

*Opšti pregledi/
General reviews*

SAVREMENI ASPEKTI ETIOPATOGENEZE
AKUTNOG POSTSTREPTOKOKNOG
GLOMERULONEFRITISA

CONTEMPORARY ASPECTS OF
PATHOGENESIS OF ACUTE
POSTSTREPTOCOCCAL
GLOMERULONEPHRITIS

Correspondence to:

Dr **Obrad Đurić**

Vojnomedicinska Akademija

Klinika za nefrologiju

Crnotravska 17, Beograd

011 3609-189

Home: 114-ta Nova br 10, Beograd

011 2777 621

065 2777 622

djuric.obrad7@gmail.com

Obrad Đurić¹, Anđelka Đurić², Dragan Jovanović¹

¹ Klinika za nefrologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

² Odeljenje za naučnoistraživački rad, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Sažetak

Akutni poststreptokokni glomerulonefritis predstavlja imunološki posredovano oštećenje bubrega nastalo kao posledica prethodne infekcije nefritogenim sojevima streptokoka. U prethodnom periodu broj obolelih u razvijenim zemljama značajno je smanjen, dok je u sredinama loših socioekonomskih uslova i dalje značajno zastupljen. Patogeneza bolesti objašnjavana je teorijom imunih kompleksa, a novija istraživanja ukazuju na postojanje konkretnih streptokoknih antigena koji pokretanjem imunološkog odgovora dovode do oštećenja bubrega.

Ključne reči

glomerulonefritis, streptokok, antitelo

Key words

Glomerulonephritis, Streptococcus, antibody

Akutni poststreptokokni glomerulonefritis (APSGN) predstavlja imunološki posredovano oštećenje glomerula koje nastaje nakon infekcije nefritogenim sojevima streptokoka. Oboljenje spada u grupu postinfektivnih glomerulonefritisa i razvija se kao rezultat odgovora domaćina na van bubrežnu infekciju streptokokama.

Istorijski aspekt

Istorijski gledano, APSGN je jedan od najstarijih definisanih nefroloških entiteta i još od vremena Wellsa i Brighta predstavlja etiopatogenetsku enigmu. Rano uočena povezanost između prebolelog šarlaha i pojave otoka i urina crvene boje zaokuplja pažnju istraživača i danas, a utvrđivanje jasnog razloga povezanosti infekcije i neinfektivne komplikacije daleko je od završenog. Veliki iskorak u razumevanju bolesti predstavljalo je utvrđivanje latentnog perioda od trenutka streptokokne bolesti do razvoja nefritisa od strane Shicka, a zatim i definisanje koncepta imunih kompleksa početkom dvadesetog veka, kako je to naslutio von Pirquet. Sledeće značajno otkriće bilo je definisanje nefritogenih sojeva streptokoka, pedesetih godina prošlog stoleća, pa danas znamo da isključivo određeni serotipovi mogu uzrokovati nefritis, dok ostali to nikada ne čine. Da li će osoba inficirana nefritogenim sojem i oboleti, posledica je interakcije karakteristika imunološkog sistema pojedinca i karakteristika bakterija (1,2,3).

Epidemiologija

Procenjeno je da se širom sveta godišnje javi oko 472 000 obolelih od APSGN. Beleži se stalni trend smanjivanja broja obolelih (4). Danas je APSGN bolest trećeg sveta, gusto naseljenih zajednica, gde se sporadično beleže i manje epidemije, jednom rečju bolest loših socioekonomskih uslova. U navedenim sredinama, APSGN je i dalje vodeći uzrok hospitalizacije na odeljenja pedijatrijske nefrologije. Incidenca se kreće od 239 na 100 000 među Aboridžinima u Australiji, do 0,4 na 100 000 mladih od 60 godina u Italiji. U Indiji postinfektivni glomerulonefritisi, a među njima APSGN na prvom mestu, predstavljaju 73% akutnih glomerulonefritisa starije dobi. Javlja se sporadično ili u epidemijama. Tradicionalno, to je bolest dece, ali se u razvijenim zemljama registruje promena epidemiološkog obrasca sa pojavom da APSGN uglavnom pogađa starije od 60 godina, sa prisutnim faktorima rizika kao što su alkoholizam, intravenska zloupotreba narkotika, dijabetes melitus i maligne bolesti (5,6,7). Iako za Srbiju ne postoje precizni podaci, sve ukazuje na to da je učestalost javljanja uporediva sa ekonomski razvijenim evropskim zemljama, verovatno i zbog raširene upotrebe antibiotika.

