

## ORIGINALES

# *Valoración del daño glomerular en la hialinosis segmentaria y focal inducida por adriamicina*

A. Gúezmes, F. Fernández Fernández, F. Garijo y F. Val \*

Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Nacional Marqués de Valdecilla. Facultad de Medicina V. de Cantabria. Santander.

### RESUMEN

*En el desarrollo de la hialinosis segmentaria y focal el estudio semicuantitativo demostró la importancia de la vacuolización de la célula epitelial visceral a partir de la décima semana en la secuencia evolutiva de la lesión. Las adherencias a la cápsula de Bowman siguieron un curso paralelo al de la vacuolización de la célula epitelial visceral. Se puede establecer una correlación positiva entre la vacuolización de la célula epitelial visceral y las adherencias a la cápsula de Bowman. En la nefropatía se produce alteración de la cápsula de Bowman que es secundaria a la alteración de la célula epitelial visceral. En el desarrollo de la nefropatía los glomérulos presentaron aumento de la lobulación del ovillo capilar y ensanchamiento mesangial. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la localización entre la lesión glomerular cortical y yuxtamedular.*

Palabras clave: **Hialinosis segmentaria y focal. Adriamicina. Célula epitelial visceral. Mesangio.**

### VALUATION OF THE GLOMERULAR DAMAGE IN THE SEGMENTARY AND FOCAL HYALINOSIS INDUCED BY ADRIAMYCIN

### SUMMARY

*A semi-quantitative study on the development of the segmental and focal hyalinosis evidenced the importance of the visceral epithelial cell vacuolization in the evolutive sequence of the process since the tenth week. The adherences to the Bowman capsule followed a parallel course to the visceral epithelial cell vacuolization. Both facts are positively correlated. The Bowman capsule alteration is secondary to the visceral epithelial cell alteration and also highly correlated with it. The glomeruli showed accentuation of lobular architecture and mesangial widening in the development of the nephropaty. There were no statistically significant differences caused by the cortical or yuxtamedullary location of the damaged glomeruli.*

Key words: **Focal and segmental hyalinosis. Adriamycin. Visceral epithelial cell. Mesangium.**

---

Recibido: 13-X-89.  
En versión definitiva: 22-XII-89.  
Aceptado: 26-XII-89.

Correspondencia: Dr. D. Fernando Val Bernal.  
Departamento de Anatomía Patológica.  
Hospital Nacional Marqués de Valdecilla, de Santander.  
Avda. de Valdecilla, s/n.  
39008 Santander.

\* Trabajo realizado con una ayuda del Fondo de Investigaciones de la Seguridad Social (expediente número 86/1.234).

## Introducción

La hialinosis focal y segmentaria, descrita por vez primera por Rich bajo el nombre de glomeruloesclerosis intercapilar, representa el 10 % de las nefropatías de la infancia<sup>1, 2</sup>.

Mientras que la cardiotoxicidad de la adriamicina ha sido claramente demostrada en el ser humano, la nefrotoxicidad de esta droga sólo ha sido descrita ocasionalmente en nuestra especie. La adriamicina actúa a nivel renal induciendo un síndrome nefrótico con las características de cambios mínimos<sup>3-6</sup>. De lo anteriormente comentado se deduce que la adriamicina induce a nivel experimental una nefropatía que tiene unas propiedades de cronicidad y autopropagación que son factores característicos de la enfermedad renal crónica progresiva humana.

Las principales razones de la importancia de la morfometría en el diagnóstico anatomopatológico y su utilidad clínica son la aplicabilidad objetiva y reproductibilidad. Una gran variedad de argumentos se relacionan con la objetividad y reproducción. En primer lugar, en diferentes disciplinas médicas no anatomopatológicas, como la hematología y bioquímica, son empleadas ampliamente estas técnicas cuantimétricas. Frecuentemente se correlacionan estudios con valores, por ejemplo bioquímicos, con descripciones histológicas y citopatológicas que conducen a resultados insuficientes. Por otra parte, la morfometría es esencial en los estudios patológicos de población<sup>7</sup>. En segundo lugar existe la tendencia en anatomía patológica a describir impresiones subjetivas como objetivas para evitar el riesgo de diagnósticos erróneos y consecuentemente procedimientos legales. Una tercera razón relacionada con este apartado es la posibilidad del control de calidad por análisis cuantitativo<sup>8</sup>.

El conocimiento actual de la hialinosis segmentaria y focal está basado, fundamentalmente, en los estudios con el microscopio óptico y electrónico, siendo, por el contrario, escasos los datos morfométricos aportados para la cuantificación de esta nefropatía.

