



Hematuria macroscópica: a propósito de un caso con sospecha de enfermedad de Berger

Sara Elisa Ortega-Alonso,^{1,*} José Miguel Hinojosa-Lezama²

¹ Residente de la Especialidad de Pediatría del Programa Multicéntrico de Residencias Médicas, Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey y la Secretaría de Salud del estado de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México; ² Especialista en Nefrología Pediátrica en el Centro Médico Zambrano Hellion, San Pedro Garza García, Nuevo León, México.

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de un paciente de seis años con episodios recurrentes de hematuria macroscópica asociados en su mayoría a infecciones de vías respiratorias superiores. Se descarta afectación secundaria y se maneja con sospecha clínica de nefropatía por IgA primaria, condición con bajo riesgo de progresión a enfermedad renal crónica de forma conservadora, siendo una enfermedad frecuente pero raramente diagnosticada por el médico de primer contacto. En este estudio se informa sobre los avances en la fisiopatología y el diagnóstico de la enfermedad, los aspectos clínicos e histopatológicos del paciente pediátrico con enfermedad renal, el dilema de la toma de biopsia renal en una entidad que se presenta a temprana edad y se padece de por vida, el pronóstico y tratamiento del paciente con hematuria de origen glomerular.

Palabras clave: Hematuria, nefropatía por IgA, glomerulonefritis, biopsia renal.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía por inmunoglobulina A (IgA), también conocida como enfermedad de Berger, es la glomerulopatía crónica primaria con mayor prevalencia en el mundo con una incidencia de 5 a 50 por cada millón de

ABSTRACT

A clinical case is presented of a six-year old male with recurrent episodes of macroscopic hematuria, mostly associated to upper respiratory tract infections. Secondary involvement is discarded and handled with clinically suspected primary IgA Nephropathy, low risk to progression to end-stage renal disease. Even though it is relatively frequent disease, is rarely diagnosed by the first contact physician. In this report, it is informed about the advances in the pathophysiology and diagnosis of this entity, the clinical and histopathological aspects of the pediatric patient with renal disease, the dilemma on the diagnostic approach to invasive renal biopsy in a life-long disease that begins in a short age, the prognosis and treatment of the patient with hematuria of glomerular origin.

Key words: Hematuria, IgA nephropathy, glomerulonephritis, renal biopsy.

habitantes en niños y de 10 a 40 en adultos. Se caracteriza por episodios de hematuria micro y macroscópica, asintomática, recurrente y transitoria que ocurre dentro de las primeras 24 a 48 horas desde el inicio de un cuadro infeccioso en mucosas, principalmente respiratoria. Es una glomerulonefritis proliferativa mediada por inmunocomplejos, caracterizada por depósitos de IgA en el mesangio, sea solo o con IgG, IgM o ambos.¹

En México se describe una epidemiología distinta, se reporta una prevalencia de 7% de la nefropatía por IgA en adultos, después de la glomerulosclerosis focal y segmentaria (47%) y la glomerulonefritis membranosa (15%) en los patrones histológicos de las glomerulonefritis primarias.² Existe la evidencia de que en estudios

* Correspondencia: SEOA. saraortega26@gmail.com

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Ortega-Alonso SE, Hinojosa-Lezama JM. Hematuria macroscópica: a propósito de un caso con sospecha de enfermedad de Berger. Rev Mex Pediatr 2016; 83(6):203-207.

[Macroscopic hematuria: presentation of a case in whom Berger's disease is suspected].

europeos, estadounidenses y latinoamericanos, la prevalencia de la nefropatía por IgA ha ido en descenso, superada por la glomerulosclerosis focal y segmentaria, siendo esto último variable de acuerdo con las indicaciones de biopsia renal y la cronología.^{3,4}

