

초점분절사구체경화증에서 발세포병증과 형태 변화

연세대학교 의과대학 병리학교실
정 현 주

Hyeon Joo Jeong

Department of Pathology, Yonsei University
College of Medicine, Seoul, Korea

Corresponding Author: Hyeon Joo Jeong
Department of Pathology, Yonsei University
College of Medicine, Seoul, Korea
Tel: 02-2228-1766, Fax: 02-362-0860
E-mail: jeong10@yuhs.ac

Received: 25 November 2012
Revised: 11 December 2012
Accepted: 13 December 2012

Podocytopathy and Morphologic Changes in Focal Segmental Glomerulosclerosis

Podocytopathy is glomerular lesions characterized by podocyte injury. It is observed in various glomerular diseases, but minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) are the prototypes. In this review, morphologic features of podocyte injury and subtypes of FSGS will be reviewed briefly.

Effacement of podocyte foot processes is the most common feature of podocyte injury. As podocytic injury progresses, intracytoplasmic vacuoles, subpodocytic cyst, detachment of podocytes from the glomerular basement membrane and apoptosis develop. Glomerular capillary loops in epithelium-denuded area undergo capillary collapse. Synechia and hyalinosis may accompany this lesion. To manifest segmental sclerosis, podocyte loss above a threshold level may be required. Injured podocytes can injure neighboring intact podocytes, and thereby spread injury within the same lobule.

FSGS can be categorized into five subtypes by morphologic characteristics; not otherwise specified (NOS), perihilar, cellular, tip, and collapsing types. Each subtype has been reported to show different clinical courses and associated conditions, but there are controversies on its significance.

With recent progress in the discovery of genetic abnormalities causing FSGS and plasma permeability factors, we expect to unravel pathophysiology of FSGS and to understand histological sequences leading to FSGS in near future.

Key words: Focal segmental glomerulosclerosis, Morphology, Subtypes

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

발세포(podocyte)는 사구체 모세혈관고리의 바깥쪽을 덮고 있는 고도로 분화된 상피세포이며, 사구체기저막, 내피세포와 함께 사구체여과장벽을 구성하고 있다. 발세포병증은 발세포의 손상을 동반하는 질환이라고 정의될 수 있다. 발세포가 손상받으면 혈장의 초여과 현상에 장애가 나타날 수 있어 단

백뇨가 흔히 발생하게 된다. 발세포의 손상은 다양한 신장 질환에서 흔하게 관찰되는 데, IgA신병증, 막사구체신염 등 원발성 사구체신염이나 당뇨병성 신증, 루프스신염, 이식신에서도 발세포 손상이 동반된다고 보고되었다. 그러나 일반적으로 발세포병증은 발세포의 손상이 주요 병인으로 작용하여 소아 신증후군을 일으키는 미소변화질환(minimal change disease)과 초점분절사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis, 이하 FSGS)을 의미하는 용어로 사용된다. 본 글에서는 발세포의 손상이 분절사구체경화를 일으키는 과정을 형태 변화를 중심으로 설명하고자 한다.

발세포의 형태 변화

발세포가 손상을 받으면 손상의 정도와 시기에 따라 다양한 형태 변화가 관찰된다. 발세포의 손상이 경미하면 광학현미경 하에서 발세포의 크기나 모양, 분포에 큰 변화를 보이지 않는다. 그러나 전자현미경으로 관찰하면 발돌기가 소실된 것을 볼 수 있다. 발돌기는 발세포의 주돌기(major process)에서 가지쳐서 나온 가느다란 발 모양의 돌기로 인접 발세포에서 가지친 발돌기와 서로 깎지를 끼듯이 맞물려서 사구체기저막에 붙어있다. 발돌기가 소실된다는 것은 주변 발세포에서 나온 발돌기와 달라붙는 것이 아니라 손상된 발세포의 발돌기가 더 이상 가지치는 구조를 유지하지 못하기 때문에 발세포의 모양이 단순해지는 것을 의미한다. 발돌기는 액틴(actin)으로만 구성되어 있

