

XXII CONGRESO NACIONAL DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Curso precongreso: semiología nefrológica

Oviedo, 1-4 de noviembre de 2006

Biopsia renal en pediatría

A. FERNÁNDEZ ESCRIBANO

Médico adjunto de Nefrología Infantil. Hospital Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

La biopsia renal es una técnica imprescindible en nefrología que nos ayudará a diagnosticar muchas enfermedades, a seguir su evolución y a valorar el resultado o efectos secundarios de algunos tratamientos, tanto en riñones nativos como trasplantados. Es una técnica segura en manos experimentadas, pero tiene alto riesgo de sangrado por ser el riñón un órgano muy vascularizado.

TÉCNICAS

El desarrollo de dispositivos para realizar biopsias percutáneas ha facilitado su generalización en pediatría. También la introducción de la laparoscopia en niños ha minimizado el abordaje de las biopsias quirúrgicas. La utilización de una u otra técnica depende de la disponibilidad y experiencia de cada centro.

El equipo para la realización de biopsia percutánea se compone de una enfermera experimentada, radiólogo pediátrico, nefrólogo pediátrico y anestésista. En algunos centros se recurre a la anestesia general para los niños menores de 7 años y a la sedación en mayores⁽¹⁾, con midazolam⁽²⁾

o propofol con oxígeno en mascarilla y monitorización⁽³⁾. Es recomendable la aplicación de EMLA (2,5% lidocaína más 2,5% prilocaína) en la zona prevista antes de la incisión e infiltración profunda de anestésico⁽⁴⁾. Se localiza ecográficamente el polo inferior del riñón izquierdo y se realiza una incisión en la piel avanzando la pistola hasta que en la pantalla se vea su punta empujando el riñón procediendo en ese momento a disparar 1 ó 2 veces⁽⁵⁾. En la mayoría de centros se ingresa al niño 24 horas en reposo absoluto en cama si bien en algunos lugares se hace de forma ambulatoria, dejando al paciente en observación tumbado 1 hora, sentado 3-4 horas y dando de alta si no aparece hematuria macroscópica o inestabilidad^(6,7). Se debe realizar control de hematocrito a las 8 horas, sedimento de orina y ecografía renal a las 24 horas^(3,8).

El tipo de pistola y calibre de la aguja a utilizar varía en los diferentes centros: algunos utilizan calibres de 18 Gauge para menores de 1 año y de 16 para mayores de 1 año⁽¹⁾. En otros centros se usa el mismo calibre para todos los niños, de 14 Gauge⁽²⁾ o 18 Gauge⁽⁸⁾. En la mayoría el dispositivo más utilizado es el Biopty.

Se considera que la técnica es adecuada si obtiene al menos, 5 glomérulos, siendo diagnóstica en un 95%⁽³⁾. En las series pediátricas que comparan las biopsias percutáneas a lo largo de los años, como la de Heidelberg con 1.100

TABLA I. MOTIVO DE REALIZACIÓN DE LA BIOPSIA RENAL

	nº pacientes	(%) H	P/P-H	SN	IR
Bohlin (1995)	119	19	29/6	26	5
Málaga (1995)	90	20	15	58	3
Schärer (1998)	962	36		47	9
Levart (2001)	88	11	26/21	28	5
Registro Italiano (1998)	432	19	31	34	15
Screening en escolares					
Park (2005)	113	46	9/46		
Lee (2006)	460	63	2/35		

H: hematuria; P: proteinuria; SN: síndrome nefrótico; IR: insuficiencia renal.

biopsias, desde la utilización de pistola con guía ecográfica se ha disminuido el porcentaje de niños que requieren anestesia general, y se ha mejorado el número de glomérulos obtenidos con menos pases^(2,9).

Las complicaciones se describen con una frecuencia variable dependiendo, sobre todo, de la realización de ecografía de control tras la biopsia y así el hematoma subcapsular aparece según las series en un 6%⁽³⁾, 26%⁽²⁾ ó 63%⁽⁸⁾, aunque la mayoría son de pequeño tamaño. La hematuria leve de resolución en 12 horas aparece en el 16%, la hematuria franca que no precisa transfusión en 17%. El dolor fue leve durante 2-3 días y en pocos precisó paracetamol. Las complicaciones mayores dependieron más de la enfermedad de base⁽³⁾.