La primera descripción de la enfermedad se publicó en 1968 en un modesto reporte oral en la Sociedad de Nefrología de París, seguido de un reporte de menos de una cuartilla de un sumario francés, escrito ampliamente citado en la actualidad y llamado "Los depósitos intercapilares de IgA e IgG" (del francés: Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG) por el patólogo Jean Berger y su coautor Nicole Hinglais, un experto microscopista electrónico.⁵ Previamente la enfermedad de Bright describía un grupo de glomerulopatías y glomerulonefritis que englobaban distintos grados de hematuria y proteinuria compatibles con hallazgos histopatológicos en la biopsia renal o autopsia, hecho que prevaleció de 1827 a 1970.⁶

La inmunoglobulina A involucrada es exclusivamente la subclase 1, en cuya patogénesis se ha demostrado una O-glicosilación aberrante con deficiencia de residuos de galactosa en estos pacientes, en comparación con la IgA1 circulante de pacientes sanos.⁷ Esta región anormal representa neoepítopos que son reconocidos por anticuerpos antiglicanos, predominantemente IgG, que forman inmunocomplejos, los cuales estimulan la producción de citocinas (p. ej. interleucina-6 y factor de necrosis tumoral-β), la proliferación de las células mesangiales del glomérulo. Su secreción se estimula durante las infecciones concomitantes de mucosas, sobre todo de vías respiratorias superiores, causando distintos grados de eritrocituria y proteinuria, fenómeno también llamado "hematuria sinfaringítica", ocasionando daño glomerular mesangioproliferativo y endotelial.^{7,8}

El propósito de presentar este caso es reunir la información sobre la nefropatía por IgA en niños, (enfermedad común en la población en general pero raramente diagnosticada en pediatría⁹) apoyar la iniciativa para el diagnóstico no invasivo de pacientes con sospecha clínica de nefropatía por IgA con bajo riesgo de progresión a ERC (enfermedad renal crónica) y el manejo expectante de estos pacientes.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de seis años siete meses de edad sin historia familiar de relevancia, con antecedente personal de haber presentado desde los últimos seis meses episodios de hematuria macroscópica en tres

ocasiones, asociados a cuadros de vías respiratorias superiores, manejado en todos los eventos con naproxeno e ibuprofeno a 6 y 9 mg/kg/dosis, respectivamente, administrándose de manera simultánea durante los episodios, los cuales ceden al suspender los medicamentos. La madre refiere, por consiguiente, padecer alergia a estos analgésicos.

Acudió en busca de atención médica por presentar tres días de evolución con fiebre, odinofagia y coriza. Un día previo presentó dos micciones cuya orina describe color marrón, sin dolor, sin síntomas urinarios y sin coágulos visibles. Niega antecedente de traumatismo, mialgias, artralgias, dolor abdominal, cambios en la coloración en la piel o síntomas agregados. A la exploración física se encontró con peso y talla dentro de los percentiles 10 y 50 de las tablas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS), una superficie corporal de 0.8 m², una tensión arterial de 99/62 mmHg y afebril, con hiperemia faríngea, hipertrofia amigdalina grado III sin exudados y escasa secreción nasal, sin compromiso cardiopulmonar, abdomen sin masas palpables ni dolor y genitales fenotípicamente masculinos sin lesiones evidentes.

Se tomó ultrasonido renal y de vías urinarias en el que se observaron riñón derecho de 8.4 × 2.9 × 3.5 cm y riñón izquierdo de 8.8 × 3.8 × 3.8 cm, ambos con pirámides regulares, sin apreciarse lesiones sólidas ni quísticas, sin colecciones ni masas, con vejiga alitiásica con pared delgada y sin cálculos ni ectasia del sistema colector. Se envió muestra de orina al azar que reportó un calcio urinario de 15.9 mg/dL (rango de referencia 6.8-21.3), creatinina urinaria en 53 mg/dL (rango de referencia 39-250) y una relación calcio urinario/creatinina urinaria de 0.3 (rango de referencia de < 0.42). Un examen general de orina que reportó eritrocituria de más de 100/campo, hemoglobinuria de 250 Eri/μL y proteinuria de 25 mg/dL, el examen microscópico reveló presencia de cilindros eritrocitarios hialinos y dismorfismo eritrocitario, con lo que se demostró hematuria de origen glomerular. Se decidió su ingreso para abordaje y manejo.