는 조직이다. 따라서 발돌기의 소실과 함께 액틴세포뼈대(actin cytoskeleton)의 재분포가 일어나게 되며 액틴 다발이 사구체기저막에 평행하게 분포하게 된다. 발세포의 손상이 더 진행되면 발세포 세포질 내에도 변화가 나타나며, 심하면 광학현미경으로도 변화를 관찰될 수 있다. 세포질 내 공포는 다양한 크기의 둥글거나 난원형의 소포로 소포 내의 내용물은 잘 관찰되지 않는다(Fig. 1). 이와 유사하게 보이는 것으로 발세포하 낭(subpodocytic cyst)이 있다. 이 구조도 내용물이 없는 빈 공간으로 보이지만 그 위치나 발생 기전이 세포질 내 공포와 전혀 다르다. 이 낭성 병변 또는 터널은 사구체기저막과 발세포 세포막 사이에 생긴 공간으로 사구체 모세혈관에서 여과된 여과액이 보만강으로 빠져나가지 못해서 낭처럼 늘어나 보이는 것이다[1]. 발세포의 손상이 좀 더 뚜렷해지면, 발세포가 사구체기저막으로부터 떨어져 나가고(Fig. 2) 자멸사가 일어나 발세포가 소실된다[2, 3]. 발세포가 소실되면 세포질로 둘러싸이지 못한 사구체 모세혈관고리 부위가 점차 좁아져서 막히게 되고, 모세혈관고리의 경화로 진행된다. 한편 사구체기저막과 떨어진 발세포 사이의 공간에는 세포외기질이 기저막에 평행하게 침착된다. 이 외에도 사구체의 모든 모세혈관고리가 막히는 전경화, 모세혈관의 내피하 기저막에 유리질 침착(hyalinosis), 사구체 모세혈관 고리와 보먼주머니와의 유착 등의 다양한 비특이적 변화가 분절사구체경화가 있는 조직에서 같이 관찰될 수 있다.

발세포가 소실되어 분절경화가 나타나기까지는 한 두 개의 발세포의 소실만으로는 충분하지 않으며, 한 분절내의 인접한 여러 발세포가 소실되어야 한다. 즉 발세

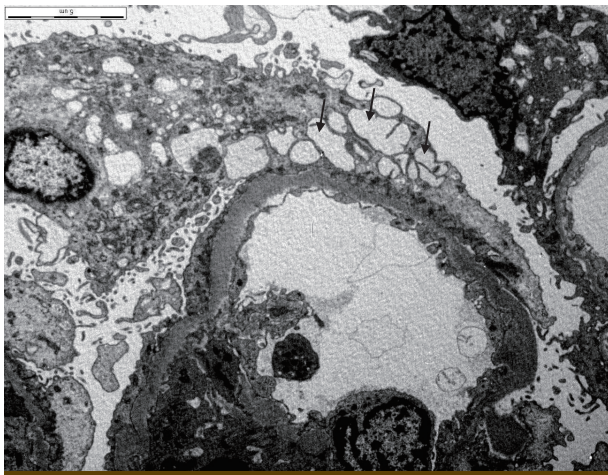


Fig. 1. Intracytoplasmic vacuoles. Variable sized intracytoplasmic vacuoles (arrows) are seen in the podocyte cytoplasm. Epithelial foot processes are diffusely effaced (original magnification, x10,000).

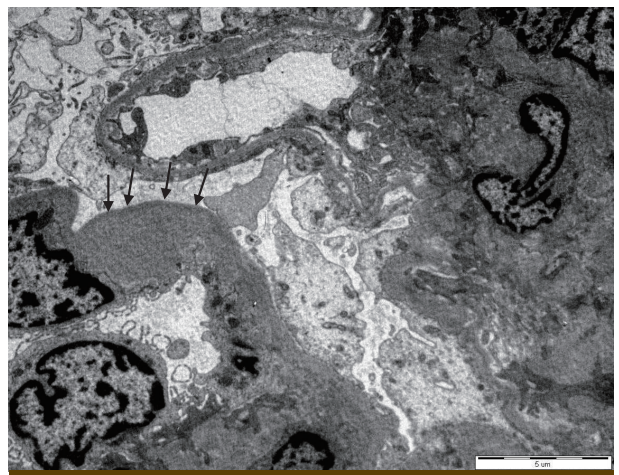


Fig. 2. Foot process detachment. Podocyte foot processes are detached (arrows) in one capillary loop. Subendothelial accumulation of nodular electron dense material is also present in this area (original magnification, x10,000).