La biopsia percutánea está contraindicada en el riñón único, diátesis hemorrágica e hipertensión arterial no controlada, existiendo contraindicación relativa ante la falta de colaboración, obesidad y niños en insuficiencia renal terminal con riñones pequeños⁽¹⁰⁾.

La biopsia laparoscópica se reserva en los adultos para cuando existe contraindicación relativa para la biopsia percutánea, como obesidad mórbida, riñón único, diátesis hemorrágica, tratamiento con anticoagulantes, presencia de quistes bilaterales o riñones pobremente visualizados en las técnicas de imagen o altos en retroperitoneo^(11,12). En niños es una cirugía poco invasiva que permite la obtención del tejido renal mediante visualización directa y sin complicaciones. El tiempo operatorio es de 40 minutos y la estancia media de un día y medio con mínima pérdida de sangre y sin dolor postoperatorio. La obtención de muestra adecuada es del 100%⁽¹³⁻¹⁵⁾.

INDICACIONES

La biopsia es un procedimiento que debe utilizarse si existen razones que justifiquen éticamente su realización tanto para establecer un diagnóstico, pronóstico o tratamiento. Las indicaciones no son unánimes y han ido disminuyendo a lo largo de los años⁽⁸⁾. En el registro italiano de biopsias la incidencia de biopsias renales realizadas en niños es de 16,6 por millón de población pediátrica y año mientras que en adultos es de 42 por millón de población^(16,17). Curiosamente el número de biopsias es igual en Corea (16,1 por millón) derivadas del *screening* de sedimento de orina en escolares⁽¹⁸⁾. Habitualmente menos del 20% de las biopsias motivan el cambio de tratamiento⁽¹⁹⁾.

Las indicaciones clásicas más frecuentes son el síndrome nefrótico de mala evolución y el síndrome nefrítico que no parezca una glomerulonefritis aguda. Entre los síndromes nefróticos la edad menor de 1 año, la corticorresistencia y la corticodependencia antes de dar citostáticos, o la presencia de signos nefríticos o disminución del C3. Entre los síndromes nefríticos la edad menor de 2-3 años, la ausencia de foco infeccioso previo, la presencia de manifestaciones extrarrenales, el complemento bajo más de 8 semanas, la hematuria macroscópica persistente más de 6 semanas, la hipertensión arterial más de 2 meses o la insuficiencia renal⁽²⁰⁾. En algunas ocasiones se realiza la biopsia para diagnóstico etiológico de insuficiencia renal si esta no es muy avanzada.

El **motivo de realización** varía en las distintas series de biopsias renales en niños según se trate de pacientes estudiados en la práctica clínica o sean referidos tras estudios de despistaje de anomalías en el sedimento urinario (Tabla I).

El Registro italiano pediátrico recoge 432 biopsias en tres años motivadas por microhematuria aislada en el 19%, proteinuria no nefrótica con o sin hematuria en el 31%, proteinuria nefrótica en el 34% y en un 15% por insuficiencia renal aguda o crónica^(16,17). En nuestro medio, S. Málaga y cols. publicaron su experiencia en 90 biopsias renales percutáneas cuya principal indicación fue el síndrome nefrótico de mala evolución (58%) seguido de la hematuria recurrente (20%), nefropatía en Schönlein-Henoch (12%), proteinuria (3%) y fracaso renal agudo (3%)^(10,20). Otras publicaciones coinciden en su práctica siendo la hematuria aislada (11-20%) como asociada a proteinuria (26-29%) la indicación principal seguida del síndrome nefrótico (26%) e insuficiencia renal (5%)^(1,8). Las diferencias son mayores respecto al síndrome nefrótico y quizá reflejen el cambio de indicación a lo largo de los años.

En Asia son frecuentes los programas de despistaje de sedimento urinario y desde 1998 en Corea todos los escolares son analizados de forma obligatoria describiendo los hallazgos en dos publicaciones recientes. En la primera, de 7 millones de escolares analizados se encuentran anomalías en 1.044 realizando biopsia en 113. El motivo de la biopsia fue hematuria en 46%, hematuria y proteinuria en 46% y proteinuria aislada en 9%, siempre que persistiesen más de 1 año o se asociasen a síndrome nefrótico, hipertensión o insuficiencia renal⁽¹⁸⁾. En la otra publicación de 461 biopsias, el motivo de realizarlas fue microhematuria en 63%, proteinuria en 2% y ambas en 35%⁽²¹⁾.