## Material y métodos

Utilizamos 21 ratas Wistar, hembras, de ocho semanas de vida y un peso comprendido entre 185 y 210 gramos al comienzo del experimento. Los animales fueron divididos en cinco grupos (I a V) para observar y determinar la evolución morfológica a lo largo del tiempo, desde un síndrome nefrótico con lesiones mínimas hasta la hialinosis focal y segmentaria; siendo sacrificado cada grupo a las dos, cinco, diez, veintidós y treinta y dos semanas. La dosis administrada de adriamicina para inducir un síndrome nefrótico fue de 7,5 mg/kg, vía intravenosa (vena yu-

gular interna), en dosis única. El grupo control estaba constituido por cinco ratas, que recibieron suero salino fisiológico en dosis única, a igual volumen que las dosis de adriamicina aplicadas a los otros grupos. Como indicadores de control para todos ellos comprobamos el peso y determinamos la proteinuria total a las dos, cinco, diez, veintidós y treinta y dos semanas. La técnica seguida para la obtención y procesamiento de las piezas quirúrgicas a estudiar fue la siguiente:

1. Anestesia inhalatoria del animal con éter.
2. Incisión toracoabdominal media y abordaje de ambos riñones:

a) Ligadura del hilio correspondiente al riñón derecho, extirpación y pesaje del mismo; a continuación, congelación con nitrógeno líquido para estudio con inmunofluorescencia (IgA, IgG, IgM, C<sub>3</sub> y fibrinógeno [Nordic Diagnostics]) y técnica de lípidos (Oil-Red-O).

b) El riñón izquierdo, previo clampaje de la aorta torácica, fue perfundido a través de la aorta abdominal con solución de Karnovsky, procesándose posteriormente para estudio con microscopía óptica mediante fijación por inmersión de los cortes coronales del riñón en bouin alcohólico, continuado con la deshidratación en los alcoholes para, finalmente, ser incluidos en parafina. Las secciones histológicas, de 3  $\mu$  de espesor, fueron teñidas con hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff, tricrómico de Masson y plata metenamina de Gomori.

Para el estudio con microscopía electrónica se tomaron pequeñas muestras de corteza renal, que fueron fijadas en glutaraldehído en tampón fosfato durante un mínimo de cuatro horas para, posteriormente, seguir el procesado habitual.

Para la valoración semicuantitativa del daño glomerular fueron estudiados un mínimo de 50 glomérulos por animal, señalando su localización: A) Yuxtamedular (glomérulos próximos a la superficie medular renal o, dicho de otra manera, aquellos que dan origen a una arteriola eferente que vuelve hacia la médula y se divide en los vasa recta descendentes). B) Cortical (glomérulos próximos a la superficie renal y zona intermedia entre éstos y los glomérulos yuxtamedulares, es decir, aquellos que dan origen a una arteriola eferente en proximidad a la superficie renal, así como todos aquellos glomérulos que ni son corticales puros ni yuxtamedulares [mediocorticales])<sup>9</sup>, determinándose en cada uno de ellos en microscopía óptica los siguientes parámetros (tabla I):

- 1.1. *Vacuolización glomerular*: Este parámetro se graduó en cinco valores siguiendo los criterios de Okuda y cols.<sup>10</sup>.
- 1.2. *Lobulación del ovillo capilar glomerular*.
- 1.3. *Ensanchamiento mesangial*.
- 1.4. *Adherencias del ovillo glomerular a la cápsula*.

**Tabla I.** Valoración de los parámetros cuantificados

Vacuolización del penacho capilar .....	0	0-25 %	25-50 %	50-75 %	> 75 %
	0	+	++	+++	++++
Adherencias a la cápsula de Bowman .....	0	0-25 %	25-50 %	50-75 %	> 75 %
	0	+	++	+++	++++
Lobulación glomerular .....	Ausencia				Presencia
	0				+
Ensanchamiento mesangial .....	Ausencia				Presencia
	0				+
Engrosamiento capsular .....	Ausencia				Presencia
	0				+

*sula de Bowman.* Para este parámetro seguimos criterios similares a los determinados en el apartado 1.1.

1.5. *Engrosamiento de la cápsula de Bowman.*

Realizamos una graduación del daño glomerular mediante la suma de valores adjudicados a los apartados anteriores de la siguiente manera: a) Vacuolización glomerular: 0 a 4. b) Lobulación del ovillo glomerular: 0 a 1. c) Ensanchamiento mesangial: 0 a 1. d) Adherencias a la cápsula de Bowman: 0 a 4. e) Laminación de la cápsula de Bowman: 0 a 1.

La escala de lesión glomerular resultante, considerando tanto los glomérulos globalmente como en función de su localización yuxtamedular o cortical, fue la siguiente:

- Grado 0: Ausencia de lesión (suma = 0).
- Grado I: Lesión leve (suma entre 1 y 3).
- Grado II: Lesión moderada (suma entre 4 y 6).
- Grado III: Lesión severa (suma entre 7 y 11).

