

11237
2ej
130



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA

**DETERMINACION SERICA Y URINARIA DE BETA 2
MICROGLOBULINA EN NIÑOS CON SINDROME NEFROTICO**

TESIS RECEPCIONAL

**Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA**

p r e s e n t a

DRA. JUSTINA SOSA MALDONADO

México, D. F.

1984

FALTA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	<u>Página</u>
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES CIENTIFICOS	2
III. PLAN DE TRABAJO	9
IV. DESCRIPCION DE LA TECNICA UTILIZADA	10
V. METODO ESTADISTICO	12
VI. RESULTADOS	13
VII. GRAFICAS	17
VIII. CONCLUSIONES	23
IX. COMENTARIOS	25
X. BIBLIOGRAFIA	26

I. INTRODUCCION

El síndrome nefrótico es la expresión clínica y bioquímica de diversas alteraciones renales, cuya naturaleza y pronóstico son variables. Hasta este momento, los estudios no invasivos para determinar los cambios estructurales no tienen un elevado índice de confiabilidad, por lo que en ocasiones resulta necesario recurrir a la toma de biopsia renal para estudio microscópico y, si bien es cierto que el grado de perfección en el procedimiento es alto, no deja de representar un riesgo. El problema es aun mayor, ya que con frecuencia experimentados morfólogos emiten diagnósticos erróneos, ya sea porque en el espécimen no esté presente la lesión, o bien porque pase inadvertida.

De lo anterior nace la necesidad de buscar métodos no invasivos, como sería la cuantificación de beta 2 microglobulina sérica y urinaria, que permitan conocer en forma temprana la magnitud del daño renal, lo que facilitará intentar tratamiento y determinar cuál será el pronóstico a largo plazo.

A la luz de los conocimientos actuales, resulta difícil concebir un método no invasivo que sustituya al enorme recurso diagnóstico que es hoy por hoy la biopsia renal. Lo que se pretende es contar con un método más que permita ampliar el estudio y tratamiento del paciente con síndrome nefrótico.

II. ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El síndrome nefrótico es el conjunto de alteraciones clínicas y bioquímicas específicas, a saber: edema de grado variable, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y albuminuria. En fecha reciente, el Grupo Internacional para Estudio de Enfermedades Renales en los Niños ha establecido como criterios para hablar de síndrome nefrótico los siguientes parámetros: hipoalbuminemia menor de 2.5 gr/dl, proteinuria mayor de 40 mg/h/m²SC, en colección nocturna de 12 horas. El edema y la hipercolesterolemia pueden o no estar presentes (1).

El síndrome nefrótico se puede encontrar en cualquier etapa de la vida. En pediatría, se le reconoce desde recién nacido. La mayor incidencia se detecta entre los 2 y 5 años (2-3). Existe predominio en el sexo masculino, sin que se tenga una explicación contundente para este hecho. El origen, en la mayoría de los casos, es desconocido y se denomina de manera internacional como "síndrome nefrótico idiopático". Existe un grupo de casos en los que el síndrome nefrótico es secundario; como ejemplos están las infecciones adquiridas durante la vida intrauterina: sífilis, toxoplasmosis, citomegalovirus (4-5). Se le encuentra también formando parte del cuadro clínico en enfermedades del tejido conjuntivo; las frecuentes son: lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide juvenil y poliarteritis nodosa

(6-7). Existen algunas enfermedades hematológicas en las que se han observado, además del padecimiento de fondo, datos clínicos y de laboratorio de un síndrome nefrótico; destacan por su frecuencia: la leucemia linfocítica crónica, linfoma de Hodgkin y la anemia drepanocítica (8). En algunas neoplasias también se ha visto la asociación con síndrome nefrótico y dos ejemplos son el tumor de Wilms y el neuroblastoma (9).

Así como existen enfermedades que pueden manifestarse con un síndrome nefrótico, además de las alteraciones propias del padecimiento, asimismo existen diferentes glomerulopatías cuya expresión clínica es la de un síndrome nefrótico; los ejemplos relevantes por su frecuencia son: la glomeruloesclerosis segmentaria y focal (10), la glomerulonefritis membranoproliferativa (11) y la glomerulonefritis membranosa (12).

Desde hace algunos años, Salhuob menciona que bajo diferentes estímulos externos: infecciones, picadura de insectos, ingestión de alimentos o medicamentos, etc., algunas clonas de linfocitos T sintetizan sustancias proteicas denominadas linfocinas, capaces de modificar la permeabilidad de la membrana basal glomerular, lo que permite el paso de proteínas, entre ellas la albúmina y algunas globulinas, y que sería la explicación parcial de algunas de las alteraciones observadas en el síndrome nefrótico (13).

Otros datos que apoyan esta teoría es la remisión del síndrome nefrótico al tratamiento con esteroides o ciclofosfamida; como es conocido, estos medicamentos actúan predominantemente sobre los linfocitos T (14). De lo anterior se desprende que la base de las alteraciones en el síndrome nefrótico puede estar localizada en el timo o bien en la población de las células T que dependen de este órgano (15).

