

И.С. Костюшина¹, Т.В. Маргиева^{1, 2}, Т.Н. Гусарова¹, Г.Т. Яхьяева¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.А. Пушков¹, К.В. Савостьянов¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Случай нетяжелого течения врожденного нефротического синдрома

Контактная информация:

Костюшина Ирина Сергеевна, врач-нефролог отделения восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 134-07-43, e-mail: ira_137@mail.ru

Статья поступила: 22.07.2014 г., принята к печати: 24.11.2014 г.

Нефротический синдром — серьезное заболевание почек, исходом которого независимо от степени протеинурии может стать терминальная стадия почечной недостаточности. Прогноз и тактика терапии нефротического синдрома зависят как от морфологического диагноза, так и от причины возникновения данного заболевания. Следует учитывать тот факт, что врожденный нефротический синдром является резистентным к иммуносупрессивной терапии. Однако, ряд зарубежных авторов демонстрирует примеры эффективности применения иммуносупрессивных препаратов (стероиды и циклоспорин А) при некоторых семейных случаях нефротического синдрома. Своевременное выявление детей с генетически обусловленным нефротическим синдромом позволяет вовремя определиться с тактикой ведения пациента в каждом конкретном случае. Представленный в статье клинический пример описывает нетяжелое течение врожденного нефротического синдрома, причиной которого стала ранее не описанная в отечественной и зарубежной литературе мутация гена NPHS2. Авторы считают целесообразным введение молекулярно-генетического исследования в повседневную клиническую практику при всех случаях врожденного нефротического синдрома, а также при стероидрезистентном варианте нефротического синдрома.

Ключевые слова: врожденный нефротический синдром, NPHS1, NPHS2, генетика, дети, нефрин, подоцин, циклоспорин А.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (6): 62–65)

ВВЕДЕНИЕ

Нефротический синдром (НС) представляет собой симптомокомплекс, включающий протеинурию более 3,5 г/1,73 м² в сут, или более 40 мг/м² в час; гипоальбуминемию ниже 25 г/л, гиперлипидемию и отеки. Распространенность НС составляет примерно 1 случай на 6000 новорожденных в год [1].

Семейный (генетический) НС может быть связан с наличием генных мутаций, преимущественно рецессивного характера. Эти мутации ведут к нарушению биосинтеза и экспрессии белков, формирующих щелевую диафрагму между малыми отростками подоцитов. Наиболее изучены мутации NPHS1 (нарушение синтеза нефрина) и NPHS2 (нарушение синтеза подоцина).

I.S. Kostyushina¹, T.V. Margiyeva^{1, 2}, T.N. Gusarova¹, G.T. Yakhyayeva¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, A.A. Pushkov¹, K.V. Savostyanov¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

Case of Non-Severe Congenital Nephrotic Syndrome

Nephrotic syndrome is a severe renal disease that may result in the end-stage renal failure despite the extent of proteinuria. Prognosis and tactics of therapy of nephrotic syndrome depend both on the morphological diagnosis and on the cause of the disease. It ought to be considered that congenital nephrotic syndrome is resistant to immunosuppressive therapy. However, several foreign authors demonstrate cases of immunosuppressive therapy effectiveness (steroids and cyclosporine A) in a range of familial cases of nephrotic syndrome. Timely detection of children with genetically caused nephrotic syndrome allows to define the patient management tactics in each case on time. This clinical case represents non-severe course of congenital nephrotic syndrome caused by an NPHS2 gene mutation, which had not before been described neither in Russian nor in foreign literature. The authors deem introduction of the molecular genetic analysis to the routine clinical practice for all cases of congenital nephrotic syndrome and steroid-resistant nephrotic syndrome reasonable.

Key words: congenital nephrotic syndrome, NPHS1, NPHS2, genetics, children, nephrin, podocin, cyclosporine A.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (6): 62–65)

Врожденный НС финского типа является заболеванием аутосомно-рецессивного типа наследования и может проявляться уже внутриутробно (на 15-й нед беременности) или в течение первых 3 мес жизни. Синдром представлен полным симптомокомплексом, характерным для НС (высокий уровень протеинурии, гипопроteinемия, гиперлипидемия и отеки вплоть до анасарки), который быстро прогрессирует и приводит к терминальной стадии хронической болезни почек. Для детей с этой патологией также характерна низкая масса тела при рождении, увеличение плаценты (масса плаценты — около 25% массы тела новорожденного). Обычно новорожденный имеет фенотипические особенности: небольшой с низким мостиком нос, широкие роднички. Врожденный НС финского типа вызывается мутациями в гене *NPHS1*, кодирующем синтез белка нефрина. Ген расположен на 19-й хромосоме и состоит из 29 экзонов. Хотя мутации в основном наблюдаются у лиц финского происхождения (1 случай на 8200), имеются многочисленные описания данного синдрома у представителей других национальностей (более 60 мутаций). Среди финской популяции наиболее частыми мутациями (90% встречаемости) являются две: делеция в экзоне 2 (Fin-major) и нонсенс-мутация в 26-м экзоне (Fin-minor) [2].

