



Comportamiento Clínico-patológico de la Glomeruloesclerosis Segmentaria y Focal. Estudio de once años.

Dr. Alejandro S. Ruiz Méndez*, Dr. Amaury Ung Salazar*, Dr. Rafael Cruz Abascal*, Dra. Lisette Ruiz Jorge*, Dra. Carmen Garrido Arce*, Téc. Alina Sardiñas*

* Hospital Universitario "Arnaldo Milión Castro", Santa Clara, Villa Clara. Cuba. CUBA

Resumen

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional en el período comprendido entre el primero de enero de 1993 y el treinta y uno de diciembre del 2003 en los servicios de Nefrología y Anatomía Patológica del Hospital Universitario "Arnaldo Milión Castro", de la ciudad de Santa Clara, provincia de Villa Clara con el objetivo de evaluar el comportamiento clínico-evolutivo de las formas de presentación histopatológica de la Glomeruloesclerosis Segmentaria y Focal Idiopática (GESF). Los pacientes estudiados se siguieron evolutivamente a través de exámenes de función renal, luego de la conclusión diagnóstica. Los pacientes del sexo masculino, el grupo de edades de 31-45 años (30,95%), la lesión parahiliar de la GESF (64,25%) y el color de piel blanca predominaron en el estudio (85,18%) ($p < 0,05$); mientras que la lesión colapsante de la GESF predominó en los piel negra con el 75 % de los casos y resultó ser la de peor evolución, con un 50% a la disfunción renal. La forma de presentación clínica más frecuentemente encontrada fue la proteinuria de rango nefrótico (73,8%) y el 42,85% de los pacientes mostraron grados variables de hipertensión arterial, cuya expresión más relevante se enmarcó en las diferentes fases de la Enfermedad Renal Crónica.

Introducción

La Glomeruloesclerosis Segmentaria y Focal (GESF) es un término diagnóstico para un Síndrome clínico-patológico donde se incluye la forma Primaria o Idiopática (GESFI) y las formas secundarias a infección por virus de la inmunodeficiencia humana, uso de drogas endovenosas, glomerulomegalia (obesidad, sickleemia, cardiopatía congénita cianótica, enfermedad pulmonar hipóxica), a reducción del número de nefronas (agenesia renal unilateral, oligomeganefronia, nefropatía por reflujo y después de necrosis cortical focal y nefrectomía), por lo que procesos patológicos de etiologías y patogenias diferentes se expresan con una lesión morfológica similar; la cual consiste en la consolidación y cicatrización (esclerosis) de un segmento de algunos glomérulos. También en los procesos que se produce inflamación segmentaria de los glomérulos, al cicatrizar estos pueden expresar una lesión del tipo GESF, como es el caso de la Nefropatía por IgA, nefritis lúpica, glomerulonefritis por anticuerpos antineutrófilos, pero deben ser excluidos de esta categoría. 1-11 Por otra parte basado en la distribución de la lesión glomerular de la GESFI es posible determinar tres variantes morfológicas con distintivo significado pronóstico y de posible etiología y mecanismo patogénico diferente, ellas son: 12-21

