



EDITORIAL

Patología renal glomerular y VHC

E. Vázquez Martul, F. Tettamazzi y J. Mosquera

Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. Marítimo de Oza. A Coruña.

INTRODUCCIÓN

La repercusión renal de una enfermedad hepática grave, generalmente de tipo crónico, los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados y la identificación de las alteraciones histopatológicas renales, han sido y continúan siendo un tema de discusión en la literatura médica. Para una mejor comprensión y esclarecimiento de todos los mecanismos fisiopatológicos implicados debemos distinguir entre Síndrome hepatorenal, situación clínica caracterizada por una insuficiencia renal aguda consecuencia de una profunda alteración vasomotora y hemodinámica^{1,2}, y la afectación renal glomerular consecuencia de mecanismos inmunológicos que explican la aparición de hematuria, proteinuria e incluso un síndrome nefrótico en el curso de una enfermedad hepática³.

La asociación de alteraciones glomerulares en pacientes cirróticos está ampliamente descrita y para un correcto análisis debemos señalar cuatro etapas en un orden cronológico. Un primer momento viene señalado por la observación en estudios autópsicos de alteraciones glomerulares asociadas a cirrosis⁴; la segunda etapa corresponde a la demostración de depósitos de inmunoglobulinas y fracciones del complemento a nivel glomerular en pacientes cirróticos gracias a la introducción de técnicas de inmunofluorescencia en el estudio de la biopsia renal^{5,6}; la tercera etapa en la que se descubre una relación entre hepatitis viral del tipo B (VH-B)^{7,8} y posteriormente con virus del tipo C (VH-C) y glomerulopatía⁹⁻¹¹; y por último, más recientemente la implicación del VH-C en el desarrollo de Enfermedad Crioglobulinémica (EC) y su asociación con patología glomerular preferentemente glomerulonefritis membranoproliferativa o mesangiocapilar (GnMGC)¹²⁻¹⁴.

La extensa prevalencia de infección de VHC en todo el mundo¹⁵⁻¹⁷, su mayor incidencia en poblaciones de riesgo como son aquellos con insuficiencia renal crónica¹⁸ así como pacientes trasplantados en situación clínica de inmunodepresión¹⁹⁻²¹, son las razones que obligan a seguir estudiando e investigando las implicaciones del VHC en el riñón y su repercusión sobre la morbilidad y pronóstico.

ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA (EHC) Y SU REPERCUSIÓN GLOMERULAR

La entidad patológica más descrita en relación con EHC ha sido la Glomeruloesclerosis Hepática (GH) entidad todavía hoy no bien definida desde el punto de vista histopatológico y etiopatogénico, englobándose bajo este término varios tipos de formas histológicas glomerulares que posiblemente obedecen a diferentes mecanismos fisiopatológicos³. Desde las primeras observaciones que consideraban que la afectación glomerular en pacientes cirróticos tenía un origen metabólico o endocrino²² hasta los momentos más actuales una vez conocida la implicación del VH-C como principal causante de EHC, la afectación glomerular es variable no sólo en cuanto a incidencia sino también en sus características histopatológicas. Una importante lesión glomerular ha sido descrita desde un 10%⁶, hasta un 50%²³ de pacientes con cirrosis, e incluso en un 100% de población infantil sometida a trasplante hepático⁸. Nakamoto y cols.⁶ en una amplia serie de 752 pacientes con hepatitis o cirrosis, estudian 141 biopsias renales encontrando en un 59% lesiones glomerulares heterogéneas que abarcaban desde un leve incremento de matriz mesangial hasta una intensa proliferación mesangial con fenómenos de interposición mesangial focal o difusa en un 40,2% de los casos demostrando un predominio de depósitos de IgA en 31 de los 58 examinados con inmunofluorescencia. En nuestra experiencia, y en estudio retrospectivo, sólo en un 2% de autopsias seleccionadas de pacientes con VHC+ y EHC, mostraban patología glomerular evidente con microscopio óptico si bien es verdad que nos resultó difícil la valoración de casos en los que la patología glomerular era de intensidad leve sobre todo en ausencia de estudios con inmunofluorescencia y en material autópsico (comunicación personal).