Los estudios de sangre mostraron una biometría hemática sin alteraciones, un perfil bioquímico con creatinina de 0.44 mg/dL (rango de referencia 0.3-0.7), bilirrubina total en 0.23 mg/dL (rango de referencia < 1.2), albúmina en 4.4 g/dL (rango de referencia 3.6-5.2) y el resto dentro de los parámetros para la edad. La fracción de complemento C3 se reportó en 120 mg/dL (rango de referencia 88-155), la fracción C4 en 23.8 mg/dL (rango de referencia 12-32). Las inmunoglobulinas

se observaron dentro del rango para la edad, exceptuando una IgM total en 243 mg/dL (rango de referencia 48-207). La recolección de orina de 24 horas reportó un volumen urinario de 1,020 mL en 24 horas, una creatinina urinaria en 45.4 mg/dL (rango de referencia 39-259), una depuración de creatinina de 73 mL/min (rango de referencia 71-151) y proteínas en 0.07 g/día. Se solicitó examen general de orina a ambos padres y tres hermanos, sin evidenciar hematuria, proteinuria u otras anomalías.

De acuerdo con la superficie corporal del paciente (0.8 m^2) se inició la evaluación de la función renal a través de la diuresis: 1,275 mL/ $\text{m}^2/\text{día}$ (rango de referencia 300-2,500); la determinación de proteínas en orina de 24 horas: 70 mg/día (rango de referencia 0-100 mg/ m^2 por día); así como una depuración de creatinina de 73 mL/min, se traduce en un índice de filtración glomerular (IFG) de 158.03 mL/min/ 1.73 m^2 (rango de referencia 89-165).

Se administró durante su estancia solamente una dosis IV de paracetamol a 15 mg/kg/dosis por odinofagia y se mantuvo paucisintomático. La hematuria desapareció de forma macroscópica y mediante un examen microscópico posterior se corroboró la ausencia de eritrocituria y otras anomalías. Fue egresado con cita bimensual y se dio asesoramiento familiar, cursó posteriormente con otras infecciones respiratorias sin presentar hematuria macroscópica, pero en los exámenes urinarios mostraron de forma intermitente hematuria microscópica, sin proteinuria. Se llegó al diagnóstico de nefropatía por IgA primaria por las características clínicas, con mínima o nula proteinuria. Considerando bajo riesgo de progresión a ERC, ya que no se detectó afectación sistémica ante la ausencia de consumo de complemento o afectación de inmunoglobulinas séricas.

DISCUSIÓN

Abordaje diagnóstico de la hematuria de origen glomerular

Dentro del abordaje de la hematuria aislada, una vez que se descarta una pigmenturia o excreción de metabolitos no derivados del grupo hemo se confirma la presencia de hematuria, su origen puede determinarse por medio de la simple examinación microscópica del sedimento, demostrando su origen glomerular al visualizar la forma de los eritrocitos, los cuales aparecerán dismórficos o la presencia de cilindros eritrocitarios en el sedimento. Asimismo se deben descartar otras

causas de sangrado como hipercalciuria o alteraciones estructurales del tracto urinario.¹⁰

Para determinar el abordaje radiológico de la hematuria, de acuerdo con la Guía del Colegio Americano de Radiología, debe formularse la siguiente pregunta: ¿es necesario un estudio de imagen? Debido a las diversas causas de hematuria, desde una cistitis hemorrágica hasta las malformaciones vasculares en las vías urinarias, en ciertas circunstancias no es necesario realizar algún estudio radiológico; sin embargo, la ultrasonografía se ha considerado el estudio inicial para pacientes con hematuria asintomática,¹¹ con una sensibilidad de 67% para la detección de masas renales, 70% para masas de < 2 cm y hasta 77% para los cálculos renales.¹²

