

V GLOMERULONEFRITIS Y SÍNDROME NEFRÓTICO

DR. CECIL H. COGGINS

DR. HELMUT G. RENNKE

DR. BURTON D. ROSE

En este capítulo se discuten las principales características clínicas de las enfermedades glomerulares individuales, que se catalogan de acuerdo con su forma de aparición en: glomerulonefritis difusa, glomerulonefritis focal y síndrome nefrótico. Las manifestaciones renales de las enfermedades sistémicas, como la diabetes mellitus, el lupus eritematoso generalizado (LEG), las vasculitis necrosantes y la amiloidosis no se incluyen en esta subsección.

Glomerulonefritis difusa

Los trastornos relacionados con la glomerulonefritis difusa suelen manifestarse por datos de síndrome nefrótico: sedimento urinario activo que contiene eritrocitos, leucocitos y cilindros granulares y celulares, grados variables de proteinuria, que pueden alcanzar el rango nefrótico (> 3 g/día), concentración elevada de creatinina plasmática y, con frecuencia, hipertensión arterial y edema.

GLOMERULONEFRITIS POSINFECCIOSA

Glomerulonefritis posestreptocócica

La glomerulonefritis posestreptocócica es la enfermedad típica relacionada con el síndrome nefrótico agudo (ver adelante).¹ Las manifestaciones clínicas se caracterizan por aparecer después de una infección por estreptococos β -hemolíticos del grupo A, de los cuales algunas cepas son especialmente nefritogénicas en particular, como el tipo 12 (relacionado con faringitis) y el tipo 49 (relacionado con impétigo).^{2,3}

En la microscopía de luz la glomerulonefritis posinfecciosa se caracteriza por aumento focal o difuso en la celularidad glomerular, que produce cierre de la luz capilar. En este trastorno se observa infiltración de neutrófilos circulantes y de células mononucleares y proliferación de células endoteliales y mensajiales glomerulares, que puede complicarse por la formación de medias lunas en los casos graves [ver figura 1a]. La microscopía por inmunofluorescencia muestra de manera característica un patrón granular con IgG y complemento, que indica depósito de complejos inmunes. Sin embargo, el cambio más distintivo lo constituye el depósito de medias lunas subepiteliales, o en forma de giba, observado por microscopía

electrónica [ver figura 1b]. Estos depósitos inician una reacción mediada por complemento que origina daño glomerular. Se supone que los complejos inmunes incluyen un antígeno relacionado a los estreptococos, aunque no se ha definido el antígeno específico.



La incidencia de la glomerulonefritis posestreptocócica ha disminuido en los Estados Unidos y Europa, pero sigue siendo frecuente en muchas otras partes del mundo. Los estudios epidemiológicos de la glomerulonefritis postestreptocócica indican que la incidencia de enfermedad renal es de cerca del cinco al 10 porciento en pacientes con faringitis y del 25 porciento en enfermos con infección cutánea.^{2,3} El periodo de latencia entre la aparición de la infección y los datos clínicos de enfermedad renal varían de acuerdo con el sitio de la infección, siendo en promedio de 10 días en enfermos con faringitis y de 21 días en el caso del impétigo.⁴ La administración de penicilina no parece evitar la enfermedad glomerular, aunque sí controla los síntomas locales e impide la diseminación de la infección a los contactos cercanos.

Las manifestaciones clínicas de la glomerulonefritis posestreptocócica varían desde la hematuria asintomática y proteinuria leve hasta el síndrome nefrítico típico con hematuria franca, proteinuria, oliguria, edema, hipertensión arterial e insuficiencia renal. Los niveles de complemento sérico por lo general están bajos; los títulos de antiestreptolisina O y sobre todo de anti-DNasa B se encuentran elevados. El diagnóstico diferencial para los pacientes que presentan enfermedad posestreptocócica incluye otras causas de síndrome nefrítico.

No existe tratamiento específico para la glomerulonefritis posestreptocócica, que se caracteriza por ser una enfermedad autolimitada. La proteinuria leve y la hematuria microscópica pueden persistir durante meses o incluso años. La proteinuria persistente en rango nefrótico es muy poco común, pero puede ocurrir, en especial en pacientes con gran cantidades de gibas subepiteliales.⁵ Por lo tanto, debe sospecharse uno de los trastornos nefróticos, como nefropatía membranosa, en los casos en que el paciente es revisado por primera vez en esta etapa tardía.

En la mayoría de los casos ocurre la recuperación completa, en especial en niños y cuando la enfermedad se adquiere durante una epidemia de infección estreptocócica.^{4,6} En algunos casos, sobretodo esporádicos y en adultos, ocurre solo recuperación parcial, aunque esto no es frecuente. Cuando la enfermedad aguda es severa, con oliguria prolongada, la insuficiencia renal puede ser permanente. Existen controversias acerca de la persistencia de las alteraciones renales a largo plazo. Se han presentado algunos casos de hipertensión, disminución de la velocidad de filtración glomerular (VFG) sin insuficiencia renal clínica y alteraciones histológicas, incluyendo esclerosis mesangial, que ocurren

varios años después de la enfermedad aguda (sin embargo, es difícil establecer en estos casos si el diagnóstico original en realidad fue glomerulonefritis posestreptocócica).

Otras formas de glomerulonefritis posinfecciosa

El síndrome nefrítico agudo también puede ocurrir después de infecciones bacterianas (estafilocócicas, neumocócicas o estreptocócicas del grupo C), virales o parasitarias.⁹⁻¹² Un ejemplo es la nefritis relacionada con endocarditis bacteriana o con derivaciones auriculoventriculares infectadas.¹³⁻¹⁵ Las manifestaciones renales de estos dos trastornos pueden ser parecidas, histológica y clínicamente, a las que se observan en la glomerulonefritis posestreptocócica (con gibas subepiteliales) o en la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I (con depósitos mensangiales y subendoteliales). La gravedad de las manifestaciones clínicas se relaciona sobre todo con la duración de la infección antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano adecuado. En general, el control de la infección, incluyendo la extracción del cortocircuito infectado, conduce a la resolución rápida de la enfermedad, con recuperación de la función renal a los límites basales. Sin embargo, puede ocurrir insuficiencia renal irreversible, sobre todo cuando el tratamiento se ha retrasado.¹⁴

En pacientes con endocarditis la afección glomerular debe distinguirse de las embolias renales y de la nefritis intersticial aguda inducida por antimicrobianos. Las embolias renales se sospechan por dolor unilateral en los flancos y por otros síntomas generales; el diagnóstico puede confirmarse por la presencia de defectos de perfusión local o por gammagrafía con radioisótopos. La nefritis intersticial debe sospecharse por la aparición tardía de la enfermedad (por lo general más de 10 días después de la infección). Las manifestaciones de la nefritis intersticial incluyen eosinofilia, exantema y eosinofilia. En comparación, la glomerulonefritis suele encontrarse en su grado máximo de gravedad antes de iniciar el tratamiento.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), también llamada glomerulonefritis hipocomplementémica, glomerulonefritis lobular y glomerulonefritis mesangiocapilar, puede manifestarse como nefritis aguda o con una evolución más indolente relacionada con el síndrome nefrítico.¹⁶⁻¹⁸ La mayoría de los pacientes son niños o adultos jóvenes, y la GNMP puede causar el cinco a 10 por ciento de los casos de síndrome nefrítico en este grupo. Durante su evolución, la mayoría de los pacientes puede tener cifras bajas de la fracción C3 del complemento.

La microscopía de luz revela paredes capilares glomerulares engrosadas y proliferación celular mesangial [ver figura 2a]. Por microscopía electrónica se han identificado dos subgrupos de GNMP. La enfermedad tipo I se define por dos características: (1) división de la membrana basal por la interposición de matriz mesangial, que produce una apariencia en vías de ferrocarril cuando la muestra de biopsia se tiñe con el reactivo ácido periódico de Schiff (PAS) o se tiñe con plata, y (2) depósitos de complejos inmunes subendoteliales y mesangiales notables. En la enfermedad tipo II la interposición de la matriz mesangial

es menos obvia, y se observan depósitos prominentes, densos, en forma de listón (en lugar de complejos aislados) en la membrana basal; de aquí el nombre alternativo de enfermedad de depósitos densos [ver *figura 2b*]. Se desconoce el origen de estos depósitos.



Los dos tipos de GNMP también tienen una patogenia y manifestaciones clínicas distintas, incluyendo la patogenia de la hipocomplementemia [ver *tabla 1*]. En la enfermedad tipo I el complemento se activa por la vía clásica, que al parecer se inicia por el depósito de complejos inmunes. Por el contrario, la hipocomplementemia de la enfermedad tipo II se produce sobre todo por activación de la vía alterna y se relaciona de manera característica con la presencia del factor activador del complemento circulante denominado factor C3 nefrítico (FC3NeF).¹⁸ Las evidencias indican que el FC3NeF es un anticuerpo de IgG que se une a la convertasa de C3 de la vía alterna del complemento y prolonga su vida media.¹⁹ El efecto neto es el constante rompimiento de C3 y la hipocomplementemia persistente. El papel patogénico de este factor tal vez sea limitado, ya que la evolución de la enfermedad no puede predecirse con base en los niveles de C3 o de FC3NeF. Por lo general, la enfermedad tipo II es menos frecuente, ocurre en pacientes más jóvenes y progresa en forma más constante a insuficiencia renal que la enfermedad tipo I.

Tabla 1 Características clínicas de la glomerulonefritis membranoproliferativa		
	Tipo I	Tipo II
Aparición en adultos	Cerca de dos tercios de los casos	Cerca de un tercio de los casos
Hipocomplementemia	Cerca de un tercio de los casos	Casi siempre presente
Factor C3 nefrítico	Poco frecuente	Frecuente
Remisiones	Poco frecuente	Muy raras
Insuficiencia renal	Frecuente	Muy frecuente

Aunque la GNMP suele ser idiopática, puede relacionarse con algunos trastornos generalizados. Es común que los pacientes con lipodistrofia parcial presenten el tipo II de la GNMP y FC3NeF.²⁰ El patrón

membranoproliferativo también se ha observado en otros trastornos relacionados con la formación de complejos inmunes, incluyendo LEG, crioglobulinemia mixta, infecciones en derivaciones, endocarditis bacteriana, linfoma linfocítico crónico y esquistosomiasis.²²

El diagnóstico de GNMP sólo puede confirmarse por biopsia renal. El dato clínico principal que indica la presencia de este trastorno es hipocomplementemia sin datos clínicos o serológicos de LEG o de infección estreptocócica reciente.

Al igual que con otras glomerulopatías, la gravedad de la enfermedad en el momento de aparición es un dato pronóstico importante. Los siguientes datos se relacionan con un riesgo mayor de evolución a insuficiencia renal terminal: síndrome nefrótico persistente, hipertensión arterial, insuficiencia renal, presencia de medias lunas (ver adelante) o de esclerosis en la biopsia, y la presencia de FC3NeF.¹⁸ En los pacientes con hematuria o proteinuria asintomática que presentan lesiones focales y segmentarias en la biopsia renal el pronóstico suele ser mejor.²³

El tratamiento óptimo de la GNMP no se ha establecido. En un estudio retrospectivo, no controlado, de niños con enfermedad tipo I, el posible beneficio de la prednisona a dosis bajas para mantener la VFG fue cotrarrestado por un empeoramiento de la hipertensión.^{24,25} No existen en la actualidad estudios controlados de esteroides en adultos o en pacientes con enfermedad de tipo II. El tratamiento antiplaquetario, con aspirina o dipiridamol, puede ser benéfico a corto plazo (un año) para mantener la VFG, pero está en duda el beneficio a largo plazo.²⁶ Los estudios controlados de ciclofosfamida, dipiridamol y warfarina no han demostrado beneficio a largo plazo.^{27,28}

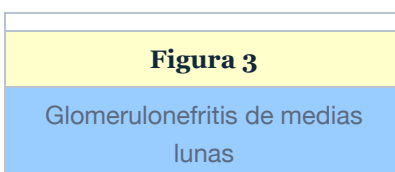
En resumen, ninguno de los tratamientos probados tienen un efecto benéfico demostrado a largo plazo. En los casos de síndrome nefrótico, algunos nefrólogos recomiendan, además de las medidas generales, administrar tratamiento a largo plazo en dosis moderadas y días alternos de esteroides en los pacientes en los que no es difícil controlar la hipertensión.

Las lesiones histológicas de la GNMP tipo I, y sobre todo del tipo II, con frecuencia recurren en los riñones trasplantados; sin embargo, esta afección a menudo es silenciosa, con mínimas manifestaciones clínicas o asintomática.^{29,30} Por lo tanto, el riesgo de recurrencia no impide que el trasplante tenga éxito en estos pacientes.³¹ La pérdida del injerto por GNMP recurrente ocurre en menos del 10 por ciento de los casos, la mayoría de los cuales presentaron evolución relativamente rápida de su enfermedad inicial.

GLOMERULONEFRITIS EN MEDIAS LUNAS, O RAPIDAMENTE PROGRESIVA

A diferencia del inicio súbito del síndrome nefrótico que se observa en la glomerulonefritis aguda, con resolución en varias semanas, algunos pacientes sufren deterioro progresivo en semanas a meses que llega hasta insuficiencia renal. El examen general de orina revela proteinuria, en ocasiones en rango nefrótico, y sedimento activo con eritrocitos dismórficos y cilindros eritrocitarios. En los pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP), la biopsia suele mostrar medias lunas celulares que

cubren la capa parietal de la cápsula de Bowman en más del 50 por ciento del glomérulo [*ver figura 3*]. Las medias lunas constituyen una respuesta inespecífica al daño glomerular y pueden ocurrir en cualquier enfermedad glomerular grave. El evento inicial en la formación de medias lunas es el daño a la pared capilar glomerular que permite al fibrinógeno o a la fibrina entrar al espacio de Bowman.³² La entrada de macrófagos y la proliferación secundaria de células epiteliales acompañan estas lesiones, y estos son los componentes celulares de la media luna. La insuficiencia renal se produce sobre todo por compresión del penacho capilar por la media luna expandida.



El examen de muestras de biopsia renal por microscopía de luz es insuficiente para confirmar el diagnóstico. Por ejemplo, la identificación de depósitos mensajiales prominentes de IgA en la microscopía de inmunofluorescencia es diagnóstica de nefropatía por IgA de fondo, y la identificación de gibas subepiteliales por microscopía electrónica es diagnóstica de glomerulonefritis posinfecciosa [*ver figura 1b*].

Los pacientes con evolución clínica de GNRP y biopsias que muestran medias lunas celulares abundantes por microscopía de luz pueden subdividirse en tres grupos patogénicos con base en la inmunofluorescencia.³³⁻³⁶ Alrededor del 50 por ciento tendrá evidencia mínima o nula de depósito de inmunoglobulinas en el glomérulo (GNRP pauci-inmune), el 40 por ciento mostrará depósitos de complejos inmunes, y alrededor del 10 por ciento presentará un patrón de anticuerpos dirigidos contra un componente de la membrana basal del capilar glomerular (enfermedad antimembrana basal glomerular o anti-MBG). La presencia de cilindros hemáticos y de leucocitos en la orina ayuda a distinguir la GNRP de otras causas de insuficiencia renal aguda, como la nefritis intersticial aguda, la obstrucción de las vías urinarias o la enfermedad ateroembólica.

GNRP sin anticuerpos o pauci-inmune

Los pacientes con GNRP sin anticuerpos o pauci-inmune suelen tener anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA, por sus siglas en inglés), lo que indica que la GNRP es parte de un síndrome de vasculitis. Los que tienen ANCA dirigidos contra la proteinasa 3 leucocitaria suelen tener granulomatosis de Wegener, mientras que los que tienen anticuerpos antimieloperoxidasa con más frecuencia tienen poliarteritis microscópica. El tratamiento inmediato e intensivo con esteroides y alquilantes, en ocasiones aunado a plasmaféresis, suele conservar la función e interrumpir lo que de otro modo sería una evolución progresiva hacia el deterioro.

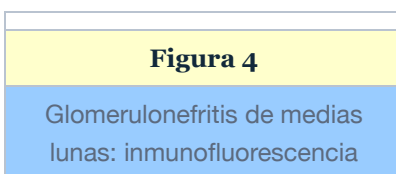
GNRP por complejos inmunes

La mayoría de los pacientes con GNRP mediada por complejos inmunes tiene evidencia de una enfermedad sistémica, incluyendo LES, púrpura de Schönlein-Henoch, endocarditis bacteriana subaguda o infección de derivaciones, y crioglobulinemia mixta. Algunos parecen tener medias lunas sobrepuestas a otras enfermedades renales primarias, incluyendo glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IgA y nefropatía membranosa. Algunos tienen un padecimiento que parece idiopático, aunque se han implicado a la penicilamina, la sífilis y las neoplasias en casos aislados.²² También es posible que exista cierta predisposición genética, el trastorno se ha asociado con el fenotipo BfF de la properdina y con el haplotipo HLA-DR2 o MT3.³⁷ El pronóstico y tratamiento del padecimiento es semejante al de la GNRP sin anticuerpos.

Enfermedad por anticuerpos anti-MBG

El Dr. Ernest W. Goodpasture describió por primera vez la combinación de glomerulonefritis y hemorragia pulmonar. En la actualidad se ha demostrado que este grupo de síntomas puede producirse por diversos trastornos;³⁸ por lo tanto, el término síndrome de Goodpasture debe limitarse a la entidad patológica específica, observada con más frecuencia en hombres jóvenes, en la cual la presencia de anticuerpos circulantes contra la MBG explica la glomerulonefritis.³⁴ Estos anticuerpos también reaccionan con un antígeno similar en los pulmones, produciendo alveolitis, con hemorragia pulmonar.³⁹ La hemoptisis suele preceder los datos clínicos de enfermedad renal, aunque algunos pacientes sólo presentan afección renal. La aparición de daño renal sin afección pulmonar indica que debe existir una lesión pulmonar simultánea que permita que los anticuerpos circulantes entren a los alveolos. Como ejemplos se encuentran la influenza, la exposición a hidrocarburos y el tabaquismo crónico.^{40,41}

El cuadro patológico renal característico es la glomerulonefritis proliferativa, necrosante, con formación de medias lunas en más del 50 por ciento de los glomérulos [ver figura 3]. La microscopía de inmunofluorescencia muestra tinción linear de IgG y C3 a lo largo de la MBG [ver figura 4]. Los datos observados por microscopía de luz y de inmunofluorescencia son diagnósticos de enfermedad de anticuerpos anti-MBG. Se puede observar una tinción inmunofluorescente similar en los alveolos de los pacientes afectados.