HALLAZGOS

Las entidades más frecuentemente diagnosticadas aparecen reflejadas en la tabla II. Las biopsias derivadas del *screening* en niños asintomáticos muestran a partes iguales un tercio sin patología, un tercio con membranas basales finas y un tercio con nefropatía IgA. Las IgA detectadas por *screening* tenían menos afectación histológica que las detectadas con sintomatología clínica y aquellas con peor clasificación histológica presentaban proteinuria elevada. El porcentaje de alteraciones histológicas dependía de las anomalías del sedimento urinario que motivaron la biopsia. En los niños que solo presentaban microhematuria el 34% fueron membranas basales finas y el 16% Ig A, con más hallaz-

gos patológicos a mayor microhematuria. En los que además de hematuria tenían proteinuria un porcentaje mayor tenía anomalías: el 46% tenía IgA y el 18% membrana basal fina. En aquellos con solo proteinuria el 78% tenían mínimos cambios, no habiéndose realizado biopsia en la mayoría de las proteinurias aisladas por considerarse ortostáticas^(18,21).

El registro italiano de biopsias recoge la práctica del 96% de los centros italianos por lo que la frecuencia de las enfermedades encontradas refleja prácticamente su incidencia. El 1,4% de las biopsias son normales, incluso para el microscopio electrónico, las IgA suponen un 19% (incidencia anual de 3,1 casos por millón de población infantil y año), la nefropatía de Schönlein un 12% (1,9 casos /pmpp/año), mínimos cambios 12% (2,3 /pmpp/año), glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF) 9% (1,4 /pmpp/año), glomerulonefritis membranoproliferativa 6%, membrana basal fina 5%, lupus 5% y síndrome de Alport 4%. Si el motivo de la biopsia fue microhematuria, el 35% fueron nefropatía IgA y el 25% membrana basal fina siendo menos frecuentes el síndrome de Alport (9%) y Schönlein Hencoch (2,4%); si se indicaron por proteinuria no nefrótica el 30% tenían IgA y 23% Schönlein Henoch seguidos de mínimos cambios y síndrome de Alport; si la indicación fue proteinuria nefrótica el 35% tenían mínimos cambios, 17% GESF y 12% membranoproliferativa. Si el motivo fue la insuficiencia renal crónica, el 63% tenían enfermedad renal crónica intersticial (nefropatía por reflujo)^(16,17). Las diferencias con lo publicado en nuestro medio hace unos años quizá se deban al mayor número de biopsias en los síndromes nefróticos en años anteriores y a la generalización posterior del estudio con microscopio electrónico. Así se describen un 38% de nefropatías por cambios mínimos, 4% GESF, 14% nefropatías IgA, 13% glomerulonefritis proliferativa mesangial con depósitos de IgM, 8% proliferativa endo-extracapilar, 5% mesangiocapilar, 14% nefropatía Schönlein-Henoch^(10,20).

Comparando con los hallazgos en adultos, el porcentaje de biopsias que presentan nefropatía IgA, GESF y lupus es similar en niños y en adultos, aunque la incidencia por población es mucho menor al biopsiarse menos niños. Solo la nefropatía por mínimos cambios es 1,4 veces más frecuente en niños⁽¹⁹⁾.

TABLA II. HALLAZGOS EN LA BIOPSIA RENAL EN PORCENTAJE

	NoP	MC	GESF	GNMP	IgA	SH	MBF	Otros
Málaga		38	4	14	14	14		8
Registro Italiano	1,4	12	9	6	19	12	5	5
Screening en escolares								
Park					40		33	
Lee	38				26		28	

NoP: no patología; MC: mínimos cambios; GESF: clomerulosclerosis segmentaria y focal; GNP: glomerulonefritis membranoproliferativa; SH: Schönlein-Henoch, MBF: membrana basal fina.

