

## La glomerulonefrite post-streptococcica si può distinguere dalle altre glomerulonefriti?

Certamente sì. La glomerulonefrite post-streptococcica ha delle caratteristiche peculiari, che vedremo oltre, ma anche molte cose in comune con le altre glomerulonefriti post-infettive.

Con il termine di glomerulonefriti (GN) si identifica generalmente quel gruppo di malattie renali in cui la proliferazione cellulare e la flogosi glomerulare sono secondarie a un meccanismo immunologico.

Già negli anni Sessanta lo studio delle biopsie renali con l'immunofluorescenza ha permesso di identificare la presenza di depositi di immunoglobuline nella maggior parte delle glomerulopatie.

In seguito numerosi studi, soprattutto riguardanti la malattia da siero, hanno dimostrato come, nell'animale da esperimento, si possano produrre depositi glomerulari contenenti anticorpi, antigeni e fattori del complemento, sotto forma di complessi immuni.

La loro localizzazione in sede sottoepiteliale, mesangiale o sottoendoteliale, dipende in buona parte dal meccanismo che ne determina la formazione.

Sebbene numerosi virus e batteri siano in grado di causare una GNA, lo streptococco  $\beta$ -emolitico di gruppo A (SBA) è certamente il più frequente e meglio studiato, tanto che il termine di GNA viene spesso usato come sinonimo di GNA post-streptococcica.

## Ma esiste ancora la glomerulonefrite post-streptococcica o si è ridotta ai minimi termini come il reumatismo articolare acuto?

La risposta è sì per entrambe le componenti della domanda: esiste ancora (come esiste il reumatismo post-streptococcico) ma, in confronto agli anni Cinquanta, si è certamente ridotta ai minimi termini.

Nonostante la relazione tra infezione da SBA e GNA fosse nota da tempo è nel 1953 che viene stabilita l'associazione tra GNA e infezione da SBA tipo 12<sup>1,2</sup>, definito "nefritogeno" per distinguerlo dai sierotipi in causa nella febbre reumatica e, nell'anno seguente, tra GNA e infezione cutanea da SBA tipo 49, isolato durante un'epidemia di GNA associata a impetigine, sviluppatasi tra gli indiani di una riserva americana<sup>3,4</sup>.

I sierotipi più frequentemente causa di GNA sono riportati nella *Tabella I*.

La vera incidenza della GNA post-streptococcica è sconosciuta, ma è senza dubbio molto maggiore di quel 20 per 100.000 indicato nelle statistiche<sup>5-7</sup>, dato che gran parte dei bambini affetti presenta forme lievi e spesso non diagnosticate.

Il rischio di sviluppare una GNA dopo una infezione da SBA viene generalmente valu-

# Glomerulonefrite acuta post-streptococcica

MARCO PENNESI

Clinica Pediatrica dell'Università di Trieste, IRCCS "Burlo Garofolo"

tato intorno all'1-2%<sup>8-10</sup>, ma sale in alcune casistiche al 10-20% quando è in causa un ceppo "nefritogeno", tipo 12, nelle forme post-faringite prevalentemente primaverili-invernali, e tipo 49, nelle forme post-impetigine prevalentemente estive<sup>11,12</sup>.

Già nel 1970 Kaplan, durante una epidemia di GNA associata a piodermite da SBA tipo 49, trovò che circa la metà dei soggetti con GNA erano asintomatici<sup>13</sup>. In un altro studio condotto tra i fratelli di pazienti con GNA post-streptococcica venne evidenziato che soltanto il 16% dei bambini con segni clinici e/o laboratoristici di nefrite erano stati considerati malati dai genitori<sup>14</sup>.

È una malattia tipica del bambino dell'età scolare, con rapporto maschi/femmine di 2:1, e rara sotto i 3 anni di età (meno del 5% dei casi), anche se in passato sono stati descritti casi post-impetigine anche nei primi mesi di vita<sup>15</sup>.

Negli anni Settanta il rischio di una GNA dopo un episodio di piodermite da streptococco tipo 49 era approssimativamente del 25%, ed era maggiore nei bambini di età minore di 6 anni (43%) rispetto ai più grandi (5%)<sup>16</sup>. È probabile che queste cifre debbano essere ridimensionate, ma la stessa relativa rarità dell'evento rende difficile un serio approccio epidemiologico.

