

LESIONES GLOMERULARES EN NECROSIS PAPILAR RENAL EXPERIMENTAL. GLOMERULOESCLEROSIS Y HIALINOSIS FOCAL Y SEGMENTARIA COMO CONSECUENCIA TARDIA.*

Guillermo Murray C.

Valerie von Stowasser H.

Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

*Financiado parcialmente por Proyecto 1409, DTI, Universidad de Chile.

RESUMEN

Ratas hembras fueron inyectadas intravenosamente con Corhidrato de Bromoetilamina (BEA). Un porcentaje significativo desarrolló necrosis papilar renal bilateral e insuficiencia renal. A partir de los 7 días se pudo observar lesiones glomerulares: depósitos electrondensos principalmente sub-endoteliales, escasa hiper celularidad y aumento de matriz mesangial. En estos depósitos se pudo demostrar gamma globulina de rata. A los 300 días de evolución se encontró desarrollo espontáneo de Glomerulo- esclerosis y Hialinosis Focal y Segmentaria, enteramente similar a la humana. Se sugiere como patogenia una hiperfunción glomerular. Se enfatiza su desarrollo como una complicación tardía de una nefropatía previa, al igual que su desarrollo espontáneo y, por ende, su manera similar de aparición a lo que sucede en enfermos con una nefropatía crónica avanzada.

INTRODUCCION

Las lesiones glomerulares focales y segmentarias son un desafío para el patólogo renal. En los últimos años ha despertado gran interés una lesión compleja caracterizada por la ocurrencia focal y segmentaria de una combinación variable de esclerosis y

hialinosis. Los primeros afectados son los glomérulos yuxtamedulares (1). La presencia de material hialino permite una mejor identificación de la lesión, en especial su diferenciación de otros tipos de esclerosis glomerular (2). La presencia intracapilar de material hialino, inportante y característica, aunque no siempre presente, nos ha motivado para llamar a esta lesión «Glomeruloesclerosis y Hialinosis focal y segmentaria» (GEHFS), siguiendo a Heptinstall (2).

Para hacerse una idea del interés creciente en la GEHFS baste recordar que en la primera edición del libro de Heptinstall (3) había poco más de 10 líneas incluidas en el capítulo de «Nefrosis lipoídea»; mientras que en la edición actual (4) hay más de 20 páginas escritas sobre el tema.

En 1925 Fahr describió el mismo tipo de lesiones al escribir sobre Nefrosis lipoídea, pero fué Rich (1) el que caracterizó mejor la lesión, incluyendo sus características topográficas. En ese momento se consideró que GEHFS era la base estructural de aquellos casos de Nefrosis lipoídea (Cambios o Lesiones Glomerulares Mínimas) que iban a la insuficiencia renal (5). Más tarde se produjo una aceptación progresiva de la idea de que GEHFS era una de las diferentes lesiones subyacentes a un síndrome nefrótico (6). Se discute su relación con el cuadro de Lesiones mínimas glomerulares y el de Glomerulonefritis proliferativa mesangial (7).

Hace algunos años, describimos las lesiones glomerulares en ratas con una necrosis papilar previa, inducida por la inyección intravenosa de Clorhidrato de Bromoetilamina (BEA) (8). En forma rápida las ratas desarrollaron necrosis papilar renal bilateral (9),

BETACAR®

BETABLOQUEADOR CARDIOSELECTIVO DE DOSIS UNICA DIARIA

INDICACIONES

- Hipertensión arterial
- Angina de pecho
- Tratamiento post-infarto
- Síndromes cardiovasculares funcionales
- Puede emplearse como tratamiento único o asociado a diuréticos u otra terapia cardiovascular.

EFFECTOS LATERALES

Por su cardioselectividad e hidrofiliidad, son escasos. Puede presentarse especialmente bradicardia, cansancio, pesadillas, molestias gastrointestinales.

POSOLOGIA

50 a 100 mg. diarios en una dosis única.

FORMULA Y PRESENTACION

Betacar® 50 mg.

Cada comprimido contiene Atenolol 50 mg.
Envase con 20 comprimidos.

Betacar® 100 mg.

Cada comprimido contiene Atenolol 100 mg.
Envase con 20 comprimidos.



ALFA-D®

ALFACALCIDOL

Terapéutica de avanzada en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, osteomalacia y osteodistrofia renal.

Indicaciones

Osteoporosis senil y postmenopáusica. Osteopatía renal (osteodistrofia renal), especialmente en aquellos pacientes sometidos a diálisis. Raquitismo nutricional malabsortivo. Raquitismo y osteomalacia por pseudodeficiencia (tipo vitamina D-dependiente). Raquitismo hipofosfatémico resistente a la Vitamina D y osteomalacia. Hipoparatiroidismo idiopático o quirúrgico. Hipocalcemia neonatal. Hiperparatiroidismo.

Posología

Las dosis iniciales recomendadas para todas las indicaciones, excepto osteoporosis, son:

- Adultos y niños de más de 20 Kg. de peso: 1 mcg/día.
- Niños de menos de 20 Kg. de peso: 0,05 mcg/Kg./día.
- Pacientes ancianos: 0,5 mcg/día.

En osteoporosis la dosis inicial recomendada es de 0,5 mcg/día, la cual no debe ser excedida.

