minerais: vitamina D2 (1000 - 2000 UI/dia), vitamina E (2,5-3 mg/dia), vitaminas hidrossolúveis (dose recomendada para a idade), magnésio (40-60 mg/Kg/dia) e cálcio (500 mg <6 meses, 750 mg 6-12 meses e 1000 mg >12 meses; se cálcio ionizado baixo).

2. Redução da proteinúria

- Inibidores do enzima de conversão da angiotensina (IECAs) (captopril - 2-4 mg/kg/dia ou enalapril - 0,2-0,5 mg/kg/dia), associados, se necessário, a indometacina (0,75-2 mg/kg/dia).

Os IECAs reduzem a proteinúria através de diversos mecanismos, nomeadamente mediante uma redução do fluxo capilar glomerular (consequência de vasodilatação da arteríola aferente) e da pressão intra e transcápsular glomerular e uma modificação da selectividade da membrana glomerular. A sua eficácia tinha já sido demonstrada experimental e clinicamente na microproteinúria diabética e nalguns casos de síndrome nefrótica cortico-resistente, nomeadamente através da passagem de proteinúria não selectiva a selectiva e da elevação significativa das proteínas totais e da albumina séricas^(7,8). A indometacina tem um efeito aditivo na redução da proteinúria, por diminuição do DFG^(9,10).

Os estudos publicados em que foi utilizada esta terapêutica são em número reduzido, com séries de doentes limitadas e de características não homogêneas. Os resultados não são, portanto, passíveis de generalização (Quadro III). O efeito terapêutico máximo observa-se cerca de 6 semanas após o início do tratamento⁽⁹⁾. Segundo a experiência pessoal de Holmberg *et al.*, nos casos de SNC tipo Finlandês, esta terapêutica parece ser eficaz apenas nos doentes não homocigóticos para a mutação Fin-major⁽¹⁾. Nos casos em que foi eficaz, permitiu prescindir das infusões de albumina e tornou a abordagem clínica dos doentes consideravelmente mais fácil, devido ao aumento do bem-estar, secundário à diminuição do edema^(3,11,12). Além da doença renal subjacente, também os polimorfismos do gene ACE podem influenciar a resposta individual aos IECAs⁽⁹⁾.

Contudo, esta terapêutica comporta um risco de redução do DFG, hipervolemia e alterações hidro-electrolíticas⁽¹⁾. Tal como em outras patologias, os dados encontrados relativamente à evolução da função renal após o início da terapêutica com os IECAs não são consensuais (Quadro III)^(9,10,13-15), sendo de realçar, no entanto, que foi demonstrado experimentalmente que atrasa o desenvolvimento da lesão renal⁽¹⁶⁾.

Quadro III
Terapêutica para redução da proteinúria.
(EMD - Esclerose mesangial difusa; EFS - Esclerose focal e segmentar)

	Tipo SNC	Fármaco(s)	Proteinúria	TFG
Pomeranz et al (34)	1 Finlandês	Captopril Indometacina	↓↓	1 N 1 ↓
Birnbacher et al (35)	1 Finlandês	Captopril	=	
Guez et al (9)	2 Finlandês	Captopril→ Enalapril	↓↓	N
Heaton et al (10)	1 Finlandês 1 EMD	Captopril Indometacina	↓↓	N
Licht et al (3)	4 EMD 1 EFS	Captopril Indometacina (± Nefrectomia unilateral)	↓↓	2 ↓ 3 N

3. Prevenção e tratamento precoce das infecções

Devido às perdas urinárias de gamaglobulina e factores do complemento B e D, os doentes com síndrome nefrótica têm uma susceptibilidade aumentada a infecções causadas por bactérias capsuladas, tais como o *Pneumococcus*, mas também por *Staphylococcus* e gram negativos entéricos. No sentido de as prevenir, recomenda-se tradicionalmente a utilização profiláctica de penicilina. Um estudo mais recente não comprovou, no entanto, que a antibioticoterapia profiláctica modificasse a incidência de infecções sépticas em doentes com SNC⁽¹⁷⁾.