È esperienza comune come, negli ultimi dieci-venti anni, con il miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie, ci sia stata, nei Paesi industrializzati, una diminuzione sia nell'incidenza della malattia che nella sua gravità.

Roy e Stapleton<sup>17</sup>, ad esempio, riportano, per l'area di Memphis, che il numero delle ospedalizzazioni per GNA post-streptococcica è passato da una media di 31/anno nel periodo 1961-1970 a 9/anno nel pe-

riodo 1979-1988, con un contemporaneo spostamento della malattia dalle zone urbane a quelle rurali; probabilmente, negli anni Novanta e oggi, la sua incidenza è ancora diminuita. Nell'ultimo anno, nella Clinica Pediatrica di Trieste, ne sono stati ricoverati 3 casi, ma un solo caso è stato ricoverato nei due anni precedenti.

## La glomerulonefrite post-streptococcica, così come la glomerulonefrite IgA, è genericamente considerata una malattia da immunocomplessi. Si può sapere qualcosa di più?

A parziale spiegazione di ciò c'è l'evidenza, come mostra un recente studio epidemiologico condotto sempre negli Stati Uniti, di una diminuzione della frequenza di infezioni da parte di ceppi di streptococco nefritogeni come il 4 e il 12. Probabilmente non è l'unica spiegazione (il reumatismo è calato molto di più di quanto sia calata la tonsillite streptococcica, che peraltro è clinicamente molto meno espressa di un tempo).

Sebbene la relazione tra infezione streptococcica e GNA sia ormai ben definita, non è ancora chiarito il meccanismo preciso attraverso cui l'infezione produce le caratteristiche lesioni infiammatorie.

La localizzazione degli immunocomplessi a livello sottoepiteliale si pensa sia dovuta alla loro formazione in loco, a livello glomerulare, piuttosto che alla deposizione di immunocomplessi formati nel circolo sanguigno.

In effetti ci sono molte somiglianze tra la GNA post-streptococcica e il modello della glomerulonefrite acuta sperimentale da siero:

- simile intervallo tra infezione e inizio della malattia renale;

### SIEROTIPI DI STREPTOCOCCO BETA-EMOLITICO CAUSA DI GLOMERULONEFRITE

Causa di faringite	Sierotipi 1, 3, 4, 12, 25, 49
Causa di piodermite	Sierotipi 2, 49, 55, 57, 60

Tabella I

- identico pattern all'immunofluorescenza per anticorpi e complemento (IgG e C3);
- simile localizzazione dei depositi elettrostatici sul versante epiteliale della membrana basale;

- ipocomplementemia.

In sostanza si ritiene che l'antigene, probabilmente l'endostreptolisina<sup>16,17</sup>, vada a localizzarsi a livello glomerulare, principalmente a causa di interazioni di natura elettrostatica. La formazione dei complessi immuni e la conseguente risposta flogistica mediata dalle citochine infiammatorie<sup>18,19</sup> sarebbero secondarie all'interazione tra questi antigeni cationici e gli anticorpi circolanti diretti contro questi.

L'attivazione della risposta flogistica sia umorale che cellulare genera poi il danno glomerulare.

Da quanto detto si può quindi comprendere il tipico aspetto istologico che è caratterizzato, alla microscopia ottica ed elettronica, da glomeruli diffusamente voluminosi e ipercellulari con proliferazione delle cellule mesangiali e infiltrato di macrofagi e polinucleati, particolarmente evidenti nelle fasi precoci (GN essudativa).

La lesione più caratteristica, anche se non patognomonica, è la presenza, sul versante epiteliale della membrana basale, di depositi conici, bombati, detti "humps". Anche questi sono caratteristici delle fasi precoci della malattia e raramente si ritrovano in biopsie eseguite dopo le otto settimane.

Lesioni tubulo-interstiziali sono quasi sempre presenti. All'immunofluorescenza sono sempre presenti depositi granulari diffusi di IgG e C3 lungo le pareti dei capillari glomerulari che corrispondono agli humps.