1. Lesión típica o parahiliar: Es una esclerosis que tiene predilección por los segmentos perihiliares aunque cualquier parte del glomérulo puede estar afectada a medida que la enfermedad progresa.
2. La lesión de punta: Afecta solo al segmento del glomérulo adyacente al origen del túbulo proximal; aunque la variante anterior puede involucrar esta área, si existe lesión parahiliar no se considera una lesión del la punta. En la fase inicial de la lesión punta, existe más proliferación que esclerosis y con frecuencia involucra no solo al epitelio celular visceral, sino también al parietal en el origen del túbulo proximal y hasta algunas de las células epiteliales tubulares proximales.
3. Variante colapsante: Este tipo de lesión no tiene predilección por ningún segmento glomerular en contraste con la lesión de la punta y la parahiliar, se caracteriza por el colapso focal o global de los capilares con obliteración de las luces y las células epiteliales viscerales se destacan sobre los capilares colapsados acompañado en ocasiones de proliferación de estas células. La obliteración del espacio de Bowman es menos frecuente que en las otra variantes. En nuestro trabajo nos proponemos determinar la frecuencia y correlación clínico-patológica de las variantes de GESFI diagnosticados por biopsia renal en el Hospital Universitario "Arnaldo Milión Castro" de la ciudad de Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Material y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional en los servicios de Anatomía Patológica y Nefrología del Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro" de la ciudad de Santa Clara, provincia de Villa Clara, Cuba. El universo de estudio estuvo constituido por 42 pacientes con diagnóstico clínico e histológico de GESFI, a los que se le realizó una revisión de los expedientes clínicos y se agruparon para el análisis estadístico según grupos de edades, sexo y color de la piel; también se agruparon según formas clínicas de presentación: proteinuria (nefrótica y no nefrótica), hematuria (macro y microscópica) y se precisó la existencia de hipertensión arterial. La presencia de ERC se determinó por los valores de creatinina sérica por la reacción de Jaffé y por el cálculo del Índice de Filtración Glomerular teórico según la fórmula de Cockcroft-Gault, después de lo cual se clasificó en los cinco grados descritos y con un seguimiento de los casos desde un año hasta 11 años. 6,7-10-22 El estudio histológico se realizó en las muestras obtenidas mediante biopsia por punción percutánea con trocar de Menghini número 16, tomada en el riñón izquierdo. El tejido fue procesado por método de inclusión y corte en parafina con 16 cortes teñidos con; hematoxilina/eosina, ácido periódico de Schiff (PAS), plata metenamina y tricrómica de Masson y observadas al microscopio de luz. El valor del estudio de inmunofluorescencia radicó en descartar otra causa de lesión del tipo GESF. Se agruparon los casos según la variante de lesión de GESF Para el análisis estadístico se confeccionó un fichero de datos en SPSS, se confeccionaron tablas y gráficos con la finalidad de demostrar relaciones entre variables. Las tablas fueron analizadas por sus frecuencias absolutas (número de casos) y frecuencias relativas (%). Desde el punto de vista inferencial se aplicó la prueba de Chi Cuadrado para bondad de ajuste (χ^2 BA) para ver si se distribuían de la forma esperada los resultados y la prueba de Chi Cuadrado (χ^2) para probar independencia entre el tipo de lesión y la evaluación clínica. Los niveles de significación utilizadas fueron de 0,05 y 0,01.