Los parámetros cuantificados fueron sometidos a estudio estadístico aplicándose el T-test para el peso y la proteinuria y la prueba de Chi-cuadrado para el resto de los parámetros estudiados. Se realizó un estudio de correlación de los parámetros descritos mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró significativo  $p \leq 0,05$

**Resultados**

El peso medio corporal que a las dos semanas era de 191,82 g pasó a ser de 258,66 g en la semana 32. El aumento de peso fue menor al observado en los grupos control (tabla II).

En los animales tratados con adriamicina la proteinuria fue de  $284,67 \pm 218,86$  mg/24h en la segunda

semana y de  $774,66 \pm 332,16$  mg/24h (tabla III). La diferencia con los grupos control fue siempre significativa.

Las lesiones fundamentales observadas, junto a los parámetros descritos a continuación en el microscopio óptico (fig. 1), con microscopía electrónica, fueron la fusión de podocitos, vacuolización e hiperplasia microvellositaria de la célula epitelial visceral, fusión y fibrosis del penacho capilar a la cápsula de Bowman y engrosamiento de la misma (fig. 2). El mesangio presentaba áreas de degeneración y tortuosidad de la membrana basal y de las células mesangiales.

Tan sólo demostramos por inmunofluorescencia depósitos de IgM en la décima semana (grupo III, fig. 3).

El grado de vacuolización (tabla IV) varió significativamente desde un 2 % con una afectación menor del 25 % de la superficie del ovillo capilar glomerular en la segunda semana, en la que no había diferencia significativa con el grupo control, hasta un 4 % con afectación mayor del 75 % en la décima y trigésimo segunda semanas, con grados intermedios. La vacuolización mostró los mayores índices de correlación, en los parámetros estudiados, con las adherencias a la cápsula de Bowman (0,95189), el grado de afectación glomerrular total (0,97262) y el engrosamiento de la cápsula de Bowman (0,91995).

Las adherencias a la cápsula de Bowman (tabla V) siguieron un curso casi paralelo al descrito en la vacuolización de la célula epitelial visceral. Así, las adherencias fueron escasas a las dos semanas (0,4 % de los glomérulos alterados con una afectación menor del 25 % ovillo) para ir progresando paulatinamente y alcanzar el máximo de afectación en la décima se-

**Tabla II.** Pesos corporales de los grupos tratados con adriamicina y control (g)

	I	II	III	IV	V
Adriamicina .....	191,8 ± 14,3	216,7 ± 16,8	215,0 ± 36,4	240,0 ± 19,5	258,6 ± 23,24
Control .....	224 ± 17,5	224,7 ± 17,5	271,7 ± 13,1	294,0 ± 5,6	295,0