Patogeneza

Teorija imunih kompleksa definisana je početkom dvadesetog veka, a u velikoj meri ostala je aktuelna i danas. Prema toj teoriji, APSGN se razvija kao posledica odlaganja

antigena streptokoka u glomerul, zatim sinteze antitela i vezivanje za antigene u glomerulu sa stvaranjem imunih kompleksa *in situ*, aktivacijom sistema komplementa alternativnim putem, oslobađanjem hemotoksičnih supstanci i drugih proinflamatornih medijatora, te infiltracijom ćelija i razvojem zapaljenja. Drugi pretpostavljeni mehanizam odnosi se na stvaranje cirkulišućih imunih kompleksa, te njihovim deponovanjem u glomerul. Treći bi se odnosio na izmenu nativnih struktura glomerula pod uticajem streptokoknih antigena, čime bi se one izmijenile u autoantigene sa sintezom autoantitela. Konačni pretpostavljeni mehanizam je molekulska mimikrija koji ukazuje na sličnost određenih struktura glomerula i antigena streptokoka, te na ukrštenu reaktivnost (1,2,3,7).

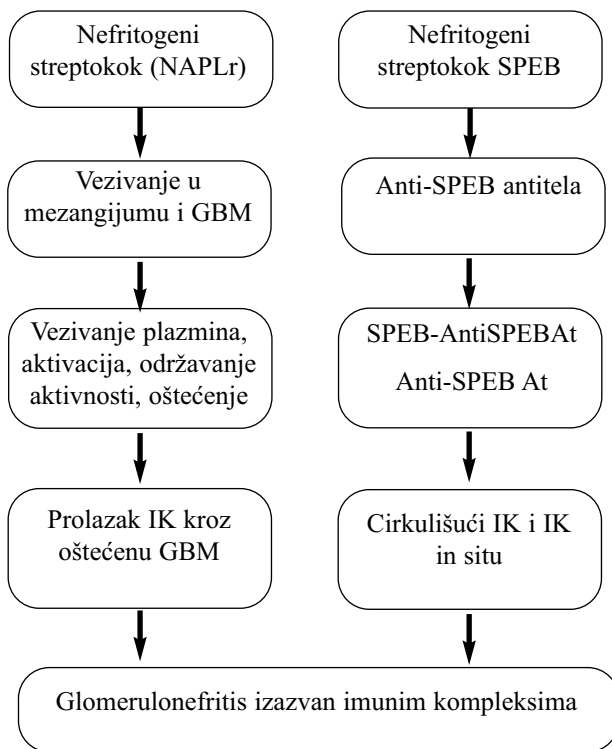
U prilog teorije imunih kompleksa išla je činjenica se hipokomplementemija nalazi kod praktično svih obolelih, da se detektuje povišen titar antitela na streptokoke, kao i da su u cirkulaciji prisutni imunokompleksi. Međutim, ostaje niz nedoslednosti ovog etiopatogenetskog koncepta: kako gledati na odsustvo streptokoknih antigena u patohistološkim promenama u glomerulu, kako objasniti pojavu cirkulišućih imunih kompleksa kod zdravih, zašto ne postoji korelacija između nivoa cirkulišućih imunih kompleksa i težine kliničke slike APSGN i konačno, ako su imuni kompleksi ključni patogenetski momenat, zašto svi prethodno inficirani nefritogenim sojevima streptokoka, a sa detektibilnim cirkulišućim imunim kompleksima ne obole od APSGN? Nameće se zaključak da podložnost obolevanju nastaje u interakciji karakteristika imunološkog odgovora domaćina, kao i strukture streptokoka. Navedena, ali i druga pitanja naterala su istraživače u višedecenijsku potragu za streptokoknim antigenima koja ni danas nije završena. Do sada je veći broj supstanci ispitivan, kao potencijalni streptokokni nefritogeni antigeni (M protein streptokoka, streptokinaze, streptokokni protein sličan histonu), ali ni za jednog od njih nije dokazano prisustvo u imunološkim depozitima u glomerulu, niti je njihova pojava bila specifična isključivo za APSGN u poređenju sa zdravima ili obolelima od streptokoknih infekcija koje ne rezultiraju glomerulonefritom (1,2,7).