Análisis y discusión de los resultados

De un total de 356 biopsias renales por glomerulopatías primarias en 42 se realizó el diagnóstico de GESFI (11,79%) lo cual se representa en el Gráfico 1 (**Gráfico 1**), lo cual la sitúa cercana al límite inferior de lo reportado para esta entidad. En la (**Tabla 1**) se observa la distribución de los casos según grupos de edades y sexo, se encontró mayor frecuencia en los grupos de 31– 45 años con 17 pacientes para un (40,47%), seguido por el grupo de 16 -30 años con 10 pacientes para un (23,8%) y a continuación el grupo menor de 15 años con 8 pacientes para un (19,0%). Resulta evidente que este tipo de glomerulopatía primaria aparece más frecuentemente en adultos jóvenes lo que se revalida la literatura consultada. En cuanto al comportamiento del sexo en nuestro estudio existe un ligero incremento del sexo masculino que fue de 23 pacientes para un (54,8%). Ello coincide con los resultados revisados en diferentes series donde el sexo masculino predomina en este tipo de glomerulopatía primaria. El análisis estadístico no mostró diferencia significativas entre los grupos de edades y sexo ($p>0,05$). 22-28-32 En la (**Tabla 2**) se expresa el tipo de lesión histológica de la GESFI en los 42 pacientes. La lesión parahiliar se presentó con mayor frecuencia con 27 pacientes (64,28%), en segundo lugar la lesión glomerular de la punta en 11 pacientes (28,20%) y finalmente la lesión colapsante encontrada en 4 pacientes, lo que representa el 10,25%. La revisión de las diferentes series coinciden con nuestros resultados en la patrón de lesión parahiliar; sin embargo algunos autores reportan una frecuencia mayor de la variante colapsante en estudios realizados en África, donde como es lógico la piel negra es con mucho la más frecuente. 33-39 LA (**Tabla 3**) muestra la relación entre el color de piel de los pacientes y el tipo histológico con GESFI, donde la lesión parahiliar se constató en 23 de un total de 27 pacientes de color de piel blanca, lo que representa el 85,18% y 4 de color de piel negra para un 14,81%, lo cual tuvo significación estadística ($p=0,035$), resultados análogos a lo reportado en la literatura revisada, que expone el predominio del color de piel blanca más frecuentemente en este tipo de lesión glomerular. De igual manera, el tipo de lesión glomerular de la punta, que se precisó en 11 pacientes, 8 de ellos de color de piel blanca para el (72,72 %) y 3 de color de piel negra para un (27,27%) ($p=0,638$) coincidente con lo expuesto por otros autores, al predominar el color de piel blanca sobre la negra. En el tipo de lesión colapsante de un total de 4 pacientes 3 fueron de color de piel negra para un (75 %) y solo 1 paciente fue de color de piel blanca para un (25 %) ($p=0,083$), lo que se asemeja es similar a los trabajos revisados. Quizás la mayor frecuencia de la lesión colapsante en individuos color de piel negra sea atribuible probablemente a factores genéticos que pudieran implicarse en la génesis de la lesión, una vez que la naturaleza de este tipo de afectación segmentaria de la arquitectura glomerular exhibe caracteres clínicos y distintivos diferentes del resto de los patrones histológicos. Es preciso añadir que según el informe anual de la OPS en Cuba en el año 1999, el 66% de la población era blanca y el 34% no blanca. 14, 33 -34 La (**Tabla 4**) refleja las formas clínicas de presentación de la GESFI, en la totalidad de los casos existió proteinuria al momento del diagnóstico en sus dos variantes; de rango nefrótico con 31 pacientes (73,8%) y no nefróticos con 11 (26,19%). En 13 pacientes existió además hematuria, macroscópica en 5 casos y microscópica en 8. Ello se correlaciona con las descripciones de Falk, Jennette y Nachmant, así como otros autores que encontraron la proteinuria de rango nefrótico o no como forma prevalectante de expresión clínica de la GESFI. 6, 13 En el (**Gráfico 2**) se distribuyen los pacientes según la presencia de hipertensión arterial y las diferentes variante de lesión glomerular. En la parahiliar se constató hipertensión arterial en 10 pacientes (37,03 %), 5 en la lesión de la punta (45,45%) y en la colapsante 3, que representa de estos el 75 %, sin precisarse significación estadística ($p>0,05$). En este sentido, merece un comentario especial la evidencia, de que en la medida que cada patrón histológico exhibía progresión hacia fases avanzadas de la ERC, se hacía más patente la presencia de hipertensión arterial, lo que muestra un comportamiento semejante, a los reportes consultados y nos lleva a considerar, que cualquier variante histológica de lesión presente en este tipo de enfermedad es capaz de reducir en grados variables el área funcional de la arquitectura glomerular al lesionar esta irreversiblemente. 6,7,8,11,38 -48 En la (**Tabla 5**) se analizó la correlación entre el tipo de lesión histológica de GESFI y la evolución clínica de los pacientes a ERC; no tuvimos en cuenta la fase 0 ni la fase IV de la clasificación de la enfermedad renal crónica por no tener pacientes en estos grupos. En la fase I la lesión parahiliar se constató en 19 pacientes (70,37%), la lesión de la punta en 7 pacientes (63,63%) y por último la colapsante en 2 casos para un 50%, este resultado es coherente con publicaciones revisadas donde en la fase I la frecuencia está entre el 50 y el 70% para los tres tipos de lesiones de GESFI. En la fase II, la lesión parahiliar se

presentó en 1 paciente (3,70%) e igual número para la variante de la punta, que representa el 9,09%, sin aparecer casos con lesión colapsante para este grado de afectación renal. En la fase III, la categoría parahiliar se presentó en 2 pacientes (7,40%), la lesiones de la punta y colapsante en 1 paciente, 9,01% y 25 % respectivamente, mientras que en la fase V predomina la colapsante con 1 paciente (25%). A pesar de ser la colapsante la menos frecuente al comparar la con las demás variantes histológicas, en ella predominan las etapas avanzadas de la ERC, lo que reafirma de que se trata del tipo de lesión de peor pronóstico dentro de las formas histológicas de la GESFI aunque no se demostró significación estadística en nuestro estudio ($p=0,906$). El resto se comportó con la parahiliar con 5 pacientes (18,51%) y la lesión de la punta con 2 pacientes (18,18%) para la fase V de ERC. Resultados comparables son reportados por varios autores .44 -47

