

이식 후 재발하는 일차성 신증후군의 치료

서울대학교병원 소아청소년과¹, 서울대학교 의과대학 신장연구소², 희귀질환 진단치료기술 연구사업단³

강희경^{1,2,3} · 하일수^{1,2}

Treatment of Recurrent Nephrotic Syndrome after Transplantation

Hee Gyung Kang, M.D.^{1,2,3} and Il-Soo Ha, M.D.^{1,2}

Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital¹, Kidney Research Institute, Seoul National University College of Medicine², Research Center for Rare Diseases³, Seoul, Korea

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is the most common glomerulopathy that progresses to end-stage renal disease in children. It is also notorious for frequent recurrence after transplantation. The recurrence of FSGS after transplant leads to the loss of the grafts in nearly half of the recurrent cases, especially in those who did not respond to treatment. Remission can be achieved in majority of the recurrent patients as long as the treatment is initiated early enough (<48 hours after onset). Since recurrence typically manifests as massive proteinuria, usually within a few days after the engraftment, close monitoring of proteinuria and prompt treatment on recurrence is advisable. Plasmapheresis to remove the 'circulating factor' been used as a mainstay of treatment of the recurrence; on each session, one to two times of plasma volume is exchanged, and the treatment is continued for 8~12 sessions or until remission is achieved. High dose cyclosporine is another arm of commonly practiced treatment with good result. Recently, depletion of B cells by rituximab has been tried as another option of treatment of recurrence, with excellent response by some and no response by others. Again, prompt administration of the treatment seems critical to achieve remission. The efficacy of pre-emptive, prophylactic plasmapheresis before transplantation is controversial. In summary, the recurrence of primary FSGS is observed in more than half of the children after transplantation. Prompt initiation of treatment would improve the survival. To improve the prognosis of recurrent primary nephrotic syndrome/FSGS, close monitoring and multidisciplinary approach is required.

Key Words: Nephrotic syndrome, Recurrence, Treatment outcome, Child, Focal segmental glomerulosclerosis, Plasmapheresis
중심 단어: 신증후군, 재발, 치료결과, 소아, 국소분절사구체경화증, 혈장교환술

서 론

1) 일차성 신증후군

소아의 일차성 신증후군은 대개의 경우 스테로이드 등의 약물 치료에 잘 반응하지만 일부에서는 반응하지 않고 말기신부전으로 진행한다. 그 결과, 투석이나 신장이식의 신대체요법이 필요한 소아환자 중 일차성 신증후군을 그 원인질환으로 하는 경우가 전체 말기 신부전 환자의 10~20%를 차지한다(1). 약제불응성 신증후군의 대표적인 질환은 국소분절사구체경화증(focal segmental glo-

merulosclerosis, FSGS)으로, 이는 일차성 신증후군의 약 8%를 차지하며 소아와 청소년 인구 100만 명당 2명 정도의 유병률을 보인다(2). 일차성 FSGS의 65~80%는 소아 신증후군의 1차 약제인 스테로이드에 반응하지 않으며 40~70%가 10년 내에 만성 신부전으로 진행하는데, 이러한 약제불응성 신증후군 또는 FSGS는 말기 신부전에 이르러 신대체요법을 시행하였을 때 재발할 수 있는 대표적인 질환이다(3-5). 한편, FSGS의 병리소견은 HIV, parvovirus 감염이나 captopril, pamidronate, heroin, lithium 등의 약물 독성, 역류성 신병증이나 비만 등의 신사구체 과부하의 경우에도 보일 수 있으며 신사구체 상피세포(glomerular epithelial cell, 즉 podocyte)의 주요 유전자, 즉 nephrin (NPHS1), podocin (NPHS2), *Wilms tumor 1 (WT1)*, laminin, transient receptor potential cation 6 (TRPC6)와 formin 등의 유전적 이상이 있을 때와 미토콘드리아병증에서도 발생할 수 있으므로

책임저자 : 하일수, 서울시 종로구 대학로 101번지
서울대학교병원 소아청소년과, 110-744
Tel: 02-2072-2858, Fax: 02-2072-0274
E-mail: ilsooha@snu.ac.kr

접수일 : 2011년 5월 30일, 게재승인일 : 2011년 5월 31일
학술대회 발표: 2010년 대한이식학회 추계학술대회 초청강연

일차성 FSGS를 진단하기 위해서는 앞서 언급된 이차성 원인의 동반 여부를 확인하여야 한다(6).

