

Glomerulopatías secundarias más frecuentes en la infancia*

S. MÁLAGA, F. SANTOS, L. M. RODRÍGUEZ, C. REY y G. OREJAS

RESUMEN: A través de una amplia revisión de la literatura, se recogen los aspectos más actuales de las glomerulopatías secundarias más frecuentes en edad pediátrica, con excepción de la nefropatía de Schönlein-Henoch. Junto a la afectación renal que se observa en el curso de la diabetes mellitus, lupus eritematoso diseminado, vasculitis, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo y amiloidosis renal, se dedica especial atención a la nefropatía asociada a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), recientemente descrita. PALABRAS CLAVE: NEFROPATÍA POR VIH. NEFROPATÍA DIABÉTICA. NEFROPATÍA LÚPICA. RIÑÓN Y ENFERMEDADES SISTÉMICAS. AMILOIDOSIS RENAL.

SECONDARY GLOMERULAR DISEASES MOST FREQUENT IN CHILDHOOD. (SUMMARY): A review of recent advances in the most commonly secondary glomerular diseases in childhood, excepting Schönlein-Henoch nephropathy, is presented. Beside the renal involvement which can be observed in the course of diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, vasculitis, scleroderma, mixed connective tissue disease and renal amiloidosis, it pays special attention to the kidney disease associated with HIV (human immunodeficiency virus) infection. KEY WORDS: HIV NEPHROPATHY. DIABETIC NEPHROPATHY. LUPUS NEPHRITIS. RENAL AMILOIDOSIS. SYSTEMIC DISORDERS.

NEFROPATÍA ASOCIADA A INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

Desde que en 1982 fue registrado el primer caso de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en edad pediátrica, la epidemia se ha extendido a 138 países de todo el mundo y, sólo en EE.UU., se han declarado ya más de 1.000 casos, que representan aproximadamente el 1,5 % de la totalidad de pacientes de SIDA registrados (1). En nuestro país, y según datos de marzo/89, son 2.781 los casos de SIDA declarados, de los que aproximadamente el 4 % son niños menores de 14 años,

como consecuencia de la mayor incidencia de infección por VIH en el grupo de riesgo de jóvenes drogadictas.

La nefropatía asociada a infección por VIH (N-VIH) se dio a conocer en EE.UU. en 1984, cuando Rao et al. (2) en N. York y Pardo et al. (3) en Miami, publicaron al mismo tiempo los primeros casos en adultos. El hecho de que se describiera en pacientes con la doble condición de enfermos de SIDA y drogadictos endovenosos y que la afectación renal no se hubiera descrito en hospitales de la costa oeste americana, donde predominan los enfermos de SIDA de extracción homosexual, originó

Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Nuestra Señora de Covadonga. Facultad de Medicina. Oviedo.

* Conferencia impartida en el Curso de Avances en Nefrología Pediátrica. Oviedo 7-9 junio de 1989.

resistencias a considerarla como una nueva entidad, atribuyendo las lesiones encontradas en aquellos pacientes a su condición de consumidores de heroína.

En 1987 Pardo et al. (4) aportaron las primeras descripciones de N-VIH en niños menores de 14 años, en los que no fue posible aducir antecedentes de drogadicción ni homosexualidad. La aparición de nuevos casos en Canadá (5) y N. York (6) ha confirmado su existencia.

Las *características clínicas y anatomopatológicas* de la N-VIH en el adulto comienzan a ser bien conocidas (7-9). Descartados los cuadros de fracaso renal agudo, relacionados con la situación hemodinámica del problema infeccioso y su tratamiento, la N-VIH se manifiesta clínicamente como un síndrome nefrótico (SN) asociado a insuficiencia renal crónica (IRC) de evolución rápida hacia la muerte renal. La mayoría de estos pacientes presentan una glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF) como única lesión responsable.

La expresividad clínica de la N-VIH en el niño no es tan uniforme como en el adulto. Desde enero de 1981 hasta junio de 1987 se han controlado en el Jackson Memorial Children's Medical Center de Miami, Florida, 155 niños con infección por VIH. Hemos tenido ocasión de estudiar 12 (7 %) de ellos, todos de raza negra, con nefropatía activa (10).

La edad media de presentación fue de 12 meses, con un rango de 1-36 meses. Clínicamente se han manifestado con proteinuria o SN que, ocasionalmente, se asociaba a IRC. El hallazgo de nefromegalia, habitual en el adulto, se constató en el estudio necrópsico en sólo dos pacientes.