VALOR DE LA BIOPSIA EN LAS DISTINTAS ENTIDADES

Síndrome nefrótico

La realización de biopsia en el síndrome nefrótico se reserva para los casos de mala evolución, en los que aparece más patología diferente a los mínimos cambios, aunque no condicione la pauta terapéutica a seguir, pero sí puede indicarnos un peor pronóstico. La práctica habitual de los nefrólogos pediátricos en España en este grupo de niños está reflejada en la encuesta realizada por Camacho en el año 2000. El 85% indicaba biopsia en los corticoresistentes (CR) y un 58% en corticodependientes (CD) y recaedores frecuentes (RF) antes de dar inmunosupresores. El 50% de los encuestados también consideraba la edad inferior al año indicación de biopsia. El 60% indicaría la biopsia durante el tratamiento con ciclosporina, siempre que apareciesen alteraciones no reversibles de la función renal⁽²²⁾.

En dos revisiones recientes de poblaciones similares, de 540 niños con síndrome nefrótico, la indicación de biopsia fue en el 65% por CR, 18% CD, 9% RF. Los hallazgos varían encontrando mínimos cambios del 32 al 52%, GESF de un 38% a un 26% del total (33% de los CR), proliferación mesangial difusa en 21% del total (23% de los CR) y nefropatía membranosa (0,4%)^(3,23).

A lo largo de los años se ha constatado un aumento de las GESF en las biopsias de los síndromes nefróticos, apareciendo hasta en un 31%, a pesar de que se mantiene la misma proporción de CR. Este aumento no se explica ni por el cambio de distribución étnica ni por las diferencias de edad. El seguimiento de una población de 275.000 niños confirma el aumento en la incidencia de GESF en el síndrome nefrótico, de 0,37 a 0,94 por 100.000 población infantil y del 11 al 25% de los síndromes nefróticos, sin haber encontra-

do explicación ni haberse derivado de ello un cambio en las indicaciones de tratamiento inicial o de biopsia. Mediante curvas de Kaplan-Meier de remisión del síndrome nefrótico, se demuestra que la falta de respuesta al tratamiento a los 28 días marca la diferencia en cuanto a la posibilidad de encontrar lesiones histológicas diferentes al mínimos cambios, práctica que se viene recomendando desde los estudios de la ISKDC de 1978.

Durante el tratamiento con ciclosporina en el síndrome nefrótico se describen lesiones de nefrotoxicidad de leve a severa en un porcentaje variable, independiente de dosis o niveles. Los hallazgos tras más de 2 años de tratamiento son fibrosis intersticial leve y atrofia tubular en el 4% de los CD que inicialmente eran mínimos cambios y cuyas dosis y niveles no diferían de los demás. En el 3% de los tratados la función renal había empeorado, habiendo aumentado más de un 50% el porcentaje de glomérulos esclerosados, la atrofia tubular y la fibrosis intersticial.

La nefropatía por membrana basal fina que a menudo se designa como hematuria familiar benigna es una condición heterogénea, no siempre benigna y con frecuencia esporádica. Se han comunicado prevalencias de un 1-9% en la población dependiendo de los criterios diagnósticos. La revisión con microscopio electrónico de las biopsias renales realizadas muestra una incidencia del 1,9% de las biopsias, dos terceras partes de los pacientes estudiados por hematuria y la otra tercera parte descubierta de forma accidental, similar a lo descrito en las biopsias realizadas en donantes de riñón. El problema del diagnóstico en niños menores de 9 años es la falta de referencia de medidas del espesor de las membranas basales que va aumentando con la edad⁽²⁷⁾. Dado que en los niños la hematuria no suele ser indicación de biopsia renal, muchos de los niños con microhema-

turia familiar, la mayoría autosómica dominante y sospecha de membrana basal fina pueden ser en realidad síndromes de Alport, subestimando en esta edad la enfermedad.

La nefropatía IgA es la forma más común de glomerulonefritis en el mundo y de un 15 a un 40% de los pacientes pueden evolucionar a insuficiencia renal. Existen clasificaciones que intentan establecer un pronóstico basado en las lesiones histológicas. En ellas el factor fundamental es el porcentaje de semilunas y de glomérulos esclerosados, ya que el grado de proliferación de células mesangiales utilizado antes en la clasificación es reversible y no se correlaciona con la evolución. El daño tubulointersticial se correlaciona directamente con el pronóstico, como en la mayoría de enfermedades glomerulares, especialmente las lesiones tubulares con la evolución a insuficiencia renal. De los pacientes biopsiados con nefropatía IgA solo una pequeña minoría tienen insuficiencia renal en la presentación y aquellos con mayor afectación histológica presentan mayor porcentaje de proteinuria, hipertensión y afectación renal al final del estudio. Los pacientes más jóvenes presentan grados menores de afectación glomerular^(28,29).