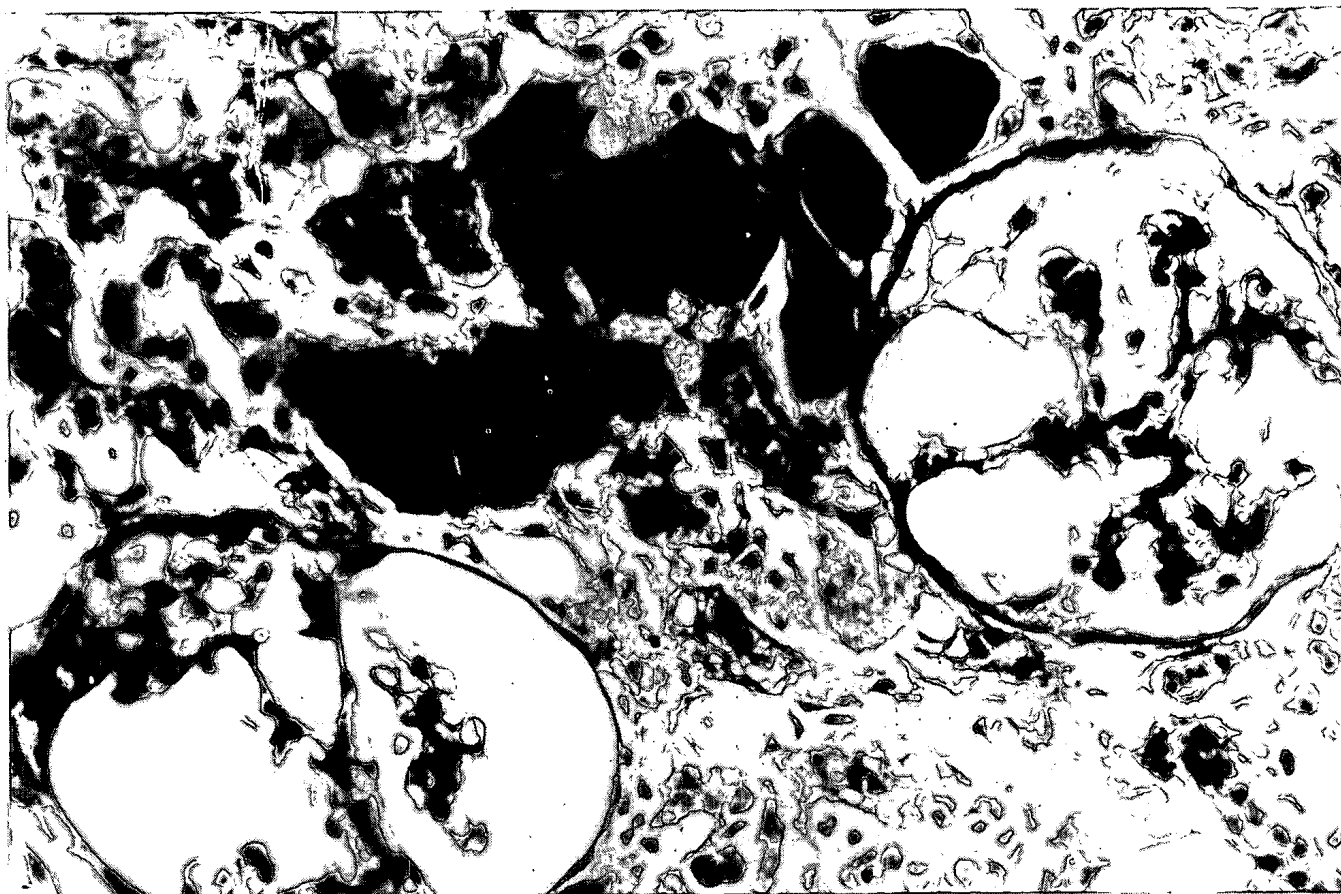


Fig. 1.—La imagen de microscopía óptica muestra glomérulos con gran vacuolización del penacho capilar que se fusiona a la cápsula de Bowman (PAS. Aumento original 250X).

mana, en la que no había adherencias en el 32,03 % de los glomérulos, con lesiones moderadas-severas en más del 15 % de los glomérulos, manteniéndose hasta la trigésimo segunda semana. Este parámetro mostró el mayor índice de correlación con el engrosamiento de la cápsula de Bowman (0,96113), la vacuolización de la célula epitelial visceral (0,951989) y el grado de afectación glomerular total (0,95136).

A la segunda y quinta semanas no apreciamos engrosamiento de la cápsula de Bowman (tabla VI) en los glomérulos estudiados, para aumentar intensamente en la décima semana (34,4 %) y ser máximo en la semana 32, diferencias que fueron estadísticamente significativas ( $\chi^2 = 111,96$ ,  $p \leq 0,001$ ). El engrosamiento de la cápsula tenía los mayores índices de correlación con las adherencias a la cápsula de Bowman (0,96113), la vacuolización de la célula

epitelial visceral (0,91995) y la afectación glomerular total (0,90076).

El máximo grado de lobulación (tabla VII) se observó en la décima semana de estudio y progresó posteriormente hasta la trigésimo segunda semana (grupo V), resultados que fueron estadísticamente significativos ( $p \leq 0,05$ ).

El ensanchamiento mesangial (tabla VIII) aumentó significativamente a partir de la décima semana, para seguir manteniendo la significación ( $p \leq 0,05$ ) respecto al grupo control, desde este aumento hasta la trigésimo segunda semana.

El número de glomérulos lesionados (tabla IX) varió desde un mínimo del 2,5 % en el grupo I hasta un máximo del 71,6 % en la décima semana y 60,67 % en la 32. Por otra parte, el mayor porcentaje de glomérulos con lesiones severas se observó en la sema-

Tabla III. Proteinuria de los grupos tratados con adriamicina y controles (mg/24 h)

	I	II	III	IV	V
Adriamicina .....	284,6 ± 218,8	537,1 ± 266,67	483,7 ± 339,24	731,3 ± 365,01	774,6 ± 332,16
Control .....	17,8 ± 12,09	21,1 ± 12,4	19,9 ± 5,89	11,7 ± 7,35	7,35