**Abbiamo detto all'inizio che la glomerulonefrite post-streptococcica (GNPS) ha una sua individuabilità clinico-laboratoristica. Esistono però forme asintomatiche: qual è la clinica della GNPS?**

È vero, non esiste un quadro clinico tipico della malattia; a un estremo ci sono i bambini con scoperta casuale, visto che circa il 50% delle GNPS decorrono asintomatiche<sup>13,14,20</sup>, mentre all'altro estremo ci sono quelli con severe manifestazioni sistemiche. È per le forme sintomatiche, che possiamo definire "tipiche", che si può riconoscere una clinica (pur nell'ambito di una larga gamma di severità), sufficientemente omogenea, in cui si riconosce un periodo di latenza, un esordio piuttosto tipico, una fase di attività, e una di convalescenza.

*Periodo latente.* Da alcuni giorni a tre settimane dopo l'infezione da SBA (in media 10 giorni). Un intervallo maggiore di tre settimane è raro, e sopra le quattro settimane rende molto dubbia la diagnosi. Allo stesso modo, l'esordio di una GN acuta tra 1 e 4 giorni dall'inizio di un'infezione strep-

tococcica suggerisce o una GN già presente con riesacerbazione di malattia asintomatica<sup>21</sup> o una sindrome di ematuria ricorrente.

*Esordio e fase di attività.* Caratterizzato da una triade sintomatologica "acuta", costituita da edema, ematuria, ipertensione arteriosa, cui possono associarsi tutta una serie di sintomi aspecifici come malessere, anoressia, letargia, febbre, dolori addominali, cefalea, disturbi dell'udito.

- L'edema è il sintomo più frequente; nella gran parte dei casi è lieve e confinato soprattutto al volto, in sede periorbitaria, ma più raramente può essere tale da somigliare a una nefrosi. La sua importanza dipende dall'entità del danno glomerulare con riduzione del filtrato, dall'introito di liquidi, dalla proteinuria.

- Una macroematuria è presente nel 30-50% dei bambini ospedalizzati, ed è spesso il sintomo di esordio; una ematuria microscopica è presente invece in quasi tutti i bambini con GNPS. Le urine vengono descritte come color coca-cola, tè, lavatura di carne, o come torbide. In molti casi la macroematuria si risolve in alcuni giorni, ma può durare anche per quattro settimane. Una sua accentuazione può essere dovuta a ripresa dell'attività fisica o a infezioni, sia da SBA che non.

- L'ipertensione è presente, con grado variabile da lieve a severo, in circa la metà dei pazienti. Spesso ha un andamento bifasico<sup>22,23</sup>, in cui a una prima fase precoce, che dura 3-5 giorni, fa seguito, dopo 2-5 giorni di intervallo, una seconda fase con valori pressori meno elevati della precedente, della durata di 1-2 settimane. Una encefalopatia ipertensiva con cefalea, vomito, confusione mentale, disturbi della visione, convulsioni fino al coma, è descritta nel 5% dei bambini ospedalizzati per GNPS<sup>24</sup>, e non è obbligatoriamente correlata all'espressività della malattia renale.

Altri segni e sintomi spesso presenti all'esame clinico sono il pallore cutaneo, dovuto sia all'edema che all'anemia da emodiluizione, l'oligoanuria, la congestione del circolo. In questo caso, anche se raramente, sono presenti tosse, dispnea e ortopnea, segni di edema polmonare.

*Convalescenza.* Le anomalie urinarie ritornano alla normalità in un tempo variabile. La proteinuria sparisce generalmente in 2-3 mesi ma può persistere anche per circa 6 mesi. Più raramente, ancora dopo un anno dall'episodio acuto, può persistere proteinuria intermittente o ortostatica<sup>21</sup>.

Anche l'ematuria microscopica generalmente si risolve nell'arco di 6 mesi, ma può durare anche per un anno.

Se l'ematuria persiste per più di un anno, magari accompagnata da proteinuria, c'è

un forte sospetto di trovarsi di fronte a una glomerulonefrite cronica, e va quindi presa in considerazione l'esecuzione di una biopsia renale.

**È vero che nel bambino la GNPS guarisce sempre?**

Mentre nell'adulto l'evoluzione in una glomerulonefrite cronica può riguardare il 15%-30% dei soggetti affetti<sup>27,28</sup>, nel bambino questa è eccezionale<sup>29</sup>.