2) FSGS의 재발

이식 후 FSGS의 재발은 이식 후 다량의 단백뇨(>1 g/day, 소변 단백/크레아티닌 >1~1.5 mg/mg)로 나타난다. 재발 시기에 따라 이식 후 48시간 이내 발병하는 급속 재발, 이식 후 1개월 이내의 조기 재발과 1개월 이후의 후기 재발로 구분할 수 있는데, 이 중 이식 후 48시간 이내에 혈중 알부민의 감소와 더불어 다량의 단백뇨가 발생하는 급속 재발이 가장 흔하다. 이식 후 첫 2년 내에 언제든지 발병 가능하며, 만성거부반응과 함께 이식신장에서 보이는 단백뇨의 가장 흔한 원인이 되는데(6), 조직검사에서 전형적인 사구체경화가 발견되는 것은 재발 이후 수 주가 경과한 후이며, 재발 직후에는 전자현미경 소견에서 사구체 상피세포 족돌기의 effacement만이 유일한 소견일 수 있다.

FSGS의 재발은 이식신장 기능 회복의 지연 및 저하, 급성 세뇨관 괴사 및 급성 거부반응과 동반되는 경우가 많고 신증후군의 관해(remission)를 유도하지 못하면 이식신장의 생존에 악영향을 끼치며, 치료가 지연되면 예후가 좋지 않은 경우가 많으므로 신속히 치료해야 한다(1,7-9).

재발의 위험성이 높은 FSGS는 5~6세 이후에 부종과 저알부민혈증을 동반한 신증후군으로 발현하여 빠르게(3년 이내) 말기 신부전으로 진행한 환자로서, 이차성 FSGS의 가능성이 배제된 일차성 FSGS의 경우이다(10,11). 이런 경우에는 이식을 계획할 때부터 재발의 가능성을 염두에 두고 적극적인 모니터링, 즉 이식 첫 주에는 매일 1회 이상, 2~4주에는 주 1회 이상의 소변 검사 및 소변 단백 정량(소변 단백/크레아티닌) 검사를 하여 재발을 조기 발견하여 적극적으로 치료한다. 현재까지 알려진 이식 후 재발 FSGS의 치료 방법은 다음과 같다.

3) 이식 후 재발한 FSGS에 대한 치료

(1) 혈장교환

유전자 이상이나 다른 동반질환, 즉 미토콘드리아병증이나 비만, 역류성 신병증 등에 의한 이차성 FSGS를 제외한 일차성 FSGS, 즉 원인을 아직 알지 못하는 FSGS는 신장 자체의 문제가 아닌 순환 인자(circulating factor)에 의해 발병한다고 생각되는데, 이러한 개념은 일차성 FSGS가 이식 후에 재발하는 현상의 관찰로부터 시작되었다(8,12). 따라서 이식 후 재발한 FSGS의 일차적인 치료는 순환인자를 제거하는 혈장교환이다.

혈장교환은 환자의 혈액에서 문제가 되는 인자가 포함된 혈장을 제거하고 4~5% 알부민 용액 또는 신선냉동 혈장(fresh frozen plasma)을 대신 넣어주는 치료이다. 이를 위해서는 중심정맥카테터가 필요하며, 혈장교환에 사용되는 membrane의 특성 때문에 혈장교환을 하는 동안에는 enalapril 등의 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)를 사용하지 않는 것이 원칙이다. 통상 3일 연속 후 격일 또는 초기부터 격일로 혈장교환을 하면서 치료의 반응을 관찰하는데, 반응이 4~6주 지연되어 나타나는 경우도 있으므로 치료에 바로 호전되지 않더라도 일단 혈장교환을 유지하는 것이 권장된다.

혈장교환 단독으로 FSGS의 재발을 치료하는 경우는 드물기 때문에 혈장교환 단독의 치료효과를 평가하기는 어려우나, 대체로 50~90%의 증례에서 반응을 보인다고 보고되고 있다. 일부 환자에서는 집중적인 혈장교환으로도 신증후군의 관해를 얻을 수 없는데, 이 경우 1) 치료가 재발 48시간 이후에 시작되어 이미 신사구체에 비가역적인 변화가 일어났거나 2) 혈장교환으로 호전되지 않는 FSGS의 아형일 가능성의 두 가지 원인을 생각할 수 있다. 혈장교환으로 호전되지 않는 FSGS의 아형은 치료 전에 감별할 수 있는 방법이 아직 없으므로 FSGS가 재발하는 경우 신속히 혈장교환을 시도하여 4~6주간 또는 관해가 올 때까지 지속하는 것을 고려할 수 있다.