Presentación

Alfa-D 0,25 mcg. Envase con 30 cápsulas de gelatina blanda.
Alfa-D 1 mcg. Envase con 20 cápsulas de gelatina blanda.



apareciendo más tarde las lesiones glomerulares. Estas consistían en una leve hiper celularidad y se observaban depósitos electrondensos principalmente subendoteliales y, en menor cuantía, sub-epiteliales. Se demostró gammaglobulina de rata en los depósitos (8). El presente trabajo informa de observaciones aún posteriores en el mismo modelo experimental, con el desarrollo de lesiones focales y segmentarias en ratas que sobrevivieron un tiempo prolongado después de la necrosis papilar inicial.

MATERIAL Y METODOS

El grupo experimental estaba compuesto por 35 ratas hembras de la cepa Donrju, con un peso de 220-250 g, las que recibieron una inyección intravenosa de 50 mg de BEA (solución acuosa al 10%). Se mantuvieron en condiciones dietéticas habituales, al igual que un grupo de 5 animales pareados por sexo y peso, normales, que sirvieron de controles. El grupo experimental se sacrificó a los 7, 15, 60, 180 y 300 días post BEA, por exsanguinación bajo anestesia etérea. Muestras coronales de tejido renal, incluyendo el área de la papila, se fijaron en glutaraldehído al 2,5% en buffer fosfato 0.1M, pH 7.4, y se postfijaron en OsO₄ al 2%. Fueron incluidos en Poly Bed 812*. Cortes de 0,5-1 um fueron teñidos con Azul de Toluidina y se examinaron a microscopía óptica. Cortes ultrafinos de 40 nm promedio se obtuvieron en un ultramicrotomo Porter Blum MT 2B, se tiñeron con sales de plomo y de uranilo y se examinaron en microscopios electrónicos Philips 301 y Zeiss EM 109. El grupo control recibió el mismo tratamiento del grupo experimental, exceptuando la administración de BEA.

RESULTADOS

Microscopía óptica:

A los 60 y 180 días se observó glomeruloesclerosis focal y segmentaria, en forma de áreas periféricas frecuentemente adherentes a la cápsula de Bowman. No se observó otros cambios en el glomérulo, pero había atrofia tubular focal con fibrosis intersticial e infiltrado mononuclear inflamatorio (Fig.2).

* Polysciences, Inc. Warrington, PA18976, USA.

A los 300 días no hubo dificultad en identificar lesiones de GEHFS, ocasionalmente con células espumosas en la vecindad del material hialino, las que aparecían como intracapilares. La totalidad de la lesión -esclerosis, hialinosis y células espumosas- era periférica, con frecuencia cerca del polo vascular del glomérulo y con adherencias a la cápsula de Bowman. La membrana basal capilar era poco definida y poco nítida en las áreas con material hialino intracapilar (Figs.2 y 4). Los podocitos frecuentemente aparecían vacuolados.

Animales normales de la misma edad no presentaban alteraciones glomerulares ni túbulointersticiales (Fig.1). Aún en etapas avanzadas sólo se observó un escaso número de glomérulos obsoletos.

5 de los 35 animales experimentales alcanzaron la etapa de 300 días, todos ellos con GEHFS fácilmente identificable (Figs. 2, 3 y 4).

Microscopía electrónica

Animales controles no presentaban patología (Fig.5), salvo muy ocasionales, leves y segmentarios incrementos de matriz mesangial, que, en todo caso, no ameritaban ser llamados esclerosis.

En cuanto a los animales experimentales, la patología más relevante y evolucionada se observó a los 300 días. En los glomérulos más dañados se observaban áreas periféricas de esclerosis y adherencias a la cápsula de Bowman. Las células epiteliales viscerales o podocitos tenían signos de daño, muchos de ellos parcial o totalmente despegados de la membrana basal capilar (Figs.6 y 7). Presentaban alteraciones degenerativas y/o necróticas, ocasionalmente con gotas densas en el citoplasma (Fig.9). Entre el podocito despegado y la membrana basal capilar se observaba material filamentoso de densidad moderada (Fig.7). Material similar, probablemente con el agregado de algunos restos celulares, estaba presente en el espacio urinario, entre los podocitos y la membrana basal de la cápsula de Bowman (Fig.6 y 7). Material más denso y de aspecto más similar a la membrana basal estaba presente también entre los

podocitos y la membrana basal capilar y entre los podocitos y la membrana basal de la cápsula de Bowman. Los podocitos en contacto con este material mostraban alguna semejanza con las células epiteliales parietales (células de la cápsula de Bowman). Aunque era frecuente observar largos segmentos de borramiento de pedicelos con aplicación del citoplasma del podocito a la membrana basal capilar (Fig.9), también era frecuente ver despegamiento podocitario de la membrana basal capilar. En ocasiones, sólo fragmentos celulares o bien pedicelos bastante completos permanecían unidos a la membrana basal capilar (Figs.8 y 9). Se solían observar grandes espacios vacíos, especie de vacuolas, limitados por lenguetas de citoplasma atenuado de podocitos. Estos espacios en ocasiones se extendían sobre más de un capilar, y, en ocasiones parecían comunicar con el espacio urinario (Figs.6 y 9).

La membrana basal capilar aparecía con su estructura perdida en las áreas de GEHFS, con densidad electrónica irregular (Fig.8). En algunos segmentos era aún posible observar las láminas raras (Fig.6), pero en general era difícil apreciar detalles de la membrana basal. En áreas muy dañadas era complejo el poder delimitar la membrana basal capilar de un material denso y homogéneo, extramembranoso. En parte este material denso aparecía como sobre la membrana basal capilar original y, en parte parecía reemplazarla, con continuidad entre ambas imágenes (Fig.7).

