

Psicopatología del síndrome nefrótico idiopático en la edad pediátrica

P.J. Rodríguez Hernández^a, V. García Nieto^b, R. García Rodríguez^c,
V. Mahtani Chugani^d, M. Betancor Montesinos^e y G. Ramírez Santana^e

^aHospital de Día Infantil y Juvenil Diego Matías Guigou y Costa. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. ^bUnidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife. España. ^cInstituto de Psiquiatría. Londres. Reino Unido. ^dServicio de Planificación y Evaluación. Servicio Canario de Salud. Tenerife. España. ^eDepartamento de Metodología. Universidad de La Laguna. Tenerife. España.

Introducción

Se analiza la influencia de diferentes parámetros en la sintomatología psicológica de los niños afectados de síndrome nefrótico idiopático (SNI) y se compara dicha sintomatología con los síntomas mentales presentes en un grupo de niños sanos (grupo control).

Material y métodos

Se ha administrado el Cuestionario de Cualidades y Dificultades (SDQ) a una muestra de niños afectados de SNI ($n = 23$) y a un grupo control ($n = 38$). El SDQ se utiliza como instrumento de detección de alteraciones psicológicas infantiles. Comprende 5 escalas que evalúan síntomas emocionales, problemas de conducta, hiperactividad, problemas con compañeros y conducta prosocial. Así mismo, se calcula una escala total de dificultades que se obtiene de la suma de todas las escalas excepto la conducta prosocial. En el grupo de niños con SNI se ha tenido en cuenta el tipo de tratamiento, el sexo, la evolución de la enfermedad, la dosis de esteroides, el tiempo de evolución de la enfermedad y la gravedad del cuadro.

Resultados

Existen diferencias estadísticas en la comparación entre ambos grupos en las escalas de síntomas emocionales, problemas con compañeros y en la escala total de dificultades (más sintomatología en el grupo de SNI) ($p < 0,05$). En los niños con SNI se observa correlación positiva entre la escala total y el tiempo de evolución de la enfermedad.

Conclusiones

Existe un incremento de la sintomatología emocional y del comportamiento en el grupo experimental en comparación con el grupo control. El tiempo de evolución de la enfermedad es la única variable relacionada con la intensidad de los síntomas estudiados en los niños con SNI.

Palabras clave:

Cuestionario de Cualidades y Dificultades. Síndrome nefrótico. Trastorno psiquiátrico.

PSYCHOPATHOLOGY ASSOCIATED WITH IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME IN THE PEDIATRIC AGE GROUP

Aim

To analyze the influence of several variables in the genesis of psychological morbidity in children with idiopathic nephrotic syndrome (INS) as compared with healthy controls.

Methods

The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) was administered to children with INS ($n = 23$) and a control group of healthy children ($n = 38$). The SDQ is a well-known screening instrument for psychological/psychiatric morbidity in childhood. The questionnaire consists of five scales that evaluate emotional symptoms, behavioral problems, hyperactivity, peer problems and prosocial behavior. The total score is calculated by adding all the subscales except the prosocial behavior scale. In children with INS, type of treatment, sex, steroid dose, disease stage, disease duration, and prognosis (number of relapses/disease stage) were also noted.

Results

Statistically significant differences were found in two of the scales (emotional symptoms and peer problems), as well as in the total score in children with INS as compared with the control group ($p < 0.05$). A positive correlation was found between disease duration and total score in the INS group.

Correspondencia: Dr. P.J. Rodríguez Hernández.
Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria.
Ctra. del Rosario, s/n. 38010 Santa Cruz de Tenerife. España.
Correo electrónico: pedrojavierrodriguezherandez@yahoo.es

Recibido en diciembre de 2006.
Aceptado para su publicación en junio de 2007.

Conclusions

Emotional and behavioral problems were more frequent in children with INS. The only variable related to the severity of the symptoms studied in these children was disease duration.

Key words:

Strengths and difficulties questionnaire. Nephrotic syndrome. Psychiatric disorder.