Una vez que se determina que existe daño renal a través de las pruebas de función renal, la sospecha clínica de la hematuria de origen glomerular encamina a descartar una enfermedad sistémica al evaluar el consumo del complemento y los niveles de inmunoglobulinas. Algunas enfermedades como la glomerulonefritis glomeruloproliferativa, la glomerulonefritis membranosa, la nefritis lúpica o la enfermedad anti-membrana basal glomerular activan el complemento y su consumo puede ayudar hacia la detección de estas enfermedades. En estos casos será necesario realizar estudio histopatológico para confirmar la sospecha.¹³

Diagnóstico de nefropatía por IgA

El diagnóstico definitivo de la nefropatía primaria por IgA se realiza por biopsia renal.^{14,15} Esta premisa tiene sentido ante la duda y necesidad de establecer un diagnóstico; no obstante, realizar diagnóstico temprano en una enfermedad que dura de por vida, puesto que presenta una historia natural progresiva y lenta hacia la falla renal o a una resolución completa de los síntomas, manteniendo la función renal intacta por décadas.^{16, 17}

Durante la decisión de realizar una biopsia renal deben concretarse dos puntos fundamentales y controversiales: la indicación o la utilidad del estudio histopatológico. La biopsia cuyo resultado no altera el tratamiento ni modifica el pronóstico no está justificada y los riesgos superan los beneficios.^{18,19} La biopsia renal se reserva para el paciente con proteinuria persistente al momento del diagnóstico ($> 0.5 \text{ g/día}$) con o sin hematuria y la necesidad de iniciar manejo inmunosupresor. El tiempo de realización continúa en debate, se indica dentro de los primeros cinco a 12 meses en caso de presentar datos clínicos de gravedad al momento del diagnóstico; también se recomienda, después de tres

años del diagnóstico clínico en caso de presentar progresión de la enfermedad.^{14,16} Debe tenerse en cuenta que la proteinuria es el factor de riesgo de progresión más importante en niños, a pesar de presentar mayor número de episodios de hematuria macroscópica en comparación con los adultos.²⁰⁻²²

Existen alternativas prometedoras para el diagnóstico no invasivo de esta enfermedad, como la relación entre IgA/C3 mayor de 3.01 asociado a hematuria, niveles séricos de IgA total mayor de 315 mg/dL (fenómeno observado en aproximadamente 40% de los pacientes con nefropatía por IgA), la detección de IgA sérica con residuos aberrantes de N-acetilgalactosamina (GalNAc), los biomarcadores urinarios como la podocalixina (u-PCX), inmunocomplejos, la IL-6 y el factor de crecimiento epidermoide (EGF) o la excreción de inmunoglobulinas IgA o IgG, todos los cuales son métodos que aún se encuentran en estudio, siendo la electroforesis capilar acoplada a la espectrometría de masa el método más prometedor para esta enfermedad.^{17,23,24} En el caso clínico que se presenta, no fue necesaria la biopsia renal dado que no presentaba alguna de estas características descritas.

Pronóstico

Si bien la carga genética tiene un valor sustancial, el valor predictivo a largo plazo de los factores de riesgo modificables como la proteinuria, la hematuria o las lesiones inflamatorias/proliferativas observadas en la biopsia renal siguen siendo un reto para el pronóstico y tratamiento de la nefropatía por IgA.¹⁶

La enfermedad se ha definido por sus hallazgos histopatológicos de acuerdo con la Clasificación de Oxford, determinando la presencia de hipercelularidad mesangial (M), la hipercelularidad endocapilar (E), la glomerulosclerosis segmentaria (S) y la atrofia tubular/fibrosis intersticial (T), que propone agregar estos criterios como "MEST" en el reporte de biopsia renal para fines terapéuticos y pronósticos.¹⁵ Esta escala fue validada en 2014 por un estudio llamado VALIGA,²⁵ en el cual se encontró una prevalencia en adultos de 28% de M, 11% E, 70% S y 21% T, clasificando a los pacientes con proteinuria mínima (< 0.5g/día) o función renal disminuida (< 30 mL/min/1.73 m²), con una progresión a ERC de ~5 y 50% a cinco años, respectivamente.^{16,26}