Clásicamente se ha relacionado la EHC con los depósitos de IgA⁶. En grandes series de pacientes cirróticos los depósitos de IgA glomerular se encontraron entre un 60% y un 80% siendo por consiguiente la inmunoglobulina más frecuente asociada

a patología hepática alcohólica crónica^{3,6}. Axelsen en un estudio de 23 pacientes con trasplante hepático no seleccionados a los que se le practicó biopsia renal, en 12 se demostraron depósitos de IgA²³. No está claro la relación entre glomerulonefritis IgA y la GH asociada a EHC en la que también puede predominar los depósitos de IgA^{3,6}. Fabrizi F. y cols.¹⁴ en una revisión cuyo objetivo era relacionar la asociación entre varias formas de glomerulonefritis y VH-C, únicamente en el 6% de glomerulonefritis IgA demuestra positividad para el VH-C. Desde el punto de vista de inmunofluorescencia la diferencia más notable es la frecuente asociación de depósitos de IgM cuando se asocia a enfermedad hepática⁶. Posiblemente la respuesta de si se trata de la misma entidad o entidades diferentes vendrá dada por un mejor conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos. En los enfermos alcohólicos cirróticos uno de los mecanismos etiopatogénicos de la glomerulopatía es un profundo defecto en el aclaramiento de los complejos inmunes circulantes por parte de un sistema macrofágico muy alterado y secundariamente una afectación del mesangio glomerular dando lugar a la glomeruloesclerosis^{3,5,6}. Está descrito que pacientes con estos procesos crónicos de insuficiencia hepática pueden tener 2 ó 4 veces más niveles de IgA sérico y de Inmunocomplejos circulantes³. Pero las alteraciones inmunológicas en los pacientes con EHC no se limitan sólo a los niveles de IgA sino que existe un incremento de IgG-IgM y de complejos inmunocirculantes con reducción de cifras del complemento³.

Es muy posible que estudios clásicos que relacionaban cirrosis y enfermedad glomerular por inmunocomplejos, incluida la GH estaban describiendo las consecuencias renales de la infección por VHC con o sin asociación a Crioglobulinemia. Algunos trabajos, al describir la GH, de hecho están describiendo una GnMGC, con presencia de interposición mesangial, dobles contornos, hiper celularidad y depósitos electrodenso a nivel ultraestructural, características que definen a la GnMGC^{3,6}. Tampoco está claro en que medida la lesión glomerular y los depósitos son el producto de un «atrapamiento pasivo» o contrariamente se trata de un mecanismo activo con reacción antígeno-anticuerpo con depósitos de complejos inmunes a nivel glomerular³. Sin embargo es difícil de aceptar que los depósitos difusos y generalizados de C3 y otros componentes sea consecuencia de un mecanismo pasivo de «atrapamiento» ya que en estos casos los depósitos suelen ser de carácter muy focal y débil en relación con áreas de esclerosis glomerular y de proteínas atrapadas de elevado peso molecular tales como IgM o C1q. Lo más lógico es pensar que gran parte de

casos de GH descritos en trabajos clásicos sin un estudio inmunoserológico completo y ausencia de aplicación de técnicas de inmunofluorescencia, correspondan a variantes de GnMGC sobre todo la forma lobular, forma que en algunas revisiones es la que con más frecuencia se asocia a Crioglobulinemia y VHC²⁴.

INFECCIÓN POR VIRUS C, CRIOGLOBULINEMIA Y GLOMERULONEFRITIS

El VHC es una de las principales causas de Enfermedad Hepática Crónica (EHC) en todo el mundo^{15,16}, y un alto porcentaje de casos van a desarrollar una enfermedad renal de causa glomerular^{3,10,11,14}. La relación entre VHC y patología renal viene avalada por importantes evidencias entre las que destacamos:

- Alta prevalencia de VHC en población de alto riesgo entre las que se incluyen pacientes con enfermedad crónica renal¹⁸⁻²⁰.
- La íntima relación etiopatogénica entre VHC, Enfermedad Crioglobulinémica (EC) preferentemente de tipo II, y patología glomerular¹⁰, incluyendo pacientes trasplantados²⁴⁻²⁶.

La relación entre VHC y manifestación renal fue sugerida por Johnson y cols.¹⁰ que describieron 8 pacientes con VHC y GnMGC. La prevalencia de VHC en pacientes con GnMGC es variable desde un 60%²⁷ hasta un 97%²⁵. La intensa asociación entre VHC, Enfermedad Crioglobulinémica (EC) y glomerulonefritis es una de las razones por las que se ha generalizado el término de Glomerulonefritis crioglobulinémica para designar una GnMGC en la mayoría de los casos. En nuestra experiencia de un total de 23 GnMGC en los que había constancia de datos clínicos completos sólo en 7 casos existían anticuerpos VH-C+, y de éstos en 3 se demostró presencia de crioglobulinas (comunicación personal).