Las células endoteliales también demostraban daño, que iba desde despegamiento de la membrana basal y/o ensanchamiento de la lámina rara interna (Fig.6) hasta la verdadera desaparición de ellas, dejando sólo algunos restos in situ (Figs.7 y 8). En este último caso era habitual ver células espumosas intracapilares. Era difícil decidir si las células espumosas derivaban de células endoteliales, o si sólo había una similitud topográfica entre ambos tipos celulares.. Además de las células espumosas había también depósitos de mayor densidad que la membrana basal capilar (Fig.8) y que, en ocasiones, eran difíciles de diferenciar unos de otra (Fig.7). Eran intracapilares,

de modo que había contacto íntimo entre ellos y las células espumosas: correspondían a los depósitos hialinos vistos al microscopio óptico. Ocasionalmente era posible observar una zona más densa, periférica, en estos depósitos, justo en el área de aposición con una membrana basal capilar muy dañada (Fig.7). Los depósitos mismos eran finamente granulares y densos.

Las células mesangiales estaban vacuoladas, con signos de daño, en medio de una matriz mesangial aumentada, la que, junto con colapso capilar variable, daba lugar a áreas de esclerosis (Figs.6, 8 y 9).

La cápsula de Bowman presentaba alteraciones obvias. Las células epiteliales parietales estaban ausentes, en general, en las áreas de GEHFS y adherencias (Fig.7), o sólo se apreciaban algunos restos celulares (Fig.6). El material fibrilar descrito previamente entre las asas capilares y la membrana basal de la cápsula de Bowman parecía condensarse sobre ella en haces irregularmente paralelos (Figs.6 y 7). Más alejado de la cápsula de Bowman, este material fibrilar era aún más irregular, siguiendo un curso ondulado, casi circular. En ocasiones parecía condensarse nuevamente en la vecindad de algunos podocitos.

DISCUSION

Las lesiones de GEHFS observadas en animales de 300 días de evolución post BEA eran en todo similares a las que se pueden ver en seres humanos.

La esclerosis glomerular, es decir el colapso capilar más el incremento de matriz mesangial (10, 2), era la primera lesión observable en las áreas de GEHFS, por lo tanto estaba prácticamente siempre presente. Se observaba como una lesión focal y segmentaria, aunque en etapas tardías era casi global, pero siempre focal. Como una lesión solitaria, mirada aisladamente, es difícil de separar de una glomerulonefritis proliferativa en cicatrización, ya sea una de tipo focal (2) o una difusa (11, 13). Esta distinción no fué un problema para nosotros, ya que la lesión original en nuestros animales era sólo levemente

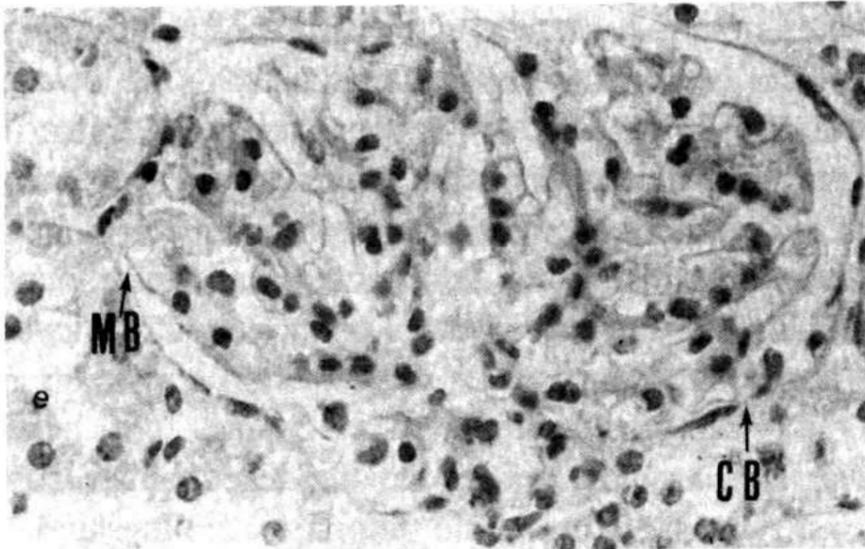


Fig.1. Glomérulo normal, grupo control (x 312)