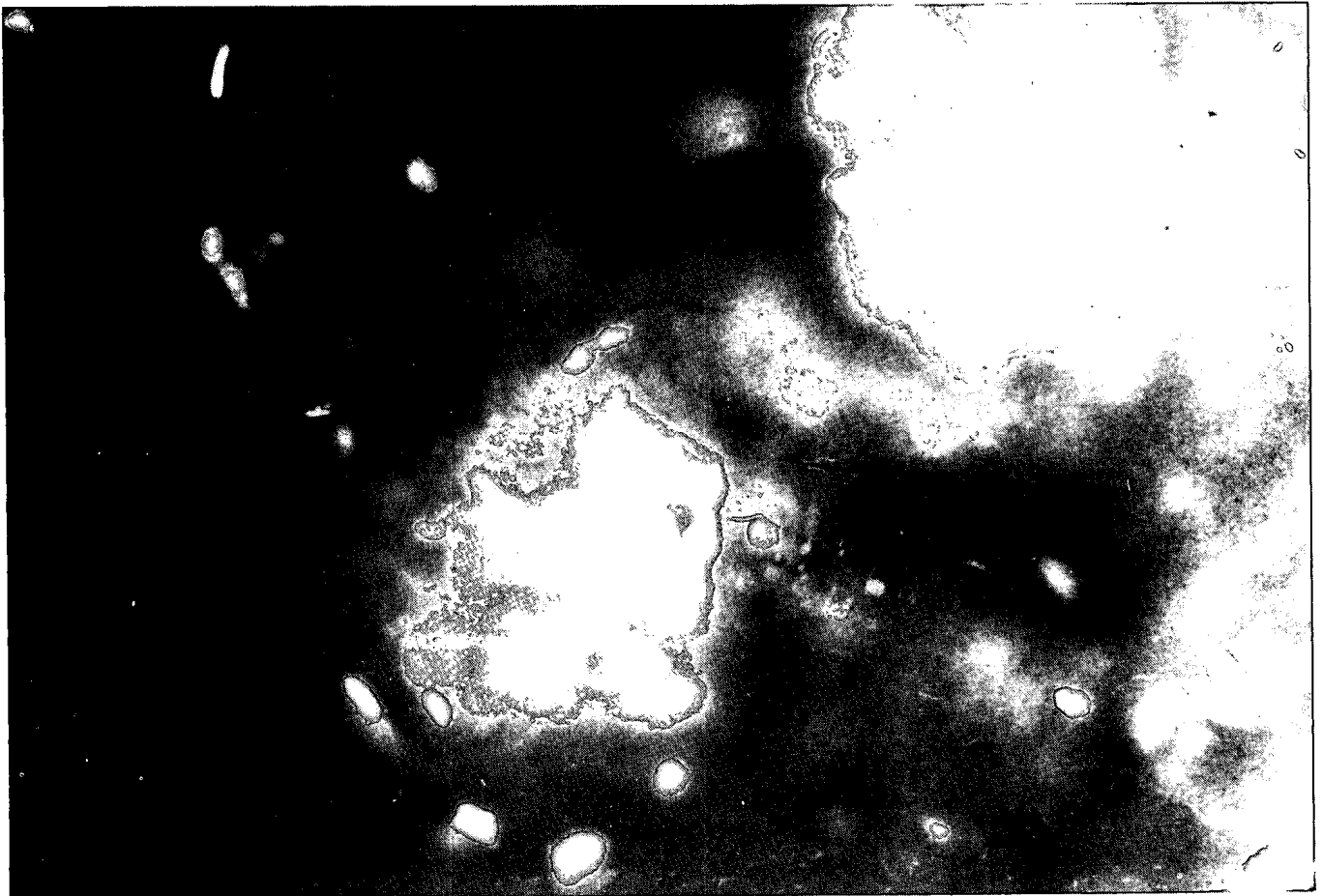


Fig. 2.—Depósitos de IgM de carácter mesangial en los glomerulos del grupo III (inmunofluorescencia, IgM. Aumento original 250X).

na 32 con un 26 % de los mismos. Este parámetro presentó los mayores índices de correlación con la vacuolización de la célula epitelial visceral (0,97262) y las adherencias a la cápsula de Bowman (0,95136). En menor grado mostró correlación con el área del penacho capilar glomerular (0,82263) y el área mesangial (0,81314).

En general, no existieron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) entre el grado de lesión de los glomerulos corticales y yuxtamedulares desde la semana segunda a la trigésimo segunda (grupos I a V). Tan sólo en el grupo IV (veintidós semanas) existió un claro predominio de la lesión en los glomerulos yuxtamedulares.