Другой наиболее частой мутацией, приводящей к семейному аутосомно-рецессивному стероидрезистентному НС, является нарушение синтеза белка подоцина. Ежегодная заболеваемость в США составляет 16 на 100 000 населения. Чаще встречается среди пациентов азиатского происхождения, чем у европейцев. Подоцин кодируется геном *NPHS2*, который расположен на 1-й хромосоме (1q25) и состоит из 8 экзонов. Известно более 30 мутаций данного гена. Среди европейской популяции наиболее часто встречаются две мутации: *R138Q* и *R229Q*. Мутация *R138Q* обуславливает дебют НС на первом году жизни. Мутация *R229Q* встречается при развитии НС в более старшем возрасте, включая взрослых. Мутации *V180M* и *R238S* также связаны с более поздним началом НС (129 ± 12 мес) [3].

Учитывая наследственный генез болезни, применение иммуносупрессивных препаратов неэффективно; проводится патогенетическая (замедление почечного повреждения) и симптоматическая терапия (контроль артериального давления, электролитных нарушений, гемостаза, физического развития). Главная задача лечения заключается в уменьшении потери белка и предотвращении быстрого прогрессирования повреждения почечной ткани. В настоящее время антипротеинурическая и нефропротективная эффективность доказана для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [4] и блокаторов рецепторов ангиотензина II [5]. В то же время существует ряд исследований, согласно которым возможен ответ как на терапию стероидами, так и циклоспорином А в виде достижения ремиссии или уменьшения протеинурии [6–8].

Ведение детей с врожденным НС требует регулярного восполнения потери белка с мочой, лечение отеков и артериальной гипертензии, электролитных нарушений, контроля функции щитовидной железы (гипотиреоз вследствие потери гормонов с мочой) и нарушений гемостаза (гипер-/гипокоагуляция). Радикальный и наиболее эффективный метод лечения — трансплантация почки. Возврата болезни в трансплантированную почку не происходит, однако, по данным S. Weber и соавт., в 8% случаев возможно развитие НС, не связанного с образова-

нием антител к гломерулярной базальной мембране или другими установленными причинами иммунокомплексного повреждения трансплантата, причем как при гомо-, так и гетерозиготных мутациях [3]. При этом надо учитывать тот факт, что нефротрансплантации от родителей, являющихся носителями *NPHS2*-мутаций, ведут к высокому риску рецидива фокально-сегментарного склероза в трансплантате. Уже сам по себе этот факт позволяет предположить, что необходимо введение молекулярно-генетического исследования на мутацию *NPHS2* в клиническую практику.

Помимо хорошо известных мутаций *NPHS1* и *NPHS2* существует целый ряд генетически обусловленных синдромов, включающих НС.

Генетически обусловленный НС также может быть связан с мутацией гена *WT-1*, расположенного на 11-й хромосоме (11q13). Ген *WT-1* кодирует ростовые факторы, участвующие в формировании гонад и почек. Он состоит из десяти экзонов и имеет четыре изоформы. Мутации, приводящие к развитию НС, локализованы в 8-м и 9-м экзонах, что позволяет ограничить зону исследования [9]. Мутации гена *WT-1* могут быть причиной Denys-Drash синдрома и синдрома Frasier, проявляющихся НС в сочетании с псевдогермафродитизмом. Синдром Denys-Drash характеризуется ранним началом НС и быстрым развитием терминальной стадии почечной недостаточности, а также сочетанием с опухолью Вильямса. Морфологически представлен диффузным мезангиальным склерозом. Для синдрома Frasier характерен более поздний дебют НС и медленное прогрессирование фокально-сегментарного гломерулосклероза, устойчивого к иммуносупрессивной терапии. Оба синдрома наследуются по аутосомно-доминантному типу.

Генные мутации *LMX1B* связаны с аутосомно-доминантным синдромом ногтей–надколенника (nail-patella), для которого характерны гематурия и протеинурия (у 30%), отсутствие или недоразвитие надколенника, дисплазия ногтевых пластинок [10]. Возможно развитие хронической почечной недостаточности.