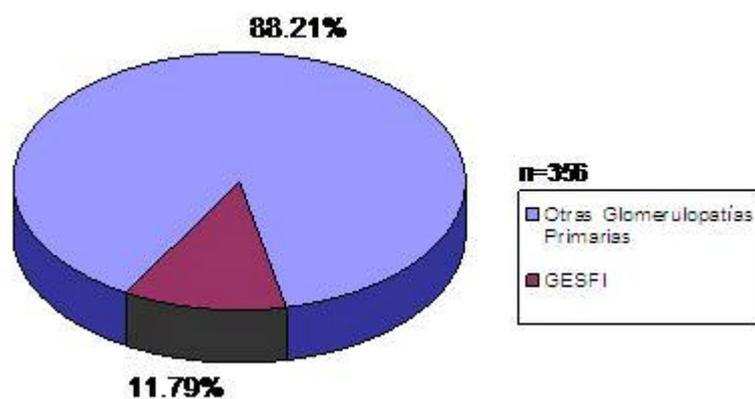


Gráfico 1. Distribución de las Glomerulopatías Primarias

GRUPOS DE EDADES	Sexo				Total	
	femenino		masculino		No.	%
	No.	%	No.	%		
Menos de 15 años	5	11,90	3	7,14	8	19,04
Entre 16 – 30 años	5	11,90	5	11,90	10	23,80
Entre 31 – 45 años	4	9,52	13	30,95	17	40,47
Entre 46 – 60 años	5	11,90	1	2,38	6	14,28
Más de 60 años	-	-	1	2,38	1	2,38
Total	19	45,23	23	54,75	42	100
$\bar{x} \pm S$	31,2 \pm 14.9 en		31,4 \pm 14.2		31,3 \pm 14.3	

Tabla 1. Distribución de pacientes según grupos de edades y sexo

Tipo histológico de lesión	No.	%
Parahiliar	27	64,25
De la Punta	11	28,20
Colapsante	4	10,25
Total	42	100

Tabla 2. Tipos histológicos de lesión glomerular en la GESFI. χ^2 BA= 19.857 $p > 0,05$

Tipo histológico de lesión	Color de la piel				Total		χ^2 BA	
	Blanca		Negra		No.	%		
	No.	%	No.	%				
Parahiliar	23	85,18	4	14,81	27	64,28	4,429	p=0,035*
De la Punta	8	72,72	3	27,27	11	26,19	0,222	p=0,638
Colapsante	1	25,00	3	75,00	4	9,52	2,996	p=0,083
Total	32	76,19	10	23,80	42	100	1,944	p=0,163

Tabla 3. Distribución de los pacientes según el color de la piel y el tipo histológico de lesión. * $p < 0.05$