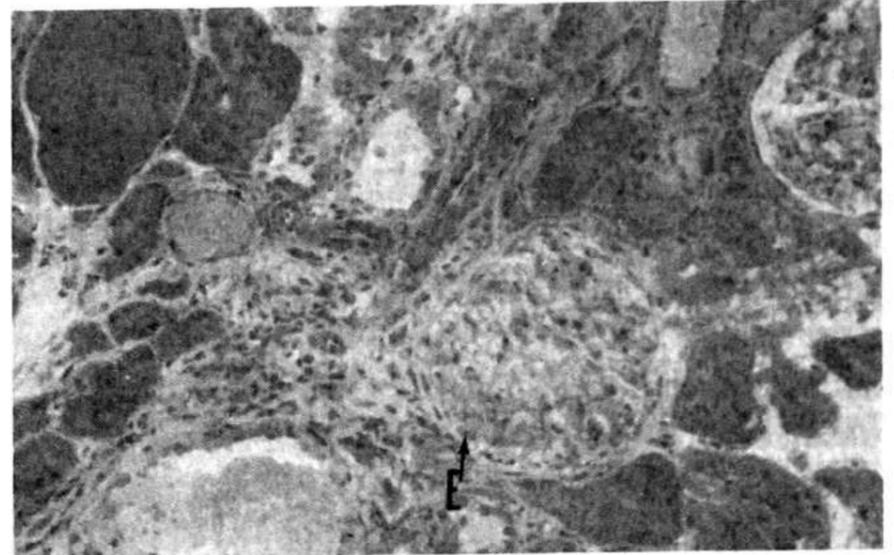


Fig.2. Esclerosis segmentaria con leve hipercelularidad. Se puede observar engrosamiento y laminación segmentaria de la cápsula de Bowman. Véase la atrofia tubular y la escasa inflamación mononuclear en el intersticio. Grupo experimental, 180 días (x 123)

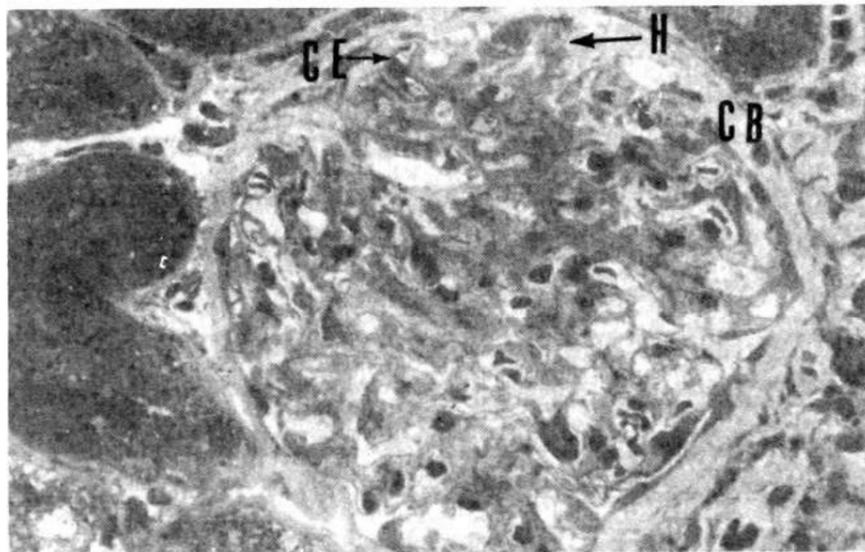


Fig.3. Area de GEHFS con depósitos hialinos intracapilares y células espumosas, membrana basal glomerular imprecisa y material interpuesto entre láminas de membrana basal de cápsula de Bowman. No hay hipercelularidad. Grupo experimental, 300 días (x 312)

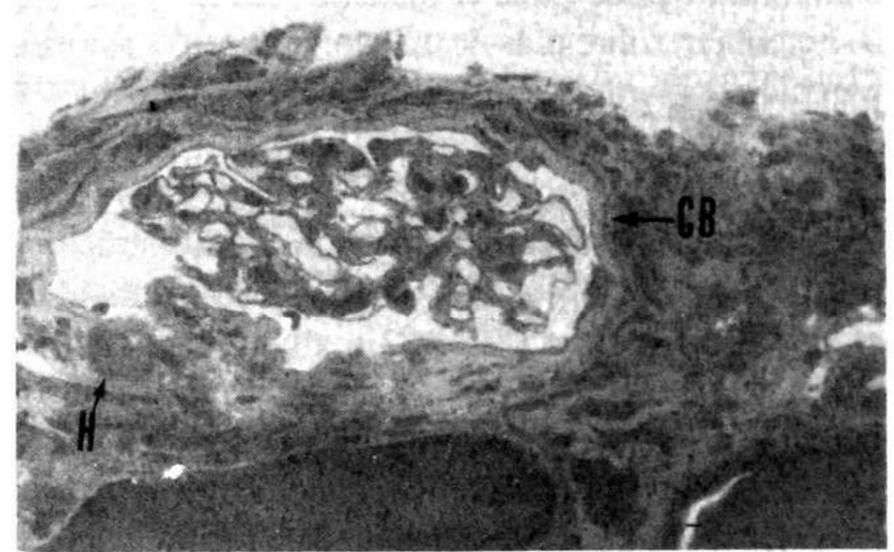


Fig.4. Area de GEHFS con adherencia a la cápsula de Bowman. Grupo experimental, 300 días (x 312)



Fig.5. Glomérulo normal, parcial. Grupo control (x 15.000)



Fig.6. Area de GEHFS con podocitos dañados y despegados. Hay material filamentos entre los podocitos y la membrana basal de la cápsula de Bowman. Véase el podocito sobre el material filamentos y, en parte, alcanzando la membrana basal capilar, que aparece con poca definición. Cerca de la cápsula de Bowman hay lo que parece ser restos celulares. Grupo experimental, 300 días (x 3.135)