O mais importante é manter um elevado grau de susceptibilidade para infecções sépticas, cujos sintomas nestes doentes são com frequência vagos e mascarados por sinais de infecções focais ocorrendo simultaneamente. Além disso, encontra-se leucocitose e elevação da proteína C reactiva em apenas 50 e 85% dos episódios sépticos, respectivamente⁽²⁾. Recomenda-se, assim, o início precoce de antibioticoterapia de largo espectro, eventualmente associada a gamaglobulina inespecífica (300-400 mg/Kg).

O uso profilático de gamaglobulina não está indicado, uma vez que as imunoglobulinas infundidas são rapidamente perdidas na urina (a semi-vida da IgG administrada é de 10-12h). Mesmo a sua utilização na suspeita de infecção é alvo de alguma controvérsia, atendendo a que os

preparados comerciais de gamaglobulinas contêm títulos relativamente baixos de IgG contra as principais bactérias responsáveis pelos episódios sépticos nestes doentes ⁽²⁾. Assim sendo, a decisão de usar infusões de gamaglobulina será ponderada em cada caso em função da relação risco/benefício para o doente.

No que diz respeito às imunizações, o grupo Finlandês considera que, havendo um benefício questionável (devido a provável deficiente nível final de anticorpos), não devem ser administradas vacinas durante o período nefrótico. No entanto, se atendermos a propostas mais actuais da literatura, que recomendam a aplicação de vacinas, e em particular da vacina anti-pneumocócica conjugada, em doentes com outras formas de SN ou com quadros de imunossupressão ⁽¹⁸⁾, parece-nos aconselhável iniciar o plano de imunizações logo que o quadro nefrótico se encontre mais estabilizado com as medidas terapêuticas propostas. O plano de vacinação poderá sofrer adaptações, sobreponíveis às realizadas em crianças imunodeprimidas.

4. Prevenção de fenómenos trombo-embólicos

As alterações da coagulação nos doentes com SNC podem traduzir-se por uma alteração do Tempo de Tromboplastina Parcial activada (APTT), muitas vezes acompanhada por um prolongamento do Tempo de Protrombina (TP) ^(1,2). Para prevenção das complicações tromboticas associadas, o grupo Finlandês advoga a anticoagulação com warfarina, desde as 3-4 semanas de vida, ajustando a dose de forma a manter o INR entre 1,5 e 2. Com efeito, Holmberg *et al* descreveram uma redução da incidência de complicações tromboembólicas com a utilização de anticoagulantes orais, enquanto as crianças com SNF sob terapêutica com ácido acetilsalicílico e dipiridamol continuavam a registar complicações vasculares. ⁽²⁾ O grande problema com a realização desta terapêutica reside na dificuldade em obter níveis estáveis de anticoagulação em crianças pequenas, e em especial naquelas com SN, em que há perda urinária de proteínas de transporte dos fármacos, obrigando a uma monitorização regular do INR, mas comportando, mesmo assim, um risco importante de complicações hemorrágicas. Como alternativa, propõe-se a utilização de terapêutica com heparinas de baixo peso molecular (fraxi e enoxaparina), cuja segurança e eficácia na criança foram demonstradas ⁽¹⁹⁾. A terapêutica com estes fármacos permite obter um efeito anticoagulante mais previsível, com necessidade mínima de monitorização laboratorial e ajuste de dose, o que representa uma vantagem importante na criança ⁽²⁰⁾. A monitorização da terapêutica é realizada em função dos níveis de anti-factor Xa ⁽¹⁹⁾. Adicionalmente, a incidência de complicações, como osteoporose e trombocitopenia é baixa ⁽²⁰⁾; no entanto, o risco de hemorragia deve ser considerado semelhante ao registado com doses anti-trombóticas equivalentes de

heparina não-fractionada ⁽¹⁹⁾. A sua eficácia na profilaxia de complicações tromboticas em doentes com SN de outras etiologias foi demonstrada no adulto ⁽²¹⁾.

Nos doentes sob terapêutica com warfarina, esta deve ser suspensa antes de intervenções cirúrgicas ou vasculares (por exemplo, colocação de catéter venoso central, de que estes doentes necessitam permanentemente, pelo menos no primeiro ano de vida). Administrar antitrombina III 50 U/Kg ev 1h antes do procedimento.