La manifestación renal primaria de este trastorno es la insuficiencia renal rápidamente progresiva con sedimento urinario nefrítico activo. La proteinuria suele ser leve, lo que podría reflejar el notable deterioro de la filtración glomerular, y no suele observarse edema. Los niveles de complemento son normales.

La enfermedad de anticuerpos anti-MBG generalmente evoluciona a la insuficiencia renal, aunque algunos pacientes desarrollan enfermedad focal leve y tienen un buen pronóstico. Por ejemplo, en un estudio se demostró que la insuficiencia renal terminal se desarrolló en el 80 por ciento de los pacientes con el síndrome en término de un año después del diagnóstico.⁴² El tratamiento farmacológico aislado, incluyendo los pulsos intravenosos con dosis altas de metilprednisolona, parece ser ineficaz contra las lesiones renales.^{33,43}

Aunque no se han llevado a cabo estudios controlados, varios pacientes parecen beneficiarse con la combinación de plasmaféresis que extrae los anticuerpos anti-MBG circulantes y fármacos inmunosupresores, que evitan la formación de nuevos anticuerpos.^{44,45} Un esquema consiste en realizar cambios plasmáticos de 4 L/día durante aproximadamente una semana, combinados con prednisona (60 mg/día), ciclofosfamida (3 mg/kg/día) y azatioprina (1 mg/kg/día).⁴⁴ La dosis de prednisona se reduce cada semana, y en pacientes mayores de 55 años la dosis de ciclofosfamida se reduce hasta 2 mg/kg/día omitiendo la azatioprina. El tratamiento suele suspenderse después de nueve a 12 meses, o antes si desaparecen los anticuerpos circulantes anti-MBG, medidos por radioinmunoanálisis. Los fármacos citotóxicos también deben suspenderse si se desarrolla neutropenia (cuenta leucocitaria menor de 3,500/mm³) o una infección grave.

Este esquema por lo general disminuye la concentración plasmática de anticuerpos anti-MBG, pero no necesariamente se acompaña de mejoría paralela en la función renal. En particular, es poco probable que los pacientes oligúricos con concentración plasmática de creatinina mayor de 7 mg/dl recuperen la función renal.^{44,45} Por comparación, ocurre mejoría funcional en dos terceras partes de los pacientes no oligúricos con concentración plasmática de creatinina menor de 7 mg/dl antes de la institución del tratamiento; asimismo, el deterioro ulterior de la función renal en este grupo es poco frecuente, afectando sólo del 10 al 15 por ciento de los enfermos. La plasmaféresis también resulta eficaz para el control de la hemoptisis en más del 90 por ciento de los casos.⁴⁵

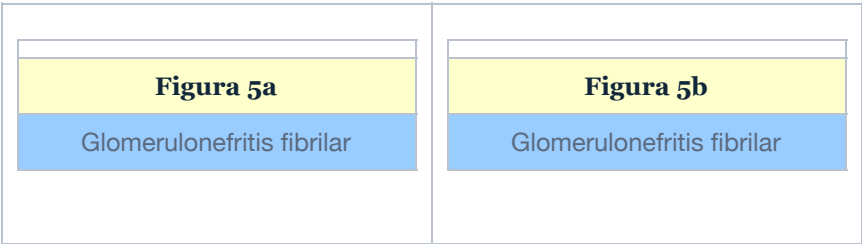
Los investigadores que han estudiado este método terapéutico concluyen que su administración antes de que ocurra daño glomerular irreversible puede preservar y mejorar la función renal. Sin embargo, las infecciones graves en pacientes sometidos a plasmaféresis y que reciben medicamentos inmunosupresores para la glomerulonefritis rápidamente progresiva son frecuentes, por lo que es necesaria la vigilancia estrecha.⁴⁶⁻⁴⁹ Es poco probable que los pacientes que presentan concentración plasmática de creatinina mayor de 7 mg/dl respondan al tratamiento, a menos de que la lesión sea aguda. En consecuencia, es probable que el riesgo relacionado con el tratamiento exceda los beneficios posibles en esta situación, a no ser que exista hemorragia pulmonar. El riesgo de hemorragia pulmonar no debe subestimarse, ya que la muerte es común en los pacientes tratados en forma inadecuada.

Por lo general la formación de anticuerpos anti-MBG es autolimitada; estos anticuerpos desaparecen en forma espontánea en término de seis a 12 meses, y las recurrencias tardías son raras.³⁴ Los individuos que evolucionan a insuficiencia renal en etapa terminal (como consecuencia del daño irreversible

durante la fase aguda de la enfermedad) no deben recibir trasplantes hasta que la concentración de anticuerpos circulantes sea mínima o nula, para evitar la recurrencia en el trasplante.^{47,50}

GLOMERULONEFRITIS FIBRILAR

La glomerulonefritis fibrilar, una enfermedad descrita hace poco tiempo, es más común en algunos hospitales que muchas de las glomerulonefritis mejor conocidas.^{51,52} La microscopía de luz muestra expansión mesangial y proliferación celular variable, y la microscopía electrónica permite observar el depósito patognomónico de fibrillas. Estas fibras son más grandes que las amiloides y no se tiñen con rojo Congo ni con tioflavina T [ver figura 5]. El origen de estas fibrillas es dudoso, la microscopía inmunofluorescente suele ser positiva para IgG, lo que indica que las inmunoglobulinas pueden estar implicadas. Sin embargo, no existen datos que apoyen la existencia de alguna paraproteína urinaria o plasmática, como sucede en forma característica en la amiloidosis primaria.



Los pacientes con glomerulonefritis fibrilar suelen manifestar hipertensión arterial, hematuria y piuria microscópicas, insuficiencia renal y grados variables de proteinuria, que puede alcanzar el rango nefrótico. En la mayoría de los pacientes la enfermedad es evolutiva. No existe tratamiento para esta enfermedad. La relación entre la glomerulonefritis fibrilar y la glomeulopatía inmuntactoide semejante no se ha aclarado aún.⁵³

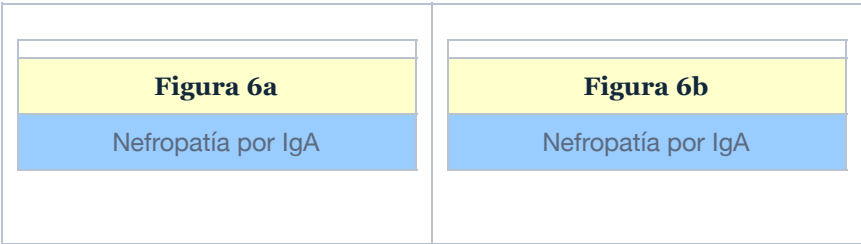
Glomerulonefritis focal

La mayoría de los enfermos con glomerulonefritis focal presentan hematuria y proteinuria asintomáticas o episodios de hematuria macroscópica. La insuficiencia renal, la proteinuria intensa y la hipertensión arterial, tan frecuentes en la glomerulonefritis difusa, son poco comunes en esta entidad. Las manifestaciones clínicas leves correlacionan con los datos histológicos, que por lo general consisten en alteraciones proliferativas focales (con lesión de unos cuantos glomérulos) y segmentarias (con afección de una parte del penacho glomerular). Aunque estas enfermedades parecen focales, la inmunofluorescencia suele mostrar depósito difuso de inmunoglobulinas en el glomérulo, por lo que es posible que en realidad representen variedades más leves de glomerulonefritis difusa (ver antes). Dos causas comunes de glomerulonefritis focal son la nefropatía por IgA y la nefritis hereditaria.

NEFROPATIA POR IgA

En algunas partes del mundo (v.gr., Finlandia), la nefropatía por IgA (enfermedad de Berger) es la causa más común de enfermedad glomerular, sobre todo en pacientes con hematuria asintomática o episodios recurrentes de hematuria franca. Es frecuente sobre todo en varones adultos, jóvenes, de raza blanca, y tiene una tendencia familiar.⁵⁴

El examen histológico se caracteriza por mostrar proliferación focal o difusa de células mensagiales [*ver figura 6a*], y en la microscopía electrónica se observan depósitos mesangiales densos. Sin embargo, la característica patognomónica es el depósito mesangial difuso de IgA, que se detecta por microscopía de inmunofluorescencia [*ver figura 6b*], a menudo acompañado por depósitos menos notables de otras inmunoglobulinas y complemento. Estos datos son indistinguibles de los observados en la púrpura de Schönlein-Henoch; no obstante, esta última también incluye afección articular, de piel y del aparato digestivo.⁵⁵



La nefropatía por IgA a menudo es idiopática, pero también coexiste con otras enfermedades, incluyendo la cirrosis hepática, en la que puede estar alterada la capacidad de eliminación de complejos inmunes que contienen IgA circulante por las células de Kupffer, y la enteropatía por gluten, en la que los anticuerpos de IgA-antigliadina desempeñan un papel crucial.^{22,56,57} La patogenia de la nefropatía por IgA no se ha esclarecido por completo.^{22,58} La presencia de niveles elevados de IgA, polímeros de IgA y complejos inmunes que contienen IgA en el plasma indican una alteración en la regulación de la síntesis de esta inmunoglobulina en las mucosas. Una vez que se ha formado un exceso de complejos que contienen IgA, éstos parecen depositarse de preferencia en los glomérulos porque no activan la vía clásica del complemento y, en consecuencia, no se unen a los receptores C3b de los eritrocitos.⁵⁹ En condiciones normales los receptores para C3b evitan el depósito de complejos en los tejidos al transportar los depósitos al sistema reticuloendotelial.

La mayoría de los individuos con nefropatía por IgA presentan hematuria microscópica asintomática con o sin proteinuria, o episodios de hematuria franca que aparecen después de un cuadro de faringitis aguda o de un síndrome febril menor, parecido al resfriado.^{55,60} La mayoría de los pacientes son menores de 35 años y ambos sexos se afectan con la misma frecuencia. La función renal suele ser normal al momento en el que aparecen los síntomas, aunque puede ocurrir insuficiencia renal aguda cuando existe hematuria importante, con oclusión de la luz tubular por eritrocitos.⁶¹ El diagnóstico puede sospecharse por la historia clínica, pero sólo puede confirmarse por biopsia renal. Aunque la IgA puede encontrarse en biopsias cutáneas de áreas expuestas al sol, este hallazgo no es lo suficiente sensible o específico para el diagnóstico. Alrededor de la mitad de los pacientes tienen niveles séricos de IgA ligeramente elevados.

La nefropatía por IgA suele tener una evolución benigna a corto plazo. La función renal se conserva, aunque puede haber episodios recurrentes de hematuria franca durante muchos años.^{55,60} En consecuencia, los pacientes que sólo presentan hematuria leve, cilindros hemáticos (que indican hematuria de origen glomerular), proteinuria mínima y concentración normal de creatinina plasmática, no necesitarán biopsia renal si no existen datos clínicos aparentes de progresión de la enfermedad. Cerca del 20 al 40 por ciento de los pacientes con estos síntomas presentan nefropatía por IgA; el resto tiene otras enfermedades, por lo general benignas, como la enfermedad de membrana basal delgada (ver adelante).^{62,63}

Sin embargo, aproximadamente el 50 por ciento sufrirán insuficiencia renal terminal en un periodo de 20 años. Los signos pronósticos que suelen indicar una probable evolución al deterioro son: excreción de proteínas mayor de 1 g/día, hipertensión, medias lunas en la biopsia o cambios extensos tubulointersticiales y vasculares.⁶⁴⁻⁶⁶

No se ha encontrado un tratamiento eficaz para la nefropatía por IgA, aunque se han tratado esquemas que incluyen esteroides, agentes alquilantes, ciclosporina, plasmaféresis, anticoagulantes o antiplaquetarios, dietas libres en gluten, amigdalectomía o difenilhidantoína. El depósito de IgA secundario a enfermedad celíaca puede responder a la restricción de gluten, y el depósito de IgA que acompaña a la cirrosis alcohólica puede mejorar con la abstinencia de alcohol. Un subgrupo de pacientes que presentan síndrome nefrótico, hematuria mínima y lesiones glomerulares leves (en contraste con la mayoría de los casos que presentan proteinuria intensa) a menudo se comportan como si presentaran enfermedad por cambios mínimos; estos pacientes manifiestan remisión completa de la proteinuria después de la administración de prednisona por poco tiempo.^{67,68}

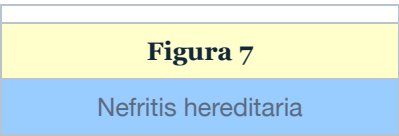
Como con muchas otras enfermedades glomerulares, la nefropatía por IgA recurre con frecuencia en el riñón trasplantado a pesar del tratamiento contra el rechazo con prednisona, azatioprina y ciclosporina. Sin embargo, esta enfermedad a menudo es asintomática, por lo que la pérdida del injerto a consecuencia de la enfermedad recurrente es poco común.⁶⁹

NEFRITIS HEREDITARIA

La nefritis hereditaria, o síndrome de Alport, es una enfermedad relativamente frecuente que a menudo se acompaña de pérdida de la audición y alteraciones del cristalino.⁷⁰ Se han descrito tres formas de herencia: dominante ligada al cromosoma X, autosómica dominante y con menor frecuencia autosómica recesiva. El primer mecanismo parece estar presente en casi todas las familias con afección renal y sordera.⁷¹ Esta forma de herencia puede explicar el porqué la enfermedad no suele transmitirse de los padres afectados a sus hijos, en vista de que el padre sólo podría transferir el cromosoma Y normal. El hecho de que la herencia esté ligada al cromosoma X también puede explicar la evolución por lo general más benigna en las mujeres, ya que uno de los dos cromosomas X es inactivado al azar en cada célula (hipótesis de Lyon),⁷⁰ y como resultado, la mitad de las células será normal, reduciendo así al mínimo la

gravedad de la enfermedad. Por otra parte, es más probable que la herencia autosómica dominante o recesiva ocurra en familias con enfermedad renal progresiva pero sin signos auditivos u oculares.⁷¹ En este caso las mujeres pueden afectarse con la misma gravedad que los hombres.

La manifestación histológica más temprana de la nefritis hereditaria es el adelgazamiento difuso de la membrana basal glomerular.⁷² Con el tiempo, existe cada vez mayor división longitudinal de la MGB, produciendo el aspecto laminado característico que se observa por microscopía electrónica [ver figura 7]. La microscopía de luz revela que esta división se relaciona con mayor daño glomerular, desde la expansión mesangial inicial hasta la esclerosis glomerular e infiltrado intersticial que contiene células espumosas de origen dudoso.



La patogenia de la nefritis hereditaria no se ha esclarecido por completo. Varios estudios han demostrado que la mayoría de los pacientes con esta enfermedad carecen de un antígeno que al parecer forma parte del dominio no colágeno de la colágena tipo IV.^{73,74} Al parecer este antígeno está relacionado con el antígeno de Goodpasture (el antígeno que reacciona con el anticuerpo anti-MBG); los glomérulos de la mayoría de los enfermos con nefritis hereditaria muestran disminución o falta de unión de los anticuerpos anti-MBG.⁷³ Este dato es potencialmente importante para el diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas principales de la nefritis hereditaria incluyen lo siguiente: enfermedad renal, que puede ocurrir en forma aislada; alteraciones oftálmicas, incluyendo cataratas y lenticono anterior, y sordera neurosensorial para tonos altos.⁷⁰ Las alteraciones renales iniciales son parecidas a las que ocurren en otros tipos de glomerulonefritis focal: proteinuria y hematuria asintomáticas o episodios de hematuria franca. La hematuria puede aparecer antes de los cinco años de edad en los hombres, pero no ser detectada hasta la adolescencia. Algunos niños afectados se han identificado por los antecedentes familiares.

La enfermedad renal en hombres suele ser evolutiva: se relaciona con proteinuria progresiva, insuficiencia renal e hipertensión arterial. Finalmente, aparece insuficiencia renal en etapa terminal por lo general entre los 16 y 35 años de edad, aunque en ocasiones se retrasa hasta los 45 o 60 años de edad. Las mujeres sólo presentan hematuria microscópica persistente con función renal normal; sin embargo, en algunas familias puede desarrollarse insuficiencia renal antes de los 25 años de edad en las mujeres.⁶³

El diagnóstico de nefritis hereditaria suele confirmarse por los antecedentes familiares, incluyendo el examen de orina de los miembros asintomáticos de la familia⁷⁵ y, en caso necesario, por biopsia renal. Unos cuantos pacientes no presentan antecedentes familiares de la enfermedad; es probable que estos casos indiquen la existencia de una mutación fresca del gen responsable del defecto de la membrana

basal. Debe resaltarse que el adelgazamiento aislado de la MBG no es diagnóstico del síndrome. Otra entidad que a menudo ocurre en familias, la enfermedad de membrana basal delgada, también puede producir hematuria persistente.^{62,63} Sin embargo, este trastorno por lo general tiene un pronóstico benigno, no se relaciona con división de la MBG, ni con insuficiencia renal progresiva.

Ningún procedimiento terapéutico ha demostrado ser eficaz para la nefritis hereditaria. Es posible que la MBG sea débil en esta enfermedad y que la hendidura de la MBG refleje ciclos de daño y reparación. Si esta teoría es correcta, la disminución de la presión intraglomerular con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) puede ofrecer cuando menos protección parcial a largo plazo.

Puede utilizarse el trasplante renal en los pacientes con insuficiencia renal. La enfermedad recurrente no representa un problema en vista de que la MBG del donador es normal. No obstante, algunos pacientes tienen riesgo de sufrir una enfermedad por anticuerpos anti-MBG de novo debido a que el riñón donado puede contener antígenos no observados previamente.⁷⁶ Esta complicación a menudo es subclínica pero puede ocasionar la pérdida del injerto en casos aislados.