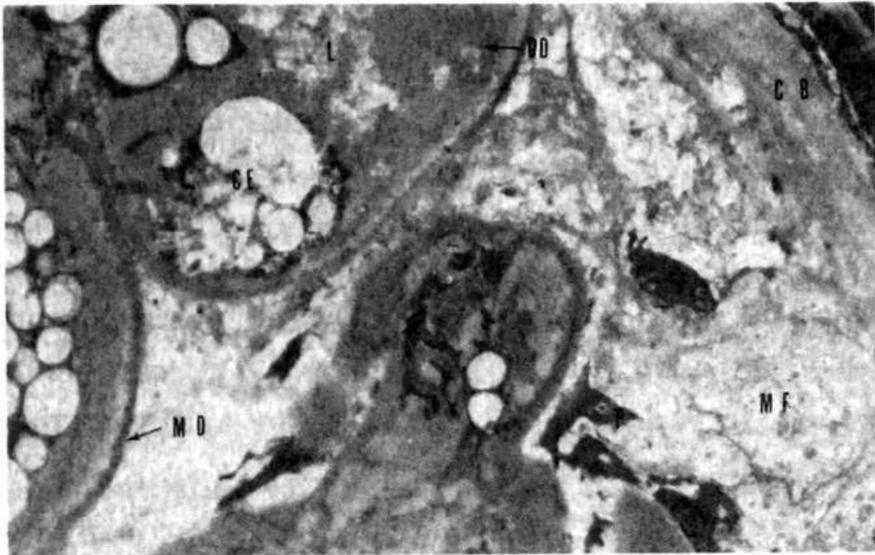


Fig.7. Similar a Fig.6. Hay células espumosas intracapilares con depósitos densos (hialinos) alrededor de ellas. Material denso, en parte extramembranoso y en parte reemplazando la membrana basal capilar. Los podocitos aparecen dañados. Grupo experimental, 300 días (x 5.610)

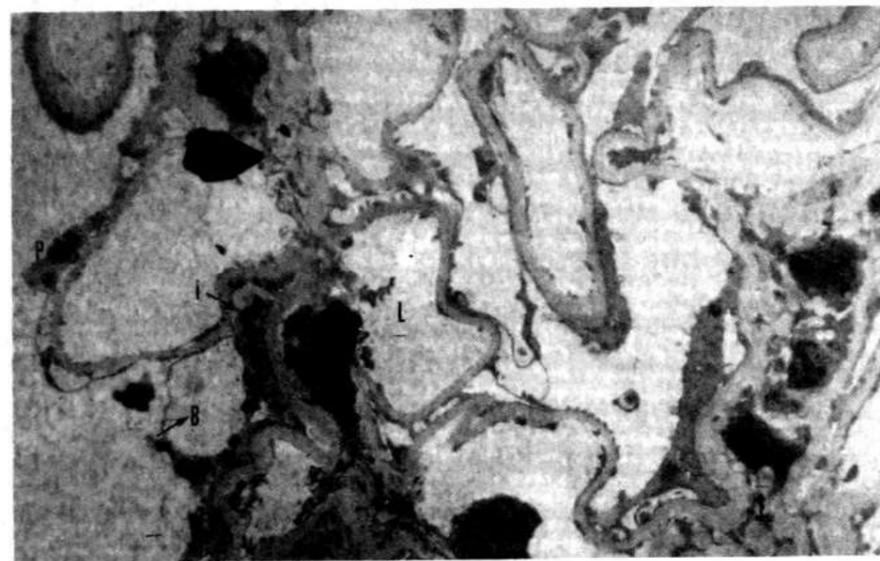


Fig.9. Inclusiones densas en citoplasma de podocitos, parcialmente despegados. Hay «bolsillos» con aparente comunicación con el espacio urinario. Grupo experimental, 300 días; zona alejada de la lesión de GEHFS (x 4.725)

proliferativa (8). Si a la esclerosis se le agregaba la hialinosis, era más simple identificar la GEHFS. La hialinosis aparecía como extensos depósitos electrondensos intracapilares, generalmente de un aspecto finamente granular. Menos obvios eran los depósitos mesangiales o paramesangiales (Fig.8) (6, 14, 15). Había una frecuente asociación con células espumosas intracapilares de origen desconocido (Fig.7). En el estudio actual no fué posible identificar estas células, en parte por estar dañadas y marcadamente vacuoladas. No pudimos decidir sobre su naturaleza, ya sea endotelial (6), mesangial (16), o endotelial y macrofágico (15). Las células mesangiales también estaban vacuoladas e

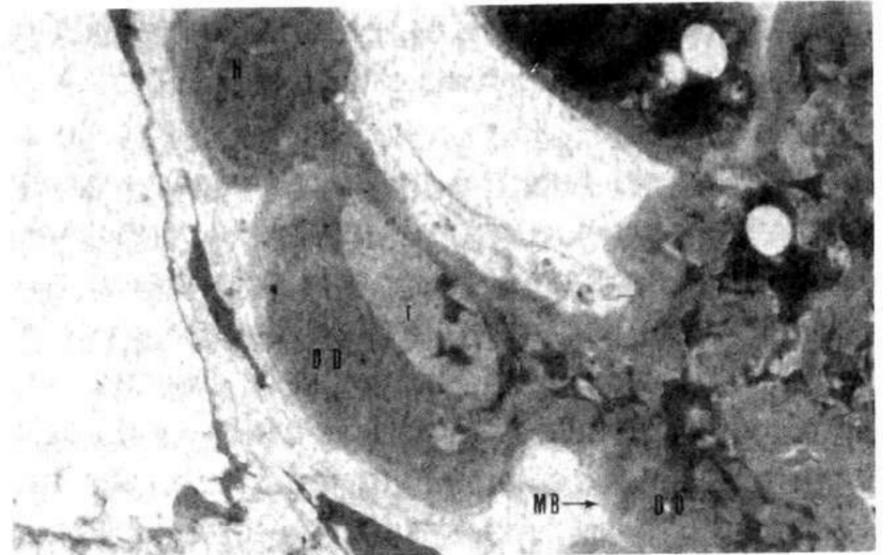


Fig.8. Similar a las microfotografías previas. Véase la membrana basal capilar difuminada, depósitos hialinos intracapilares y restos celulares indeterminados (¿endoteliales?). Células mesangiales vacuoladas y dañadas se ven en un área de esclerosis; hay depósitos densos paramesangiales poco definidos. Grupo experimental, 300 días (x 9.405)