El espectro de las *lesiones histológicas* halladas en esta serie ha sido el siguiente: cambios mínimos (1), hiperplasia mesangial (5), GESF (5), glomerulonefritis necro-

tizante (1). Un hallazgo muy característico en estos pacientes fue la presencia de importante dilatación tubular, que les confiere un aspecto pseudoquístico. Se constató nefritis intersticial, predominantemente linfo-monocitaria, en 6 de nuestros enfermos.

El estudio mediante microscopio de IF no fue relevante. Se demostraron depósitos inespecíficos de IgM y C₃ de distribución mesangial y patrón granular. No ocurrió lo mismo con el estudio de material biopsico mediante ME, que nos permitió poner de manifiesto depósitos electrondensos en regiones mesangiales y la presencia de inclusiones retículo-tubulares (IRT) y nucleares (IN). Estas ultraestructuras, si bien no son específicas de N-VIH, están aumentadas significativamente con respecto a niños portadores de SN de otras etiologías (cambios mínimos, GESF idiopática, GN necrotizantes).

La correlación anatomoclínica de estos 14 pacientes ha demostrado que los 4 con GESF, cursaron con SN e IRC y fallecieron como consecuencia de complicaciones extrarrenales. Los pacientes con hiperplasia mesangial y cambios mínimos presentaban todos ellos proteinuria o SN, pero sin signos de IRC. Sólo dos enfermos sobreviven, con remisiones de 8 y 17 meses respectivamente. En cuatro pacientes se realizó un tratamiento con prednisona sin resultados. No se encontró diferencia significativa en cuanto a la supervivencia con respecto a los niños que no presentaron N-VIH.

La *patogenia* de la N-VIH no está suficientemente aclarada en el momento actual (8). Los inmunocomplejos circulantes podrían localizarse en el glomérulo lesionándolo o bien el virus provocaría un cambio en las estructuras glomerulares contra las que se formarían autoanticuerpos. No es posible, a la luz de los acontecimientos actuales, descartar un efecto cito-

tóxico del propio virus en las estructuras glomerulares.

NEFROPATÍA DIABÉTICA (ND)

La diabetes insulín dependiente o tipo I es el trastorno endocrino-metabólico más frecuente de la infancia, con una prevalencia de 1/500 niños y jóvenes menores de 18 años y una incidencia anual aproximada de 16 nuevos casos por cada 100.000 habitantes (11).

La ND constituye en el momento actual la primera causa de muerte en pacientes con diabetes mellitus tipo I. Se acepta unánimemente que las lesiones macro y microvasculares observadas en el riñón diabético son secundarias a las alteraciones metabólicas de la diabetes, por lo que sólo aparecen después de algunos años de evolución de la enfermedad. Estos hechos condicionan que aproximadamente un 50 % de los niños diabéticos desarrollen ND tras 10-15 años de enfermedad (12). Habitualmente la ND conduce a IRT antes de los 10 años de su inicio, justificando así que en la población diabética la situación de fracaso renal sea hasta 17 veces más frecuente que en la población general (13).

Aunque en la génesis de la ND intervienen múltiples factores: genéticos, inmunológicos, hematológicos, bioquímicos y hemodinámicos (hiperfiltración), sólo los dos últimos parecen jugar un importante papel en su desarrollo.

El aumento de la tasa de filtración glomerular (FG) por nefrona está presente en el niño diabético desde el inicio de la enfermedad y se relaciona intensamente con el control metabólico de la misma. Este primer estadio de hiperfiltración e hipertrofia renal es transitoriamente reversible si se consigue un adecuado control meta-

bólico. Si la ND sigue su avance, la hipertensión (HTA) acelera el daño glomerular, finalizando en la característica lesión de glomerulosclerosis típica de la ND del adulto.

Historia natural de la ND

Aunque el curso clínico no está suficientemente establecido, se acepta que la misma se desarrolla en 5 estadios, de acuerdo con el tiempo de evolución de la diabetes y su expresividad clínica (12, 13). En la edad pediátrica se asiste, como mucho, a los estadios 1-3.

El *estadio 1* coincide con el diagnóstico clínico de la diabetes y se caracteriza por la constatación de hiperfiltración como fenómeno fundamental, que condiciona la nefromegalia, constatable por ultrasonografía. En esta fase puede apreciarse ya microalbuminuria desencadenada por el ejercicio (14, 15).