Najnovija istraživanja ukazuju na dve egzogene komponente streptokoka koje predstavljaju najverovatnije antigene uključene u patogenezu APSGN. To su nephritis associated plasmin receptor (NAPlr) i streptococcal pyrogenic exotoxin B (SPEB). NAPlr je izolovan od grupe japanskih istraživača, a u pitanju je protein od 43 kDa, gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenaza. Za ovaj antigen je *in vitro* dokazano da vezuje plazmin, održava njegovu proteolitičku aktivnost, štiteći ga od fizioloških inhibitora kakav je α -antiplazmin. Prvo je demonstrirana aktivnost antitela na navedeni antigen poređenjem titara antitela između grupe sa streptokoknom infekcijom bez razvoja APSGN, grupa pacijenata starosti raspona od 11 do 59 godina i bez streptokokne infekcije i grupe sa APSGN. Demonstriran je značajno viši titar antitela na NAPlr u grupi obolelih od APSGN u odnosu na druge grupe. Takođe, poređenje titra antistreptolizin-O antitela i NAPlr antitela ukazuje na sličnost između grupe inficiranih streptokokama i grupe obolelih od APSGN. Direktno imunofluorescentno bojenje anti-NAPlr antitela ukazalo je na endokapilarnu i mezangijumsku depoziciju NAPlr. Interesantan je podatak da se unutar glomerularna distribu-

cija NAPlr razlikuje u odnosu na raspored imunoloških depozita, odnosno C3 i IgG: NAPlr je lokalizovan u unutrašnjosti kapilara, endotelu kapilara, u glomerularnoj bazalnoj membrani i mezangijumu, dok su C3 i IgG lokalizovani u vidu zrnastih nakupina subepitelno. Sledeći postupak bilo je izvođenje *in situ* zimografije radi dokazivanja aktivnosti plazmina, pa je tako dokazana značajna intraglomerularna aktivnost plazmina isključivo u NAPlr pozitivnim glomerulima. Ova enzimska aktivnost bila je rezistentna na primenu α -2 antiplazmina. Poređenje distribucije NAPlr i distribucije aktivnosti plazmina ukazala je na identičan raspored u glomerulu. Aktivnost plazmina, po pretpostavljenom mehanizmu dovodi do oštećenja glomerula putem proteolize i aktivacije metaloproteinaza ekstracelularnog matriksa. Sledi aktivacija monocita i neutrofila, oslobađanje inflamatornih medijatora i razvoj zapaljenja. Iz navedenog se uočava da opisani mehanizam nije imunološki uslovljen, već nezavisan od njega, što ga dovodi u logičku povezanost sa odvojenom lokalizacijom NAPlr i C3 i IgG na slici imunofluorescentnog bojenja. Pretpostavka je da se aktivacijom plazmina i oštećenjem glomerularne bazalne membrane olakšava deponovanje streptokoknih antigena i imunih kompleksa u glomerul, čime se povezuje neimunološki i imunološki posredovano oštećenje glomerula (8,9,10,11,12).