5. Correção de alterações endócrino-metabólicas Hipotiroidismo

Nos doentes com SNC a concentração sérica de tiroxina é sempre baixa e a de TSH pode ser normal no início, mas aumenta na maioria deles durante os primeiros meses de vida. Assim sendo, a opção actual é a de realizar terapêutica de substituição com L-tiroxina desde o nascimento/diagnóstico; ajustando a dose de acordo com os níveis de TSH ^(1,2) e com apoio de Endocrinologia.

Hipertrigliceridemia e Hipercolesterolemia

Com o intuito de aumentar a relação de ácidos gordos polinsaturados/saturados procede-se à suplementação da dieta com ácidos gordos ómega 3, os quais actuam também como factores de protecção do endotélio ^(1,2). Nos casos em que se mantenha uma hiperlipidemia marcada, aconselha-se a terapêutica com inibidor da HMG-CoA reductase (por exemplo, pravastatina, na dose inicial de 5mg/dia e ajustada seguidamente em função do peso e dos níveis séricos de colesterol e creatino-fosfoquinase) ⁽²²⁾.

6. Anemia

A anemia por défice de produção é comum nos doentes com SNC, mesmo antes da fase de insuficiência renal. Nestes casos, advoga-se a terapêutica com eritropoietina, ferro e ácido fólico.

Com este plano terapêutico é possível conseguir um crescimento e desenvolvimento psicomotor mais adequados das crianças com SNC ⁽²⁾, embora exista habitualmente alguma limitação na área motora, devido à hipotonia muscular.

O passo seguinte consiste na realização de nefrectomia uni ou bilateral, seguida habitualmente de diálise peritoneal crónica (DPC).

Para Holmberg *et al*, o objectivo da terapêutica desde o nascimento deverá ser a realização de nefrectomia bilateral, seguida de diálise peritoneal e transplantação renal numa idade tão precoce quanto possível (logo que tenham atingido 7 kg de peso) ⁽²⁾. Os objectivos da nefrectomia bilateral, seguida de DPC são eliminar a proteinúria e corrigir as alterações proteicas, lipídicas e da coagulação antes da transplantação renal; otimizar o estado nutricional e

reduzir o risco de infecções na altura daquele ^(1,2). De acordo com a sua experiência, as crianças com crescimento sub-ótimo até então, uma vez nefrectomizadas têm um crescimento compensatório, atingindo um peso compatível com a transplantação renal (9 kg) 3-4 meses depois ⁽²⁾. As alterações lípidicas melhoram, mas não se corrigem por completo ⁽²³⁾. Estes autores consideram que a nefrectomia unilateral, além de não eliminar a necessidade de suporte nutricional agressivo e de infusões de albumina, conduz ao desenvolvimento mais rápido de insuficiência renal, com consequente quebra no crescimento ^(24,25). No entanto, alguns centros optam por realizar nefrectomia unilateral como forma de reduzir a proteinúria e tornar a terapêutica de substituição renal mais fácil ^(3,25,26). Esta pode ser utilizada, inclusivamente em combinação com a terapêutica com IECA e indometacina, aparentemente com melhores resultados no que diz respeito ao crescimento e desenvolvimento do que a nefrectomia bilateral ⁽³⁾. Com base nestes resultados, Licht *et al* sugerem um modelo faseado de tratamento do SNC que nos parece adequado face aos conhecimentos actuais nesta matéria (Figura 1) ⁽³⁾.

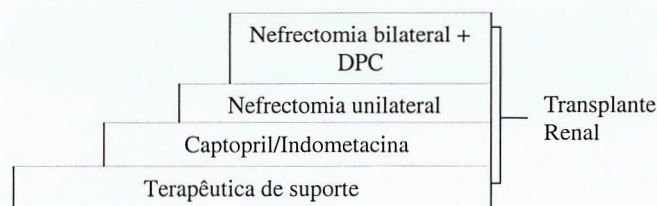


Fig.1- Tratamento faseado do SNC no Childrens Hospital da Universidade de Colônia. Cada passo representa uma modalidade de tratamento que é adicionada à terapêutica em curso se não tiver havido resposta (definida como um aumento das proteínas totais e da creatinina séricas e redução do edema). In *Pediatr Nephrol* 2000, 14: 1077-1082 (3).