El *estadio 2* se caracteriza por la existencia de lesiones renales, pero con ausencia de manifestaciones clínico-analíticas. Hacia el 5.º año de evolución de la diabetes la microalbuminuria en situación basal está siempre presente, aunque en rangos considerados como normales: $\leq 10 \mu\text{g}/\text{min}$, $15 \text{ mg}/24 \text{ horas}$ o cociente albúmina/creatinina $\leq 0,01$. Los pacientes con riesgo para desarrollar ND serán aquellos que presentan una microalbuminuria $> 20 \mu\text{g}/\text{min}$, $> 45-50 \text{ mg}/24 \text{ horas}$ o un cociente albúmina/creatinina $> 0,02$, especialmente si el comportamiento de la TA comienza a modificarse («micro-HTA») y se acompañan de hiperfiltración mantenida ($\text{FG} > 150 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2 \text{ s.c.}$). Los hallazgos anatomopatológicos que caracterizan a la ND en esta fase consisten en el engrosamiento de la membrana basal glomerular (MBG) y del mesangio, pero evidentes únicamente si el estudio se realiza mediante ME (16).

La fase 3 tiene especial importancia, ya que hasta un 30-40 % de los diabéticos llegan a este estadio 10-15 años después del diagnóstico. Su expresión clínica consiste en la detección de microalbuminuria significativa, cuya presencia se considera como un verdadero «marcador» para el desarrollo futuro de ND (17). Hasta tal punto es así que en el momento actual la ND viene definida como la constatación de microalbuminuria $> 200 \mu\text{g}/\text{min}$ ($> 300 \text{mg}/24 \text{ horas}$) o cociente albúmina/creatinina $> 0,2$ en pacientes diabéticos tipo I con más de 5 años de evolución sin evidencia clínica o biológica de otra afectación renal o urológica (13, 18).

Los estadios 4 y 5 se caracterizan por la presencia de ND plenamente constituida y propia del adulto, por lo que no nos detendremos en sus características.

Hemos tenido ocasión de estudiar en nuestra Sección (19) el comportamiento de la microalbuminuria y el FG en un grupo de 47 niños diabéticos menores de 14 años de edad, con un tiempo medio de evolución de su diabetes de 42 meses, en: a) situación basal, b) tras ejercicio físico y c) tras sobrecarga proteica, con los siguientes resultados:

— El FG y la microalbuminuria de los niños diabéticos en situación basal no mostraron diferencias con respecto al grupo control sano.

— La microalbuminuria post-ejercicio en niños diabéticos no fue significativamente diferente de la obtenida en situación basal.

— La sobrecarga proteica provocó un aumento significativo de la microalbuminuria tanto en los diabéticos como en los controles, pero el incremento de la microalbuminuria fue significativamente mayor en el grupo de enfermos ($26,33 \pm 19,80$

versus $13,43 \pm 13,43 \mu\text{g}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$, $p < 0,003$).

Se ha comprobado que la función tubular se afecta también precozmente en el curso de la diabetes (20).

Prevención y tratamiento

Aunque un buen control metabólico no asegura la ausencia de ND, puede actuar retrasando su aparición. Es necesario asimismo cuidar cualquier pequeña alteración en el comportamiento de la TA. En este sentido la constatación de valores plasmáticos elevados de renina inactiva se comportan como auténticos marcadores de «micro-HTA». Controles metabólicos más ajustados se están consiguiendo actualmente con la administración de dosis diarias múltiples de insulina, implantación de bombas de perfusión continua o el trasplante de páncreas (21).

Recomendaciones generales

En un reciente Workshop sobre prevención de ND (22) se han asumido las siguientes recomendaciones:

1. La mejor prevención de la ND es la detección precoz de la microalbuminuria.
2. Para ello se recomiendan controles anuales de microalbuminuria en todos los diabéticos de más de 5 años de evolución. Una prueba positiva exige su confirmación mediante tres nuevas determinaciones realizadas en los 6 meses siguientes. A partir de este momento se deberá controlar la función renal, como mínimo, anualmente.
3. Medir la TA frecuentemente, si es posible en cada visita. Tratar individualmente la existencia de HTA.
4. Extremar el control metabólico de la diabetes.