(2) Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RA-AS) axis inhibition

혈장교환과 더불어 FSGS의 재발에 기본적으로 고려해야 할 약제로, enalapril, ramipril 등의 ACEI와 losartan 등의 angiotensin receptor blocker (ARB), 그리고 최근 사용되기 시작한 renin inhibitor (aliskiren 등)가 있다. 이들은 RAAS axis의 억제를 통하여 신사구체의 내압을 감소시키므로 사구체병증으로 인한 단백뇨를 감소시키며 장기적으로 신기능 악화를 늦추는 효과가 기대된다(7,13).

(3) Cyclosporine

Cyclosporine은 스테로이드에 반응하지 않는 신증후군에 일차적으로 사용되는 약제로, 스테로이드 불응성 신증후군 환자의 50%가 cyclosporine에 반응한다고 보고되고 있다. 신증후군에서의 이 약제의 작용기전은 1) 신증후군의 원인으로 추정되는 면역세포의 억제, 2) 신사구체 상피세포의 actin cytoskeleton의 안정화를 통한 신사구체 상피세포의 정상화와 3) 신사구체의 혈 역학적 변화이다(14-16).

이식 후 재발하는 신증후군에 대해서 Banfi 등(17) 및 Schwarz 등(18)은 cyclosporine이 효과가 없다고 보고하

였으나, Ingulli와 Tejani(11), Raafat 등(19)은 cyclosporine의 용량을 6~35 mg/kg/일로 단계적으로 증량하였을 때 60일 이내에 관해가 온 것을 보고하였다. 이후 재발한 신증후군에서 동반되는 저알부민혈증으로 인하여 체내 단백에 결합된 cyclosporine의 절대량이 감소하고 이에 cyclosporine의 효과가 감소하므로 혈중 cyclosporine 농도를 혈중 알부민 농도가 정상인 경우보다 더 높게 유지하여야 한다는 이론이 제기되었고, 이후 초기 정주투여(3 mg/kg)를 비롯하여 cyclosporine의 혈중농도를 250~350 ng/mL로 유지하는 고용량 cyclosporine 요법으로 80% 이상의 환자에서 관해가 획득되는 것이 보고되었다(20,21). 그러나 이 역시 혈장교환 등 다른 치료와 병용되었으므로 cyclosporine 단독의 효과가 어떠한 것인지는 확실하지 않다.

근래 사용되고 있는 calcineurin inhibitor인 tacrolimus가 cyclosporine과 같은 효과가 있을 것인가에 대해서는 아직 논란이 있다. 그러나 일차성 신증후군에서 cyclosporine에 반응을 보이지 않거나 cyclosporine의 부작용을 호소하는 환자에서 tacrolimus가 효과를 보이는 것으로 미루어 볼 때, 이식 후 재발한 신증후군에서도 tacrolimus가 효과를 보일 수 있을 것으로 추정된다(22,23). 다만 tacrolimus의 경우에 고용량 요법을 적용해야 하는가에 대해서는 알려진 바 없다.

이식 후 신증후군이 재발한 환자가 고용량 cyclosporine 요법에 반응할 것인지를 미리 예측할 수 있는 방법은 아직 개발되지 않았다. 그러나 tacrolimus를 기본 면역억제제로 사용 중인 환자에서 신증후군이 재발하였다면 신증후군의 관해가 올 때까지 혈장교환과 함께 calcineurin inhibitors (CNI)를 고용량 cyclosporine 요법으로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

(4) Rituximab

Rituximab은 B-세포성 림프종의 치료약제로 개발된 항 CD20 단일클론항체로서, 이식후림프증식증과 이식 후 재발한 신증후군이 함께 발병한 환자에서 이식후림프증식증의 치료제로 사용한 후 신증후군이 함께 호전된 예가 보고된 이후 신증후군의 치료제로 시도되어 왔다(24). Rituximab은 혈장교환이 도입된 이래 신증후군의 근본적인 치료를 기대할 수 있는 약제로 최근 활발히 연구되었는데, 효과가 모든 환자에서 나타나는 것은 아니지만 많은 경우에 신증후군의 관해를 유도하거나 유지하는 데에 도움이 된다고 보고되었다(10,24-31). 따라서 특히 1~2주 간의 혈장교환에 반응하지 않는 이식 후 재발한 신증후군에서 rituximab의 사용을 고려할 수 있다. 염두에 둘 것은 이 치료로 plasma cell을 제외한 B-세포가 제거되고

이 효과가 6~9개월간 지속되므로 환자의 면역 기능, 특히 새로운 종류의 면역글로불린 생성을 요구하는 면역 기능이 저하된다는 것이다. 또한 장기 부작용으로 간질성 폐렴과 폐섬유화 등의 rituximab 연관 폐 손상의 가능성이 있으며, progressive multifocal leukoencephalopathy와 궤양성 대장염 또한 이 약제와 연관되어 보고된 바 있다(32,33).