La mayoría de los pacientes que desarrollan síndrome nefrótico primario durante las edades comprendidas entre los 2 y 5 años, al efectuarles biopsia renal presentan en el estudio histológico con microscopía de luz glomerulos ópticamente normales, y al estudio con microscopio electrónico únicamente se observa fusión de los podocitos de las células epiteliales de los capilares glomerulares. Es la razón por la cual se le denomina síndrome nefrótico idiopático de "lesiones glomerulares mínimas". Cuando el espécimen es estudiado con inmunofluorescencia, en la gran mayoría de los casos no se observan depósitos de inmunoglobulinas, lo que ha permitido suponer que en el síndrome nefrótico idiopático de lesiones glomerulares mínimas no participa la inmunidad humoral, a diferencia de otras nefropatías, en que los conocimientos actuales permiten concluir, al menos parte de la patogénesis es el resultado de la formación de complejos inmunes circulantes, cuyo depósito en la red glomerular propiciará diferentes grados de inflamación (16-17).

A partir del empleo rutinario de la biopsia renal es como se ha logrado esclarecer un número importante de incógnitas postuladas en las décadas pasadas. Tan importante es su utilidad que el método actual para la clasificación del síndrome nefrótico es el morfológico (18).

La mayor controversia en este momento gira en derredor del síndrome nefrótico idiopático de lesiones glomerulares mínimas y la esclerosis glomerular segmentaria y focal, puesto que para algunos autores esta última corresponde a una forma evolutiva de la de cambios mínimos, mientras que otros las consideran entidades diferentes (19).

Sucede con relativa frecuencia que en una biopsia inicial la lesión renal sea catalogada como de cambios mínimos, cuya respuesta al tratamiento esteroideo haya sido ineficaz y que en forma progresiva se observe deterioro de la función renal, al efectuarles una segunda biopsia muestren lesiones glomerulares de esclerosis segmentaria y focal.

De lo anterior nace la inquietud de clínicos e investigadores, ya que nadie permanece tranquilo acerca de la evolución que tendrá el paciente con síndrome nefrótico, aun cuando el reporte histológico sea de lesiones glomerulares mínimas.

Anteriormente se decía que los pacientes con síndrome nefrótico de lesiones glomerulares mínimas presentaban

un alto grado de selectividad en la pérdida de proteínas a través de la orina, a diferencia de aquéllos cuya lesión era la de una esclerosis segmentaria y focal, en donde la selectividad era muy baja. Sin embargo, este parámetro no ha tenido el índice de confiabilidad esperado (20).

En fecha reciente, algunos autores mencionan que es posible determinar en etapas tempranas del padecimiento alteraciones en la función tubular, antes de que sucedan cambios estructurales en el ovillo glomerular. Los reportes conocidos hasta este momento son escasos, por lo que es necesario profundizar a este respecto, ya que significa un avance en el estudio del síndrome nefrótico (21).

Desde hace 15 años, Berggard y Bearn han estudiado una proteína de bajo pesos molecular que se ha denominado beta 2 microglobulina. La información que se ha acumulado en estos últimos años ha permitido precisar el conocimiento en la estructura de la B-microglobulina, distribución en los diferentes tejidos, síntesis, el manejo por el riñón y las variaciones en diferentes condiciones patológicas.

La beta 2 microglobulina tiene un bajo peso molecular -11,800 daltons-, lo que le permite ser filtrada a través del glomérulo normal; posteriormente se reabsorbe y cataboliza por las células del túbulo proximal. Por lo tanto, el incremento de los niveles séricos de beta 2 microglobuli-

na pueden reflejar ya sea un aumento en la síntesis, o bien un defecto en la filtración glomerular. Por último, un aumento de beta 2 microglobulina en la excreción urinaria reflejará primariamente un defecto de la reabsorción tubular y/o un posible incremento en la carga filtrada.

Los estudios de la biosíntesis de la beta 2 microglobulina han demostrado que ésta se lleva a cabo por casi todas las células humanas, excepto los eritrocitos y las células trofoblásticas.

La medición de la tasa de síntesis a través de los estudios de transferencia de beta 2 microglobulina ligada a I^{125} , ha sido en promedio de 95 mcg/Kg/hr; por lo tanto, se liberan diariamente de 150-200 mg de beta 2 microglobulina por las membranas celulares (22).

Debido a su pequeño tamaño, la beta 2 microglobulina difunde libremente entre los espacios intra y extravasculares sin que entre al espacio intracelular. Es también por esta característica que es filtrada libremente a través de la membrana basal glomerular y su reabsorción se lleva a cabo por las células tubulares proximales, en donde la degradación es completa.

El incremento de la concentración sérica de beta 2 microglobulina puede deberse a una reducida tasa de filtración glomerular o a un incremento en la síntesis e incluso a

ambos (23).

Por estas propiedades, la beta 2 microglobulina puede ser un parámetro específico para determinar tanto la tasa de filtración glomerular como la capacidad de reabsorción tubular proximal.

Es posible encontrar elevación en la concentración de beta 2 microglobulina sérica en ausencia de enfermedad renal, lo que se ha visto sucede en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, o bien padecimientos malignos, por lo que en estos casos el estudio carece de utilidad para valorar la función renal de estos pacientes (24).

La medición de beta 2 microglobulina en la orina ha demostrado ser una prueba sensible para determinar la disfunción tubulo-intersticial que se observa en aquellos pacientes que han recibido tratamiento con compuestos nefrotóxicos y patologías tales como; el síndrome de Fanconi, enfermedad de Wilson, etc. En todos éstos, se observa un incremento de la excreción urinaria de esta proteína (25).