La púrpura de Schonlein-Henoch es la vasculitis más frecuente en la infancia (14-20/100.000 niños/año) presentando en un 50% nefropatía, cuya evolución parece depender de la expresión inicial. Lo más frecuente es la aparición de hematuria aislada o asociada a proteinuria leve con hallazgos en la biopsia de proliferación mesangial con depósitos de IgA. En las series publicadas de niños con nefropatía de Schönlein Henoch se biopsian la mitad, excluyendo aquellos con hematuria aislada. Los hallazgos demuestran un grado III o mayor en la escala del ISKDC en un 60-70%. El mayor porcentaje (47%) tiene un grado III que corresponde con proliferación mesangial con semilunas en menos del 50% de los glomérulos. Existe correlación entre el porcentaje de glomérulos esclerosados, la proteinuria, el filtrado glomerular y la hipertensión arterial. Está descrita la mejoría de la hematuria, proteinuria y el filtrado glomerular en los niños con grados IV y V tratados con corticoides y azatioprina, por lo que se recomienda realizar biopsia renal temprana ante la presencia de proteinuria incluso leve o síndrome nefrítico para iniciar tratamiento que mejore o limite la progresión de la nefropatía^(30,31).

En el **Lupus Eritematoso Sistémico** la biopsia renal precoz determina un mejor pronóstico al establecer el grado de afectación de la nefropatía permitiendo iniciar un tratamiento agresivo temprano si es necesario. La biopsia ayuda a seleccionar los agentes inmunosupresores para disminuir las complicaciones del tratamiento que conllevan alta mortalidad (7,5%). La correlación entre los hallazgos clínicos e histológicos no es lineal, aunque hay más posibilidad de lesiones avanzadas cuanto mayor afectación clínica hay. El grado de afectación más frecuente (54%) es el grado IV de la OMS, grupo en el que se producen todos los fallecimientos y la insuficiencia renal terminal. La nueva clasificación anatomopatológica de la nefropatía lúpica no parece haber mejorado la predicción de la evolución clínica. Algunos estudios refieren que el tratamiento inmunosupresor se inició o intensificó en el mes siguiente a realizar la biopsia y que el retraso en realizarla constituyó un importante factor de riesgo para la insuficiencia renal terminal. La biopsia renal es el elemento clave sobre el que se optimiza el tratamiento y se hace un manejo racional de la nefritis lúpica⁽³²⁻³⁴⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bohlin AB, Edstrom S, Almgren B, Jaremko G, Jorulf H. Renal biopsy in children: indications, technique and efficacy in 119 consecutive cases. *Pediatr Nephrol* 1995; 9 (2): 201-3.
2. Feneberg R, Schaefer F, Zieger B, Waldherr R, Mehls O, Schäfer K. Percutaneous renal biopsy in children: a 27 year experience. *Nephron* 1998; 79: 438-46.
3. Nammalwar BR, Vijayakumar M, Prahlad N. Experience of renal biopsy in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21 (2): 286-8.
4. Ogborn MR. The use of a uetectic mixture of local anesthetic in pediatric renal biopsy. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 276-7.
5. Poster RB, Jones DB, Spirt BA. Percutaneous pediatric renal biopsy: use of the biopsy gun. *Radiology* 1990; 176: 725-7.
6. Ogborn MR, Grimm PC. Pediatric renal biopsy in the ambulatory care environment. *Pediatr Nephrol* 1992 (6) : 311-2.
7. Chesney DS, Brouhard BH, Cunningham RJ. Safety and cost effectiveness of pediatric percutaneous renal biopsy. *Pediatr Nephrol* 1996 (10): 493-5.
8. Kersnik Levart T, Kenig A, Buturovic Ponikvar J, Ferluga D, Avgustin Cavic M, Kenda RB. Real-time ultrasound-guided renal biopsy with a biopsy gun in children: safety and efficacy. *Acta Paediatr*. 2001; 90 (12): 1394-7.