En el caso de GnMGC la mayoría de los pacientes presentan un cuadro de proteinuria-hematuria, incremento de creatinina sérica, hipocomplementemia e hipertensión arterial^{13,25}, describiéndose en algunas series un mayor porcentaje de síndrome nefrótico cuando se asocia a VHC²⁸. Las características histopatológicas son comunes a la GnMGC idiopáticas que consisten en una hiper celularidad mesangial, incremento de matriz mesangial, engrosamiento de paredes capilares glomerulares con dobles contornos y fenómenos de interposición. En el estudio ultraestructural es constante la presencia de depósitos electrodenso en la vertiente subendotelial,

a veces constituyendo verdaderos trombos capilares, depósitos mesangiales y desdoblamiento de la membrana basal²⁵. No existen diferencias que permitan distinguir por estudio histológico una GnMGC crioglobulinemia de una forma idiopática, si bien algunos autores comentan un mayor grado de exudación, trombos capilares y dobles contornos en pacientes con VH-C^{13,25}.

La relación etiopatogénica más importante entre VHC y EC, ha sido la identificación por PCR-RNA de proteína viral en crioprecipitados así como en estructuras glomerulares y partículas virales en el glomérulo utilizando el microscopio electrónico^{29,30}. Sabry³⁰ ha encontrado RNA-VHC en los crioprecipitados del 66% de los pacientes con VHC y glomerulonefritis y con microscopio electrónico observaron partículas virus-like en el 50% de las biopsias renales. Rodríguez-Íñigo y cols.³¹ detectan por técnicas de hibridación *in situ* la presencia de RNA-VHC en biopsia renales de 10 pacientes con infección de VHC. En cualquier caso la identificación incluso de partículas virales a nivel glomerular no implica siempre una relación causa-efecto y por consiguiente la explicación de una determinada lesión glomerular.

La GnM, es por orden de frecuencia el segundo tipo de glomerulonefritis más asociada a infección por VHC, asociación previamente descrita al VH-B^{3,8}. La prevalencia de GnM en pacientes con anticuerpos VHC positivos varía según las series entre un 5%¹¹ y un 18%¹⁴. La característica fundamental de la GnM es la presencia de depósitos preferentemente de tipo IgG-C3, en la membrana basal glomerular. Esta característica que es diagnóstica, junto con la ausencia de hiper celularidad y depósitos mesangiales la diferencian de la GnMGC. La dificultad añadida es la existencia de formas mixtas de GnM que al igual que ocurre en la Nefropatía Lúpica, pueden coexistir depósitos mesangiales, depósitos en la membrana basal glomerular y cierto grado de proliferación celular mesangial. En estos casos junto con depósitos de IgG-C3 se puede identificar otro tipo de depósitos como IgM, C1q e IgA. Estas formas mixtas se describen con mayor frecuencia asociadas a VH-B⁸.

Junto con la GH, GnMGC y GnM, se describen otros tipos de glomerulonefritis en relación con la infección por VHC entre las que debemos citar glomerulonefritis focal esclerosante³², glomerulonefritis Postinfecciosas, glomerulonefritis IgA¹⁴, Microangiopatía Trombótica (MAT)³³ y Glomerulonefritis fibrilar-inmuntactoide³⁴. Esta última forma exige un comentario especial ya que puede plantear serias dificultades en el diagnóstico diferencial con una GnMGC crioglobulinémica. En primer lugar la GN

fibrilar puede cursar con una forma lobular o difusa idéntica a cualquier GnMGC asociada a VHC; en segundo lugar puede asociarse a hipocomplementemia³⁴, y en tercer lugar depósitos ultraestructurales «fibrilares y/o microtubulares», que caracterizan a la GN fibrilar han sido descritos en GnMGC asociada a una EC³⁵. Por consiguiente se debe hacer este diagnóstico con una gran cautela y teniendo en cuenta que la GN Fibrilar primaria o Idiopática debe ser un diagnóstico de exclusión una vez que se descarten procesos sistémicos como son la amiloidosis, nefropatías lúpicas y glomerulonefritis asociadas a crioglobulinemia mixta.