INTRODUCCIÓN

En la literatura biomédica está documentada la relación entre las enfermedades crónicas y el incremento en el riesgo de padecer trastornos psicológicos y/o psiquiátricos¹⁻³. Existen diversos factores que intervienen en esta relación como la naturaleza de la enfermedad crónica o el estrés psicológico relacionado con la enfermedad (múltiples visitas al hospital, adaptación a un ritmo y a un estilo de vida distintos, exámenes complementarios invasivos, etc.). La detección precoz de la sintomatología psicológica y/o psiquiátrica es importante en estos casos. En el presente trabajo, se ha utilizado un cuestionario de cribado para la detección de posibles trastornos psicológicos y psiquiátricos en niños con síndrome nefrótico idiopático (SNI) y los resultados se han comparado con los obtenidos en un grupo control.

El SNI es un cuadro de origen inmunológico relacionado con un trastorno de los linfocitos T, caracterizado por proteinuria masiva, hipoproteinemia y edemas^{4,5}. Existen numerosos protocolos de tratamiento⁶⁻⁸. En general, en todos se administran dosis diarias elevadas de esteroides. Posteriormente, se pasa a un descenso progresivo de la dosis a días alternos. El curso evolutivo puede derivarse del comportamiento de la enfermedad en los primeros meses. Entre el 10 y el 20% se mantienen con proteinuria (corticorresistentes) y el resto presentan recaídas aisladas o múltiples. Los pacientes se etiquetan de corticodependencia si la recaída acontece durante el tratamiento en días alternos o antes de los 15 días transcurridos después de la retirada de los esteroides.

Se han descrito múltiples factores implicados en la génesis de los trastornos psicológicos que se desarrollan en el curso de las enfermedades crónicas en la infancia⁹, tal y como se ha descrito, por ejemplo, en la fibrosis quística o en la diabetes mellitus^{10,11}. Sin embargo, la literatura médica es escasa en relación con el SNI de la edad pediátrica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Sujetos y recogida de datos

La población incluida en el estudio está configurada por los niños afectados de SNI y en seguimiento en la Unidad de Nefrología Pediátrica de nuestro Hospital. Las figuras parentales de la muestra total seleccionada, cum-

plimentaron el Cuestionario de Cualidades y Dificultades (SDQ), como instrumento de *screening*. En el mismo período de tiempo y bajo las mismas condiciones experimentales, las figuras parentales del grupo control cumplieron el mismo cuestionario. En la valoración del grupo experimental se han tenido en cuenta diferentes variables que podrían condicionar la aparición de los trastornos mentales tales como el tipo de tratamiento (uso de esteroides y/o ciclosporina A), el sexo, la evolución de la enfermedad (representada por las tres opciones evolutivas: recaídas aisladas, corticorresistentes y corticodependientes), la dosis de esteroides, el tiempo de evolución de la enfermedad (desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el momento del estudio) y la gravedad del cuadro (cociente entre el número de recaídas y el tiempo de evolución de la enfermedad).

Instrumento de evaluación

El instrumento empleado para realizar el *screening* ha sido el SDQ¹². Este cuestionario detecta probables casos de trastornos mentales y del comportamiento en niños¹³. Consta de 25 ítems que se dividen en 5 escalas de 5 ítems cada una de ellas. Dichas escalas hacen referencia a síntomas emocionales, problemas de conducta, hiperactividad, problemas con compañeros y conducta positiva de socialización. Cada una de las 5 escalas se puede puntuar entre 0 y 10, después de las sumas de los resultados de los ítems que contienen cada una de ellas. La escala total de dificultades se puntúa entre 0 y 40, sumándose los resultados parciales de 4 de las 5 escalas, ya que la escala de conducta prosocial no interviene en la misma. La versión original (en inglés), se ha utilizado como método de detección en amplias muestras poblacionales, en estudios de doble fase, así como en muestras de alto y bajo riesgo, con el fin de realizar comparaciones y especificar las propiedades psicométricas más importantes^{14,15}. El SDQ ha sido validado en varios idiomas¹⁶⁻¹⁸, incluido el español¹⁹.