Síndrome nefrótico

Los pacientes con síndrome nefrótico presentan proteinuria intensa (> 3 g/día), hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, y con menor frecuencia, fenómenos tromboembólicos. El síndrome nefrótico puede producirse tanto por una enfermedad renal primaria como por lesión glomerular causada por una enfermedad sistémica [*ver tabla 2*].²² Esta sección revisa los tres tipos principales de síndrome nefrótico primario, que se caracterizan por relacionarse con sedimento urinario benigno y se definen por sus manifestaciones histológicas: (1) enfermedad de cambios mínimos, (2) glomerulosclerosis focal, y (3) nefropatía membranosa. El lupus eritematoso generalizado, la diabetes mellitus y la amiloidosis también son causas relativamente frecuentes de síndrome nefrótico.

Tabla 2 Enfermedades relacionadas con el síndrome nefrótico en adultos

<i>Padecimiento</i>	<i>Incidencia aproximada (%)</i>
Enfermedades glomerulares primarias • Nefropatía membranosa • Enfermedad de cambios mínimos (incluyendo proliferación mensagial difusa) • Glomerulosclerosis focal • Glomerulonefritis membranoproliferativa • Glomerulonefritis posinfecciosa y rápidamente progresiva • Glomerulonefritis fibrilar o inmunotactoide	30 20 15 7 2 1
Enfermedades sistémicas • Relativamente frecuentes ◦ Diabetes mellitus ◦ Lupus eritematoso sistémico ◦ Amiloidosis ◦ Preeclampsia Poco frecuentes • Padecimientos inmunológicos distintos al lupus eritematoso: vasculitis, esclerodermia, dermatomiositis; síndrome de Sjögren, sarcoidosis, rechazo crónico de trasplante • Neoplasias malignas: enfermedad de Hodgkin (por lo general con enfermedad por cambios mínimos o amiloidosis secundaria), tumores sólidos (generalmente con nefropatía membranosa), enfermedad por depósito de cadenas ligeras • Infecciones: endocarditis bacteriana, derivación auriculoventricular infectada, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, hepatitis B y C, paludismo, sífilis congénita y secundaria, esquistosomiasis, filariasis. • Enfermedades congénitas o familiares: nefritis hereditaria, enfermedad de Fabry, síndrome uña-rótula, enfermedad de células falciformes. • Metales pesados, medicamentos, alergenicos: oro, mercurio, litio, penicilamina, captopril, heroína, antiinflamatorios no esteroides, probenecid, trimetadiona, parametadiona, picadura de insectos	25

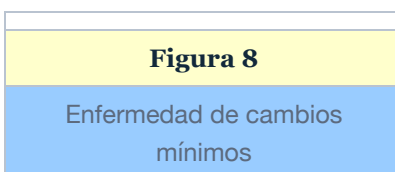
Los trastornos nefróticos difusos, como la glomerulonefritis posinfecciosa, la nefritis lúpica, la

glomerulonefritis membranoproliferativa, y con menor frecuencia, las vasculitis, también pueden relacionarse con proteinuria en límites nefróticos. Sin embargo, estas enfermedades se relacionan en forma distintiva con sedimento nefrítico activo, que contiene eritrocitos, leucocitos y cilindros granulares y celulares.

En general la causa del síndrome nefrótico se establece por biopsia renal. No obstante, la evaluación antes de la biopsia debe incluir determinación de nitrógeno de urea en sangre, excreción de proteínas en orina de 24 horas, y concentraciones plasmáticas de creatinina, albúmina, glucosa y colesterol. La orina y el plasma de los pacientes mayores de 25 años también debe examinarse por inmunoelectroforesis, con el fin de detectar paraproteínas, presentes en la mayoría de los casos de amiloidosis primaria. Si uno de estos estudios resulta positivo, la presencia de amiloidosis de fondo a menudo puede confirmarse por biopsia rectal o de pliegues de tejido adiposo, procedimiento menos cruento que la biopsia renal. Aunque la búsqueda de LES está indicada en pacientes con síntomas sistémicos compatibles, por lo general no elimina la necesidad de realizar biopsia renal, porque los diferentes tipos de nefritis lúpica se tratan de manera distinta.

ENFERMEDAD DE CAMBIOS MINIMOS

La enfermedad de cambios mínimos, también conocida como nefrosis lipoide, enfermedad nula, o síndrome nefrótico por lesión mínima, es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en niños, aunque también es responsable del 20 al 25 por ciento de los casos en adultos.⁷⁷ El dato histológico que confirma el diagnóstico de esta enfermedad es la observación de fusión difusa de los podocitos de las células epiteliales por microscopía electrónica [ver figura 8]. La microscopía de luz muestra glomérulos normales o con hiper celularidad mesangial leve como única alteración. Los estudios de inmunofluorescencia suelen ser negativos para inmunoglobulinas y complemento, pero en algunos casos selectos se observa depósito focal de IgM y C3. Se considera que estos depósitos representan atrapamiento inespecífico en la pared capilar glomerular con permeabilidad anormal.⁷⁸



La enfermedad de cambios mínimos suele ser idiopática; en algunos casos pueden participar en la etiología la alergia a los alimentos, los inhalantes u otros agentes extraños, incluyendo las picaduras de abejas.^{22,79} Esta enfermedad se ha relacionado con neoplasias malignas (sobre todo con enfermedad de Hodgkin),^{80,81} tratamiento con litio,^{82,83} con el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) (sobre todo fenoprofen y otros derivados del ácido propiónico),^{84,85} y puede ocurrir al inicio de la diabetes mellitus insulino dependiente.⁸⁶

Etiología

La etiología de la enfermedad de cambios mínimos no se ha esclarecido por completo. Los estudios experimentales indican que el daño celular epitelial participa de manera importante en este trastorno, ocasionando disminución secundaria en la producción de proteoglicanos cargados en forma negativa (v.gr., sulfato de heparán) y las sialoproteínas; estas moléculas están presentes en la MBG y cubren los podocitos.^{22,87} La producción disminuida podría ser responsable de los dos principales datos de la enfermedad de cambios mínimos: proteinuria, por pérdida de la barrera de carga aniónica en la MBG y fusión de podocitos (la separación normal de los podocitos adyacentes se mantiene en parte por la repulsión electrostática modulada por las cargas aniónicas).^{22,87}

Varias observaciones indican que las células T desempeñan una función crucial, tal vez a través de los efectos de una linfocina, en la patogenia del daño a la célula epitelial.⁸⁸ Entre éstas se encuentra la respuesta generalmente positiva al tratamiento con prednisona y las relaciones de la enfermedad de cambios mínimos con la enfermedad de Hodgkin (en la que la función de las células T es anormal)⁸⁹ y con el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE). El síndrome nefrótico relacionado con el uso de AINE a menudo se acompaña de nefritis intersticial, con infiltrado intersticial compuesto principalmente por células T.⁸⁵ Las células T de estos pacientes parecen producir una linfocina que aumenta la permeabilidad glomerular.⁸⁹

Los pacientes con enfermedad de cambios mínimos presentan de manera característica un inicio súbito con edema, proteinuria intensa, sedimento urinario benigno y concentración plasmática de creatinina normal.⁷⁷ Sin embargo, se ha descrito insuficiencia renal aguda en algunos casos, sobre todo en mayores de 60 años de edad.⁷⁷ Se desconoce el mecanismo productor de insuficiencia renal, pero es probable que contribuyan el edema intersticial, que ocasiona colapso tubular, o la pérdida del área de superficie de filtración causada por la fusión de los podocitos.^{90,91}

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de enfermedad de cambios mínimos en adultos se confirma por biopsia renal. No obstante, en los niños suele administrarse prednisona en forma empírica por la elevada prevalencia del trastorno en este grupo de edad. Sólo los niños resistentes a los esteroides deben someterse a cirugía renal. La enfermedad de cambios mínimos es responsable del 50 por ciento de los casos de resistencia a los esteroides en niños menores de seis años de edad, pero sólo del cuatro por ciento en niños mayores.⁹²

La administración de esteroides es el tratamiento inicial de elección, y produce remisión de la proteinuria en más del 90 por ciento de los pacientes. La enfermedad remite en término de dos a ocho semanas en niños, pero puede tardar de 12 a 16 meses en adultos.^{77,92} Un esquema que se ha utilizado con frecuencia en adultos incluye la administración de prednisona en dosis diaria de 1 mg/kg durante cuatro semanas (o hasta una semana después de que se ha logrado la remisión). Para disminuir al mínimo los efectos adversos, los pacientes siguen el esquema de dosis única en días alternos con 1

mg/kg. Si la proteinuria se resuelve o se reduce a niveles muy bajos, el tratamiento en días alternos debe mantenerse hasta un mes y reducirse posteriormente en forma paulatina por un periodo de varios meses, en un intento por reducir al mínimo la incidencia de recaídas. El diagnóstico de resistencia a esteroides no debe considerarse en el adulto a menos de que hayan transcurrido 12 semanas de tratamiento sin respuesta adecuada.⁷⁷

Si la remisión va seguida por recurrencia, como sucede en más de la mitad de los casos, suele administrarse otro ciclo de esteroides. Sin embargo, cuando las recaídas ocurren con frecuencia, puede requerirse tratamiento continuo en días alternos y en dosis bajas durante seis a 12 meses para mantener la remisión.⁷⁷ Las recaídas suelen ocurrir en término de un año después de la suspensión del tratamiento con esteroides, aunque algunos enfermos sufren recaídas que responden a los esteroides años después de la remisión.^{93,94}

Hay tres opciones adicionales en los pacientes que requieren tratamiento continuo con prednisona para evitar las recaídas (v.gr., dependientes de esteroides), o en los que sufren recaídas frecuentes: fármacos alquilantes (v.gr., ciclofosfamida o clorambucil), ciclosporina, o bien, no administrar tratamiento. Se ha demostrado que los medicamentos alquilantes tienen un efecto notable, reduciendo o evitando el número de recaídas en los pacientes con recurrencias frecuentes del síndrome nefrótico.^{77,95-98} Estos fármacos también pueden resultar benéficos en pacientes dependientes de esteroides, en los que son resistentes a los esteroides desde un principio o en los que desarrollan resistencia secundaria a los esteroides.^{77,97,98} Sin embargo, la frecuencia de resultados satisfactorios en estos enfermos es menor que en los pacientes sensibles a los esteroides,⁹⁶ a menos que la duración del tratamiento se prolongue de ocho a 12 meses.⁹⁷ Si ocurren recaídas después de suspender el tratamiento citotóxico, el enfermo a menudo responde a los esteroides.⁹⁹

Los estudios realizados en niños con enfermedad de cambios mínimos indican que la ciclofosfamida debe administrarse en dosis máxima de 2.0 a 2.5 mg/kg/día durante ocho semanas en los enfermos que sufren recaídas frecuentes y tal vez durante 12 meses en los que son dependientes de los esteroides o resistentes a estos fármacos.^{96,97} Los efectos colaterales potenciales incluyen supresión de la médula ósea, fibrosis gonadal (probablemente relacionada con esterilidad),¹⁰⁰ cistitis hemorrágica y supresión a largo plazo de la función linfocitaria.¹⁰¹ También existen datos de que la ciclofosfamida puede ocasionar neoplasias de aparición tardía, que se caracterizan por aparecer en los pacientes que reciben tratamiento prolongado.¹⁰² El clorambucil también se ha utilizado con éxito en la enfermedad de cambios mínimos,¹⁰³ pero la toxicidad con este medicamento puede ser incluso más limitante que con la ciclofosfamida.¹⁰⁴ Aunque la azatioprina suele ser mejor tolerada, no parece brindar beneficio a los pacientes con enfermedad de cambios mínimos a menos que se administre de seis a 12 meses cuando menos.¹⁰⁵ En vista que la administración prolongada de esteroides o fármacos citotóxicos puede relacionarse con toxicidad grave, estos medicamentos deben utilizarse con precaución, sobre todo en adultos con enfermedad de cambios mínimos, porque el tratamiento inmunosupresor no ha mostrado beneficios a largo plazo.^{106,107} Aunque los pacientes tratados remiten con más rapidez, casi todos los

adultos no tratados remiten en forma espontánea a los cuatro años,¹⁰⁶ y la evolución a la insuficiencia renal es muy rara. Por lo tanto, debe evitarse la administración repetida de fármacos inmunosupresores en los enfermos con recurrencias frecuentes; sólo debe administrarse tratamiento sintomático, como el uso de diuréticos para el edema.

Un ejemplo del riesgo potencial del tratamiento se demuestra en el estudio de seguimiento a largo plazo de 389 niños con enfermedad de cambios mínimos.¹⁰⁸ Diez enfermos fallecieron: uno por insuficiencia renal, con glomerulosclerosis focal en la biopsia repetida, y seis como consecuencia de infecciones relacionadas en parte con el tratamiento inmunosupresor.

Se ha sugerido el tratamiento con ciclosporina para dos grupos de pacientes con enfermedad de cambios mínimos: (1) pacientes con toxicidad por esteroides y que sufren recaídas frecuentes o pacientes dependientes de esteroides en los que dos a tres meses de tratamiento con ciclofosfamida o clorambucil no han logrado inducir una remisión prolongada y (2) pacientes resistentes a los esteroides y agentes alquilantes. En el primer grupo la ciclosporina causa remisión en el 70 a 80 por ciento de los casos,^{109,110} pero la mayor parte de los enfermos recaen al disminuir la dosis¹¹¹ o suspender el medicamento.^{112,113} Se ha usado una dosis de mantenimiento de 4 a 5 mg/kg/día, vigilando con cuidado los niveles sanguíneos, la presión arterial y la creatinina sérica. En el segundo grupo, que puede incluir algunos pacientes con glomeruloesclerosis focal no diagnosticada, la respuesta es menos frecuente. Después de un periodo de tratamiento de seis meses, más de la mitad de los pacientes resistentes a esteroides logran por lo menos una remisión parcial, pero las recaídas son frecuentes.¹¹⁴

Una posible excepción a la evolución de la enfermedad de cambios mínimos, generalmente benigna a largo plazo, ocurre en pacientes que finalmente se vuelven resistentes a los esteroides y en quienes la segunda biopsia renal demuestra evolución de la enfermedad de cambios mínimos a glomerulosclerosis focal. Aunque el tratamiento citotóxico puede ser eficaz en esta situación, algunos de estos pacientes evolucionan a insuficiencia renal en etapa terminal.^{115,116}

Relación con otras enfermedades

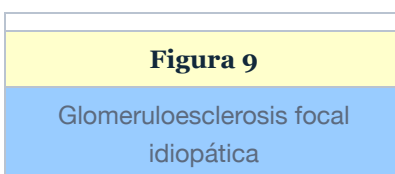
La patogenia y las manifestaciones clínicas de la enfermedad de cambios mínimos parecen ser similares a la de otros trastornos glomerulares, incluyendo glomerulosclerosis focal (ver adelante), nefropatía por IgM y glomerulonefritis proliferativa mesangial idiopática. Algunos enfermos con fusión difusa de los podocitos presentan depósitos de IgM en el mesangio, lo que indica que esta lesión podría representar una enfermedad distinta.⁷⁸ Sin embargo, el depósito de IgM ocurre con igual frecuencia en pacientes con enfermedad de cambios mínimos y en enfermos con glomerulosclerosis focal, con correlación pronóstica de acuerdo con el diagnóstico confirmado por microscopía de luz. Los individuos con enfermedad de cambios mínimos aparente y depósito de IgM responden al tratamiento con prednisona, mientras que la respuesta es menos predecible en los pacientes con glomerulosclerosis focal.⁷⁸

Aproximadamente del tres al cinco por ciento de los pacientes con síndrome nefrótico presentan

proliferación mesangial difusa y fusión de podocitos, pero los estudios con inmunofluorescencia son negativos (aunque otras enfermedades como la nefritis lúpica y la nefropatía por IgA pueden producir un cuadro similar en la microscopía de luz, estos padecimientos se relacionan con un depósito importante de IgG y de IgA, respectivamente). Es probable que estos pacientes sólo presenten daño inicial más severo que los sujetos con enfermedad de cambios mínimos, con un aumento en la frecuencia de recaídas y menor incidencia de recuperación.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Más de la mitad de los pacientes con esta enfermedad responden en un principio a la administración de prednisona; la mayoría de los pacientes que no responden a la prednisona muestran remisión espontánea en término de un año.¹¹⁷⁻¹¹⁸ No obstante, la insuficiencia renal evolutiva se desarrolla finalmente en el 10 a 30 por ciento de los casos con glomerulosclerosis focal diagnosticada por biopsia.^{78,119} Algunos pacientes con proliferación mesangial difusa progresiva responden a la ciclofosfamida; en estos casos es razonable realizar la prueba terapéutica cuando existe síndrome nefrótico persistente y elevación de la concentración plasmática de creatinina.^{118,119}

GLOMERULOSCLEROSIS FOCAL

La glomerulosclerosis focal es la tercera causa más común de síndrome nefrótico en adultos, después de la nefropatía membranosa y la enfermedad de cambios mínimos.^{22,120} Los datos histológicos, incluyendo la presencia de fusión difusa de los podocitos, son parecidos a los de la enfermedad de cambios mínimos. Sin embargo, la microscopía de luz muestra que algunos glomérulos presentan lesiones escleróticas segmentarias [*ver figura 9*]. Este cambio es más notable en la región yuxtaglomerular, más que en los glomérulos corticales externos, y es probable que esta distribución refleje diferencias en la hemodinámica regional.



La distinción patológica entre enfermedad de cambios mínimos y glomerulosclerosis focal no siempre puede realizarse con certeza. En las etapas tempranas de la glomerulosclerosis focal las lesiones escleróticas características sólo están presentes en una pequeña fracción de los glomérulos. Es probable que en la biopsia por punción no se obtengan glomérulos afectados, lo cual conduce al diagnóstico histológico de enfermedad de cambios mínimos.

Es importante destacar que la esclerosis segmentaria aislada es inespecífica; lesiones similares pueden ocurrir con el daño modulado en forma hemodinámica por la pérdida previa de nefronas y después de la fase de cicatrización de cualquier forma de glomerulosclerosis focal, como la glomerulonefritis posinfecciosa leve. Sin embargo, en estas situaciones la fusión de los podocitos es focal, limitada a las zonas escleróticas; además, también se observan grandes glomérulos hipertrofiados con daño

secundario.