La determinación en sangre de beta 2 microglobulina en el enfermo con trasplante renal ha demostrado ser de utilidad, ya que elevaciones en su concentración son resultado de una disminución del filtrado glomerular que se observa durante los episodios de rechazo.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

III. PLAN DE TRABAJO.

El presente estudio se llevó a cabo en el Servicio de Nefrología Pediátrica del Centro Médico "La Raza".

El tamaño de la muestra fue de 26 pacientes.

a) Criterios de inclusión. Se incluyeron aquellos pacientes que presentaron síndrome nefrótico, tomando como parámetros proteinuria mayor de 40 mg/hr/M2SC e hipoalbuminemia menor de 2.5 gr/dl.

b) Criterios de exclusión. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con síndrome nefrótico que manifestaron datos de insuficiencia renal crónica, tomándose como parámetros cifras de creatinina sérica por arriba de 1.5 mg/dl y/o depuración de creatinina en orina de 24 horas menor de 60 ml/min/m2SC.

c) Criterios de no inclusión. No se incluyeron en el estudio aquellos pacientes con síndrome nefrótico que recibían tratamiento, ya sea con corticoesteroides o con ciclofosfamida.

d) Los resultados de beta 2 microglobulina sérica y urinaria fueron comparados con los reportes de las biopsias renales, evolución a largo plazo y pruebas funcionales.

IV. DESCRIPCION DE LA TECNICA UTILIZADA

Para la determinación de beta 2 microglobulina en sangre son necesarios 2 ml. de sangre venosa, los cuales se suman al volumen de sangre que se necesita para el control rutinario del síndrome nefrótico que se lleva a cabo en el servicio. El volumen total extraído nunca rebasa los 10 ml., ya incluyendo la cantidad que se necesita para determinación de beta 2 microglobulina, de tal forma que los pacientes no corren riesgos hemodinámicos. A todos los familiares se les informó que además de los exámenes rutinarios se les efectuó un nuevo examen cuyo resultado puede ser benéfico para el estudio y tratamiento de la enfermedad del niño.

La recolección de orina no ofrece problema, ya que solamente son necesarios 2 ml. de la orina que se colecta de la primera micción de la mañana.

La beta 2 microglobulina se determina mediante una prueba de inmunoensayo enzimático; la beta 2 microglobulina compete con una concentración determinada de enzima marcada con beta 2 microglobulina por los sitios de unión de los anticuerpos anti-beta-2-microglobulina unidos de manera covalente a partículas de sephadex.

A continuación, se compara la capacidad competitiva con la que se obtiene de los estándares de beta 2 microglobulina de concentración conocida.

Las muestras se mezclan con el conjugado enzima-beta 2 microglobulina y sephadex-anti-beta 2 microglobulina; se incuba durante una hora a 37 grados. En seguida, la beta 2 microglobulina libre y la unida al completo se separan por centrifugación; la beta 2 microglobulina libre, que permanece en el sobrenadante, se elimina por centrifugación.

La beta 2 microglobulina unida se determina al resuspender las partículas de sephadex en una mezcla de agente reductor (el que libera la enzima) y el sustrato. El sustrato es hidrolizado durante una hora a 37°C, obteniéndose un compuesto de color amarillo, que tiene un máximo de absorbencia de 420 manómetros (nm). La hidrólisis se detiene al agregar una solución "Stop". La absorbencia es inversamente proporcional a la concentración de beta 2 microglobulina en la muestra problema.

V. METODO ESTADISTICO

El método estadístico que se aplicó fue la prueba F de Sneder (Fisher) o análisis de varianzas y análisis de correlación lineal.

VI. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 26 pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico; 17 del sexo masculino y 9 del sexo femenino, con edades comprendidas entre 1 y 15 años con una \bar{X} de 7 años (Gráfica 1).

Del total del grupo, 16 fueron catalogados como portadores de lesiones glomerulares mínimas en base a la evolución clínica; únicamente un paciente de este grupo tenía biopsia renal. De todos los pacientes incluidos, 5 fueron catalogados por biopsia renal como glomerulonefritis membranoproliferativa, y 5 como esclerosis segmentaria y focal (Gráfica 2).

Se efectuaron determinaciones de beta 2 microglobulina sérica y urinaria en un grupo control de 57 niños. Los valores de beta 2 microglobulina sérica con una \bar{X} de 1615.95 mcg/lt y una desviación standard de 899 mcg/lt. Para la beta 2 microglobulina urinaria, la \bar{X} fue de 192.22 mcg/lt con desviación standard de 66.58 mcg/lt.

Para la aceptación o rechazo de la hipótesis planteada, se procedió a efectuar un estudio estadístico comparativo que representara el comportamiento poblacional en base al estudio muestral, utilizando para ello una distribución que se asemejara al comportamiento de nuestra muestra. Se

aplicó para esto la prueba F de Sneder (Fisher) o análisis de varianzas (Gráficas 3 y 4).