SPEB je katjonska cistein proteinaza od 28 kDa, a pripada grupi streptokoknih egzotoksina značajnih za razvoj invazivnih formi streptokoknih infekcija. Predstavlja dominirajući ekstracelularni protein streptokoka, čineći preko 90% ukupno sekretovanih proteina. Katjonska priroda olakšava mu prolazak kroz glomerularnu bazalnu membranu, te deponovanje i stvaranje imunih kompleksa *in situ*. Njegovo prisustvo u glomerulu prvi put je demonstrirano početkom osamdesetih godina, a danas znamo da je SPEB jedini streptokokni antigen čije je prisustvo dokazani u samim imunološkim depozitima u glomerulu (humps), dakle kolokalizovan sa komponentama komplementa i antitelima. I za SPEB, kao i za NAPlr dokazani su visoki nivoi anti-SPEB antitela u serumu obolelih od APSGN, ali ne i kod pacijenata obolelih od nekomplikovane streptokokne infekcije. Sam mehanizam oštećenja glomerula od strane SPEB isti je kao i kod NAPlr, vezivanje plazmina i oštećenje glomerula njegovom aktivnošću (13,14,15). Na osnovu različitih podataka o zastupljenosti streptokoknih antigena u bioptiranom materijalu bubrega, u odnosu na različite delove sveta, može se zaključiti da su različiti antigeni odgovorni za APSGN u pojedinim delovima sveta: SPEB u Evropi i Američkom kontinentu, a NAPlr u Japanu (1).

Slika 1. Etiopatogeneza APSGN. Oslobađanje NAPlr, vezivanje u mezangijumu i glomerularnoj bazalnoj membrani (GBM), vezivanje, aktivacija i održavanje aktivnosti plazmina dovode do oštećenja GBM, što olakšava deponovanje imunih kompleksa, te aktivaciju sistema komplementa i razvoj upale. Oslobađanje SPEB vodi formiranju imunih kompleksa (IK), a u glomerulu kolokalizuju sa anti-SPEB antitelima u imunološkim depozitima (modifikovano prema referenci 2)



Slika 1. Etiopatogeneza APSGN

Laboratorijski nalazi

Ključni nalaz u dijagnostikovanju oboljenja je dokazivanje prethodne streptokokne infekcije. U tu svrhu najčešće se koristi određivanje titra antistreptolizin-O antitela. Pored navedenog, u dijagnostičke svrhe može se koristiti i određivanje titra anti-DNAaza B antitela. Uzimanje brisa guše ili kože predstavlja direktan dokaz prisustva streptokoka, ali su rezultati često negativni. Dokaz hipokomplementemije, sa smanjenjem C3 komponente ima veliki dijagnostički značaj, jer se sreće kod praktično svih u aktivnoj fazi bolesti. Takođe, oporavak komplementa se nalazi unutar šest nedelja od pojave bolesti, a duže održavanje hipokomplementemije zahteva razmatranje drugih uzroka glomerulonefritisa (16).