포 소실 정도에 일정한 문턱값(threshold)이 요구된다. 2005년 Wharram 등[4]은 발세포 내 사람의 디프테리아독소(diphtheria toxin) 수용체를 표현하는 트랜스제닉 백서(transgenic rat) 모델을 이용해서 발세포의 소실 정도가 분절성 경화 발생에 중요함을 증명하였다. 디프테리아독소를 트랜스제닉 백서에 주사하면 발세포 소실 정도에 따라 사구체 형태, 단백뇨, 신기능의 변화가 달라진다. 즉 발세포 소실이 0-20%면 메산지움 확장이 관찰되고 일시적인 단백뇨가 나오지만 신기능은 정상이며, 소실이 21-40%면 분절경화가 나타나며 단백뇨가 지속적으로 나오고, 소실이 40%를 넘으면 분절 및 전구경화가 나타나며 단백뇨 정도는 심해지며 신기능이 감소한다고 하였다. 이처럼 분절경화의 유발에 일정 부분 이상의 발세포의 소실이 요구되지만, 발세포가 소실되는 정도가 처음에는 많지 않아도 사구체내 전파 현상을 통해 퍼짐으로써 그 범위가 확대될 수 있다. 2011년 Matsusaka 등[5]은 키메라생쥐(chimeric mice) 모델을 만들어서 손상된 발세포가 주변의 정상적인 발세포로 손상을 전파하는 현상을 증명하였다. 이 동물모델은 한 사구체 내에 면역독소인 LMB2에 대한 수용체인 hCD25를 표현하는 발세포와 hCD25 음성으로 사람의 태반알칼린인산효소(placental alkaline phosphatase)를 표현하는 발세포 두 종류를 가지고 있다. 연구자들은 생쥐에 LMB2를 주사했을 때 LMB2에 대한 수용체인 hCD25를 표현하는 발세포에서 nephrin의 발현이 감소했을 뿐 아니라 hCD25 음성인 발세포에서도 nephrin의 발현이 감소하고 desmin의 발현이 증가되며 발달기가 소실되는 현상을 관찰하였다. 따라서 발세포의 손상과 소실이 매우 심하거나 또는 초기의 발세포의 손상은 적더라도 점차 주변 발세포로 손상이 퍼져서 일정 수준에 도달하면 분절경화가 초래된다고 추정할 수 있다.

분절경화의 세부 유형

FSGS는 사구체 모세혈관 고리가 부분적인 허탈을 보이는 전형적인 소견 외에도 glomerular tip lesion [6, 7], cellular lesion [8], collapsing glomerulopathy [9], perihilar lesion 등 [10, 11]의 특징적인 다른 형태로 나타날 수 있다. 1984년 Howie 등[6]이 사구체의 세뇨관근 근처에 병변이 있는 경우를 “glomerular tip lesion”이라 기술하였다. 연구자들은 이 소견이 있는 FSGS는 그렇지 않은 FSGS에 비해 임상 경과가 양호하고 스테로이드 치료에 잘 반응한다고 기술하였다. 1985년 Schwartz 등[8]은 사구체 모세혈관 내 세포 수가 증가하며, 거품세포나 백혈구의 침윤, 농축 핵 파편의 침착 등이 관