**Tabla IV.** Valoración de la vacuolización del penacho capilar glomerular

% / Grupo	I	II	III	IV	V
0 .....	98,4	97,6	46,4	61,3	46,6
+ .....	1,6	2,4	24,8	21,3	23,3
++ .....	0	0	16,0	10,6	16,6
+++ .....	0	0	8,8	4,6	9,3
++++ .....	0	0	4,0	2	4

### Discusión

La célula epitelial visceral presentó vacuolización, objetivada ultraestructuralmente en la segunda semana de estudio, apareciendo diferencias significativas entre los diferentes grupos de tratamiento con adriamicina con microscopía óptica en la décima semana, que se mantienen a pesar de su progresión hasta la trigésimo segunda semana. La vacuolización se mantiene y tiende a aumentar a lo largo del estudio, lo que representa el carácter irreversible de la lesión. Hemos demostrado, por tanto, el aumento en tamaño y en número de las vacuolas epiteliales a medida

**Tabla V.** Valoración de las adherencias del penacho capilar glomerular a la cápsula de Bowman

% / Grupo	I	II	III	IV	V
0 .....	99,6	97,2	43,6	61,3	50,6
+ .....	0,4	2,8	18	9,3	10,6
++ .....	0	0	16	14,6	14
+++ .....	0	0	14	9,3	13,3
++++ .....	0	0	8,4	5,3	11,3

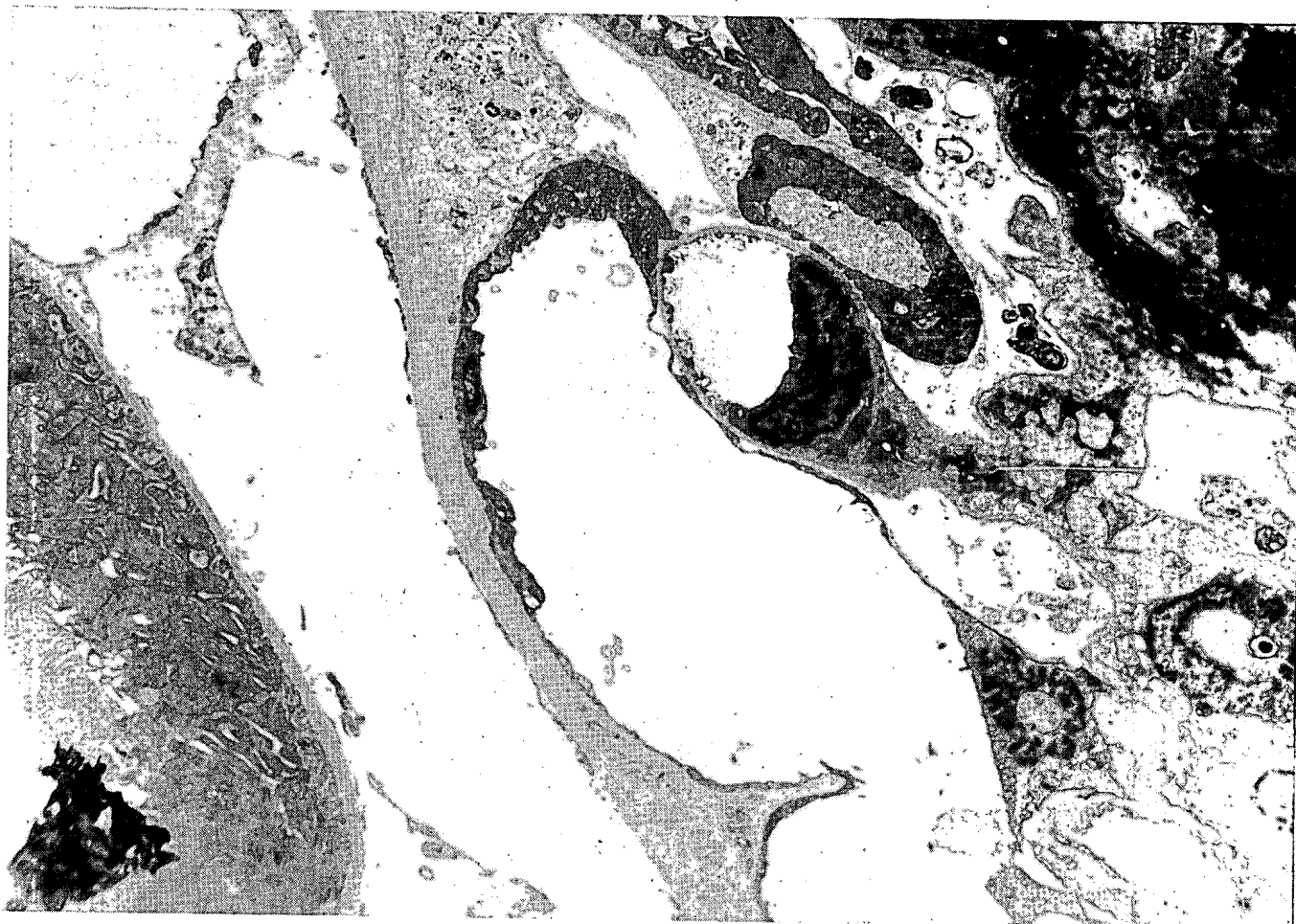


Fig. 3.—Corte ultrafino glomerular que muestra células epiteliales tumefactas, fusión de procesos podales, depósitos electrodensos epiteliales, adherencia y fibrosis del penacho capilar glomerular a la cápsula de Bowman y marcado engrosamiento de la misma. (Ultrafino. Aumento original 2000X).