Генные мутации *LAMB2* приводят к развитию синдрома Пирсона (Pierson) с аутосомно-рецессивным типом наследования, который характеризуется врожденным НС. Морфологически проявляется фокально-сегментарным гломерулосклерозом в сочетании с пороками развития органа зрения (микрокория, микрофтальм, катаракта, аномалии сетчатки) [11]. Возможно сочетание с задержкой интеллектуального развития.

В работе N. Sachs и соавт. у трех пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, развившейся на фоне НС, была выявлена мутация *CD15*. НС у данной группы пациентов сочетался с нейросенсорной тугоухостью, талассемией и буллезным поражением кожи [12].

Иммунокостная дисплазия (синдром Шимке) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся спондилоэпифизарной дисплазией, протеинурией, задержкой роста и нарушением функции почек вплоть до терминальной почечной недостаточности [13]. Этот синдром вызывается мутациями в гене *SMARCA1*.

Сочетание врожденного НС с буллезным эпидермолизом и атрезией некоторых отделов желудочно-кишечного тракта (возможны атрезия пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки) связано с мутациями, которые кодируют $\alpha\beta 4$ -субъединицы интегрина полипептидов. Данный синдром характеризуется аутосомно-рецес-

сивным типом наследования, в большинстве случаев вызывается мутациями в субъединице интегрин *b4* (гена *ITGB4*), расположенной на длинном плече хромосомы 17, реже происходят мутации в субъединице *aб* (гена *ITGA6*), расположенной на длинном плече хромосомы 2 [14].

Представляем клинический случай врожденного НС, обусловленного не описанной ранее мутацией.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной М., 4 года, в течение 2 лет наблюдается в Научном центре здоровья детей. Мальчик от благополучно протекавших беременности и родов. При рождении вес 3410 г, рост 54 см. Семейный анамнез по заболеваниям почек не отягощен, у отца и бабушки по линии отца гиперхолестеринемия.

С 1-го мес жизни у ребенка отмечалась протеинурия (от следовой до 1 г/л, однократно до 3 г/л на фоне острой респираторной вирусной инфекции). Гиперазотемии не было. Уровень артериального давления (АД) не контролировали.

В возрасте 2 лет впервые был обследован в отделении восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями НЦЗД. При первом обращении отмечено, что физическое и психомоторное развитие мальчика соответствуют возрасту, соматический статус без особенностей, отеков нет, диурез адекватный. Уровень протеинурии 0,5–0,8 г/сут (0,99 г/м² в сут). Также была выявлена гиперхолестеринемия до 8,33 ммоль/л. Уровень артериального давления при разовых измерениях — в пределах возрастной нормы. По данным суточного мониторирования установлена артериальная гипертензия 1-й степени: повышение уровня артериального давления в дневные часы, индекс времени систолического артериального давления 14%, индекс времени диастолического артериального давления 50%.

На основании клинических данных и результатов параклинических методов исследования пациенту был поставлен диагноз: «Наследственная нефропатия (протеинурия, артериальная гипертензия). Функции почек сохранены. Хроническая болезнь почек, I стадия».

Мальчик был проконсультирован гастроэнтерологом по поводу гиперлипидемии: предположено наличие семейной гиперхолестеринемии. С целью коррекции уровня холестерина в крови был назначен препарат урсодезоксихолевой кислоты на 6 мес. С антигипертензивной и нефропротективной целью начата терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл по 2,5 мг/сут) под контролем клиничко-лабораторных показателей. Спустя полгода эналаприл был отменен родителями.

В возрасте 3 лет протеинурия стала более выраженной: от 0,5 до 1,1 г/сут (0,99–1,7 г/м² в сут), эпизодически до 3 г/л. При повторном обследовании в отделении сохранялась артериальная гипертензия 1-й степени. Впервые выявлена гипоальбуминемия (25 г/л), сохранялась гиперхолестеринемия (7,75 ммоль/л). С антигипертензивной и нефропротективной целью возобновлен прием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл по 2,5 мг/сут).

Таким образом, у ребенка имели место гиперхолестеринемия, гипоальбуминемия (25 г/л), протеинурия нефротического уровня (3 г/л), что в сочетании с артериальной гипертензией послужило основанием для дальнейшего диагностического поиска с целью исключения

генетически обусловленной болезни почек. В связи с данным предположением был взят анализ крови для молекулярно-генетического исследования (выявление мутаций гена *NPHS2*).

Проведено молекулярно-генетическое исследование методом прямого автоматического секвенирования всех кодирующих экзонов гена *NPHS2*, а также прилегающих интронных областей. В экзоне 02 обнаружена ранее не описанная мутация с.275G>C, приводящая к аминокислотной замене p.Gly92Arg, по данным компьютерного анализа (Alamut Visual, version 2.4) являющаяся патогенной. В экзоне 07 была обнаружена мутация с.868G>A в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене p.Val290Met.