찰되는 병변을 “cellular lesion”이라 명하였다. “collapsing glomerulopathy”는 1986년 Weiss 등[9]이 처음 제안하였다. 이 병변은 전구성으로 사구체 모세혈관이 허탈을 일으키는 것이 특징인데 심한 신증후군이 나타나고 신부전으로 빠르게 진행되는 특징을 가진다고 기술되었다[12-17]. 마지막으로 “perihilar lesion”은 사구체의 문(hilum) 가까이에서 사구체경화가 있는 것으로 비만 등에 의한 이차 FSGS에서 더 흔히 보일 수 있다고[18] 보고되었다. 그러나 이 아형들에 대한 설명이 저자들마다 달라 cellular형과 collapsing형을 혼동하거나 혼용하기도 하였다[12]. 2004년 D'Agati 등[19]은 이러한 여러 형태학적 아형의 표준화된 분류를 제안하였다. 이 FSGS 분류는 광학현미경 소견을 기초로 not otherwise specified (NOS)형, perihilar형, cellular형, tip형, collapsing형의 다섯 가지 유형으로 나누며, 한 생검 조직에서 관찰되는 분절경화의 모습을 종합하여 한 가지 아형으로만 분류한다. 따라서 다섯 유형에서 순서대로 하나씩 배제를 하면서 아형이 결정된다. 그 순서는 collapsing형, tip형, cellular형, perihilar형, NOS형 순이다. 분류에 지침이 되는 인자는 사구체내 분절경화의 위치, 보먼주머니와 유착의 위치, 모세혈관의 허탈과 발세포의 증식이나 비대, 거품세포나 백혈구의 침윤, 농축 핵 파편의 침착 등의 존재 유무 및 정도이다.

Collapsing형은 다섯가지 유형 중 가장 먼저 진단되는 아형이다. 1개 이상의 사구체에서 모세혈관 고리의 전구성 또는 분절성 허탈이 존재하며 발세포의 증식 또는 비후가 동반된다. Tip형은 병변의 위치가 근위 세뇨관 기시부에 접한 모세혈관고리의 25%, 즉 tip domain에 국한되어 있다. 사구체 모세혈관고리는 부분적으로 보먼주머니와 유착되거나 혹은 발세포가 벽세포(parietal cell) 또는 세뇨관 상피세포와 유착되어 있다. Cellular형은 tip형과 collapsing형을 제외하고 나서 진단되며, 사구체 모세혈관 내부에 세포 침윤이나 증식이 관찰되는 경우로 거품세포나 농축 핵 파편 등이 보일 수 있다. Perihilar형은 collapsing형, cellular형, tip형을 제외한 다음 진단되고, 적어도 한 개의 사구체에서 사구체 문 옆 유리질 침착이 동반되어야 하며, 이러한 사구체의 비율이 전체 사구체의 반을 넘어야 한다. 마지막으로 NOS형은 앞서 기술한 어떤 아형에도 속하지 않는 경우이다(Fig. 3). FSGS를 이상의 특징에 따라 나누어 볼 때 저자의 연구를 포함한 여러 연구에서 NOS형이 가장 흔하였으나, 다른 아형의 빈도는 연구자에 따라 차이가 있었으며 collapsing형과 cellular형은 대체로 드물었다[20-23].

FSGS의 아형들은 형태적 특징 외에도 아형에 따라 임상 경과나 스테로이드 치료에 대한 반응 등 예후와도 관련성이 있다. cellular형, collapsing형, tip형에서 신증후군의 발현 빈

도가 높다고[21, 22] 보고되었다. collapsing형은 관해율이 나 만성 신부전으로 진행할 확률이 다른 아형보다 높은 반면 tip형은 관해율이 가장 높고 신부전으로 진행할 확률도 가장 낮다고 하였고, cellular형은 이 두 아형의 중간 정도라고 보고되었다. 저자도 아형에 따른 분류를 해서 임상 경과와 비교해 본 바, 신증후군 발현 빈도는 tip형과 collapsing형에서 높았으며 혈청 크레아티닌 수치는 cellular형과 collapsing형에서 높았다[23].