AFECTACIÓN RENAL EN LAS VASCULITIS DE LA INFANCIA

Se conocen con el término de vasculitis a un grupo de enfermedades caracterizadas por presentar una reacción inflamatoria de la pared vascular cuyas lesiones morfológicas más habituales son la necrosis fibrinoide y la infiltración de células linfo-monocitarias (23). La afectación de todas las capas de la pared condiciona una disminución del calibre vascular y por ello su expresión clínica es siempre de isquemia secundaria.

Con la única excepción de la púrpura de Schönlein Henoch, las vasculitis son trastornos poco frecuentes en edad pediátrica, por lo que es muy difícil adquirir experiencia en el comportamiento de este tipo de enfermedades, incluso para los Centros considerados de referencia mundial (24). La mayor parte de los niños con vasculitis y participación renal padecen algunas de las siguientes tres entidades: *púrpura de Schönlein Henoch*, *Poliarteritis Microscópica* (PM) y *Granuloma de Wegener* (GW). La primera de ellas será tratada monográficamente en este Curso. Las dos restantes se caracterizan por afectar a vasos de pequeño y mediano tamaño. A diferencia de lo que ocurre en el adulto, ambas enfermedades se observan por igual en ambos sexos. Comentaremos someramente algunos aspectos novedosos sobre ellas.

Se piensa en el momento actual que tanto la PM como el GW no son más que expresiones diferentes de una misma condición. Mientras el GW cursa con infiltración y proliferación de monocitos que, en algunos pacientes, da lugar a la formación de verdaderos granulomas, en la PM la infiltración es predominantemente linfocitaria. Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico de GW se hace habitualmente sin la confirmación biopsica pulmonar,

por lo que es posible que muchos enfermos catalogados como GW sean en realidad PM.

La participación renal en el GW se expresa clínicamente de forma muy variada. Algunos enfermos presentan únicamente mínimas alteraciones en el sedimento con función renal conservada, mientras otros debutan con una glomerulonefritis rápidamente progresiva que les aboca a insuficiencia renal terminal (IRT). La biopsia renal demuestra lesiones en diferente grado de evolución, alternándose glomérulos normales con otros que presentan proliferación difusa del mesangio y/o epitelio. Generalmente la afectación renal va precedida de otras manifestaciones de la enfermedad (25).

Desde el punto de vista de la *patogenia* se han logrado algunos avances. Aunque se piensa que estas enfermedades pueden estar mediadas por inmunocomplejos circulantes (ICC), la lesión anatómo-patológica se caracteriza por una glomerulonefritis necrotizante segmentaria, sin evidencia de ICC en el examen por IF y ME. No es infrecuente la presencia de proliferación extracapilar. Se ha invocado asimismo que la lesión puede estar mediada por células (basado en el hallazgo, entre el intersticio y el glomérulo, de linfocitos T-helper junto a monocitos), producida como consecuencia de la expresión local de antígenos vasculares del CMH clase II o por la presencia de un anticuerpo dirigido al citoplasma de los neutrófilos.

El diagnóstico de vasculitis durante la infancia implica siempre un mal pronóstico, incluso si se manifiestan sin complicación renal. La presencia de nefropatía obliga a la instauración de un tratamiento agresivo con pulsos de metilprednisolona endovenosa o administración de ciclofosfamida, considerada hoy día como el mejor tratamiento de la afectación renal en

las vasculitis (24, 26). La plasmaféresis debería quedar reservada para aquellos enfermos refractarios a otros tratamientos. Con la introducción de estos tratamientos, la supervivencia durante la fase aguda se ha elevado en estos niños hasta un 70-80 %.

Una vez separada esta fase, los enfermos deben mantenerse con pequeñas dosis de prednisona a días alternos, ya que la administración de ciclofosfamida no debe prolongarse más de 12 semanas.

NEFROPATÍA LÚPICA

Aunque la afectación renal en el transcurso del lupus eritematoso diseminado (LED) de la infancia es poco frecuente, la nefropatía lúpica (NL) confiere un aspecto de mayor gravedad y la posibilidad muy frecuente de terminar en IRT. La NL es muy rara antes de la pubertad, no tiene preferencia por el sexo femenino y aparece en los primeros años de evolución del LED, precediendo incluso a las restantes manifestaciones de la enfermedad (27).