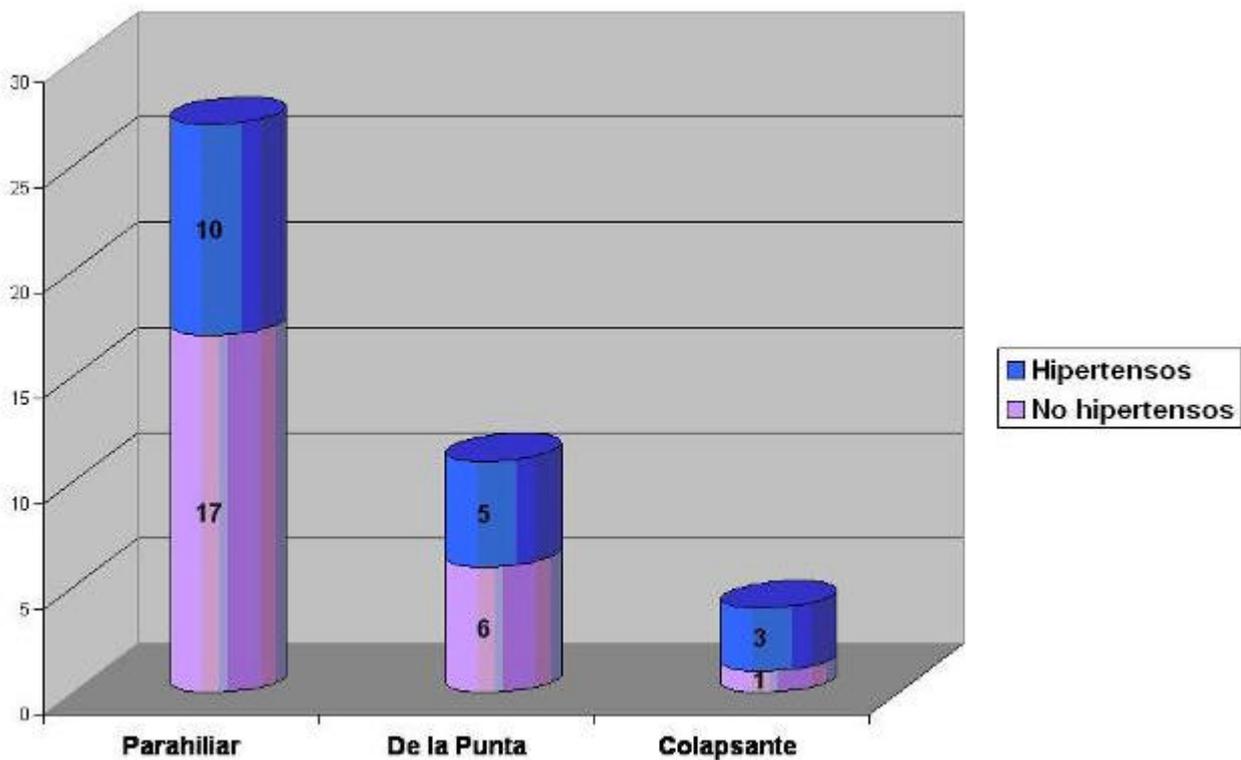


Gráfico 2. Distribución de pacientes hipertensos según tipo de lesión histológica de GESFI

Evolución clínica	Tipo de lesión						No.	%
	Parahiliar		De la Punta		Colapsante			
	No.	%	No.	%	No.	%		
Fase I	19	70,37	7	63,63	2	50,00	28	66,66
Fase II	1	3,70	1	9,09	-	-	2	4,76
Fase III	2	7,40	1	9,09	1	25,00	4	9,52
Fase V	5	18,51	2	18,18	1	25,00	8	19,04
Total	27	100	11	100	4	100	42	100

Tabla 5. Distribución de pacientes según el tipo de lesión histológica y la evolución clínica. $X^2 = 2.142$ $p = 0.906$

Conclusiones

Al analizar el comportamiento clínico-patológico de la GESFI, concluimos que: 1-Predominó el grupo de edades de 31-45 años y el sexo masculino en los casos estudiados. 2-El tipo de lesión histológica que con mayor frecuencia se presentó fue la parahiliar, la que afectó a los pacientes de color de piel blanca, mientras que la categoría colapsante se constató de manera preponderante en los pacientes de color de piel negra. 3-La forma de presentación clínica que más se constató, fue la proteinuria de rango nefrótico. 4 -Se evidenció que la lesión glomerular parahiliar fue la forma histológica que en menor grado presentó disfunción renal contrariamente a

la variante colapsante. 5-La hipertensión arterial acompañó a las diferentes formas histopatológicas de GESFI, la que mostró una connotación más relevante en los pacientes que evolucionaron a las diferentes fases de la ERC.