El paciente con enfermedad renal debe ser referido con el nefrólogo pediatra ante las siguientes condiciones: hematuria persistente inexplicable, proteinuria no-ortostática e hipertensión arterial, disminución de la función renal, enfermedad tubular renal, síndrome

nefrótico corticodependiente o corticorresistente, glomerulonefritis atípica o persistente, glomerulopatías secundarias a enfermedad sistémica (lupus eritematoso sistémico o diabetes mellitus), anomalías congénitas mayores detectadas prenatalmente o genéticas que hayan demostrado su progresión a ERC, en caso de requerir estudios invasivos como biopsia renal durante abordaje integral multidisciplinario y por ansiedad de los padres.²⁷ El tiempo de referencia debe realizarse de forma temprana, dígase entre uno y 12 meses a partir de su detección, con un punto de corte en tres meses, lo cual disminuye la mortalidad entre 33 y 42% a cinco años.²⁸

Tratamiento

Desde un punto de vista terapéutico, los pacientes deben dividirse en tres grupos: 1) pacientes de bajo riesgo (IFG normal, sin hipertensión y con mínimas anormalidades urinarias: proteinuria de < 0.5 g/día y/o hematuria aislada), quienes no requieren tratamiento pero deben ser vigilados durante los primeros meses a partir del diagnóstico y de forma anual por al menos 10 años; 2) pacientes de riesgo intermedio con proteinuria de 0.5-1 g/día y/o disminución del IFG e hipertensión arterial, quienes requieren bloqueadores del eje renina-angiotensina-aldosterona (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II) y que puedan manejarse con un curso de corticosteroides por seis meses o tratamiento inmunesupresor con ciclofosfamida; y 3) pacientes de alto riesgo de progresión a ERC que muestran descenso rápido del IFG, asociado a síndrome nefrótico o glomerulonefritis proliferativa en el que se da manejo de soporte con corticosteroides e inmunesupresor, requiriendo diálisis o trasplante renal.^{14,29}

Existen distintas alternativas que sugieren una mejora en el pronóstico a largo plazo al disminuir la frecuencia de infecciones respiratorias, el uso de ácidos grasos esenciales poliinsaturados (omega), los antiplaquetarios o anticoagulantes. Sin embargo, se continúa reuniendo evidencias para emitir una sólida recomendación que lo sustente.³⁰

CONCLUSIONES

La nefropatía por IgA es una enfermedad frecuente pero difícil de identificar ante el médico de primer contacto, por lo que se recomienda referir al paciente con enfermedad renal al nefrólogo pediatra de forma temprana (menos de tres meses). A pesar del avance en

la comprensión de la histopatología de esta enfermedad, falta información sobre la fisiopatología que explique la gran heterogeneidad de su comportamiento, la variedad de manifestaciones en relación con los hallazgos histopatológicos, así como la desigual progresión a ERC entre los individuos y la respuesta inconstante al tratamiento.

No obstante, es posible hacer un diagnóstico clínico en pacientes seleccionados, clasificando al paciente con bajo riesgo de progresión a ERC.