На основании клинической картины и результатов молекулярно-генетического анализа был установлен генетический диагноз: «Врожденный нефротический синдром, обусловленный мутацией *NPHS2*». С антигипертензивной и нефропротективной целью решено продолжить терапию ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом в дозе 0,3 мг/кг в сут под контролем клиничко-лабораторных показателей. На фоне терапии уровень АД нормализовался, что было подтверждено результатами суточного мониторирования. Уровень протеинурии снизился ниже 1 г/л; сохраняется в пределах 0,5–0,9 г/л.

Клинический диагноз пациента: Врожденный нефротический синдром (мутация *NPHS2*), артериальная гипертензия 1-й степени. Функции почек сохранены. Хроническая болезнь почек, I стадия.

ОБСУЖДЕНИЕ

При обсуждении описанного клинического случая следует отметить, что у пациента с генетически подтвержденным врожденным НС протеинурия не достигает нефротического уровня, в связи с чем, несмотря на существующие данные о возможной эффективности иммуносупрессивной терапии, таковая назначена не была, решено ограничиться нефропротективной и антигипертензивной терапией. Так, W. Proesmans и соавт. подтвердили стабилизирующее действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на подоциты [4].

В случае нарастания протеинурии до нефротического уровня или при развитии выраженной гипоальбуминемии и гипопроteinемии с целью достижения частичной или полной ремиссии будет обсуждаться вопрос назначения кортикостероидной терапии (2 мг/кг в сут по преднизолону в течение 4 нед ежедневно, затем 4 нед в альтернирующем режиме приема с последующей постепенной отменой). Симптоматическая и нефропротективная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента будет продолжена, возможно, в сочетании с циклоспорином А.

В литературе продолжает обсуждаться вопрос об эффективности иммуносупрессивной терапии (кортикостероиды, циклоспорин А) при ряде мутаций, обуславливающих развитие НС [6, 7]. Действительно, некоторые авторы указывают, что в ряде случаев это лечение может привести к положительной динамике вплоть до достижения клиничко-лабораторной ремиссии НС. J. Gellermann и соавт. показали эффект циклоспорина А в комбинации с преднизолоном у детей с мутацией в гене *WT1* (в виде достижения ремиссии или уменьшения протеинурии), что позволило говорить о наличии у циклоспорина немимунных механизмов действия [8]. Другие исследователи

показали положительный эффект терапии циклоспорином А в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с данной мутацией [15].

Существует и противоположное мнение в данном вопросе. Например, А.К. Buscher и соавт. считают, что детям с генетически обусловленным НС терапия препаратами циклоспорина А не показана [16]. Е. Benetti и соавт. описали клинический случай, где у пациента с мутацией *NPHS2* терапия циклоспорином А оказалась неэффективной [17].

В зарубежной литературе также представлено несколько случаев применения иммуносупрессивной терапии при врожденном НС, вызванном мутацией гена *NPHS2*. Так, в исследовании 2009 г. был описан клинический случай значительного снижения уровня протеинурии (с 1280 до 380 мг/м²) на фоне применения циклоспорина А у ребенка с гомозиготной мутацией (R138Q) гена *NPHS2* [18]. О.Р. Mishra с соавт. опубликовали в 2014 г. данные о 5 пациентах, достигших частичной ремиссии врожденного НС (*NPHS2*) на фоне терапии циклоспорином А и преднизолоном [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогноз и тактика терапии нефротического синдрома зависят как от морфологического диагноза, так и от причины возникновения данного заболевания. Следует учитывать тот факт, что врожденный нефротический синдром является резистентным к иммуносупрессивной терапии.

Однако, ряд зарубежных авторов приводит примеры эффективности иммуносупрессивной терапии (стероиды и циклоспорин А) при некоторых семейных случаях нефротического синдрома. Своевременное выявление детей с генетически обусловленным нефротическим синдромом позволяет вовремя определиться с тактикой ведения пациента в каждом конкретном случае. Представленный клинический пример описывает нетяжелое течение врожденного нефротического синдрома, причиной которого стала не описанная ранее в отечественной и зарубежной литературе мутация гена *NPHS2*.