indudablemente dañadas (Fig.8). Watanabe et al.(17) afirmaron que las células espumosas glomerulares pueden ser de origen monocítico o mesangial, pero su modelo experimental es bastante diferente al nuestro. Aún admitiendo que la hiperlipemia es uno de los hechos del síndrome nefrótico, hay sólo una leve similitud con una hipercolesterolemia inducida por dieta. La observación de vacuolas en las células mesangiales no significa que éstas eran las células que aparecían como células espumosas intracapilares; tampoco vimos la interposición mesangial descrita por Couser et al. (18), con raras excepciones. Pensamos que una posibilidad para explicar el origen de estas células espumosas es una alteración metabólica en células previamente dañadas. En este sentido, el aspecto morfológico de las células espumosas podría ser asumido por células mesangiales o endoteliales. Aún la posibilidad de llegada de células mononucleares por vía sanguínea no podría ser descartada, aunque la hiperplasia no era una característica de nuestro material (Figs.2, 3 y 4).

En la membrana basal de los capilares glomerulares había algunas interesantes alteraciones. Se observaba un cambio en la densidad electrónica de la lámina densa, la que aparecía imprecisa en áreas de GEHFS (Figs.6, 7 y 8) (19). A veces la lámina rara interna

estaba ensanchada (Fig.6), en otras ocasiones la lámina rara externa parecía estarlo (Fig. 7).

Al parecer, el material denso visto en posición extramembranosa, o en otros lugares reemplazando la membrana basal, parecería originarse por condensación del material fibrilar presente en el espacio urinario (Fig. 7). No se puede descartar que corresponda, al menos en parte, a restos celulares y, en parte, a síntesis celular. El material presente sobre la membrana basal capilar parecía en continuidad con el que estaba presente en el espacio urinario. Era difícil decir si, en realidad, el material estaba sobre la membrana basal o en la membrana basal misma, en la lámina rara externa (Fíg.7). En focos de franca GEHFS había colapso capilar y replegamientos de la membrana basal.

El despegamiento de las células epiteliales viscerales desde la membrana basal ha despertado mucho interés (2, 15, 18, 29). En el material nuestro ésta lesión estaba presente en las zonas de GEHFS (Figs.6, 7 y 8), pero también en áreas alejadas. Las células epiteliales viscerales despegadas aparecían generalmente con aspecto de daño o necrosis (Fig.7). Sin embargo, estaban asociadas a material similar a la membrana basal, sugiriendo síntesis de él por éstas células (Figs.6, 7 y 8). Este material extracelular solía llenar el espacio entre el podocito despegado y la membrana basal glomerular, manteniendo así una relación relativamente normal (Figs.7 y 8). Un hecho similar ocurría entre la membrana basal de la cápsula de Bowman y células aisladas en el espacio urinario, estando estas células en relación a material fibrilar presente allí (Fig.6). Uno se puede preguntar si éstas células son originalmente células epiteliales parietales o viscerales; ocasionalmente tenían atributos de ambos tipos de células, al menos de posición (Fíg.6). El interrogante podría considerarse sólo de interés académico. Cohen et al.(26) afirmó que ambos tipos celulares pueden participar en lo que él llamó «Etapa 3: restitución, reconstitución y reorganización» de la degeneración podocitaria en la enfermedad renal humana. Si se recuerda el desarrollo embriológico del nefrón, se puede aceptar la posibilidad de intercambio de ambos tipos celulares.

No era raro observar lo que puede ser la primera etapa del despegamiento podocitario, esto es, la aparición de espacios ópticamente vacíos entre la membrana plasmática del podocito y la membrana basal no cubierta por pedicelos o sólo con fragmentos de ellos (Figs.6 y 9). Estos espacios han sido denominados «bolsillos», los que a veces parecen comunicar con el espacio urinario (24, 27) (Fíg.9). Lo más probable es que estos «bolsillos» correspondan a las vacuolas vistas por microscopía óptica.

La membrana basal de la cápsula de Bowman también aparece alterada en las zonas de GEHFS. En algunos segmentos era todavía identificable, pero en otros se confundía con el material que llenaba el espacio entre la cápsula de Bowman y los capilares glomerulares (Fig.6). Se observaba laminada, o bien como si el material fibrilar cercano se hubiera condensado sobre la membrana basal original. Algunos restos celulares aparecían interpuestos entre las láminas de la membrana basal. Este tipo de alteración nos interesó pues lo habíamos observado en casos de glomerulonefritis con crecientes epiteliales; donde la formación de una nueva membrana basal, por dentro de las células del creciente lo aislaba, dejándolo en una posición extraglomerular. En diversas ocasiones hemos visto el resultado de este fenómeno, con la reaparición de espacio urinario en un glomérulo que previamente lo había perdido por el creciente, en una verdadera autoreparación glomerular (observaciones no publicadas) (Figs.2, 3 y 4).