REFERENCIAS

1. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2013; 368(25): 2402-2414.
2. Chávez VV, Orizaga CC, Becerra FJG, Fuentes RF, Parra MR, Aragaki Y et al. Epidemiología de la enfermedad glomerular en adultos. Revisión de una base de datos. *Gac Med Mex.* 2014; 150: 403-408.
3. Hanko JB, Mullan RN, O'Rourke DM, McNamee PT, Maxwell AP, Courtney AE. The changing pattern of adult primary glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(10): 3050-3054.
4. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, Melton LJ, Bergstrahl EJ, Rohlinger A et al. Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1(3): 483-487.
5. Berger J, Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG. *J Urol Nephrol.* 1968; 74: 694-695.
6. Feehally J, Cameron JS. IgA nephropathy: progress before and since berger. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58(2): 310-319.
7. Novak J, Julian BA, Mestecky J, Renfrow MB. Glycosylation of IgA1 and pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Immunopathol.* 2012; 34(3): 365-382.
8. Salvadori M, Rosso G. Update on immunoglobulin A nephropathy, Part I: pathophysiology. *World J Nephrol.* 2015; 4(4): 455-467.
9. Floege J, Gröne H. IgA-nephropathy: frequent, but rarely diagnosed. *Internist (Berl).* 2003; 44(9): 1131-1139.
10. Hicks J, Mierau G, Wartchow E, Eldin K. Renal diseases associated with hematuria in children and adolescents: a brief tutorial. *Ultrastruct Pathol.* 2012; 36(1): 1-18.
11. Choyke PL. Radiologic evaluation of hematuria: guidelines from the American College of Radiology's appropriateness criteria. *Am Fam Physician.* 2008; 78(3): 347-352.
12. Moloney F, Murphy K, Twomey M, O'Connor O, Maher M. Haematuria: an imaging guide. *Adv Urol.* 2014; 2014: 414125.
13. Davis TK, Hmiel P. Pediatric hematuria remains a clinical dilemma. *Clin Pediatr.* 2015; 54(9): 817-830.
14. Salvadori M, Rosso G. Update on immunoglobulin A nephropathy, Part II: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *World J Nephrol.* 2016; 5(1): 6-19.
15. Yu HH, Chiang BL. Diagnosis and classification of IgA nephropathy. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(4-5): 556-559.
16. Coppo R, Davin JC. The difficulty in considering modifiable pathology risk factors in children with IgA nephropathy: crescents and timing of renal biopsy. *Pediatr Nephrol.* 2014; 30(2): 189-192.
17. Moresco RN, Speeckaert MM, Delanghe JR. Diagnosis and monitoring of IgA nephropathy: The role of biomarkers as an alternative to renal biopsy. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(10): 847-853.
18. Brachemi S, Bollée G. Renal biopsy practice: What is the gold standard? *World J Nephrol.* 2014; 3(4): 287-294.
19. Peters B, Stegmayr B, Andersson Y, Hadimeri H, Mölne J. Increased risk of renal biopsy complications in patients with IgA-nephritis. *Clin Exp Nephrol.* 2015; 19(6): 1135-1141.
20. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H et al. Biopsy timing and Oxford classification variables in Childhood/Adolescent IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30(2): 293-299.
21. Feng CY, Xia YH, Wang WJ, Xia J, Fu HD, Wang X et al. Persistent asymptomatic isolated hematuria in children: Clinical and histopathological features and prognosis. *World J Pediatr.* 2013; 9(2): 163-168.
22. Wang T, Ye F, Meng H, Zhang L, Jin X. Comparison of clinicopathological features between children and adults with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(8): 1293-1300.
23. Julian BA, Wittke S, Haubitz M, Zürbig P, Schiffer E, McGuire BM et al. Urinary biomarkers of IgA nephropathy and other IgA-associated renal diseases. *World J Urol.* 2007; 25(5): 467-476.
24. Suzuki Y, Suzuki H, Makita Y, Takahata A, Takahashi K, Muto M et al. Diagnosis and activity assessment of immunoglobulin A nephropathy: current perspectives on noninvasive testing with aberrantly glycosylated immunoglobulin A-related biomarkers. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014; 7: 409-414.
25. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Catran D, Cook HT, Feehally J et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int.* 2014; 86(4): 828-836.
26. Tanaka K, Moriyama T, Iwasaki C, Takei T, Nitta K. Effect of hematuria on the outcome of IgA nephropathy with mild proteinuria. *Clin Exp Nephrol.* 2014; 19(5): 815-821.
27. Barakat AJ. Presentation of the child with renal disease and guidelines for referral to the pediatric nephrologist. *Int J Pediatr.* 2012; 2012(2): 1-5.
28. Smart NA, Dieberg G, Ladha M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 6(6): CD007333.
29. Group KW. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2(2): 1-274.
30. Wang Y, Chen J, Wang Y, Chen Y, Wang L, Lv Y. A meta-analysis of the clinical remission rate and long-term efficacy of tonsillectomy in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 1923-1931.