Здесь приведены не все известные генетические варианты НС. Однако, анализируя даже этот неполный список, становится ясно, что знание возможных вариантов мутаций, ведущих к развитию НС, в большинстве случаев устойчивого к иммуносупрессивной терапии, позволяет определиться с тактикой терапии и прогнозом заболевания. Приведенный клинический пример убеждает в целесообразности молекулярно-генетического исследования у детей с врожденным НС, а также стероидрезистентным вариантом нефротического синдрома. Необходим также дифференцированный подход к выбору тактики ведения таких пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология: практическое руководство. Москва: Литтерра. 2010. С. 123–141.
2. Sajantila A., Saleem A.-H., Savolainen P., Bauer K., Gierig C., Paabo S. Paternal and maternal DNA linkages reveal a bottleneck in the founding of the Finnish population. *Proc Nat Acad Sci*. 1996; 93: 12035–12039.
3. Weber S., Gribouval O., Esquivel E.L., Moriniere V., Tete M.J., Legendre C., Niaudet P., Antignac C. *NPHS2* mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant NS and low post-transplant recurrence. *Kidney Int*. 2004; 66: 571–579.
4. Proesmans W., Van Dyck M., Devriendt K. Nail-patella syndrome, infantile nephrotic syndrome: complete remission with antiproteinuric treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 1335–1338.
5. Takahashi A., Fukusumi Y., Yamazaki M., Kayaba M., Kitazawa Y., Tomita M., Kawachi H. Angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates proteinuria in puromycin aminonucleoside nephropathy by inhibiting the reduction of NEPH1 and nephrin. *J Nephrol*. 2014.
6. Caridi G., Bertelli R., Di Duca M., Dagnino M., Emma F., Onetti Muda A., Scolari F., Miglietti N., Mazzucco G., Murer L., Carrea A., Massella L., Rizzoni G., Perfumo F., Ghiggeri G.M. Broadening the spectrum of diseases related to podocin mutations. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 1278–1286.
7. Ruf R.G., Lichtenberger A., Karle S.M., Haas J.P., Anacleto F.E., Schultheiss M., Zalewski I., Imm A., Ruf E.M., Mucha B., Bagga A., Neuhaus T., Fuchshuber A., Bakkaloglu A., Hildebrandt F. Patients with mutations in *NPHS2* (podocin) do not respond to standard steroid treatment of NS. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 722–732.
8. Gellermann J., Stefanidis C.J., Mitsioni A., Querfeld U. Successful treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with *WT1* mutations. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25 (7): 1285–1289.
9. Gessler M., Konig A., Bruns G.A.P. The genomic organization and expression of the *WT1* gene. *Genomics*. 1992; 12 (4): 807–813.
10. Sabnis S.G., Antonovych T.T., Argy W.P. Nail-patella syndrome. *Clinical Nephrology*. 1980; 14 (3): 148–153.
11. Zenker M., Tralau T., Lennert T. et al. Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria: an autosomal recessive syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 2004; 130 (2): 138–145.
12. Sachs N., Kreft M., van den Bergh Weerman M.A. et al. Kidney failure in mice lacking the tetraspanin CD151. *Journal of Cell Biology*. 2006; 175 (1): 33–39.
13. Clewing J.M., Antalffy B.C., Lucke T. et al. Schimke immunosseous dysplasia: a clinicopathological correlation. *Journal of Medical Genetics*. 2007; 44 (2): 122–130.
14. Kambham N., Tanji N., Seigle R.L. et al. Congenital focal segmental glomerulosclerosis associated with $\beta 4$ integrin mutation and epidermolysis bullosa. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000; 36 (1): 190–196.
15. Stefanidis C.J., Querfeld U. The podocyte as a target: cyclosporin A in the management of the nephrotic syndrome caused by *WT1* mutations. *Eur J Pediatr*. 2011; 170 (11): 1377–1383.
16. Buscher A.K., Kranz B., Buscher R., Hildebrandt F., Dworniczak B., Pennekamp P., Kuwertz-Broking E., Wingen A.M., John U., Kemper M., Monnens L., Hoyer P.F., Weber S., Konrad M. Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7 (8): 1372–1374.
17. Benetti E., Caridi G., Centi S., Vella M.D., Ghiggeri G.M., Artifoni L., Murer L. mRNA sequencing of a novel *NPHS2* intronic mutation in a child with focal and segmental glomerulosclerosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014; 25 (4): 854–857.
18. Malina M., Cinek O., Janda J., Seeman T. Partial remission with cyclosporine A in a patient with nephrotic syndrome due to *NPHS2* mutation. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24 (10): 2051–2053.
19. Mishra O.P., Kakani N., Singh A.K., Narayan G., Abhinay A., Prasad R., Batra V.V. *NPHS2* R229Q polymorphism in steroid resistant nephrotic syndrome: is it responsive to immunosuppressive therapy? *J Trop Pediatr*. 2014; 60 (3): 231–237.