Elema y Arends (19) informaron que ratas hembras eran resistentes al desarrollo espontáneo de GEHFS. Distintos modelos experimentales de GEHFS han empleado siempre ratas machos (15, 18-20, 22, 23, 25, 27-32). En nuestro caso, siempre hemos empleado ratas hembras, en las que se ha desarrollado GEHFS. El grupo control, también hembras, no desarrolló esta lesión, en concordancia con lo manifestado por Elema y Arends (19). Es importante señalar que el trabajo de estos autores se hizo en animales normales con dieta normal, con aparición de las lesiones de GEHFS en todos los machos a partir de los 8,5 meses en adelante, aunque lesiones esporádicas se podían encontrar en machos de 3,5 meses. Nuestros animales

tenían de 2 a 2,5 meses en el momento de la administración de BEA. Las lesiones de GEHFS estaban bien desarrolladas 10 meses más tarde, esto es, en animales de un año de edad o más. Ratas hembras de la misma edad, normales, no tenían lesiones de este tipo. De este modo, la secuencia de hechos parecía ser: ratas hembras normales que sufren una necrosis papilar renal (por BEA) desarrollan lesiones glomerulares compatibles con un mecanismo inmunológico de daño (complejos inmunes) y, a largo plazo, desarrollan GEHFS como una manifestación de probable hiperfunción de nefrones remanentes (27). La necrosis papilar original (9) y las consecuencias de ella derivadas, incluyendo las lesiones glomerulares (8), significaban gran daño al riñón. Hay que tener presente que los riñones de rata son unipapilares, de modo que la amputación de parte importante del parénquima, con cicatrización posterior, era una alteración morfofisiológica importante. No era sorprendente, por lo tanto, el desarrollo, a largo plazo, de una lesión que revelaba la incapacidad para compensar la función perdida por la destrucción tisular, aún con el intento de una hiperfunción patológica (33). En nuestro modelo experimental no pareció posible establecer una relación directa entre la lesión original de la papila y la GEHFS; tampoco las lesiones glomerulares precoces (8) eran parte esencial de las lesiones tardías de GEHFS.

CONCLUSIONES

Nos interesó comunicar el desarrollo de GEHFS como una complicación tardía de una glomerulopatía supuestamente de origen inmunológico, a su vez secundaria a la destrucción papilar. En este sentido, el hallazgo de GEHFS tiene una secuencia similar a la que se establece en seres humanos. Creemos que este modelo de GEHFS tiene el mérito de desarrollarse espontáneamente en animales con un daño renal crónico (remoto), es decir es una complicación tardía que, por tratarse de un modelo experimental, tiene antecedentes conocidos y definidos: desgraciadamente este hecho no se da, la mayor parte de las veces, en los enfermos renales.

SUMMARY

A chronic nephropathy was induced in female rats through the intravenous injection of Bromoethylamine Hydrochloride, that promoted bilateral renal papillary necrosis. Glomerular lesions appeared, in general of the type seen in immune complex glomerulopathy. Focal Segmental Glomerulosclerosis and Hyalinosis developed spontaneously at 300 days of evolution, with a lesion entirely similar to that seen in human beings with advanced renal disease.

Glomerular hyperfunction as the pathogenesis is suggested.

PALABRAS CLAVES

Glomeruloesclerosis Focal, Glomerulonefritis crónica, Glomeruloesclerosis experimental, Hialinosis Focal, Daño podocitario.

GLOSARIO

- CB : Membrana basal de la cápsula de Bowman
- L : Lumen capilar
- MF : Material filamentoso
- MD : Material denso
- DD : Depósito denso
- r : Restos celulares
- E : Esclerosis
- M : Mesangio
- P : Podocito
- B : «Bolsillo»
- H : Hialinosis
- MB : Membrana basal del capilar glomerular
- I : Inclusiones
- CE : Células espumosas
- CM : Células mesangiales

REFERENCIAS

1. Rich, A.R. A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipid nephrosis. Bull. Johns Hopkins Hosp. 1957;100:173-186