Desde el punto de vista inmunológico, la NL se origina como consecuencia de la producción incontrolada de anticuerpos frente a múltiples antígenos (ANA, anti-DNA, anti-SM, anti-RNP). Los linfocitos B, espontáneamente activados, segregan distintas cantidades de IgG que se detectan biológicamente como crioglobulinemia IgM-IgG. La búsqueda de ICC y el estudio del comportamiento de la cadena del complemento, permitirá una aproximación diagnóstica bastante completa (28). Por otra parte las causas genéticas juegan un importante papel en el desarrollo del LED de la infancia, ya que entre el 7-12 % son casos familiares (29).

Correlación anatomo-clínica: La NL se presenta clínicamente de muy diversas for-

mas, pero ninguna de ellas específica, por lo que, con vistas al diagnóstico, lo más importante es el estudio inmunológico.

La biopsia renal precoz, en presencia de clínica sugerente de afectación nefrológica, permite precisar el estadio de la nefropatía, adelantar un pronóstico y ensayar un tratamiento. Aunque en principio la afectación es preferentemente glomerular, con el tiempo se afectan también el intersticio, los túbulos y los vasos (30, 31). La clasificación anatomopatológica de la OMS para la NL (Tabla I) refleja los diferentes estadios de un proceso continuo de lesión. La transición de uno a otro estadio puede realizarse en ambos sentidos. La presencia del IC constituye una característica común de las categorías II a IV. La GN membranosa, sin embargo, no parece estar mediada por ICC (32).

TABLA I. NEFROPATIA LUPICA: CLASIFICACION DE LA O.M.S.

Categoría I.	Sin alteraciones o cambios mínimos.
Categoría II.	GN mesangial.
Categoría III.	GN proliferativa focal.
Categoría IV.	GN difusa (> 50 % de <i>semilunares</i>).
Categoría V.	GN membranosa.

Las formas más leves (categorías I y II) cursan con proteinuria como única expresión de nefropatía. En otros enfermos se constata la presencia de proteinuria moderada y hematuria, pero con función renal conservada (categoría III). La aparición de SN, hematuria, HTA y azotemia, observados en un reducido grupo de pacientes, suele ser la expresión clínica de formas anatomopatológicas más avanzadas (categorías IV y V). La evolución suele ser larga, con períodos de remisión de dura-

ción variable, siempre modificados por la corticoterapia. La supervivencia de la NL a los 5 años del diagnóstico es del 90 %, idéntica a los casos de LED sin afectación renal.

El *tratamiento* de la NL (33, 34) se programa en base a 4 hipótesis de trabajo: la enfermedad está mediada por el sistema inmune, tiene componente inflamatorio, la inmunosupresión disminuye la actividad del proceso y las células linfoides no deseadas deben ser destruidas como ocurre con los tratamientos antineoplásicos.

El tratamiento clásico de la NL ha sido la administración de corticoides, bien diarios, a días alternos o en forma de pulsos endovenosos (1 gr/m², 3 días consecutivos). También se han utilizado drogas del tipo de la azatioprina (AZ) y ciclofosfamida (CF). El único estudio prospectivo realizado hasta el momento dirigido por el NIH en EE.UU. ha demostrado los efectos beneficiosos del tratamiento combinado prednisona-CF en pulsos endovenosos (0,75 gr/m² si el FG es normal ó 0,5/m² si está disminuído más de 1/3 del valor normal).

Otra alternativa a la terapéutica con fármacos citotóxicos es la denominada irradiación linfóide total (ILT), que actúa como tratamiento inmunosupresor. Se administran 200 rads/día a los tejidos linfoides por encima y por debajo del diafragma, así como al bazo. Se trata de una terapéutica bien tolerada y con apenas efectos secundarios de importancia (34). La plasmaféresis, empleada con objeto de eliminar los ICC y autoanticuerpos circulantes, no ha obtenido buenos resultados. Últimamente se ha ensayado la ciclosporina administrada a razón de 5 mg/kg/día, durante 12 meses (35). Aunque permite disminuir la dosis de prednisona diaria, no consigue mejorar la analítica de estos pacientes, aparte de los numerosos efectos

secundarios constatados y la posibilidad de exacerbación de la enfermedad.

En vía experimental se encuentran otras modalidades terapéuticas como son los cambios dietéticos, a partir de la introducción del ácido isopentanoico, el tratamiento con anticuerpos monoclonales o con el factor de necrosis tumoral alfa.