FSGS의 아형에 따라 흔히 동반되는 임상 조건들이 다르다고 보고되었다. Collapsing형은 HIV, Parvovirus B19 감염, pamidronate 독성과 관련 있으며, Perihilar형은 거대과 소용팔단위증(oligomeganephronia), 일측 신장무형성증(unilateral renal agenesis), 신이형성증(renal dysplasia) 등 기능하는 신원의 수가 현저히 감소된 경우 또는 원래 신실질의 양은 정상이었으나 고혈압 등으로 신장 실질이 파괴되는 경우에 흔히 관찰된다. 아형에 따라 관련된 병인도 다르다. Perihilar형은 신실질의 감소에 따른 구조와 기능의 적응변화에 의해 매개된다고 생각되는 반면, tip형은 단백질이 풍부한 여과액이 사구체의 근위 세뇨관쪽으로 몰리면서 생기는 와류에 의해 발세포가 압력을 받아 손상된다고 추정된다[24]. Collapsing형은 발세포의 역분화로 생각한다. 일반 염색 하에서는 발세포가 정상처럼 보여도 면역조직화학염색으로 발세포의 표현형이 변화된 것을 확인할 수 있다. 즉 정상의 성숙한 발세포에서 염색되는 nephrin, synaptopodin, podocalyxin, GLEPP-1, WT-1 등의 염색이 소실되는 반면, 발세포의 세포질 내 cytokeratin이나 CD68 등이 염색된다. 또한 정상 발세포는 증식을 하지 않는 데 반해 collapsing형의 발세포는 증식하여 세포 핵 내 Ki67이 염색되는 것을 확인할 수 있다[25-27]. 그러나 FSGS의 아형 별 병인, 임상 및 병리 소견과 예후의 차이에 대하여

는 아직도 논란이 있다. 같은 FSGS 아형이라 하더라도 원발 또는 속발로 발생할 수 있다. 한 환자에서 다른 아형의 분절경화를 보이는 사구체들이 동시에 섞여있을 수 있으며 [28] 시간 경과에 따라 한 아형이 다른 아형으로 바뀌기도 한다[29]. 말기신으로 이식을 한 경우에도 collapsing 형은 대개 같은 유형으로 이식신에 재발한다고 보고되었으나 원래 유형과 재발 유형 사이에는 관련이 없다는 보고도 있다 [30].

이상의 소견을 종합하면 FSGS는 발세포의 점진적인 손상과 소실에 의해 발생한 비가역적인 발세포병증으로 다양한 원인과 병인이 관련된다고 할 수 있다(Fig. 4). 2000년대에 들어와 slit diaphragm 및 발세포 세포질 내 존재하는 여러 물질의 유전자 이상으로 기인한 유전성 FSGS의 보고가 증가하고 있으며[31], 최근 혈액 내 투과인자(permeability factor)의 성분을 규명한 논문도 보고되어[32] 이와 관련하여 형태 변화 및 병태생리를 설명하고자 하고 있다. 앞으로 더욱 많은 유전적 정보와 함께 이와 관련된 인자들에 대한 체계적인 연구가 이루어지면 FSGS에서 관찰되는 조직 변화나 병태생리를 더 잘 설명할 수 있을 것으로 기대해 본다.

요약

발세포병증은 발세포의 손상을 특징으로 하는 사구체질환이다. 발세포의 손상은 여러 사구체질환에서 관찰될 수 있으나, 미소변화질환과 FSGS에서 주요 병인으로 작용한다. 이 글에서는 FSGS에서 발세포 손상의 형태 변화와 분절경화의 유형을 설명하고자 한다.

발세포가 손상되면 형태 변화로 발돌기의 소실, 발세포 세포질 내 공포, 발세포하 낭 등이 관찰되며, 심하면 발세포

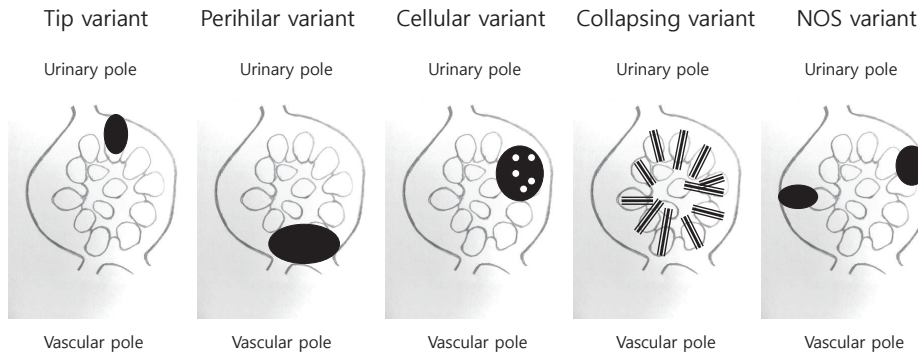


Fig. 3. Morphologic subtypes of FSGS. This illustration depicts characteristic features of tip, perihilar, cellular, collapsing and NOS variants. Areas marked by ovoid black circles show affected sclerotic areas and white dots indicate increased intracapillary cells. Glomerular capillary obliteration or narrowing is shown as triple lines.