En muchos casos la glomerulosclerosis focal parece ser parte del espectro de la enfermedad de cambios mínimos, tal vez representando una lesión más grave a las células epiteliales glomerulares.¹²¹ Por ejemplo, algunos pacientes con enfermedad de cambios mínimos aparentemente evolucionan a la glomerulosclerosis focal al repetir la biopsia.¹¹⁵ Además, muchos pacientes con glomerulosclerosis focal siguen una evolución sensible a los esteroides, con recurrencia frecuente, similar a lo observado en la enfermedad de cambios mínimos.^{98,122}

Varias observaciones sugieren que un factor de permeabilidad circulante puede ser responsable de la proteinuria nefrótica en la glomerulosclerosis focal. En algunos pacientes que progresan hasta la insuficiencia renal, la enfermedad recurre en el paciente trasplantado, con retorno de la proteinuria en minutos a horas después del trasplante.¹²³⁻¹²⁵ Un extracto de plasma de estos pacientes puede aumentar la permeabilidad a las proteínas en glomérulos aislados de rata.¹²⁶ Cuando se sometió a estos pacientes a absorción del plasma con una columna de proteína A, la proteinuria se redujo durante dos semanas, y un eluido (no una inmunoglobulina) de la columna indujo proteinuria en ratas.¹²⁷ El intercambio plasmático produjo una respuesta temporal en un grupo semejante de pacientes.¹²⁸ Se ha sugerido que la permeabilidad alterada de proteínas puede ser la causa de la esclerosis subsecuente y la progresión de la enfermedad.¹²⁹

Aunque la glomerulosclerosis focal suele ser idiopática, también ocurre en adictos a la heroína intravenosa y hasta en el 20 por ciento de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sobre todo en los que no son homosexuales.¹³⁰⁻¹³³ Es probable que las toxinas virales o exógenas desempeñen un papel importante en estas situaciones.

Los enfermos con glomerulosclerosis focal tienden a presentar datos clínicos y químicos del síndrome nefrótico, aunque en algunos casos el único signo es la proteinuria no nefrótica, asintomática.^{120,134,135} Hasta en la mitad de los casos se presenta al inicio hipertensión arterial, hematuria leve y creatinina plasmática elevada. En los pacientes con enfermedad de cambios mínimos, el desarrollo tardío de resistencia a los esteroides es el dato principal que indica evolución a glomerulosclerosis focal.¹¹⁵

Los pacientes con esta enfermedad también presentan mayor incidencia de uno o más defectos tubulares, incluyendo glucosuria renal, aminoaciduria, acidosis tubular renal y pérdida de fosfato.^{136,137} Estas alteraciones pueden representar daño tubular secundario en nefronas con lesiones glomerulares escleróticas. En forma alternativa, el deterioro de la función tubular puede reflejar los efectos tóxicos de la reabsorción de proteínas por los túbulos proximales.

Se ha considerado que el pronóstico de la glomerulosclerosis focal es invariablemente malo, en vista de que el padecimiento es relativamente insensible al tratamiento inmunosupresor y porque evoluciona a la insuficiencia renal en etapa terminal en término de uno a 20 años. Aunque ocurre evolución rápida cuando la enfermedad se relaciona con el abuso de heroína o con el SIDA, cerca de la tercera parte de los

pacientes con glomerulosclerosis focal idiopática se comportan en forma similar a los enfermos con enfermedad de cambios mínimos, presentan remisiones inducidas por esteroides y en ocasiones siguen una evolución con recaídas frecuentes.^{18,122,134,138} Los enfermos con recaídas frecuentes o dependientes de esteroides pueden beneficiarse con la administración de ciclofosfamida durante dos a tres meses,^{98,122,139} con un esquema parecido al que se prescribe en la enfermedad por cambios mínimos.^{98,122} También puede inducirse la remisión de la proteinuria en los pacientes resistentes a los esteroides; sin embargo, en esta situación la frecuencia de éxito es menor del 25 por ciento,^{98,139} a menos que el tratamiento sea vigoroso y prolongado.¹⁴⁰ Un esquema prolongado que incluyó esteroides en pulsos y por vía oral y agentes alquilantes, indujo una remisión del 60 por ciento en un estudio no controlado de niños con la enfermedad.¹⁴¹ Sin embargo, siempre debe tenerse en cuenta la toxicidad potencial del tratamiento citotóxico.

No es sorprendente que los pacientes que responden al tratamiento presenten mucho mejor pronóstico que los que no responden.^{134,138,139} Los pacientes con proteinuria no nefrótica también conservan mejor la función renal a largo plazo.¹³⁵ El embarazo puede exacerbar la evolución de la enfermedad.¹⁴²

La ciclosporina induce remisión completa en el 15 a 20 por ciento de los pacientes resistentes a esteroides con glomerulosclerosis focal,^{109,110,143,144} aunque el porcentaje puede ser más alto después del tratamiento durante un año.¹¹⁴ La insuficiencia renal por toxicidad de la ciclosporina constituye un riesgo, lo mismo que las posibles recaídas cuando se suspende el tratamiento.

En los pacientes que no responden a estos tratamientos o en los que la relación riesgo-beneficio no es favorable, los inhibidores de la ECA y en especial los AINE [*ver adelante*, Tratamiento general del síndrome nefrótico] han sido útiles para reducir la proteinuria.¹²³

Los pacientes que evolucionan a la etapa terminal de la insuficiencia renal suelen ser jóvenes y, por lo tanto, candidatos excelentes para el trasplante renal. Sin embargo, se desarrollará enfermedad renal recurrente en el 20 a 30 por ciento de los casos; por lo general la proteinuria intensa reaparece en términos de horas o semanas.^{124,125} La glomerulosclerosis focal recurrente produce pérdida del injerto en una tercera parte a una mitad de estos casos, en particular en niños pequeños,¹⁴⁵ en pacientes en los que la enfermedad ha ocasionado insuficiencia renal en los primeros tres años después de su aparición, y en los casos en que existe proliferación mesangial.^{124,125,126}

NEFROPATIA MEMBRANOSA

La nefropatía membranosa es la causa más frecuente de síndrome nefrótico idiopático en adultos. El nombre de esta enfermedad se deriva del cambio característico observado por microscopía de luz: engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular y la pared capilar, con escaso o nulo aumento en la celularidad [*ver figura 10a*].¹⁴⁷ En los casos leves o en etapas tempranas, el engrosamiento de la pared capilar es relativamente normal, por lo que se necesita microscopía electrónica o de inmunofluorescencia

para establecer en forma definitiva el diagnóstico. Los complejos inmunes pueden observarse por medio de microscopía electrónica, que demuestra que el engrosamiento de la pared capilar glomerular está causada por depósito subepiteliales, entre la MBG y las células epiteliales [*ver figura 10b*]. El estudio de inmunofluorescencia revela depósitos difusos de IgG y C3 en la pared capilar con un patrón granular o *lumpy-bumpy* [*ver figura 10c*].

Figura 10a Nefropatía membranosa	Figura 10b Nefropatía membranosa	Figura 10c Nefropatía membranosa
--	--	--

El mecanismo por el que estos complejos son capaces de pasar a través de la MBG y se alojan en el espacio subepitelial aún no se esclarece del todo. Estudios experimentales indican un mecanismo alternativo: desarrollo de agregados inmunes por un mecanismo in situ en el que los antígenos y anticuerpos libres se depositan por separado.^{148,149} De acuerdo con esta teoría, el antígeno ya se encuentra presente (v.gr., producido por células epiteliales glomerulares) o se deposita en el espacio subepitelial y a continuación reacciona con anticuerpos libres circulantes. La adición constante de antígenos y anticuerpos libres conduce al desarrollo de la red inmune hasta el tamaño en el que pueden ser observados por microscopía electrónica.

Los modelos animales indican que el antígeno estimulador debe ser catiónico, lo que permitiría que cruce la MBG cargada negativamente, o estar presente en condiciones normales en el espacio subepitelial, como es el caso de los antígenos epiteliales tubulares renales.¹⁴⁹ La activación subsecuente del sistema del complemento, en particular de los componentes terminales del complejo de ataque a la membrana (C5b-C9), parece ser responsable del daño asociado a la pared capilar,¹⁵⁰ que produce el aumento en el tamaño de los poros necesario para que ocurra la proteinuria.¹⁵¹

La mayoría de los casos de nefropatía membranosa son idiopáticos. Sin embargo, diversos padecimientos sistémicos se han relacionado con la enfermedad.²² De éstos, los más comunes son los tumores sólidos (con depósito de antígenos tumorales en los glomérulos),⁸¹ el lupus eritematoso sistémico, los medicamentos como el oro y la penicilamina,^{152,153} y las infecciones por el virus de la hepatitis B.¹⁵⁴ Es posible que la hepatitis B sea la causa de la nefropatía membranosa en niños y adultos jóvenes en áreas endémicas¹⁵⁵ y puede acompañarse de antigenemia por el hepatitis B_e.¹⁵⁶ La remisión espontánea es frecuente, en especial cuando la antigenemia desaparece. No se ha demostrado que el tratamiento con interferón sea eficaz.¹⁵⁷ En raras ocasiones se encuentra asociación entre la nefropatía membranosa y el virus de la hepatitis C,¹⁵⁸ la artritis reumatoide no tratada, la sarcoidosis o la sífilis.²² Se ha calculado que ocurren neoplasias malignas ocultas, generalmente tumores sólidos, hasta en el 10 por ciento de los casos nefropatía membranosa en adultos.⁸¹ En la mayoría de estos casos el tumor ya se ha diagnosticado o es evidente desde el punto de vista clínico al momento del comienzo del síndrome nefrótico. Es probable

que las neoplasias malignas ocultas sean responsables de menos del dos por ciento de los casos.¹⁵⁹ En consecuencia, no está justificada la evaluación excesiva del paciente con nefropatía membranosa en busca de neoplasias ocultas, a menos que existan datos compatibles como pérdida de peso, anemia de causa desconocida o búsqueda de sangre en heces positiva.

La nefropatía membranosa también puede ocurrir en el uno al tres por ciento de los pacientes con artritis reumatoide tratados con oro parenteral (el oro por vía oral es menos nefrotóxico) y en el siete por ciento de los casos tratados con penicilamina,^{152,153} y se ha notificado en asociación con la exposición a formaldehído.¹⁶⁰

Los pacientes con nefropatía membranosa de manera característica presentan edema y proteinuria en rangos nefróticos.^{147,161} No obstante, cerca del 20 por ciento de los casos presentan proteinuria asintomática, no nefrótica, que se detecta en los exámenes de rutina. Puede observarse hematuria leve o hipertensión arterial como manifestación clínica inicial. El diagnóstico correcto sólo se confirma por medio de biopsia renal.

La evolución de la nefropatía membranosa es variable. La enfermedad inducida por medicamentos tiende a remitir después de la suspensión del fármaco causante, aunque pueden trascurrir de uno a dos años antes de que desaparezca la proteinuria.¹⁵³ Este retraso en la recuperación puede relacionarse en parte con la lentitud con que son eliminados los complejos del espacio subepitelial, separado de la circulación sistémica por la MBG.¹⁶²

La historia natural de la enfermedad idiopática es variable: en el lapso de cinco a 10 años los pacientes pueden clasificarse, en proporciones iguales, en cuatro grupos: remisión espontánea, proteinuria no nefrótica persistente, síndrome nefrótico persistente y evolución a la insuficiencia renal.^{161,163-166} Esta variabilidad se atribuye en parte a la presencia de subgrupos con diferente pronóstico. El pronóstico es mejor en mujeres, niños y en pacientes con proteinuria no nefrótica; menos del 10 por ciento de estos pacientes evolucionarán hacia el deterioro en cinco a 10 años.^{161,163,167,168} Por comparación, los hombres con síndrome nefrótico tienen peor pronóstico, sobre todo cuando la concentración de creatinina plasmática se encuentra elevada desde el principio de la enfermedad.^{161,163,165,169} La enfermedad tubulointersticial indica también mal pronóstico. Casi siempre ocurre enfermedad progresiva en término de dos a tres años. Por lo tanto, el mantenimiento de la concentración normal de creatinina plasmática a los tres años es un signo de buen pronóstico.¹⁶¹

La evolución de la nefropatía membranosa, más que la de otros estados nefróticos, puede complicarse también por el desarrollo de trombosis venosa renal.^{170,171} La función renal no suele estar afectada; la embolia pulmonar es el indicador principal para sospechar la presencia de trombosis venosa renal. Aunque en el 10 a 15 por ciento de los pacientes puede demostrarse la trombosis en la venografía renal, la posibilidad de embolia pulmonar secundaria es incierta, de ahí que exista controversia sobre si se requiere un estudio rutinario con el fin de anticoagular al paciente en ausencia de signos clínicos de trombosis. Un análisis reciente concluyó que es adecuado administrar tratamiento anticoagulante con

warfarina para la mayoría de los pacientes con nefropatía membranosa.¹⁷²

No se ha establecido el tratamiento óptimo de la nefropatía membranosa.¹⁷³ Varios estudios controlados y no controlados indican que la administración de prednisona durante dos o tres meses (125 mg cada tercer día) retarda la evolución a la insuficiencia renal.¹⁷⁴⁻¹⁷⁵ Sin embargo, el grado de proteinuria no parece afectarse por el tratamiento con prednisona a corto plazo,¹⁷⁵ y no se han encontrado efectos benéficos en otros estudios.^{164, 176}

Se han revisado varios programas de tratamiento que emplean ciclofosfamida o clorambucil, por lo general asociados a esteroides.^{177,178} Sin embargo, estos programas se acompañan de riesgos, que en algunos pacientes pueden superar los beneficios. Los pacientes que pueden sufrir una recuperación espontánea eventual (v.gr., pacientes jóvenes, mujeres y los que tienen función renal normal, presión arterial normal y proteinuria leve) deben mantenerse en vigilancia estrecha, poniendo atención a los elementos del manejo general (ver adelante). Por otro lado, los que tienen mal pronóstico (v.gr., pacientes de edad avanzada, varones, pacientes con hipertensión severa, hiperlipidemia resistente, proteinuria en el rango de 6 a 10 g/día o mayor, o evidencia de aumento en la creatinina sérica) pueden beneficiarse del tratamiento.¹⁷⁹ En los pacientes con enfermedad avanzada y un nivel de creatinina sérica mayor de 3.0 mg/dl, el beneficio potencial puede ser limitado por la cicatrización renal irreversible.

El programa con agentes alquilantes mejor revisado es el de Ponticelli y colaboradores,¹⁸⁰ en el que se administra un ciclo de un mes de metilprednisolona en pulsos (1 g/día por tres días) y después prednisona o prednisolona oral (0.5 mg/kg/día o 0.4 mg/kg/día, respectivamente, por los siguientes 27 días) alternando con un ciclo de un mes de clorambucil por vía oral (0.2 mg/kg/día), cada uno durante tres ciclos por un periodo total de seis meses. Los beneficios del programa son significativos, incluso para los pacientes con función renal en deterioro,¹⁸¹ pero parecen disminuir después de cuatro años, en especial si se compara con el tratamiento que usa solo prednisolona en pulsos.¹⁸² La incidencia de efectos colaterales, en especial leucopenia,¹⁸³ es alta, lo que ha originado que algunos investigadores recomienden una dosis de clorambucil menor (0.15 mg/kg/día).

También se ha estudiado el uso de ciclofosfamida oral combinada con prednisona en pacientes que tienen progresión de la insuficiencia renal,¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ con aparente beneficio, en especial cuando se administra por tiempo prolongado. La administración de ciclofosfamida intravenosa en pulsos¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ y los cursos breves de ciclofosfamida por vía oral¹⁸⁸ parecen ser menos efectivos.

Al parecer la ciclosporina (4 a 5 mg/kg/día) produce remisión completa o parcial en algunos pacientes con nefropatía membranosa y puede mantenerse con seguridad razonable si se vigilan en suero su concentración y la creatinina.^{189,190} Sin embargo, la ciclosporina es muy costosa, las recaídas son frecuentes después de suspender el medicamento y su efecto en la evolución no se ha demostrado. Se ha propuesto el tratamiento con g-globulina intravenosa en dosis altas,¹⁹¹ pero no se han realizado estudios controlados al respecto.

Algunas medidas generales pueden ser adecuadas para los pacientes con síndrome nefrótico, independientemente de la patología subyacente [ver tabla 3].

Tabla 3 Tratamiento del síndrome nefrótico en general

- Prescripción de dieta baja en sodio (2-3 g/día) y grasas saturadas, que contenga alrededor de 1g/kg/día de proteínas.
- Uso de diuréticos para tratar el edema y la hipertensión arterial. (Con cuidado en niños con enfermedad de cambios mínimos e hipoalbuminemia extrema.)
- Uso de medicamentos hipolipemiantes con precaución.
- Prescripción de polivitaminas con vitamina D y suplementos de hierro (v.gr., en la fórmula prenatal).
- Considerar el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (incluso en ausencia de hipertensión) para reducir la proteinuria, o el uso de antiinflamatorios no esteroides.
- Estar alerta ante el riesgo de trombosis de venas renales y profundas con peligro de embolia pulmonar, así como de peritonitis, erisipela y otras infecciones.

El aumento en la proteína dietética en los pacientes nefróticos no aumenta la concentración de albúmina en suero e incluso puede ser dañino.^{192,193} Al parecer es adecuada una ingesta de 1 g/kg/día de proteína, sobre todo de proteína de alta calidad biológica y la reducción de las grasas animales. Al parecer, limitar la ingesta proteína detiene la progresión a insuficiencia renal en pacientes con enfermedades glomerulares proteinúricas.¹⁹⁴ También parece ser que la hiperlipidemia del síndrome nefrótico predispone a aterosclerosis temprana y severa, por lo que amerita tratamiento.^{195,196} La dieta sola suele ser insuficiente, aunque puede ser eficaz si se suplemente con tratamiento farmacológico con inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), como el lovastatin y el simvastatin.^{197,198} Los pacientes nefróticos pueden ser susceptibles a rabdomiolisis inducida por medicamentos, por lo que deben vigilarse los niveles de creatina fosfoquinasa sérica. Los derivados del ácido fibrótico se toleran menos.