Del análisis de varianza de beta 2 microglobulina sérica del grupo control y beta 2 microglobulina sérica del grupo de pacientes con síndrome nefrótico, se encontró que varía en este tipo de enfermedades con respecto al control F mayor de 1.82 con una p menor de 0.05 dentro del nivel de significancia.

Y sometiendo a esta prueba a la beta 2 microglobulina urinaria, los resultados fueron significativos, variando el nivel de beta 2 microglobulina en pacientes con síndrome nefrótico. $F=1264.29$ con una p menor de 0.05.

Se sometió a análisis de varianza a los grupos de acuerdo a su tipo de lesión renal, con respecto a grupo control:

A) Pacientes con Lesión Glomerular Mínima (LGM):

Beta 2 microglobulina sérica del grupo problema contra grupo control; se obtuvo una $F=2.9153$, lo que significa que existe una variación significativa con una p menor de 0.05.

Beta 2 microglobulina urinaria grupo problema contra grupo control $F=1234.95$ con diferencia significativa con una p menor de 0.05.

B) Grupo de pacientes con Esclerosis Segmentaria y Focal:

Beta 2 microglobulina sérica del grupo problema

contra beta 2 microglobulina del grupo control $F=0.78$ sin diferencia significativa no útil para el estudio.

Beta 2 microglobulina urinaria del grupo problema contra grupo control $F=923,589$ con diferencia significativa con una p menor de 0.05.

C) Grupo de pacientes con Glomerulonefritis Membranoproliferativa:

Beta 2 microglobulina sérica del grupo problema contra grupo control $F=2.05$. Sin diferencia estadísticamente significativa.

Beta 2 microglobulina urinaria del grupo problema contra beta 2 microglobulina del grupo control $F=1634$ con diferencia significativa con una p menor de 0.05.

Para determinar si existía una relación entre la proteinuria y la beta 2 microglobulina sérica y urinaria en los diferentes grupos de lesión histológica, se sometió a un análisis de correlación lineal. Los resultados para cada grupo se mencionan a continuación:

A) Grupo con Lesión Glomerular Mínima:

Proteinuria contra beta 2 microglobulina sérica: Negativo.

Proteinuria contra beta 2 microglobulina urina-

ría: Negativo.

B) Grupo con Esclerosis Segmentaria y Focal:

Proteinuria contra beta 2 microglobulina sérica: Negativo.

Proteinuria contra beta 2 microglobulina urinaria: Negativo.

C) Grupo con Glomerulonefritis Membranoproliferativa:

Proteinuria contra beta 2 microglobulina sérica: Negativo, pero con un número mayor de casos se acercaría a una apropiada correlación lineal (Gráfica 5).

Proteinuria contra beta 2 microglobulina urinaria: No hay correlación lineal (se aproxima a una curva parabólica) (Gráfica 6).