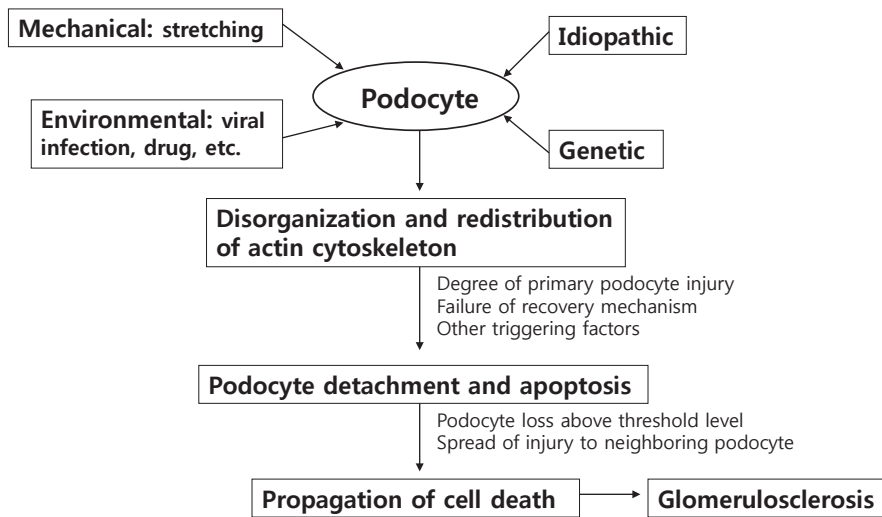


Fig. 4. Pathway to glomerulosclerosis in FSGS. This diagram illustrates a hypothetical pathway from podocyte injury to glomerulosclerosis in FSGS.

의 탈락 및 자멸사가 관찰된다. 그러나 분절경화가 초래되기까지는 일정 수준 이상의 발세포의 소실이 있어야 하며, 손상된 발세포는 동일한 사구체 소엽 내 주변 발세포로 손상을 전파하여 병변이 커지게 된다. FSGS는 광학현미경 소견을 기초로 NOS형, perihilar형, cellular형, tip형, collapsing형의 다섯 가지 유형으로 나뉜다. 각 아형에 따라 임상 경과나 스테로이드 치료에 대한 반응이 다르고 흔히 동반되는 임상 조건들도 다르다고 보고되었으나 이에 대하여는 아직도 논란이 있는 실정이다.

앞으로 FSGS 발생에 관여하는 유전 정보와 혈액 내 투과인자의 성분 등 관련된 인자들에 대한 체계적인 연구가 이루어지면 FSGS에서 관찰되는 조직 변화나 병태생리를 더 잘 설명할 수 있을 것으로 기대해 본다.

References

- 1) Neal CR, Crook H, Bell E, Harper SJ, Bates DO. Threedimensional reconstruction of glomeruli by electron microscopy reveals a distinct restrictive urinary subpodocyte space. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1223-35.
- 2) Cohen AH, Mampaso F, Zamboni L. Glomerular podocyte degeneration in human renal disease: an ultrastructural study. *Lab Invest* 1977;37:30-42.
- 3) Grishman E, Chung J. Focal glomerular sclerosis in nephrotic patients: an electron microscopic study of glomerular podocytes. *Kidney Int* 1975;7:111-22.
- 4) Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, Sanden SK, Hussain S,

Filipiak WE, et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2941-52.