Bibliografía

1. Torra R, Badenas C, Martínez J, Carreras L, Poveda R, Darnel A. La glomeruloesclerosis segmentaria y focal: un término anatómo-patológico para diversas enfermedades. Estudio molecular. *Nefrología* 2001, 21(Supl 2): s8.
2. Tryggvason K, Pettersson E. Causes and consequences of proteinuria: the kidney filtration barrier and progressive renal failure. *J Intern Med* 2003, 254(3): 216-24.
3. Sakatsume M, Xie Y, Ueno M, Obayashi H, Goto S, Narita I, et al. Human glomerulonephritis accompanied by active cellular infiltrate show effector- T cells in the urine. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12: 2636-44.
4. Ferrario F, Rastaldi MP. Histopathological atlas of renal diseases: Minimal change disease and focal glomerulosclerosis. *J Nephrol* 2005, 18(1): 1-4.
5. Meyer TW, Lawrence We, Brenner BM: Dietary protein and the progression of renal disease. *Kidney Int* 24(Supl16): s243-s7, 1983.
6. Yuzawa Y, Matsuo S. Focal segmental glomerulosclerosis. *Nippon Rinsho* 2004, 62(10): 1837-41.
7. Abbate M, Zojac, Carna D, Cappitanio M, Bertani T, Remuzzi G: Progressive nephropathies overload of tubular cells with filtered proteins translates glomerular permeability dysfunction into cellular signal of interstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol* 1998, 9: 1213-23.
8. Bazzi C. Composition of proteinuria in primary glomerulonephritides: Association with tubulo-interstitial damage, outcome and response to therapy. *G Ital Nefrol* 2003, 20(4): 346-55.
9. Glassock RJ. Proteinuria. En: Massry, Glassock eds. *Textbook of Nephrology* 3a ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995, p 600-4.
10. Niang A, Hachim K, Zahiri K, Benhanem M, Ramdami B, Sqalli S et al. Primary focal segmental glomerulosclerosis in adults: response to treatment and outcome. *Dakar Med* 2004, 49(1): 13-6.
11. Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH. Primary glomerular disease. En: Brenner BM ed. *The Kidney* 6ta ed Vol II. Philadelphia: W. B Saunders, 2000, p 1263-1349.
12. Glassock RJ, Cohen AH, Adler SG. Primary glomerular diseases. En: Brenner BM ed. *The Kidney* 5a ed. Philadelphia W.B Saunders, 1996, p 1393-1444.
13. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16(16): 1061-8.
14. Dragovic D, Rosenstock JL, Wahl SJ, Panagopoulos G, De Vita MV, Michelis MF. Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis and an examination of demographic patterns. *Clin Nephrol* 2005, 63(1): 1-7.
15. Gordillo R. Enfermedades glomerulares. En: *Tratado de Nefrología*. Treviño A ed. Editorial Prado, México DF, 2003, p 577-612.
16. Kachgarian M. Lipoid nephrosis and focal sclerosis distinct entities of spectrum of disease. *Nephron* 1974, 13: 105-8.
17. Hass M, Meehan SM, Karrinson TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephritic syndrome. *A Comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997*. *Am J Kidney Dis* 1997, 30: 621-31.
18. Valery A, Barrisoni L, Appel G. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis. A clinicopathologic study. *Kidney Int* 1996, 50: 1734-46.
19. Cameron J.G. The enigma of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1996, 50(Suppl 57): s119-s31.
20. D` Agati U. Nephrology Forum: the many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994, 46: 1223-41.
21. United States Renal Data System: *USRDS 2001 Annual Data Report*. U.S. Department of Health and Human Services. The National Institute of Health, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Bethesda MD, 2001.
22. Lorenzo V, Torres A, Hernández D, Ayús JC. En: Sellarez LV eds. *Manual de Nefrología clínica, hipertensión arterial, diálisis y trasplante renal* 2a Ed. Madrid. Ediciones Harcourt SA, 2002, p 743-75.
23. Derarajan P, Spitzer A, Waros T. A biological characterization of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2002, 39: 625-36.