El *pronóstico* de la NL es favorable, incluso en presencia de glomerulonefritis proliferativa difusa. Se están consiguiendo supervivencias que varían entre el 95 % al año y 75 % a los 10 años de evolución. Por otra parte, se ha comprobado una baja incidencia de reactivación en pacientes transplantados.

ESCLERODERMIA

Conocida como «*esclerosis sistémica progresiva*», se trata de una enfermedad multisistémica de etiología desconocida que, aunque rara en edad pediátrica (no más de 60 casos publicados), se observa en niños por encima de los 3 años, con predominio por el sexo femenino (36, 37).

La afectación renal se observa a partir de los 3 años del comienzo de la enfermedad y representa siempre un estado avanzado del proceso. Clínicamente se manifiesta con proteinuria, HTA e IRC de intensidad variable. La presencia de IRC implica siempre un mal pronóstico.

La biopsia renal demuestra la existencia de lesiones en las pequeñas arterias arcuatas e interlobulares con engrosamiento de las grandes arterias renales, que presentan oclusión intravascular fibromixóide, que puede progresar a degeneración fibrinoide más aguda probablemente relacionada con la isquemia (38).

Desafortunadamente la terapéutica esteroidea no produce ningún beneficio en

la evolución de la nefropatía. La única actuación posible es el tratamiento de la HTA (39).

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO (EMTC)

El diagnóstico de EMTC se aplica a un conjunto de pacientes que presentan algunos criterios clínicos de LED, dermatomiositis, esclerodermia y artritis crónica juvenil. De los aproximadamente 80 casos pediátricos descritos hasta la fecha en la literatura, aproximadamente 1/3 desarrollaron nefropatía pero sólo algunos presentaron IRT (40). Histológicamente se ha encontrado un espectro variable entre glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa y glomerulonefritis membranosa (41).

La mayoría de los pacientes responden favorablemente a los esteroides. La presencia de corticorresistencia o corticodependencia justifica el empleo de otras drogas como la ciclofosfamida o azatioprina (42).

AMILOIDOSIS RENAL

La amiloidosis es un proceso caracterizado por el depósito extracelular de ami-

loide en varios aparatos y sistemas del organismo humano. La sustancia amiloide es un material proteináceo, que no da lugar a respuesta inflamatoria y produce la enfermedad por compresión y desplazamiento del tejido noble normal (43). Clásicamente se diferencian dos tipos de amiloidosis: primaria y secundaria. La amiloidosis secundaria es la única que se observa durante la infancia y sólo excepcionalmente en el curso de procesos de evolución prolongada: infecciones crónicas e inflamatorias (44), Fiebre Mediterránea Familiar, fibrosis quística (45) y artritis reumatoide juvenil (46).

La amiloidosis renal puede permanecer subclínica durante varios años. La proteinuria, que a veces adquiere rango nefrótico, suele ser la única sintomatología. Aunque el diagnóstico definitivo se realiza por biopsia renal, que pondrá de manifiesto la presencia de amiloide, tanto a nivel mesangial como en la vertiente epitelial de la MBG, puede establecerse actualmente con mayor facilidad mediante biopsia gingival, rectal o de aspirado de grasa subcutánea. El diagnóstico de certeza implica que el paciente terminará en IRT en los 2-3 años siguientes (47).

BIBLIOGRAFIA

1. FALLOON, J.; EDDY, J.; WIENER, L.; PIZZO, P. H. A.: *Human immunodeficiency virus infection in children*. J. Pediatr. 1989, 114: 1-30.
2. PARDO, V.; ALDANA, M.; COLTON, R. M. *et al.*: *Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome*. Ann. Inter. Méd. 1984, 101: 429-434.
3. RAO, T. K. S.; FILIPPONE, E. J.; NICASTRI, A. D. *et al.*: *Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome*. N. Engl. J. Med. 1984, 310: 669-673.
4. PARDO, V.; MENESES, R.; OSSA, L. *et al.*: *AIDS-related glomerulopathy: Occurrence in specific risk groups*. Kidney Inter 1987, 31: 1167-1173.
5. ROUSSEAU, E.; RUSSO, P.; LAPOINTE, N.; O'REGAN, S.: *Renal complication of acquired immunodeficiency syndrome in children*. Am. J. Kid. Dis. 1988, 11: 48-50.
6. CONNOR, E.; GUPTA, S.; JOSHI, V. *et al.*: *Acquired immunodeficiency syndrome-associated renal disease in children*. J. Pediatr. 1988, 113: 39-44.