V

I

I

G

R

A

F

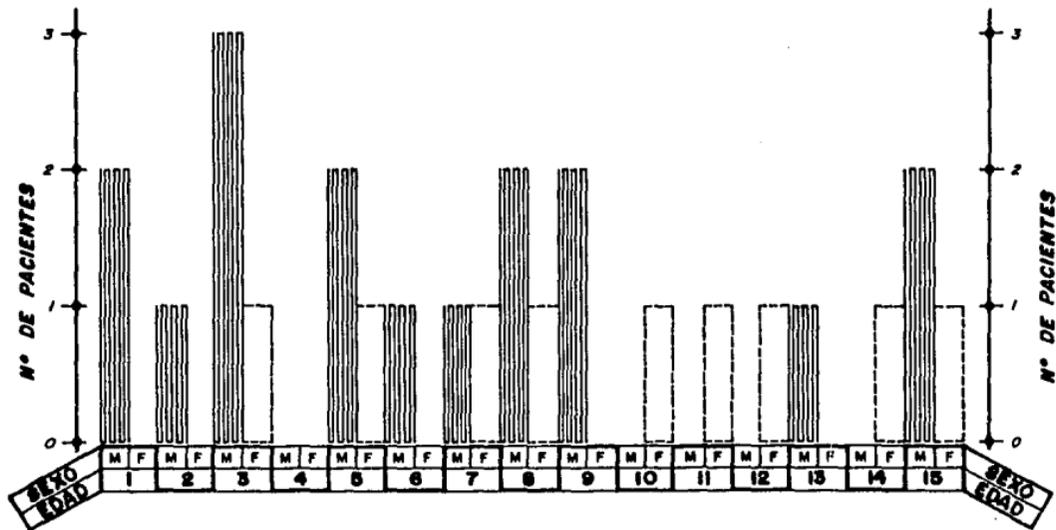
I

C

A

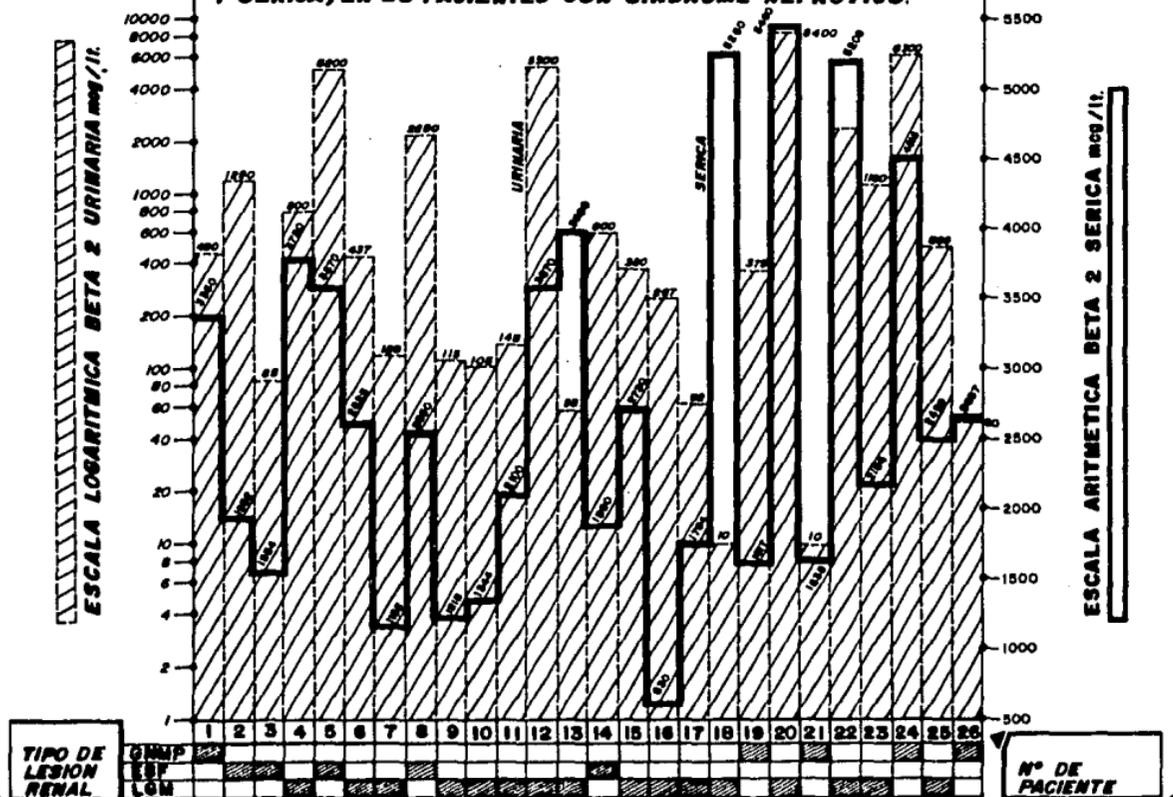
S

**GRAFICA GENERAL DE PACIENTES PEDIATRICOS
CON SINDROME NEFROTICO**



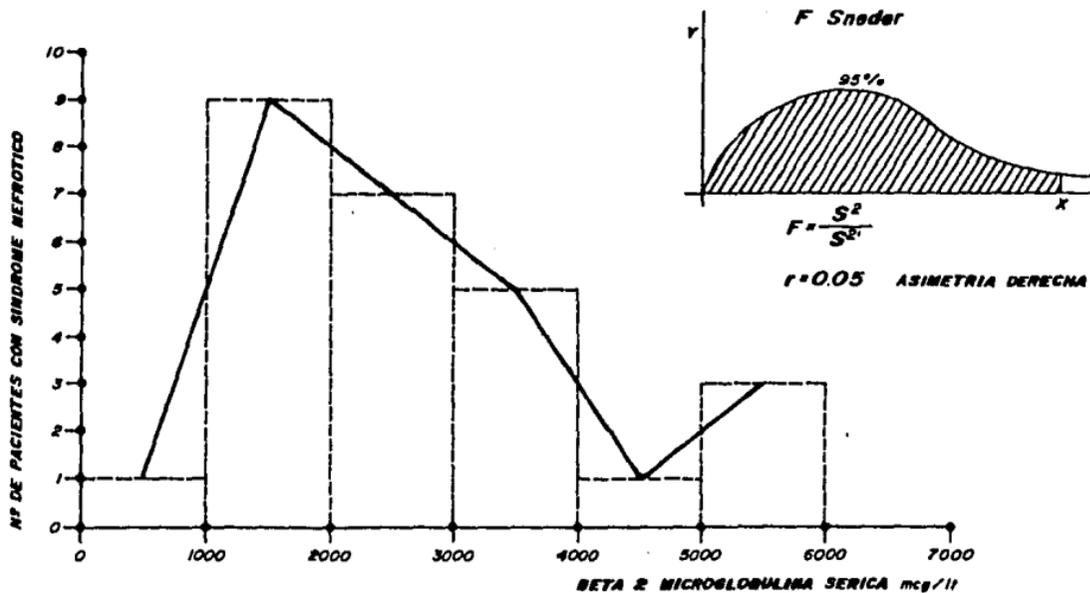
(GRAFICA-1)

GRAFICA COMPARATIVA DE BETA 2 MICROGLOBULINA URINARIA Y SERICA, EN 26 PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO.