La reducción de la presión arterial, en especial con el uso de inhibidores de la ECA en combinación con diuréticos (para estimular la producción de angiotensina) suele causar una reducción en la proteinuria nefrótica¹⁹⁹⁻²⁰¹ y retrasar la progresión a insuficiencia renal en los pacientes con enfermedades

glomerulares proteinúricas.¹⁹⁴ Esta reducción puede tardar varias semanas en ocurrir, lo que sugiere un mecanismo diferente de la reducción inmediata de la presión intraglomerular.²⁰² Pueden usarse AINE como indometacina y meclofenamato con un objetivo semejante.^{123,203} Cuando ocurre una reducción importante en la proteinuria con estas medidas, suele mejorar el control del edema y la hiperlipidemia, y el pronóstico a largo plazo es relativamente bueno.

En ocasiones un paciente con síndrome nefrótico muy severo y que no responde puede presentar proteinuria masiva, trombosis e hiperlipidemia, progresando a la insuficiencia renal terminal. En estos pacientes puede estar indicada una nefrectomía médica por medio de la embolización bilateral de las arterias renales para producir un infarto terapéutico.²⁰⁴

Bibliografía

1. Nissenson AR, Baraff LJ, Fine RN, et al: Poststreptococcal acute glomerulonephritis: fact and controversy. *Ann Intern Med* 91:76, 1979 [PMID 380430]
2. Stetson CA, Rammelkamp CH Jr, Krause RM, et al: Epidemic acute nephritis: studies on etiology, natural history, and prevention. *Medicine (Baltimore)* 34:431, 1955
3. Anthony BF, Kaplan EL, Wannamaker LW, et al: Attack rates of acute nephritis after type 49 streptococcal infection of the skin and of the respiratory tract. *J Clin Invest* 48:1697, 1969 [PMID 5822578]
4. Rodriguez-Iturbe B: Epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int* 25:129, 1984
5. Sorger K, Gessler M, Hubner FK, et al: Follow-up studies of three subtypes of acute postinfectious glomerulonephritis ascertained by renal biopsy. *Clin Nephrol* 27:111, 1987
6. Potter EV, Lipschultz SA, Abidh S, et al: Twelve to seventeen-year follow-up of patients with poststreptococcal acute glomerulonephritis in Trinidad. *N Engl J Med* 307:725, 1982
7. Baldwin DS: Poststreptococcal glomerulonephritis: a progressive disease? *Am J Med* 62:1, 1977
8. Baldwin DS, Gluck MC, Schacht RG, et al: The long-term course of poststreptococcal glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 80:342, 1974 [PMID 4816174]
9. Barnham M, Thornton TJ, Lange K: Nephritis caused by *Streptococcus zooepidemicus* (Lancefield group C). *Lancet* 1:945, 1983 [PMID 6132267]

10. Kim Y, Michael AF: Chronic bacteremia and nephritis. *Annu Rev Med* 29:319, 1978 [PMID 348039]
11. Smith MC, Cooke JH, Zimmerman DM, et al: Asymptomatic glomerulonephritis after nonstreptococcal upper respiratory infections. *Ann Intern Med* 91:697, 1979 [PMID 227300]
12. Levy M, Kleinknecht C, Droz D, et al: Glomerular nephropathies and hepatitis B virus infection. *Adv Nephrol* 11:341, 1982
13. Gutman RA, Striker GE, Gilliland BC, et al: The immune complex glomerulonephritis of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 51:1, 1972 [PMID 4550571]
14. Neugarten J, Baldwin DS: Glomerulonephritis in bacterial endocarditis. *Am J Med* 77:297, 1984
15. Schoeneman M, Bennett B, Greifer I: Shunt nephritis progressing to chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2:375, 1982 [PMID 6756132]
16. West CD: Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: an approach to management. *Kidney Int* 29:1077, 1986
17. Donadio JV Jr, Anderson CF, Mitchell JC III, et al: Membranoproliferative glomerulonephritis: a prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med* 310:1421, 1984
18. Cameron JS, Turner DR, Heaton J, et al: Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis: comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 74:175, 1983 [PMID 6337487]
19. Daha MR, Austen KF, Fearon DT: Heterogeneity, polypeptide chain composition and antigenic reactivity of C3 nephritic factor. *J Immunol* 120:1389, 1978 [PMID 76663]
20. Sissons JGP, West RJ, Fallows J, et al: The complement abnormalities of lipodystrophy. *N Engl J Med* 294:461, 1976
21. Coleman TH, Forristal J, Kosaka T, et al: Inherited complement component deficiencies in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 24:681, 1983 [PMID 6663990]
22. Rose BD: *Pathophysiology of Renal Disease*, 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 1987, chapter 6
23. Strife CF, McAdams AJ, West CD: Membranoproliferative glomerulonephritis characterized by focal, segmental proliferative lesions. *Clin Nephrol* 18:9, 1982 [PMID 6749363]
24. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children: Alternate day steroid therapy in membranoproliferative glomerulonephritis: a randomized controlled clinical trial (abstr). *Kidney Int* 21:150, 1982

25. Edelman CM: Long-term low-dose prednisone ameliorates the course of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN): a report of the International Study of Kidney Disease in Children (abstr). *Pediatr Res* 21:474A, 1987
26. Donadio JV, Offord KP: Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-table analysis. *Am J Kidney Dis* 14:445, 1989
27. Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM, et al: Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 27:436, 1985 [PMID 3886998]
28. Tiller DJ, Clarkson AR, Mathew T, et al: A prospective randomized trial in the use of cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin in membranous and mesangiocapillary glomerulonephritis. *Proceedings of the 8th International Congress of Nephrology: advances in Basic and Clinical Nephrology*. Zurukzoglu W, Papadimitriou M, Pyrpasopoulos M, et al, Eds. Karger, Basel, 1981, p 345
29. McLean RH, Geiger H, Burke B, et al: Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis following kidney transplantation: serum complement component studies. *Am J Med* 60:60, 1976 [PMID 766620]
30. Droz D, Nabarra B, Noel L-H, et al: Recurrence of dense deposits in transplanted kidneys: I. Sequential survey of the lesions. *Kidney Int* 15:386, 1979
31. Curtis JJ, Wyatt RJ, Bhathena D, et al: Renal transplantation for patients with type I and type II membranoproliferative glomerulonephritis: serial complement and nephritic factor measurements and the problem of recurrence of disease. *Am J Med* 66:216, 1979
32. Salant DJ: Immunopathogenesis of crescentic glomerulonephritis and lung purpura. *Kidney Int* 32:408, 1987
33. Couser WG: Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 11:449, 1988
34. Briggs WA, Johnson JP, Teichman S, et al: Anti-glomerular basement membrane antibody mediated glomerulonephritis and Goodpasture's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 58:348, 1979
35. Beirne GJ, Wagnild JP, Zimmerman SW, et al: Idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)* 56:349, 1977 [PMID 329051]
36. Lewis EJ, Schwartz MN: Idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Semin Nephrol* 2:193, 1982
37. Muller GA, Gebhardt M, Komph J, et al: Association between rapidly progressive glomerulonephritis and the properdin factor Bf and different HLA-D region products. *Kidney Int* 25:115, 1984 [PMID 6233449]

38. Thysell H, Oxelius VA, Norlin M: Successful treatment of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura with fresh frozen plasma and plasma exchange. *Acta Med Scand* 212:285, 1982 [PMID 6891171]
39. Kefalides NA: The Goodpasture antigen and basement membranes: the search must go on (editorial). *Lab Invest* 56:1, 1987
40. Keogh AM, Ibels LS, Allen DH, et al: Exacerbation of Goodpasture's syndrome after inadvertent exposure to hydrocarbon fumes. *Br Med J* 288:188, 1984
41. Donaghy M, Rees AJ: Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 2:1390, 1983
42. Wilson CB, Dixon FJ: Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int* 3:74, 1973 [PMID 4571918]
43. Bolton WK, Couser WG: Intravenous pulse methylprednisolone therapy of acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Med* 66:495, 1979 [PMID 433955]
44. Savage CO, Pusey CD, Bowman C, et al. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J* 292:301, 1986
45. Pusey CD, Lockwood CM, Peters DK: Plasma exchange and immunosuppressive drugs in the treatment of glomerulonephritis due to antibodies to the glomerular basement membrane. *Int J Artif Organs* 6(suppl):15, 1983 [PMID 6642729]
46. Wing EJ, Bruns FJ, Fraley DS, et al: Infectious complications with plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis. *JAMA* 244:2423, 1980 [PMID 7431570]
47. Hazards of apheresis (editorial). *Lancet* 2:1025, 1982
48. Huestis DW: Mortality in therapeutic haemapheresis (letter). *Lancet* 1:1043, 1983
49. Kleit SA: Apheresis. *Am J Kidney Dis* 2:573, 1983
50. Bergrem H, Jervell J, Brodwall EK, et al: Goodpasture's syndrome: a report of seven patients including long-term follow-up of three who received a kidney transplant. *Am J Med* 68:54, 1980 [PMID 6985766]
51. Alpers CE, Rennke HG, Hopper J Jr, et al: Fibrillary glomerulonephritis: a new morphological entity with unusual immunofluorescence features. *Kidney Int* 31:781, 1987 [PMID 3106698]

52. Korbet SM, Schwartz MM, Rosenberg BF, et al: Immunotactoid glomerulopathy. *Medicine (Baltimore)* 64:228, 1985 [PMID 4010500]
53. Fogo A, Qureshi N, Horn RG: Morphologic and clinical features of fibrillary glomerulonephritis versus immunotactoid glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 22:367, 1993 [PMID 8372831]
54. Julian BA, Quiggins PA, Thompson JS, et al: Familial IgA nephropathy: evidence of an inherited mechanism of disease. *N Engl J Med* 312:202, 1985 [PMID 3855328]
55. Nakamoto Y, Asano K, Dohi K, et al: Primary IgA glomerulonephritis and Schonlein-Henoch purpura nephritis: clinicopathological and immunohistological characteristics. *Q J Med* 47:495, 1978 [PMID 375278]
56. Newell GC: Cirrhotic glomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 9:183, 1987
57. Fornasieri A, Sinico RA, Maldifassi P, et al: IgA-antigliadin antibodies in IgA mesangial nephropathy (Berger's disease). *Br Med J* 295:78, 1987
58. Rifai A: Experimental models for IgA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 31:1, 1987
59. Waxman FJ, Hebert LA, Cosio FG, et al: Differential binding of immunoglobulin A and immunoglobulin G1 immune complexes to primate erythrocytes in vitro: immunoglobulin A immune complexes bind less well to erythrocytes and are preferentially deposited in glomeruli. *J Clin Invest* 77:82, 1986 [PMID 3944261]
60. Nicholls KM, Fairley KF, Dowling JP, et al: The clinical course of mesangial IgA associated nephropathy in adults. *Q J Med* 53:227, 1984 [PMID 6463197]
61. Praga M, Gutierrez-Millet V, Navas JJ, et al: Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 28:69, 1985 [PMID 4046327]
62. Trachtman H, Weiss RA, Bennett B, et al: Isolated hematuria in children: indications for a renal biopsy. *Kidney Int* 25:94, 1984 [PMID 6727131]
63. Tiebosch ATMG, Frederik PM, van Breda Vriesman PJC, et al: Thin-basement-membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med* 320:14, 1989
64. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S: Long-term benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin A nephropathy: a comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. *Am J Kidney Dis* 23:247, 1994 [PMID 8311083]

65. Hogg RJ, Silva FG, Wyatt RJ, et al: Prognostic indicators in children with IgA nephropathy: report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol* 8:15, 1994
66. Donadio JV, Bergstralh EJ, Offord KP, et al: Clinical and histopathologic associations with impaired renal function in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 41:65, 1994 [PMID 8004831]
67. Mustonen J, Pasternack A, Rantala I: The nephrotic syndrome in IgA glomerulonephritis: response to corticosteroid therapy. *Clin Nephrol* 20:172, 1983 [PMID 6641024]
68. Lai KN, Lai FM, Ho CP, et al: Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial. *Clin Nephrol* 26:174, 1986 [PMID 3536231]
69. Bachman U, Biava C, Amend W, et al: The clinical course of IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura following renal transplantation. *Transplantation* 42:511, 1980
70. Grunfeld JP: The clinical spectrum of hereditary nephritis. *Kidney Int* 27:83, 1985
71. Flinter FA, Cameron JS, Chantler C, et al: Genetics of classic Alport's syndrome. *Lancet* 2:1005, 1988 [PMID 2902439]
72. Rumpelt HJ: Hereditary nephropathy (Alport syndrome): correlation of clinical data with glomerular basement membrane alterations. *Clin Nephrol* 13:203, 1980
73. Savage CO, Pusey CD, Kershaw MJ, et al: The Goodpasture antigen in Alport's syndrome: studies with a monoclonal antibody. *Kidney Int* 30:107, 1986 [PMID 3528615]
74. Kashtan C, Fish AJ, Kleppel M, et al: Nephritogenic antigen determinants in epidermal and renal basement membranes of kindreds with Alport-type familial nephritis. *J Clin Invest* 78:1035, 1986 [PMID 2428839]
75. Blumenthal SS, Fritsche C, Lemann J Jr: Establishing the diagnosis of benign familial hematuria: the importance of examining the urine sediment of family members. *JAMA* 259:2263, 1988 [PMID 3352118]
76. Querin S, Noel LH, Grunfeld JP, et al: Linear glomerular IgG fixation in renal allografts: incidence and significance in Alport's syndrome. *Clin Nephrol* 25:134, 1986 [PMID 3514017]
77. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, et al: Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int* 29:1215, 1986 [PMID 3747335]
78. Ji-Yun Y, Melvin T, Sibley R, et al: No evidence for a specific role of IgM in mesangial proliferation of idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 25:100, 1984 [PMID 6727121]

79. Olivero JJ, Ayus JC, Eknayan G: Nephrotic syndrome developing after bee stings. *South Med J* 74:82, 1981 [PMID 7455752]
80. Moorthy AV, Zimmerman SW, Burkholder PM: Nephrotic syndrome in Hodgkin's disease: evidence for pathogenesis alternative to immune complex deposition. *Am J Med* 61:471, 1976
81. Alpers CE, Cotran RS: Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* 30:465, 1986 [PMID 3537450]
82. Moskovitz R, Springer P, Urquhart M: Lithium-induced nephrotic syndrome. *Am J Psychiatry* 138:382, 1981
83. Kalina KM, Burnett GB: Lithium and the nephrotic syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 4:148, 1984
84. Feinfeld DA, Olesnick L, Pirani CL, et al: Nephrotic syndrome associated with use of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs: case report and review of the literature. *Nephron* 37:174, 1984 [PMID 6738768]
85. Finkelstein A, Fraley DS, Stachura I, et al: Fenoprofen nephropathy: lipoid nephrosis and interstitial nephritis: a possible T lymphocyte disorder. *Am J Med* 72:81, 1982 [PMID 6977270]
86. Dornan TL, Jenkins S, Cotton RE, et al: The nephrotic syndrome at presentation of insulin-dependent diabetes mellitus: cause or coincidence? *Diabetic Med* 5:387, 1988
87. Carrie BJ, Salyer WR, Myers BD: Minimal change nephropathy: an electrochemical disorder of the glomerular membrane. *Am J Med* 70:262, 1981 [PMID 6162382]
88. Schnaper HW, Aune TM: Steroid-sensitive mechanism of soluble immune response suppressor production in steroid-responsive nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 79:257, 1987
89. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, et al: A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* 40:453, 1991 [PMID 1787645]
90. Lowenstein J, Schacht RG, Baldwin DS: Renal failure in minimal change nephrotic syndrome. *Am J Med* 70:227, 1981 [PMID 7468609]
91. Bohman SO, Jaremko G, Bohlin AB, et al: Foot process fusion and glomerular filtration rate in minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 25:696, 1984 [PMID 6482174]
92. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children: The primary nephrotic syndrome in children: identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 98:561, 1981

93. Kida H, Iida H, Dohi K, et al: Period of freedom from relapse as an indication of cure in minimal change nephrotic syndrome in adults. *Nephron* 19:153, 1977 [PMID 895965]
94. Pru C, Kjellstrand CM, Cohn RA, et al: Late recurrence of minimal lesion nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 100:69, 1984 [PMID 6691659]
95. Berns JS, Gaudio KM, Krassner LS, et al: Steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood: a long-term study of clinical course, histopathology, efficacy of cyclophosphamide therapy, and effects on growth. *Am J Kidney Dis* 9:108, 1987 [PMID 3826059]
96. Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie: Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 306:451, 1982
97. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course: report of Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child* 62:1102, 1987
98. Schulman SL, Kaiser BA, Polinsky MS, et al: Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns. *J Pediatr* 113:996, 1988 [PMID 3193322]
99. Trainin EB, Boichis H, Spitzer A, et al: Late nonresponsiveness to steroids in children with the nephrotic syndrome. *J Pediatr* 87:519, 1975 [PMID 1159578]
100. Trompeter RS, Evans PR, Barratt TM: Gonadal function in boys with steroid-responsive nephrotic syndrome treated with cyclophosphamide for short periods. *Lancet* 1:1177, 1981 [PMID 6112527]
101. Taube D, Brown Z, Williams DG: Long-term impairment of suppressor-cell function by cyclophosphamide in minimal-change nephropathy and its association with therapeutic response. *Lancet* 1:235, 1981 [PMID 6109898]
102. Baker GL, Kahl LE, Zee BC, et al: Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide: long-term case-control follow-up study. *Am J Med* 83:1, 1987 [PMID 3605161]
103. Williams SA, Makker SP, Ingelfinger JR, et al: Long-term evaluation of chlorambucil plus prednisone in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *N Engl J Med* 302:929, 1980
104. Kleinknecht C, Guesry P, Lenoir G, et al: High-cost benefit of chlorambucil in frequently relapsing nephrosis. *N Engl J Med* 296:48, 1977 [PMID 830272]
105. Cade R, Mars D, Privette M, et al: Effect of long-term azathioprine administration in adults with minimal-change glomerulonephritis and nephrotic syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med* 146:737, 1986 [PMID