Análisis estadístico

Una vez recopilados los datos, se mecanizaron en una base de datos construida en Excel. Se usó el programa SPSS v.10 para el análisis estadístico. La comparación de medias se ha realizado mediante el test t de Student. Para establecer la relación entre variables cualitativas se ha utilizado la prueba exacta de Fisher. La relación entre variables cuantitativas se ha efectuado mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Se han considerado como estadísticamente significativos los niveles de probabilidad menores a 0,05.

RESULTADOS

Estadística descriptiva

Se estudiaron 23 pacientes afectados de SNI con una edad media de $9,48 \pm 3,06$ años, de los cuales 6 eran mu-

jeros y 17 varones. Además, se incluyeron 38 controles sanos, con una edad media de $9,28 \pm 2,85$ años, de los cuales 20 eran mujeres y 18 varones. La diferencia de edad entre los 2 grupos no presentó significación estadística.

La dosis de prednisona en el momento del estudio era de $4,02 \pm 7,02$ mg (rango: 0-25 mg), administrados a días alternos. Catorce de los niños no eran tratados con esteroides, aunque cuatro de ellos tomaban ciclosporina A. Cinco de los pacientes recibían prednisona (5-15 mg a días alternos) y los cuatro restantes prednisona (2,5-25 mg a días alternos) y ciclosporina A. La clasificación de los 23 pacientes afectados de síndrome nefrótico según su evolución, era la siguiente: tres corticorresistentes, 10 corticodependientes y otros 10 habían tenido recaídas aisladas. El período de evolución de la enfermedad fue de $5,71 \pm 3,61$ años (rango: 0,83-12 años). La relación entre el número de recaídas y el tiempo de evolución de la enfermedad, tomado como cociente de severidad del cuadro, fue de $0,87 \pm 0,82$ (rango: 0-3).

Resultados inferenciales

Los resultados de la comparación entre el grupo experimental y el grupo control, para las distintas escalas del SDQ, se muestran en la tabla 1. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las escalas de síntomas emocionales, escala de problemas con compañeros y escala de valoración global (escala total), lo que traduce una mayor anomalidad en el grupo experimental dentro de esas áreas.

El análisis de las distintas variables analizadas en el grupo experimental, mostró los siguientes resultados:

Tipo de tratamiento

Se constató que la diferencia entre los resultados obtenidos en el grupo de los pacientes tratados con esteroides y en los no tratados con esteroides, no presentaba significación estadística. Esto, se apreció en todas las escalas y en la escala total. Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes en tratamiento con ciclosporina y aquéllos sin ciclosporina.

Sexo y edad

No se comprobó significación estadística en las diferencias encontradas entre niños y niñas. Tampoco existió correlación entre la edad y los resultados del SDQ para todas las escalas.

Influencia de las variables asociadas a la enfermedad

Sólo se realizó la comparación entre pacientes con recaídas aisladas y los pacientes corticodependientes, ya que la muestra sólo contenía 3 pacientes corticorresistentes. Las diferencias obtenidas entre esas dos condiciones de evolución no fueron estadísticamente significativas para ninguna de las escalas. En el análisis de las varia-

TABLA 1. Media y desviación estándar del grupo SNI y del grupo control y nivel de significación para cada escala y la escala total

	Grupo SNI		Grupo control		p
	M	DE	M	DE	
Síntomas emocionales	4,34	2,74	2,78	2,01	0,023
Problemas de conducta	3,26	1,57	2,36	1,82	0,056
Hiperactividad	5,21	2,13	4,21	2,68	0,131
Problemas con compañeros	3,08	1,44	1,89	1,37	0,002
Conducta prosocial	7,95	1,89	8,28	1,39	0,434
Total	15,91	4,98	11,26	5,49	0,002

El rango de puntuación de las 5 escalas se sitúa entre 0 y 10. El de la escala total entre 0 y 40. Para la escala de síntomas emocionales, problemas de conducta, hiperactividad, problemas con compañeros y escala total, mayor puntuación significa mayor anomalidad. Para la escala de conducta prosocial, menor puntuación significa mayor anomalidad. Existen diferencias estadísticas ($p < 0,05$) en las escalas de síntomas emocionales, problemas con compañeros y en la escala total (mayor anomalidad en el grupo SNI).