2. Heptinstall, R.H. Focal segmental glomerulosclerosis. En: Heptinstall, R.H. Pathology of the kidney. 3a.edición. Boston: Little Brown. pp.676-696.1983
3. Heptinstall, R.H. Lipoid Nephrosis. En: Heptinstall,R.H. Pathology of the kidney. 1a edición. Boston: Little Brown. p. 378. 1966
4. Heptinstall,R.H. Focal segmental glomerulosclerosis. En: Heptinstall, R.H. Pathology of the kidney. 4a.edición. Boston: Little Brown. pp.814-842.1992
5. Hayslett, J.P., Krassner, L.S., Bensch, K.G., Kashgarian,M., Epstein, F.H. Progression of «Lipoid Nephrosis» to renal insufficiency. New Eng.J.Med. 1969; 281:181-186
6. Hyman,L.R., Burkholder, P.M. Focal sclerosing glomerulonephropathy with segmental Hyalinosis: a clinicopathologic analysis. Lab. Invest. 1973; 28:533-544
7. Silva,F.G. Hogg,R.J. Minimal change Nephrotic syndrome-Focal Sclerosis complex (including IgM nephropathy and diffuse mesangial hypercellularity). En: Tisher, C.C., Brenner, B.M. Renal Pathology. 1a.edición. Philadelphia: J.B.Lippincott Co. pp.265-339.1989
8. Murray,G., von Stowasser,V. Glomerular lesions in experimental papillary necrosis. Ultrastructural and some pathogenic considerations. Br.J. exp. Path. 1976;57:23-29
9. Murray, G., Wyllie, R.G., Hill, G.S., Ramsden, P.W., Heptinstall,R.H. Experimental papillary necrosis of the kidney. I. Morphologic and functional data. Am.J.Pathol. 1972;67 :285-302
10. Kincaid-Smith, P., Yeung,C.K. Focal and segmental proliferative glomerulonephritis, focal and segmental Hyalinosis and sclerosis, and focal sclerosis in the adult. En: Progress in Glomerulonephritis. Kincaid-Smith,P., d'Apice, A.J.F., Atkins, R.C. New York: Wiley. pp.231-243.1979
11. Brown, C.B., Cameron, J.S., Turner,D.R., Chantler, C.,- Ogg,C.S., Williams,D.G., Bewik,M. Focal segmental glomerulosclerosis with rapid decline in renal function (Malignant FSGS). Clin. Nephrol.1978; 10:51-61
12. Cameron, J.S. The problem of focal segmental glomerulosclerosis. En: Progress in Glomerulonephritis. Kincaid-Smith, P. ,d' Apice, A.J.F., Atkins, R.C. New York: Wiley. pp.231-243.1979
13. Cameron, J.S. The natural history of glomerulonephritis. En: Renal Disease. 4a.edición. Black,D. ,Jones,N.F. Oxford: Blackwell. pp.329-382. 1979
14. Velosa, J.A., Donadio, J.V., Holley,K.E. Focal sclerosing glomerulonephropathy; a clinicopathologic study. Mayo Clin. Proc. 1975;50:121-133.
15. Glasser,R.J., Velosa,J .A., Michael ,A.F. Experimental model of focal sclerosis. I. Relationship to protein excretion in aminonucleoside nephrosis. Lab.Invest. 1977;36:519-526.
16. Jenis,E.H., Teichman,S., Briggs,W.A., Sandler,P., Hollerman,C.E., Caliagno,P.L., Knieser ,M.R., Jensen,G.E., Valeski ,J.E. Focal segmental glomerulosclerosis. Amer .J .Med. 1974; 57:695-705
17. Watanabe,T., Hattori,F., Tanaka,K. An experimental study on the origin of foam cells in glomerulonephritis. Acta Pathol. Jpn.1983;32: 371-383.
18. Couser,W.G., Stilmant,M.M. Mesangial lesions and focal glomerular sclerosis in the aging rat. Lab.Invest. 1975;33:491-501.
19. Elema,J.D., Arends,A. Focal and segmental glomerular hyalinosis and sclerosis in the rat. Lab.Invest. 1975;33:554-561

20. Lalich, J.J., Faith, G.C., Harding, G.E. Protein overload nephropathy in rats subjected to unilateral nephrectomy. *Arch. Pathol.* 1970;98:548-559
21. Grishman, E., Churg, J. Focal glomerular sclerosis in nephrotic patients: an electron microscopic study of glomerular podocytes. *Kidney Int.* 1975;7:111-122
22. Shimamura, T., Morrison, A.B. A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Amer. J. Pathol.* 1975; 79:95-106
23. Ryan, G.B., Karnovsky, M.J. An ultrastructural study in the mechanisms of proteinuria in aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int.* 1975;8:219-232
24. Caulfield, J.P., Reid, J.J., Farquhar, M.G. Alterations of the glomerular epithelium in acute aminonucleoside nephrosis. *Lab. Invest.* 1976;34:43-59
25. Velosa, J.A., Glasser, R.J., Nevins, T.E., Michael, A.F. Focal glomerular sclerosis: an experimental model (abstract). *Kidney Int.* 1976;10:552
26. Cohen, A.H., Mampaso, F., Zamboni, L. Glomerular podocyte degeneration in human renal disease: an ultrastructural study. *Lab. Invest.* 1977;37:30-42.
27. Hostetter, T.H., Olson, J.L., Rennke, H.C., Venkatachalam, M.A., Brenner, B.M. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am. J. Physiol.* 1981; 241 :F85-F93
28. Olson, J.L., Hostetter, T.H., Rennke, H.G., Brenner, B.M., Venkatachalam, M.A. Altered glomerular permeability and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int.* 1982;22:112-126
29. Kanwar, Y.S., Rosenzweig, L.J. Altered glomerular permeability as a result of focal detachment of the visceral epithelium. *Kidney Int.* 1982; 21:565-574.
30. Elema, J.D., Koudstaal, J., Lamberts, H.B., Arends, A. Spontaneous glomerulosclerosis in the rat. *Arch. Pathol.* 1971;91:418-425
31. Lalich, J.J., Burkholder, P.M., Paik, W.C. Protein overload nephropathy in rats with unilateral nephrectomy. A correlative light, immunofluorescence and electron microscopical analysis. *Arch. Pathol.* 1975;99:72-79
32. Velosa, J.A., Glasser, R.J., Nevins, T.E., Michael, A.F. Experimental model of focal sclerosis. II. Correlation with immunopathologic changes, macromolecular kinetics, and polyanion loss. *Lab. Invest.* 1977;36:527-534
33. Anderson, S., Mayer, T.W., Brenner, B.M. The role of hemodynamic factors in the initiation and progression of renal disease. *J. Urol.* 1985;133:363-368