106. Black DAK, Rose G, Brewer DB: Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J* 3:421, 1970
107. Coggins CH: Adult minimal change nephropathy: experience of the collaborative study of glomerular disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 97:18, 1985
108. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children: Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation. *Pediatrics* 73:497, 1984
109. Ponticelli C: Treatment of the nephrotic syndrome with cyclosporin A. *J Autoimmun* 5(suppl A):315, 1992
110. Meyrier A, Condamin MC, Broneer D: Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A: minimal-change disease and focal-segmental glomerulosclerosis: Collaborative Group of the French Society of Nephrology. *Clin Nephrol* 35:S37, 1991
111. Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, et al: Cyclosporin treatment in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 7:249, 1993 [PMID 8518091]
112. Niaudet P: Comparison of cyclosporin and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized control trial: French Society of Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol* 6:1, 1992
113. Melocoton TL, Kamil ES, Cohen AH, et al: Long-term cyclosporin A treatment of steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 18:583, 1991 [PMID 1951339]
114. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al: CsA in steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43:1377, 1993 [PMID 8315953]
115. Hayslett JP, Krassner LS, Bensch KG, et al: Progression of "lipoid nephrosis" to renal insufficiency. *N Engl J Med* 281:181, 1969 [PMID 5790494]
116. A Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group: Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 27:442, 1985
117. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children: Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 20:765, 1981

118. Brown EA, Upadhyaya K, Hayslett JP, et al: The clinical course of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)* 58:295, 1979 [PMID 449664]
119. A Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group: Childhood nephrotic syndrome associated with diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 24:87, 1983
120. Beaufrils H, Alphonse JC, Guedon J, et al: Focal glomerulosclerosis: natural history and treatment: a report of 70 cases. *Nephron* 21:75, 1978 [PMID 673092]
121. Schwartz MM, Lewis EJ: Focal glomerulosclerosis: the cellular lesion. *Kidney Int* 28:968, 1985
122. Siegel NJ, Gaudio KM, Krassner LS, et al: Steroid-dependent nephrotic syndrome in children: histopathology and relapses after cyclophosphamide treatment. *Kidney Int* 19:454, 1981
123. Velosa JA, Torres VE: Benefits and risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 8:345, 1986 [PMID 3788972]
124. Lewis EJ: Recurrent focal sclerosis after renal transplantation. *Kidney Int* 22:315, 1982
125. Striegel JE, Sibley RK, Fryd DS, et al: Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation. *Kidney Int* 30(suppl):S44, 1986
126. Savin VJ, Artero M, Sharma R, et al: Risk of recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after transplantation can be assessed using an in vitro assay of serum. *J Am Soc Nephrol* 4:960, 1993
127. Dantal J, Bigot E, Bogers W, et al: Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 330:7, 1994
128. Dantal J, Baatard R, Hourmant M, et al: Recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation in patients with focal glomerulosclerosis: a one-center study of plasma exchange effects. *Transplantation* 52:827, 1991 [PMID 1949168]
129. Remuzzi G, Bertani T: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 38:384, 1990
130. Cunningham EE, Zielesny MA, Venuto RC: Heroin-associated nephropathy: a nationwide problem. *JAMA* 250:2935, 1983 [PMID 6644972]
131. Dubrow A, Mittman N, Ghali V, et al: The changing spectrum of heroin-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis* 5:36, 1985 [PMID 3966467]

132. Rao TKS, Filippone EJ, Nicastri AD, et al: Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immune deficiency syndrome. *N Engl J Med* 310:669, 1984
133. Pardo V, Meneses R, Ossa L, et al: AIDS-related glomerulopathy: occurrence in specific risk groups. *Kidney Int* 31:1167, 1987 [PMID 3599656]
134. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: The prognosis of focal segmental glomerulosclerosis of adulthood. *Medicine (Baltimore)* 65:304, 1986 [PMID 3747827]
135. Velosa JA, Holley KE, Torres VE, et al: Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc* 58:568, 1983
136. McVicar M, Exeni R, Susin M: Nephrotic syndrome and multiple tubular defects in children: an early sign of focal segmental glomerulosclerosis. *J Pediatr* 97:918, 1980 [PMID 7441420]
137. Bouissou F, Barthe P, Pierragi MT: Severe idiopathic nephrotic syndrome with tubular dysfunction (report of nine pediatric cases). *Clin Nephrol* 14:135, 1980 [PMID 7418280]
138. Pei Y, Cattran D, Delmore T, et al: Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: Regional Glomerulonephritis Registry Study. *Am J Med* 82:938, 1987 [PMID 3578362]
139. Geary DF, Farine M, Thorner P, et al: Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. *Clin Nephrol* 22:109, 1984 [PMID 6488594]
140. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, et al: The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults: a collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 36:53, 1991 [PMID 1934660]
141. Mendoza SA, Tune BM: Treatment of childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 3:889, 1992
142. Taylor J, Novak R, Christiansen R, et al: Focal sclerosing glomerulopathy with adverse effects during pregnancy. *Arch Intern Med* 138:1695, 1978 [PMID 718321]
143. Walker RG, Kincaid-Smith P: The effect of treatment of corticosteroid-resistant idiopathic (primary) focal and segmental hyalinosis and sclerosis (focal glomerulosclerosis) with ciclosporin. *Nephron* 54:117, 1990 [PMID 2179754]
144. Jordan SC, Querfeld U, Toyoda M, et al: Serum interleukin-2 levels in a patient with focal segmental glomerulosclerosis: relationship to clinical course and cyclosporin A therapy. *Pediatr Nephrol* 4:166, 1990 [PMID 2397185]

145. Ingulli E, Tejani A: Incidence, treatment and outcome of recurrent focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation in 42 allografts in children: a single-center experience. *Transplantation* 51:401, 1991 [PMID 1994534]
146. Senggutuvan P, Cameron JS, Hartley RB, et al: Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in transplanted kidneys: analysis of incidence and risk factors in 59 allografts. *Pediatr Nephrol* 4:21, 1990 [PMID 2206875]
147. Row PG, Cameron JS, Turner DR, et al: Membranous nephropathy: long-term follow-up and association with neoplasia. *Q J Med* 44:207, 1975 [PMID 1178811]
148. Couser WG, Salant DJ: In situ immune complex formation and glomerular injury. *Kidney Int* 17:1, 1980 [PMID 6990087]
149. Couser WG: Mechanisms of glomerular injury in immune-complex disease. *Kidney Int* 28:569, 1985
150. Couser WG, Baker PJ, Adler S: Complement and the direct mediation of glomerular injury: a new perspective. *Kidney Int* 28:879, 1985 [PMID 2935674]
151. Shemesh O, Ross JC, Deen WM, et al: Nature of the glomerular capillary injury in human membranous glomerulopathy. *J Clin Invest* 77:868, 1986 [PMID 2419362]
152. Katz WA, Blodgett RC Jr, Pietrusko RG: Proteinuria in gold-treated rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 101:176, 1984 [PMID 6430141]
153. Hall CL, Jawad S, Harrison PR, et al: Natural course of penicillamine nephropathy: a long term study of 33 patients. *Br Med J* 296:1083, 1988
154. Hirose H, Udo K, Kojima M, et al: Deposition of hepatitis B e antigen in membranous glomerulonephritis: identification by F (ab₂)₂ fragments of monoclonal antibody. *Kidney Int* 26:338, 1984 [PMID 6513277]
155. Wrzolkowa T, Zurowska A, Uszycka-Karcz N, et al: Hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: electron microscopic studies in 98 children. *Am J Kidney Dis* 18:306, 1991 [PMID 1882821]
156. Lai KN, Li PKT, Lui SF, et al: Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 324:1457, 1991 [PMID 2023605]
157. Gilbert RD, Wiggelinkhuizen J: The clinical course of hepatitis B virus-associated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 8:11, 1994 [PMID 8142208]
158. Darda R, Peterson J, Weiner R, et al: Membranous glomerulonephritis in association with hepatitis C virus infection. *Am J Kidney Dis* 22:452, 1993

159. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM: Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 22:5, 1993 [PMID 8322793]
160. Breyse MS, Couser WG, Alpers CE, et al: Membranous nephropathy and formaldehyde exposure. *Ann Intern Med* 120:396, 1994
161. Davidson AM, Cameron JS, Kerr DN, et al: The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol* 22:61, 1984
162. Fries JW, Mendrick DL, Rennke HG: Determinants of immune complex-mediated glomerulonephritis. *Kidney Int* 34:333, 1988
163. Mallick NP, Short CD, Manos J: Clinical membranous nephropathy. *Nephron* 34:209, 1983 [PMID 6224094]
164. Donadio JV Jr, Torres VE, Velosa JA, et al: Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int* 33:708, 1988 [PMID 3367560]
165. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al: Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 329:85, 1993 [PMID 8510707]
166. Falk RJ, Hogan SL, Muller KE, et al: Treatment of progressive membranous glomerulopathy: a randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone: for the Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 116:438, 1992
167. Hopper J, Trew PA, Biava CG: Membranous nephropathy: its relative benignity
168. Passerini P, Pasquali S, Cesana B, et al: Long-term outcome of patients with membranous nephropathy after complete remission of proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 4:525, 1989
169. D'Amico G: Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis* 20:315, 1992
170. Llach F: Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 28:429, 1985
171. Wagoner RD, Stanson AW, Holley KE, et al: Renal vein thrombosis in idiopathic membranous glomerulopathy and nephrotic syndrome: incidence and significance. *Kidney Int* 23:368, 1983

172. Sarasin FP, Schifferli JA: Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 45:578, 1994 [PMID 8164448]
173. Schena FP, Cameron JS: Treatment of proteinuric idiopathic glomerulonephritides in adults: a retrospective survey. *Am J Med* 85:315, 1988 [PMID 3046352]
174. Ehrenreich T, Porush JG, Churg J, et al: Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 295:741, 1976 [PMID 958260]
175. Collaborative Study of the Adult Nephrotic Syndrome: A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Engl J Med* 301:1301, 1979
176. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, et al: A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 320:210, 1989 [PMID 2643046]
177. Ponticelli C, Passerini P: Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. *Kidney Int* 46:595, 1994 [PMID 7996782]
178. Rostoker G: Idiopathic membranous nephropathy: new therapeutic trends. *European Journal of Medicine* 2:106, 1993
179. Piccoli A, Pillon L, Passerini P, et al: Therapy for idiopathic membranous nephropathy: tailoring the choice by decision analysis. *Kidney Int* 45:1193, 1994 [PMID 8007591]
180. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al: A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 320:8, 1989
181. Mathieson PW, Turner AN, Maidment CGH, et al: Prednisolone and chlorambucil treatment in idiopathic membranous nephropathy with deteriorating renal function. *Lancet* 2:869, 1988
182. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al: Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 327:599, 1992 [PMID 1640953]
183. Warwick GL, Geddes CG, Boulton-Jones JM: Prednisolone and chlorambucil therapy for idiopathic membranous nephropathy with progressive renal failure. *Q J Med* 87:223, 1994 [PMID 8208913]
184. West ML, Jindal KK, Bear RA, et al: Controlled trial of cyclophosphamide in patients with membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 32:579, 1987 [PMID 3323596]

185. Jindal K, West M, Bear R, et al: Long-term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. *Am J Kidney Dis* 19:61, 1992 [PMID 1739084]
186. Bruns FJ, Adler S, Fraley DS, et al: Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisone. *Ann Intern Med* 114:725, 1991 [PMID 2012353]
187. Reichert LJM, Huysmans FTM, Assmann K, et al: Chlorambucil but not pulse cyclophosphamide preserves renal function in patients with membranous nephropathy and deteriorating renal function. *Ann Intern Med* 121:328, 1994
188. Alexopoulos E, Sakellariou G, Memmos D, et al: Cyclophosphamide provides no additional benefit to steroid therapy in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 21:497, 1993 [PMID 8488817]
189. Rostoker G, Belghiti D, Maadi AB, et al: Long-term cyclosporin A therapy for severe idiopathic membranous nephropathy. *Nephron* 63:335, 1993 [PMID 8446273]
190. Guasch A, Suranyi M, Newton L, et al: Short-term responsiveness of membranous glomerulopathy to cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 20:472, 1992 [PMID 1442759]
191. Palla R, Cirami C, Panichi V, et al: Treatment of idiopathic membranous nephropathy (MGN) with high dose intravenous gammaglobulin: results of a multicenter non-randomized and non-controlled trial. *J Nephrol* 4:211, 1991
192. Kaysen GA, Gambertoglio J, Jiminez I, et al: Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int* 29:572, 1986 [PMID 3702214]
193. Kaysen GA: Albumin metabolism in the nephrotic syndrome: the effect of dietary protein intake. *Am J Kidney Dis* 12:461, 1988
194. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330:877, 1994
195. Wheeler DC, Bernard DB: Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment. *Am J Kidney Dis* 23:331, 1994 [PMID 8128933]
196. Harris RC, Ismail N: Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 23:477, 1994
197. Kasiske BL, Velosa JA, Halstenson CE, et al: The effects of lovastatin in hyperlipidemic patients with the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 15:8, 1990 [PMID 2294737]

198. Wanner C, Bohler J, Eckardt HG, et al: Effects of simvastatin on lipoprotein (a) and lipoprotein composition in patients with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 41:138, 1994 [PMID 8187355]
199. Rosenberg ME, Hostetter TH: Comparative effects of antihypertensives on proteinuria: angiotensin-converting enzyme inhibitor versus α_1 -antagonist. *Am J Kidney Dis* 18:472, 1991 [PMID 1656730]
200. Praga M, Hernandez E, Montoyo C, et al: Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20:240, 1992
201. Ishimitsu T, Yagi H, Ohkubo M, et al: Different effects between antihypertensive drugs on nephrotic-range proteinuria in renovascular hypertension. *Am J Nephrol* 14:60, 1994
202. Gansevoort RT, deZeeuw D, deJong PE: Dissociation between the course of the hemodynamic and antiproteinuric effects of angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 44:579, 1993 [PMID 8231031]
203. Gansevoort RT, Heeg JE, Vriesendorp R, et al: Antiproteinuric drugs in patients with idiopathic membranous glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 7:91, 1992 [PMID 1337189]
204. Olivero JJ, Frommer JP, Gonzalez JM: Medical nephrectomy: the last resort for intractable complications of the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 21:260, 1993 [PMID 8447301]

Figuras

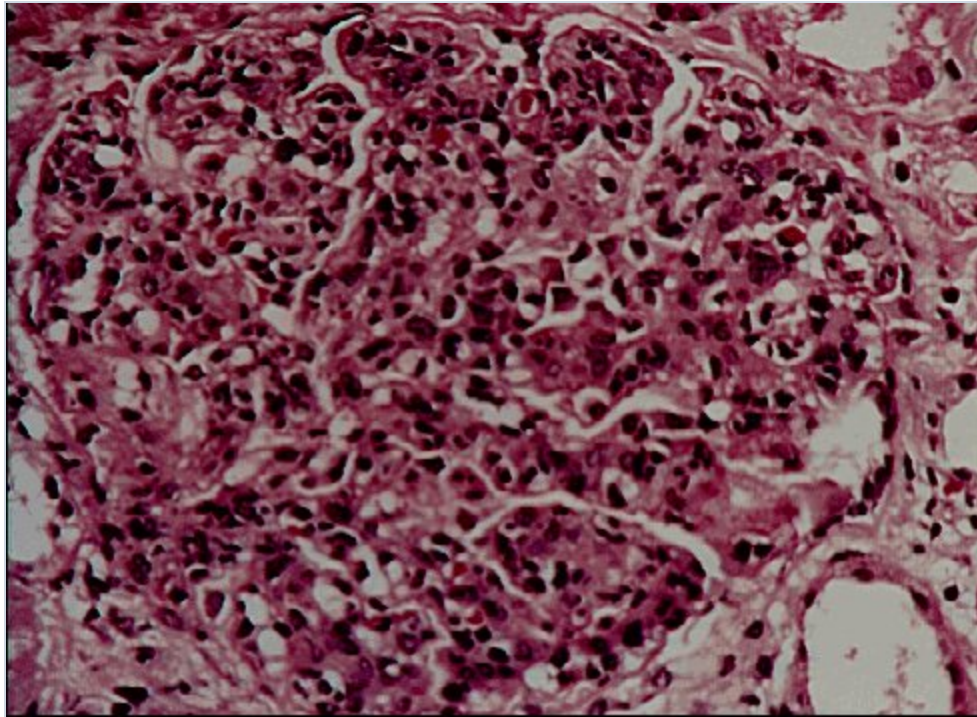


Figura 1a Glomerulonefritis posinfecciosa (a) En los pacientes con glomerulonefritis posinfecciosa, la microscopía de luz muestra penachos glomerulares aumentados de tamaño y muy hipercelulares. Muchos de los capilares están ocluidos por el exceso de células, que incluyen leucocitos polimorfonucleares y células mononucleares transportadas por la sangre al igual que células mesangiales y endoteliales glomerulares. (b) La microscopía electrónica muestra los característicos depósitos electrodensos semilunares, o en forma de joroba, presentes en el espacio subepitelial (flechas). La luz capilar está ocluida en forma parcial por un leucocito polimorfonuclear.