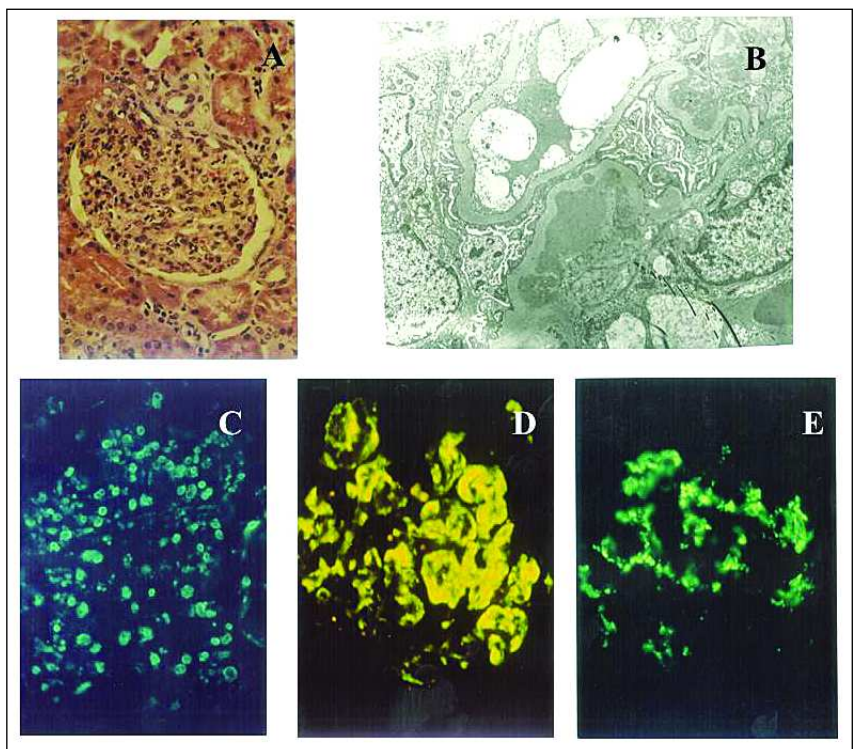
Patohistologija

APSGN sam po sebi nije indikacija za biopsiju bubrega, već se ona razmatra u slučajevima atipične prezentacije: rapidno-progresivnog glomerulonefritisa, perzistentne makrohaturije, hipertenzije ili nefritičkog sindroma, vanbubrežnih manifestacija, kratkog latentni period između streptokokne infekcije i razvoja nefritisa i hipokomplementemije koja persistira duže od šest nedelja.

Na svetlosnoj mikroskopiji nalaz se opisuje kao difuzni proliferativni endokapilarni glomerulonefritis. Uočava se uvećanje, reznjevitost i hipercelularnost glomerula koji gotovo ispunjavaju čitav Bowmanov prostor. Zidovi kapilara su zadebljani i suženi. Prisutna je i hipercelularnost mezangijuma. U početku bolesti nalaze se neutrofilni, a u fazi

rezolucije limfociti i monociti. Teškoj kliničkoj slici odgovara pojava polumesečastih formacija i kapilarna tromboza. Imunofluorescentnom mikroskopijom otkrivaju se zrnasti depoziti C3 komponente komplementa, kao i IgG subepitelno. Klasično, postoje tri obrasca imunofluorescentnih promena koje imponuju različitim fazama evolucije promena. Slika „zvezdanog neba“ viđa se u ranim fazama bolesti, a odnosi se na sitno zrnaste depozite duž glomerularne bazalne membrane i mezangijuma. Slika girlande odnosi se na konfluiranje subendotelni depozita, a najčešće se viđa u prisustvu teške proteinurije. Mezangijalna slika odgovara rezoluciji promenani pojedinačnim, izolovanim depozitima C3 u mezangijumu. Elektronskom mikroskopijom najkarakterističniji nalaz su subendotelni grubi, grudvasti depoziti, koji se opisuju i kao grbe (humps). Ove promene se povlače unutar šest nedelja od pojave bolesti, dok kod održavanja bolesti, povlačenje je usporeno (1,3,7,17).

Slika 2. Karakterističan patohistološki nalaz APSGN (18). A: Svetlosna mikroskopija (hematoksilin-eozin bojenje). B: Elektronska mikroskopija, vide se subendotelni depoziti. C: Imunofluorescentna slika bojenja C3 komponente komplementa i IgG, slika „zvezdanog neba“. D: Slika „girlande“-konfluiranje imunoloških depozita. E: mezangijumska slika. Detaljniji opis u tekstu.



Slika 2

Klinička prezentacija APSGN

Bolest može proticati u širokom rasponu težine, od subkliničkih formi do akutne bubrežne slabosti sa oligurijom i uremijskim sindromom. Klinički se prezentuje nakon infekcije nefritogenim sojevima streptokoka u formi faringitisa ili impetiga, sa latentnim periodom od jedne do četiri nedelja. Tipični znaci odgovaraju nefritičkom sindromu: hematurija, proteinurija, hipertenzija, razvoj edema i bubrežna slabost. Hematurija može biti mikroskopska u dve trećine obolelih ili