7. RAO, T. K. S.; FRIEDMAN, E. A.; NICASTRI, A. D.: *The types of renal disease in the acquired immunodeficiency syndrome*. N. Engl. J. Med. 1987, 316: 1062-1068.
8. BOURGOIGNIE, J. J.; MENESES, R.; PARDO, V.: *The nephropaty related to acquired immunodeficiency syndrome*. Adv. Nephrol 1988, 17: 113-126.
9. SONI, A.; AGARWAL, A.; CHANDER, P. et al.: *Evidence for an HIV-related nephropaty: a clinico-pathological study*. Clin. Nephrol 1989, 31: 12-17.
10. STRAUSS, J.; ABITBOL, C.; ZILLERUELO, G.; SCOTT, G.; PAREDES, A.; MÁLAGA, S.; MONTANE, B.; MITCHEL, C. H.; PARKS, W.; PARDO, V.: *A spectrum of renal disease in children with acquired immunodeficiency syndrome*. N. Engl. J. Med. 1989, 321: 625-630.
11. LESLIE, N. D.; SPERLING, M. A.: *Relation of metabolic control to complications in diabetic mellitus*. J. Pediatr. 1986, 108: 491-497.
12. BEYER, M. M.: *Nefropatía diabética*. Clin. Pediatr. Nort. Am. 1984, 3: 629-644.
13. CASTIGLIONI, A.; SAVAZZI, G. M.: *Physiopathology and clinical aspects of diabetic nephropathy*. Nephron 1988, 50: 151-163.
14. MOGENSEN, C. E.; CHRISTENSEN, C. K.: *Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients*. N. Engl. J. Med. 1984, 311: 89-93.
15. VIBERTI, G. C.; JARRET, R. J.; WISEMAN, M. J.: *Predicting diabetic nephropathy*. N. Engl. J. Med. 1984, 311: 1256-1257.
16. CHAVERS, B. M.; BILOUS, R. W.; ELLIS, E. N.; STEFFES, M. W.; MAUER, S. M.: *Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type I diabetes without overt proteinuria*. N. Engl. J. Med. 1989, 320: 966-970.
17. KREMPF, M.; MARRE, M.: *La microalbuminurie chez les diabétiques. I. Definition, intérêt et physiopathologie* Diab & Metab 1987, 13: 325-331.
18. SOCHET, E.; DANEMAN, D.: *Screening tests to detect microalbuminuria in children with diabetes*. J. Pediatr. 1988, 112: 744-748.
19. DEL MOLINO, A.: *Detección precoz de nefropatía en niños diabéticos*. Tesis Doctoral. Oviedo, 1988.
20. GIBBS, D. M.; TOMLINSON, P. A.; DALTON, N. R. et al.: *Renal tubular proteinuria and microalbuminuria in diabetic patients*. Arch. Dis. Child. 1989, 64: 129-134.
21. JOHNSTON, D. I.: *Management of diabetes mellitus*. Arch. Dis. Child. 1989, 64: 622-628.
22. HERMAN, N.; HAWTHORNE, V.; HARMAN, R. et al.: *Preventing the kidney disease of diabetes mellitus. Consensus statement*. Am. J. Kid. Dis. 1989, 13: 2-6.
23. FINK, C. H. W.: *Childhood polyarteritis*. En *Vasculopathies of Childhood*. R. V. Hicks ed. P. S. G. Publishing Co. Littleton 1988, pp. 16-31.
24. CAMERON, S. J.: *Renal disease and vasculitis*. Pediatr. Nephrol 1988, 2: 490-497.
25. HEBERT, D.; FISH, A. J.: *Renal manifestations of systemic disorders*. En *Clinical Pediatric Nephrology*. R. J. Postlethwaite ed. Wright, Bristol 1986, pp. 136-152.
26. LARSSON, L. G.; BAUM, J.: *Treatment of the child with vasculitis syndrome*. En *Vasculopathies of Childhood*. R. V. Hicks ed. P. S. G. Publishing Co. Littleton 1988, pp. 347-368.
27. LEHMAN, T. J. A.: *Systemic lupus erythematosus in childhood*. En *Vasculopathies of Childhood*. R. V. Hicks ed. P. S. G. Publishing Co. Littleton 1988, pp. 161-182.
28. PLATT, J. L.; BURKE, B. A.; FISH, A. J.: *Renal manifestations of systemic disease. Systemic lupus erythematosus*. En *Pediatric Nephrology*, II edit. M. A. Holliday, T. M. Barrat, R. L. Vernier eds. Williams & Wilkins. Baltimore, 1987, pp. 499-508.
29. GÓMEZ CAMPERA, F. J.; YEBRA, M.; VICARIO, J. L. et al.: *Nefropatía lúpica en la infancia y lupus familiar. Estudio genético de una familia*. Med. Clin. (Barc) 1989, 92: 543-545.
30. TEJANI, A.; NICASTRI, A. D.; CHEN, C. K. et al.: *Lupus nephritis in black and hispanic children*. AJDC 1983, 137: 481-487.
31. MCCURDY, D.; LEHMAN, T. J. A.; HANSON, V. et al.: *Lupus nephritis in childhood: a retrospective study of renal outcome in childhood* S. L. E., abstracted. Arthr. Rheum. 1984, 27: 175-215.
32. BALOW, J. E.: *El Lupus como enfermedad renal*. Hospital Practice (Ed. esp.), 1989, 4: 39-54.
33. FARIÑAS, M. C.; RODRÍGUEZ VALVERDE, V.: *Nuevas terapéuticas en la nefropatía lúpica*. Med. Clin. (Barc.), 1989, 92: 258-260.
34. STROBER, S.: *Total lymphoid irradiation in alloimmunity and autoimmunity*. J. Pediatr. 1987, 111: 1051-1055.
35. FEUTREN, G.; QUERIN, S.; NOEL, L. H. et al.: *Effects of cyclosporine in severe systemic lupus erythematosus*. J. Pediatr. 1987, 111: 1063-1068.
36. KASS, H.; HANSON, V.; PATRICK, J.: *Scleroderma in childhood*. J. Pediatr. 1966, 68: 243-256.
37. KORNREICH, H. K.; KING, K. K.; BERSTEIN, B. M. et al.: *Scleroderma in childhood*. Arthr. Rheum. 1977, 20 suppl.: 343-350.
38. RESNICK, J. S.; MICHAEL, A. F.: *Renal manifestation in connective tissue disease*. En *Pediatric*