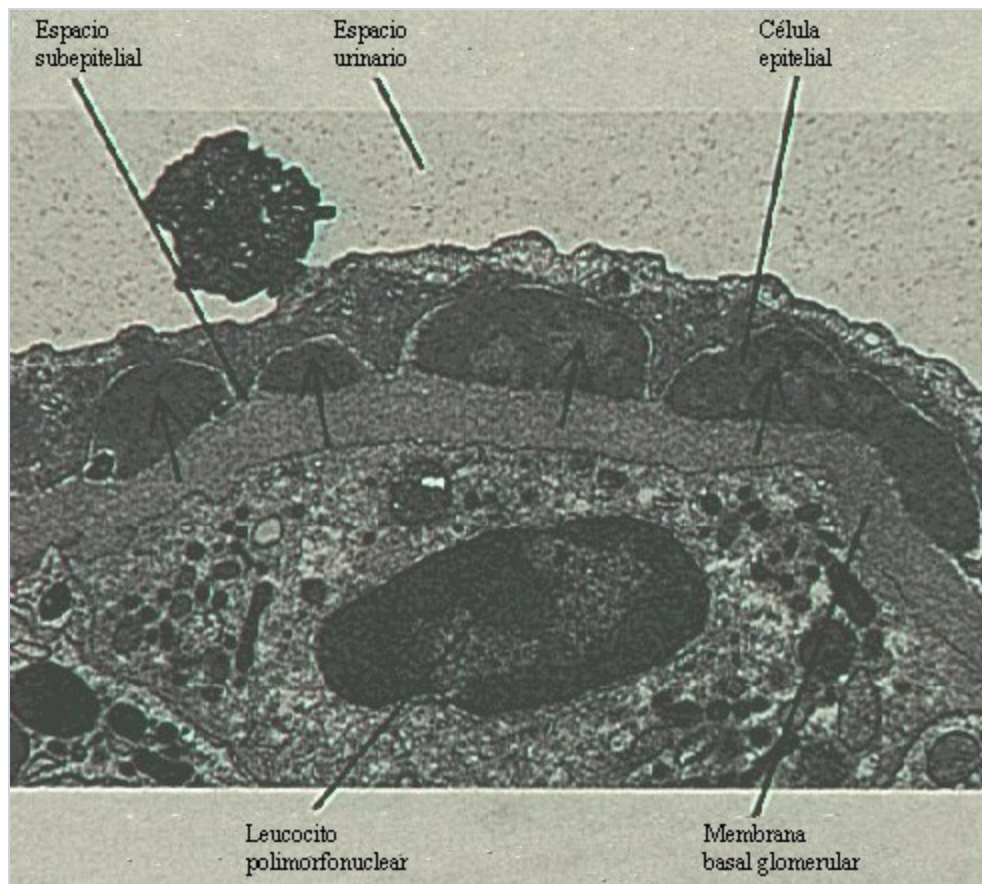


Figura 1b Glomerulonefritis posinfecciosa (a) En los pacientes con glomerulonefritis posinfecciosa, la microscopía de luz muestra penachos glomerulares aumentados de tamaño y muy hipercelulares. Muchos de los capilares están ocluidos por el exceso de células, que incluyen leucocitos polimorfonucleares y células mononucleares transportadas por la sangre al igual que células mesangiales y endoteliales glomerulares. (b) La microscopía electrónica muestra los característicos depósitos electrodensos semilunares, o en forma de joroba, presentes en el espacio subepitelial (flechas). La luz capilar está ocluida en forma parcial por un leucocito polimorfonuclear.

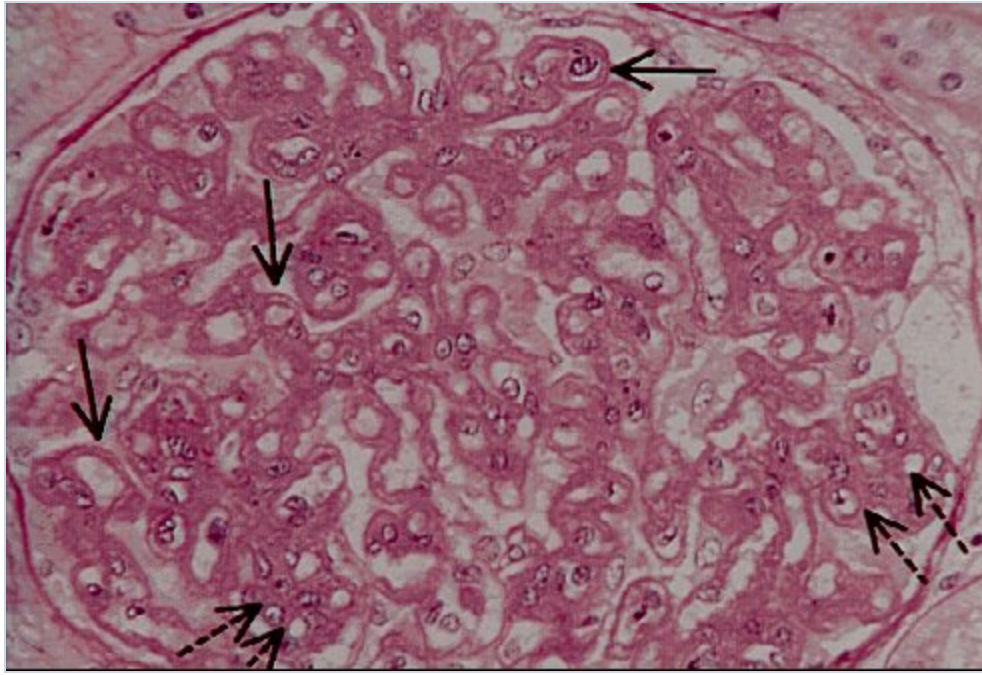


Figura 2a Glomerulonefritis membranoproliferativa (a) La microscopía de luz muestra dos datos principales característicos en pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa: focos y duplicación de la membrana basal glomerular, característica que produce el aspecto de doble contorno o en "vía de ferrocarril" (flechas continuas). (b) La microscopía electrónica en la enfermedad tipo II revela una banda casi continua de depósitos densos a lo largo de la membrana basal glomerular.

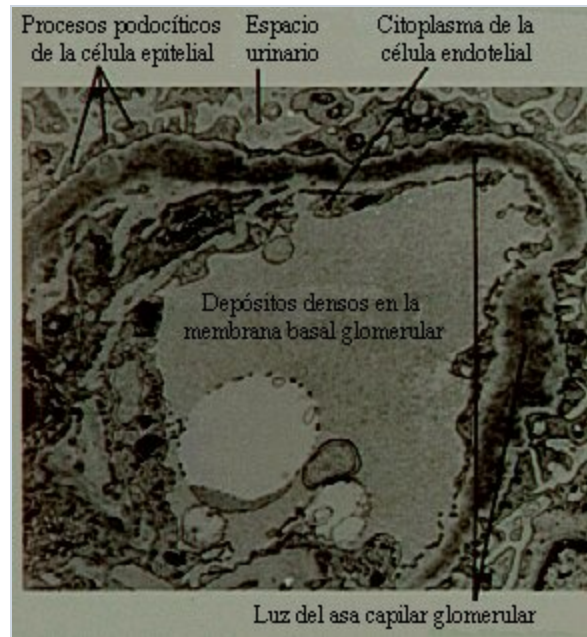


Figura 2b Glomerulonefritis membranoproliferativa (a) La microscopía de luz muestra dos datos principales característicos en pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa: focos y duplicación de la membrana basal glomerular, característica que produce el aspecto de doble contorno o en "vía de ferrocarril" (flechas continuas). (b) La microscopía electrónica en la enfermedad tipo II revela una banda casi continua de depósitos densos a lo largo de la membrana basal glomerular.

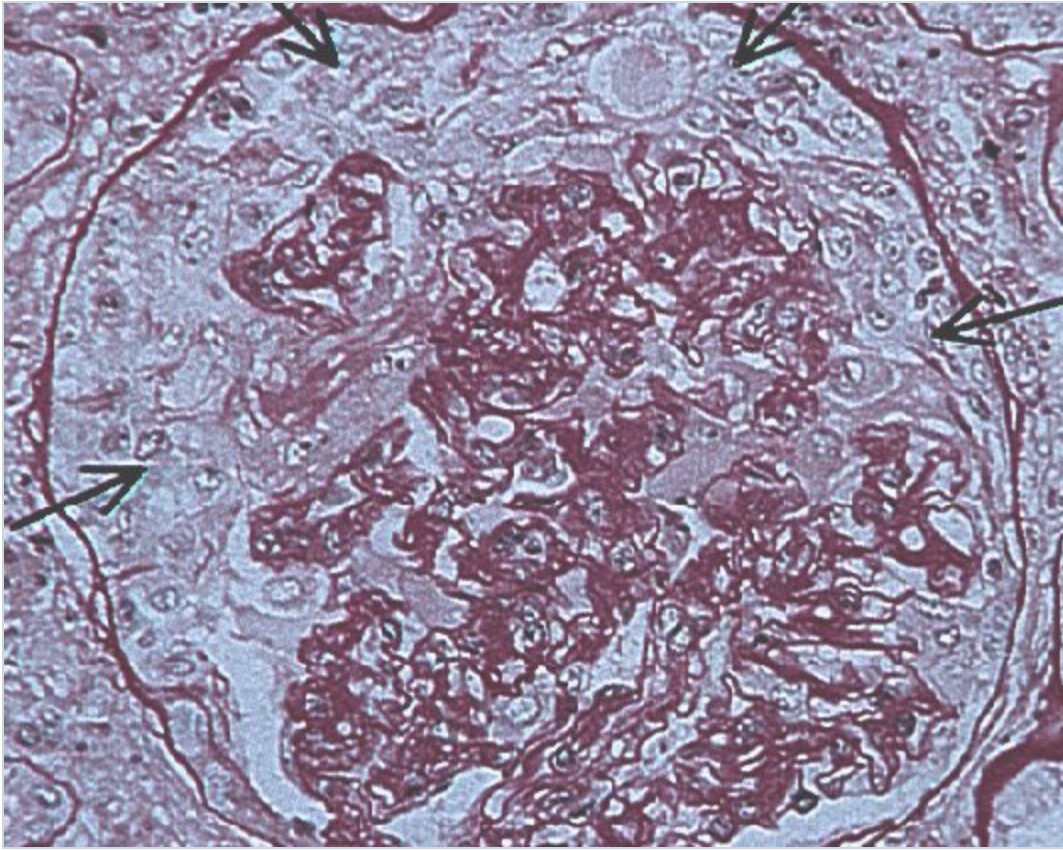


Figura 3 Glomerulonefritis de medias lunas La microscopía de luz de las muestras de biopsias tomadas en pacientes con glomerulonefritis de medias lunas muestra una media luna (flechas) que consiste de células mononucleares infiltrantes y células epiteliales glomerulares proliferativas. El penacho glomerular está fragmentado y comprimido, lo que explica la disminución, generalmente notable, en la velocidad de filtración glomerular.

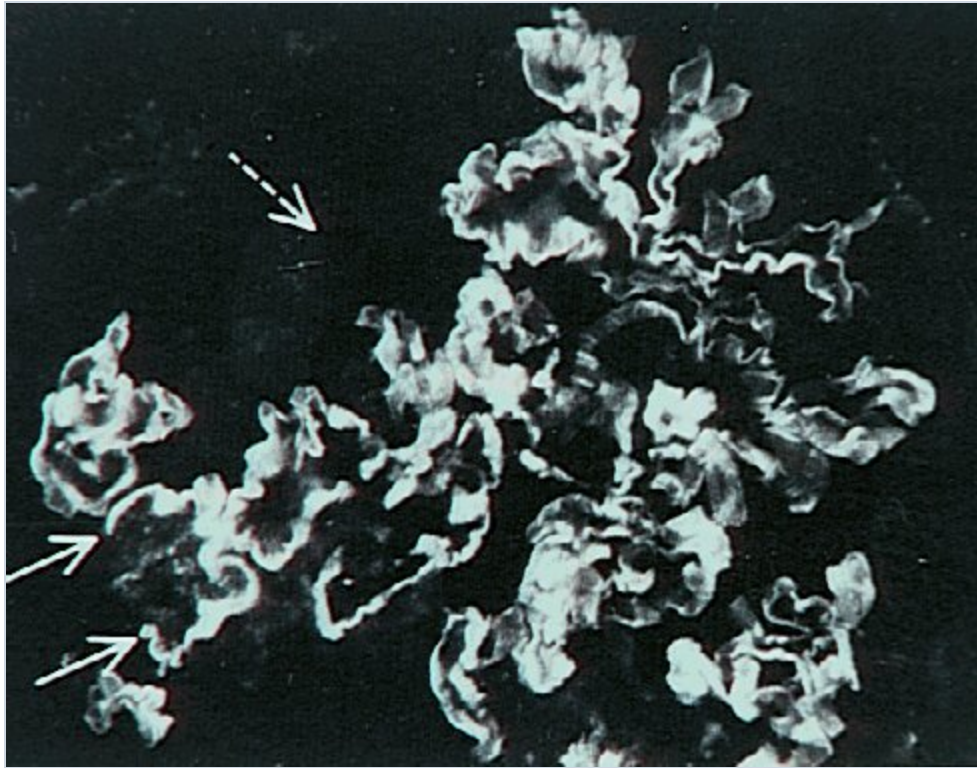


Figura 4 Glomerulonefritis de medias lunas: inmunofluorescencia Esta microfotografía por inmunofluorescencia muestra el depósito lineal característico de IgG en los pacientes con glomerulonefritis de medias lunas producida por enfermedad de anticuerpos anti-MBG. La flecha discontinua indica la localización de la media luna, y la zona localizada entre las flechas continuas muestra ruptura en la MBG inducida por daño inflamatorio severo.

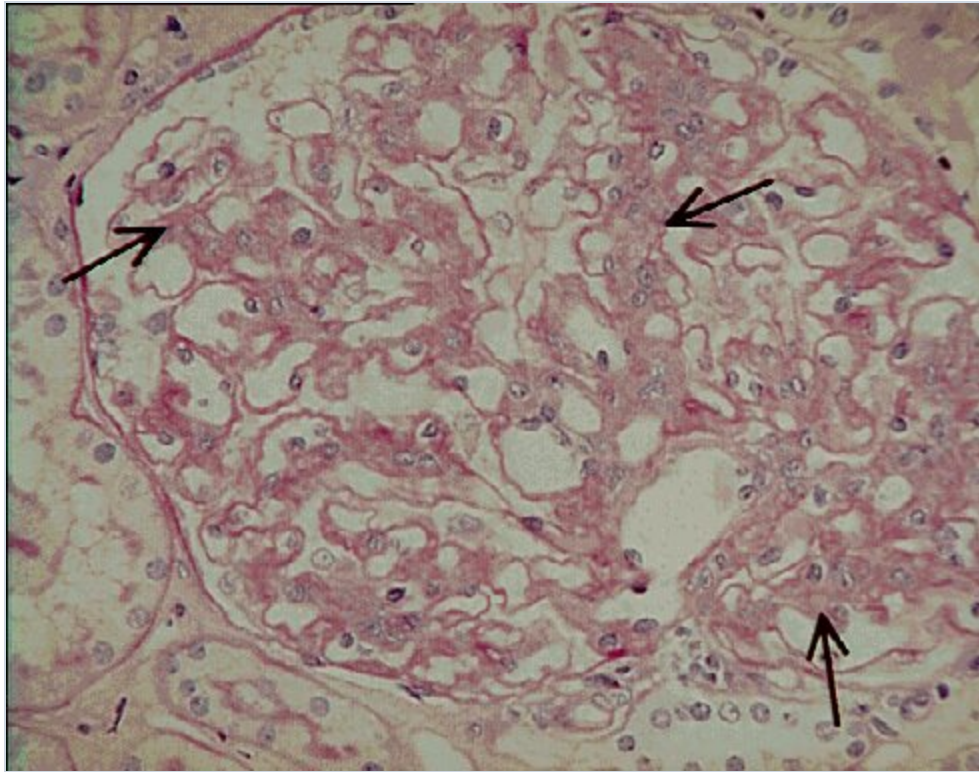


Figura 5a Glomerulonefritis fibrilar (a) La microscopía de luz demuestra aumento en la celularidad y engrosamiento en la membrana basal en pacientes con glomerulonefritis fibrilar. Además, el mesangio está expandido por el depósito de material amorfo, parecido a la matriz celular (flechas). Este material no se tiñe con rojo Congo, en comparación con el material depositado en la amiloidosis, pero suele teñirse con IgG cuando se examina por microscopía inmunofluorescente. (b) La microscopía electrónica de los glomérulos muestra expansión masiva de la pared capilar por los depósitos fibrilares confluentes.

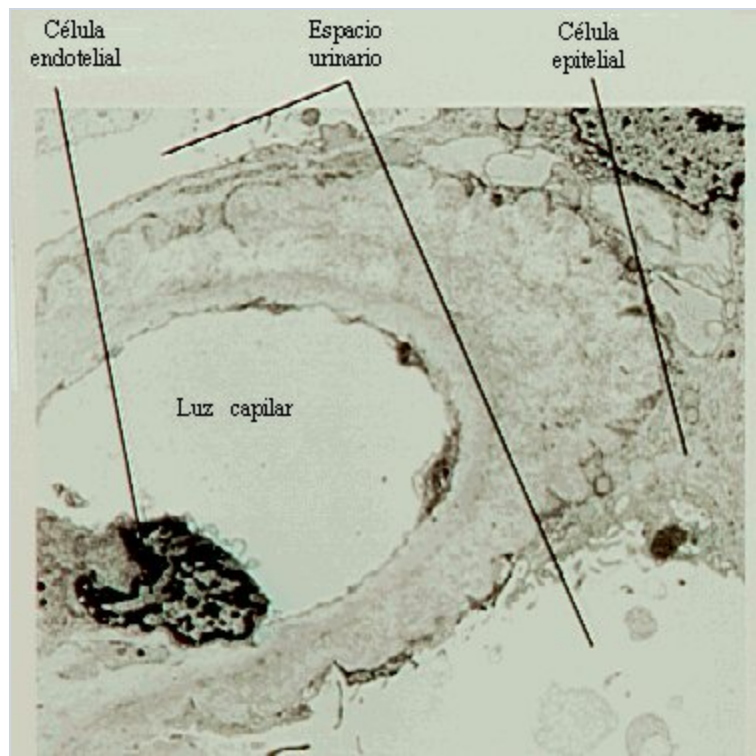


Figura 5b Glomerulonefritis fibrilar (a) La microscopía de luz demuestra aumento en la celularidad y engrosamiento en la membrana basal en pacientes con glomerulonefritis fibrilar. Además, el mesangio está expandido por el depósito de material amorfo, parecido a la matriz celular (flechas). Este material no se tiñe con rojo Congo, en comparación con el material depositado en la amiloidosis, pero suele teñirse con IgG cuando se examina por microscopía inmunofluorescente. (b) La microscopía electrónica de los glomérulos muestra expansión masiva de la pared capilar por los depósitos fibrilares confluentes.