que transcurre el período de estudio. Hemos observado cómo la vacuolización de la célula epitelial visceral, objetivada por numerosos autores<sup>10-13</sup>, es una de las lesiones primarias en esta nefropatía, presentando los mayores índices de correlación con las adherencias a la cápsula de Bowman, el grado de afectación glomerular y el engrosamiento capsular. Parece, por tanto, que la vacuolización de la célula epitelial visceral, al aumentar en tamaño y número, dio lugar a adherencias y engrosamientos en la cápsula de Bowman, con la esclerosis segmentaria y focal secundaria. Chiang y cols.<sup>14</sup> llegaron a la conclusión de que la vacuolización de la célula epitelial visceral puede ser un factor útil para distinguir, en glomérulos

no esclerosados, la hialinosis segmentaria y focal del síndrome nefrótico con cambios mínimos, aunque este parámetro no les pareció adecuado como predictor del desarrollo final de la hialinosis segmentaria y focal.

Las adherencias a la cápsula de Bowman parecen constituir un fenómeno secundario a la vacuolización de la célula epitelial visceral con la que mantuvieron el mayor índice de correlación. Se ha demostrado asociado a las grandes sinequias la existencia de esclerosis significativa, multilaminación de la membrana basal de la cápsula de Bowman y fibrosis periglomerular<sup>15</sup>. El alto índice de correlación entre la vacuolización de la célula epitelial visceral y las

**Tabla VI.** Valoración del engrosamiento de la cápsula de Bowman

% / Grupo	I	II	III	IV	V
0 .....	100	100	65,6	73,3	64,6
+ .....	0	0	34,4	26,6	35,3

**Tabla VII.** Valoración de la lobulación del penacho capilar glomerular

% / Grupo	I	II	III	IV	V
0 .....	99,2	93,2	65,4	88	70
+ .....	0,8	6,8	35,6	12	30

**Tabla VIII.** Valoración del ensanchamiento mesangial

% / Grupo	I	II	III	IV	V
0 .....	100	99,6	63,2	74,6	60,6
+ .....	0	0,4	36,8	25,3	39,3

adherencias a la cápsula de Bowman parece indicar que este parámetro es un hecho secundario, al demostrar nuestro trabajo la presencia de vacuolas manifiestas ultráestructuralmente ya en la segunda semana de estudio.

El engrosamiento de la cápsula de Bowman mostró el mayor índice de correlación con las adherencias capsulares. Parecía que la lesión seguía un curso marcado por la vacuolización de la célula epitelial visceral, que al aumentar en número y tamaño favorecería el desarrollo de adherencias a la cápsula de Bowman, con el consiguiente engrosamiento capsular y la hialinosis segmentaria y focal. Okuda, en su trabajo<sup>10</sup> describió también la presencia de fenómenos degenerativos de la cápsula de Bowman, fundamentalmente a partir de la decimosexta semana posterior a la administración de la adriamicina.

Apreciamos cómo el espacio mesangial aumentaba de tamaño significativamente desde las primeras semanas de estudio, fundamentalmente por los intensos depósitos proteicos. En fases más avanzadas, junto a los depósitos de carácter proteico, aparecían áreas de esclerosis. Diferentes autores describieron la participación del mesangio en el desarrollo de la nefropatía, sobre todo en modelos experimentales. Cabe resaltar el trabajo de Kubosawa, que en animales tratados con daunomicina, antraciclina, del grupo de la adriamicina, observó el desarrollo de hialinosis segmentaria y focal, la cual se asociaba a alteraciones mesangiales progresivas<sup>16</sup>.

El análisis de la distribución de las lesiones glomerulares (corticales y yuxtamedulares) sólo presentó diferencias significativas en la semana 22, en la que los glomérulos yuxtamedulares tenían lesiones más severas que los corticales. Los otros grupos no mostraban diferencias significativas entre ambos tipos de glomérulos. Estos resultados parecen estar en contradicción con los observados por otros autores<sup>17, 18</sup> que describieron un predominio de la lesión en los glomérulos yuxtamedulares. Estos trabajos no cuantificaron la distribución de la lesión, lo que pudo llevar a una falsa interpretación de los hechos. Olson<sup>19</sup> no observó diferencias significativas en la distribución de la lesión entre los glomérulos corticales y yuxtamedulares, resultados concordantes con los obtenidos en este estudio, aunque con modelo experimental diferente.