SNI: síndrome nefrótico idiopático; M: media; DE: desviación estándar; p: nivel de significación.

bles cuantitativas, no se observó una correlación significativa de las escalas del SDQ con la dosis esteroidea ni con la gravedad del cuadro (índice de severidad). Únicamente, se observó una correlación directa entre la escala de valoración global y el tiempo total de evolución de la enfermedad ($r = 0,41$; $p < 0,05$).

DISCUSIÓN

En la literatura médica revisada existen escasos trabajos, previos a la presente investigación, que describan los problemas psicológicos y psiquiátricos subyacentes al síndrome nefrótico en la edad pediátrica. Los existentes hacen referencia al estudio de los aspectos psicopatológicos presentes en diversas enfermedades o trastornos crónicos entre los que se encuentra el síndrome nefrótico, reseñando diversas variables que intervienen en el proceso psicológico del niño y del adolescente afectado. Sin embargo, no hemos obtenido resultados positivos en la identificación de estudios que investiguen esta condición exclusivamente en niños con síndrome nefrótico. Los estudios relacionados con el presente, analizan distintos aspectos de la dinámica intrafamiliar asociados a la existencia de un niño afectado de síndrome nefrótico²⁰⁻²². Otros analizan los problemas psiquiátricos presentes en niños con enfermedad renal crónica aunque sin individualizar a los afectados de SNI^{23,24}.

Los resultados obtenidos en el estudio muestran que los pacientes afectados de SNI analizados en la serie, presentan particularidades psicológicas de distinta índole que los diferencian del grupo control. Los niños con SNI tienen mayor sintomatología emocional, más problemas con sus compañeros y más dificultades psicológicas globales. El análisis de las distintas variables que inciden so-

bre los niños afectados muestra que el tratamiento con esteroides o con ciclosporina, el sexo o la edad no influyen en los resultados. Tampoco influye la severidad del cuadro ni la evolución de la enfermedad, ya que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentan recaídas aisladas de la enfermedad y los que son corticodependientes.

El tiempo de evolución de la enfermedad es la única variable estudiada que puede ser causante de las diferencias obtenidas entre el grupo de niños con síndrome nefrótico y los controles sanos.

En el momento actual de conocimientos, no es posible ofrecer una explicación precisa de los resultados obtenidos. La ausencia de relación del uso de esteroides con los resultados obtenidos, nos obliga a intentar explicar de forma razonada los resultados obtenidos. Varios estudios han indicado que ciertas citocinas como la interleucina-2 (IL-2)²⁵⁻²⁸ y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)²⁹⁻³¹ están relacionadas, tanto en humanos como en animales de experimentación, con diversas alteraciones del comportamiento, en especial, con alteraciones de la esfera afectiva.

Como es conocido, se ha demostrado que las citocinas están involucradas en la patogénesis del SNI³²⁻³⁴. Aunque existen discrepancias, se han descrito niveles elevados de IL-2³⁵ y de TNF- α ³⁶ en el suero de pacientes con SNI sensible a esteroides durante las recaídas. Del mismo modo, se han observado niveles elevados tanto de IL-2^{32,33} como de TNF- α ^{33,36-38} en los sobrenadantes de cultivos de linfocitos T de niños con SNI en las recaídas. Incluso, también se han descrito niveles elevados de IL-2³⁹ y de TNF- α ³³ en los sobrenadantes de cultivos de linfocitos T durante las remisiones, aunque los niveles de ambas citocinas son normales en esas circunstancias^{36,40}.