24. Fujisawa M, Lijita K, Ishimura T. Long - Term outcome of Focal Segmental Glomerulosclerosis after Japanese pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*, 2002, 17: 165-8.
25. Breganti EM, Russ GR, Mc Neil JJ, Atkins RC. Renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002, 347: 103-9.
26. Schwartz M.M. the Role of podocyte injure in the pathogenesis of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Renal Fail* 2002, 22: 623-84.
27. Schwartz MM, Kortel SM, Ridell JJ. Primary focal segmental glomerular sclerosis in adults. Prognostic value of histologic variants. *Am J Kidney Dis* 1995, 25: 847-52.
28. Winn MP. Not all in the family. Mutations of Podocin. *Soc. Nephrol* 2002, 13: 577-9.
29. Belton WT, Rohman E. Pathogenesis of focal glomerulosclerosis. *Nephron* 2001, 88: 6-13.
30. Savin VJ, Sharma R, Sharma M. Circulating factor associated UIT increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Eng J Med* 1996, 334: 878-83.
31. Espinosa DM, Florín J, Benítez MC, Alvarez CZ, Levy ON, Carzola N. Síndrome nefrótico por glomeruloesclerosis segmentaria y focal, estudio clínico histológico. II Congreso Internacional de Nefrología por Internet, 2001.
32. Praga M: *Tratamiento de las glomerulonefritis crónicas*. *Nefrología* 1998,18 (Supl 6): s62-s81.
33. Igulli E, Tejani A. Focal Segmental Glomerulosclerosis in Children. *Curr Opin Pediatr* 1995, 7: 176-81.
34. Kerjaschki D. Caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. *J Clin Invest* 2001, 108: 1583-7.
35. Barrat TM, Clark G. Minimal Change Nephrotic Syndrome and Focal Segmental Glomerulosclerosis. En: *Pediatric Nephrology*. Hollyday MA, Barrat TM eds. Williams and Wilkins Baltimore. Philadelphia 3ra Ed, 1994, p 764-787.
36. Egido J, Alcázar R. Dosificación de las enfermedades glomerulares. En: Avedaño HL eds. *Nefrología Clínica* 1a Ed Madrid. Editorial Medicina Panamericana, 1998, p 242-57.
37. Achiardi R. Proteinuria y síndrome nefrótico. En: *Fundamentos de Medicina*. Nefrología. Borrero J, Montero G 4a ed. Corporación para investigaciones biológicas. Medellín Colombia, 2003: p 280-96.
38. Hernández D, Parra G, Rodríguez-Iturbe B, García S. Anomalías urinarias y su tratamiento. En: Sellarez LV eds. *Manual de Nefrología clínica, hipertensión arterial, diálisis y trasplante renal* 2a Ed. Madrid. Ediciones Harcourt SA, 2002, p 4-49.
39. Rose BD. Differential diagnosis of glomerular disease. Up to date 9.1, 2000.
40. Roca R. Enfermedades glomerulares En: *Temas de Medicina Interna Segunda Parte* 4a ed. La Habana ECIMED, 2002, p 97-120.
41. D` Agati V: The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994, 46: 1223-41.
42. Fogo A, Ichikawa I: Focal segmental glomerulosclerosis. A view and review. *Pediatr Nephrol* 1996, 10: 374-91.
43. Fogo AB: Mesangial matrix modulation and glomerulosclerosis. *Exp Nephrol* 1999, 7: 147-59.
44. Oikawa T, Freeman M, Lo W, Vaughan DE, Fogo A: Modulation of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in vivo: A new mechanism for the anti-fibrotic effect of renin-angiotensin inhibition. *Kidney Int* 1995, 51: 164-72.
45. Fogo A, Glick AD, Horn SL, Horn RG: Is focal segmental glomerulosclerosis really focal? Distribution of lesions in adults and children. *Kidney Int* 1995, 47: 1690-96.
46. Fogo A, Hawkins EP, Berry PL, Glick AD, Chiang ML, MacDonell JR, et al. Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1990, 8: 115-23.
47. Combs HL, Shankland SJ, Setter SV,

Hudkins KL, Alpers CE. Expression of the cyclin kinase inhibitor p27 in developing and mature human kidney. *Kidney Int* 1998, 53: 892-96. 48. Li B, Khanna A, Sharma V, Singh T, Suthanthiran M, August P. TGF-beta 1 DNA polymorphisms, protein levels, and blood pressure. *Hipertension* 1999, 33: 271-5.

Web mantenido y actualizado por el [Servicio de informática](#) uclm. Modificado: 29/09/2005 21:56:28