Aunque estructuralmente demostramos lesión glo-

**Tabla IX.** Gradación de la lesión glomerular a lo largo del período de estudio

% / Grupo	I	II	III	IV	V
0 .....	97,6	90,4	28,4	56	39,3
+ .....	2,4	9,6	30	15,3	18,6
++ .....	0	0	20,8	16	16
+++ .....	0	0	20,8	12,6	26

merular en la segunda semana de estudio, ésta no tenía diferencias estadísticamente significativas con la cuantificación en el microscopio óptico hasta la quinta semana, en la que observamos lesiones glomerulares de grado leve. El grado de afectación glomerular tuvo los mayores índices de correlación con la vacuolización de la célula epitelial visceral y las adherencias a la cápsula de Bowman. Resultados, por otra parte, lógicos al estar diseñados este parámetro en función de los dos últimos. De todas formas la valoración en función de la vacuolización de la célula epitelial visceral, adherencias a la cápsula de Bowman, engrosamiento capsular, lobulación del penacho capilar y engrosamiento mesangial, pensamos que fue útil para observar y cuantificar la evolución de la nefropatía, constituyendo un posible factor de seguimiento y pronóstico en la enfermedad humana.

### Bibliografía

1. Elema JD, Schilthuis MS, Grond J y Hem GK: La pathogénie de la sclérose focale. *Nephrologie* 3:59-64, 1982.
2. Spargo BH, Seymour AE y Ordóñez NG: Focal glomerulosclerosis. En *Renal biopsy pathology with diagnostic and therapeutic implications*. Ed. Wiley Medical Publication. New York, pp. 45-63, 1980.
3. Bertani T, Poggi A, Pozzoni, R, Delaini F, Sacchi G, Thoua Y, Mecca G, Remuzzi G y Donati MB: Adriamycin induced nephrotic syndrome in rats. Sequence of pathologic events. *Lab Invest* 46:16-23, 1982.
4. Fajardo L, Eltringham JR, Stewart JR y Klauber M: Adriamycin nephrotoxicity. *Lab Invest* 43:242-253, 1980.
5. Fillastre JP, Mery J y Druet Ph: Néphropathies glomérulaires médicamenteuses. *Nephrologie* 4:1-9, 1983.
6. Giroux L, Smeeters C, Boury F, Faure MP y Jean G: Adriamycin and adriamycin-DNA nephrotoxicity in rats. *Lab Invest* 50:190-196, 1984.
7. Ryder RC, Dunnill MS y Anderson JA: A quantitative study of bronchial mucous gland volume, emphysema and smoking in a necropsy population. *J Pathol* 104:59-71, 1971.
8. Langley FA: Quality control in histopathology and diagnostic cytology. *Histopathology* 2:3-18, 1978.
9. Kriz W y Bankir L: A standard nomenclature for structures of the kidney. *Kidney Int* 33:1-7, 1988.
10. Okuda S, Oh Y, Tsuruda H, Onoyama K, Fuimi S y Fujishima M: Adriamycin induced nephropathy as a model of chronic progressive glomerular disease. *Kidney Int* 29:502-510, 1988.
11. Yoshikawa N, Ito H, Akamatsu R, Hazikano H, Okada S y Matsuo T: Glomerular podocyte vacuolation in focal segmental glomerulosclerosis. *Arch Pathol Lab Med* 110:394-398, 1986.

A. GÜEZMES y cols.

12. Bertani T, Rocchi G, Mecca G, Sacchi G y Remuzzi G: Adriamycin induced chronic proteinuria: a new model of glomerular focal sclerosis. *Kidney Int* 23:192, 1983 (Abstract).
13. Bertani T, Rocchi G, Sacchi G, Mecca G y Remuzzi G: Adriamycin induced glomerulosclerosis in the rat. *Am J Kidney Disease* 7:12-19, 1986.
14. Chiang ML, Hawkins EP, Berry PL, Barrish J e Hill L: Diagnostic and prognostic significance of glomerular epithelial cell vacuolization and podocyte effacement in children with minimal lesion nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis: an ultrastructural study. *Clin Nephrol* 30:8-14, 1988.
15. Striker LM, Killen PD, Chi E y Striker GE: The composition of glomerulosclerosis. I. Studies in focal sclerosis, crescentic glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulonephritis. *Lab Invest* 51:181-192, 1984.
16. Kubosawa H, Akikua B y Kondo Y: Daunomycin-induced nephropathy in rats. *Acta Pathol Jpn* 35:109-123, 1985.
17. Miyota J, Takebayashi S, Taguchi T, Naito S y Harada T: Evaluation and correlation of clinical and histological features of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 44:115-120, 1986.
18. Verani RR y Hawkins EP: Recurrent focal segmental glomerulosclerosis. A pathological study of the early lesion. *Am J Nephrol* 6:263-270, 1986.
19. Olson JL, Gaskin de Urianeta A y Heptinstall R: Glomerular hyalinosis and its relation to hyperfiltration. *Lab Invest* 52:387-398, 1985.