- 5) Matsusaka T, Sandgren E, Shintani A, Kon V, Pastan I, Fogo AB, et al. Podocyte injury damages other podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1275-85.
- 6) Howie AJ, Brewer DB. The glomerular tip lesion: a previously undescribed type of segmental glomerular abnormality. *J Pathol* 1984;142:205-20.
- 7) Beaman M, Howie AJ, Hardwicke J, Michael J, Adu D. The glomerular tip lesion: a steroid responsive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1987;27:217-21.
- 8) Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerular sclerosis: the cellular lesion. *Kidney Int* 1985;28:968-74.
- 9) Weiss MA, Daquiaoag E, Margolin EG, Pollak VE. Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure, and glomerular "collapse": a new clinicopathologic entity? *Am J Kidney Dis* 1986;7:20-8.
- 10) Ito H, Yoshikawa N, Aozai F, Hazikano H, Sakaguchi H, Akamatsu R, et al. Twenty-seven children with focal segmental glomerulosclerosis: correlation between the segmental location of the glomerular lesions and prognosis. *Clin Nephrol* 1984;22: 9-14.
- 11) Morita M, White RH, Coad NA, Raafat F. The clinical significance of the glomerular location of segmental lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1990;33:211-9.
- 12) Meyrier AY. Collapsing glomerulopathy: expanding interest in a shrinking tuft. *Am J Kidney Dis* 1999;33:801-3.
- 13) Detwiler RK, Falk RJ, Hogan SL, Jennette JC. Collapsing glomerulopathy: a clinically and pathologically distinct

- variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994;45:1416-24.
- 14) Shimamura T, Walker J. A collapsing form of glomerulopathy. *Pathol Int* 1995;45:520-3.
 - 15) Valeri A, Barisoni L, Appel GB, Seigle R, D'Agati V. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Kidney Int* 1996;50:1734-46.
 - 16) Grcevska L, Polenakovik M. Collapsing glomerulopathy: clinical characteristics and follow-up. *Am J Kidney Dis* 1999;33:652-7.
 - 17) Schwartz MM, Korbet SM, Rydell J, Borok R, Genchi R. Primary focal segmental glomerular sclerosis in adults: prognostic value of histologic variants. *Am J Kidney Dis* 1995;25:845-52.
 - 18) Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498-509.
 - 19) D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43:368-82.
 - 20) Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006;69:920-6.
 - 21) Stokes MB, Valeri AM, Markowitz GS, D'Agati VD. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2006;70:1783-92.
 - 22) Deegens JK, Steenbergen EJ, Borm GF, Wetzels JF. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population--epidemiology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:186-92.
 - 23) Kim MJ, Kim D, Lim BJ, Jeong HJ. An analysis of focal segmental glomerulosclerosis according to morphologic subtypes. *Korean J Pathol* 2010;44:589-96.
 - 24) D'Agati VD. The spectrum of focal segmental glomerulosclerosis: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:271-81.
 - 25) Barisoni L, Kriz W, Mundel P, D'Agati V. The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:51-61.
 - 26) Bariety J, Nochy D, Mandet C, Jacquot C, Glotz D, Meyrier A. Podocytes undergo phenotypic changes and express macrophagic-associated markers in idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 1998;53:918-28.
 - 27) Nagata M, Nakayama K-I, Terada Y, Hoshi S, Watanabe T. Cell cycle regulation and differentiation in the human podocyte lineage. *Am J Pathol* 1998;153:1511-20.
 - 28) Dijkman H, Smeets B, van der Laak J, Steenbergen E, Wetzels J. The parietal epithelial cell is crucially involved in human idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2005;68:1562-72.
 - 29) Howie AJ, Pankhurst T, Sarioglu S, Turhan N, Adu D. Evolution of nephrotic-associated focal segmental glomerulosclerosis and relation to the glomerular tip lesion. *Kidney Int* 2005;67:987-1001.
 - 30) Canaud G, Dion D, Zuber J, Gubler M-C, Sberro R, Thervet E, et al. Recurrence of nephrotic syndrome after transplantation in a mixed population of children and adults: course of glomerular lesions and value of the Columbia classification of histological variants of focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1321-8.
 - 31) Santin S, Bullich G, Tazon-Vega B, Garcia-Maset R, Giménez I, Silva I, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1139-48.
 - 32) Wei C, Hindi SE, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nature Med* 2011;17:952-60.