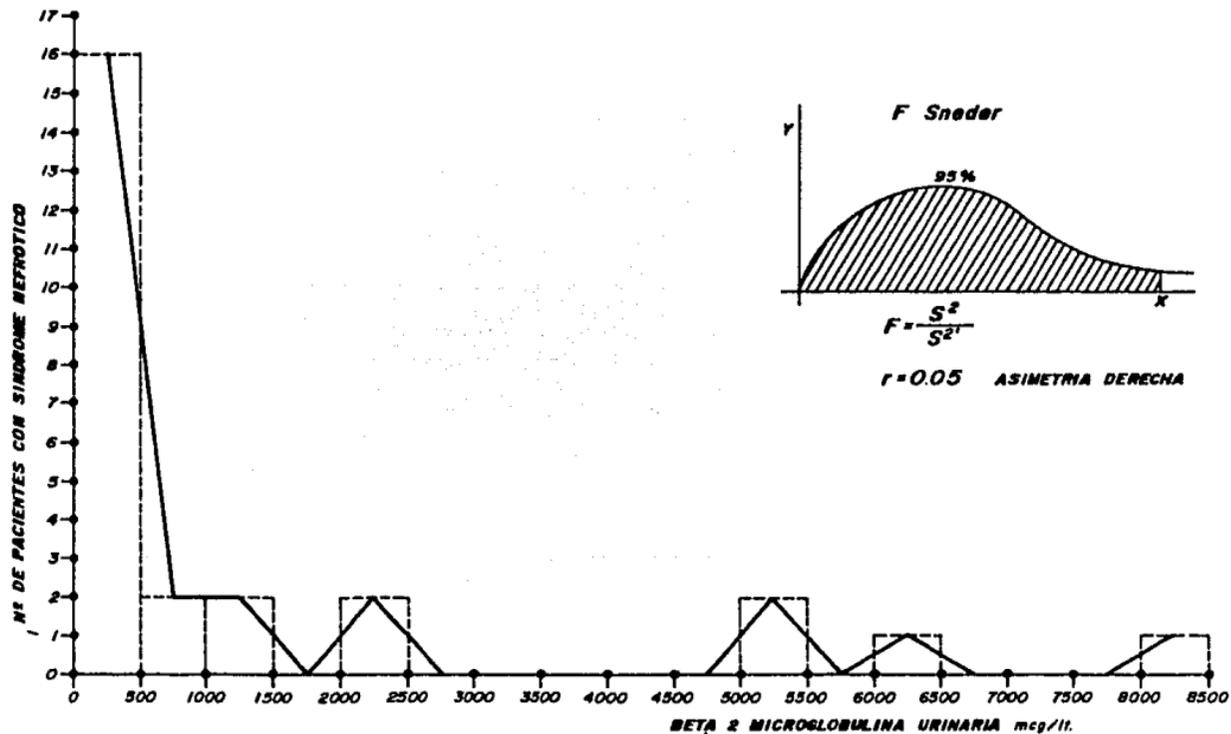
(GRAFICA 2)

COMPORTAMIENTO DE LAS MUESTRAS DEL GRUPO PROBLEMA



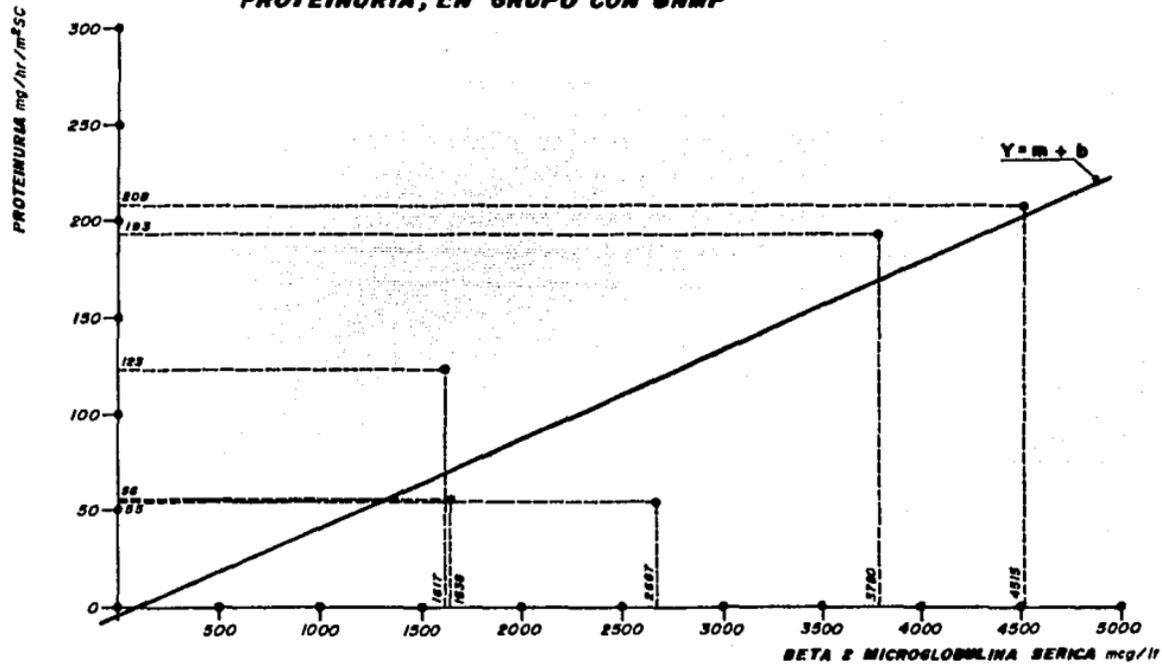
(GRAFICA 3)