Los casos de MAT asociada a VHC y Crioglobulinemia plantean un difícil diagnóstico diferencial histopatológico por la similitud entre una GnMGC y la afectación glomerular de una MAT sobre todo en una fase crónica. En ambas formas existe engrosamiento de la membrana basal del capilar glomerular con dobles contornos, un ensanchamiento del espacio subendotelial y presencia de microtrombos capilares. La diferencia estriba en que en la GnMGC deben predominar los depósitos de C3 y abundantes depósitos electrodensos subendoteliales y mesangiales en el estudio ultraestructural. Contrariamente, en la MAT los depósitos con inmunofluorescencia son de menor intensidad, con distribución focal y generalmente de IgM, y en el estudio con microscopio electrónico la característica fundamental es un ensanchamiento electrolúcido del espacio subendotelial con ausencia de depósitos³⁶. La posible relación etiopatogénica entre ambos cuadros se debe centrar en un daño de la célula endotelial. Baid y cols., describen 5 pacientes trasplantados renales con VHC+ que desarrollan *de novo* MAT y detección de anticuerpos anti-cardiolipina en suero³⁷.

VHC Y GLOMERULOPATÍAS EN EL TRASPLANTE RENAL

La importante prevalencia de VHC en la población trasplantada tanto hepática como renal^{18,19}, es el nexo de unión que explica en gran parte un porcentaje alto de patología glomerular en ambas poblaciones²⁰. En nuestra casuística de 1.300 trasplantados renales el 10% es VH-C+. Revisados 66 pacientes con fracaso crónico del injerto y proteinuria en el 18,2% se demostró anticuerpos del VH-C (comunicación personal). Morales y cols.³⁸ en una reciente actualización considera que el VH-C está implicado no sólo en la patogénesis de las enfermedades glomerulares del injerto sino también que es un factor de riesgo en la pérdida del injerto y en el fallecimiento del paciente. La proporción de pa-

cientes trasplantados que desarrollan GnMGC con o sin crioglobulinemia es más alta en aquellos que son VH-C+³⁹. También en la población trasplantada se describe una alta prevalencia de GnM *de novo* en un porcentaje de un 3,6% en grandes series⁴⁰. Las características histopatológicas son idénticas a las descritas en los pacientes no trasplantados.

Más reciente se ha intentado implicar al VHC en la patogenia de la Glomerulopatía del Trasplante (GpTRX)⁴¹. Sabemos que la GpTRX se define como un tipo de glomerulopatía que no coincide con ningún otro tipo de Enfermedad Glomerular descrita en el riñón nativo pero la presencia de desdoblamiento de la membrana basal del capilar glomerular puede inducir a confusión con GnMGC siendo necesario el estudio con microscopio electrónico para demostrar un ensanchamiento subendotelial y la ausencia de depósitos electrodensos subendoteliales y mesangiales en el caso de la GpTRX. Con Inmunofluorescencia la característica más peculiar es la ausencia de depósitos o presencia de depósitos de intensidad moderada y generalmente focales de IgM y C3. Baid y cols., identifica 26 casos de GpTRX con una prevalencia de infección de VHC de un 35%, considerando que la infección viral predispone a una GpTRX⁴².

La MAT es otra entidad glomerular que se describe en pacientes trasplantados y asociada a VHC^{33,37}. En sus características con microscopio óptico, estudio ultraestructural e incluso inmunofluorescencia, existen rasgos muy similares a la GpTRX. Como en esta última, la MAT sobre todo en sus forma crónica y vasculopática constituye un cuadro histológico heterogéneo coexistiendo lesiones glomerulares isquémicas y esclerosantes, producto de la importante vasculopatía³⁶ de forma muy similar desde el plano histopatológico a lo que caracteriza el rechazo crónico asociado a GpTRX y vasculopatía crónica. El único punto de discordancia entre GpTRX y MAT es la diferente expresión clínica, ya que una MAT se asocia a generalmente a un Síndrome Hemolítico y Urémico (SHU). Sin embargo debemos aceptar que puede existir una lesión tipo MAT sin un cuadro florido de SHU, o al menos puede existir la posibilidad de que el SHU sea subclínico. La explicación patogénica más verosímil que relacionase a ambos tipos de glomerulopatía sería una lesión importante del endotelio glomerular que pondría en marcha el ensanchamiento subendotelial y dobles contornos, rasgos ultraestructurales comunes a los dos procesos. Como hipótesis de trabajo hemos revisado biopsias de MAT comparándola con GpTRX con estudio ultraestructural observando que las lesiones son superponibles (comunicación personal pendiente de publicación) coincidiendo con otros estudios^{33,41}.