**Cosa ci dice il laboratorio? Quali esami bisogna fare e cosa distingue la GNPS dalle altre forme?**

*L'esame urine.* È spesso presente una contrazione della diuresi delle 24 ore con aumento del peso specifico urinario. Sono presenti ematuria glomerulare, dimostrabile all'esame delle urine "a fresco" al microscopio ottico dalla presenza di emazie deformate dal passaggio del filtro glomerulare (acantociti), e proteinuria, quasi mai rilevante, spesso compresa tra "tracce" e 30 mg/dl allo stix, di tipo glomerulare e non selettiva (indice di Cameron > 0,15). Può essere presente anche leucocituria, che non va comunque considerata segno di infezione urinaria. Una cilindriuria è sempre presente, ialina o cellulare, pure facilmente evidenziabile al microscopio ottico.

*La ricerca dello SBA.* Lo streptococco β emolitico A è usualmente presente nel nasofaringe o nelle sedi di impetigine dei bambini con GNPS non trattati con antibiotico.

È però vero che il tempo che trascorre a volte tra l'infezione primitiva e l'esordio della nefrite può essere sufficientemente lungo da poter dar luogo a colture negative, anche in assenza di una precedente terapia antibiotica.

Viceversa una coltura positiva per streptococco β-emolitico A non è sempre indicativa di una associazione temporale certa con la nefrite.

È importante quindi la dimostrazione di una infezione recente con aumento, di almeno 2 volte, del tasso anticorpale specifico o con titolazione degli anticorpi anti-DNasi.

*Il complemento sierico.* Lo stesso discorso fatto per lo streptococco vale anche per l'ipocomplementemia che è molto tipica quando è presente, ma che non si ritrova in tutti i casi<sup>23</sup>; questo fa parte della differente risposta immunologica individuale all'infezione streptococcica, e può essere dovuta, evidentemente, all'ospite ovvero al germe (carica batterica, patogenicità specifica del ceppo). La ipocomplementemia riguarda prevalentemente o esclusivamente la frazione C3<sup>20</sup>.

La funzione renale. È interessata in vario grado e l'entità della riduzione della filtrazione glomerulare è generalmente correlata al grado di interessamento istologico<sup>22</sup>. In molti casi la riduzione del filtrato non è tale da determinare un aumento della creatinina e dell'azotemia, mentre un'insufficienza renale importante è presente soltanto in rari casi.

#### Cosa c'è da fare sul versante terapeutico di fronte a una GNPS tipica?

È oramai un dato acquisito che una terapia specifica dell'infezione streptococcica non è in grado di modificare l'evoluzione della nefrite.

È però vero che una eradicazione dello streptococco nefritogeno nei pazienti con GNPS è consigliata per evitare il contagio, soprattutto intrafamiliare. Questa può essere ottenuta con fenossimetilpenicillina per os 1.000.000 U/die per 10 giorni, o benzatinpenicillina 600.000-1.200.000 U in unica dose.

Lo scopo della terapia è quindi sintomatico, mirato al controllo delle conseguenze dell'insufficienza renale e dell'oligo-anuria.

L'ipertensione arteriosa deve essere trattata obbligatoriamente quando la pressione diastolica supera i 90-100 mmHg.

Il primo passo della terapia è rappresentato dalla restrizione idrico-salina associata a un diuretico (furosemide 1-2 mg/kg). In caso di ipertensione severa con rischio di encefalopatia può essere utilizzato un vasodilatatore (idralazina 0.5-1 mg/kg/dose), al quale, in caso di encefalopatia sintomatica, può essere associato il diazossido (3-5 mg/kg/dose ev rapida).

Una buona efficacia sul controllo pressorio hanno anche gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), come il captopril, da non utilizzare però in caso d'insufficienza renale. In questi casi possono essere presenti iperpotassiemia, iposodiemia e sovraccarico di circolo fino all'edema polmonare. A volte una terapia conservativa può essere sufficiente, con eliminazione dei vegetali dalla dieta per ridurre l'apporto di potassio, furosemide anche a boli di 10 mg/kg per il sovraccarico circolatorio e resine a scambio ionico (Kayexalate) o glucosio e insulina o calcio gluconato per ridurre l'iperpotassiemia.

Nei rarissimi casi in cui questo approccio non è sufficiente la terapia è rappresentata dalla dialisi peritoneale.