9. Webb NJA, Pereira JK, Chait PG, Geary DF. Renal biopsy in children: comparison of two techniques. *Pediatr Nephrol* 1994; (8): 486-8.
10. Málaga Guerrero S, Martínez Suárez V, Santos Rodríguez F, Oregas Rodríguez-Arango G, Cobo Ruisánchez A. Biopsia Renal percutánea en niños. *An Esp Pediatr* 1995;43:344-346
11. Shetye KR, Kavoussi LR, Ramakumar S, Fugita OE, Jarrett TW. Laparoscopic renal biopsy: a 9-year experience. *BJU Int.* 2003; 91(9): 817-20.
12. Giménez LF, Micali S, Chen RN, Moore RG, Kavoussi LR, Scheel PJ Jr. Laparoscopic renal biopsy. *Kidney Int* 1998; 54 (2): 525-9.
13. Caione P, Micali S, Rinaldi S, Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Maturo G, Micali F. Retroperitoneal laparoscopy for renal biopsy in children. *J Urol* 2000; 164: 1080-3.
14. Biopsia renal por abordaje retroperitoneoscópico: Nuestra experiencia en 53 pacientes pediátricos. Luque Mialdea R, Martín-Crespo Izquierdo R, Diaz L, Fernández A, Morales D, Cebrián J. *Arch Esp Urol* 2006; 59: 799-803.
15. Luque Mialdea R, Martín-Crespo R. Laparoscopia en urología pediátrica. *Arch Esp Urol* 2002; 55 (6): 737-47.
16. Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children). Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (2): 293-7.
17. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (3): 418-26.
18. Park YH, Choi JY, Chung HS, Koo JW, Kim SY, Namgoong MK, Park YS, Yoo KH, Lee KY, Lee DY, Lee SJ, Lee JE, Chung WY, Hah TS, Cheong HI, Choi Y, Lee KS. Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test. *Pediatr Nephrol* 2005; (20): 1126-30.
19. Iseki K, Miyasato F, Uehara H, Tokuyama K, Toma S, Nishime K, Yoshi S, Shiohira Y, Oura T, Tozawa M, Fukiyama K. Outcome study of renal biopsy patients in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2004; 66 (3): 914-9.
20. Málaga Guerrero S, Santos Rodríguez F. Valor de la biopsia renal en Pediatría. *An Esp Pediatr* 1995; 43: 309-12.
21. Lee Y, Baek SY, Kim JH, Kim DS, Lee JS, Kim PK. Analysis of renal biopsies performed in children with abnormal findings in urinary mass screening. *Acta Paediatr* 2006; 95 (7): 849-53.
22. Camacho Díaz JA. Indicaciones de la biopsia renal en el síndrome nefrótico idiopático infantil. Resultados de una encuesta nacional. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (5): 413-7.
23. Kumar J, Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta RK. Histopathological spectrum of childhood nephrotic syndrome in Indian children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 657-60.
24. Filler G, Young E, Geier P, Carpenter B, Drukker A, Feber J. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (6): 1107-13.
25. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, Sheashaa H, Sabry A, Hassan R, Taha N, Hassan N, Sayed-Ahmad N, Sobh M. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephritic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (11): 2433-8.
26. Haas M. Thin glomerular basement membrane nephropathy: incidence in 3471 consecutive renal biopsies examined by electron microscopy. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130 (5): 699-706.
27. Rana K, Wang YY, Powell H, Jones C, McCredie D, Buzza M, Udawela M, Savage J. Persistent familial hematuria in children and the locus for thin basement membrane nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2005 (20):1729-37.
28. Lee HS, Lee MS, Lee SM, Lee SY, Lee ES, Lee EY, Park SY, Han JS, Kim S, Lee JS. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H S Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 342-8.
29. Dämico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000; 6: 227-37
30. Davin JC, Weening JJ. Henoch-Schonlein purpura nephritis: an update. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 689-95.
31. Halling SF, Soderberg MP, Berg UB. Henoch Schonlein nephritis: clinical findings related to renal function and morphology. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (1): 46-51.
32. Wong SN, Tse KC, Lee TL, Lee KW, Chim S, Lee KP, Wai-Po Chu R, et al. Lupus nephritis in Chinese children –a territory-wide cohort study in Hong Kong. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(8):1104-12.
33. Hagelberg S, Lee Y, Bargman J, Mah G, Schneider R, Laskin c; Eddy A, Gladman D, Urowitz M, Hebert D, Silverman E. Long-term followup of childhood lupus nephritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 2635-42.
34. Mittal B, Rennke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005; 14 (1): 1-8.