CONCLUSIONES

- Al margen de las repercusiones funcionales hemodinámicas caracterizadas por insuficiencia renal aguda y englobadas dentro del término de Síndrome hepatorenal, existe una clara asociación entre patología glomerular y enfermedad crónica hepática.
- Desde la aplicación de estudios con inmunofluorescencia gran parte de la lesión glomerular está relacionada con depósitos de inmunocomplejos preferentemente de IgA e IgM.
- El término de Glomeruloesclerosis hepática es confuso y en la mayoría de los casos corresponde a formas de glomerulonefritis mesangiales, difusas o focales indistinguibles de una glomerulonefritis IgA primaria. La otra forma glomerular asociada corresponde a una GnMGC de tipo I con depósitos subendoteliales.
- Existe una clara relación etiopatogénica entre infección de VHC presencia de Crioglobulinemia mixta y glomerulonefritis. El tipo de glomerulonefritis más frecuentemente asociada a VHC y crioglobulinemia es la GnMGC y en segundo lugar la GnM aunque también se describen otra formas de enfermedad glomerular.
- En pacientes trasplantados la infección de VHC está muy relacionada con la alta prevalencia de glomerulonefritis *de novo* tanto GnMGC como GnM.
- La asociación entre VHC, GpTRX, y MAT, y sobre todo la similitud ultraestructural entre ambas formas exige estudios prospectivos que intenten demostrar un común mecanismo etiopatogénico.

PALABRAS CLAVE: POR ORDEN DE APARICIÓN

GH: glomeruloesclerosis hepática
GnM: glomerulonefritis membranosa
VH-B: virus hepatitis B
VH-C: virus hepatitis C
EC: enfermedad crioglobulinémica
GnMGC: glomerulonefritis mesangiocapilar
EHC: enfermedad hepática crónica
MAT: microangiopatía trombótica
GpTRX: glomerulopatía del trasplante
SHU: síndrome hemolítico urémico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arroyo V, Ginés P, Gerves AL y cols.: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 23: 164-176, 1996.
2. Kramer L, Hörl WH: Hepatorenal Syndrome. *Seminars Nephrology* 22: 290-301, 2002.