#### E che cosa si fa se si riscontra una glomerulonefrite asintomatica?

Un'ematuria glomerulare più o meno proteinurica senza segni di insufficienza renale o di ipertensione, come si è visto, non è rara in corso e/o a distanza di giorni dalla tonsillite streptococcica. Questo reperto, naturalmente, indica l'effettuazione degli

### INDICAZIONI PER L'ESECUZIONE DI UNA BIOPSIA RENALE

#### PRESENTAZIONE ATIPICA

##### Eziologia

Assenza di infezione precedente l'esordio  
Inizio della sintomatologia renale coincidente con l'infezione  
Assente dimostrazione sierologia di infezione streptococcica  
Assenza di ipocomplementemia (C3 o CH50)

##### Presentazione clinica precoce

Anuria  
Sindrome nefrosica

##### Altro

Età minore di 2 anni o maggiore di 12 anni  
Storia di patologia renale preesistente  
Familiarità per nefrite  
Sintomatologia sistemica importante

#### RITARDO NELLA GUARIGIONE

Oliguria o iperazotemia che persistono oltre 2 settimane  
Ipertensione che persiste oltre 3 settimane  
Macroematuria che persiste oltre 3 settimane  
C3 persistentemente basso oltre 6 settimane  
Persistenza di proteinuria ed ematuria oltre 6 mesi

Tabella II

esami di cui abbiamo parlato precedentemente, per avere conferma della reale asintomaticità del quadro. Poi, se tutto è normale, non si fa niente, salvo un ragionevole controllo.

#### Ci sono indicazioni per la biopsia renale?

Nella gran parte dei bambini ospedalizzati per glomerulonefrite acuta il quadro clinico e laboratoristico sono caratteristici, tanto da rendere inutile la biopsia renale.

È comunque vero che anche una riacutizzazione di una glomerulonefrite cronica può mimare una glomerulonefrite acuta. In alcuni studi<sup>21,30-32</sup> nel 10% circa dei pazienti con una clinica tipica di GNA erano presenti, alla biopsia renale, lesioni istologiche tipiche di una glomerulonefrite cronica.

Come detto in precedenza, il quadro istologico è tipico già negli stadi precoci di malattia e, quindi, nei casi dubbi l'esame istologico può essere d'aiuto.

In ultima analisi ci sembra giustificato l'uso della biopsia renale soltanto nei bambini in cui la clinica e gli esami di laboratorio differiscono significativamente dalla GNPS "tipica", oppure, e soprattutto, in quelli nei quali ci sia una tendenza alla cronicizzazione, soprattutto se persistono ipertensione, proteinuria, insufficienza renale, mentre negli altri casi ci pare di poter consigliare un atteggiamento di attesa (*Tabella II*).

#### E per l'uso della penicillina?

Si è già detto che il trattamento con penicil-

lina non modifica l'evoluzione della malattia; peraltro, se il tampone è positivo, è uso comune effettuare un trattamento eradicante, ad esempio una singola iniezione di benzatina-penicillina, eventualmente ripetuta 2-3 volte. La profilassi a medio-lungo termine con penicillina, invece, obbligatoria per il reumatismo, non trova indicazione per la GNPS, malattia che non ha la tendenza a ricadere.

#### Bibliografia

1. Rammelkamp CH, Wannamaker LW, Denny FW. The epidemiology and prevention of rheumatic fever. Bull NY Acad Med 1952;8:321.
2. Rammelkamp CH, Weaver RS. Acute glomerulonephritis: the significance of the variations in the incidence of the disease. J Clin Invest 1953;32:345.
3. Kleinman H. Epidemic acute glomerulonephritis at Red Lake. Min Med 1954; 37:479.
4. Updyke EL, Moore MS, Conroy E. Provisional new type of group A streptococci associated with nephritis. Science 1955;121:171.
5. Valkenburg HA, Haverborn MJ, Goslings WRO, et al. Streptococcal pharyngitis in the general population. II. The attack rate of rheumatic fever and acute glomerulonephritis in patients not treated with penicillin. J Infect Dis 1971;124:348.
6. Zoric D, Kelmendi M, Shehu B, et al. Acute poststreptococcal glomerulonephritis in children. Adv Exp Med Biol 1997;418:125-7.
7. Pan CG. Glomerulonephritis in childhood.