- Kidney Diseases*. Ch. M. Edelmann ed. Little, Brown Co. Boston 1978, II: 768-776.
39. OLIVER, G. F.; WINKELMANN, R. K.: *The current treatment of scleroderma*. Drugs 1989, 37: 87-96.
 40. SINGSEN, B. H.: *Children with mixed connective tissue disease: clinical and vasculopathic features*. En *Vasculopathies of Childhood*. R. V. Kicks ed. P. S. G. Publishing Co. Littleton 1988, pp. 183-204.
 41. MILLER, L. C.; VERNIER, R. L.: *Renal manifestation of systemic disorders*. En *Pediatric Nephrology*, II edit. M. A. Holliday, T. M. Barrat, R. L. Vernier eds. Williams & Wilkins, Baltimore 1987, pp. 520-525.
 42. HEBERT, D.; FISH, A. J.: *Renal manifestations of systemic disorders*. En *Clinical Pediatric Nephrology*. R. J. Postlethwaite ed. Wright. Bristol 1986, pp. 136-152.
 43. GLENNER, G. G.: *Amyloid deposits and amyloidosis*. N. Engl. J. Med. 1980, 302: 1283-1292, 1333-1343.
 44. MÁLAGA, S.; FERNÁNDEZ TORAL, J.; SANTOS, F. et al.: *Renal amyloidosis complicating a recessive epidermolysis bullosa in childhood*. *Helv Paediatr. Acta* 1983, 38: 167-170.
 45. MCGLENNEN, R. C.; BURKE, B. A.; DEHNER, L. P.: *Systemic amyloidosis complicating cystic fibrosis*. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1986, 110: 879-884.
 46. FILIPOWICK-SOSNOWSKA, A. M.; BAUM, J.: *Amyloidosis of juvenile rheumatoid arthritis*. *Scand J. Rheum*, 1980, 9: 24-30.
 47. TRAININ, E. B.: *Renal involvement in amyloidosis*. En *Pediatric Kidney Diseases*. Ch. M. Edelmann ed. Little, Brown Co. Boston 1978, II: 799-806.

Petición de Separatas:

Dr. S. MÁLAGA
 Hospital Materno-Infantil Covadonga
 C/ Celestino Villamil, s.n.
 33006 OVIEDO