(5) Cyclophosphamide

어린이의 신증후군에 있어서 cyclophosphamide는 자주 재발하는 스테로이드 반응성 신증후군의 재발 빈도를 낮출 수 있는 약제로 알려져 있다. 이식 후 재발하는 신증후군에 대해서는 1990년대에 그 효과가 보고된 바 있으나 이후에는 별로 사용되고 있지 않다.

4) 이식 후 신증후군 재발의 예방

이식 후 발생하는 신증후군을 예방하는 방법으로 그 효과가 입증된 방법은 현재 알려져 있지 않다. 신증후군 재발의 위험이 높은 고위험군에서 예방적 혈장교환을 시행한 예가 보고된 바 있으나(10,34-38), 고위험군에서의 재발률도 보고마다 다르므로 예방적 혈장교환이 효과가 있다는 보고에 대한 과학적인 근거는 확실하지 않다(10). 한편, 조작 가능한 인자로서 이식신장의 종류(생체 vs. 사체), 면역억제제의 종류(cyclosporine vs. tacrolimus), induction 여부, 이식 전 신 절제술 등이 재발에 영향을 준다는 보고들이 있으나 각각 반박하는 논문이 있고, 저자들의 경험으로도 이들은 재발 여부에 영향을 주지는 않았다.

결론

이식 후 재발하는 일차성 신증후군은 급성 거부반응과 더불어 이식신장의 생존에 악영향을 미치는 가장 중요한 요인이나, 아직까지 어떤 환자가 재발할 것인지 예측할 수 있는 방법이 알려져 있지 않다. 따라서 현재 소아기의 일차성 신증후군으로 인한 말기 신부전 환자에서 신장이식을 시행할 때 가장 적절한 대처방법은 재발의 고위험군, 즉 신증후군 발병연령 5~15세이며 급격한 신기능 악화(3년 이내)로 말기신부전에 이른 환자로써 유전성 FSGS를 유발하는 유전자 이상이 없는 것이 확인된 환자에 대하여 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 가이드라인에서와 같이 이식 후 첫 주에는 매일, 이후 4주간은 매주, 이후 1년간은 매 3개월마다, 이후에는 매년 소변검사를 하여 재발의 여부를 확인하고, 재발이 의심되거나 조직검사로 확진되는 경우 신속히 혈

장교환을 시행하며, 고용량 cyclosporine 요법과 rituximab 투여를 고려하는 것이다(39). 이를 위해서는 FSGS 또는 약제불응성 신증후군 환자에서의 적극적인 원인 질환 탐색 및 유전자 검사와, 이식 전후의 긴밀한 협진 체계가 필요할 것이다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: A080588).