- Curr Opin Pediatr 1997;9:154-9.
8. Anthony BF, Perlman LV, Wannamaker LW. Skin Infection and acute nephritis in American Indian children. *Pediatrics* 1967;39:263.
  9. Cameron JS, Vick RM, Ogg CS, et al. Plasma C3 and C4 concentration in management of glomerulonephritis. *Br Med J* 1973;3:68.
  10. Cohen JA, Levitt MF. Acute glomerulonephritis with few urinary abnormalities: Report of two cases proved by renal biopsy. *N Engl J Med* 1963;268:749.
  11. Sagel I, Treser G, Ty A. Occurrence and nature of glomerular lesion after group A streptococci infections in children. *Ann Intern Med* 1973;79:492.
  12. Wilson CB, Dixon FJ. Diagnosis of immunopathologic renal disease. *Kidney Int* 1974;5:389.
  13. Kaplan EL, Anthony BF, Chapman SS, et al. Epidemic acute glomerulonephritis associated with type 49 streptococcal pyoderma. *Am J Med* 1970;48:9.
  14. Dodge WF, Spargo BF, Travis LB, et al. Occurrence of acute glomerulonephritis in sibling contacts of children with sporadic acute glomerulonephritis. *Pediatrics* 1967;40:1029.
  15. Fison TN. Acute glomerulonephritis in infancy. *Arch Dis Child* 1956;31:101.
  16. Nissenson AR, Baraff LJ, Fine RN, et al. Poststreptococcal acute glomerulonephritis: fact and controversy. *Ann Intern Med* 1979;91:76-86.
  17. Roy S, Stapleton FB. Changing perspectives in children hospitalized with poststreptococcal acute glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 1990;4:585-8.
  18. Schwartz B, Facklam RR, Breiman R. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. *Lancet* 1990;336:1167-71.
  19. Lange K, Seligson G, Cronin W. Evidence for the in situ origin of poststreptococcal glomerulonephritis: glomerular localization of endostreptosin and clinical significance of the subsequent antibody response. *Clin Nephrol* 1983;19:3.
  20. Tejani A, Ingulli E. Poststreptococcal glomerulonephritis: current clinical and pathologic concepts. *Nephron* 1990;55:1.
  21. Mezzano S, Burgos ME, Olevarría F, Corsi I. Immunohistochemical localization of IL-8 and TGF- $\beta$  in streptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:234-41.
  22. Soto HM, Parra G, Rodríguez-Iturbe B. Circulating levels of cytokines in post streptococcal glomerulonephritis. *Cin Nephrol* 1997;47:6-12.
  23. Ohsawa I, Ohi H, Endo M, et al. Evidence of lectin complement pathway activation in poststreptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999;56:1158-9.
  24. Kahn L. Acute glomerulonephritis with minimal urinary findings. *Clin Pediatr* 1966;5:449.
  25. Hertelius J, Berg U. Renal function during and after childhood acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 1999;13:907-11.
  26. Dodge WF, Spargo BF, Travis LB, et al. Poststreptococcal glomerulonephritis. A prospective study in children. *N Engl J Med* 1972;286:273-5.
  27. Travis LB, Daeschner CW Jr. Hypertension associated with acute glomerulonephritis. In: Brest A, Moyer J (eds). *Hypertension, Recent Advances*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1961:540.
  28. Hoyer JR, Michael AF, Fish AJ, et al. Acute post-streptococcal glomerulonephritis presenting as hypertensive encephalopathy with minimal urinary abnormalities. *Pediatrics* 1967;39:412.
  29. Strife CF, McAdams AJ, McEnery PT, et al. Hypocomplementemic and normocomplementemic acute nephritis in children: A comparison with respect to etiology, clinical manifestation and glomerular morphology. *J Pediatr* 1974;84:29.
  30. Baldwin DS. Poststreptococcal glomerulonephritis: a progressive disease? *Am J Med* 1977;62:1.
  31. Lien JWK, Mathew TH, Meadows R. Acute poststreptococcal glomerulonephritis in adults: A long-term study. *Q J Med* 1979;48:99.
  32. Perlman LV, Herdman RC, Kleinman H, et al. Post-streptococcal glomerulonephritis. A ten-year follow-up of an epidemic. *JAMA* 1965;194:63.