COMPORTAMIENTO DE LAS MUESTRAS DEL GRUPO PROBLEMA



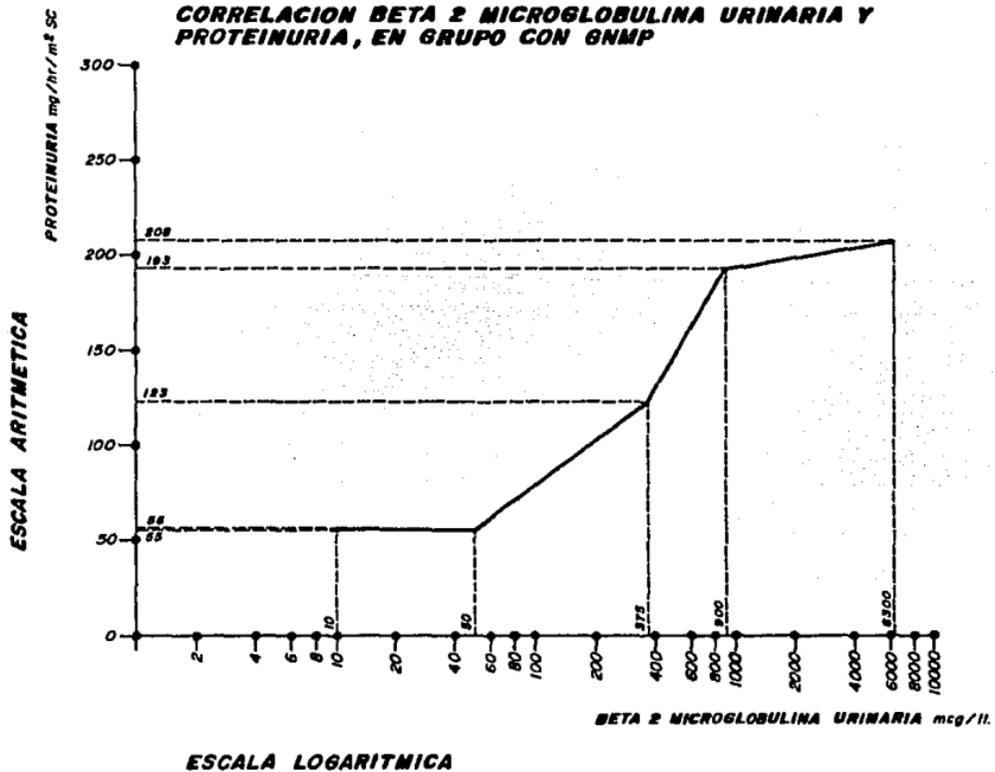
(GRAFICA 4)

**CORRELACION BETA 2 MICROGLOBULINA SERICA Y
PROTEINURIA, EN GRUPO CON GNMP**



(GRAFICA 5)

**CORRELACION BETA 2 MICROGLOBULINA URINARIA Y
PROTEINURIA, EN GRUPO CON GNMP**



(GRAFICA 6)

VIII. CONCLUSIONES

1. No se conoce en la literatura un estudio similar.
2. Bajo los métodos estadísticos utilizados, si bien existe diferencia significativa en algunos subgrupos, ésta no es lo suficientemente amplia como para orientar de manera definitiva hacia una lesión renal específica.
3. Del análisis comparativo con el grupo control y en base al conocimiento metabólico que se tiene de beta 2 microglobulina, se puede concluir que independientemente del tipo de lesión renal, los pacientes con síndrome nefrótico cursan con alteraciones de grado variable tanto en la función glomerular como en la tubular.
4. Si consideramos que entre los mecanismos etiopatogénicos del síndrome nefrótico están involucrados trastornos inmunológicos, existe la posibilidad de que en el paciente con síndrome nefrótico la velocidad de síntesis de beta 2 microglobulina pudiese estar incrementada, lo cual nos explicaría las elevadas concentraciones séricas encontradas en la mayor parte de los grupos. Si la magnitud de su tasa de síntesis efectivamente se encuentra muy elevada, es probable que rebase el umbral de reabsorción tubular, lo que explicaría las altas concentraciones urinarias sin que necesariamente traduzca daño tubular.

5. Es necesario el seguimiento a mediano y largo plazo del grupo seleccionado para el estudio, lo cual nos permitirá valorar de manera dinámica el comportamiento de la beta 2 microglobulina según el curso clínico de los casos, e inclusive creemos que es necesario efectuar el estudio en pacientes que estén en remisión, lo cual nos permitirá tener otro grupo comparativo y ampliar de esta manera el horizonte de conclusiones clínicas.

IX. COMENTARIOS

A partir del conocimiento del metabolismo de la beta 2 microglobulina y de haber comprobado su efectividad como parámetro para evaluar algunos aspectos del funcionamiento renal, decidimos emprender un estudio que nos permitiese identificar de manera temprana y no invasiva el daño estructural en el riñón del niño con síndrome nefrótico, ya que en la actualidad los parámetros clínicos con los que se cuenta no alcanzan la finura necesaria requerida en algunos casos.