REFERENCES

- 1) Baum MA, Stablein DM, Panzarino VM, Tejani A, Harmon WE, Alexander SR. Loss of living donor renal allograft survival advantage in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2001;59:328-33.
- 2) Stewart JH, McCredie MR, McDonald SP. The incidence of treated end-stage renal disease in New Zealand Maori and Pacific Island people and in Indigenous Australians. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:678-85.
- 3) Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; 334:878-83.
- 4) Pradhan M, Petro J, Palmer J, Meyers K, Baluarte HJ. Early use of plasmapheresis for recurrent post-transplant FSGS. *Pediatr Nephrol* 2003;18:934-8.
- 5) Kim SJ, Ha J, Jung IM, Ahn MS, Kim M, Lee HS, et al. Recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in Korean pediatric patients. *Pediatr Transplant* 2001;5:105-11.
- 6) Vinai M, Waber P, Seikaly MG. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft: an in-depth review. *Pediatr Transplant* 2010;14:314-25.
- 7) Hubsch H, Montané B, Abitbol C, Chandar J, Shariatmadar S, Ciancio G, et al. Recurrent focal glomerulosclerosis in pediatric renal allografts: the Miami experience. *Pediatr Nephrol* 2005;20:210-6.
- 8) Hoyer JR, Vernier RL, Najarian JS, Raji L, Simmons RL, Michael AF. Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *Lancet* 1972;2:343-8.
- 9) Baum MA. Outcomes after renal transplantation for FSGS in children. *Pediatr Transplant* 2004;8:329-33.
- 10) Hickson LJ, Gera M, Amer H, Iqbal CW, Moore TB, Milliner DS, et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation* 2009;87:1232-9.
- 11) Ingulli E, Tejani A. Incidence, treatment, and outcome of recurrent focal segmental glomerulosclerosis post-transplantation in 42 allografts in children--a single-center experience. *Transplantation* 1991;51:401-5.
- 12) McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2115-21.
- 13) Freiburger V, Amann K, Heemann U, Frank H. Effect of a triple blockade of the renin-angiotensin-system in recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Transpl Int* 2009;22:1110-3.
- 14) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, et al. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2177-85.
- 15) Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008;14:931-8.
- 16) Bensman A, Niaudet P. Non-immunologic mechanisms of calcineurin inhibitors explain its antiproteinuric effects in genetic glomerulopathies. *Pediatr Nephrol* 2010;25: 1197-9.
- 17) Banfi G, Colturri C, Montagnino G, Ponticelli C. The recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in kidney transplant patients treated with cyclosporine. *Transplantation* 1990;50:594-6.
- 18) Schwarz A, Krause PH, Offermann G, Keller F. Recurrent and de novo renal disease after kidney transplantation with or without cyclosporine A. *Am J Kidney Dis* 1991;17:524-31.
- 19) Raafat RH, Kalia A, Travis LB, Diven SC. High-dose oral cyclosporin therapy for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis* 2004;44: 50-6.
- 20) Salomon R, Gagnadoux MF, Niaudet P. Intravenous cyclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children. *Transplantation* 2003; 75:810-4.
- 21) Canaud G, Zuber J, Sberro R, Royale V, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant* 2009;9:1081-6.
- 22) van Husen M, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26:881-92.
- 23) Roberti I, Vyas S. Long-term outcome of children with steroid-resistant nephrotic syndrome treated with tacrolimus. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1117-24.
- 24) Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1660-3.
- 25) Hristea D, Hadaya K, Marangon N, Buhler L, Villard J, Morel P, et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation

- by plasmapheresis and rituximab. *Transpl Int* 2007;20:102-5.
- 26) Gossmann J, Scheuermann EH, Porubsky S, Kachel HG, Geiger H, Hauser IA. Abrogation of nephrotic proteinuria by rituximab treatment in a renal transplant patient with relapsed focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int* 2007;20:558-62.
- 27) Meyer TN, Thaiss F, Stahl RA. Immunoabsorption and rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int* 2007;20:1066-71.
- 28) Bayrakci US, Baskin E, Sakalli H, Karakayali H, Haberal M. Rituximab for post-transplant recurrences of FSGS. *Pediatr Transplant* 2009;13:240-3.
- 29) Dello Strologo L, Guzzo I, Laurenzi C, Vivarelli M, Parodi A, Barbano G, et al. Use of rituximab in focal glomerulosclerosis relapses after renal transplantation. *Transplantation* 2009;88:417-20.
- 30) Apeland T, Hartmann A. Rituximab therapy in early recurrent focal segmental sclerosis after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2091-4.
- 31) Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med* 2006;354:1961-3.
- 32) Ardelean DS, Gonska T, Wires S, Cutz E, Griffiths A, Harvey E, et al. Severe ulcerative colitis after rituximab therapy. *Pediatrics* 2010;126:e243-6.
- 33) Bitzan M, Anselmo M, Carpineta L. Rituximab (B-cell depleting antibody) associated lung injury (RALI): a pediatric case and systematic review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:922-34.
- 34) Couloures K, Pepkowitz SH, Goldfinger D, Kamil ES, Puliya DP. Preventing recurrence of focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation: a case report. *Pediatr Transplant* 2006;10:962-5.
- 35) Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, et al. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:2907-12.
- 36) Mahesh S, Del Rio M, Feuerstein D, Greenstein S, Schechner R, Tellis V, et al. Demographics and response to therapeutic plasma exchange in pediatric renal transplantation for focal glomerulosclerosis: a single center experience. *Pediatr Transplant* 2008;12:682-8.
- 37) Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, Komatsu Y, Akioka Y, Nagata M, et al. Effect of pre-and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Transplantation* 2001;71:628-33.
- 38) Valdivia P, Gonzalez Roncero F, Gentil MA, Jimenez F, Algarra G, Pereira P, et al. Plasmapheresis for the prophylaxis and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplant. *Transplant Proc* 2005;37:1473-4.
- 39) KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 3:S1-155.