Embora o primeiro relato de transplante renal bem sucedido no SNC date de 1973 ⁽²⁷⁾, foram os excelentes resultados a longo prazo após transplantação renal apresentados por Mahan *et al* ⁽²⁸⁾ que modificaram a estratégia de tratamento do SNC. Desde então, são conhecidos os resultados de duas séries representativas de doentes com SNC submetidos a transplante renal. Na de Qvist *et al*, 1999, Finlândia (n=49), verificou-se uma taxa de sobrevivência do enxerto renal 7 anos após a transplantação de 94% para doadores vivos e de 79% para doadores cadáveres, mantendo em ambos os casos uma função renal estável. Os melhores resultados observaram-se nos doentes transplantados com mais de 2 anos de idade ⁽²⁹⁾. Na de Kvim *et al*, 1998, USA (n=78), é relatada uma sobrevivência do enxerto em 79,5% (doadores vivos) e 50% (doadores cadáveres) dos doentes. Também aqui se verificaram melhores resul-

tados quando a transplantação renal foi realizada depois dos 2 anos. Em comparação com as crianças transplantadas por outra patologia de base, nos doentes com SNC registou-se uma maior incidência de trombose vascular e de mortalidade com enxerto renal funcionando (fundamentalmente devida a infecções) ⁽³⁰⁾.

O principal risco após o transplante renal é a recorrência de SN, a qual atingiu uma prevalência de 24% na série de Qvist *et al* ⁽²⁹⁾. O síndrome nefrótico pós-transplantação parece resultar de uma resposta imunológica à nefrina ⁽³¹⁾. Nalguns doentes obteve-se uma remissão após terapêutica com corticóides, associados ou não a ciclofosfamida; tendo outros perdido o transplante ^(32,33).

Embora entre nós a transplantação renal não seja ainda facilmente concretizável nos primeiros dois anos de vida, o facto de se conseguir (mediante a aplicação deste protocolo) aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida destas crianças até uma idade em que a transplantação renal seja viável e com probabilidades de sucesso a longo prazo representa já um avanço enorme.

Bibliografia

- Holmberg C, Jalanko H, Tryggvason K, Rapola J. Congenital nephrotic syndrome. In Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. *Nephrology*, 4th edition. 1999. *Williams and Wilkins*, Baltimore: 765-77.
- Holmberg C, Antikainen M, Ronnholm K, Ala-Houhala M, Jalanko H. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 87-93.
- Licht C, Eifinger F, Gharib M, Offner G, Michalk D, Querfeld U. A stepwise approach to the treatment of early onset nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000, 14: 1077-82.
- Habib R. Nephrotic syndrome in the 1st year of life. *Pediatr Nephrol* 1993, 7: 347-53.
- Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H *et al*. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein - nephrin - is mutated in congenital nephritic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1: 575-82.
- Fuchshuber A, Niaudet P, Gribouval O, Jean G, Gubler MC, Broyer M *et al*. Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: linkage to the locus in a non-Finnish population. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 135-38.
- Delucchi A, Cano F, Rodriguez E, Wolff E, Gonzalez X, Cumsille M. Enalapril and prednisone in children with nephrotic range proteinuria. *Pediatr Nephrol* 2000, 14: 1888-93.
- Fabbri A, Cocchi R, Degli Esposti E, Lucatello A. Anti-proteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with primary glomerular disease and normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 1 (Suppl): 81-3.
- Haas M, Yilmaz N, Aschmidt A, Neyer U, Arneitz K, Stummvoll HK *et al*. Angiotensin-converting enzyme polymorphism determines the antiproteinuric and systemic hemodynamic effect of enalapril in patients with proteinuric renal disease. *Kidney Blood Press Res* 1998; 21: 66-9.
- Heeg JE, Jong PE de, Zeeuw D de. Additive antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and non-steroidal anti-inflammatory drug therapy: a clue to the mechanism of action. *Clin Sci* 1991; 81: 367-72.
- Guez S, Giani M, Melzi ML, Antignac C, Assael B. Adequate clini-