Por tanto, según los datos expuestos, se puede establecer como hipótesis que la actividad de ciertas citocinas consecuencia de la activación de los linfocitos T, puede estar relacionada con la sintomatología emocional y comportamental encontrada en niños con SNI.

Los resultados de nuestro estudio son preliminares. Esto se debe a las dificultades metodológicas como el pequeño tamaño de la muestra o las diferencias entre la proporción entre niños y niñas del grupo experimental y el grupo control. La correlación entre la escala total de dificultades y el tiempo de evolución de la enfermedad parece plausible, aunque es preciso profundizar en el estudio de los resultados obtenidos en las restantes escalas, así como en el hipotético efecto de las interleucinas sobre la sintomatología psicológica de estos pacientes.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Profesor Robert Goodman, del Instituto de Psiquiatría de Londres, la colaboración prestada en la elaboración del presente artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Minuchin S, Baker L, Rosman L, Liebman R, Milman L, Todd TC. A conceptual model of psychosomatic illness in children: Family organization and family therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 1975;32:1031-8.
2. Suris JC, Michaud PA, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part 1: developmental issues. *Arch Dis Child*. 2004; 89:938-42.
3. Michaud PA, Suris JC, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part 2: Healthcare provision. *Arch Dis Child*. 2004; 89:943-9.
4. International Study of Kidney Disease in Children. Minimal change nephritic syndrome in children. *J Pediatr*. 1984;73: 497-505.
5. International Study of Kidney Disease in Children. Deaths during the first 5 to 15 years observation. *Pediatrics*. 1984;73: 497-501.
6. Brodehl J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children. *Clin Nephrol*. 1991;35 Suppl:8-15.
7. Wingen AM, Müller-Wiefel DE, Schärer K. Comparison of different regimens of prednisone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79:305-10.
8. Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ, Barratt TM. Long-term cyclosporin. A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:401-3.
9. Susman EJ, Dorm LD, Fletcher JC. Reasoning about illness in ill and healthy children and adolescents: Cognitive and emotional developmental aspects. *J Dev Behav Pediatr*. 1987;8:266-73.
10. Hanson SL, Pichert JW. Perceived stress and diabetic control in adolescents. *Health Psychol*. 1986;5:439-52.
11. Smith MS, Gad MT, O'Grady L. Psychosocial functioning, life change and clinical status in adolescents with cystic fibrosis. *J Adolesc Health Care*. 1983;4:230-4.
12. Goodman R. Psychometric properties of the Strengths and Difficulties Questionnaire. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:1337-45.
13. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: A research note. *J Child Psychol Psychiatr*. 1997;38:581-6.
14. Goodman R, Scott S. Comparing the Strengths and Difficulties Questionnaire and the Child Behavior Checklist: Is small beautiful? *J Abnorm Child Psychol*. 1999;27:17-24.
15. Goodman R, Ford T, Simmons H, Gatward R, Meltzer H. Using the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) to screen for child psychiatric disorders in a community sample. *Br J Psychiatry*. 2000;177:534-9.
16. Smedje H, Broman JE, Hetta J, Knorrning AL. Psychometric properties of a Swedish version of the "Strengths and Difficulties Questionnaire". *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1999;8:63-70.
17. Klasen H, Woerner W, Wolke D, Meyer R, Overmeyer S, Kaschnitz W, et al. Comparing the German versions of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ-Deu) and the Child Behavior Checklist. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000;9: 271-6.
18. Koskelainen M, Sourander A, Kaljonen A. The Strengths and Difficulties Questionnaire among Finnish school-aged children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000;9:277-84.
19. García P, Goodman R, Mazaria J, Torres A, Rodríguez-Sacristán J, Hervás A, et al. El Cuestionario de Capacidades y Dificultades. *Rev Psiquiatría Infanto-Juvenil*. 2000;1:12-7.
20. Soliday E, Lande MB. Family structure and the course of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2002;17: 41-4.