3. Lhotta K.: Beyond Hepatorenal Syndrome: Glomerulonephritis in patients with Liver disease. *Sem Nephrol* 22: 302-308, 2002.
4. Baxter JH, Ashworth CT: Renal alterations in portal cirrhosis. *Arch Pathol* 41: 476-488, 1946.
5. Manigand G, Morel-Maroger L, Simon J, Deparis M: Lésions rénales glomerulaires et cirrhose du foie. Note préliminaire sur les lésions histologiques du rein au cours des cirrhoses hépatiques d'après 20 prélèvements biopsiques. *Rev Eur Etud Biol* 15: 989-996, 1970.
6. Nakamoto Y, Iida H, Kobayashi K y cols.: Hepatic glomerulonephritis. Characteristics of hepatic IgA Glomerulonephritis as the major problem. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 392: 45-54, 1981.
7. Eknayan G, Györke F, Dichoso C y cols.: Renal morphological and immunological changes associated with acute viral hepatitis. *Kidney Int* 1: 413-419, 1972.
8. Lin C: Clinical features and natural course of HBV-related glomerulopathy in children. *Kidney Int (Supl. 35)* 4: S46-S53, 1991.
9. Meyer CM, Seef LB, Stehman-Breen LD y cols.: Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kid Dis* 42: 631-657, 2003.
10. Johnson RJ, Wilson R, Yamabe H y cols.: Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kidney Int* 46: 1255-1263, 1994.
11. Pouteil-Noble C, Maiza H, Dijoud F y cols.: Glomerular disease associated with hepatitis C virus infection in native Kidney. *Nephrol Dial Transplant* 15: 28-33 (Supl. 8), 2000.
12. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA: Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 55: 4-13, 2002.
13. Rossi P, Bertani T, Baio P y cols.: Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: long-term remission after antiviral therapy. *Kid Internat* 63: 2236-2241, 2003.
14. Fabrizi F, Pozzi C, Farina M y cols.: Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1991-1997, 1998.
15. Lauer GM, Walker BD: Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 345: 41-52, 2001.
16. Radomari G, Meier V: Hepatitis C virus infection: 10 years after the discovery of the virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13: 465-471, 2001.
17. Riestra S, Fernández E, Leiva P y cols.: Prevalence of hepatitis virus infection in general population of northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13: 477-481, 2001.
18. Campistol JM, Esforzado N, Morales JM.: Hepatitis C virus-positive patients on the waiting list for transplantation. *Semin Nephrol* 22: 361-364, 2002.
19. Morales JM, Campistol JM, Domínguez Gil B: Hepatitis C virus infection and Kidney transplantation. *Sem Nephrol* 22: 365-374, 2002.
20. Baid S, Cosimi A, Talkoff-Rubin N: Renal disease associated with hepatitis C infection after kidney and liver transplantation. *Transplantation* 70: 255-261, 2000.
21. Fabrizi F, Lin C: Clinical features and natural course of HBV-related glomerulopathy in children. *Kidney Int (Supl. 35)* 4: S46-S53, 1991.
22. Salomon MI, Sakaguchi M, Churg J y cols.: Renal Lesions in hepatic disease. *Arch Int Med* 115: 704-709, 1965.
23. Axelsen RA, Crawford DH, Endre ZH y cols.: Renal glomerular lesions in unselected patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Pathology* 27: 237-246, 1995.
24. D'Amico G: Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Inter* 54: 650-671, 1998.
25. Fabrizi F, Colucci P, Ponticelli C, Locatelli F: Kidney and liver involvement in cryoglobulinemia. *Sem Nephrol* 22: 309-318, 2002.
26. Fishman J, Rubin RH, Koziel M y cols.: Hepatitis C virus and organ transplantation. *Transplantation* 62: 147-154, 1996.
27. Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR y cols.: Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 6: 220-223, 1995.
28. Beddhu S, Sheoldon B, Johnson J: The Clinical and morphologic Spectrum of renal Cryoglobulinemia. *Medicine* 81: 398-409, 2002.
29. Tormo A., Rivera F., Muñoz C y cols.: Presencia de virus de la hepatitis C en tejido renal en glomerulonefritis membranoproliferativa y crioglobulinemia. *Nefrología* 23: 165-168, 2003.
30. Sabry AA, Sobh MA, Irving WL y cols.: A comprehensive study of the association between hepatitis sC virus and glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 17: 239-245, 2002.
31. Rodríguez-Iñigo E, Casqueiro M, Bartolomé J y cols.: Hepatitis C virus RNA in Kidney biopsies from infected patients with renal disease. *J Viral Hepatitis* 7: 23-20, 2000.
32. Gopalani A, Ahuja TS: Prevalence of glomerulopathies in autopsies of patients infected with hepatitis C virus. *Am J Med Scien* 322: 57-60, 2001.
33. Herzenberg AM, Telford JJ, De Luca LG y cols.: Thrombotic Microangiopathy associated with cryoglobulinemia membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C. *Am J Kid Dis* 31: 521-526, 1998.
34. Markowitz GS, Cheng JT, Colvin RB: Hepatitis C viral infection is associated with fibrillary glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 9: 2244-2252, 1998.
35. Hirashi J, Kuramochi S, Konishi K y cols.: Glomerulonephritis with cryoglobulinemia and chronic active hepatitis. *Pathol Int* 52: 483, 2002.
36. Vázquez Martul E, Valdés F, Alonso H: Síndrome hemolítico urémico: características histopatológicas, ultraestructurales e inmunofluorescencia de 9 casos. *Nefrología* 4: 271-280, 1984.
37. Baid S, Pascual M, Williams WW y cols.: Renal Thrombotic Microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol* 10: 146-153, 1999.
38. Morales JM: Hepatic C virus infection and Renal disease after renal transplantation. *Transplant Proc* 36: 760-762, 2004.
39. Hammoud J, Haem J, Laurent B y cols.: Glomerular disease during HCV infection in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 11: S54-S55 (Supl. 4), 1996.
40. Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM y cols.: Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. *Transplantation* 63: 1634-1639, 1997.
41. Gally BM, Alpers CE, Davis CL y cols.: Glomerulonephritis in renal allograft associated with hepatitis C infection: a possible relationship with transplant glomerulopathy in two cases. *Am J Kid Dis* 26: 662-667, 1995.
42. Baid S, Pascual M, Mauyyedi S, Chung R y cols.: Association of hepatitis C infection with chronic transplant glomerulopathy and *de novo* membranoproliferative glomerular lesions in renal allograft. *Transplantation* 67, 1999.