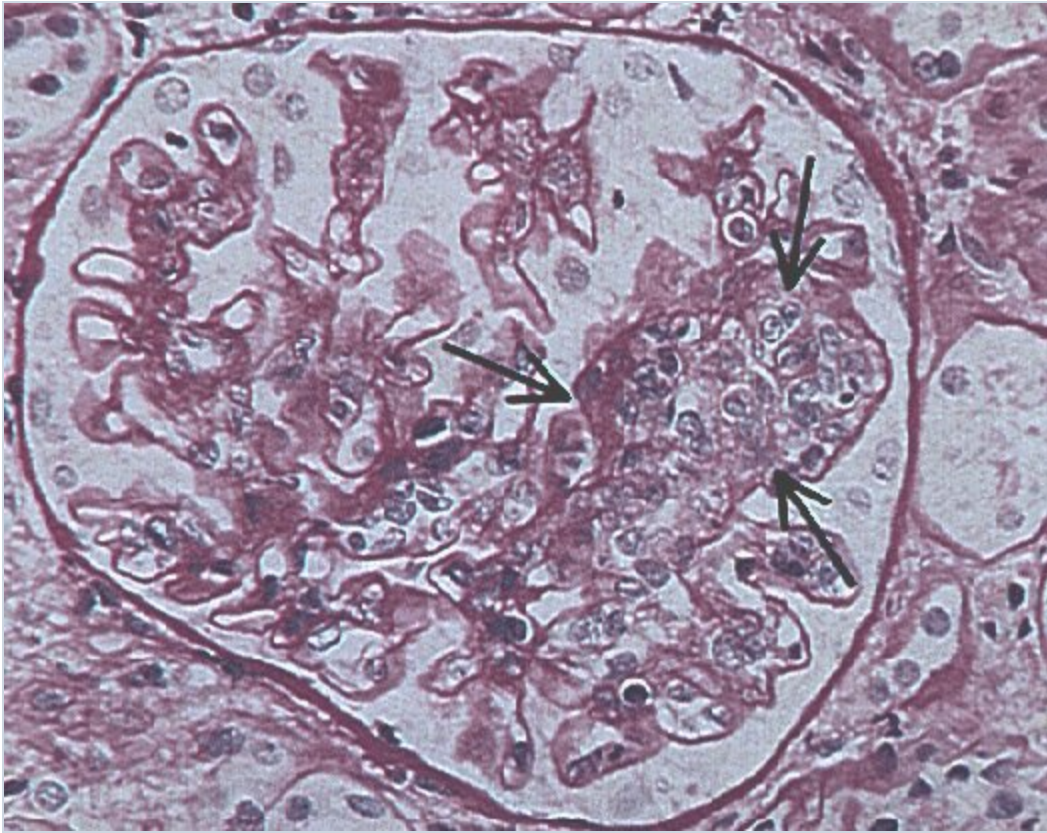


Figura 6a Nefropatía por IgA (a) La microscopía de luz suele mostrar proliferación celular segmentaria en pacientes con nefropatía por IgA (flechas), aunque el resto del glomérulo no parece estar afectado. Este dato puede observarse en diversas enfermedades, incluyendo nefritis lúpica, glomerulonefritis posinfecciosa y vasculitis. (b) El diagnóstico de nefropatía por IgA se confirma por microscopía de inmunofluorescencia, que muestra depósitos mesangiales notables de IgA. Estos depósitos también pueden reaccionar con C3 e IgG.



Figura 6b Nefropatía por IgA (a) La microscopía de luz suele mostrar proliferación celular segmentaria en pacientes con nefropatía por IgA (flechas), aunque el resto del glomérulo no parece estar afectado. Este dato puede observarse en diversas enfermedades, incluyendo nefritis lúpica, glomerulonefritis posinfecciosa y vasculitis. (b) El diagnóstico de nefropatía por IgA se confirma por microscopía de inmunofluorescencia, que muestra depósitos mesangiales notables de IgA. Estos depósitos también pueden reaccionar con C3 e IgG.

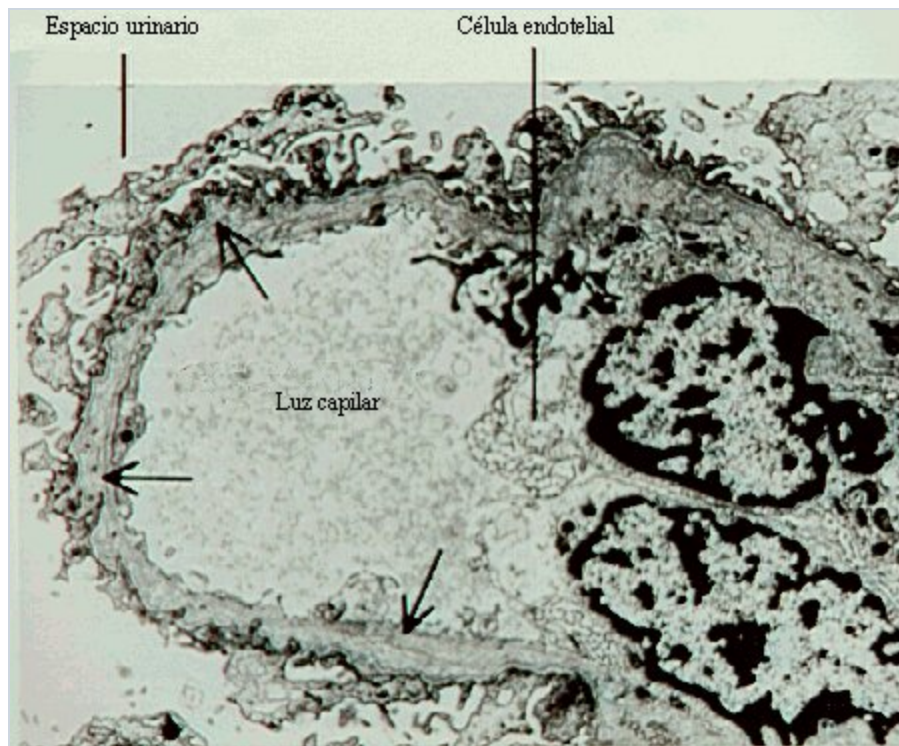


Figura 7 Nefritis hereditaria La microfotografía electrónica de una muestra de biopsia obtenida de un paciente con nefritis hereditaria revela el aspecto característico deshilachado o laminado de la membrana basal glomerular (flechas).

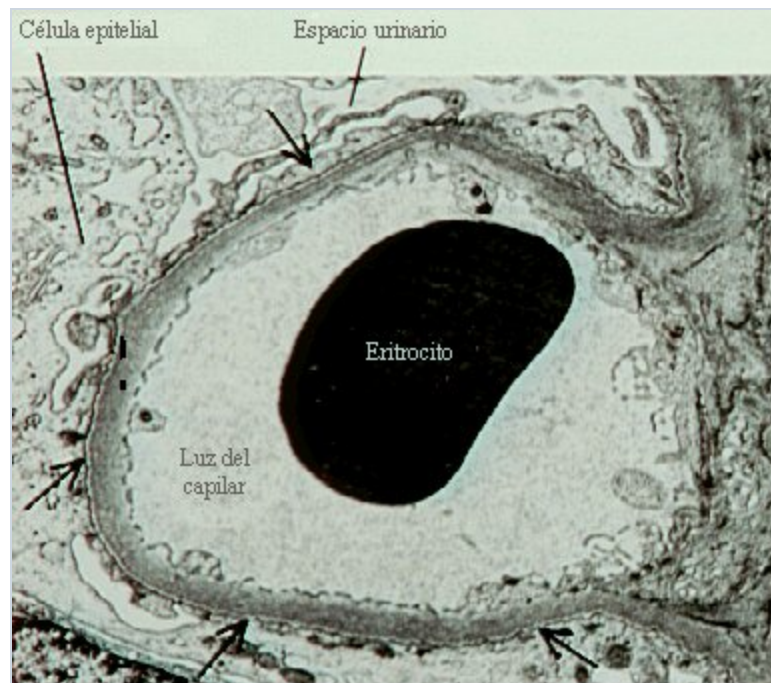


Figura 8 Enfermedad de cambios mínimos La microfotografía electrónica de la muestra de biopsia de un paciente con enfermedad de cambios mínimos revela fusión difusa de los podocitos de las células epiteliales (flechas). No se observan depósitos y la membrana basal glomerular es normal.

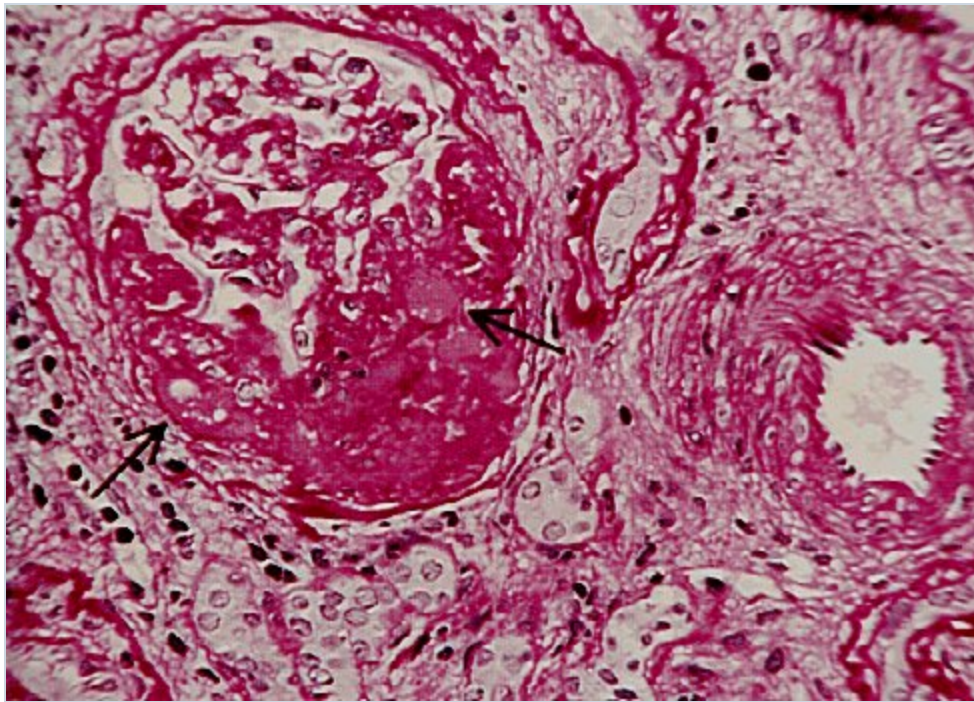


Figura 9 Glomeruloesclerosis focal idiopática El principal dato en la microscopía de luz en pacientes con glomerulosclerosis focal idiopática es la esclerosis y colapso segmentario, con atrapamiento de material parecido al hialino (flechas); este material representa depósito inespecífico de proteínas plasmáticas.

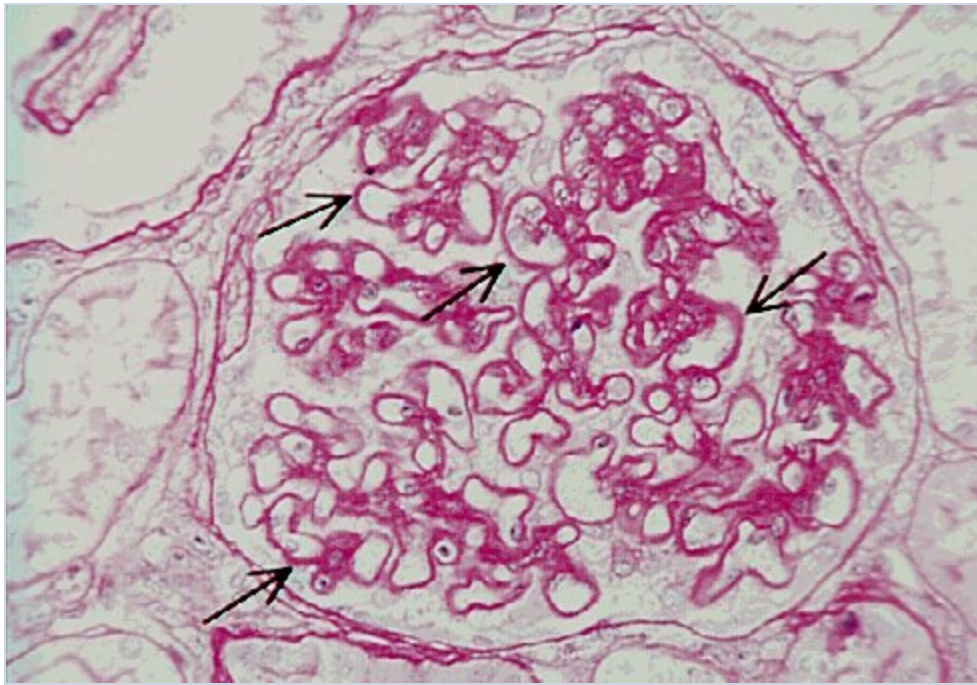


Figura 10a Nefropatía membranosa (a) En pacientes con nefropatía membranosa, la microscopía de luz muestra glomerulos normocelulares con asas capilares abiertas, pero engrosamiento difuso de las paredes capilares glomerulares (flechas). (b) La microscopía electrónica muestra numerosos depósitos subepiteliales, a menudo separados por espículas de membrana basal (flechas) que han crecido entre los depósitos. (c) La microscopía inmunofluorescente demuestra el depósito granular difuso de IgG a lo largo de las paredes capilares. Asimismo, se observan componentes del complemento con una distribución similar.

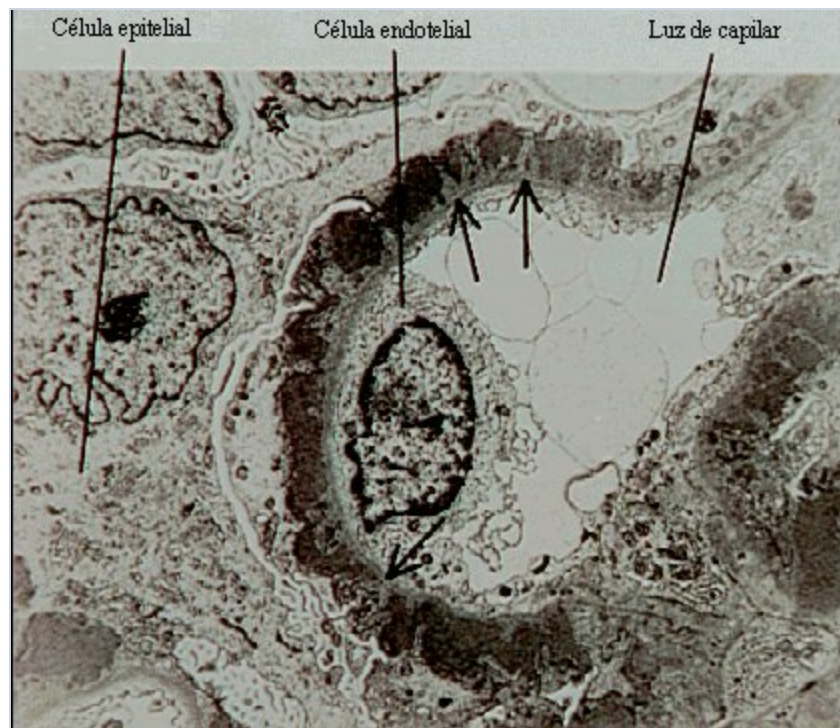


Figura 10b Nefropatía membranosa (a) En pacientes con nefropatía membranosa, la microscopía de luz muestra glomerulos normocelulares con asas capilares abiertas, pero engrosamiento difuso de las paredes capilares glomerulares (flechas). (b) La microscopía electrónica muestra numerosos depósitos subepiteliales, a menudo separados por espículas de membrana basal (flechas) que han crecido entre los depósitos. (c) La microscopía inmunofluorescente demuestra el depósito granular difuso de IgG a lo largo de las paredes capilares. Asimismo, se observan componentes del complemento con una distribución similar.

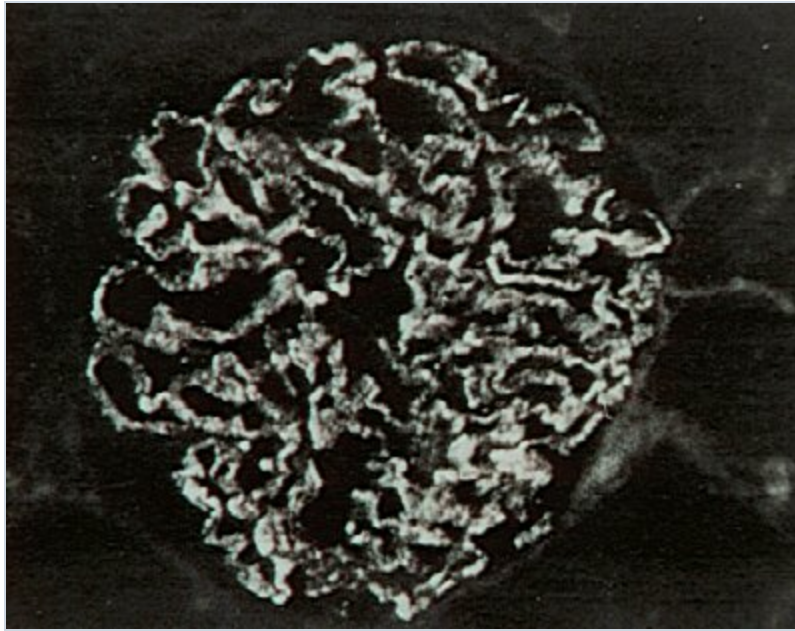


Figura 10c Nefropatía membranosa (a) En pacientes con nefropatía membranosa, la microscopía de luz muestra glomérulos normocelulares con asas capilares abiertas, pero engrosamiento difuso de las paredes capilares glomerulares (flechas). (b) La microscopía electrónica muestra numerosos depósitos subepiteliales, a menudo separados por espículas de membrana basal (flechas) que han crecido entre los depósitos. (c) La microscopía inmunofluorescente demuestra el depósito granular difuso de IgG a lo largo de las paredes capilares. Asimismo, se observan componentes del complemento con una distribución similar.