makroskopska, sa dismorfničnim eritrocitima i eritrocitnim cilindrima. Proteinurija je u 95% subnephrotskog ranga. Hipertenzija je obično blaga, ali postoje i teške forme ispoljavanja sa razvojem hipertenzivne encefalopatije. Edemi se javljaju u 2/3 obolelih, ređe sa pojavom ascitesa i anasarke. Kongestivna srčana slabost se, gotovo isključivo, javlja kod starijih obolelih sa prethodnim bolestima kardiovaskularnog sistema. Povlačenje simptoma se obično registruje unutar 7-10 dana, ali se hematurija i proteinurija mogu održavati mesecima i to osobito kod inicijalno težeg nastupa bolesti (16,17,18). Pored navedenog, postoje i brojne atipične prezentacije APSGN, a podrazumevaju istovremenu pojavu drugih imunološki posredovanih bolesti, neimunološke komplikacije i glomerulonefritis neuobičajene kliničke prezentacije i toka (19).

Principi lečenja i prognoza

APSGN se dugo smatrao bolešću sa benignom prognozom, ali se taj stav donekle promenio (20). Kod preko 90 % dece prognoza je dobra, bez narušavanja bubrežne funkcije. Nasuprot toga, kod starijih, potpuni oporavak se očekuje kod 70-90% obolelih. Faktori koji govore u prilog loše prognoze su: starija životna dob, razvoj nephrotskog sindroma, pojava polumeseca na svetlosnoj mikroskopiji, akutna bubrežna slabost, mala telesna masa na rođenju i postojanje drugih bolesti. Dakle, iako je razvoj terminalne bubrežne bolesti izuzetan, održavanje proteinurije i hematurije nisu. Prema našim podacima, u petogodišnjem periodu praćenja 44 obolela starosti od 18-22 godine, kod 39% obolelih javlja se perzistentni patološki nalaz u urinu, 22% obolelih je inicijalno imalo kliničko ozdravljenje, a zatim povremeni patološki nalaz u urinu, dok je kod 39% obolelih posle akutne faze nastupilo kliničko ozdravljenje koje se održavalo u periodu praćenja. Kod manje od 10% registrovana je blaga hipertenzija. Ovi podaci ukazuju na potrebu redovnog kliničkog praćenja obolelih (20,21,22,23,24).

Osnove lečenja blažih oblika bolesti predstavlja suportivna terapija i primena odgovarajućeg higijensko dijetetskog režima sa smanjenjem unosa vode i soli, primena diuretika Henlejeve petlje, a po potrebi i dodavanje antihipertenziva (ACE inhibitori). Za teške oblike bolesti indikovana je upotreba kortikosteroida, dok razvoj oligurije sa retencijom azotnih materija i opterećenjem volumenom koji ne reaguje na diuretike zahteva terapiju zamenom bubrežne funkcije. Terapija penicilinom primenjuje se kod svih pacijenata u trajanju od deset dana (16,23).

ZAKLJUČAK

Iako je poslednjih decenija došlo do značajnog smanjenja incidence APSGN, on i dalje predstavlja vodeći uzrok akutnog glomerulonefritisa u zemljama u razvoju. Intenzivna istraživanja streptokoknih antigena odgovornih za razvoj nefritisa dovela su do definisanja dva antigena za koje dokazano prisustvo u glomerulu, visoki titrovi antitela isključivo kod obolelih od APSGN, te mehanizam dejstva. Time je značajno produbljeno znanje o patogenezi APSGN, izmenjena je dominantna teorija imunih kompleksa. Ostaje da se utvrdi sledećim istraživanjima da li su opisani mehanizmi oštećenja jedini, ili su u patogenezu uključeni i drugi, do sada neprepoznati antigeni i faktori.

Abstract

Acute poststreptococcal glomerulonephritis represents immunologically mediated kidney disease caused by previous infection with nephritogenic streptococci. In recent years the number of patients diagnosed with acute poststreptococcal glomerulonephritis in developed countries has been significantly decreased, although in developing countries frequency is still high. Immune complex theory has long been used to explain the pathogenesis of disease, and the latest research pointed at existence of two specific streptococci antigens which are responsible for kidney injury through activation of immunological response.