- cal control of congenital nephroic syndrome by enalapril. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 130-2.
12. Heaton P, Smales O, Wong W. Congenital nephroic syndrome responsive to captopril and indometacin. *Arch Dis Child* 1999; 81: 174-5.
 13. Trachtman H, Gauthier B. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor therapy on proteinuria in children with renal disease. *J Pediatr* 1998; 112: 295-8.
 14. Pomeranz A, Wolach B, Bernheim J, Korzets Z, Bernheim J. Successful treatment of Finnish congenital nephrotic syndrome with captopril and indomethacin. *J Pediatr* 1995; 126: 140-2.
 15. Birnbacher R, Farster E, Aufritsch C. Angiotensin converting enzyme inhibitor does not reduce proteinuria in an infant with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 400.
 16. Lapinski R, Perico N, Remuzzi A, Sangalli F, Benigni A, Remuzzi G. Angiotensin II modulates glomerular capillary permselectivity in rat isolated perfused kidney. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 653-60.
 17. Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H. Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 1999; 11: 148-152.
 18. Enke B, Ehnich JHH. Vaccination of children with kidney disease. *European Society for Pediatric Nephrology Handbook* 2002.
 19. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001 119 (Suppl); 344S-70S.
 20. Albisetti M, Andrew M. Low molecular weight heparin in children. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 71-7.
 21. Rostoker G, Durand-Zaleski I, Petit-Phar M, Bem Maadi A, Jazaerli N, Radier C *et al.* Prevention of thrombotic complications of the nephritic syndrome by the low-molecular-weight heparin enoxaparin. *Nephron* 1995; 69: 20-8.
 22. Sanjad SA, Al-Abbad A, Al-Shorafa S. Management of hyperlipidemia in children with refractory nephritic syndrome: the effect of statin therapy. *J Pediatr* 1997; 470.
 23. Antikainen M. Protein and lipid metabolism in nephritic infants on peritoneal dialysis after nephrectomy. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 428-33.
 24. Holmberg C, Jalanko H, Koskimies O, Leijala M, Salmela K, Eklund B *et al.* Renal transplantation in children with congenital nephritic syndrome of the Finnish type. *Transplant Proc* 1990; 22: 158-9.
 25. Coulthard MG. Management of Finnish congenital nephritic syndrome by unilateral nephrectomy. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 451-3.
 26. Mattoo TK, Al-Sowailam AM, Al-Harbi MS, Mahmood MA, Katawee Y, Hassab MH. Nephrotic syndrome in the 1st year of life and the role of unilateral nephrectomy. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 16-8.
 27. Hoyer J, Kjellstrand, Simmons R, Najarian J, Mauer S, Buselmeier T *et al.* Successful renal transplantation in three children with congenital nephritic syndrome. *Lancet* 1973; 1410-2.
 28. Mahan J, Mauer S, Sibley R, Vernier R. Congenital nephrotic syndrome: evolution of medical management and results of renal transplantation. *J Pediatr* 1984; 105: 549-57.
 29. Qvist E, Laine J, Rannholm K, Jalanko H, Leijala M, Holmberg C. Graft function 5-7 years after renal transplantation in early childhood. *Transplantation* 1999; 67: 1043-9.
 30. Kim S, Stablein D, Harmon W. Renal transplantation in children with congenital nephrotic syndrome: a report of the North American Pediatric Renal Cooperation. *Pediatr Transplant* 1998: 305-8.
 31. Wang SX, Ahola H, Palmén T, Solin ML, Luimula P, Holthafer H. Recurrence Of Nephrotic syndrome after transplantation in CNF is due to autoantibodies to nephrin. *Exp Nephrol* 2001; 9: 327-31.
 32. Laine J, Jalanko H, Holthofer H, Krogerus L, Rapola J, von Willebrand E *et al.* Post-transplantation nephrosis in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Kidney Int* 1993; 44: 867-74.
 33. Flynn JT, Schulman SL, deChadarevian JP, Dunn SP, Kaiser BA, Polinsky MS *et al.* Treatment of steroid resistant post-transplant nephrotic syndrome with cyclophosphamide in a child with congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 535-55.