21. Soliday E, Kool E, Lande MB. Family environment, child behaviour, and medical indicators children with kidney disease. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2001;31:279-95.
22. Naidoo LR, Moodley TY, Coovadia HM, Adhikari M. Neural deficits, intelligence, maladjustment and family response in children with the nephritic syndrome. *S Afr Med J.* 1987;71:9-10.
23. Madden SJ, Ledermann SE, Guerrero-Blanco M, Bruce M, Trompeter RS. Cognitive and psychosocial outcome of infants dialysed in infancy. *Child Care Health Dev.* 2003;29:55-61.
24. Madden SJ, Hastings RP, Van 't Hoff W. Psychological adjustment in children with end stage renal disease: The impact of maternal stress and coping. *Child Care Health Dev.* 2002;28:323-30.
25. Zalzman S, Murray L, Dyck DG, Greenberg, Nance DM. Interleukin-2 and -6 induce behavioral-activating effects in mice. *Brain Res.* 1998;811:111-21.
26. Sudom K, Turrin NP, Hayley S, Anisman, H. Influence of chronic interleukin-2 infusion and stressors on sickness behaviours and neurochemical change in mice. *Neuroimmunomodulation.* 2004;11:341-50.
27. Suárez EC, Lewis JG, Krishnan RR, Young KH. Enhanced expression of cytokines and chemokines by blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide stimulation are associated with hostility and severity of depressive symptoms in healthy women. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29:1119-28.
28. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: A neuroimmune response to activation of innate immunity. *Eur J Pharmacol.* 2004;5:399-411.
29. Suarez EC, Lewis JG, Kuhn C. The relation of aggression, hostility, and anger to lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor (TNF)-alpha by blood monocytes from normal men. *Brain Behav Immun.* 2002;16:675-84.
30. Anisman H, Merali Z, Poulter MO, Hayley S. Cytokines as a precipitant of depressive illness: Animal and human studies. *Curr Pharm Des.* 2005;11:963-72.
31. Simen BB, Duman CH, Simen AA, Duman RS. TNFalpha signaling in depression and anxiety: Behavioral consequences of individual receptor targeting. *Biol Psychiatry.* 2006;59:775-85.
32. Saxena S, Mittal A, Andar A. Pattern of interleukins in minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Nephron.* 1993;65:56-61.
33. Lama G, Luongo I, Tirino G, Borriello A, Carangio C, Salsano ME. T-lymphocyte populations and cytokines in childhood nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:958-65.
34. Araya CE, Wasserfall CH, Brusko TM, Mu W, Segal MS, Johnson RJ, et al. A case of unfulfilled expectations. Cytokines in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:603-10.
35. Daniel V, Trautmann Y, Konrad M, Nayir A, Scharer K. T-lymphocyte populations, cytokines and other growth factors in serum and urine of children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 1997;47:289-97.
36. Bustos C, González E, Muley R, Alonso JL, Egado J. Increase of tumour necrosis factor alpha synthesis and gene expression in peripheral blood mononuclear cells of children with idiopathic nephrotic syndrome. *Eur J Clin Invest.* 1994;24:799-805.
37. Suranyi MG, Guasch A, Hall BM, Myers BD. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in the nephrotic syndrome in humans. *Am J Kidney Dis.* 1993;21:251-9.
38. Bakr A, Shokeir M, El-Chenawi F, El-Husseni F, Abdel.Rahman A, El-Ashry. Tumor necrosis factor-alpha production from mononuclear cells in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:516-20.
39. Stachowski J, Barth C, Michalkiewicz J, Krynicki T, Jarmolinski T, Runowski D, et al. Th1/Th2 balance and CD45-positive T cell subsets in primary nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:779-85.
40. Shimoyama H, Nakajima M, Naka H, Maruhashi Y, Akazawa H, Ueda T, et al. Up-regulation of interleukin-2 mRNA in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:1115-21.