REFERENCE:

1. Rodriguez-Iturbe B, Musser JM. The Current State of Poststreptococcal Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1855-1864
2. Rodriguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney International* 2007;71:1094-1104
3. Kambham N. Postinfectious Glomerulonephritis. *Adv Anat Pathol* 2012;19:338-347
4. Carapetis JR, Steer AC, Mullholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685-694
5. Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsies in children: Report to the Italian National registry of Renal Biopsies in Children. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:293-297
6. Jackson SJ et al. Global burden of rheumatic fever and post-streptococcal glomerulonephritis. *Tropical Medicine and International Health* 2011;16(1):2-11
7. Eison TM, Ault BH, Jones DP, Chesney RW, Wyatt RJ. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol* 2011;26:165-180
8. Oda T, Yoshizawa N, Yamakami K, Sakurai Y, Takechi H, Yamamoto K et al. The role of Nephritis-Associated Plasmin Receptor (NAPlr) in Glomerulonephritis Associated with Streptococcal Infection. *Biotechnol J* 2012;1-9
9. Yoshizawa N, Yamakami K, Fujino M, Oda T, Tamura K, Matsumoto K. Nephritis-Associated Plasmin Receptor and Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis: Characterization of the Antigen and Associated Immune Response. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1785-1793
10. Yamakami K, Yoshizawa N, Wakabayashi A, Takeuchi TT, Boyle MDP. The potential role for nephritis associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Methods* 2000;21(2):185-197
11. Oda T, Yoshizawa N, Yamakami K et al. Localisation of nephritis associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Hum Pathol* 2010;41(9):1276-1285
12. Oda T, Yamakami K, Omasu F et al. Glomerular plasmin-like activity in relation to nephritis-associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(1):247-254
13. Parra G, Rodriguez-Iturbe B, Batsford S, Vogt A, Mezzano S, Olavarria F et al. Antibody to streptococcal zymogen in the serum of patients with acute glomerulonephritis: A multicentric study. *Kidney International* 1998;54:509-517
14. Batsford SR, Mezzano S, Mihatsch M, Schiltz E, Rodriguez-Iturbe B. Is the nephritogenic antigen in post-streptococcal glomerulonephritis pyrogenic exotoxin B (SPE B) or GAPDH? *Kidney Int* 2005; 68:1120-1129
15. Cu GA, Mezzano S, Bannan JD, Zabriske JB. Immunohistochemical and serological evidence for the role of streptococcal proteinase in acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Kidney int* 1998;54:819-826
16. Taal M, Chertow G, Marsden P, Skorecki K, Yu AS, Brenner B. Brenner and Rector's The kidney. 9th ed. Elsevier; 2012
17. Jovanović D. Akutni poststreptokokni glomerulonefritis. Beograd. Grafika galeb; 1996
18. Jovanović D. Prilog proučavanju evolucije i prognoze poststreptokoknog glomerulonefritisa u vojničkoj populaciji. Doktorska teza. 1992. Beograd
19. Toru Watanabe (2011). Atypical Clinical Manifestations of Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis, An Update on Glomerulopathies - Clinical and Treatment Aspects, Prof. Sharma Prabhakar (Ed.), ISBN: 978-953-307-673-7, InTech, DOI: 10.5772/23246. Available from: <http://www.intechopen.com/books/an-update-on-glomerulopathies-clinical-and-treatment-aspects/atypical-clinical-manifestations-of-acute-poststreptococcal-glomerulonephritis>
20. Hoy WE, White AV, Dowling A, Sharma S, Bloomfield H, Tipiloura BT et al. Post-streptococcal glomerulonephritis is a strong risk factor for chronic kidney disease in later life. *Kidney Int* 2012;81:1026-1032
21. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Said SM, Valeri AM, D'Agati VD. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:21-32
22. Moroni G, Pozzi C, Quaglini S. Long-term prognosis of diffuse proliferative glomerulonephritis associated with infection in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1204-1211
23. Becquet O, Pasche J, Gatti H, Chenel C, Abely M, Morville P et al. Acute post-streptococcal glomerulonephritis in children of French Polynesia: a 3-year retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:275-280
24. Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Zoller A et al. Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:187-195