En la literatura a nuestro alcance, no encontramos reportes relacionados con síndrome nefrótico y beta 2 microglobulina, por lo que no es posible comparar nuestros resultados con los de algunas otras series; de tal manera que nuestro trabajo es un reporte preliminar y nuestras conclusiones no pueden ser definitivas y se hace necesario investigar bajo diversos ángulos la dinámica biológica de la beta 2 microglobulina en el paciente con síndrome nefrótico.

X. BIBLIOGRAFIA

1. Abramowicz M, Arneil GC, Barret HL, Barrón BA, Edelman CM Jr, Gordillo PG, Greifer I, Hallmann N, Kobasyashi O y Tiddens HA: Controlled Trial of Azathioprine in Children with Nephrotic Syndrome. *Lancet* 1970; 1:959-961.
2. Gordillo PG: Nephrotic and Nephritic Syndrome. En Straus J (Ed): *Pediatric Nephrology Vol. 1*, Miami, Symposium Specialist. 1974, p 45.
3. Derow HA: The Nephrotic Syndrome. *N. England J Med* 1958; 258:77-80.
4. Hill LL, Singer DB, Falleta J, Stasney R: The Nephrotic Syndrome in Congenital Syphilis: An Immunopathy *Pediatric*. 1972; 49:260-266.
5. Shahin B, Papadopoulou LL, Jenis EH: Congenital Nephrotic Syndrome Associated with Congenital Toxoplasmosis. *J. Pediatric* 1974; 85:366-370.
6. Mieslin AG y Rothfield N: Systemic Lupus Erythematosus in Childhood. Analysis of 42 cases, with comparative data on 200 adult cases followed concurrently. *Pediatrics* 1968; 42:37-49.
7. Arroyave C, Quiroga G, Gordillo PG y Bessudo L. Poliarteritis Nodosa. *Bol Med Hos Infant Mex* 1967; 24:549-559.
8. Ghosh L y Muehrcke RC: The Nephrotic Syndrome: A Prodrome to Lymphoma. *Ann. Inter Med* 1970; 72:379-387.
9. Spear GS, Hyde TP, Gruppo RA, Slusser R: Pseudohermaphroditism, Glomerulonephritis with the Nephrotic Syndrome and Wilm's Tumor in Infancy. *J Pediatric* 1971; 79:677-681.
10. Churg J, Habib R y White HR: Pathology of the Nephrotic Syndrome. A Report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970; 1:1299-1302.
11. Mota HF, Zúñiga AV, Briseño ME y Gordillo PG: Glomerulonephritis Membranoproliferativa (GMP) y Lobular (GL). *Rev Invest Clín* 1972; 24:427-443.
12. Habib R, Kleinknecht C y Gluber MC: Extramembranous Glomerulonephritis in Children: Report of 50 Cases. *J Pediatr* 1973; 82:754-766.
13. Shalhoub R: Pathogenesis of Lipoid Nephrosis: A Disorder of T-cell Function. *Lancet* 1974; 2:556-559.

14. Caffey J, Sibey R: Regrowth and Overgrowth of the Thymus After Atrophy Induced by the Oral Administration of Adrenocorticoesteroides to Human Infants. *Pediatrics* 1960; 26:762.
15. Wissermann HS, Lemmel EM, Retiz JB, Straub E: Nephrotic Syndrome of Childhood and Disorder of T-cell Function. *Europ J Pediatr* 1977; 124:121-128.
16. Velázquez JL, Alcalá CO, Scovino GR, Mota HF, Gordillo PG: Evolución y Pronóstico de la Nefrosis Lipoidea en Niños. *Bol Med Hosp Infan Mex* 1976; 33:731-744.
17. Bientjeno JR, Milgrom ML y Andres GA: Classification of Immunopathologic Features of Human Nephritis. In Wilson CB, Brenner BM and Stein JH (Eds): *Immunologic Mechanisms of Renal Disease*. New York, Churchill Livingstone 1979; 214-254.
18. International Study of Kidney Disease in Children: The Nephrotic Syndrome in Children. Prediction of Histopathology from Clinical and Laboratory Characteristics at the Time of Diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13:159-164.
19. Mc Adams AJ, Mc Enery PT, Bove KE y West CD: Childhood Nephritis. *Perspect Pediatr Pathol* 1973; 1:189-201.
20. García MR y Gordillo PG: Correlación de la Selectividad de la Proteinuria con la Respuesta a la Corticoterapia en el Síndrome Nefrótico Idiopático. *Bol Med Hosp Infan Mex* 1971; 28:37-50.
21. McVicar MI, Exeni R y Susin M: Renal Glucosuria, an Early Sign of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Pediatr Res* 1975; 9:376-379.
22. Wibell LE, Karlsson FA: The Urinary Excretion of Beta 2 Microglobulina after the Induction of a Diuresis. A Study in Healthy Subjects. *Nefron* 1976; 17:320-331.
23. Cassuto JP, Krebs BP, Viot G, Dujardin PE, Masseyeff R: Beta 2 Microglobulina, a Tumour Marker of Lymphoproliferative Disorders. *Lancet* 1978; 11:108-109.
24. Wibell L, Evrin PE, Berggard I: Serum Beta 2-Microglobulina in Renal Disease. *Nephron* 1973; 10:320-331.
25. Shuster J, Gold PE, Poulid MD: Beta 2-Microglobulin Levels in Cancerous and other Disease States. *Clin Chim acta* 1976; 67:307-313.